

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 642 265**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.01.2014 PCT/US2014/010937**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.07.2014 WO14110296**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.01.2014 E 14701647 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2017 EP 2943493**

54 Título: **Compuestos terapéuticos para el tratamiento de infecciones virales**

30 Prioridad:

09.01.2013 US 201361750759 P

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

16.11.2017

73 Titular/es:

**GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404, US**

72 Inventor/es:

**BONDY, STEVEN, S.;
CANNIZZARO, CARINA, E.;
CHOU, CHIEN-HUNG;
HU, YUNFENG, ERIC;
LINK, JOHN, O.;
LIU, QI;
SCHROEDER, SCOTT, D.;
TSE, WINSTON, C. y
ZHANG, JENNIFER, R.**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 642 265 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).

Compuestos terapéuticos para el tratamiento de infecciones virales

Descripción

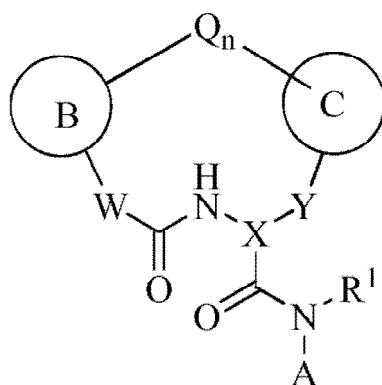
5 FONDO

Los virus de ARN de cadena individual positiva que comprenden la familia *Retroviridae* incluyen los de la subfamilia *orthoretrovirinae* y géneros *alfaretrovirus*, *betaretrovirus*, *gamaretrovirus*, *deltaretrovirus*, *epsilonretrovirus*, *lentivirus* y *spumavirus* que causan muchas enfermedades humanas y animales. Entre los *lentivirus*, la infección VIH-1 en seres humanos conduce a la depleción de las células T cooperadoras y la disfunción inmune, la producción de la inmunodeficiencia y la vulnerabilidad a las infecciones oportunistas. El tratamiento de las infecciones por VIH-1 con terapias antirretrovirales altamente activas (HAART) ha demostrado ser eficaz para reducir la carga viral y retardar significativamente la progresión de la enfermedad (Hammer, SM, et al., JAMA 2008, 300: 555-570). Sin embargo, estos tratamientos conducen a la aparición de cepas de VIH que son resistentes a las terapias actuales (Taiwo, B., International Journal of Infectious Diseases 2009, 13: 552-559; Smith, RJ, et al., Science 2010, 327: 697 - 701). Por lo tanto, existe una necesidad urgente de descubrir nuevos agentes antirretrovirales que sean activos contra las nuevas variantes del VIH resistentes a los fármacos.

El documento WO 2009/010804 A1 describe compuestos macrocíclicos útiles como inhibidores de proteasas virales.

RESUMEN

Proporcionados en este documento son compuestos útiles para el tratamiento de una infección viral. Una realización proporciona un compuesto de fórmula I:



I

donde:

A es arilo, heteroarilo, heterociclo, arilo (C₁-C₄) alquilo o heteroarilo (C₁-C₄) alquilo- en el que cualquier arilo, heteroarilo, heterociclo, arilo (C₁-C₄) alquilo o heteroarilo (C₁-C₄) alquilo de A está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹ (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5);

B es arilo o heteroarilo, donde cualquier arilo o heteroarilo de B está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z² (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5), y en el que Q y W están conectados a átomos del anillo adyacentes de B;

C es fenilo, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros, en donde cualquier fenilo, heteroarilo de 5 miembros o 6 miembros de heteroarilo de C está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z³ (por ejemplo 1, 2, 3 o 4), y donde Q e Y están conectados a átomos de anillo adyacentes de C, o Q e Y están conectados al primer y tercer átomo de tres átomos de anillo consecutivos de C;

cada Q se selecciona independientemente de -C(R^{2a})₂-, -O-, -NR^{1a}-, -S-, -C(=O)-, -S(=O)- y -S(=O)₂-, o dos grupos Q adyacentes tomados juntos pueden ser -C R^{2b}=CR^{2b}-;

W es -CH₂-;

X es CH o N;

Y es -CH₂-;

n 1,2,3,4 o 5;

R¹ se selecciona de (C₁-C₆) alquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₃-C₇) carbociclo (C₁-C₆) alquilo, arilo (C₁-C₆) alquilo- y heteroarilo (C₁-C₆) alquilo;

R^{1a} es H o (C₁-C₄) alquilo, cada R^{2a} es independientemente H, alquilo de halógeno o (C₁-C₄), y cada R^{2b} es

- independientemente H o (C₁-C₄) alquilo, o un R^{2a} junto con un grupo Q adyacente forma un carbociclo de tres miembros;
- 5 cada Z¹ se selecciona independientemente entre (C₁-C₄) alquilo, (C₂-C₄) alquenoilo, (C₂-C₄) alquinilo, halógeno, -CN, -OR_{n1}, -OC(O)R_{p1}, -OC(O)NR_{q1}R_{r1}, -SR_{n1}, -S(O)R_{p1}, -S(O)₂OH, -S(O)₂R_{p1}, -S(O)₂NR_{q1}R_{r1}, -NR_{q1}R_{r1}, -NR_{n1}COR_{p1}, NR_{n1}CO₂R_{p1}, -NR_{n1}CONR_{q1}R_{r1}, -NR_{n1}S(O)₂R_{p1}, -NR_{n1}S(O)₂OR_{p1}, -NR_{n1}S(O)₂NR_{q1}R_{r1}, NO₂, -C(O)R_{n1}, -C(O)OR_{n1}, y -C(O)NR_{q1}R_{r1}, en el que cualquier (C₁-C₄) alquilo, (C₂-C₄) alquenoilo o (C₂-C₄) alquinilo de Z¹ opcionalmente se sustituye con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^{1a};
- 10 cada Z^{1a} se selecciona independientemente de halógeno, -CN, -OR_{n2}, -OC(O)R_{p2}, -OC(O)NR_{q2}R_{r2}, -SR_{n2}, -S(O)R_{p2}, -S(O)₂OH, -S(O)₂R_{p2}, -S(O)₂NR_{q2}R_{r2}, -NR_{q2}R_{r2}, -NR_{n2}COR_{n2}, -NR_{n2}CO₂R_{p2}, -NR_{n2}CONR_{q2}R_{r2}, -NR_{n2}S(O)₂R_{p2}, -NR_{n2}S(O)₂OR_{p2}, -NR_{n2}S(O)₂NR_{q2}R_{r2}, NO₂, -C(O)R_{n2}, -C(O)OR_{n2} y -C(O)NR_{q2}R_{r2};
- 15 cada Z^{1b} se selecciona independientemente de (C₁-C₄) alquilo, (C₂-C₄) alquenoilo y (C₂-C₄) alquinilo;
- 20 cada R_{n1} se selecciona independientemente de H, (C₁-C₄) alquilo, (C₂-C₄) alquenoilo, (C₂-C₄) alquinilo, en el que cualquier alquilo (C₁-C₄) alquilo, (C₂-C₄) alquenoilo o (C₂-C₄) alquinilo de R_{n1} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^{1a} (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5); cada R_{p1} se selecciona independientemente a partir de (C₁-C₄) alquilo, (C₁-C₄) haloalquilo, (C₂-C₄) alquinilo, (C₂-C₄) alquinilo en el que cualquier (C₁-C₄) alquilo, (C₂-C₄) alquenoilo o (C₂-C₄) alquinilo de R_{p1} está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^{1a};
- 25 R_{q1} y R_{r1} se seleccionan cada uno independientemente entre H, (C₁-C₄) alquilo, (C₂-C₄) alquenoilo, (C₂-C₄) alquinilo, en el que cualquier (C₁-C₄) alquilo, (C₂-C₄) alquenoilo o (C₂-C₄) alquinilo de R_{q1} o R_{r1} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^{1a} (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5), o R_{q1} y R_{r1} junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros, en el que el heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más grupos de Z^{1a} o Z^{1b} (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5);
- 30 cada R_{n2} se selecciona independientemente de H, (C₁-C₄) alquilo, (C₂-C₄) alquenoilo, (C₂-C₄) alquinilo, (C₁-C₄) haloalquilo y (C₁-C₄) heteroalquilo;
- 35 cada R_{p2} se selecciona independientemente a partir de (C₁-C₄) alquilo, (C₂-C₄) alquenoilo, (C₂-C₄) alquinilo, (C₁-C₄) haloalquilo y (C₁-C₄) heteroalquilo;
- 40 R_{q2} y R_{r2} se seleccionan cada uno independientemente entre H, (C₁-C₄) alquilo, (C₂-C₄) alquenoilo, (C₂-C₄) alquinilo, (C₁-C₄) haloalquilo y (C₁-C₄) heteroalquilo, o R_{q2} y R_{r2} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros;
- 45 cada Z² se selecciona independientemente a partir de (C₁-C₄) alquilo, (C₂-C₄) alquenoilo, (C₂-C₄) alquinilo, halógeno, -CN, -OR_{n3}, -OC(O)R_{p3}, -OC(O)NR_{q3}R_{r3}, -SR_{n3}, -S(O)R_{p3}, -S(O)₂OH, -S(O)₂R_{p3}, -S(O)₂NR_{q3}R_{r3}, -NR_{q3}R_{r3}, -NR_{n3}COR_{p3}, -NR_{n3}CO₂R_{p3}, -NR_{n3}CONR_{q3}R_{r3}, -NR_{n3}S(O)₂R_{p3}, -NR_{n3}S(O)₂OR_{p3}, -NR_{n3}S(O)₂NR_{q3}R_{r3}, NO₂, -C(O)R_{n3}, -C(O)OR_{n3} y -C(O)NR_{q3}R_{r3}, en donde cualquier donde cualquier (C₁-C₄) alquilo, (C₂-C₄) alquenoilo o (C₂-C₄) alquinilo de Z² está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^{2a};
- 50 cada Z^{2a} se selecciona independientemente de halógeno, -CN, -OR_{n4}, -OC(O)R_{p4}, -OC(O)NR_{q4}R_{r4}, -SR_{n4}, -S(O)R_{p4}, -S(O)₂OH, -S(O)₂R_{p4}, -S(O)₂NR_{q4}R_{r4}, -NR_{q4}R_{r4}, -NR_{n4}COR_{p4}, -NR_{n4}CO₂R_{p4}, -NR_{n4}CONR_{q4}R_{r4}, -NR_{n4}S(O)₂R_{p4}, -NR_{n4}S(O)₂OR_{p4}, -NR_{n4}S(O)₂NR_{q4}R_{r4}, NO₂, -C(O)R_{n4}, -C(O)OR_{n4} y -C(O)NR_{q4}R_{r4};
- 55 cada Z^{2b} se selecciona independientemente a partir de (C₁-C₄) alquilo, (C₂-C₄) alquenoilo y (C₂-C₄) alquinilo;
- 60 cada R_{n3} se selecciona independientemente de H, (C₁-C₄) alquilo, (C₂-C₄) alquenoilo, (C₂-C₄) alquinilo, en el que cualquier alquilo (C₁-C₄) alquilo, (C₂-C₄) alquenoilo o (C₂-C₄) alquinilo de R_{n3} está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^{2a}; cada R_{p3} se selecciona independientemente a partir de (C₁-C₄) alquilo, (C₁-C₄) haloalquilo, (C₂-C₄) alquinilo, (C₂-C₄) alquinilo, en el que cualquier alquilo (C₁-C₄) alquilo, (C₂-C₄) alquenoilo o (C₂-C₄) alquinilo de R_{p3} está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^{2a};
- 65 R_{q3} y R_{r3} se seleccionan cada uno independientemente entre H, (C₁-C₄) alquilo, (C₂-C₄) alquenoilo, (C₂-C₄) alquinilo, en el que cualquier (C₁-C₄) alquilo, (C₂-C₄) alquenoilo o (C₂-C₄) alquinilo de R_{q3} o R_{r3} está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^{2a}, o R_{q3} y R_{r3} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros, en el que el heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^{2a} o Z^{2b};
- 60 cada R_{n4} se selecciona independientemente de H, (C₁-C₄) alquilo, (C₂-C₄) alquenoilo, (C₂-C₄) alquinilo (C₃-C₇) carbociclo, heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, (C₁-C₄) haloalquilo y (C₁-C₄) heteroalquilo;
- 65 cada R_{p4} se selecciona independientemente a partir de (C₁-C₄) alquilo, (C₂-C₄) alquenoilo, (C₂-C₄) alquinilo, (C₃-C₇) carbociclo, heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, (C₁-C₄) haloalquilo y (C₁-C₄) heteroalquilo;
- 70 R_{q4} y R_{r4} se seleccionan cada uno independientemente entre H, (C₁-C₄) alquilo, (C₂-C₄) alquenoilo, (C₂-C₄) alquinilo, (C₃-C₇) carbociclo, heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, (C₁-C₄) haloalquilo y (C₁-C₄) heteroalquilo, o R_{q4} y R_{r4} con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5, 6 o de 7 miembros;
- 75 cada Z³ se selecciona independientemente a partir de (C₁-C₄) alquilo, halógeno, -CN, -OR_{n5}, -NR_{n5}COR_{p5}, -C(O)R_{n5}, y -C(O)NR_{q5}R_{r5};
- 80 cada R_{n5} se selecciona independientemente de H, (C₁-C₄) alquilo, (C₁-C₄) haloalquilo y (C₁-C₄) heteroalquilo;
- 85 cada R_{p5} se selecciona independientemente a partir de (C₁-C₄) alquilo, (C₂-C₄) alquenoilo, (C₂-C₄) alquinilo, (C₁-C₄) haloalquilo y (C₁-C₄) heteroalquilo; y
- 90 R_{q5} y R_{r5} se seleccionan cada uno independientemente entre H, (C₁-C₄) alquilo, (C₂-C₄) alquenoilo, (C₂-C₄) alquinilo, (C₁-C₄) haloalquilo y (C₁-C₄) heteroalquilo, o R_{q5} y R_{r5} junto con el nitrógeno al que están unidos forman

un 5, 6 o 7 heterociclo miembros;
o una sal del mismo. En ciertas realizaciones, una sal es una sal farmacéuticamente aceptable.

5 Una forma de realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 Una realización proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en compuestos inhibidores de proteasa del VIH, inhibidores de VIH no nucleósido de transcriptasa inversa, inhibidores nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores nucleotídicos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, inhibidores de la polimerización de la cápside y otros fármacos para el tratamiento del VIH. El uso en un método para tratar una infección por VIH en un mamífero (por ejemplo, un ser humano). [0006] Una realización proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en terapia médica (por ejemplo, para su uso en el tratamiento de una infección viral *Retroviridae* (por ejemplo, una infección viral VIH) o la proliferación del virus VIH o SIDA o retrasar la aparición de síntomas de SIDA o ARC en un mamífero (por ejemplo, un ser humano)).

20 Una realización proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en la fabricación de un medicamento para tratar una infección viral *Retroviridae* (por ejemplo, una infección viral VIH) o la proliferación del virus VIH o el SIDA o retrasa el inicio del SIDA o los síntomas de ARC en un mamífero (por ejemplo, un ser humano).

25 Una realización proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de la proliferación de un virus de *Retroviridae*, un virus VIH o el SIDA o para uso en el tratamiento terapéutico de retrasar el inicio del SIDA o síntomas de ARC.

30 Una realización proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por el virus *Retroviridae* (por ejemplo, una infección por el virus VIH).

35 Los procesos y compuestos intermedios que son útiles para preparar compuestos de fórmula I o sales de los mismos también se describen en el presente documento. En ciertas realizaciones, una sal es una sal farmacéuticamente aceptable.

40 Otros ejemplos de realización, objetos, características y ventajas se expondrán en la descripción detallada de las formas de realización que sigue, y en parte serán evidentes a partir de la descripción, o pueden aprenderse por la práctica, de la invención reivindicada. Estos objetos y ventajas se realizarán y alcanzarán mediante los procedimientos y composiciones particularmente señaladas en la descripción y las reivindicaciones de la presente memoria. El resumen anterior se ha hecho con el entendimiento de que debe considerarse como una breve sinopsis general de algunas de las realizaciones descritas en la presente memoria, se proporciona únicamente para el beneficio y la conveniencia del lector y no pretende limitar de ninguna manera el alcance o rango de equivalentes, a los que las reivindicaciones adjuntas tienen derecho legalmente.

45 DESCRIPCIÓN DETALLADA

50 Aunque la presente invención es capaz de ser incorporada en diversas formas, la descripción siguiente de varias realizaciones se hace con el entendimiento de que la presente descripción ha de ser considerada como una ejemplificación de la materia reivindicada, y no se pretende limitar las reivindicaciones adjuntas a las realizaciones específicas ilustradas. Los encabezamientos utilizados a lo largo de esta descripción se proporcionan por conveniencia solamente y no se deben interpretar para limitar las reivindicaciones de ninguna manera. Las realizaciones ilustradas bajo cualquier encabezamiento pueden combinarse con realizaciones ilustradas bajo cualquier otra partida.

55 Definiciones

A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos y frases como se usan en el presente documento se pretende que tengan los siguientes significados:

60 Cuando los nombres comerciales se utilizan en el presente documento, los solicitantes pretenden incluir de manera independiente el producto nombre comercial y el ingrediente farmacéutico activo del producto nombre comercial.

65 "Alquilo" es un hidrocarburo saturado lineal o ramificado. Por ejemplo, un grupo alquilo que puede tener de 1 a 8 átomos de carbono (es decir, (C₁-C₈) alquilo) o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, (C₁-C₆) alquilo) o de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo adecuados incluyen, pero no se limitan a metilo (Me, -CH₃), etilo (Et,

-CH₂CH₃), 1-propilo (*n*-Pr, *n*-propilo, -CH₂-CH₂CH₃), 2-propilo (*i*-Pr, *i*-propilo, -CH(CH₃)₂), 1-butilo (*n*-Bu, *n*-butilo, -CH₂-CH₂CH₂CH₃), 2-metilo-1-propilo (*i*-Bu, *i*-butilo, -CH₂-CH(CH₃)₂), 2-butilo (*s*-Bu, *s*-butilo, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metilo-2-propilo (*t*-Bu, *t*-butilo, -C(CH₃)₃), 1-pentilo (*n*-pentilo, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metilo-2-butilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metilo-2-butilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metilo-1-butilo (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metilo-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metilo-2-pentilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metilo-2-pentilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metilo-2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metilo-3-pentilo (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metilo-3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetilo-2-butilo (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetilo-2-butilo (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), y octilo (-C(CH₂)₇CH₃).

"Alquenilo" es un hidrocarburo lineal o ramificado con al menos un sitio de insaturación, por ejemplo un carbono-carbono, *sp*² doble enlace. Por ejemplo, un grupo alquenilo que puede tener de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, C₂-C₈ alquenilo), o de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, C₂-C₆ alquenilo). Los ejemplos de grupos alquenilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, etileno o vinilo (-CH = CH₂), alilo (-CH₂CH = CH₂) y 5-hexenilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH = CH₂).

"Alquinilo" es un hidrocarburo lineal o ramificado con al menos un sitio de insaturación, es decir, un carbono-carbono, *sp* enlace triple. Por ejemplo, un grupo alquinilo que puede tener de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, C₂-C₈ alquino), o 2 a 6 átomos de carbono (es decir, C₂-C₆ alquinilo). Los ejemplos de grupos alquinilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetilénico (-C ≡ CH), propargilo (-CH₂C ≡ CH), y similares.

El término "halo" o "halógeno" tal como se usa en la presente memoria se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo.

El término "haloalquilo" tal como se usa en la presente memoria se refiere a un alquilo como se define en la presente, en el que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen cada uno por un sustituyente halo. Por ejemplo, un (C₁-C₆) haloalquilo es un (C₁-C₆) alquilo en el que uno o más de los átomos de hidrógeno han sido reemplazados por un sustituyente halo. Dicho intervalo incluye un sustituyente halo en el grupo alquilo para completar la halogenación del grupo alquilo.

El término "heteroalquilo", como se usa aquí se refiere a un alquilo como se define en la presente, en donde uno o más de los átomos de carbono del alquilo están reemplazados por un O, S, o NR_q, (o si se sustituye el átomo de carbono es un carbono terminal con un OH, SH o NR_{q2}) en la que cada R_q es independientemente H o (C₁-C₆) alquilo.

El término "arilo" tal como se utiliza aquí se refiere a un todo anillo aromático de carbono simple o múltiple condensa todos los sistemas de anillo de carbono en el que al menos uno de los anillos es aromático. Por ejemplo, un grupo arilo puede tener 6 a 20 átomos de carbono, 6 a 14 átomos de carbono o 6 a 12 átomos de carbono. Arilo incluye un radical fenilo. Arilo también incluye múltiples sistemas de anillos condensados (por ejemplo, sistemas de anillos que comprenden 2, 3 ó 4 anillos) que tienen de 9 a 20 átomos de carbono en los que al menos un anillo es aromático y en el que los otros anillos pueden ser aromáticos o no aromáticos (es decir, carbociclo). Dichos sistemas de anillos condensados múltiples pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2 ó 3) grupos oxo en cualquier porción de carbociclo del sistema de anillo condensado múltiple. Los anillos del sistema de anillos condensados múltiples pueden conectarse entre sí a través de enlaces fusionados, espiró y puenteados cuando se permiten por requisitos de valencia. Debe entenderse que el punto de unión de un sistema de anillos condensados múltiples, como se ha definido anteriormente, puede estar en cualquier posición del sistema de anillos que incluya una porción aromática o carbociclo del anillo. Los grupos de arilo típicos incluyen, pero no se limitan a, fenilo, indenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, antraceno y similares.

"Aralalquilo" se refiere a un radical alquilo como se ha definido aquí en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono se sustituye con un radical arilo como se describe en el presente documento (es decir, un resto arilo-alquilo). El grupo alquilo del "aralalquilo" es típicamente de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, arilo (C₁-C₆) alquilo). Los grupos de aralalquilo incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, 1-fenilpropan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo y similares.

El término "heteroarilo" tal como se utiliza aquí se refiere a un único anillo aromático que tiene al menos un átomo distinto de carbono en el anillo, en el que el átomo se selecciona del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre; el término también incluye múltiples sistemas de anillos condensados que tienen al menos uno de tales anillos aromáticos, cuyos sistemas de anillos condensados múltiples se describen adicionalmente a continuación. Por lo tanto, el término incluye anillos aromáticos únicos de aproximadamente 1 a 6 átomos de carbono y aproximadamente 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre en los anillos. Los átomos de azufre y nitrógeno también pueden estar presentes en una forma oxidada siempre que el anillo sea aromático. Tales anillos incluyen pero no se limitan a piridilo, pirimidinilo, oxazolilo o furilo. El término también incluye múltiples sistemas de anillos condensados (por ejemplo, sistemas de anillos que comprenden 2, 3 ó 4 anillos) en los que un grupo heteroarilo, tal como se ha definido anteriormente, puede condensarse con uno o más anillos seleccionados entre heteroarilos (para formar por ejemplo un naftiridinilo tal como 1,8-naftiridinilo),

heterociclos (para formar por ejemplo un 1,2,3,4-tetrahidro-naftiridinilo tal como 1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridinilo), carbociclos (para formar por ejemplo 5, 6,7,8 - tetrahidroquinolilo) y arilos (para formar por ejemplo indazolilo) para formar el sistema de anillos condensados múltiples. Así, un heteroarilo (un solo anillo aromático o sistema de anillos condensados múltiples) tiene aproximadamente 1-20 átomos de carbono y aproximadamente 1-6 heteroátomos dentro del anillo heteroarílico. Dichos sistemas de anillos condensados múltiples pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4) grupos oxo en las porciones de carbociclo o heterociclo del anillo condensado. Los anillos del sistema de anillos condensados múltiples pueden conectarse entre sí a través de enlaces fusionados, espiro y puenteados cuando se permiten por requisitos de valencia. Debe entenderse que los anillos individuales del sistema de anillos condensados múltiples pueden conectarse en cualquier orden entre sí. También debe entenderse que el punto de unión de un sistema de anillos condensados múltiples (tal como se ha definido anteriormente para un heteroarilo) puede estar en cualquier posición del sistema de anillos condensados múltiples que incluye una porción de heteroarilo, heterociclo, arilo o carbociclo de los múltiples condensados y en cualquier átomo adecuado del sistema de anillos condensados múltiples que incluye un átomo de carbono y un heteroátomo (por ejemplo, un nitrógeno). Ejemplos de heteroarillos incluyen piridilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo, tienilo, indolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, furilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, indazolilo, quinoxalilo, quinazolilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo benzofuranilo, bencimidazolilo y tianafteñilo.

El término "heterociclilo" o "heterociclo", como se usa aquí, se refiere a un anillo saturado o parcialmente insaturado individual que tiene al menos un átomo distinto de carbono en el anillo, en el que el átomo se selecciona del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre; el término también incluye múltiples sistemas de anillos condensados que tienen al menos uno de tales anillos saturados o parcialmente insaturados, cuyos múltiples sistemas de anillos condensados se describen adicionalmente a continuación. Por lo tanto, el término incluye anillos saturados o parcialmente insaturados (por ejemplo, anillos de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros) de aproximadamente 1 a 6 átomos de carbono y de aproximadamente 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre en el anillo. El anillo puede estar sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 ó 3) grupos oxo y los átomos de azufre y nitrógeno también pueden estar presentes en sus formas oxidadas. Tales anillos incluyen, pero no se limitan a, azetidínilo, tetrahidrofuranilo o piperidinilo. El término heterociclo también incluye múltiples sistemas de anillos condensados (por ejemplo, sistemas de anillos que comprenden 2, 3 ó 4 anillos) en los que un único anillo heterocíclico (como se ha definido anteriormente) puede condensarse con uno o más grupos seleccionados de heterociclos (para formar por ejemplo un decahidronaftiridinilo), carbociclos (para formar por ejemplo un decahidroquinolilo) y arilos para formar el sistema de anillos condensados múltiples. De este modo, un heterociclo (un solo anillo saturado o único insaturado parcialmente o sistema de anillo condensado múltiple) tiene aproximadamente 2-20 átomos de carbono y 1-6 heteroátomos dentro del anillo heterocíclico. Tales sistemas de anillos condensados múltiples pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4) grupos oxo en las porciones de carbociclo o heterociclo del anillo condensado múltiple. Los anillos del sistema de anillos condensados múltiples pueden conectarse entre sí a través de enlaces fusionados, espiro y puenteados cuando se permiten por requisitos de valencia. Debe entenderse que los anillos individuales del sistema de anillos condensados múltiples pueden conectarse en cualquier orden entre sí. También debe entenderse que el punto de unión de un sistema de anillos condensados múltiples (tal como se ha definido anteriormente para un heterociclo) puede estar en cualquier posición del sistema de anillos condensados múltiples que incluye una porción heterocíclica, arilo o carbociclo del anillo. También debe entenderse que el punto de unión para un sistema de anillo condensado heterociclo o heterociclo múltiple puede estar en cualquier átomo adecuado del sistema de anillo condensado múltiple heterociclo o heterociclo incluyendo un átomo de carbono y un heteroátomo (por ejemplo, un nitrógeno). Ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, aziridinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrooxazolilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopianilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, benzoxazinilo, dihidrooxazolilo, cromanilo, 1,2-dihidropiridinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 1,3-benzodioxolilo y 1,4-benzodioxanilo.

"Heteroarilalquilo" se refiere a un radical alquilo como se ha definido aquí en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono se sustituye con un radical heteroarilo como se describe en el presente documento (es decir, un resto heteroarilo-alquilo). El grupo alquilo del "heteroarilalquilo" es típicamente de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, heteroarilo (C₁-C₆) alquilo). Los grupos heteroarilalquilo incluyen, pero no se limitan a heteroarilo-CH₂-, heteroarilo-CH(CH₃)-, heteroarilo-CH₂CH₂-, 2-(heteroarilo)etan-1-ilo, y similares, en el que el "heteroarilo" incluye cualquiera de los grupos de heteroarilo descritos anteriormente. Un experto en la técnica comprenderá también que el grupo heteroarilo puede estar unido a la porción alquilo del heteroarilalquilo por medio de un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable. Ejemplos de heteroarilalquils incluyen a modo de ejemplo y no de limitación heteroarilos de 5 miembros con azufre, oxígeno y/o nitrógeno, tales como tiazolilmetilo, 2-tiazoliletan-1-ilo, imidazolilmetilo, oxazolilmetilo, tiadiazolilmetilo, etc., oxígeno y/o nitrógeno, tales como piridinilmetilo, piridizilmetilo, pirimidilmetilo, pirazinilmetilo, etc.

"Heterociclilalquilo" se refiere a un radical alquilo como se ha definido aquí en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono se sustituye con un radical heterociclilo como se describe en el presente documento (es decir, un resto heterociclilo-alquilo). El grupo alquilo del "heterociclilalquilo" es típicamente de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, heterociclilo (C₁-C₆) alquilo). Grupos de heterociclilalquilo típicos incluyen, pero no se

limitan a heterociclilo-CH₂-, heterociclilo-CH(CH₃)-, heterociclilo-CH₂CH₂-, 2-(heterociclilo)etan-1-ilo, y similares, en el que la porción "heterociclilo" incluye cualquiera de los grupos heterociclilo descritos anteriormente. Un experto en la técnica comprenderá también que el grupo heterociclilo puede estar unido a la porción de alquilo del heterociclilalquilo por medio de un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable. Ejemplos de heterociclilalquilos incluyen a modo de ejemplo y no de limitación, heterociclos que contienen azufre, oxígeno y/o nitrógeno de 5 miembros tales como tetrahidrofuranilmetilo y pirrolidinilmetilo, etc., y heterociclos que contienen azufre, oxígeno y/o nitrógeno de 6 miembros tales como piperidinilmetilo, piperazinilmetilo, morfolinilmetilo, etc.

El término "carbociclo" o "carbociclilo" se refiere a un anillo de carbono saturado solo (es decir, cicloalquilo) o un parcialmente insaturado solo (por ejemplo, cicloalqueno, cicloalcadieno, etc.) que tiene 3 a 7 átomos de carbono (es decir, (C₃-C₇) carbociclo). El término carbociclo o carbociclilo también incluye múltiples sistemas de anillos de carbono condensados, saturados y parcialmente insaturados (por ejemplo, sistemas de anillos que comprenden 2, 3 ó 4 anillos carbocíclicos). Por consiguiente, el carbociclo incluye carbociclos multicíclicos tales como carbociclos bicíclicos (por ejemplo, carbociclos bicíclicos que tienen aproximadamente 6 a 12 átomos de carbono tales como biciclo [3.1.0] hexano y biciclo [2.1.1] hexano), y carbociclos policíclicos (por ejemplo tricíclicos y tetracíclicos carbociclos con hasta aproximadamente 20 átomos de carbono). Los anillos del sistema de anillos condensados múltiples pueden conectarse entre sí a través de enlaces fusionados, espiro y puenteados cuando se permiten por requisitos de valencia. Por ejemplo, los carbociclos multicíclicos pueden estar conectados entre sí a través de un solo átomo de carbono para formar una conexión espiro (por ejemplo espiropentano, espiro [4,5] decano, etc.) a través de dos átomos de carbono adyacentes para formar una conexión fundida (por ejemplo, carbociclos tales como decahidronaftaleno, norsabinano, norcarano) o a través de dos átomos de carbono no adyacentes para formar una conexión puenteada (por ejemplo, norbornano, biciclo [2.2.2] octano, etc.). El "carbociclo" o "carbociclilo" también pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2 ó 3) grupos oxo. Ejemplos no limitantes de carbociclos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo y 1-ciclohex-3-enilo.

"Carbociclilalquilo" se refiere a un radical tal como se define en este documento alquilo en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono se sustituye con un carbociclilo radical como (es decir, un resto carbociclilo-alquilo) descrito en este documento. El grupo alquilo del "carbociclilalquilo" es típicamente de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, carbociclilo (C₁-C₆) alquilo). Grupos de alquilo carbociclilo típicos incluyen, pero no se limitan a carbociclilo-CH₂-, carbociclilo-CH(CH₃)-, carbociclilo-CH₂CH₂-, 2-(carbociclilo)etan-1-ilo, y similares, en el que carbociclilo incluye cualquiera de los grupos carbociclilo descritos anteriormente.

El término "haloarilo", como se usa aquí se refiere a un arilo como se define en el presente documento, en el que uno o más átomos de hidrógeno del arilo están reemplazados cada uno independientemente por un sustituyente halo. Dicho intervalo incluye un sustituyente halo en el grupo arilo para completar la halogenación del grupo arilo.

El término "haloheteroarilo" tal como se utiliza aquí se refiere a un heteroarilo como se define en el presente documento, en el que uno o más átomos de hidrógeno del heteroarilo están cada uno independientemente reemplazados con un sustituyente halo. Dicho intervalo incluye un sustituyente halo en el grupo heteroarilo para completar la halogenación del grupo heteroarilo.

El término "haloheterociclo" tal como se utiliza aquí se refiere a un heterociclo como se define en el presente documento, en el que uno o más átomos de hidrógeno del heterociclo están sustituidos cada uno independientemente por un sustituyente halo. Dicho intervalo incluye un sustituyente halo en el grupo heterociclo para completar la halogenación del grupo heterociclo.

El modificador "aproximadamente" usado en relación con una cantidad es inclusive del valor indicado y tiene el significado dictado por el contexto (por ejemplo, incluye el grado de error asociado con la medición de la cantidad particular). La palabra "aproximadamente" se puede representar también simbólicamente por "~" en el contexto de una medición química (por ejemplo, ~ 50 mg o pH ~ 7).

El término "tratamiento" o "tratar", en la medida en que se refiere a una enfermedad o afección incluye la prevención de la enfermedad o afección, inhibiendo la enfermedad o condición, eliminando la enfermedad o afección, y/o aliviar uno o más síntomas de la enfermedad o condición.

60 Estereoisómeros

Las definiciones estereoquímicas y convenciones usadas en este documento generalmente siguen S.P. Parker, Ed, McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York.; y Eliel, E. y Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994), John Wiley & Sons, Inc., Nueva York.

El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superponerse de la imagen

especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que son superponibles sobre su imagen especular.

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

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

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

Los compuestos descritos en el presente documento pueden tener centros quirales, por ejemplo, átomos de carbono quirales. Por tanto, tales compuestos incluyen mezclas racémicas de todos los estereoisómeros, incluyendo enantiómeros, diastereómeros, y atropisómeros. Además, los compuestos descritos en el presente documento incluyen isómeros ópticos enriquecidos o resueltos en cualquiera o todos los átomos quirales asimétricos. Por tanto, tales composiciones incluyen mezclas racémicas de todos los estereoisómeros, incluyendo enantiómeros, diastereómeros y atropisómeros. Además, las composiciones descritas en el presente documento incluyen isómeros ópticos enriquecidos o resueltos en cualquiera o todos átomos quirales asimétricos. En otras palabras, los centros quirales evidentes a partir de las representaciones se proporcionan como los isómeros quirales o las mezclas racémicas. Ambas mezclas racémicas y diastereoméricas, así como los isómeros ópticos individuales aislados o sintetizados, sustancialmente libres de sus compuestos enantiómeros o diastereoméricos, están todos dentro del alcance de la invención. Las mezclas racémicas se pueden separar en sus isómeros individuales, sustancialmente ópticamente puros mediante técnicas bien conocidas tales como, por ejemplo, la separación de sales diastereómeras formadas con auxiliares ópticamente activos, por ejemplo, ácidos o bases seguido de la conversión de nuevo a las sustancias ópticamente activas. El isómero óptico deseado también puede ser sintetizado por medio de reacciones estereoespecíficas, comenzando con el estereoisómero apropiado del material de partida deseado.

Se ha de entender que para compuestos descritos aquí cuando un enlace se dibuja en una forma no estereoquímica (por ejemplo, plana) el átomo al que está unido el enlace incluye todas las posibilidades estereoquímicas. También ha de entenderse que cuando un enlace se dibuja en una forma estereoquímica (por ejemplo, negrita, negrita-cuña, de trazos o de cuña discontinua) el átomo al que está unido el enlace estereoquímico tiene la estereoquímica como se muestra a menos que se indique lo contrario. Por consiguiente, en una realización, un compuesto descrito en este documento es mayor que 50% de un único enantiómero. En otra realización, un compuesto descrito en el presente documento es al menos 80% de un único enantiómero. En otra realización, un compuesto descrito en este documento es al menos 90% de un único enantiómero. En otra realización, un compuesto descrito en el presente documento es al menos 98% de un único enantiómero. En otra realización, un compuesto descrito en el presente documento es al menos 99% de un único enantiómero. En otra realización, un compuesto descrito en este documento es mayor que 50% de un solo diastereómero. En otra realización, un compuesto descrito en el presente documento es al menos 80% de un solo diastereómero. En otra realización, un compuesto descrito en el presente documento es al menos 90% de un solo diastereómero. En otra realización, un compuesto descrito en el presente documento es al menos 98% de un solo diastereómero. En otra realización, un compuesto descrito en el presente documento es al menos 99% de un solo diastereómero.

Por consiguiente, en una realización, una composición según la invención es mayor que 50% de un único enantiómero. En otra realización, una composición según la invención es de al menos 80% de un único enantiómero. En otra realización, una composición según la invención es de al menos 90% de un único enantiómero. En otra realización, una composición según la invención es de al menos 98% de un único enantiómero. En otra realización, una composición según la invención es mayor que 50% de un solo diastereómero. En otra realización, una composición según la invención es de al menos 80% de un solo diastereómero. En otra realización, una composición según la invención es de al menos 90% de un solo diastereómero. En otra realización, una composición según la invención es de al menos 98% de un solo diastereómero. En otra realización, una composición según la invención es de al menos 99% de un solo diastereómero.

Tautómeros

Los compuestos descritos en este documento también pueden existir como isómeros tautómeros en ciertos casos. Aunque sólo una estructura de resonancia deslocalizada se puede representar, todas estas formas se contemplan dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, tautómeros de eno-amina pueden existir por purina, pirimidina, imidazol, guanidina, amidina, y los sistemas de tetrazol y todas sus posibles formas tautoméricas están dentro del alcance de la invención.

Grupos protectores

"Grupo protector" se refiere a un resto de un compuesto que enmascara o altera las propiedades de un grupo funcional o las propiedades del compuesto como un todo. Grupos protectores químicos y estrategias para la protección/desprotección son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Protective Groups in Organic Chemistry, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991. Los grupos protectores se utilizan a menudo para enmascarar la reactividad de ciertos grupos funcionales, para ayudar en la eficiencia de las reacciones químicas deseadas, por ejemplo, hacer y romper enlaces químicos de una manera ordenada y planeada. Protección de los grupos funcionales de un compuesto altera otras propiedades físicas además de la reactividad del grupo funcional protegido, tales como la polaridad, la lipofilidad (hidrofobicidad), y otras propiedades que se pueden medir por herramientas analíticas comunes. Intermedios químicamente protegidos pueden ser ellos mismos biológicamente activos o inactivos.

Sales e hidratos

Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en este documento incluyen sales derivadas de una base apropiada, tal como un metal alcalino (por ejemplo, sodio), un metal alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio), amonio y NX_4^+ (en donde X es C_1-C_4 alquilo). Las sales farmacéuticamente aceptables de un átomo de nitrógeno o un grupo amino incluyen por ejemplo sales de ácidos carboxílicos orgánicos tales como acético, benzoico, láctico, fumárico, tartárico, maleico, malónico, málico, isetiónico, lactobiónico y succínico; ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico y p-toluenosulfónico; y ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico y sulfámico. Las sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de un grupo hidroxilo incluyen el anión de dicho compuesto en combinación con un catión adecuado tal como Na^+ y NX_4^+ (en la que cada X se selecciona independientemente de H o un grupo C_1-C_4 alquilo).

Una sal farmacéuticamente aceptable puede referirse a una sal de un compuesto que es farmacéuticamente aceptable y que posee (o se puede convertir en una forma que posee) la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en este documento incluyen sales derivadas de una base apropiada, tal como un metal alcalino (por ejemplo, sodio), un metal alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio), amonio y NX_4^+ (en la que X es C_1-C_4 alquilo). Las sales farmacéuticamente aceptables de un átomo de nitrógeno o un grupo amino incluyen por ejemplo sales de ácidos carboxílicos orgánicos tales como ácidos acético, benzoico, canforsulfónico, cítrico, glucoheptónico, glucónico, láctico, fumárico, tartárico, maleico, malónico, málico, mandélico, isetiónico, lactobiónico, succínico, 2-naftalenesulfónico, oleico, palmítico, propiónico, esteárico y trimetilacético; ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico y p-toluenosulfónico; y ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y sulfámico. Las sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de un grupo hidroxilo incluyen el anión de dicho compuesto en combinación con un catión adecuado tal como Na^+ y NX_4^+ (en donde X se selecciona independientemente de H o un grupo C_1-C_4 alquilo). Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se sustituye por cualquiera de un ión metálico, por ejemplo, un ión de metal alcalino, un ión alcalinotérreo, o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares. También se incluyen en esta definición sales de amonio y de amonio sustituido o cuaternizado. Listas representativas no limitativas de sales farmacéuticamente aceptables se pueden encontrar en S.M. Berge et al., J. Pharma Sci, 66 (1), 1-19 (1977), y Remington: The Science and Practice of Pharmacy, R. Hendrickson, ed., 21ª edición, Lippincott, Williams & Wilkins, Filadelfia, PA, (2005), p. 732, Tabla 38-5, los cuales se incorporan aquí como referencia en este documento.

Para uso terapéutico, las sales de los ingredientes activos de los compuestos descritos en este documento serán típicamente farmacéuticamente aceptables, es decir, serán sales derivadas de un ácido o base fisiológicamente aceptable. Sin embargo, sales de ácidos o bases que no son farmacéuticamente aceptables también pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto de fórmula I u otro compuesto descrito en este documento. Todas las sales, derivadas o no de un ácido o base fisiológicamente aceptable, están dentro del alcance de la presente invención.

Las sales metálicas típicamente se preparan mediante la reacción del hidróxido de metal con un compuesto descrito en este documento. Ejemplos de sales metálicas que se preparan de esta manera son sales que contienen Li^+ , Na^+ , y K^+ . Una sal metálica menos soluble puede precipitarse de la solución de una sal más soluble mediante la adición del compuesto de metal adecuado.

Además, se pueden formar sales de adición de ácido de ciertos ácidos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo, $HC1$, HBr , $H_2SO_4H_3PO_4$ o ácidos sulfónicos orgánicos, a los centros básicos, tales como aminas. Finalmente, es de entenderse que las composiciones en el presente documento comprenden compuestos descritos en el presente documento en su forma no ionizada, así como la forma de ion híbrido, y combinaciones con cantidades estequiométricas de agua como en hidratos.

Cristalizaciones a menudo producen un solvato del compuesto de la invención. Tal como se utiliza aquí, el término "solvato" se refiere a un agregado que comprende una o más moléculas de un compuesto de la invención con una o más moléculas de disolvente. El disolvente puede ser agua, en cuyo caso el solvato puede ser un hidrato. Alternativamente, el disolvente puede ser un disolvente orgánico. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden existir como un hidrato, incluyendo un monohidrato, dihidrato, hemihidrato, sesquihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares, así como las formas solvatadas correspondientes. El compuesto de la invención puede consistir en verdaderos solvatos, mientras que en otros casos, el compuesto de la invención puede simplemente retener el agua adventicia o ser una mezcla de agua más algún disolvente adventicio.

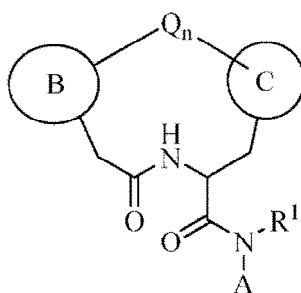
10 Isótopos

Se entiende por un experto en la técnica que esta invención incluye también cualquier compuesto reivindicado que puede enriquecerse en cualquiera o en todos los átomos por encima de relaciones isotópicas de origen natural con uno o más isótopos tales como, pero no limitados al deuterio (^2H o D). Como ejemplo no limitante, un grupo $-\text{CH}_3$ puede sustituirse con $-\text{CD}_3$.

Los valores específicos enumerados a continuación para radicales, sustituyentes, y rangos en las realizaciones de la invención son sólo para ilustración; no excluyen otros valores definidos u otros valores dentro de intervalos definidos para los radicales y sustituyentes.

20 Compuestos de fórmula I.

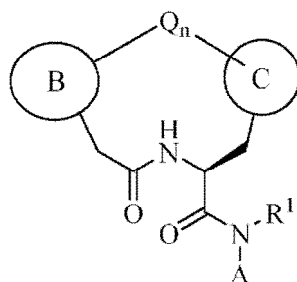
Un grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula Ia.



Ia

o una sal del mismo. En ciertas realizaciones, una sal es una sal farmacéuticamente aceptable.

Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula Ib.

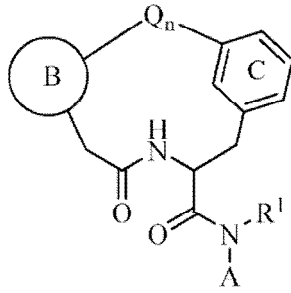


Ib

o una sal del mismo. En ciertas realizaciones, una sal es una sal farmacéuticamente aceptable.

Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula Ic.

5



10

Ic

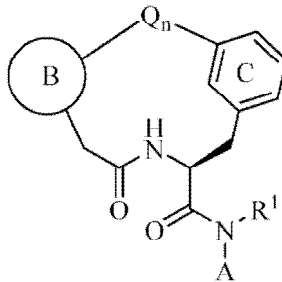
15

en el que fenilo C está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1,2, 3, 4 o 5) grupos Z^3 , o una sal del mismo. En ciertas realizaciones, una sal es una sal farmacéuticamente aceptable.

20

Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula Id.

25



30

Id

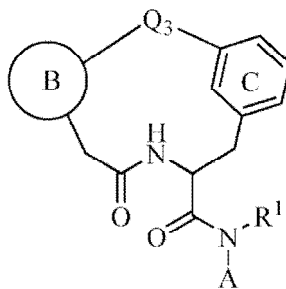
35

en el que fenilo C está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1,2, 3, 4 o 5) grupos Z^3 , o una sal del mismo. En ciertas realizaciones, una sal es una sal farmacéuticamente aceptable.

40

Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula Ie.

45



50

Ie

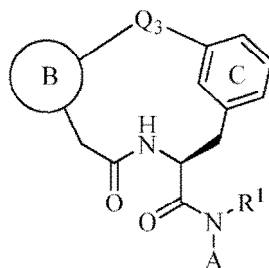
55

en el que fenilo C está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1,2, 3, 4 o 5) grupos Z^3 , o una sal del mismo. En ciertas realizaciones, una sal es una sal farmacéuticamente aceptable.

60

Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula If.

65



If

en el que fenilo C está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1,2, 3, 4 o 5) grupos Z³, o una sal del mismo. En ciertas realizaciones, una sal es una sal farmacéuticamente aceptable.

Los valores específicos enumerados a continuación son los valores para los compuestos de fórmula I, así como los compuestos de fórmula Ia, Ib, Ic, Id, Ie y If.

Un grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que cada R^{1a} es H o (C₁-C₄) alquilo, cada R^{2a} es H y cada R^{2b} es H.

Un valor específico para R^{1a} es H o (C₁-C₄) alquilo.

Un valor específico para R^{2a} es H.

Un valor específico para R^{2b} es H.

Un valor específico para n es 2,3 o 4.

Otro valor específico para n es 1, 2, 3 o 4.

Un grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que cada Q es independientemente -CH₂-, -S- o -S(=O)₂-, o dos grupos Q adyacentes tomados juntos son -CH = CH-.

Un grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que cada Q es independientemente -CH₂-, -S- o -S(=O)₂-.

Un valor específico para Q_n es -CH = CHCH₂-, - (CH₂)₂-, - (CH₂)₃-, - (CH₂)₄-, -CH₂CH = CH-, -CH₂SCH₂-, -CH₂S(=O)₂CH₂-, -CH = CH-, -CH₂S(CH₂)₂-, -CH₂S(=O)₂(CH₂)₂-, -CH₂S-, -CH₂S(=O)₂-, -SCH₂- o -S(=O)₂CH₂-.

Un grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que cada Q se selecciona independientemente de -C(R^{2a})₂-, -O-, -NR¹-, -S-, -C(=O)-, -S(=O)- y -S(=O)₂-, o dos grupos Q adyacentes tomados juntos pueden ser -CR^{2b}=CR^{2b}-; siempre que dos grupos seleccionados de entre -O-, -NR¹- y -S- no son adyacentes entre sí.

En una forma de realización dos grupos Q seleccionados de -O-, -NR¹- y -S- no pueden ser adyacentes entre sí.

Un valor específico para X es CH.

Un valor específico para C es fenilo, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros, en donde cualquier fenilo, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros de C está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1,2, 3, 4 o 5) grupos Z³.

Un valor específico para C es fenilo, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros, en donde cualquier fenilo, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros de C está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1,2, 3, 4 o 5) grupos Z³, y en el que Q e Y están conectados a átomos adyacentes del anillo de C.

Un valor específico para C es fenilo, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros, en donde cualquier fenilo, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros de C está opcionalmente sustituido con uno

o más (por ejemplo, 1,2, 3, 4 o 5) grupos Z^3 , y en el que Q e Y están conectados al primer y tercer átomo de tres átomos de anillo consecutivos de C.

5 Un valor específico para C es fenilo, en donde cualquier fenilo de C está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1,2, 3, 4 o 5) grupos Z^3 .

10 Un valor específico para C es fenilo, en donde cualquier fenilo de C está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1,2, 3, 4 o 5) grupos Z^3 , y en el que Q e Y están conectados a átomos de anillo adyacentes de C.

15 Un valor específico para C es fenilo, en donde cualquier fenilo de C está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1,2, 3, 4 o 5) grupos Z^3 , y en el que Q e Y están conectados al primer y tercer átomo de tres átomos en el anillo consecutivos de C.

Un valor específico para Z^3 es halógeno o alquilo (C_1 - C_4) alquilo.

Un valor específico para Z^3 es halógeno.

20 Un valor específico para Z^3 es fluoro.

Un valor específico para R^1 es (C_1 - C_4) alquilo.

Un valor específico para R^1 es metilo.

25 Un valor específico para A es arilo o arilo (C_1 - C_6) alquilo, en el que cualquier arilo o arilo (C_1 - C_6) alquilo de A está opcionalmente sustituido o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^1 .

30 Un valor específico para A es arilo o arilo (C_1 - C_6) alquilo, en el que arilo o el arilo de arilo (C_1 - C_6) alquilo tiene 6-12 de átomos de carbono en el anillo de arilo, y en donde cualquier arilo o arilo (C_1 - C_6) alquilo de A está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1,2, 3, 4 o 5) grupos Z^1 .

Un valor específico para A es fenilo o bencilo, en el que cualquier fenilo o bencilo de A está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1,2, 3, 4 o 5) grupos Z^1 .

35 Un valor específico para A es arilo, en donde arilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1,2, 3, 4 o 5) grupos Z^1 .

Un valor específico para A es arilo, donde arilo tiene 6-12 átomos de carbono en el anillo de arilo, en donde arilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1,2, 3, 4 o 5) grupos Z^1 .

40 Un valor específico para A es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^1 .

Un valor específico para cada Z^1 se selecciona independientemente de halógeno y -O (C_1 - C_4) alquilo.

45 Un valor específico para cada Z^1 se selecciona independientemente entre cloro y -OMe.

Un valor específico para cada Z^1 se selecciona independientemente entre cloro y -OMe.

50 Un valor específico para A es 4-metoxifenilo, 4-clorofenilo o bencilo.

Un valor específico para Z^1 es halógeno o -OR_{n1}.

Un valor específico para R_{n1} es (C_1 - C_4) alquilo.

55 Un valor específico para B es heteroarilo, donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1,2, 3, 4 o 5) grupos Z^2 .

60 Un valor específico para B es heteroarilo, donde heteroarilo tiene 2-10 átomos de carbono y 1-5 heteroátomos en el sistema de anillo heteroarilo, y en el que heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^2 .

Un valor específico para B es bicíclico-heteroarilo, en el que bicíclico-heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^2 .

65 Un valor específico para B es bicíclico-heteroarilo, en el que bicíclico-heteroarilo tiene 4-10 átomos de

carbono y 1-5 heteroátomos en el sistema de anillo bicíclico-heteroarilo en el que bicíclico-heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^2 .

5 Un valor específico para B es indolilo, 1H-pirrolo [3,2-b] piridinilo o pirazolilo, en donde cualquier indolilo, 1H-pirrolo [3,2-b] piridinilo o pirazolilo de B está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^2 .

10 Un valor específico para cada Z^2 se selecciona independientemente de (C_1 - C_4) alquilo, halógeno y $-OR_{n3}$, en el que cualquier (C_1 - C_4) alquilo de Z^2 está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^{2a} .

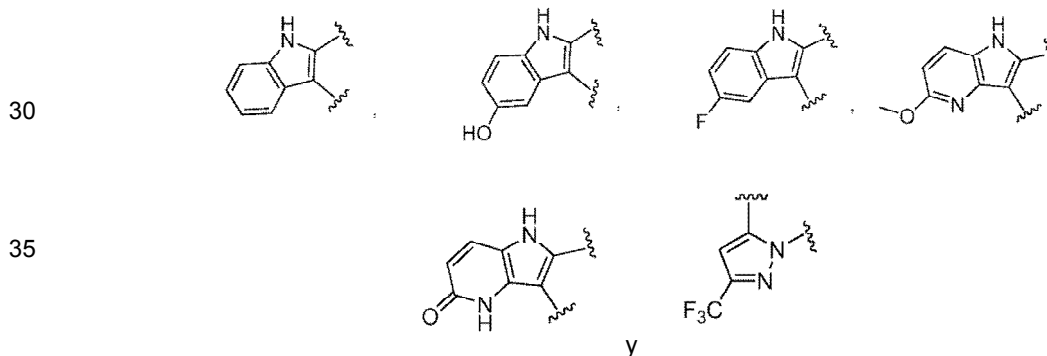
15 Un valor específico para cada uno de R_{n3} es H o (C_1 - C_4) alquilo, en el que cualquier (C_1 - C_4) alquilo de R_{n3} está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^{2a} .

Un valor específico para cada uno de R_{n3} es H o metilo.

20 Un valor específico para cada Z^2 se selecciona independientemente de (C_1 - C_4) alquilo, halógeno, $-OH$ y $-O$ (C_1 - C_4) alquilo, en el que (C_1 - C_4) alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos de halógeno.

Un valor específico para cada Z^2 se selecciona independientemente de trifluorometilo, fluoro, hidroxilo y metoxi.

25 Un valor específico para B se selecciona de:



40 en el que las líneas onduladas indican puntos de unión de B a W y Q del compuesto de fórmula I.

45 Un valor específico para A es un valor para A como se representa en cualquiera o todos de los ejemplos como se describe en el presente documento a continuación.

Un valor específico para B es un valor para B como se representa en cualquiera o todos de los ejemplos como se describe en el presente documento a continuación.

50 Un valor específico para C es un valor para C como se representa en cualquiera o todos de los ejemplos como se describe en el presente documento a continuación.

Un valor específico para Q es un valor para Q como se representa en cualquiera o todos de los ejemplos como se describe en el presente documento a continuación.

55 Un valor específico para X es un valor para X tal como se representa en cualquiera o en todos los ejemplos como se describe en el presente documento a continuación.

60 Un valor específico para R^1 es un valor para R^1 como se representa en cualquiera o todos de los ejemplos como se describe en el presente documento a continuación.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula I como se describe en cualquiera o en todos los ejemplos como se describe en el presente documento a continuación.

65 Una realización proporciona un isómero (por ejemplo, estereoisómero tal como un enantiómero o diastereómero) de un compuesto de fórmula I como se describe en cualquiera o en todos los ejemplos como se describe en el presente documento a continuación.

ES 2 642 265 T3

Una realización proporciona una mezcla racémica de un compuesto de fórmula I como se describe en cualquiera o en todos los ejemplos como se describe en el presente documento a continuación.

5 En una realización, un heteroarilo es un sistema de anillo que tiene 1, 2, 3 o 4 anillos.

En una realización, un heteroarilo es un sistema de anillos que tiene 1,2 o 3 anillos.

En una realización, un heteroarilo es un sistema de anillo que tiene 1 ó 2 anillos.

10 En una realización, un heterociclo es un sistema de anillo que tiene 2, 3 o 4 anillos.

En una realización, un heterociclo es un sistema de anillo que tiene 1, 2, 3 o 4 anillos.

15 En una realización, un heterociclo es un sistema de anillos que tiene 1, 2 o 3 anillos.

En una realización, un heterociclo es un sistema de anillo que tiene 1 ó 2 anillos.

En una realización, un heterociclo es un sistema de anillo que tiene 2, 3 o 4 anillos.

20 En una realización, el compuesto de fórmula I se selecciona de:

25

30

35

40

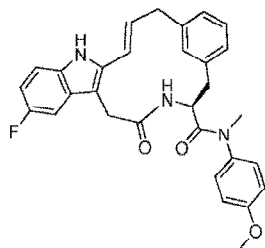
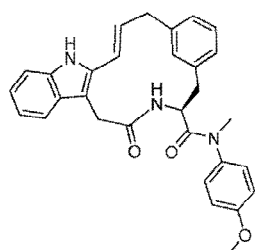
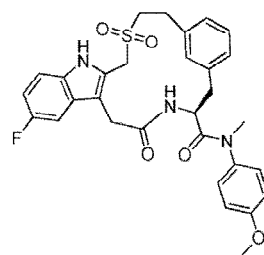
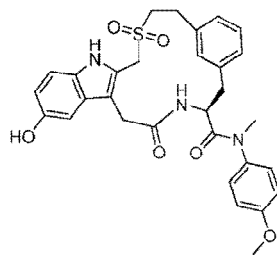
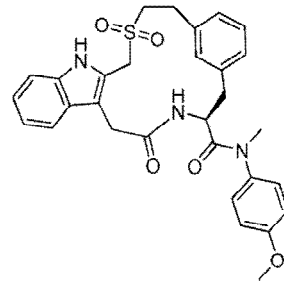
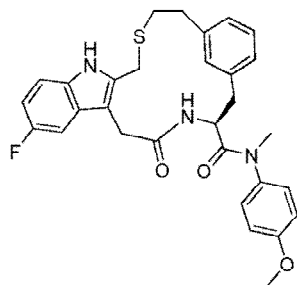
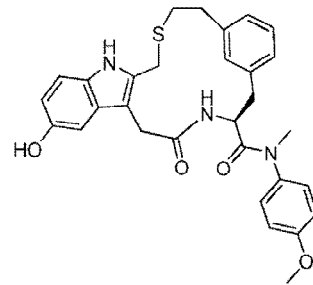
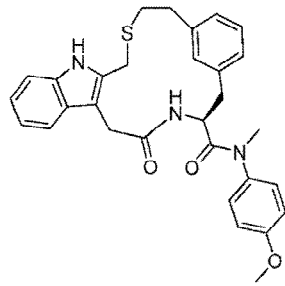
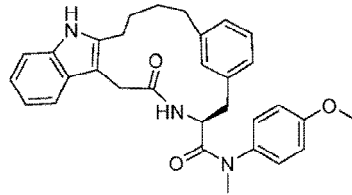
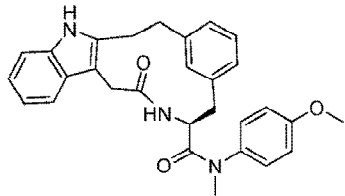
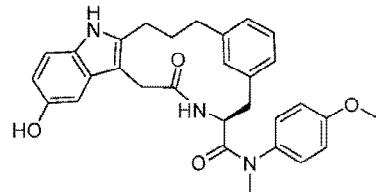
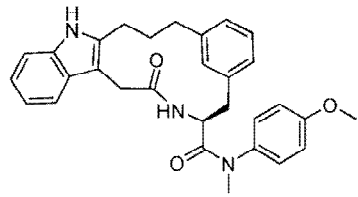
45

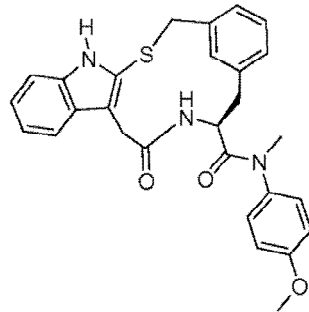
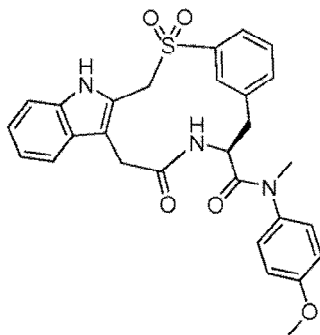
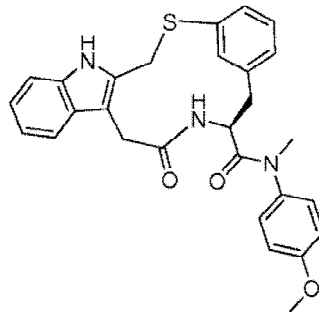
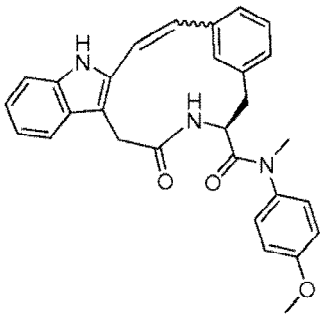
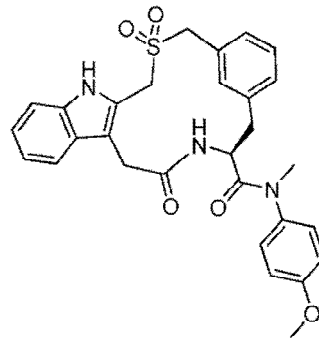
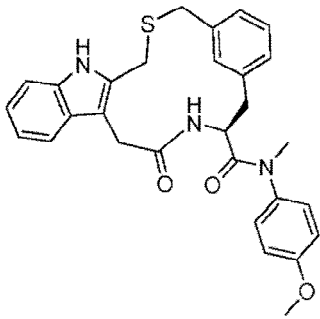
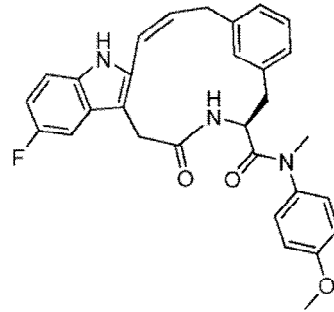
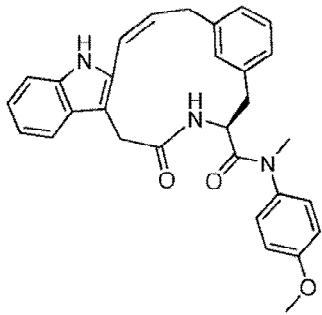
50

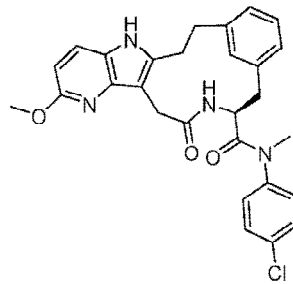
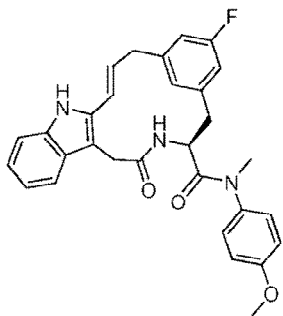
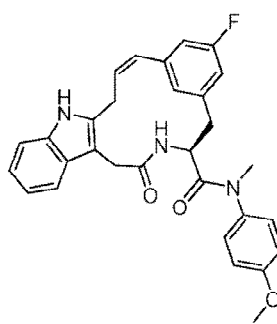
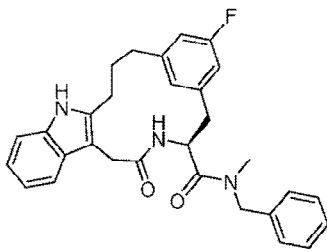
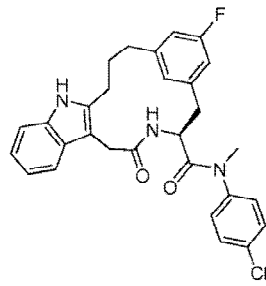
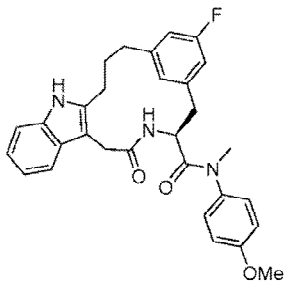
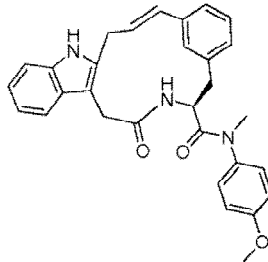
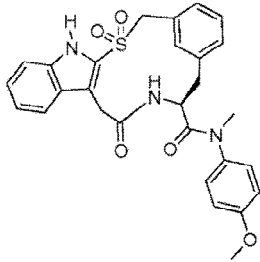
55

60

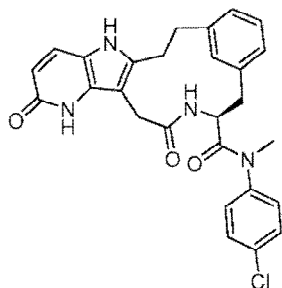
65



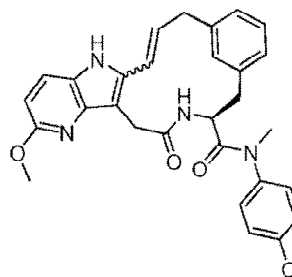




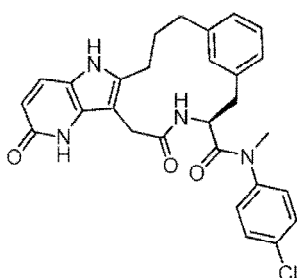
5



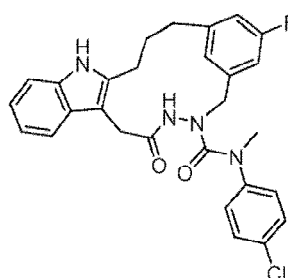
10



15

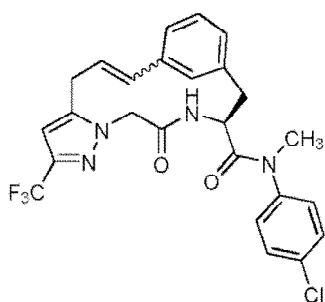


20

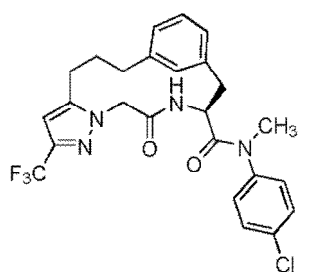


25

30



35



40

y

45 y sales de los mismos.

Terapia de combinación

50 En una realización, la invención proporciona un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales que son adecuados para el tratamiento de una infección por VIH para su uso en un método para el tratamiento de una infección por VIH.

55 En una realización, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales, para su uso en un método para tratar o prevenir una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección se proporciona.

60 En una realización, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con al menos un agente terapéutico adicional, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, el agente terapéutico usado en combinación con el compuesto descrito en el presente documento puede ser cualquier agente anti-VIH.

65 En una realización, los agentes farmacéuticos de combinación que comprenden un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más agentes

terapéuticos adicionales se proporcionan.

Una realización proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con al menos un agente terapéutico adicional, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, el agente terapéutico adicional puede ser un agente anti-VIH. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste de compuestos de la proteasa inhibidora de VIH (inhibidores de la proteasa del VIH), inhibidores de VIH no nucleosídicos de la transcriptasa inversa, inhibidores nucleosídicos de VIH de la transcriptasa inversa, los inhibidores de nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa de VIH, inhibidores de integrasa de sitio no catalítico (o alostérico) de VIH, inhibidores de entrada (por ejemplo, inhibidores de CCR5, inhibidores de gp41 (es decir, inhibidores de la fusión) e inhibidores de unión de CD4), inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp 120, inhibidores de oxidasa NADH y G6PD, inhibidores de polimerización de la cápside o compuestos de interrupción de cápside tales como los descritos en US 2013/0165489 (Universidad de Pennsylvania), y WO 2013/006792 (Pharma Resources), potenciadores farmacocinéticos, y otro medicamento para el tratamiento del VIH, y las combinaciones de los mismos.

En realizaciones adicionales, el agente terapéutico adicional se selecciona de uno o más de:

(1) inhibidores de la proteasa de VIH seleccionados del grupo que consiste de amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, R00334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, PPL-100, DG35, y AG 1859;

(2) inhibidores no nucleosídicos de VIH o no nucleotídicos de la transcriptasa inversa seleccionados del grupo que consiste en capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, TMC-120, rilpivireno, BILR 355 BS, VRX 840 773, lersivirina (UK-453,061), RDEA806, KM023 y MK-1439;

(3) Inhibidores nucleosídicos de VIH de la transcriptasa inversa seleccionada del grupo consistente en zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV-210, \pm -FTC, D-d4FC, emtricitabina, fosfazida, tidoxilo fozivudina, apricitibina (AVX754), amdoxovir, KP-1461, GS-9131 (Gilead Sciences) y tidoxilo fosalvudina (anteriormente HDP 99.0003);

(4) Inhibidores de nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa seleccionada del grupo que consiste de tenofovir, fumarato disoproxilo de tenofovir, fumarato alafenamida de tenofovir (Gilead Sciences), alafenamida de tenofovir (Gilead Sciences), GS-7340 (Gilead Sciences), GS-9148 (Gilead Sciences), adefovir, dipivoxilo de adefovir, CMX-001 (Chimerix) o CMX-157 (Chimerix);

(5) Inhibidores de la integrasa de VIH seleccionados del grupo que consiste en curcumina, derivados de curcumina, ácido chicórico, derivados del ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados de ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, fenetilo éster de ácido cafeico, derivados de éster de ácido cafeico fenetilo, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de la quercetina, S-1360, AR-177, L-870812 y L-870810, raltegravir, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, BA 011, elvitegravir, dolutegravir y GSK-744;

(6) Sitio no catalítico de VIH, o alostérico, inhibidores de la integrasa (NCINI), incluyendo, pero no limitado a, BI-224436, CX0516, CX05045, CX14442, los compuestos descritos en el documento WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2012/003497 (Gilead Sciences), WO 2012/003498 (Gilead Sciences) cada uno de los cuales se incorpora por referencia en el presente documento en su totalidad;

(7) Inhibidores de gp41 seleccionados del grupo que consiste en enfuvirtida, sifuvirtida, albuvirtida, FB006M, y TRI-1144;

(8) Inhibidor AMD-070 de CXCR4;

(9) Inhibidor de entrada de SP01A;

(10) Inhibidor de gp120 BMS-488043;

(11) Inhibidor de inmunitina de G6PD y NADH-oxidasa;

(12) Inhibidores de CCR5 seleccionados del grupo que consiste en aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, cenicriviroc, PRO-140, INCB15050, PF-232798 (Pfizer), y CCRSmAb004;

(13) Inhibidores de la unión de CD4 seleccionados del grupo que consiste en ibalizumab (TMB-355) y BMS-068 (BMS-663068);

(14) Potenciadores farmacocinéticos seleccionados del grupo que consiste en cobicistat y SPI-452; y

(15) otros fármacos para el tratamiento del VIH seleccionados del grupo que consiste de BAS-100, SPI-452, REP 9, SP-01A, TNX- 355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (bevirimat), HRG214, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 VIH, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, ALG 889 y PA-1.050.040 (PA- 040).

En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con tres agentes terapéuticos

adicionales. En realizaciones adicionales, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con cuatro agentes terapéuticos adicionales. Los dos, tres cuatro o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser de diferentes agentes terapéuticos seleccionados de la misma clase de agentes terapéuticos, o pueden ser seleccionados a partir de diferentes clases de agentes terapéuticos. En una realización específica, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor nucleótido de la transcriptasa inversa de VIH y un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH. En otra realización específica, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor nucleótido de la transcriptasa inversa del VIH, y un compuesto inhibidor de proteasa del VIH. En una realización adicional, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de VIH de nucleótidos de la transcriptasa inversa, un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH, y un compuesto inhibidor de la proteasa del VIH. En una realización adicional, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de VIH de nucleótidos de la transcriptasa inversa, un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH, y un potenciador farmacocinético.

En algunas realizaciones, uno o más de los compuestos descritos en la presente se combinan con uno o más de otros agentes terapéuticos activos en una forma de dosificación unitaria para la administración simultánea o secuencial a un paciente. La terapia de combinación se puede administrar como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones.

En algunas realizaciones, uno o más de los compuestos descritos en este documento son co-administrados con uno o más de otros agentes terapéuticos activos. Co-administración de un compuesto descrito en este documento con uno o más de otros agentes terapéuticos activos generalmente se refiere a la administración simultánea o secuencial de un compuesto descrito en este documento y uno o más de otros agentes terapéuticos activos, de forma que cantidades terapéuticamente eficaces descritas en este documento y uno o otros agentes terapéuticos más activos están presentes en el cuerpo del paciente.

En otra realización más, la presente solicitud proporciona un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales tales como los descritos anteriormente para uso en un método para tratar una infección por VIH.

Formulaciones farmacéuticas

Los compuestos descritos en el presente documento se formulan con vehículos convencionales (por ejemplo, ingredientes inactivos o material excipiente) que se seleccionarán de acuerdo con la práctica ordinaria. Los comprimidos contendrán excipientes, incluyendo agentes deslizantes, cargas, aglutinantes y similares. Las formulaciones acuosas se preparan en forma estéril, y generalmente serán isotónicas cuando se destinen a la administración por otra que la administración oral. Todas las formulaciones contendrán opcionalmente excipientes tales como los expuestos en el Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986). Los excipientes incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes tales como EDTA, carbohidratos tales como dextrina, hidroxialquilmelcelulosa, hidroxialquilmelcelulosa, ácido esteárico y similares. Una realización proporciona la formulación como una forma de dosificación sólida que incluye una forma de dosificación oral sólida. El pH de las formulaciones varía de aproximadamente 3 a aproximadamente 11, pero ordinariamente es de aproximadamente 7 a 10.

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

Las formulaciones incluyen las adecuadas para las vías de administración anteriores. Las formulaciones pueden convenientemente presentarse en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Las técnicas y formulaciones en general se encuentran en Remington Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Tales métodos incluyen la etapa de poner en asociación el ingrediente activo con ingredientes inactivos (por ejemplo, un portador, excipientes farmacéuticos, etc.) que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación uniforme e íntimamente el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y después, si es necesario, dando forma al producto.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades discretas, incluyendo pero no limitado a cápsulas, sellos o comprimidos conteniendo cada uno una

cantidad predeterminada del ingrediente activo.

Las formulaciones farmacéuticas según la presente invención comprenden uno o más compuestos descritos en este documento junto con vehículos o excipientes aceptables uno o más vehículos farmacéuticamente y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el método de administración pretendido. Cuando se usa para uso oral por ejemplo, suspensiones, comprimidos, trociscos, pastillas, acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires se pueden preparar. Las composiciones destinadas para uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes incluyendo agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar una preparación palatable. Los comprimidos que contienen el ingrediente activo en mezcla con excipiente no tóxico farmacéuticamente aceptable que son adecuados para fabricación de comprimidos son aceptables. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como calcio o carbonato de sodio, lactosa, monohidrato de lactosa, croscarmelosa sódica, povidona, de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y, como almidón de maíz, o ácido algínico; agentes, tales como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o acacia vinculante; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden estar recubiertos por técnicas conocidas incluyendo microencapsulación para retrasar la disgregación y adsorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

La cantidad de ingrediente activo que se combina con los ingredientes inactivos para producir una forma de dosificación variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una forma de dosificación para la administración oral a seres humanos contiene aproximadamente de 1 a 1000 mg de material activo formulado con una cantidad apropiada y conveniente de material portador (por ejemplo, ingrediente o material excipiente inactivo). En ciertas realizaciones, el material de soporte varía de aproximadamente 5 a aproximadamente 95% de las composiciones totales (peso: peso).

Debe entenderse que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente las formulaciones de esta invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo aquellas adecuadas para administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

La invención proporciona además composiciones veterinarias que comprenden al menos un ingrediente activo como se definió anteriormente junto con un vehículo veterinario.

Los vehículos veterinarios son materiales útiles para el propósito de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que son de otro modo inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias se pueden administrar oralmente, parenteralmente o por cualquier otra vía deseada.

La dosis efectiva de ingrediente activo depende al menos de la naturaleza de la afección a tratar, la toxicidad, si el compuesto se está utilizando profilácticamente (dosis más bajas), el método de administración, y la formulación farmacéutica, y será determinada por el clínico usando estudios de escalada de dosis convencionales.

Rutas de administracion

Uno o más compuestos descritos en el presente documento (en adelante referidos como ingredientes activos) se administran por cualquier vía apropiada para la afección a tratar. Las vías adecuadas incluyen la oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), (subcutánea incluyendo, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural) vaginal y parenteral, y similares. Se apreciará que la vía preferida puede variar con por ejemplo la condición del receptor. Una ventaja de los compuestos descritos en el presente documento es que son oralmente biodisponibles y se pueden dosificar por vía oral.

Las propiedades antivirales de un compuesto de la invención se pueden determinar usando el Ensayo A descrito a continuación.

Prueba A: Ensayo antiviral en células MT4

Para el ensayo antiviral, 40 μ L de concentración de ensayo 1X de compuesto diluido en serie 3 veces en medio de cultivo con 10% de FBS se añadió a cada pocillo de una placa de 384 pocillos (10 concentraciones) por cuadruplicado. Células de MT-4 se mezclaron a continuación con VIH-IIIb a una MOI de 0,003 durante 1 hora, después de lo cual 35 μ L de la mezcla de virus/célula (2000 células) se añadió inmediatamente a cada pocillo que contiene 40 μ L de compuesto diluido. Las placas se incubaron a continuación a 37°C durante 5 días. Después de 5 días de incubación, 25 μ L de 2X reactivo de CellTiter-Glo™ concentrado (catálogo # G7571, Promega Biosciences,

Inc., Madison, WI) se añadió a cada pocillo que contiene células de MT-4. La lisis celular se llevó a cabo mediante la incubación a temperatura ambiente durante 10 min y después se lee la quimioluminiscencia. Valores de CE50 se definieron como la concentración del compuesto que causó una disminución del 50% en la señal de luminiscencia, una medida de VIH-1 de replicación.

5

Prueba B: Ensayo de citotoxicidad

La citotoxicidad de compuesto y los correspondientes valores de CC50 se determinaron utilizando el mismo protocolo descrito en el ensayo antiviral (Prueba A) excepto que se utilizaron las células no infectadas.

10

Los compuestos descritos en la presente memoria demuestran la actividad antiviral (Prueba A) como se representa en la siguiente tabla. De acuerdo con esto, los compuestos descritos en este documento pueden ser útiles para el tratamiento de una infección por el virus VIH, el tratamiento del SIDA o para retrasar la aparición de los síntomas de SIDA o ARC. La tabla muestra la inhibición de la muerte celular inducida por el virus por ciento en presencia de 2 uM del compuesto de ensayo y los valores correspondientes para la citotoxicidad de compuesto (CC50).

15

Ejemplos	% Inh @ 2uM	MT4-CC50 [uM]
1	102,9	> 50,3
2	102,4	> 46,4
3	99,2	> 53,0
4	79.6	> 48.7
5	33,4	49,5
6	94,3	49,2
7	26,3	> 53,0
8	0,6	> 53,0
9	0.7	> 53,0
10	1.8	> 53,0
11	101,9	23.9
12	85,5	31,8
13	99,0	> 53,0
14	95,6	44,3
15	95,8	> 51,4
16	67,8	> 53,0
17	4.7	> 53,0
18	47.3	> 53,0
19	80,3	> 53,0
20	97,7	45.2
21	11.8	> 53.0
22	64,5	> 52,6
23K	94.0	> 50,3
24	100,2	47,1
25	84,9	52,3
26	79,9	34,8
27	9,5	18,9
28	63,9	18,3
29	87,6	> 53,0
30	0,0	24.4
31	2,4	21,7
32	72,3	22,5

20

25

30

35

40

45

50

55

60

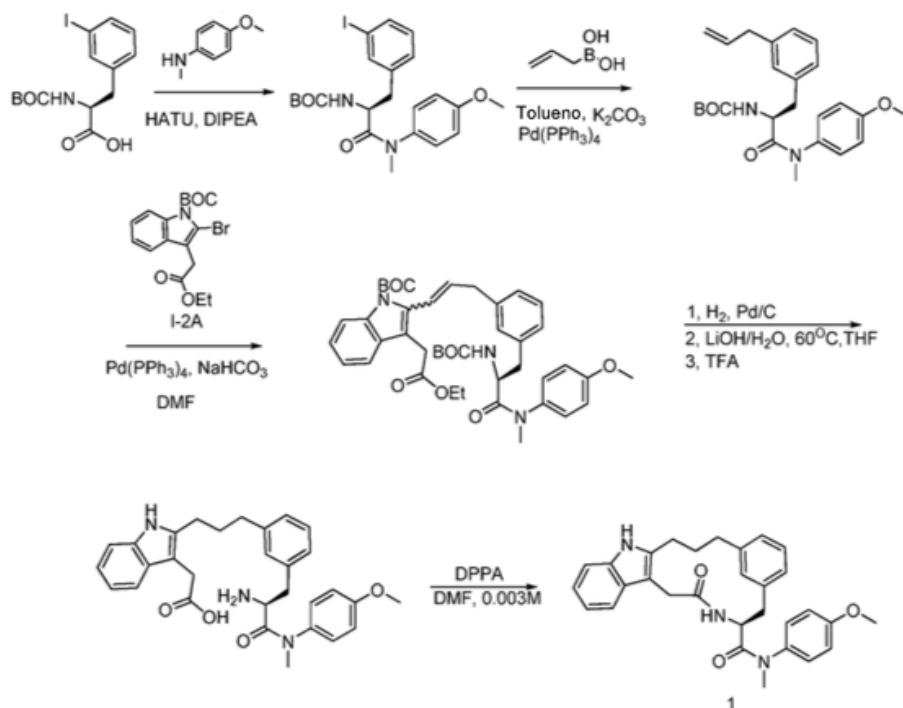
En una realización, los compuestos demuestran una inhibición >10% a 2 µM. En una realización, los compuestos demuestran una inhibición >30% a 2 µM. En una realización, los compuestos demuestran una inhibición >50% a 2 µM. En una realización, los compuestos demuestran una inhibición >70% a 2 µM. Es de entenderse que los compuestos descritos en el presente documento pueden ser agrupados de acuerdo con su % de inhibición como se describe anteriormente.

65

Las respuestas farmacológicas específicas observadas pueden variar de acuerdo con y dependiendo del compuesto activo particular seleccionado o de si están presentes vehículos farmacéuticos, así como del tipo de formulación y modo de administración empleado, y tales variaciones o diferencias esperadas en los resultados se contemplan de acuerdo con la práctica de la presente invención.

Los ejemplos proporcionados en este documento describen la síntesis de compuestos descritos en el presente documento, así como productos intermedios usados para preparar los compuestos. Es de entenderse que los pasos individuales descritos en el presente documento pueden combinarse. También se debe entender que lotes separados de un compuesto se pueden combinar y luego llevarse a cabo en la siguiente etapa de síntesis.

Ejemplos 1-4. Preparación de los compuestos 1-4



Síntesis de (S)-terc-butilo 3-(3-yodofenilo)-1-((4-metoxifenilo)(metilo) amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato:

(S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(3-yodofenilo)ácido propanoico (3,8 g, 9,65 mmol), O-(7-azabenzotriazol-1-ilo)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 4,4 g, 11,6 mmol) y DIPEA (2,5 ml, 14,5 mmol) se disolvieron en DMF (10 ml) y se trató con 4-metoxi-N-metilanilina (1,59 g, 11,6 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con salmuera (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto oleoso se introdujo en una columna de carga de gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 15-38%/hexanos) para proporcionar el producto deseado (4,63 g, 9,07 mmol), 94%. MS (*m/z*) 511 [M+H]⁺.

Síntesis de (S)-terc-butilo 3-(3-alilfenilo)-1-((4-metoxifenilo)(metilo)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato:

Una suspensión de (S)-terc-butilo 3-(3-yodofenilo)-1-((4-metoxifenilo)(metilo)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato (2,65 g, 5,2 mmol), 2-aliilo-4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano (1,13 g, 6,75 mmol), carbonato de potasio (26 ml, 0,4 M) y tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0)(0,6 g, 0,52 mmol) en 78 ml de tolueno, se calentó a reflujo durante 6 horas, se enfrió y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y el producto crudo se introdujo en una columna de carga de gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 20-40%/hexanos) para proporcionar el producto deseado (1,75 g, 4,1 mmol), 79%. MS (*m/z*) 425 [M+H]⁺.

Síntesis de (S)-terc-butilo 2-(3-(3-(2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-((4-metoxifenilo)(metilo)amino)-3-oxopropilo)fenilo)prop-1-enilo)-3-(2-etoxi-2-oxoetilo)-1H-indol-1-carboxilato:

Una suspensión de (S)-terc-butilo 3-(3-alilfenilo)-1-((4-metoxifenilo)(metilo)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato (220 mg, 0,52 mmol), terc-butilo 2-bromo-3-(2-etoxi-2-oxoetilo)-1H-indol-1-carboxilato de metilo (297 mg, 0,78 mmol), bicarbonato de sodio (435 mg, 5,2 mmol) y tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0)(60 mg, 0,05 mmol) en 4

ml de DMF se calentó a 125°C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y el producto crudo se introdujo en una columna de carga de gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (30-60% EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto deseado (178 mg, 0,25 mmol), 47%. MS (*m/z*) 726 [M+H]⁺.

5 Síntesis de (S)-2-(2-(3-(3-(2-amino-3-((4-metoxifenilo)(metilo)amino)-3-oxopropilo)fenilo)propilo)-1H-indol-3-ilo)ácido acético:

10 Una suspensión de (S)-terc-butilo 2-(3-(3-(2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-((4-metoxifenilo)(metilo)amino)-3-oxopropilo)fenilo)prop-1-enilo)-3-(2-etoxi-2-oxoetilo)-1H-indol-1-carboxilato de metilo (178 mg, 0,24 mmol) y paladio sobre carbono (134 mg, 10%) en 2,5 ml de etanol y 2,5 ml de EtOAc, se desgasificó con nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas bajo una atmósfera de H₂ a 1 atm. La suspensión se purgó con nitrógeno y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y se utilizó el producto crudo sin purificación adicional. MS (*m/z*) 728 [M+H]⁺. El producto bruto se volvió a disolver en 1 ml de tetrahidrofurano y 1 ml de metanol y 2 ml de 2N hidróxido de litio (ac.) se añadió a la solución. La solución se calentó a 60°C durante 2 horas. La solución se enfrió en un baño de hielo y se acidificó con 1N (ac) HCl. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se añadió TFA (2 ml) al producto bruto. Después de 20 minutos, se retiró el disolvente y el residuo se secó a alto vacío. El producto bruto se usó sin purificación adicional. El rendimiento de producto bruto ha sido (100 mg, 0,2 mmol). MS (*m/z*) 500 [M+H]⁺.

20 Síntesis de (4S)-N-(4-metoxifenilo)-N-metilo-2-oxo-2,3,4,5,11,12,13,14-octahidro-1H-6,10-(meteno)azaciclopentadecino [5,4-b] indol-4-carboxamida (1):

25 A una solución de (S)-2-(2-(3-(3-(2-amino-3-((4-metoxifenilo)(metilo)amino)-3-oxopropilo)fenilo)propilo)-1H-indol-3-ilo)ácido acético (100 mg, 0,2 mmol) y DIPEA (0,35 ml, 2 mmol) en DMF (65 ml) se añadió azida de difenilfosforilo (275 mg, 1 mmol) en 2 ml de DMF gota a gota. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió 1 ml de ácido acético y 5 ml de metanol a la mezcla para inactivar la reacción. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (50 ml). La solución se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo se introdujo en una columna de carga de gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (1-5% MeOH/DCM). Una solución en DMF del producto purificado se filtró y se purificó por RP HPLC utilizando una columna C18 y un gradiente de 20% de B hasta 85% de B durante 25 minutos (A = 0,1% de TFA/H₂O B = 0,1% TFA/acetonitrilo) para proporcionar el producto deseado. El rendimiento fue de 23 mg de la sal de TFA. MS (*m/z*) 482 [M+H]⁺.

35 Los procedimientos usados para preparar (4S)-N-(4-metoxifenilo)-N-metilo-2-oxo-2,3,4,5,11,12,13,14-octahidro-1H-6,10-(meteno)azaciclopentadecino [5,4-b] indol-4-carboxamida (1) también se usaron para preparar los compuestos 2, 3 y 4 de los Ejemplos 2, 3 y 4. El grupo protector de bencilo del Ejemplo 2 se eliminó simultáneamente durante la hidrogenolisis de olefina intermedia.

40

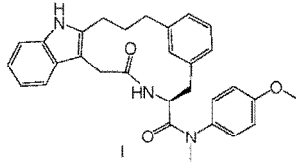
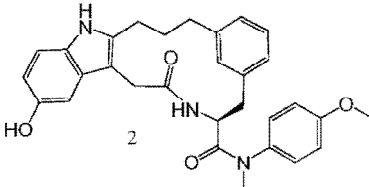
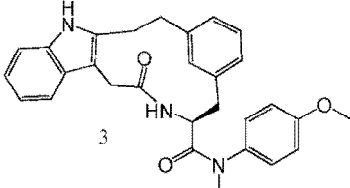
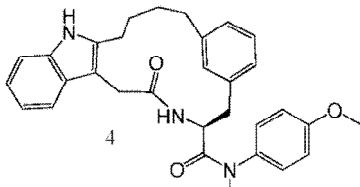
45

50

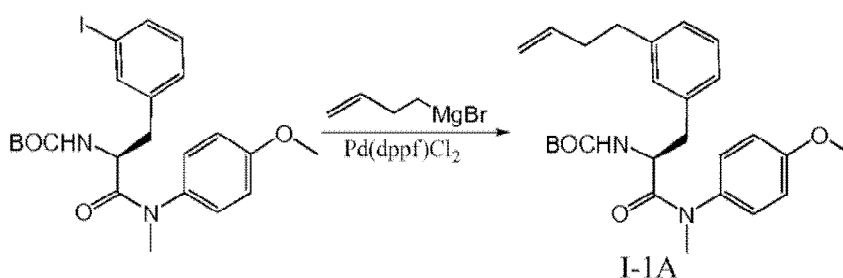
55

60

65

Ejemplo	Estructura	Masa exacta	Masa observada M+1	Tiempo de retención (min)
Ejemplo 1		481	482	1,55
Ejemplo 2		497	498	1,33
Ejemplo 3		467	468	1,46
Ejemplo 4		495	496	1,6

Intermedio I-1A

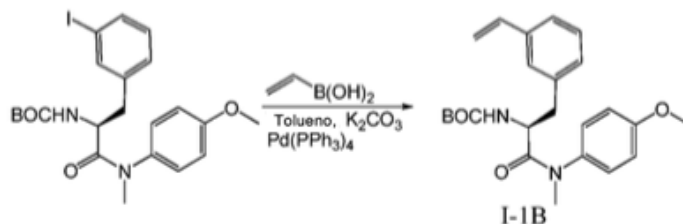


Síntesis de (S)-terc-butilo 3-(3-(pero-3-enilo)fenilo)-1-((4-metoxifenilo)(metilo)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato:

A una solución de (S)-terc-butilo 3-(3-yodofenilo)-1-((4-metoxifenilo)(metilo)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato (510 mg, 1,0 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (10% mol) en THF (5 ml), se añadió but-3-bromuro de enilmagnesio (8 ml, 4 mmol, 0,5 M en THF). Se calentó entonces la solución a reflujo durante la noche. La solución se enfrió y se inactivó con cloruro de amonio (ac) y se filtró a través de celite. El filtrado se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo se introdujo en una columna de carga de gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (20-40% EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto deseado (270 mg, 0,62 mmol), 62%. MS (*m/z*) 439 [M+H]⁺. Intermedio I-1A se utilizó en la síntesis del Ejemplo 4.

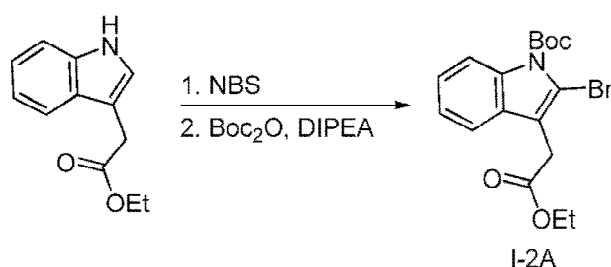
Intermedio I-1B

65



15 La síntesis del intermedio I-1B fue análoga a la síntesis de (S)-terc-butilo 3-(3-aliilfenilo)-1-((4-metoxifenilo)(metilo)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato del ejemplo 1. Rendimiento = 99%, MS (*m/z*) 411 [M+H]⁺, intermedios I-1B se usó en la síntesis del Ejemplo 3.

Intermedio I-2A y I-2B



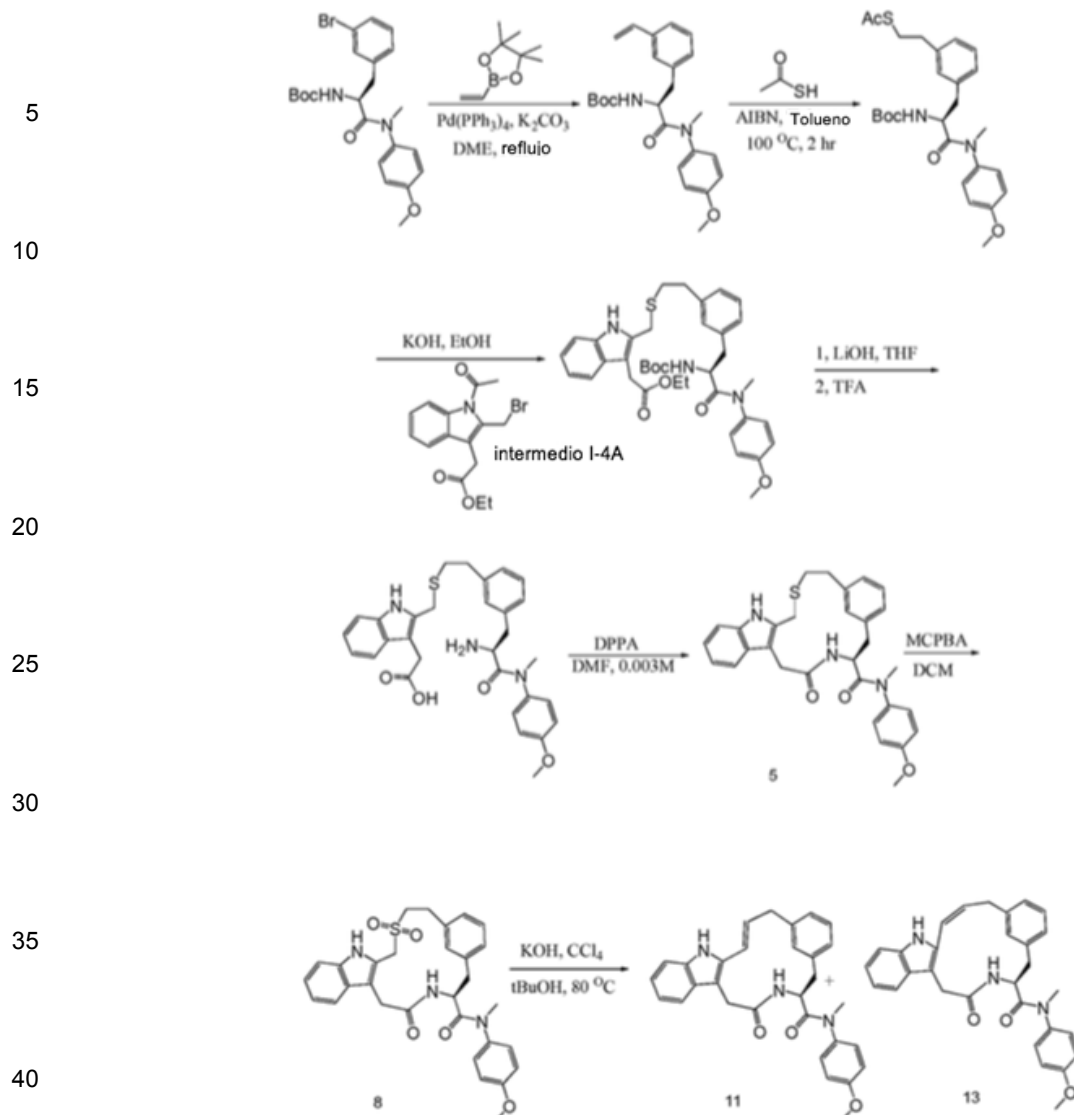
30 Síntesis de terc-butilo 2-bromo-3-(2-etoxi-2-oxoetilo)-1H-indol-1-carboxilato (2A):

35 A una solución de etilo de 2-(1H-indol-3-ilo)acetato (5 g, 24,6 mmol) en 25 ml de DCM se le añadió N-bromosuccinimida (4,38 g, 24,6 mmol) en pequeñas porciones a 0°C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 6 horas. Di-terc-butilo pirocarbonato (10,74 g, 49,2 mmol), DIPEA (8,6 ml, 49,5 mmol) y DMAP (cat) se añadió a la mezcla. La reacción se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con HCl (0,5 N, 2 x 50 ml). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo se introdujo en una columna de carga de gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (5-20 EtOAc/hexanos) para obtener 6,3 g (16,5 mmol) de producto. MS (*m/z*) 382 [M+H]⁺.

40 También se utilizó el procedimiento para sintetizar acetato de terc-butilo 2-bromo-3-(2-etoxi-2-oxoetilo)-1H-indol-1-carboxilato de metilo (I-2A) para preparar intermedio I-2B.

Estructura	Masa exacta	Masa observada M+1
<p>45</p> <p>50</p> <p style="text-align: center;">I-2A</p>	381	382
<p>55</p> <p>60</p> <p style="text-align: center;">I-2B</p>	487	488

Ejemplos 5-14. Preparación de los compuestos 5-14



Síntesis de (S)-terc-butilo 1-((4-metoxifenilo)(metilo)amino)-1-oxo-3-(3-vinil-fenilo)propan-2-ilcarbamato:

Una suspensión de (S)-terc-butilo 3-(3-bromofenilo)-1-((4-metoxifenilo)(metilo)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato (6,3 g, 13,6 mmol), 4,4,5,5-tetrametilo-2-vinilo-1,3,2-dioxaborolano (3,3 g, 20,4 mmol), carbonato de potasio (54 ml, 0,4 M) y tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0)(0,79 g, 0,68 mmol) en 50 ml de DME, se calentó a reflujo durante la noche. La suspensión se enfrió y se filtró a través de celite. El filtrado se lavó con salmuera y se filtró a través de celite. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto crudo se introdujo en una columna de carga de gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (15-35% de EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto deseado (5,47 g, 13,33 mmol), 94%. MS (m/z) 411 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis de (S)-S-3-(2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-((4-metoxifenilo)(metilo)amino)-3-oxopropilo)etanotioato fenilto:

A una solución de (S)-terc-butilo 1-((4-metoxifenilo)(metilo)amino)-1-oxo-3-(3-vinilo-fenilo)propan-2-ilcarbamato (2,9 g, 7,06 mmol) y ácido tioacético (5 ml) en tolueno (30 ml), se añadió azobisisobutironitrilo, (3,2 ml, 0,2 M en tolueno) gota a gota. La solución se desgasificó durante 30 minutos purgando con nitrógeno. Después de completarse la purga, la reacción se calentó a 100°C durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con EtOAc (100 ml). Los orgánicos se lavaron con bicarbonato de sodio (3x). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto crudo se introdujo en una columna de carga de gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 20-50%/hexanos) para proporcionar el producto deseado (2,8 g, 5,74 mmol), 81,4%. MS (m/z) 487 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis de (S)-2-(2-((2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-((4-metoxifenilo)(metilo)amino)-3-oxopropilo)feniltio)metilo)-1H-indol-3-ilo)acetato:

A una solución de (S)-S-3-(2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-((4-metoxifenilo)(metilo)amino)-3-oxopropilo)etanotioato fenetilo (2,8 g, hidróxido de potasio se añadió 5,74 mmol) en etanol (20 ml)(0,64 g, 11,4 mmol). Después de 10 minutos, acetato de 2-(1-acetilo-2-(bromometilo)-1H-indol-3-ilo)acetato (2,2 g, 6,47 mmol) se añadió a la solución. La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con 1N (ac.) HC1 y después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo se introdujo en una columna de carga de gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (3-6% MeOH/DCM) para proporcionar el producto deseado (2,0 g, 3,0 mmol), 52,3%. MS (*m/z*) 660 [M+H]⁺.

10 Síntesis de (S)-2-(2-((3-(2-amino-3-((4-metoxifenilo)(metilo)amino)-3-oxopropilo)feniltio)metilo)-1H-indol-3-ilo)ácido acético:

15 A una solución de (S)-2-(2-((3-(2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-((4-metoxifenilo)(metilo)amino)propilo-3-oxo)feniltio)metilo)-1H-indol-3-ilo)acetato (2,0 g, 3,0 mmol) en 3 ml de tetrahidrofurano y 3 ml de metanol se añadió 6 ml de 2 N de hidróxido de litio. La reacción se calentó a 60°C durante 2 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se acidificó con 1N HC1 (acuoso) y después se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se añadió TFA (5 ml) al producto bruto. Después de 20 minutos se retiró el disolvente y el residuo se secó a alto vacío. El producto bruto se disolvió en DMF y la solución se filtró y se purificó por RP HPLC utilizando una columna C18 y un gradiente de 20% de B hasta 85% de B durante 25 minutos (A = 0,1% de TFA/H₂O B = 0,1% TFA/acetonitrilo) para proporcionar el producto deseado (380 mg, 0,71 mmol). MS (*m/z*) 532 [M+H]⁺.

25 Síntesis de (11S)-N-(4-metoxifenilo)-N-metilo-13-oxo-3,4,10,11,12,13,14,19-octahidro-1H-9,5-(meteno) [1,7] tiazaciclohexadecino [3,4-b] indol-11-carboxamida:

30 A una solución de (S)-2-(2-((3-(2-amino-3-((4-metoxifenilo)(metilo)amino)-3-oxopropilo)feniltio)metilo)-1H-indol-3-ilo)ácido acético (380 mg, 0,71 mmol) y DIPEA (1,23 ml, 7,1 mmol) en DMF (236 ml) se añadió azida de difenilfosforilo (976 mg, 3,55 mmol) en 5 ml de DMF gota a gota. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se añadieron 1 ml de ácido acético y 5 ml de metanol para interrumpir la reacción. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml) y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo se introdujo en una columna de carga de gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (1-5% MeOH/DCM). El producto purificado se disolvió en DMF y la solución se filtró y se purificó por RP HPLC utilizando una columna C18 y un gradiente de 20% de B hasta 85% de B durante 25 minutos (A = 0,1% de TFA/H₂O, B = 0,1% TFA/acetonitrilo). El rendimiento fue de 240 mg de la sal de TFA. MS (*m/z*) 514 [M+H]⁺.

40 Síntesis de (11S)-N-(4-metoxifenilo)-N-metilo-13-oxo-3,4,10,11,12,13,14,19-octahidro-1H-9,5-(meteno) [1,7] tiazaciclohexadecino [3,4-b] indol-11-carboxamida 2,2-dióxido:

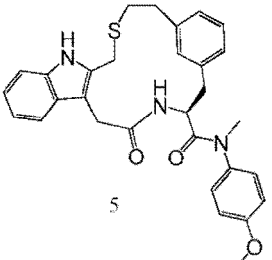
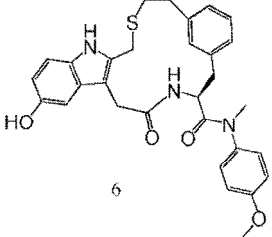
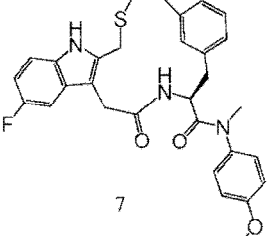
45 A una solución de (11S)-N-(4-metoxifenilo)-N-metilo-13-oxo-3,4,10,11,12,13,14,19-octahidro-1H-9,5-(meteno) [1,7] tiazaciclohexadecino [3,4-b] indol-11-carboxamida (240 mg, 0,47 mmol) en DCM (5 ml) se añadió ácido metacloroperóxibenzoico (210 mg, 77%, 0,93 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas y después se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con NaHCO₃ (ac) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo se introdujo en una columna de carga de gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (1-5% MeOH/DCM). El rendimiento fue de 250 mg. MS (*m/z*) 546 [M+H]⁺.

Síntesis de isómero E: (4S, 12E)-N-(4-metoxifenilo)-N-metilo-2-oxo-2,3,4,5,11,14-hexahidro-1H-6,10-(meteno)azaciclohexadecino [5,4-b] indol-4-carboxamida y el isómero Z:

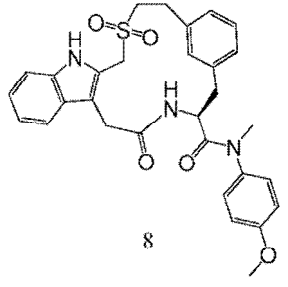
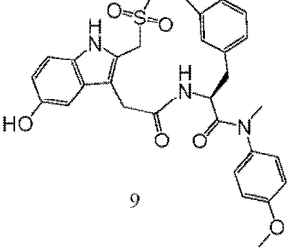
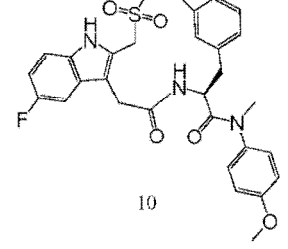
50 (4S, 12Z)-N-(4-metoxifenilo)-N-metilo-2-oxo-2,3,4,5,11,14-hexahidro-1H-6,10-(meteno) azaciclohexadecino [5,4-b] indol-4-carboxamida: finamente en polvo KOH (448 mg, 8 mmol, 20 equiv) se añadió en una sola porción a una solución de una parte de (11S)-N-(4-metoxifenilo)-N-metilo-13-oxo-3,4,10,11,12,13,14,19-octahidro-1H-9,5-(meteno) [1,7] tiazaciclohexadecino [3,4-b] indol-11-carboxamida 2,2-dióxido (215 mg, 0,4 mmol) en una mezcla de CCl₄/t-BuOH/H₂O (5/5/1, 4 ml/4 ml/0,8 ml) a 25°C. La suspensión resultante se agitó durante 1 hora a 80°C. Al finalizar, la mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NH₄Cl (10 ml), se vertió en agua (10 ml), y se extrajo con EtOAc (30 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua (200 ml) y salmuera (200 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto se disolvió en DMF y la solución se filtró y se purificó por RP HPLC utilizando una columna C18 y un gradiente de 20% de B hasta 85% de B durante 25 minutos (A = 0,1% de TFA/H₂O B = 0,1% TFA/acetonitrilo). El rendimiento fue de 9 mg de la sal de TFA como una mezcla de isómeros Z y E. Repurificación dio 2 mg del isómero E puro y 3,6 mg de isómero Z puro. MS (*m/z*) 480 [M+H]⁺

60 Los procedimientos usados para preparar (11S)-N-(4-metoxifenilo)-N-metilo-13-oxo-3,4,10,11,12,13,14,19-octahidro-1H-9,5-(meteno) [1,7] tiazaciclohexadecino [3,4-b] indol-11-carboxamida (Ejemplo 5) también se utilizaron para preparar los compuestos de los Ejemplos 6 y 7 usando los intermedios correspondientes I-4B y I-4C.

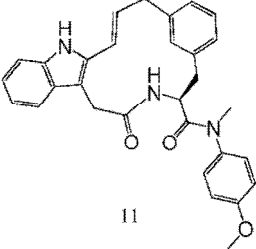
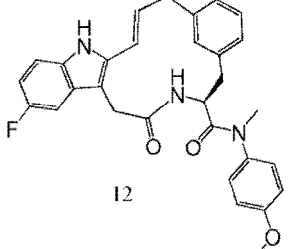
65

Ejemplo	Estructura	Masa exacta	Masa observada M+1	Tiempo de retención (min)
5 Ejemplo 5		513	514	1,45
15 Ejemplo 6		529	530	1,3
25 Ejemplo 7		531	532	1,49

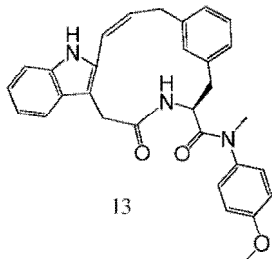
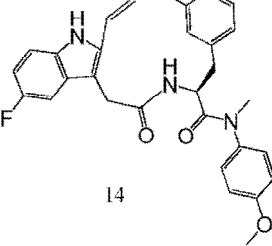
Los procedimientos usados para preparar (11S)-N-(4-metoxifenilo)-N-metilo-13-oxo-3,4,10,11,12,13,14,19-octahidro-1H-9,5-(meteno) [1,7] tiazaciclohexadecino [3,4-b] indol-11-carboxamida 2,2-dióxido también se utilizaron para preparar los compuestos de los Ejemplos 9 y 10.

Ejemplo	Estructura	Masa exacta	Masa observada M+1	Tiempo de retención (min)
5 Ejemplo 8		545	546	1,2
15 Ejemplo 9		561	562	1,08
25 Ejemplo 10		563	564	1,26

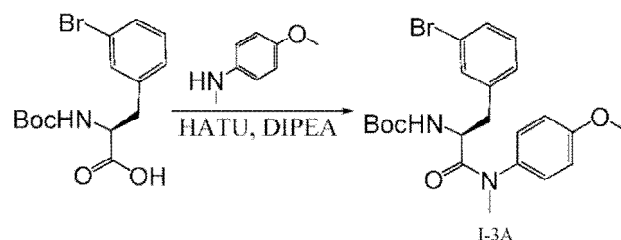
Los procedimientos usados para preparar (4S, 12E)-N-(4-metoxifenilo)-N-metilo-2-oxo-2,3,4,5,11,14-hexahidro-1H-6,10-(meteno) azaciclopentadecino [5,4-b] indol-4-carboxamida y (4S, 12Z)-N-(4-metoxifenilo)-N-metilo-2-oxo-2,3,4,5,11,14 hexahidro-1H-6,10-(meteno) azaciclopentadecino [5,4-b] indol-4-carboxamida (11) también se utilizaron para preparar los compuestos de los Ejemplos 12, 13 y 14.

Ejemplo	Estructura	Masa exacta	Masa observada M+1	Tiempo de retención (min)
45 Ejemplo 11		479	480	1,41
55 Ejemplo 12		497	498	1,47

(continúa)

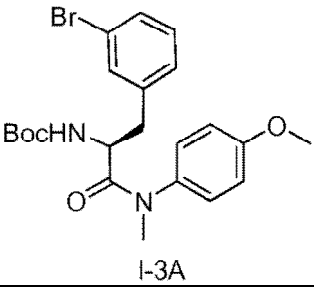
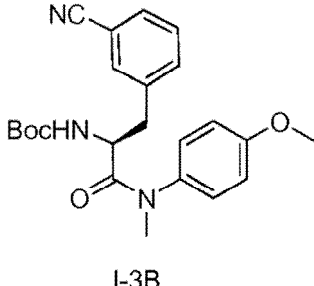
Ejemplo	Estructura	Masa exacta	Masa observada M+1	Tiempo de retención (min)
Ejemplo 13		479	480	1,42
Ejemplo 14		497	498	1,48

Intermedio I-3A y I-3B

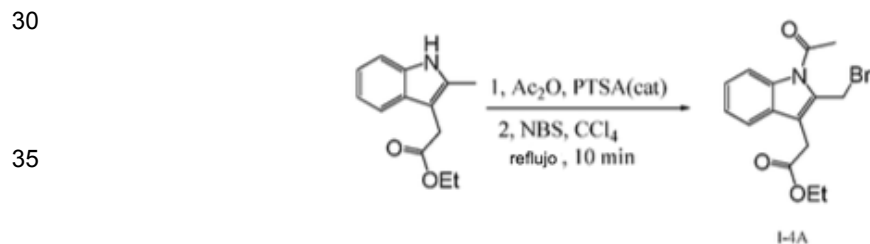


Síntesis de (S)-terc-butilo 3-(3-bromofenilo)-1-((4-metoxifenilo)(metilo)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato: (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(3-bromofenil)ácido propanoico (660 mg, 1,92 mmol), O-(7-azabenzotriazol-1-ilo)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 803 mg, 2,1 mmol) y DIPEA (0,43 ml, 2,5 mmol) se disolvieron en DMF (10 ml) y se trataron con 4-metoxi-N-metilanilina (316 g, 2,3 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con salmuera (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto oleoso se introdujo en una columna de carga de gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (15-38% de EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto deseado (770 mg, 1,66 mmol), 86,5%. MS (*m/z*) 463 [M+H]⁺.

El procedimiento utilizado para sintetizar (S)-terc-butilo 3-(3-bromofenilo)-1-((4-metoxifenilo)(metilo)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato (I-3A) también se utilizó para preparar intermedio I-3B.

	Intermedio	Masa exacta	Masa observada M+1
5	 <p>I-3A</p>	462	463
10			
15	 <p>I-3B</p>	409	410
20			
25			

Intermedio I-4A, I-4B y I-4C



40 Síntesis de etilo 2-(1-acetilo-2-(bromometilo)-1H-indol-3-ilo)acetato:

45 A una solución de etilo de 2-(2-metilo-1H-indol-3-ilo)acetato (5 g, 23 mmol) en 30 ml de anhídrido acético se añadió monohidrato de ácido p-toluensulfónico (cat). La reacción se calentó a 80°C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el anhídrido acético se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (200 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio (ac) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo se introdujo en una columna de carga de gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (20-40 EtOAc/hexanos) para obtener 3 g (11,54 mmol) del producto. El producto se disolvió en tetracloruro de carbono (24 ml) y N-bromosuccinimida (2,05 g, 11,54 mmol) se añadió a la solución. La reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos. El disolvente se eliminó a vacío. El producto crudo se introdujo en una columna de carga de gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (30-50 EtOAc/hexanos) para obtener 3 g (8,88 mmol) del producto. MS (*m/z*) 338 [M+H]⁺.

55 El procedimiento utilizado para sintetizar etilo de 2-(1-acetilo-2-(bromometilo)-1H-indol-3-ilo) también se utilizó acetato (I-4A) para preparar compuestos intermedios I-4b y I-4C.

60

65

	Intermedio	Masa exacta	Masa observada M+1
5 10	 I-4A	337	338
15 20	 I-4B	355	356
25 30 35	 I-4C	353	354

40 Ejemplos 15-17. Preparación de los compuestos 15-17

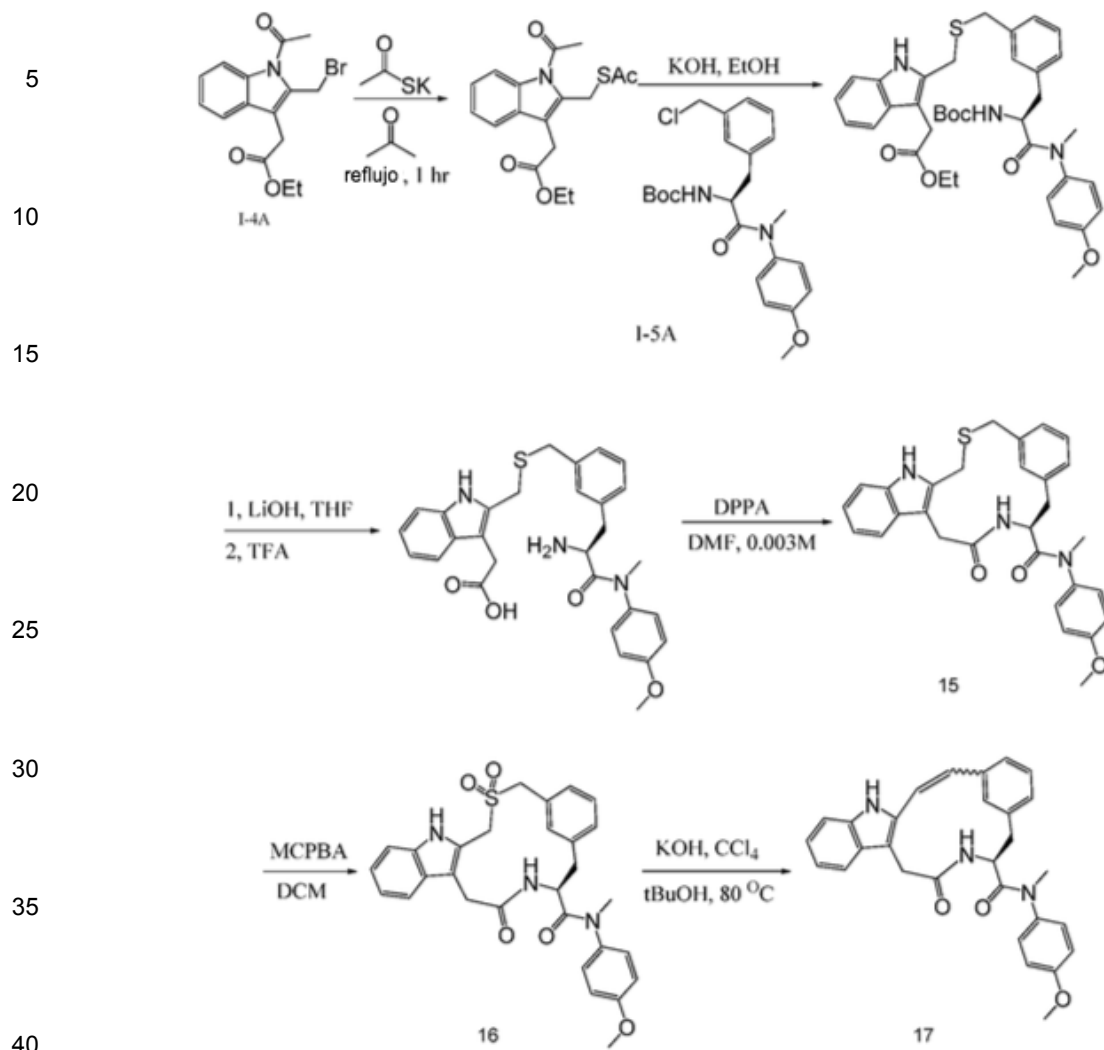
45

50

55

60

65



Síntesis de etilo 2-(1-acetilo-2-(acetiltiométilo)-1H-indol-3-ilo)acetato:

45 A una solución de etilo de 2-(1-acetilo-2-(bromometilo)-1H-indol-3-ilo)acetato (1-4A, 640 mg, 1,9 mmol) en acetona (10 ml) se añadió etanoato de potasio (1,3 g, 11,2 mmol). La solución se calentó a reflujo durante 1 hora. La solución se enfrió y después se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con NaHCO_3 (ac) (2 x 25 ml). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto crudo se introdujo en una columna de carga de gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (10-30 EtOAc/hexanos) para obtener 533 mg (1,6 mmol, 84%) de producto. MS (m/z) 334 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

50 Síntesis de (S)-2-(2-((3-(2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-((4-metoxifenilo)(metilo)amino)-3-oxopropilo) bencilio)metilo)-1H-indol-3-ilo)acetato:

55 A una solución de 2-(1-acetilo-2-(acetiltiométilo)-1H-indol-3-ilo)acetato (392 mg, 1,17 mmol) en etanol (10 ml), se añadió hidróxido de potasio (0,13 g, 2,32 mmol). Después de 10 minutos, (S)-terc-butilo 3-(3-(clorometil)fenilo)-1-((4-metoxifenilo)(metilo)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato (507 mg, 1,17 mmol) se añadió a la solución. La reacción se agitó durante 2 horas y después se neutralizó con 1N (ac) HCl. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto crudo se introdujo en una columna de carga de gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (3-6% MeOH/DCM) para proporcionar el producto deseado (650 mg, 1,0 mmol), 85%. MS (m/z) 646 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

60 Síntesis de (S)-2-(2-((3-(2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-((4-metoxifenilo)(metilo)amino)-3-oxopropilo)bencilio)metilo)-1H-indol-3-ilo)ácido acético:

65 A una solución de (S)-2-(2-((3-(2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-((4-metoxifenilo)(metilo)amino)-3-oxopropilo)bencilio)metilo)-1H-indol-3-ilo)acetato (650 mg, 1,0 mmol) en 1 ml de tetrahidrofurano se añadió 1 ml de

metanol y 2 ml de 2N (ac) LiOH. La reacción se calentó a 60°C durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se acidificó con 1N (ac) HCl. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se añadió TFA (5 ml) al producto bruto. Después de 20 minutos, se retiró el disolvente y el residuo se secó a alto vacío. El producto bruto se disolvió en DMF y la solución se filtró y se purificó por RP HPLC utilizando una columna C18 y un gradiente de 20% de B hasta 85% de B durante 25 minutos (A = 0,1% de TFA/H₂O, B = 0,1% TFA/acetonitrilo) para proporcionar el producto deseado (160 mg, 0,31 mmol). MS (*m/z*) 518 [M+H]⁺.

Síntesis de (10S)-N-(4-metoxifenilo)-N-metilo-12-oxo-9,10,11,12,13,18-hexahidro-1H-8,4-(meteno) [1,7] tiazaclopentadecino [3,4-b] indol-10(3H)-carboxamida:

A una solución de (S)-2-(2-((3-(2-amino-3-((4-metoxifenilo)(metilo)amino)-3-oxopropilo)encilio)metilo)-1H-indol-3-ilo)ácido acético (160 mg, 0,31 mmol) y DIPEA (0,54 ml, 3,1 mmol) en DMF (100 ml) se añadió azida de fosforilo difenilo-(410 mg, 1,55 mmol) en 3 ml de DMF gota a gota. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se añadieron 1 ml de ácido acético y 5 ml de metanol para interrumpir la reacción. El disolvente se eliminó y el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml) y después se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo se introdujo en una columna de carga de gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (1-5% MeOH/DCM). El producto se disolvió en DMF y la solución se filtró y se purificó por RP HPLC utilizando una columna C18 y un gradiente de 20% de B hasta 80% de B durante 25 minutos (A = 0,1% de TFA/H₂O, B = TFA al 0,1%/acetonitrilo). El rendimiento fue de 76 mg de la sal de TFA. MS (*m/z*) 500 [M+H]⁺.

Síntesis de (10S)-N-(4-metoxifenilo)-N-metilo-12-oxo-9,10,11,12,13,18-hexahidro-1H-8,4-(meteno) [1,7] tiazaclopentadecino [3,4-b] indol-10 (3H)-carboxamida 2,2-dióxido:

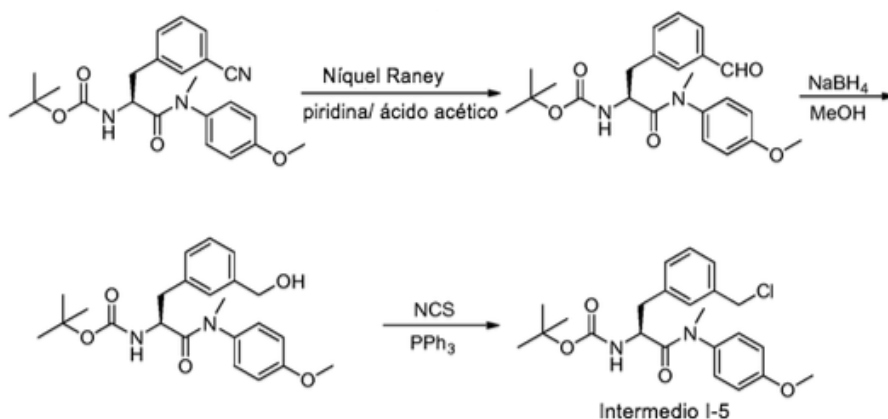
A una solución de (10S)-N-(4-metoxifenilo)-N-metilo-12-oxo-9,10,11,12,13,18-hexahidro-1H-8,4-(meteno) [1,7] tiazaclopentadecino [3,4-b] indol-10 (3H)-carboxamida (24 mg, 0,048 mmol) en DCM (3 ml) se añadió ácido meta-cloroperoxibenzoico (22 mg, 77%, 0,96 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, y después se diluyó con DCM (20 ml). La solución se lavó con NaHCO₃ (ac) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se disolvió en DMF y la solución se filtró y se purificó por RP HPLC utilizando una columna C18 y un gradiente de 20% de B hasta 80% de B durante 25 minutos (A = 0,1% de TFA/H₂O, B = 0,1% TFA/acetonitrilo). El rendimiento fue de 17 mg de la sal de TFA. MS (*m/z*) 532 [M+H]⁺.

Síntesis de (4S, 11Z)-N-(4-metoxifenilo)-N-metilo-2-oxo-1,2,3,4,5,13-hexahidro-6,10-(meteno) azacicotetradecino [5, 4-b] indol-4-carboxamida:

KOH en polvo fino (140 mg, 2,49 mmol, 22 equiv) se añadió en una sola porción a una solución de una parte de (10S)-N-(4-metoxifenilo)-N-metilo-12-oxo-9,10,11,12,13,18-hexahidro-1H-8,4-(meteno) [1,7] tiazaclopentadecino [3,4-b] indol-10 (3H)-carboxamida 2,2-dióxido de (60 mg, 0,113 mmol) en una mezcla de CCl₄/t-BuOH/H₂O (5/5/1, 1 mL/1 mL/0,2 ml) a 25°C. Después, la suspensión resultante se agitó durante 1 h a 80°C. Al finalizar, la mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NH₄C₁ (5 ml), se vertió en agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml). La capa orgánica se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se disolvió en DMF y la solución se filtró y se purificó por RP HPLC utilizando una columna C18 y un gradiente de 20% de B hasta 80% de B durante 25 minutos (A = 0,1% de TFA/H₂O, B = 0,1% TFA/acetonitrilo). El rendimiento fue de 4 mg de la sal de TFA como mezcla de isómeros Z y E. MS (*m/z*) 466 [M+H]⁺.

Ejemplo	Estructura	Masa exacta	Masa observada M+1	Tiempo de retención (min)
5 10 15 Ejemplo 15		499	500	1,45
20 25 Ejemplo 16		531	532	1,27
30 35 Ejemplo 17		1,39	465	466

Intermedio I-5



Síntesis de (S)-terc-butilo 3-(3-formilfenilo)-1-((4-metoxifenilo)(metilo)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato:

(S)-terc-butilo 3-(3-cianofenilo)-1-((4-metoxifenilo)(metilo)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato (2,7 g, 6,60mmol) se disolvió en piridina (18,6 ml) y ácido acético (9,3 ml). Níquel Raney (2,7 g de una suspensión en H₂O) se añadió y la suspensión resultante se agitó a 46°C durante la noche. La reacción se confirmó completa por HPLC/MS de fase inversa. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró a través de celite. El

filtrado se concentró a presión reducida y después se repartió entre EtOAc y H₂O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Los orgánicos combinados se lavaron con H₂O (2x) y salmuera (2x). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo se secó bajo alto vacío durante la noche y se usó sin purificación adicional. El rendimiento fue de 2,70 g. MS (*m/z*) 413 [M+H]⁺.

5 Síntesis de (S)-terc-butilo 3-(3-(hidroximetilo)fenilo)-1-((4-metoxifenilo)(metilo)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato:

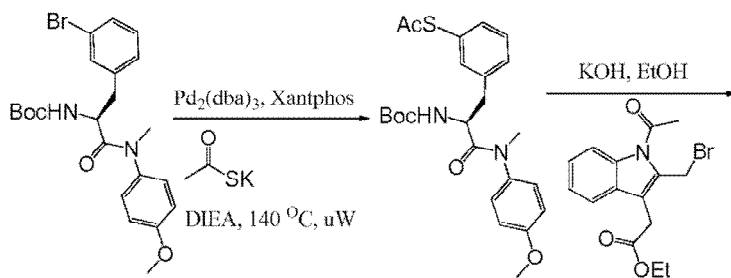
(S)-terc-butilo 3-(3-formilfenilo)-1-((4-metoxifenilo)(metilo)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de (2,71 g, 6,58mmol) se disolvió en metanol (66 ml). La solución se enfrió a 0°C en un baño de hielo. NaBH₄ se añadió a la solución enfriada y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 30 min. La reacción se confirmó que era completa por TLC y HPLC/MS. La reacción se concentró a presión reducida y después se repartió entre EtOAc y H₂O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Los orgánicos combinados se lavaron con H₂O (2x) y salmuera (2x). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por columna ultrarrápida usando EtOAc/hexanos. Rendimiento = 1,3 g. MS (*m/z*) 415 [M+H]⁺.

15 Síntesis de (S)-terc-butilo 3-(3-(clorometil)fenilo)-1-((4-metoxifenilo)(metilo)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato:

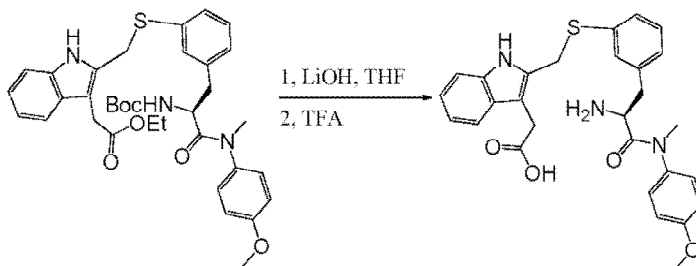
(S)-terc-butilo 3-(3-(hidroximetilo)fenilo)-1-((4-metoxifenilo)(metilo)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato (1,0g, 2,42mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (5 ml). Trifenilfosfina se añadió (666mg, 2,54mmol) seguido de N-clorosuccinimida (355 mg, 2.66mmol). Después se calmó la reacción vigorosa, la TLC mostró que permaneció ~10% de material de partida sin reaccionar. Se añadieron 300 mg más de N-clorosuccinimida. TLC mostró que la reacción era completa. La mezcla de reacción se purificó sin trabajo por cromatografía flash. Rendimiento = 1,0 g. MS (*m/z*) 433 [M+H]⁺.

25 Ejemplos 18-19. Preparación de los compuestos 18-19

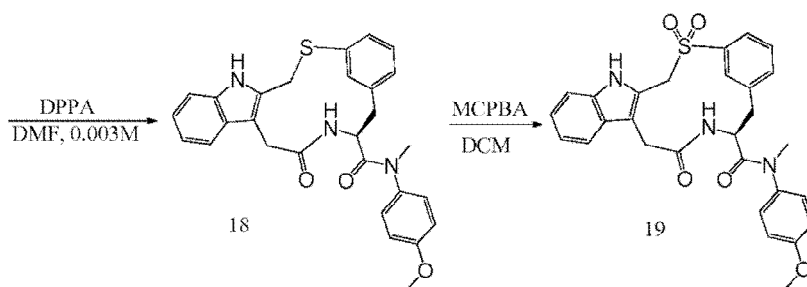
25



40



50



65 Síntesis de (S)-S-3-(2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-((4-metoxifenilo)(metilo)amino)-3-oxopropilo)etanotioato fenilo:

Una solución de (S)-terc-butilo 3-(3-bromofenilo)-1-((4-metoxifenilo)(metilo)amino)-1-oxopropan-2-

ilcarbamato (464 mg, 1,0 mmol), etanotioato de potasio (171,3 mg, 1,5 mmol), tris (dibencilidenacetona) dipaladio (0) (46 mg, 0,05 mmol), Xantfos (58 mg, 0,1 mmol) y DIPEA (0,35 ml, 2 mmol) en 1,4- dioxano (4 ml) se calentó a 150°C durante 20 minutos en un reactor de microondas. La mezcla se filtró a través de celite y el celite se lavó con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo se introdujo en una columna de carga de gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 20-45%/hexanos) para proporcionar el producto deseado (300 mg, 0,65 mmol), 65%. MS (*m/z*) 459 [M+H]⁺.

Síntesis de (S)-etilo 2-(2-((3-(2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-((4-metoxifenilo)(metilo)amino)-3-oxopropilo)feniltio)metilo)-1H-indol-3-ilo)acetato:

A una solución de (S)-S-3-(2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-((4-metoxifenilo)(metilo)amino)-3-oxopropilo)etanotioato fenilo (335 mg, hidróxido de potasio se añadió 0,73 mmol) en etanol (2 ml) (82 mg, 1,46 mmol). Después de 10 minutos, se añadió

etilo 2-(1-acetilo-2-(bromometilo)-1H-indol-3-ilo)acetato (I-4A, 272 mg, 0,8 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas y después se neutralizó con 1 N (ac) HCl después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo se introdujo en una columna de carga de gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (1-5% MeOH/DCM) para proporcionar el producto deseado (347 mg, 0,55 mmol), 75,3%. MS (*m/z*) 632 [M+H]⁺.

Síntesis de (S)-2-(2-((3-(2-amino-3-((4-metoxifenilo)(metilo)amino)-3-oxopropilo)feniltio)metilo)-1H-indol-3-ilo)ácido acético:

A una solución de (S)-2-(2-((3-(2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-((4-metoxifenilo)(metilo)amino)-3-oxopropilo)feniltio)metilo)-1H-indol-3-ilo)acetato (347 mg, 0,55 mmol) en 2 ml de tetrahidrofurano y 2 ml de metanol se añadió 4 ml de LiOH₂N. La reacción se calentó a 60°C durante 2 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó con 1 N (ac) HCl. Se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró. Se añadió TFA (5 ml) al producto bruto. Después de 20 minutos, se retiró el disolvente y el residuo se secó con alto vacío. El producto bruto se disolvió en DMF y la solución se filtró y se purificó por RP HPLC utilizando una columna C18 y un gradiente de 20% de B hasta 80% de B durante 25 minutos (A = 0,1% de TFA/H₂O, B = 0,1% TFA/acetonitrilo), para proporcionar el producto deseado (111 mg, 0,22 mmol). MS (*m/z*) 504 [M+H]⁺.

Síntesis (9S)-N-(4-metoxifenilo)-N-metilo-11-oxo-8,9,10,11,12,17-hexahidro-1H-7,3-(meteno) [1,7] tiazaciotetradecino [3,4-b] indol-9-carboxamida:

A una solución de (S)-2-(2-((3-(2-amino-3-((4-metoxifenilo)(metilo)amino)-3-oxopropilo)feniltio)metilo)-1H-indol-3-ilo)ácido acético (111 mg, 0,22 mmol) y DIPEA (0,38 ml, 2,2 mmol) en DMF (70 ml) se añadió azida difenilfosforilo (292 mg, 1,1 mmol) en 3 ml de DMF gota a gota. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, después se añadió 1 ml de ácido acético y 5 ml de metanol para interrumpir la reacción. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml) después se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo se introdujo en una columna de carga de gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (1-5% MeOH/DCM). El producto se disolvió en DMF y la solución se filtró y se purificó por RP HPLC utilizando una columna C18 y un gradiente de 20% de B hasta 80% de B durante 25 minutos (A = 0,1% de TFA/H₂O, B = TFA al 0,1%/acetonitrilo). El rendimiento fue de 70 mg de la sal de TFA. MS (*m/z*) 486 [M+H]⁺.

Síntesis de (9S)-N-(4-metoxifenilo)-N-metilo-11-oxo-8,9,10,11,12,17-hexahidro-1H-7,3-(meteno) [1,7] tiazaciotetradecino [3,4-b] indol-9-carboxamida 2,2-dióxido:

A una solución (9S)-N-(4-metoxifenilo)-N-metilo-11-oxo-8,9,10,11,12,17-hexahidro-1H-7,3-(meteno) [1,7] tiazaciotetradecino [3,4-b] indol-9-carboxamida (29 mg, 0,06 mmol) en DCM (3 ml) se añadió ácido *meta*-cloroperoxibenzoico (27,5 mg, 77%, 0,12 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, y después se diluyó con DCM (20 ml). La solución se lavó con NaHCO₃ (ac) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se disolvió en DMF y la solución se filtró y se purificó por RP HPLC utilizando una columna C18 y un gradiente de 20% de B hasta 80% de B durante 25 minutos (A = 0,1% de TFA/H₂O, B = 0,1% TFA/acetonitrilo). El rendimiento fue de 22 mg de la sal de TFA. MS (*m/z*) 518 [M+H]⁺.

Ejemplo	Estructura	Masa exacta	Masa observada M+1	Tiempo de retención (min)
5 10 15 Ejemplo 18		485	486	1,43
20 25 Ejemplo 19		517	518	1,25

Ejemplos 20-21. Preparación de los compuestos 20-21

30

35

40

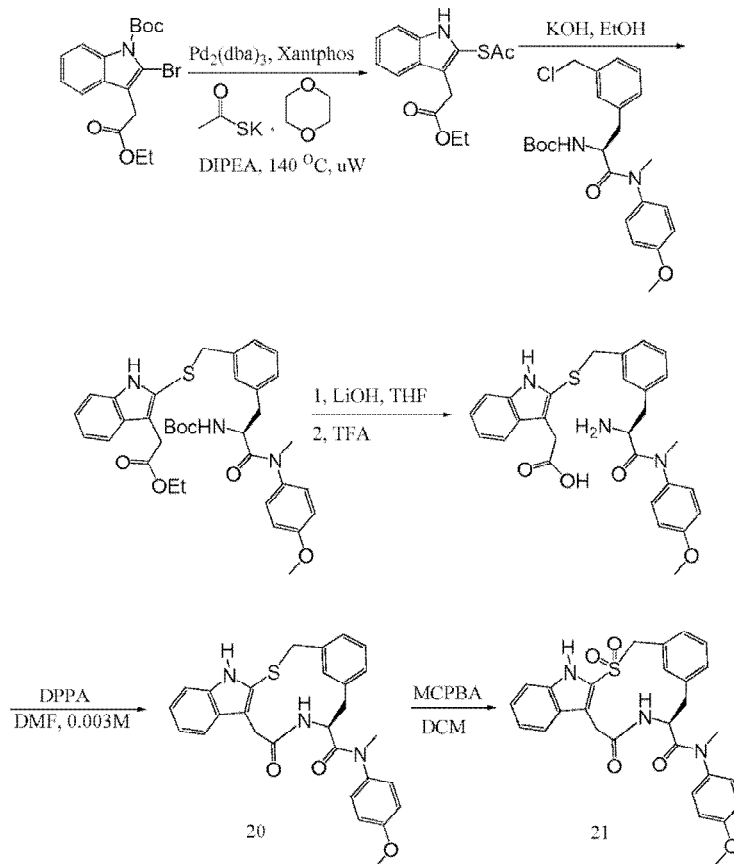
45

50

55

60

65



Síntesis de acetato de 2-(2-(acetilto)-1H-indol-3-ilo)acetato:

Una solución de terc-butilo 2-bromo-3-(2-etoxi-2-oxoetilo)-1H-indol-1-carboxilato de metilo (500 mg, 1,3 mmol), potasio etanotioato (200 mg, 1,7 mmol), tris (dibencilidenacetona) dipaladio (0) (60 mg, 0,065 mmol), xantfos (75 mg, 0,13 mmol) y DIPEA (0,5 ml, 2,6 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml), se calentó a 150°C durante 20 minutos en un reactor de microondas. Se añadió TFA (5 ml) a la mezcla y se agitó durante 1 hora hasta que la desprotección de Boc era completa. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo se introdujo en una columna de carga de gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (10-30% de EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto deseado (190 mg, 0,69 mmol), 52,8%. MS (*m/z*) 278 [M+H]⁺.

Síntesis de (S)-2-(2-(3-(2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-((4-metoxifenilo)(metilo)amino)-3-oxopropilo)benciltio)-1H-indol-3-ilo)acetato:

Hidróxido de potasio se añadió a una solución de etilo de 2-(2-(acetiltio)-1H-indol-3-ilo)acetato (380 mg, 1,4 mmol) en etanol (5 ml) (84 mg, 1,5 mmol). Después de 10 minutos, (S)-terc-butilo 3-(3-(clorometil)fenilo)-1-((4-metoxifenilo)(metilo)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato (I-5, 605 mg, 1,4 mmol) se añadió a la solución. La reacción se agitó durante 2 horas y después se neutralizó con 1N (ac) HCl y después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo se introdujo en una columna de carga de gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (1-5% MeOH/DCM) para proporcionar el producto deseado (796 mg, 1,26 mmol), 90%. MS (*m/z*) 632 [M+H]⁺.

Síntesis de (S)-2-(2-(3-(2-amino-3-((4-metoxifenilo)(metilo)amino)-3-oxopropilo) benciltio)-1H-indol-3-ilo)ácido acético:

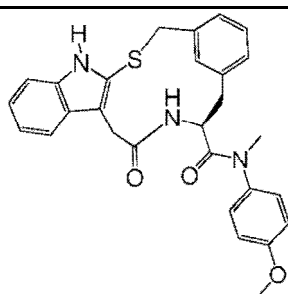
A una solución de (S)-2-(2-(3-(2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-((4-metoxifenilo)(metilo)amino)-3-oxopropilo)benciltio)-1H-indol-3-ilo)acetato (796 mg, 1,26 mmol) en 2 ml de tetrahidrofurano y 2 ml de metanol se añadió 4 ml de 2N LiOH. La reacción se calentó a 60°C durante 2 horas. La reacción enfriada se acidificó con 1N (ac) HCl y después se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se añadió TFA (5 ml) al producto bruto. Después de 20 minutos, se retiró el disolvente y el residuo se secó a alto vacío. El producto bruto se disolvió en DMF y la solución se filtró y se purificó por RP HPLC utilizando una columna C18 y un gradiente de 20% de B hasta 80% de B durante 25 minutos (A = 0,1% de TFA/H₂O, B = 0,1% TFA/acetonitrilo) para proporcionar el producto deseado (600 mg, 1,19 mmol). MS (*m/z*) 504 [M+H]⁺.

Síntesis (9S)-N-(4-metoxifenilo)-N-metilo-11-oxo-8,9,10,11,12,17-hexahidro-7,3-(meteno) [1,6] tiazaciclodecino [2,3-b] indol-9-carboxamida (2H):

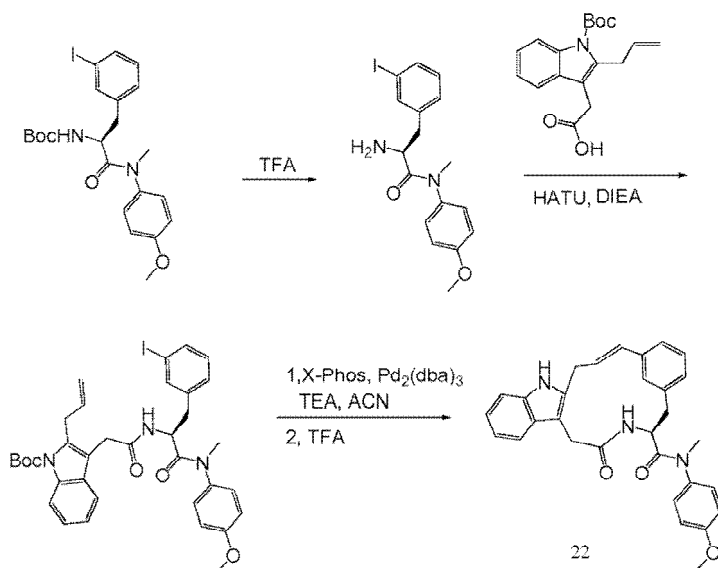
A una solución de (S)-2-(2-(3-(2-amino-3-((4-metoxifenilo)(metilo)amino)-3-oxopropilo)benciltio)-1H-indol-3-ilo)ácido acético (600 mg, 1,19 mmol) y DIPEA (1,9 ml, 11,2 mmol) en DMF (390 ml) se añadió azida de difenilfosforilo (1,58 mg, 5,95 mmol) en 7 ml de DMF gota a gota. La reacción se agitó durante la noche, a continuación se añadieron 2 ml de ácido acético y 10 ml de metanol para detener la reacción. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (200 ml). La solución se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo se introdujo en una columna de carga de gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (1-5% MeOH/DCM). El producto se disolvió en DMF y la solución se filtró y se purificó por RP HPLC utilizando una columna C18 y un gradiente de 20% de B hasta 80% de B durante 25 minutos (A = 0,1% de TFA/H₂O, B = TFA al 0,1%/acetonitrilo). El rendimiento fue de 380 mg de la sal de TFA. MS (*m/z*) 486 [M+H]⁺.

Síntesis de (9S)-N-(4-metoxifenilo)-N-metilo-11-oxo-8,9,10,11,12,17-hexahidro-7,3-(meteno) [1,6] tiazaciclodecino [2,3-b] indol-9 (2H)-carboxamida 1,1-dióxido:

A una solución (9S)-N-(4-metoxifenilo)-N-metilo-11-oxo-8,9,10,11,12,17-hexahidro-7,3-(meteno) [1,6] tiazaciclodecino [2,3-b] indol-9(2H)-carboxamida (80 mg, 0,17 mmol) en DCM (5 ml) se añadió ácido *meta*-cloroperoxibenzoico (74 mg, 77%, 0,34 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas y después se diluyó con DCM (20 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ (ac) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se disolvió en DMF y la solución se filtró y se purificó por RP HPLC utilizando una columna C18 y un gradiente de 20% de B hasta 80% de B durante 25 minutos (A = 0,1% de TFA/H₂O, B = 0,1% TFA/acetonitrilo). El rendimiento fue de 40 mg de la sal de TFA. MS (*m/z*) 518 [M+H]⁺.

Ejemplo	Estructura	Masa exacta	Masa observada M+1	Tiempo de retención (min)
Ejemplo 20		485	486	1,42
Ejemplo 21		517	518	1,23

Ejemplo 22. Preparación del compuesto 22



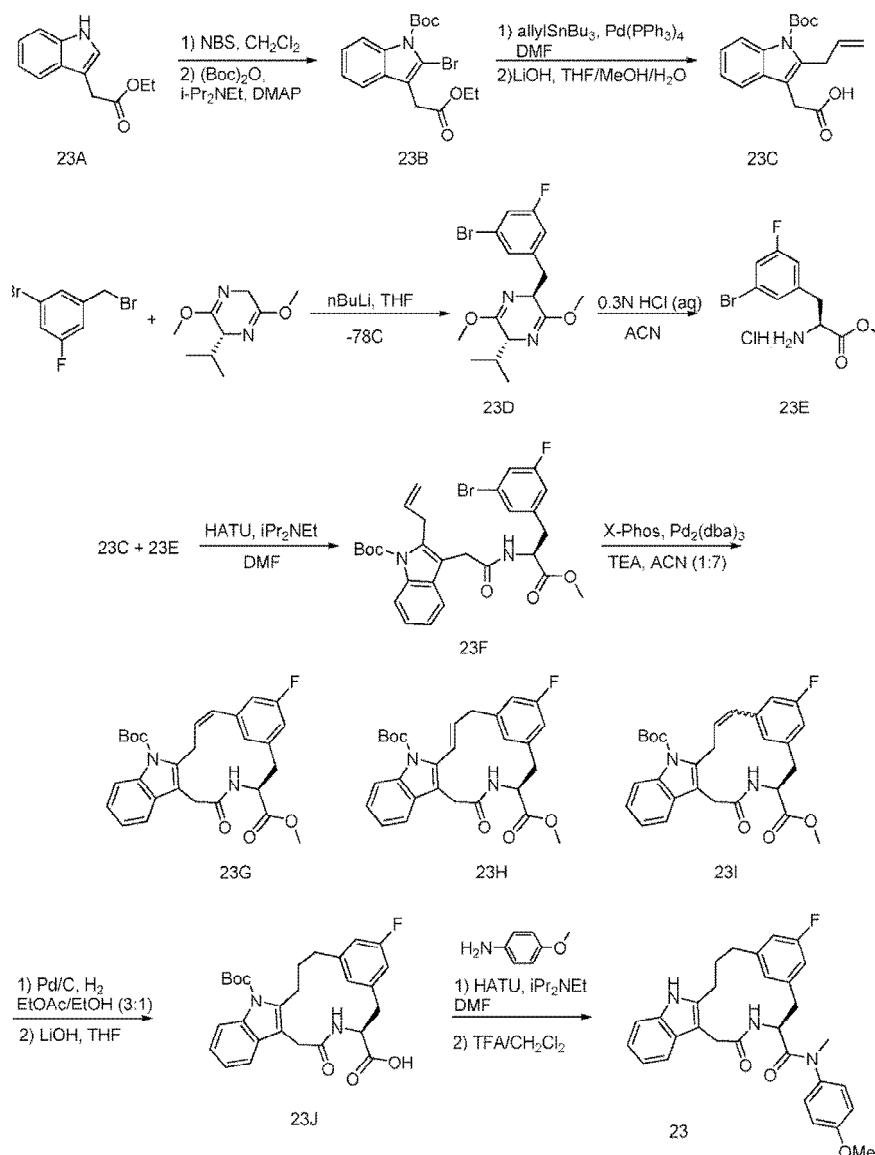
Síntesis de (S)-terc-butilo 2-alilo-3-(2-(3-(3-yodofenilo)-1-((4-metoxifenilo)(metilo)amino)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetilo)-1H-indol-1-carboxilato:

Una solución de (S)-terc-butilo 3-(3-yodofenilo)-1-((4-metoxifenilo)(metilo)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de (556 mg, 1,09 mmol) en TFA (3 ml) se agitó durante 10 minutos. El disolvente se eliminó a vacío. 2-(2-alilo-1-(terc-butoxicarbonilo)-1H-indol-3-ilo)ácido acético (343 mg, 1,09 mmol), DIEA (0,38 ml, 2,18 mmol) y O-(7-Azabenzotriazol-1-ilo)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 414,4 mg, 1,09 mmol) se disolvieron en DMF. Después de 10 minutos, la solución se añadió a la sal de TFA. La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con salmuera (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto oleoso se introdujo en una columna de gel de sílice de carga y se purificó por cromatografía de columna (20-50% de EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto deseado (620 mg, 0,94 mmol). MS (*m/z*) 660 [M+H]⁺.

Síntesis de (4S, 11E)-N-(4-metoxifenilo)-N-metilo-2-oxo-2,3,4,5,13,14-hexahidro-1H-6,10-(meteno)azaciclopentadecino [5,4-b] indol-4-carboxamida:

Una solución de (S)-terc-butilo 2-alilo-3-(2-(3-(3-yodofenilo)-1-((4-metoxifenilo)(metilo)amino)-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetilo)-1H-indol-1-carboxilato de metilo (620 mg, 0,94 mmol), Pd₂(dba)₃ en TEA (6 ml) y ACN (42 ml) se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y el producto crudo se introdujo en una columna de carga de gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (20-40% de EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto deseado (313 mg). El producto se disolvió en TFA (2 ml). Después de agitarse durante 10 minutos, se eliminó el disolvente. El producto bruto se disolvió en DMF y la solución se filtró y se purificó por RP HPLC utilizando una columna C18 y un gradiente de 20% de B hasta 80% de B durante 25 minutos (A = 0,1% de TFA/H₂O, B = 0,1% TFA/acetonitrilo). El rendimiento fue de 61 mg de la sal de TFA. MS (*m/z*) 480 [M+H]⁺.

Ejemplo 23. Preparación del compuesto 23



60 Preparación de terc-butilo 2-bromo-3-(2-etoxi-2-oxoetilo)-1H-indol-1-carboxilato:

2-(1H-indol-3-ilo)acetato (15 g, 73,9 mmol) se disolvió en DCM (750 ml). A temperatura ambiente, se añadió NBS (13,15 g, 73,9 mmol) a la mezcla de reacción en 5 porciones de aproximadamente 2 minutos de diferencia. Después de la última adición de NBS, i-Pr₂NEt se añadió (28 ml, 162 mmol) lentamente a la mezcla de reacción y se agitó durante 5 minutos. BoC₂O (33,8 g, 155 mmol) seguido de DMAP (900 mg). Después de agitarse a 16 h, la reacción se repartió entre DCM y H₂O. Los orgánicos se lavaron con HCl acuoso 1N y se secaron sobre sulfato de

sodio. Después de la eliminación del disolvente, el producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar terc-butilo 2-bromo-3-(2-etoxi-2-oxoetilo)-1H-indol-1-carboxilato (16,3 g, 58%). MS (*m/z*) 382 [M+H]⁺.

Preparación de terc-butilo 2-alilo-3-(2-metoxi-2-oxoetilo)-1H-indol-1-carboxilato:

Se burbujeó argón en una solución de terc-butilo 2-bromo-3-(2-etoxi-2-oxoetilo)-1H-indol-1-carboxilato de metilo (3,68 g, 9,66 mmol) en DMF (50 ml) durante 1 h. Aliltributylestaño (3 ml, 9,66 mmol) se añadió a la mezcla de reacción seguido de la adición de Pd (PPH₃)₄ (1,1 g, 10 mol%). La reacción se calentó a 80°C durante 6 h y después se diluyó con EtOAc y H₂O. La solución entera se filtró sobre celite y el soluto se añadió 20% de KH₂PO₄ acuoso. Los orgánicos se separaron y se secaron sobre sulfato de sodio. Tras la eliminación del disolvente, el producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar terc-butilo 2-alilo-3-(2-metoxi-2-oxoetilo)-1H-indol-1-carboxilato de metilo (2,52 g, 76%). MS (*m/z*) 330 [M+H]⁺.

Preparación de 2-(2-alilo-1-(terc-butoxicarbonilo)-1H-indol-3-ilo)ácido acético:

A una solución de terc-butilo 2-alilo-3-(2-metoxi-2-oxoetilo)-1H-indol-1-carboxilato de metilo (0,94 g, 2,74 mmol) en THF (15 ml) y MeOH (5 ml) se añadió una solución de LiOH (170 mg, 6,8 mmol) en H₂O (5 ml). La solución se agitó durante 2 h. La reacción se repartió entre EtOAc y 20% de KH₂PO₄ acuosa. Los compuestos orgánicos se separaron, se secaron sobre sulfato de sodio, y los disolventes se eliminaron a vacío para proporcionar 2-(2-alilo-1-(terc-butoxicarbonilo)-1H-indol-3-ilo)ácido acético (900 mg). MS (*m/z*) 316 [M+H]⁺.

Preparación de (2S, 5R)-2-(3-bromo-5-fluorobencilo)-5-isopropilo-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazina:

A (R)-2,5-dihidro-3,6-dimetoxi-2-isopropilpirazina (2 ml, 11,03 mmol) en THF (90 ml) a -78°C se añadió n-BuLi (1,6 M en solución de hexanos, 7,5 ml, 12 mmol). Después de agitarse durante 30 min, se añadió 1-bromo-3-(bromometilo)-5-fluorobenceno (2,68 g, 10 mmol) en THF (10 ml) gota a gota durante 30 min. La temperatura se mantuvo a -78°C durante 30 min después se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 16 h, NH₄Cl acuosa saturada (30 ml) se añadió seguido de dilución con EtOAc y H₂O. El THF se eliminó a vacío, y los orgánicos restantes se separaron y se secaron sobre sulfato de sodio. Después de la eliminación del disolvente, el producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar (2S, 5R)-2-(3-bromo-5-fluorobencilo)-5-isopropilo-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazina (3,17 g, 77%). MS (*m/z*) 371 [M+H]⁺.

Preparación de propanoato de (S)metilo 2-amino-3-(3-bromo-5-fluorofenilo):

Una solución agitada de (2S, 5R)-2-(3-bromo-5-fluorobencilo)-5-isopropilo-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazina (1,21 g, 3,27 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se trató con 0,3N HCl acuoso (15 ml). La reacción se agitó durante 2 h y después se neutralizó con la adición de 1N ac. NaOH. El acetonitrilo se eliminó a vacío y la solución se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, y se eliminaron al vacío para proporcionar (S)-metilo 2-amino-3-(3-bromo-5-fluorofenilo)propanoato de etilo (720 mg, 70%). MS (*m/z*) 276 [M+H]⁺.

Preparación de (S)-terc-butilo 2-alilo-3-(2-(3-(3-bromo-5-fluorofenilo)-1-metoxi-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetilo)-1H-indol-1-carboxilato:

2-(2-alilo-1-(terc-butoxicarbonilo)-1H-indol-3-ilo)ácido acético (850 mg, 2,7 mmol) y (S)-metilo 2-amino-3-(3-bromo-5-fluorofenilo)hidrocloruro de propanoato (720 mg, 2,61 mmol) se combinaron en DCM (13 ml) y se trataron con HATU (1,49 g, 3,9 mmol) e iPr₂NEt (1,13 ml, 6,5 mmol). Después de agitarse durante 16 h a temperatura ambiente, la reacción se repartió entre DCM y H₂O. Los orgánicos se separaron y se secaron sobre sulfato de sodio. Después de la eliminación del disolvente, el producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar (S)-terc-butilo 2-alilo-3-(2-(3-(3-bromo-5-fluorofenilo)-1-metoxi-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetilo)-1H-indol-1-carboxilato de metilo (0,98 g, 63%). MS (*m/z*) 573 [M+H]⁺.

Preparación de 23G, 23H, 23I:

Se burbujeó argón en una solución de (S)-terc-butilo 2-alilo-3-(2-(3-(3-bromo-5-fluorofenilo)-1-metoxi-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetilo)-1H-indol-1-carboxilato de metilo en acetonitrilo (350 ml) y TEA (50 ml) durante 30 min. X-Phos (82 mg, 15% mol) y Pd (PPH₃)₄ se añadieron (52 mg, 5% en moles) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. Debido a la falta de progresión, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró sobre celita, y se burbujeó argón a través del soluto resultante. X-Phos (41 mg) y Pd₂(dba)₃ (26 mg) se añadieron a la reacción y de nuevo se calentó a reflujo durante 3 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la reacción se filtró sobre celite y los disolventes se retiraron al vacío. El producto en bruto resultante se repartió entre EtOAc y H₂O. Los orgánicos se separaron, se lavaron con HCl acuoso 0,5 N y se secaron sobre sulfato de sodio. Después de la eliminación de disolventes, el producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar dos mezclas de isómeros de olefina. La mezcla A contenía 14-terc-butilo-4-metilo (4S, 11z)-8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4,5,13-hexahidro-14H-6,10-(meteno)azaciclopentadecino [5,4-b] indol-4,14-dicarboxilato (23 g) y 4-metilo 14-terc-butilo (4S, 12E)-8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4,5,11-hexahidro-14H-6,10-(meteno) azaciclopentadecino [5,4-b] indol-4,14-dicarboxilato (23H)(45 mg, relación de ~ 5: 1); MS (*m/z*) 493 [M+H]⁺. Mezcla B contenía una mezcla compleja de isómeros de

olefina (375 mg); MS (m/z) 493 $[M+H]^+$.

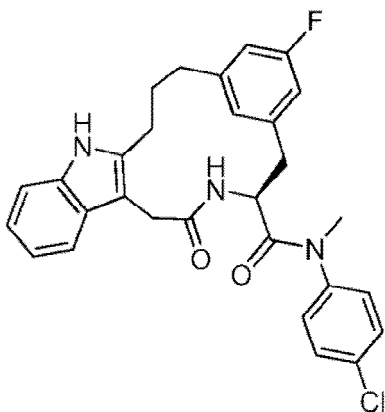
Preparación de (4S)-14-(terc-butoxicarbonilo)-8-fluoro-2-oxo-2,3,4,5,11,12,13,14-octahidro-1H-6,10-(meteno) azaciclopentadecino [5,4-b] indol-4-ácido carboxílico:

Mezcla B (375 mg, 0,76 mmol) de la etapa anterior se disolvió en EtOAc (8 ml) y EtOH (1 ml) y se trató con Pd/C (40 mg). La reacción se colocó bajo una atmósfera de H_2 y se agitó durante 6 h. La reacción se filtró sobre celite y los disolventes se eliminaron a vacío. El residuo se disolvió en THF (4,2 ml) y MeOH (1,4 ml) y se trató con una solución de LiOH (44 mg, 1,8 mmol) en H_2O (1,4 ml). Después de agitarse durante 3 h a temperatura ambiente, la reacción se trató con 20% de KH_2PO_4 acuoso y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se eliminaron los disolventes a vacío para proporcionar (4S)-14-(terc-butoxicarbonilo)-8-fluoro-2-oxo-2,3,4,5,11,12,13,14-octahidro-1H-6,10-(meteno) azaciclopentadecino [5,4-b] indol-4-carboxílico. MS (m/z) 481 $[M+H]^+$.

Preparación de (4S)-8-fluoro-N-(4-metoxifenilo)-N-metilo-2-oxo-2,3,4,5,11,12,13,14-octahidro-1H-6,10-(meteno) azaciclopentadecino [5,4-b] indol-4-carboxamida:

A una solución de (4S)-14-(terc-butoxicarbonilo)-8-fluoro-2-oxo-2,3,4,5,11,12,13,14-octahidro-1H-6,10-(meteno)azaciclopentadecino [5,4-b] indol-4-ácido carboxílico (29 mg, 0,06 mmol), 4-metoxi-N-metilanilina (9 mg, 0,07 mmol), y HATU (28 mg, 0,072 mmol) en DMF (0,6 ml) se añadió iPr_2NEt (0,016 ml). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 16 h, la reacción se repartió entre EtOAc y H_2O . Los orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. Después de la eliminación del disolvente, el producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice. El producto resultante se disolvió en DCM (1 ml) y se trató con TFA (0,5 ml). Después de 30 min, el disolvente se eliminó a vacío y el producto bruto se purificó por RP HPLC para proporcionar (4S)-8-fluoro-N-(4-metoxifenilo)-N-metilo-2-oxo-2,3,4,5,11,12,13,14-octahidro-1H-6,10-(meteno) azaciclopentadecino [5,4-b] indol-4-carboxamida: 1H RMN: CD_3OD δ 7,48 (dd, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,29 (dd, 1H), 7,04 (d, 2H), 7,00 (m, 2H), 6,73 (d, 1H), 6,26 (d, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,74 (dd, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,52 (d, 1H), 3,36 (d, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,80 (dd, 1H), 2,69 (dd, 2H), 2,58 (dd, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,02 (m, 1H); MS (m/z) 500 $[M+H]^+$

Ejemplo 24. Preparación del compuesto 24

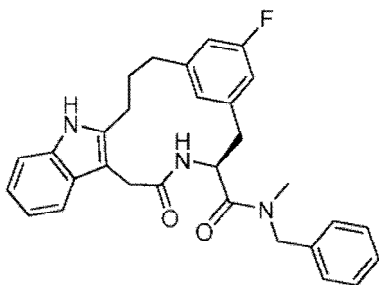


El compuesto 24 se preparó de acuerdo con el método presentado en el paso final para la síntesis del Ejemplo 23 sustituyendo 4-cloro-N-metilanilina para 4-metoxi-N-metilanilina para proporcionar (4S)-N-(4-clorofenilo)-8-fluoro-N-metilo-2-oxo-2,3,4,5,11,12,13,14-octahidro-1H-6,10-(meteno) azaciclopentadecino [5,4-b] indol-4-carboxamida: 1H RMN: CD_3OD δ 7,44 (d, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,21 (dd, 2H), 6,93 (m, 2H), 6,67 (d, 1H), 6,26 (d, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,64 (dd, 1H), 3,42 (d, 1H), 3,28 (d, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,73 (dd, 1H), 2,62 (dd, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,95 (m, 1H); MS (m/z) 504 $[M+H]^+$

Ejemplo 25. Preparación del compuesto 25

5

10



15

El compuesto 25 se preparó según el método presentado en el paso final para la síntesis del Ejemplo 23 sustituyendo N-bencilmetilamina por 4-metoxi-N-metilaminina para proporcionar (4S)-N-bencil-8-fluoro-N-metilo-2-oxo-2,3,4,5,11,12,13,14-octahidro-1H-6,10-(meteno)azaciclopentadecino [5,4-b] indol-4-carboxamida: MS (m/z) 484 $[M+H]^+$

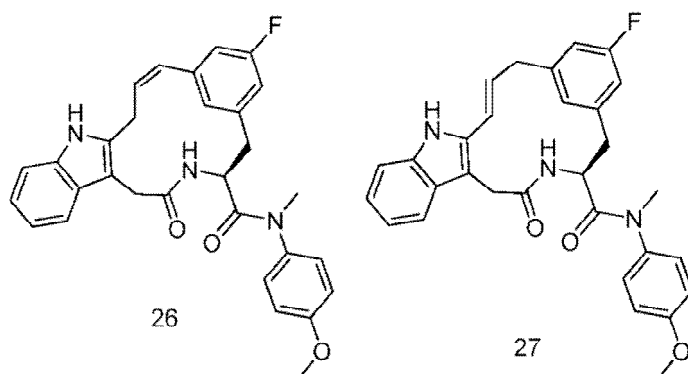
20

Ejemplos 26-27. Preparación de los compuestos 26-27

25

30

35



40

Ejemplo 26 y el Ejemplo 27 se prepararon de acuerdo con el método presentado para la síntesis del Ejemplo 23 utilizando la Mezcla A de 23G y 23H y omitiendo el Pd/C. La purificación de la etapa final proporcionó dos productos.

45

Compuesto 26: (4S, 11Z)-8-fluoro-N-(4-metoxifenilo)-N-metilo-2-oxo-2,3,4,5,13,14-hexahidro-1H-6,10-(meteno)azaciclopentadecino [5,4-b] indol-4-carboxamida:

1H RMN: CD₃OD δ 7,33 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,99 (m, xH), 6,94 (m, xH), 6,87 (m, xH), 6,40 (m, 1H), 5,46 (s, 1H), 5,39 (sa, 1H), 4,66 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,73 (d, 1H), 3,60 (d, 1H), 3,16 (m, 3H), 2,81 (dd, 1H), 2,56 (m, 1H). MS (m/z) 498 $[M+H]^+$

50

Compuesto 27: (4S, 12E)-8-fluoro-N-(4-metoxifenilo)-N-metilo-2-oxo-2,3,4,5,11,14-hexahidro-1H-6,10-(meteno)azaciclopentadecino [5,4-b] indol-4-carboxamida:

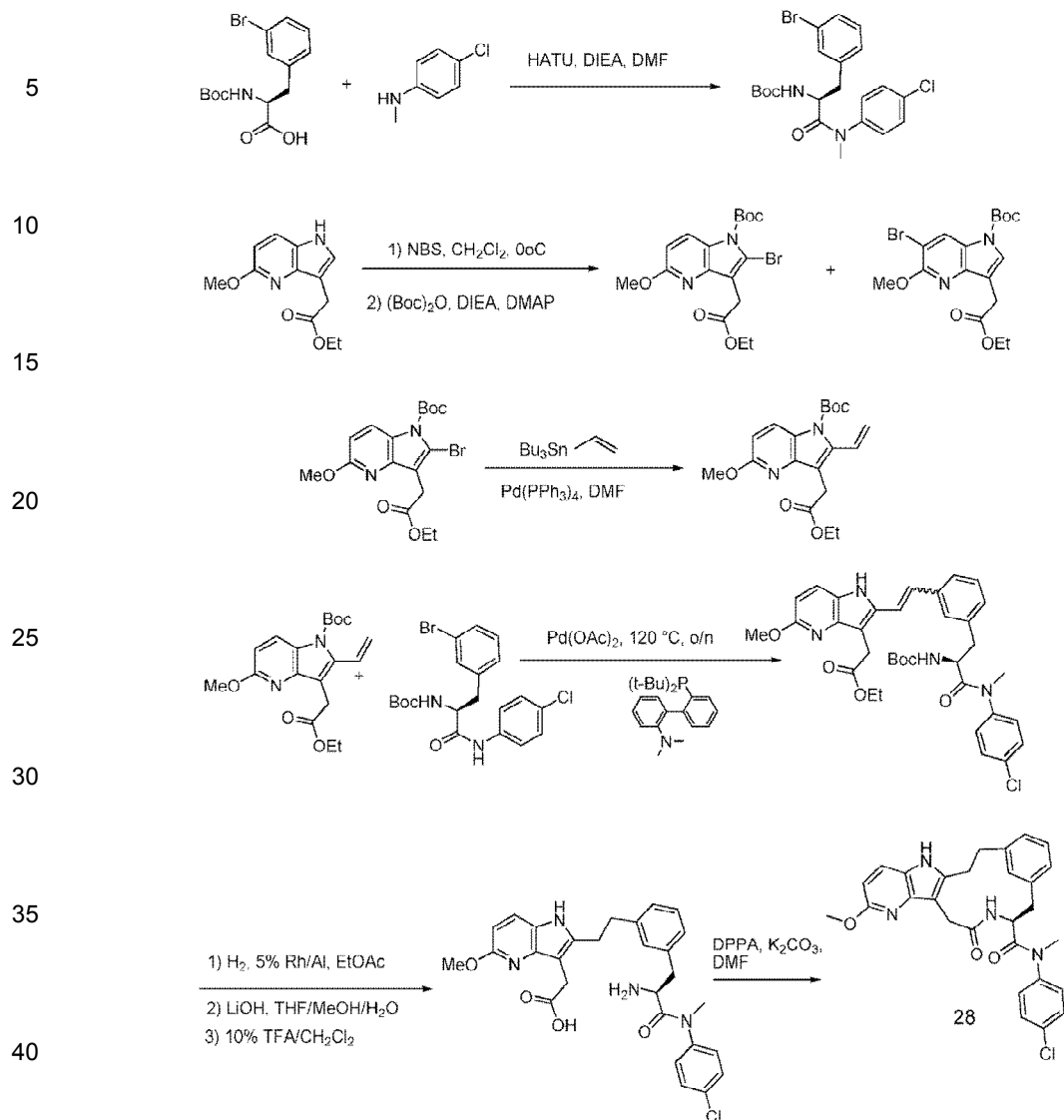
1H RMN: CD₃OD δ 7,42 (dd, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,21 (dd, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,99 (d, 2H), 6,72 (m, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,22 (m, 1H), 6,08 (m, 1H), 4,87 (m, 1H, oscurecido por el disolvente), 3,80 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,86 (m, 1H). MS (m/z) 498 $[M+H]^+$

55

Ejemplo 28. Preparación del compuesto 28

60

65



45 Preparación de (S)-terc-butilo 3-(3-bromofenilo)-1-((4-clorofenilo)(metilo)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato:

Boc-L-3-BromoPhe (5 g, 14,5 mmol) se disolvió en 50 ml de DMF y a ella se añadieron 4-cloro-N-metilo-anilina (2,1 ml, 17,4 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (7,6 ml, 43,5 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se le añadió HATU en porciones (6,6 g, 17,4 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche y después se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y se lavó con LiCl acuoso al 5%, solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. La mezcla se secó a continuación sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto bruto que se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexanos para proporcionar 5,6 g de (S)-terc-butilo 3-(3-bromofenilo)-1-((4-clorofenilo)(metilo)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato como un sólido blanco. MS (m/z): 469,1 [M+H]⁺; HPLC tiempo de retención 4,39 min (5-99% de acetonitrilo: agua con ácido fórmico al 0,05%).

Preparación de terc-butilo 2-bromo-3-(2-etoxi-2-oxoetilo)-5-metoxi-1H-pirrolo [3,2-b] piridina-1-carboxilato:

2-(5-metoxi-1H-pirrolo [3,2-b] piridina-3-ilo)acetato (1,0 g, 4,26mmol) se disolvió en cloruro de metileno (40 ml) y se enfrió a 0°C con baño de hielo-agua. Se añadió NBS (760 mg, 4,26mmol) en pequeñas porciones durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 0°C durante dos horas más. Después, a la mezcla de reacción se añadieron N,N-diisopropiletilamina (1,86mL, 8,52 mmol), carbonato de di-terc-butilo (1,86 g, 8,52 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (52 mg, 0,42 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió más cloruro de metileno y se lavó con agua y medio-salmuera. La capa orgánica se separó y se secó sobre MgSO₄. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a sequedad, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (cargar con tolueno, eluyendo con EtOAc/hexanos) a continuación, RP HPLC

eluyendo con acetonitrilo/agua para proporcionar 455 mg de terc-butilo 2-bromo-3-(2-etoxi-2-oxoetilo)-5-metoxi-1H-pirrollo [3,2-b] piridina-1-carboxilato de metilo y 131 mg de producto secundario. MS (m/z): 415,0 [M+H]⁺; HPLC tiempo de retención 4,68min (5-99% de acetonitrilo: agua con ácido fórmico al 0,05%).

5 Preparación de terc-butilo 3-(2-etoxi-2-oxoetilo)-5-metoxi-2-vinilo-1H-pirrollo [3,2-b] piridina-1-carboxilato:

10 En una atmósfera de nitrógeno, terc-butilo 2-bromo-3-(2-etoxi-2-oxoetilo)-5-metoxi-1H-pirrollo [3,2-b] piridina-1-carboxilato (207 mg, 0,5 mmol), tributilvinilo (175 m L, 0,6 mmol) y tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0)(29 mg, 0,025 mmol) se combinaron en 10 ml de DMF, y la mezcla se calentó a 85°C durante la noche. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y se lavó con LiCl acuoso al 5% y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto bruto que se purificó por RP HPLC eluyendo con acetonitrilo y agua para proporcionar 120 mg de terc-butilo 3-(2-etoxi-2-oxoetilo)-5-metoxi-2-vinilo-1H-pirrollo [3,2-b] piridina-1-carboxilato de metilo. MS (m/z): 361,2 [M+H]⁺; HPLC tiempo de retención 4,69 min (5-99% de acetonitrilo: agua con ácido fórmico al 0,05%).

15 Preparación de (S)-2-(2-(3-(2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-((4-clorofenilo)(metilo)amino)-3-oxopropilo) estiril)-5-metoxi-1H pirrollo [3,2-b] piridina-3-ilo)acetato:

20 En una atmósfera de nitrógeno, terc-butilo 3-(2-etoxi-2-oxoetilo)-5-metoxi-2-vinilo-1H-pirrollo [3,2-b] piridina-1-carboxilato de metilo (120 mg, 0,33 mmol), (S)-terc-butilo 3-(3-bromofenilo)-1-((4-clorofenilo)(metilo)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamatato de (170 mg, 0,36 mmol), acetato de paladio (7,4 mg, 0,033 mmol), 2-di-terc-butilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (22,5 mg, 0,066 mmol), trietilamina (368 µL, 2,6 mmol) y DMF (2 ml) se mezclaron en un recipiente de microondas que se selló y se purgó con N₂. El vial se calentó a 120°C durante la noche. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y se lavó con LiCl acuoso al 5% y salmuera. Se secó entonces la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto bruto que se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo y hexanos para proporcionar 170 mg de (S)-2-(2-(3-(2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-((4-clorofenilo)(metilo)amino)-3-oxopropilo)estirilo)-5-metoxi-1H-pirrollo [3,2-b] piridina-3-ilo)acetato. MS (m/z): 647,1 [M+H]⁺; HPLC tiempo de retención 4,38 min (5-99% acetoneitrilo: agua con ácido fórmico al 0,05%).

30 Preparación de (S)-2-(2-(3-(2-amino-3-((4-clorofenilo)(metilo)amino)-3-oxopropilo)fenetilo)-5-metoxi-1H-pirrollo [3,2-b] piridina-3-ilo)ácido acético:

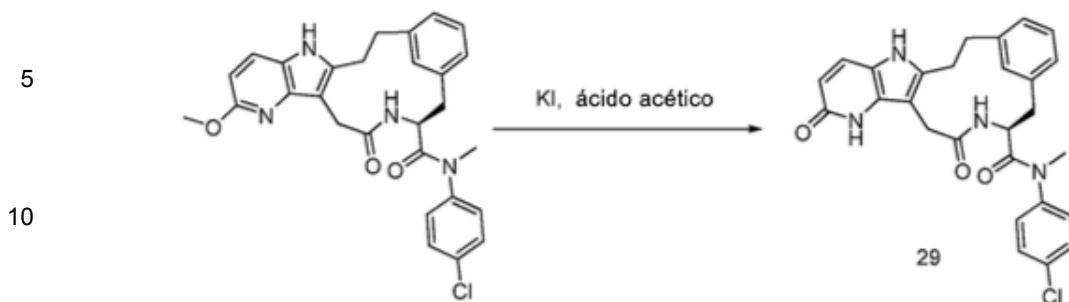
35 (S)-etilo-2-(2-(3-(2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-((4-clorofenilo)(metilo)amino)-3-oxopropilo)estirilo)-5-metoxi-1H-pirrollo [3,2-b] piridina-3-ilo)acetato (170 mg, 0,26 mmol) se disolvió en 50 ml de acetato de etilo y se purgó con nitrógeno. Se añadió rodio (5 % en peso sobre polvo de alúmina, 60 mg). La mezcla de reacción se purgó con hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo un globo de hidrógeno. Después de la terminación de la reacción, la mezcla se filtró, enjuagándose con acetato de etilo. El filtrado se concentró para proporcionar (S)-2-(2-(3-(2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-((4-clorofenilo)(metilo)amino)-3-oxopropilo)fenetilo)-5-metoxi-1H-pirrollo [3,2-b] piridina-3-ilo)acetato se disolvió en 5 ml de THF/MeOH/H₂O (3/2/1), y se le añadió LiOH.H₂O (55 mg). Se dejó que la mezcla de reacción se agitara a temperatura ambiente durante dos horas y después se purificó por RP HPLC eluyendo con acetonitrilo/agua (con 0,1% TFA) para proporcionar (S)-2-(2-(3-(2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-((4-clorofenilo)(metilo)amino)-3-oxopropilo)fenetilo)-5-metoxi-1H-pirrollo [3,2-b] piridina-3-ilo)ácido acético. El compuesto se disolvió en 3 ml de TFA al 10%/CH₂Cl₂ y se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La reacción se enfrió a 0°C y se inactivó con 0,3 ml de piridina. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por RP HPLC eluyendo con acetonitrilo y agua para proporcionar 106 mg de (S)-2-(2-(3-(2-amino-3-((4-clorofenilo)(metilo)amino)-3-oxopropilo)fenetilo)-5-metoxi-1H-pirrollo [3,2-b] piridina-3-ilo)ácido acético. MS (m/z): 521,3 [M+H]⁺; HPLC tiempo de retención 2,05 min (5-99% de acetonitrilo: agua con ácido fórmico al 0,05%).

50 Preparación de (14S)-N-(4-clorofenilo)-2-metoxi-N-metilo-16-oxo-5,6,7,13,14,15,16,17-octahidro-12,8-(meteno) pirido [2', 3': 4,5] pirrollo [3,2-d] azaciclodecena-14-carboxamida:

55 (S)-2-(2-(3-(2-amino-3-((4-clorofenilo)(metilo)amino)-3-oxopropilo)fenetilo)-5-metoxi-1H-pirrollo [3,2-b] piridina-3-ilo)ácido acético (106 mg, 0,2 mmol) se disolvió en 100 ml de DMF y a ella se añadieron azida de difenilfosforilo (112 mg, 0,4 mmol) y bicarbonato de sodio (50 mg, 0,6 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante un día. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por RP HPLC eluyendo con acetonitrilo y agua (con 0,1% TFA) para proporcionar 19 mg de (14S)-N-(4-clorofenilo)-2-metoxi-N-metilo-16-oxo-5,6,7,13,14,15,16,17-octahidro-12,8-(meteno) pirido [2',3': 4,5] pirrollo [3,2-d] azaciclodecena-14-carboxamida. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD, ppm) δ 7,64 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,05-6,81 (m, 3H), 6,59 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,74 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,12 (m, 1H), 2,95 (m, 4H), 2,81 - 2,61 (m, 2H). MS (m/z): 503,2 [M+H]⁺; HPLC tiempo de retención 2,73 min (5-99% de acetonitrilo: agua con ácido fórmico al 0,05%).

60 Ejemplo 29. Preparación del compuesto 29

65



15 Preparación de (14S)-N-(4-clorofenilo)-N-metilo-2,16-dioxo-1,2,5,6,7,13,14,15,16,17-decahidro-12,8-(meteno)pirido [2',3':4,5] pirrolo [3,2-d] azaciclotetradecina-14-carboxamida:

20 (14S)-N-(4-clorofenilo)-2-metoxi-N-metilo-16-oxo-5,6,7,13,14,15,16,17-octahidro-12,8-(meteno)pirido [2',3':4,5] pirrolo [3,2-d] azaciclotetradecina-14-carboxamida (19 mg, 0,037 mmol) se disolvió en 1 ml de ácido acético, y se le añadió KI (24 mg, 0,148 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante dos horas y después se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por RP HPLC eluyendo con acetonitrilo y agua (con 0,1% TFA) para proporcionar 1,3 mg de (14S)-N-(4-clorofenilo)-N-metilo-2,16-dioxo-1,2,5,6,7,13,14,15,16,17-decahidro-12,8-(meteno)pirido [2',3':4,5] pirrolo [3,2-d] azaciclotetradecina-14-carboxamida y se recuperó 3,2 mg de material de partida. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD ppm) δ 7,53 (m, 3H), 7,38 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 6,36 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,46 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,16 (m, 2H), 3,02 - 2,75 (m, 3H), 2,57 (t, J = 11,9 Hz, 1H). MS (m/z): 488,9 [M+H]⁺; HPLC tiempo de retención 2,81 min (5-99% de acetonitrilo: agua con ácido fórmico al 0,05%).

25

30 Ejemplo 30. Preparación del compuesto 30

35

40

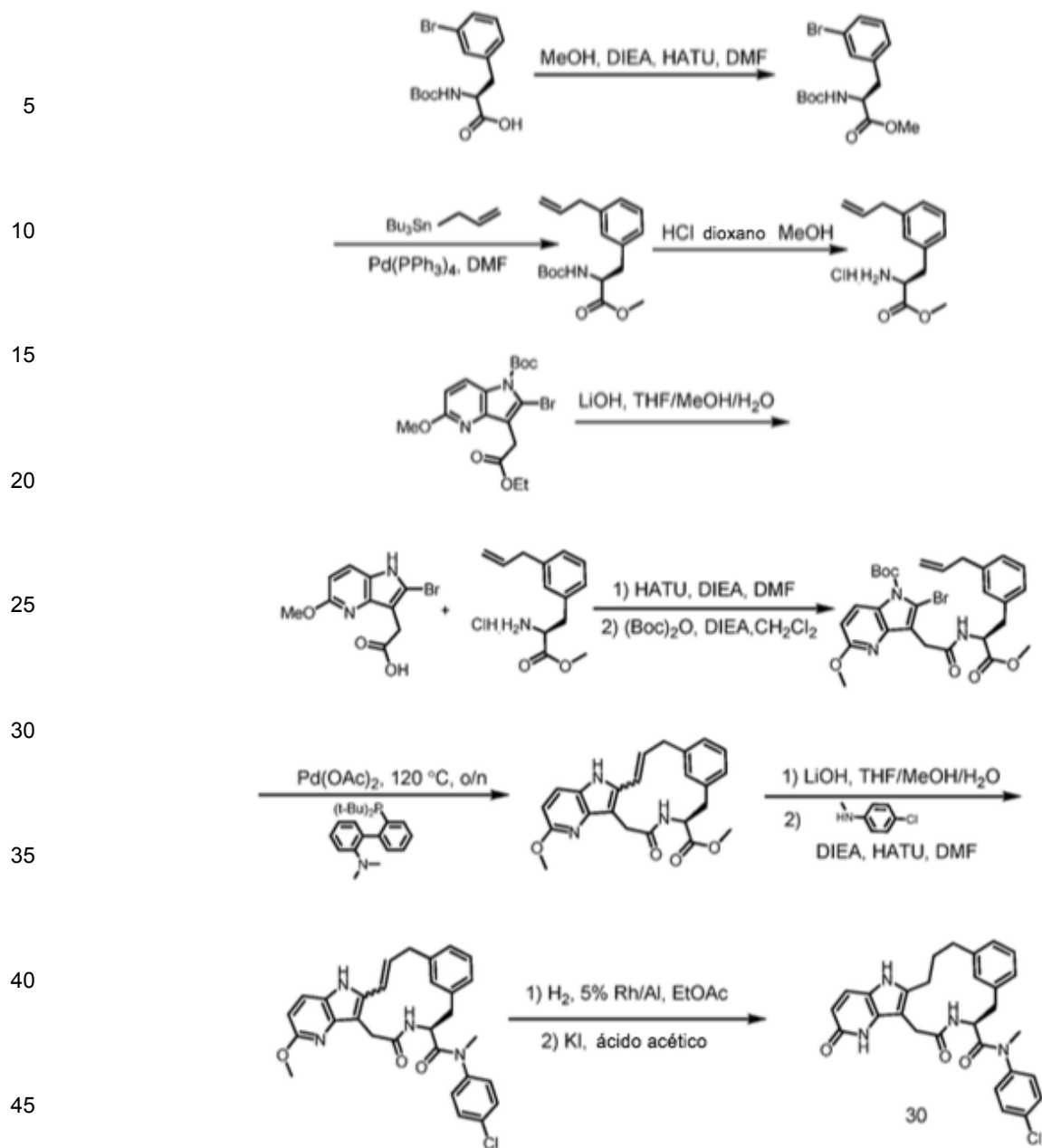
45

50

55

60

65



50 Preparación de (S)-3-(3-aliifenilo)-2-hidrocloruro de aminopropanoato:

Boc-L-3-BromoPhe (5 g, 14,5 mmol) se disolvió en 30 ml de DMF y a la misma se le añadieron metanol (1 ml) y N,N-diisopropiletilamina (6,3 ml, 36,3 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se le añadió HATU en porciones (6,6 g, 17,4 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche y después se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y se lavó con LiCl acuoso al 5%, solución acuosa saturada de NaHCO_3 y salmuera. Después se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el producto bruto que se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexanos para proporcionar 4,9 g de Boc-L-3-bromoPhe-OMe.

2 g de Boc-L-3-BromoPhe-OMe (5,58 mmol) anterior se disolvió en 60 ml de DMF. El sistema se desgasificó y se purgó con nitrógeno. Se añadieron AliltriButilostanano (2,6 ml, 8,37 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)(19 mg, 0,017 mmol) y la mezcla se agitó a 120°C durante un día. El disolvente se eliminó y el residuo se disolvió en éter etílico, se le añadió agua (150 μL , 8,37 mmol) y DBU (1,25 ml, 8,37 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y el precipitado resultante se separó por filtración. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexanos para proporcionar 906 mg de Boc-L-3-aliilPhe-OMe.

Boc-L-3-alilPhe-OMe (770 mg, 2,4 mmol) se disolvió en 5 ml de metanol y se le añadió 4N HCl en 1,4-dioxano (2,4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se eliminó para proporcionar (S)-3-(3-alilfenilo)-2-aminopropanoato. MS (m/z): 220,2 [M+H]⁺; HPLC tiempo de retención 1,72 min (5-99% de acetonitrilo: agua con ácido fórmico al 0,05%).

5 Preparación de (S)-terc-butilo 3-(2-(3-(3-alilfenilo)-1-metoxi-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetilo)-2-bromo-5-metoxi-1H-pirrollo [3,2-b] piridina-1-carboxilato:

10 terc-Butilo-2-bromo-3-(2-etoxi-2-oxoetilo)-5-metoxi-1H-pirrollo [3,2-b] piridina-1-carboxilato de metilo (380 mg, 0,9 mmol) se disolvió en 12 ml de THF/MeOH/H₂O (3/2/1) y se le añadió LiOH₂O (116 mg, 2,7 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 horas y después se purificó por RP HPLC eluyendo con acetonitrilo/agua para proporcionar 220 mg de 2-(2-bromo-5-metoxi-1H-pirrollo [3,2-b] piridina-3-ilo)ácido acético. 200 mg disuelto del ácido anterior (0,7 mmol) y (S)-3-(3-alilfenilo)-2-aminopropanoato de hidrocloreto (197 mg, 0,77 mmol) en 5 ml de DMF y se le añadió N,N-diisopropiletilamina (366 µL, 2,1 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se le añadió HATU (319 mg, 8,4 mmol) y, a continuación, se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 15 20 minutos. La mezcla de reacción se purificó por RP HPLC eluyendo con acetonitrilo/agua (con 0,1% TFA) para proporcionar 210 mg (0,43 mmol) de (S)-3-(3-alilfenilo)-2-(2-(2-bromo-5-metoxi-1H-pirrollo [3,2-b] piridina-3-ilo) acetamido) propanoato que se disolvió en 5 ml de CH₂Cl₂ y se enfrió a 0°C. A ello se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,15 ml, 0,86 mmol), carbonato de di-terc-butilo (113 mg, 0,86 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (5,2 mg, 0,04 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación durante 5 minutos y después se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el filtrado se concentró a sequedad. Se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos) para proporcionar 230 mg de (S)-terc-butilo 3-(2-(3-(3-alilfenilo)-1-metoxi-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetilo)-2-bromo-5-metoxi-1H-pirrollo [3,2-b] piridina-1-carboxilato. MS (m/z): 586,0 [M+H]⁺; HPLC tiempo de retención 4,86 min (5-99% de acetonitrilo: agua con ácido fórmico al 0,05%).

Preparación de metilo (6E, 15S)-2-metoxi-17-oxo-8,14,15,16,17,18-hexahidro-5H-13,9-(meteno)pirido [2',3':4,5] pirrollo [3,2-d] azaciclopentadecina-15-carboxilato:

30 En una atmósfera de nitrógeno, (S)-terc-butilo 3-(2-(3-(3-alilfenilo)-1-metoxi-1-oxopropan-2-ilamino) Oetilo - 2-ox-)2 bromo-5-metoxi-1H-pirrollo [3,2-b] piridina-1-carboxilato de metilo (220 mg, 0,37 mmol), acetato de paladio (8,3 mg, 0,037 mmol), 2-di-terc-butilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino) bifenilo (25,2 mg, 0,074 mmol), trietilamina (309 µL, 2,22 mmol) y DMF (150 ml) se mezclaron y se purgó con N₂. La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 5 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se eliminó la mayor parte del disolvente. A 35 continuación, se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y se lavó con LiCl acuoso al 5% y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto bruto que se purificó por RP HPLC eluyendo con acetonitrilo y agua (con 0,1% de TFA) para dar 50 mg de metilo (6E, 15S)-2-metoxi-17-oxo-8,14,15,16,17,18-hex- ahydro-5H-13,9-(meteno)pirido [2',3':4,5] pirrollo [3,2-d] azaciclopentadecina-15-carboxilato de metilo. MS (m/z): 406,2 [M+H]⁺; HPLC tiempo de retención 2,39 min (5-99% de acetonitrilo: agua con ácido fórmico al 0,05%).

Preparación de (6E, 15S)-N-(4-clorofenilo)-2-metoxi-N-metilo-17-oxo-8,14,15,16,17,18-hexahidro-5H-13,9-(meteno)pirido [2',3':4,5] pirrollo [3,2-d] azaciclopentadecina-15-carboxamida:

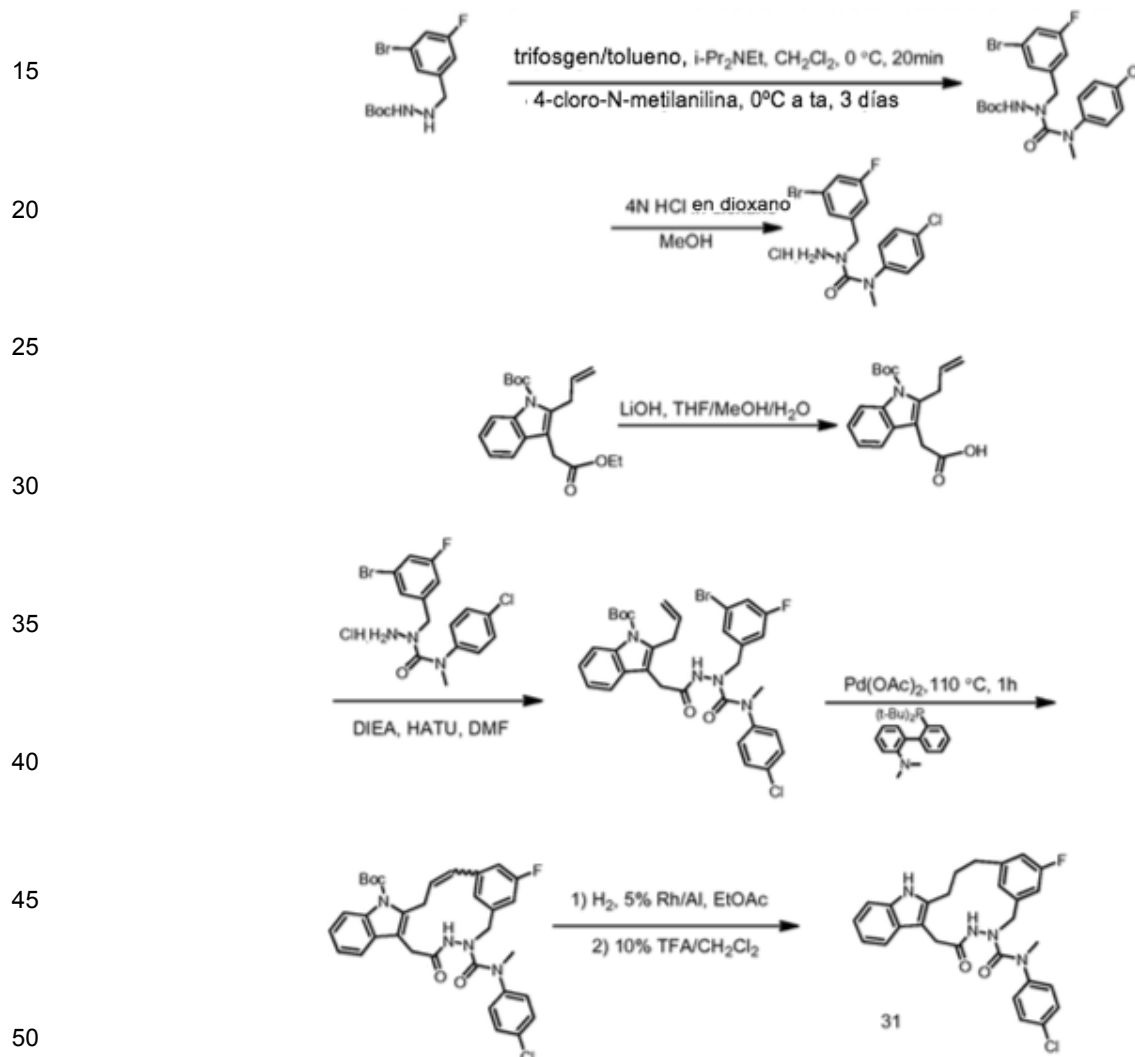
45 Metilo (6E, 15S)-2-metoxi-17-oxo-8,14,15,16,17,18-hexahidro-5H-13,9-(meteno)pirido [2',3':4,5] pirrollo [3,2-d] azaciclopentadecina-15-carboxilato (33 mg, 0,08 mmol) se disolvió en 2 ml de THF/MeOH/H₂O (3/2/1), y se le añadió LiOH₂O (10 mg, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 0,5 horas y después se purificó por RP HPLC eluyendo con acetonitrilo/agua (con 0,1% TFA) para proporcionar 24 mg del ácido (0,06 mmol). Se disolvió en 1 ml de DMF y a ella se añadieron 4-cloro-N-metilnilina (8,2 µL, 0,066 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (31 µL, 0,18 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se le añadió HATU (27 mg, 0,072 mmol). Se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche y luego se purificó por RP HPLC eluyendo con acetonitrilo y agua (con 0,1% TFA) para proporcionar 22 mg de (6E, 15S)-N-(4-clorofenilo)-2-metoxi-N-metilo-17-oxo-8,14,15,16,17,18-hexahidro-5H-13,9-(meteno)pirido [2',3':4,5] pirrollo [3,2-d] azaciclopentadecina-15-carboxamida. MS (m/z): 514,8 [M+H]⁺; HPLC tiempo de retención 3,02 min (5-99% de acetonitrilo: agua con ácido fórmico al 0,05%).

Preparación de (15S)-N-(4-clorofenilo)-N-metilo-2,17-dioxo-1,5,6,7,8,14,15,16,17,18-decahidro-2H-13, 9-(meteno)pirido [2',3':4,5] pirrollo [3,2-d] azaciclopentadecina-15-carboxamida:

60 (6E, 15S)-N-(4-clorofenilo)-2-metoxi-N-metilo-17-oxo-8,14,15,16,17,18-hexahidro-5H-13,9-(meteno)pirido [2',3':4,5] pirrollo [3,2-d] azaciclopentadecina-15-carboxamida (20 mg) se disolvió en 10 ml de acetato de etilo y se purgó con nitrógeno. Se añadió rodio (5 % en peso sobre polvo de alúmina, 10 mg). La mezcla de reacción se purgó con hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo un globo de hidrógeno. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró y se purificó por RP HPLC eluyendo con acetonitrilo/agua (con 0,1% TFA) para proporcionar 10 mg del producto que se disolvió en 1 ml de ácido acético, y se le añadió KI (12 mg). La mezcla de reacción se calentó hasta 100°C durante

dos horas y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por RP HPLC eluyendo con acetonitrilo y agua (con 0,1% TFA) para proporcionar 2,3 mg de (15S)-N-(4-clorofenilo)-N-metilo-2,17-dioxo-1,5,6,7,8,14,15,16,17,18-decahidro-2H-13,9-(meteno)pirido [2',3':4,5] pirrolo [3,2-d] azaciclopentadecina-15-carboxamida. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD , ppm) δ 8,01 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,38 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,14 (s, 1H), 6,65 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,27 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 6,10 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 4,52 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,14 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,63 (m, 2H), 1,44 (m, 4H). MS (m/z): 503,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC tiempo de retención 2,89 min (5-99% de acetonitrilo: agua con ácido fórmico al 0,05%).

10 Ejemplo 31. Preparación del compuesto 31



Preparación de 1-(3-bromo-5-fluorobencilo)-N-(4-clorofenilo)-N-metilhidrazinacarboxamida:

55 \square Trifosgeno (593 mg, 2,0 mmol) se disolvió en 13 ml de cloruro de metileno y se enfrió a 0°C. A éste se añadió una
 Trifosgeno (593 mg, 2,0 mmol) se disolvió en 13 ml de cloruro de metileno y se enfrió a 0°C. A éste se
 añadió una solución de terc-butilo 2-(3-bromo-5-fluorobencilo) hidrazinacarboxilato (1,6 g, 5 mmol) y N,N-
 60 diisopropiletilamina (1,3 ml, 7,5 mmol) en 13 ml de cloruro de metileno. La mezcla de reacción se dejó en agitación a
 0°C durante 20 min, y se le añadió una solución de 4-cloro-N-metilanilina (726 μL , 6 mmol) en 4 ml de cloruro de
 metileno. La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 días. Se diluyó con cloruro de
 metileno y se lavó con HCl 1N, medio saturado de NaHCO_3 y salmuera media, después se secó sobre MgSO_4 , se
 filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo y hexanos
 para proporcionar 359 mg de terc-butilo 2-(3-bromo-5-fluorobencilo)-2-((4-clorofenilo)(metilo)carbamóilo)
 hidrazinacarboxilato (0,74 mmol). A continuación, se disolvió en 2 ml de metanol, y se le añadió HCl_4N en 1,4-
 65 dioxano (0,9 ml, 3,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó,
 para dar 1-(3-bromo-5-fluorobencilo)-N-(4-clorofenilo)-N-metilhidrazinacarboxamida. MS (m/z): 387,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC

tiempo de retención 3,88 min (5-99% de acetonitrilo: agua con ácido fórmico al 0,05%).

Preparación de terc-butilo 2-alilo-3-(2-(2-(3-bromo-5-fluorobencilo)-2-((4-clorofenilo)(metilo)carbamoilo)hidrazinilo)-2-oxoetilo)-1H-indol-1-carboxilato:

5 terc-butilo 2-alilo-3-(2-etoxi-2-oxoetilo)-1H-indol-1-carboxilato (300 mg, 0,87 mmol) se disolvió en 6 ml de THF/MeOH/H₂O (3/2/1) y se le añadió LiOH·H₂O (110 mg, 2,6 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se acidificó con 1N (ac) HCl. La
10 mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se separó y se secó sobre MgSO₄. La mezcla se filtró y se concentró para proporcionar 260 mg de 2-(2-alilo-1-(terc-butoxicarbonilo)-1H-indol-3-ilo)ácido acético. El ácido de la etapa anterior (260 mg, 0,82 mmol) se disolvió en 4 ml de DMF, y a ella se añadieron hidrocloreto de 1-(3-bromo-5-fluorobencilo)-N-(4-clorofenilo)-N-metilhidrazinacarboxamida (0,74 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (427 μL, 2,5 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió HATU (343 mg, 0,9 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante dos horas y después se repartió entre acetato de etilo y agua.
15 La capa orgánica se separó y se lavó con LiCl acuoso al 5%, solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. Se secó entonces la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto bruto que se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexanos para proporcionar 418 mg de terc-butilo 2-alilo-3-(2-(2-(fluorobencilo 3-bromo-5-)-2-((4-clorofenilo)(metilo)carbamoilo)hidrazinilo)-2-oxoetilo)-1H-indol-1-carboxilato como un sólido blanco. MS (m/z): 685,1 [M+H]⁺; HPLC tiempo de retención 5,14 min (5-99% de acetonitrilo: agua con ácido fórmico al 0,05%).

Preparación de N-(4-clorofenilo)-8-fluoro-N-metilo-2-oxo-2,3,11,12,13,14-hexahidro-1H-6,10-(meteno) [1,2] diazaciclopentadecino [6,5-b] indol-4(5H)-carboxamida:

25 En una atmósfera de nitrógeno, terc-butilo 2-alilo-3-(2-(2-(3-bromo-5-fluorobencilo)-2-((4-clorofenilo)(metilo)carbamoilo)hidrazinilo)-2-oxoetilo)-1H-indol-1-carboxilato (220 mg, 0,32 mmol), acetato de paladio (5 mg), 2-di-terc-butilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino) bifenilo (5 mg), trietilamina (13 ml) y acetonitrilo (90 ml) se mezclan en un recipiente de reacción de presión y se calentó a 110°C durante una hora. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y se lavó con 0,5 N HCl y salmuera. Se secó entonces la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto bruto que se purificó por RP HPLC eluyendo con acetonitrilo/agua (con 0,1% TFA) para proporcionar 45,5 mg de terc-butilo (11Z)-4-[(4-clorofenilo)(Metilo)carbamoilo]-8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4,5,13-hexahidro-14H-6,10-(meteno) [1,2] diazaciclopentadecino [6,5-b] indol-14-carboxilato de metilo.

35 20 mg de terc-butilo (11Z)-4-[(4-clorofenilo)(metilo)carbamoilo]-8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4,5,13-hexahidro 14H-6,10-(meteno) [1,2] diazaciclopentadecino [6,5-b] indol-14-carboxilato se disolvió en 10 ml de EtOAc y se purgó con nitrógeno. Se añadió rodio (5 en peso.% Sobre polvo de alúmina, 10 mg). La mezcla de reacción se purgó con hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo un globo de hidrógeno. Después de la terminación de la reacción, la mezcla se filtró y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró y el producto se
40 disolvió en 2 ml de TFA al 10%/CH₂Cl₂ y se purificó y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con 0,1% TFA) para proporcionar N-(4-clorofenilo)-8-fluoro-N-metilo-2-oxo-2,3,11,12,13,14-hexahidro-1H-6,10-(meteno) [1,2] diazaciclopentadecino [6,5-b] indol-4(5H)-carboxamida. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7,83 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,10 - 6,94 (m, 5H), 6,70 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 6,22 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,51 (br, 1H), 4,23 (br, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,08 (br, 1H), 2,85 (br, 1H), 2,73 - 1,96 (m, 6H). MS (m/z): 505,2 [M+H]⁺; HPLC tiempo de retención 4,01 min (2-98% de acetonitrilo: agua con ácido fórmico al 0,05%).

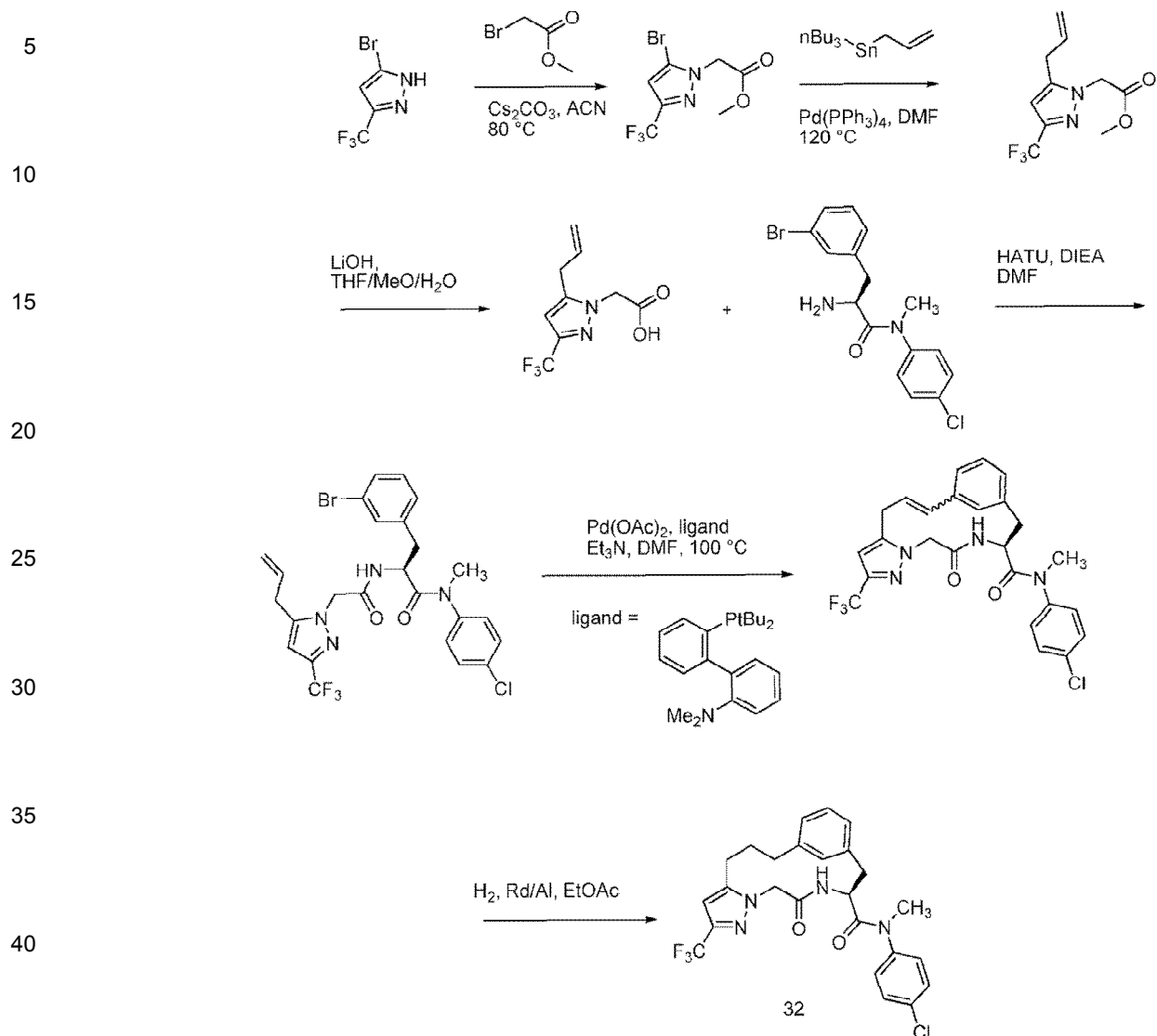
Ejemplo 32. Preparación del compuesto 32

50

55

60

65



Síntesis de 2-(5-bromo-3-(trifluorometilo)-1H-pirazol-1-ilo)acetato:

Preparación de 2-(5-bromo-3-(trifluorometilo)-1H-pirazol-1-ilo)acetato:

A una solución de 5-bromo-3-(trifluorometilo)-1H-pirazol (1,0 g, 4,6 mmol) y Cs_2CO_3 (3,0 g, 9,3 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se añadió metilo 2-bromoacetato (865 mg, 5,6 mmol). La reacción se calentó a 80°C durante 3 h. Después de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y se lavó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y salmuera. Después, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el producto bruto que se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con diclorometano/hexanos para proporcionar 2-(5-bromo-3-(trifluorometilo)-1H-pirazol-1-ilo)acetato (420 mg, 32%) como un aceite claro. MS (m/z): 287,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC tiempo de retención 2,93 min (2-98% de acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,05%).

Preparación de 2-(5-alilo-3-(trifluorometilo)-1H-pirazol-1-ilo)acetato:

Metilo 2-(5-bromo-3-(trifluorometilo)-1H-pirazol-1-ilo)acetato (420 mg, 1,47 mmol), tri n-butilo alitina (729 mg, 2,20 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (50 mg, 0,043 mmol) se disolvieron en DMF (10 ml). La solución se desgasificó con argón durante 10 min y después se calentó a 120°C durante la noche. Después la solución se enfrió a temperatura ambiente, los volátiles se eliminaron a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (cargar con tolueno, eluyendo con diclorometano/hexanos) para proporcionar 2-(5-alilo-3-

(trifluorometilo)-1H-pirazol-1-ilo)acetato (140 mg, 38 %) como un aceite claro. MS (m/z): 249,1 [M+H]⁺; HPLC 3,51 min tiempo de retención (2-98% de acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,05%).

Preparación de 2-(5-alilo-3-(trifluorometilo)-1H-pirazol-1-ilo)ácido acético:

2-(5-alilo-3-(trifluorometilo)-1H-pirazol-1-ilo)acetato (120 mg, 0,48 mmol) se disolvió en THF (1 ml). Se añadió a esta solución de monohidrato de hidróxido de litio (70 mg) en agua (1 ml) y MeOH (0,1 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Una vez completada la reacción, el producto se purificó por HPLC de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con 0,1% TFA) para proporcionar 2-(5-alilo-3-(trifluorometilo)-1H-pirazol-1-ilo)ácido acético (110 mg, 99%) como un aceite. MS (m/z): 235,3 [M+H]⁺; HPLC tiempo de retención 3,03 min (2-98% de acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,05%).

Preparación de (S)-2-(2-(5-alilo-3-(trifluorometilo)-1H-pirazol-1-ilo)acetamido)-3-(3-bromofenilo)-N-(4-clorofenilo)-N-metilpropanamida):

A una solución de 2-(5-alilo-3-(trifluorometilo)-1H-pirazol-1-ilo)acetato (110 mg, 0,48 mmol) y (S)-2-amino-3-(3-bromofenilo)-N-(4-clorofenilo)-N-metilpropanamida (194 mg, 0,48 mmol) en DMF (2 ml) se añadió HATU (228 mg, 0,6 mmol) y DIEA (193 mg, 1,5 mmol). Una vez completada la reacción, el producto se purificó por HPLC de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con 0,1% TFA) para proporcionar (S)-2-(2-(5-alilo-3-(trifluorometilo)-1H-pirazol-1-ilo)acetamido)-3-(3-bromofenilo)-N-(4-clorofenilo)-N-metilpropanamida (68 mg, 24%) como un sólido. MS (m/z): 582,9 [M+H]⁺; HPLC tiempo de retención 4,52 min (2-98% de acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,05%).

Preparación del macrociclo de pirazol:

En una atmósfera de nitrógeno, (S)-2-(2-(5-alilo-3-(trifluorometilo)-1H-pirazol-1-ilo)acetamido)-3-(3-bromofenilo)-N-(4-clorofenilo)-N-metilpropanamida (45 mg, 0,076 mmol), acetato de paladio (1,7 mg, 0,076 mmol), 2-di-terc-butilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (5,2 mg, 0,015 mmol), trietilamina (85 µL) y DMF (27 ml) se mezclaron en un recipiente de microondas que se selló y se purgó con N₂. El vial se calentó a 120°C durante la noche. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el producto se purificó por HPLC de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con 0,1% de TFA) como una mezcla de estereoisómeros que se utilizaron en el siguiente paso. El producto de la última etapa se disolvió en EtOAc (10 ml). A esta solución se añadió Rd/AI (10 mg) y la reacción se agitó bajo 1 atm H₂ a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se eliminaron los volátiles a vacío y el producto se purificó por HPLC de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con 0,1% TFA) para proporcionar el macrociclo pirazol (5,9 mg, 15% en dos etapas) como un sólido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,43 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,04 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,38 (m, 2H), 6,30 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,72 (d, J = 16 Hz, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,29 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,76 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,39 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,32 (m, 1H), 1,87 (m, 3H). MS (m/z): 505,2 [M+H]⁺; HPLC tiempo de retención 4,21 min (2-98% de acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,05%).

Ejemplo 33.

La siguiente ilustra formas de dosificación farmacéuticas representativas, que contienen un compuesto de fórmula I ('Compuesto X'), para uso terapéutico o profiláctico en seres humanos.

(i) Cápsula 1	mg/cápsula
Compuesto X =	100,0
Lactosa	77,5
Povidona	15,0
Sodio de croscarmelosa	12,0
Celulosa microcristalina	92,5
Estearato de magnesio	3,0
	300,0

ES 2 642 265 T3

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

<u>(ii) Cápsula 2</u>	<u>mg/cápsula</u>
Compuesto X =	20,0
Celulosa microcristalina	410,0
Almidón	50,0
Glicolato de almidón sódico	15,0
Estearato de magnesio	<u>5,0</u>
	500,0

<u>(iii) Cápsula</u>	<u>mg/cápsula</u>
Compuesto X =	10,0
Dióxido de silicio coloidal	1,5
Lactosa	465,5
Almidón pregelatinizado	120,0
Estearato de magnesio	<u>3,0</u>
	600,0

<u>(iv) Inyección 1 (1 mg/ml)</u>	<u>mg/ml</u>
Compuesto X = (forma de ácido libre)	1,0
Fosfato de sodio dibásico	12,0
Fosfato de sodio monobásico	0,7
Cloruro de sodio	4,5
1,0 N de solución de hidróxido de sodio	
(ajuste del pH a 7,0-7,5)	q.s.
Agua para inyección	q.s. ad 1 mL

<u>(v) Inyección 2 (10 mg/ml)</u>	<u>mg/ml</u>
Compuesto X = (forma de ácido libre)	10,0
Fosfato de sodio monobásico	0,3
Fosfato de sodio dibásico	1,1
Polietilenglicol 400	200,0
1,0 N Solución de hidróxido de sodio	
(Ajuste del pH a 7,0-7,5)	q.s.
Agua para inyección	q.s. ad 1 mL

<u>(vi) Aerosol</u>	<u>mg/can</u>
Compuesto X =	20,0
Ácido oleico	10,0
Tricloromonofluorometano	5.000,0
Diclorodifluorometano	10.000,0
Diclorotetrafluoroetano	5.000,0

Las formulaciones anteriores pueden obtenerse por procedimientos convencionales bien conocidos en la

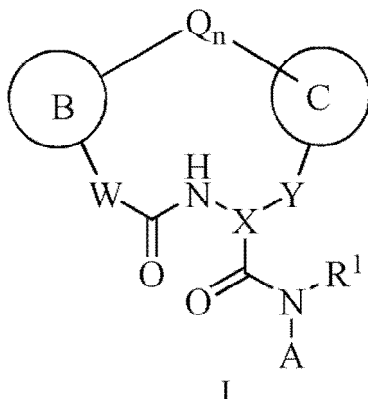
técnica farmacéutica.

5 El uso de los términos "un" y "una" y "el" y "ella" y referencias similares en el contexto de esta descripción (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) se han de interpretar para cubrir tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en este documento o se contradiga claramente por el contexto. Todos los métodos descritos en este documento pueden realizarse en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en este documento o se contradiga claramente por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o lenguaje ejemplar (por ejemplo, tal como, preferido, preferiblemente) proporcionado en el presente documento, se pretende meramente para ilustrar adicionalmente el contenido de la divulgación y no plantea una limitación en el alcance de las reivindicaciones. Ningún lenguaje en la memoria descriptiva debe interpretarse como una indicación de cualquier elemento no reivindicado como esencial para la práctica de la presente descripción.

15 El uso de valores numéricos individuales se establece como aproximaciones como si los valores se precedieran por la palabra "aproximadamente". Del mismo modo, los valores numéricos en los diversos intervalos especificados en esta solicitud, a menos que se indique expresamente lo contrario, se establecen como aproximaciones como si los valores mínimos y máximos dentro de los intervalos indicados se precedieran por la palabra "aproximadamente". De esta manera, las variaciones por encima y por debajo de los intervalos indicados pueden ser utilizados para lograr sustancialmente los mismos resultados como valores dentro de los intervalos. Tal como se usa en el presente documento, los términos "sobre" y "aproximadamente" cuando se refieren a un valor numérico deberán tener sus significados simple y ordinario a una persona de experiencia ordinaria en la técnica a la que la materia dada a conocer está más estrechamente relacionada o la técnica relevante al rango o elemento en cuestión. La cantidad de la ampliación del estricto límite numérico depende de muchos factores. Por ejemplo, algunos de los factores que pueden considerarse incluyen la criticidad del elemento y/o el efecto de una cantidad dada de variación sobre el rendimiento de la materia reivindicada, así como otras consideraciones conocidas por expertos en la técnica. Tal como se usa en el presente documento, el uso de diferentes cantidades de dígitos significativos para diferentes valores numéricos no está destinado a limitar cómo servirá el uso de las palabras "sobre" o "aproximadamente" para ampliar un valor numérico o el rango. Por lo tanto, como cuestión general, "alrededor de" o "aproximadamente" amplían el valor numérico. Además, la divulgación de rangos está pensado como un intervalo continuo que incluye cada valor entre los valores mínimo y máximo más la ampliación del rango ofrecido por el uso del término "alrededor de" o "aproximadamente". Por lo tanto, la recitación de intervalos de valores en el presente documento están destinados simplemente a servir como un método abreviado de referirse individualmente a cada valor separado que cae dentro del rango, a menos que se indique lo contrario en el presente documento, y cada valor separado se incorpora en la memoria descriptiva como si se citara individualmente en el presente documento.

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula I:



donde:

A es arilo, heteroarilo, heterociclo, arilo (C₁-C₄) alquilo o heteroarilo (C₁-C₄) alquilo en el que cualquier arilo, heteroarilo, heterociclo, arilo (C₁-C₄) alquilo heteroarilo (C₁-C₄) alquilo de A está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹;

B es arilo o heteroarilo, donde cualquier arilo o heteroarilo de B está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z², y en la que Q y W están conectados a átomos adyacentes del anillo de B;

C es fenilo, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros, en donde cualquier fenilo, heteroarilo de 5 miembros o 6 miembros heteroarilo de C está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z³, y en el que Q e Y están conectados a anillo adyacente átomos de C, o Q e Y están conectados al primer y tercer átomo de tres átomos en el anillo consecutivos de C;

cada Q se selecciona independientemente

de -C(R^{2a})₂-, -O-, -NR^{1a}-, -S-, -C(=O)-, -S(=O)- y -S(=O)₂-, o dos grupos Q adyacentes tomados juntos pueden ser -CR^{2b}=CR^{2b}-;

W es -CH₂-;

X es CH o N;

Y es -CH₂-;

n es 1, 2, 3, 4 o 5;

R¹ se selecciona de (C₁-C₆) alquilo, (C₃-C₇) carbociclo, (C₃-C₇) carbociclo (C₁-C₆) alquilo, arilo (C₁-C₆) alquilo- y heteroarilo (C₁-C₆) alquilo;

R^{1a} es H o (C₁-C₄) alquilo, cada R^{2a} es independientemente H, halógeno o alquilo (C₁-C₄ alquilo), y cada R^{2b} es independientemente H o (C₁-C₄ alquilo), o un R^{2a} junto con un grupo Q adyacente forma un carbociclo de tres miembros;

cada Z¹ se selecciona independientemente entre (C₁-C₄) alquilo, (C₂-C₄) alquilo, (C₂-C₄) alquilo, halógeno, -CN, -OR_{n1}, -OC(O)R_{p1}, -OC(O)NR_{q1}R_{r1}, -SR_{n1}, -S(O)R_{p1}, -S(O)₂ OH, -S(O)₂ R_{p1}, -S(O)₂ NR_{q1}R_{r1}, -NR_{q1}R_{r1}, -NR_{n1} COR_{p1}, -NR_{n1} CO₂R_{p1}, -NR_{n1} CONR_{q1}R_{r1}, -NR_{n1}S(O)₂ R_{p1}, -NR_{n1}S(O)₂ O_{p1}, -NR_{n1} S(O)₂ NR_{q1}R_{r1}, NO₂, -C(O)R_{n1}, -C(O)OR_{n1} y -C(O)NR_{q1}R_{r1}, en donde cualquier (C₁-C₄) alquilo, (C₂-C₄) alquilo o (C₂-C₄) alquilo de Z¹ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^{1a};

cada Z^{1a} se selecciona independientemente de halógeno, -CN, -OR_{n2}, -OC(O)R_{p2}, -OC(O)NR_{q2}R_{r2}, -SR_{n2}, -S(O)R_{p2}, -S(O)₂ OH, -S(O)₂ R_{p2}, -S(O)₂ NR_{q2}R_{r2}, -NR_{q2}R_{r2}, -NR_{n2}COR_{p2}, -NR_{n2}CO₂R_{p2}, -NR_{n2}CONR_{q2}R_{r2}, -NR_{n2}S(O)₂ R_{p2}, -NR_{n2}S(O)₂ O_{p2}, -NR_{n2} S(O)₂ NR_{q2}R_{r2}, NO₂, -C(O)R_{n2}, -C(O)OR_{n2} y -C(O)NR_{q2}R_{r2}; cada Z^{1b} se selecciona independientemente entre (C₁-C₄) alquilo, (C₂-C₄) alquilo y alquilo (C₂-C₄) alquilo;

cada R_{n1} se selecciona independientemente de H, (C₁-C₄) alquilo, (C₂-C₄) alquilo, alquilo (C₂-C₄) alquilo, en el que cualquier (C₁-C₄) alquilo, (C₂-C₄) alquilo o (C₂-C₄) alquilo de R_{n1} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^{1a}; cada R_{p1} se selecciona independientemente entre (C₁-C₄) alquilo, (C₁-C₄) haloalquilo, (C₂-C₄) alquilo, alquilo (C₂-C₄) alquilo en el que cualquier (C₁-C₄) alquilo, (C₂-C₄) alquilo o (C₂-C₄) alquilo de R_{p1} está opcionalmente sustituido con uno o más Z^{1a} grupos; R_{q1} y R_{r1} se seleccionan cada uno independientemente de H, (C₁-C₄) alquilo, (C₂-C₄) alquilo, alquilo (C₂-C₄) alquilo, en el que cualquier (C₁-C₄) alquilo, (C₂-C₄) alquilo o (C₂-C₄) alquilo de R_{q1} o R_{r1} está opcionalmente sustituido con uno o más Z^{1a} grupos, o R_{q1} y R_{r1} forman junto con el nitrógeno al que están unidos un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros, en el que el heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^{1a} o Z^{1b}; cada R_{n2} se selecciona independientemente de H, (C₁-C₄) alquilo, (C₂-C₄) alquilo, alquilo (C₂-C₄) alquilo, (C₁-C₄) haloalquilo y (C₁-C₄) heteroalquilo;

cada R_{p2} se selecciona independientemente entre (C₁-C₄) alquilo, (C₂-C₄) alquilo, alquilo (C₂-C₄) alquilo, (C₁-C₄) haloalquilo y (C₁-C₄) heteroalquilo;

R_{q2} y R_{r2} se seleccionan cada uno independientemente de H, (C₁-C₄) alquilo, (C₂-C₄) alquilo, alquilo (C₂-C₄) alquilo, (C₁-C₄) haloalquilo y (C₁-C₄) heteroalquilo, o R_{q2} y R_{r2} junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un

heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros;

cada Z^2 se selecciona independientemente entre (C₁-C₄) alquilo, (C₂-C₄), alquinilo (C₂-C₄) alquinilo, halógeno, -CN, -OR_{n3}, -OC(O)R_{p3}, -OC(O)NR_{q3}R_{r3}, -SR_{n3}, -S(O)R_{p3}, -S(O)₂ OH, -S(O)₂ R_{p3}, -S(O)₂ NR_{q3}R_{r3}, -NR_{q3}R_{r3}, -NR_{n3} COR_{p3}, -NR_{n3} CO₂R_{p3}, -NR_{n3} CONR_{q3}R_r, -NR_{n3} S(O)₂ R_{p3}, -NR_{n3}S(O)₂O_{p3}, -NR_{n3} S(O)₂ NR_{q3}R_{r3}, NO₂, -C(O)R_{n3}, -C(O)OR_{n3} y -C(O)NR_{q3}R_{r3}, en donde cualquier donde cualquier (C₁-C₄) alquilo, (C₂-C₄) alquenoilo o (C₂-C₄) alquinilo de Z^2 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^{2a} ;

cada Z^{2a} se selecciona independientemente de halógeno, -CN, -OR_{n4}, -OC(O)R_{p4}, -OC(O)NR_{q4}R_{r4}, -SR_{n4}, -S(O)R_{p4}, -S(O)₂ OH, -S(O)₂R_{p4}, -S(O)₂NR_{q4}R_{r4}, -NR_{q4}R_{r4}, -NR_{n4} COR_{p4}, -NR_{n4} CO₂R_{p4}, -NR_{n4} CONR_{q4}R_{r4}, -NR_{n4} S(O)₂ R_{p4}, -NR_{n4}S(O)₂O_{p4}, -NR_{n4}(O)₂ NR_{q4}R_{r4}, NO₂, -C(O)R_{n4}, -C(O)OR_{n4} y -C(O)NR_{q4}R_{r4};

cada Z^{2b} se selecciona independientemente entre (C₁-C₄) alquilo, (C₂-C₄) y alquinilo (C₂-C₄) alquinilo;

cada R_{n3} se selecciona independientemente de H, (C₁-C₄) alquilo, (C₂-C₄), alquinilo (C₂-C₄) alquinilo, en el que cualquier (C₁-C₄) alquilo, (C₂-C₄) alquenoilo o (C₂-C₄) alquinilo de R_{n3} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^{2a} ;

cada R_{p3} se selecciona independientemente entre (C₁-C₄) alquilo, (C₁-C₄) haloalquilo, (C₂-C₄), alquinilo (C₂-C₄) alquinilo, en el que cualquier (C₁-C₄) alquilo, (C₂-C₄) alquenoilo o (C₂-C₄) alquinilo de R_{p3} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^{2a} ; R_{q3} y R_{r3} se seleccionan cada uno independientemente de H, (C₁-C₄) alquilo, (C₂-C₄), alquinilo (C₂-C₄) alquinilo, en el que cualquier (C₁-C₄) alquilo, (C₂-C₄) alquenoilo o (C₂-C₄) alquinilo de R_{q3} o R_{r3} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^{2a} , o R_{q3} y R_{r3} forman junto con el nitrógeno al que están unidos un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros, en el que el heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^{2a} o Z^{2b} ;

cada R_{n4} se selecciona independientemente de H, (C₁-C₄) alquilo, (C₂-C₄), alquinilo (C₂-C₄) alquinilo, (C₃-C₇) carbociclo, heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, (C₁-C₄) haloalquilo y (C₁-C₄) heteroalquilo; cada R_{p4} se selecciona independientemente entre (C₁-C₄) alquilo, (C₂-C₄), alquinilo (C₂-C₄) alquinilo, (C₃-C₇) carbociclo, heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, (C₁-C₄) haloalquilo y (C₁-C₄) heteroalquilo; R_{q4} y R_{r4} se seleccionan cada uno independientemente de H, (C₁-C₄) alquilo, (C₂-C₄), alquinilo (C₂-C₈) alquinilo, (C₃-C₇) carbociclo, heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, (C₁-C₄) haloalquilo y (C₁-C₄) heteroalquilo, o R_{q4} y R_{r4} forman juntos con el nitrógeno al que están unidos un heterociclo de 5, 6 o 7- miembros;

cada Z^3 se selecciona independientemente entre (C₁-C₄) alquilo, halógeno, -CN, -OR_{n5}, -NR_{n5} COR_{p5}, -C(O)R_{n5}, y -C(O)NR_{q5}R_{r5};

cada R_{n5} se selecciona independientemente de H, (C₁-C₄) alquilo, (C₁-C₄) haloalquilo y (C₁-C₄) heteroalquilo;

cada R_{p5} se selecciona independientemente entre (C₁-C₄) alquilo, (C₂-C₄), alquinilo (C₂-C₄) alquinilo, (C₁-C₄) haloalquilo y (C₁-C₄) heteroalquilo; y

R_{q5} y R_{r5} se seleccionan cada uno independientemente de H, (C₁-C₄) alquilo, (C₂-C₄), alquinilo (C₂-C₄) alquinilo, (C₁-C₄) haloalquilo y (C₁-C₄) heteroalquilo, o R_{q5} y R_{r5} junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros; o una sal del mismo,

en donde "arilo" se refiere a un único anillo aromático de carbono o un sistema de anillo de carbono múltiple condensado en el que al menos uno de los anillos es aromático; un sistema de anillo de arilo condensado múltiple puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos oxo sobre la parte no aromática del sistema de anillo condensado múltiple; tales anillos del sistema de anillo condensado múltiple se pueden conectar entre sí a través de enlaces condensados, de espiro o puenteados cuando se permiten por los requisitos de valencia;

en donde "heteroarilo" se refiere a un único anillo aromático que tiene al menos un átomo distinto de carbono en el anillo, en el que el átomo se selecciona de entre el grupo consistente en oxígeno, nitrógeno y azufre y en donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar presentes en su forma oxidada siempre que el anillo sea aromático; o a un sistema de anillo condensado múltiple que tiene al menos uno de tales anillos aromáticos; un sistema de anillo condensado múltiple puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos oxo en una porción de carbociclo o heterociclo de anillo condensado; tales anillos del sistema de anillo condensado múltiple se pueden conectar entre sí a través de enlaces condensados, de espiro y puenteados cuando se permiten por los requisitos de valencia;

en el que "heterociclo" se refiere a un solo anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene al menos un átomo distinto de carbono en el anillo, en el que el átomo se selecciona de entre el grupo consistente en oxígeno, nitrógeno y azufre y donde los átomos de azufre y nitrógeno pueden estar presentes en sus formas oxidadas, y en donde el anillo puede estar sustituido con uno o más grupos oxo; o a un sistema de anillo condensado múltiple que tiene al menos un anillo saturado o parcialmente insaturado, y un sistema de anillo condensado múltiple puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos oxo en una porción de carbociclo o heterociclo de anillo condensado múltiple; tales anillos del sistema de anillo condensado múltiple se pueden conectar entre sí a través de enlaces condensados, de espiro y puenteados cuando se permite por los requisitos de valencia;

en el que "carbociclo" se refiere a un solo anillo de carbono saturado o parcialmente insaturado, o un sistema de anillo de carbono múltiple condensado, saturado y parcialmente insaturado; tales anillos del sistema de anillo condensado múltiple se pueden conectar entre sí a través de enlaces condensados, de espiro y puenteados cuando se permite por los requisitos de valencia; y en el que "carbociclo" puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos oxo.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que cada R^{1a} es H o (C₁-C₄) alquilo, cada R^{2a} es H y cada R^{2b} es H.

3. El compuesto de la reivindicación 1 en el que cada Q se selecciona independientemente entre $-\text{CH}_2-$, $-\text{S}-$ y $-\text{S}(=\text{O})_2-$, o dos grupos adyacentes Q tomados juntos son $-\text{CH}=\text{CH}-$.

5 4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en el que n es 2, 3 o 4.

5. El compuesto de la reivindicación 1 en el que Q_n es $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-$, $-(\text{CH}_2)_4-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})_2(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{SCH}_2-$ o $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_2-$.

10

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en la que X es CH.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que C es fenilo, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros, en donde cualquier fenilo, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros de C está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^3 , y en donde

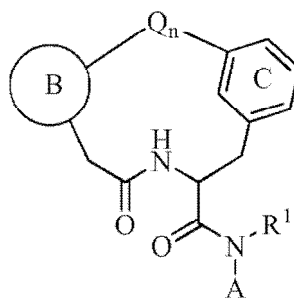
15

(i) Q e Y están conectados a átomos adyacentes del anillo de C; o

(ii) Q e Y están conectados al primer y tercer átomo de tres átomos en el anillo consecutivos de C.

20

8. El compuesto de la reivindicación 1 que es un compuesto de fórmula Ic:



25

30

Ic

35

en el que fenilo C está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^3 , o una sal del mismo.

40

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en el que cada Z^3 es halógeno, por ejemplo fluoro.

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 en la que R^1 es (C_1-C_4) alquilo, por ejemplo metilo.

11. El compuesto una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 en el que A es

45 (i) arilo o arilo (C_1-C_6) alquilo, en el que cualquier arilo o arilo (C_1-C_6) alquilo de A está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^1 ;

(ii) arilo o arilo (C_1-C_6) alquilo, en el que arilo o el arilo de arilo (C_1-C_6) alquilo tiene 6-12 átomos de carbono en el anillo de arilo, y en donde cualquier arilo o arilo (C_1-C_6) alquilo de A está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^1 ;

50 (iii) fenilo o bencilo, en el que cualquier fenilo o bencilo de A está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^1 ;

(iv) arilo, en donde arilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^1 ;

(v) arilo, en donde arilo tiene 6-12 átomos de carbono en el anillo de arilo, en donde arilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^1 ; o

55 (vi) A es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^1 .

12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 en el que cada Z^1 se selecciona independientemente de halógeno y $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alquilo, por ejemplo en el que cada Z^1 se selecciona independientemente entre cloro y $-\text{OMe}$.

60

13. El compuesto cualquiera de las reivindicaciones 1-10 en el que A es 4-metoxifenilo, 4-clorofenilo o bencilo.

14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 en el que B es

65 (i) heteroarilo, donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^2 ;

(ii) heteroarilo, en el que el heteroarilo tiene 2-10 átomos de carbono y 1-5 heteroátomos en el sistema de anillo

heteroarilo, y en el que heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^2 ;

(iii) bicíclico-heteroarilo, en el que bicíclico-heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^2 ;

(iv) bicíclico-heteroarilo, en el que bicíclico-heteroarilo tiene 4-10 átomos de carbono y 1-5 heteroátomos en el sistema de anillo heteroarilo bicíclico en el que bicíclico-heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^2 ; o

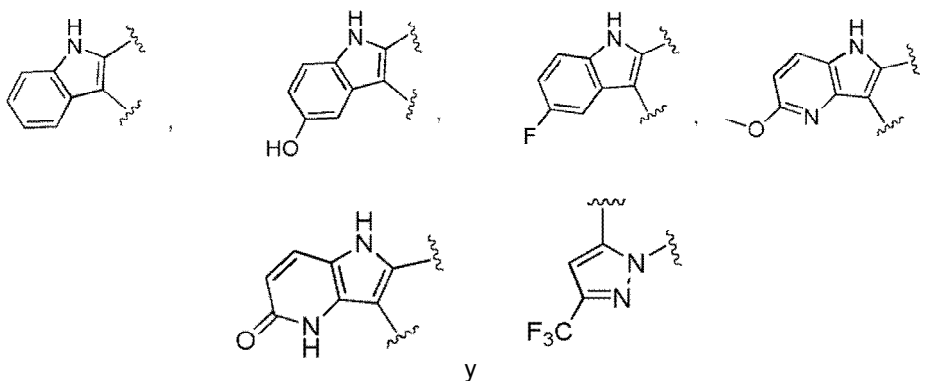
(v) indolilo, 1H-pirrolo [3,2-b] piridinilo o pirazolilo, en donde cualquier indolilo, 1H-pirrolo [3,2-b] piridinilo o pirazolilo de B está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^2 .

15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 en el que cada Z^2 se selecciona independientemente entre (C_1 - C_4)alquilo, halógeno y $-OR_{n3}$, en el que cualquier (C_1 - C_4 alquilo) de Z^2 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^{2a} .

16. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 en el que cada R_{n3} es H o (C_1 - C_4) alquilo, en el que cualquier (C_1 - C_4) alquilo de R_{n3} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^{2a} , por ejemplo en la que cada R_{n3} es H o metilo.

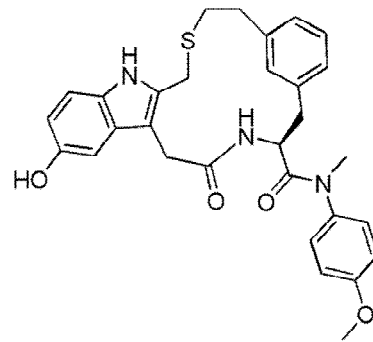
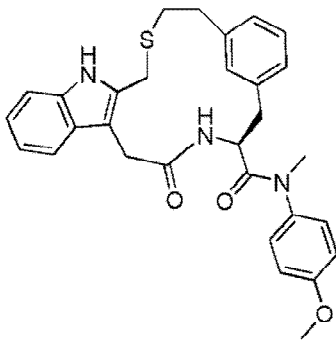
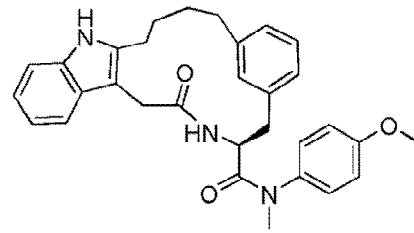
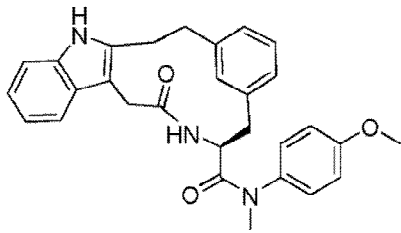
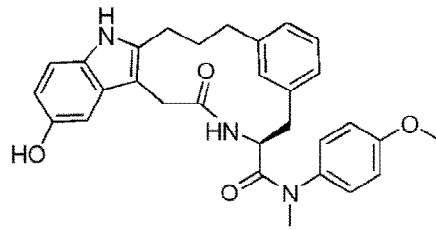
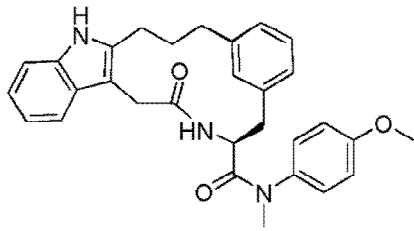
17. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 en el que cada Z^2 se selecciona independientemente entre (C_1 - C_4) alquilo, halógeno, $-OH$ y $-O$ (C_1 - C_4) alquilo, en el que (C_1 - C_4) alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, por ejemplo en el que cada Z^2 se selecciona independientemente de trifluorometilo, fluoro, hidroxilo y metoxi.

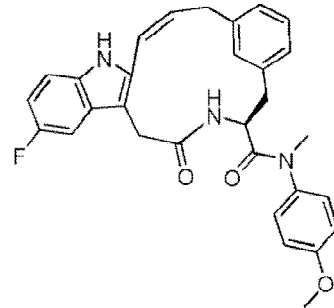
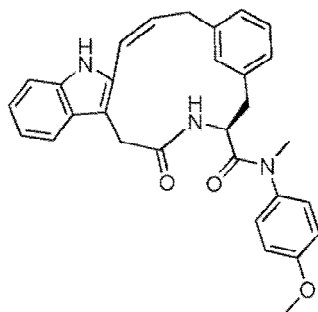
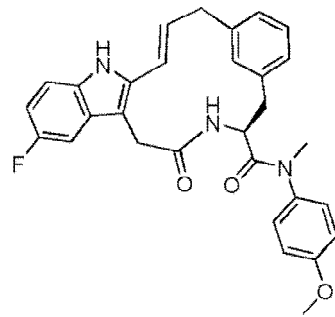
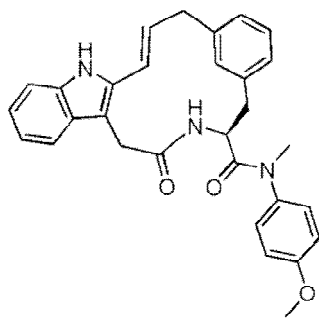
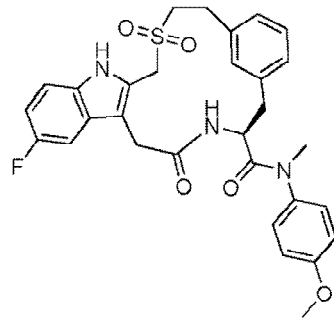
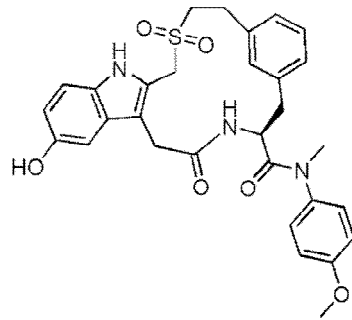
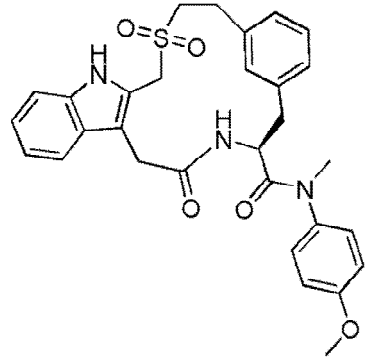
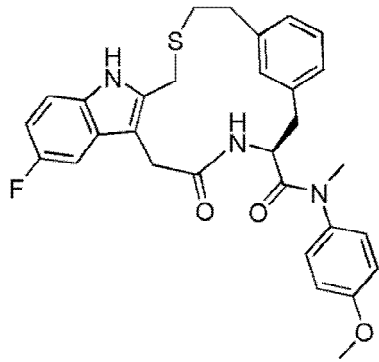
18. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 en el que B se selecciona de:

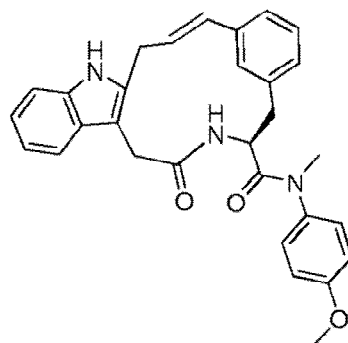
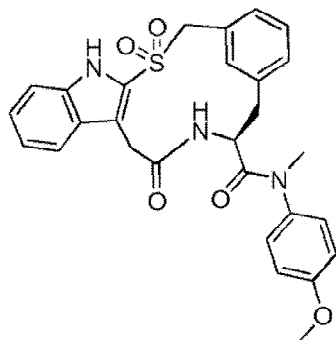
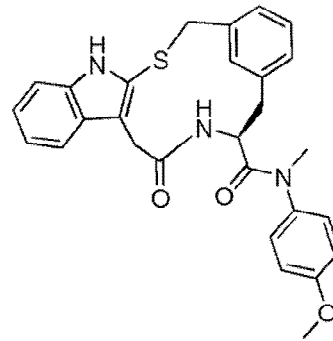
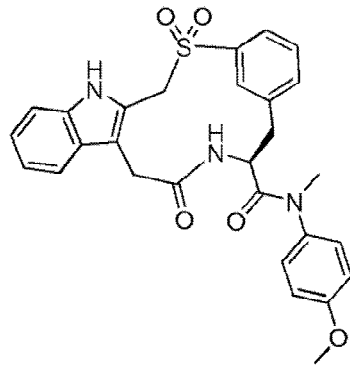
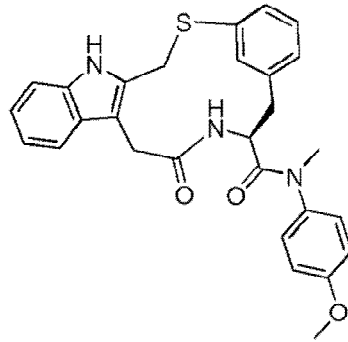
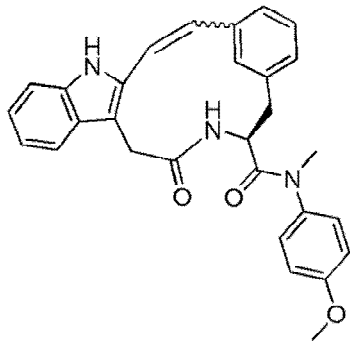
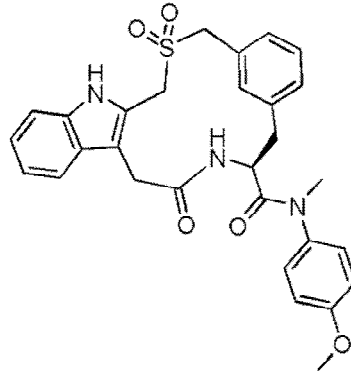
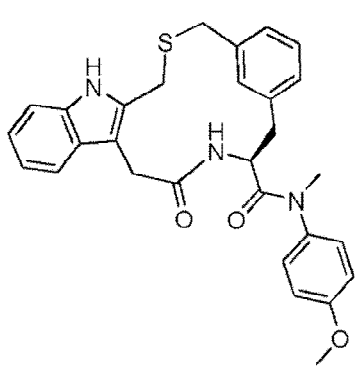


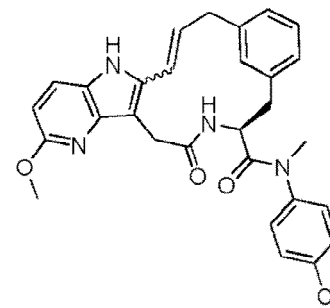
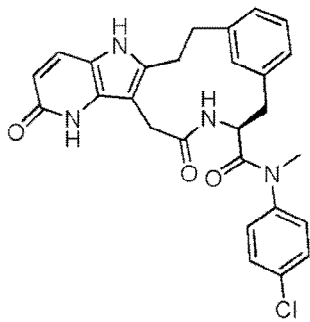
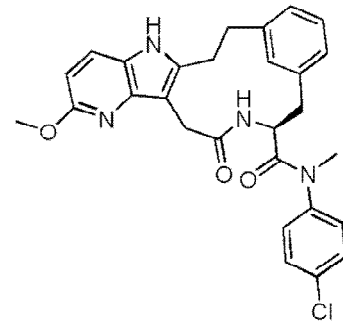
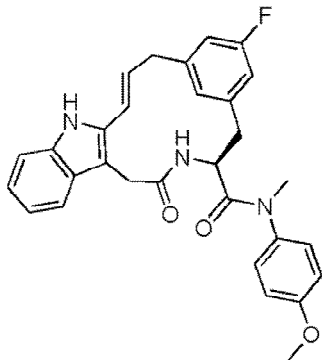
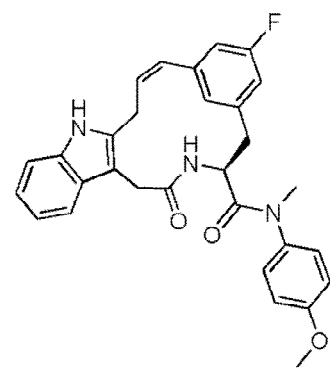
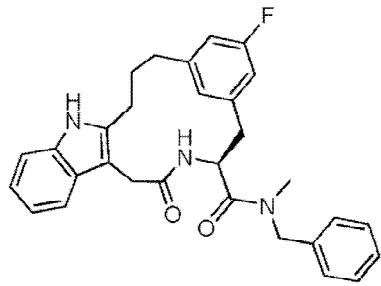
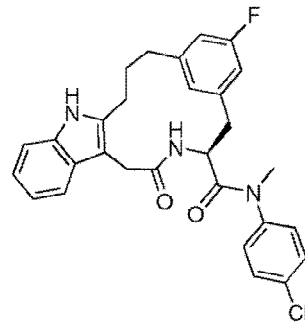
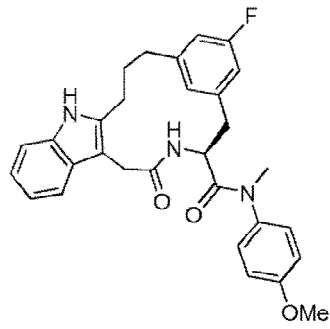
en el que las líneas onduladas indican puntos de unión de B a W y Q del compuesto de fórmula I.

19. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de

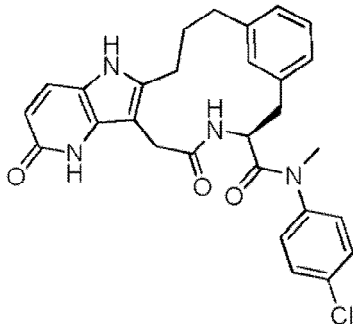




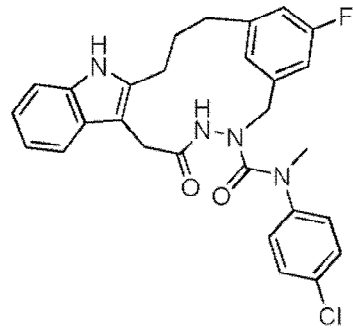




5

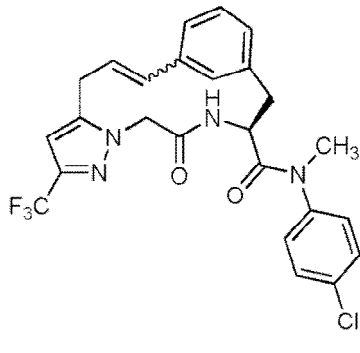


10

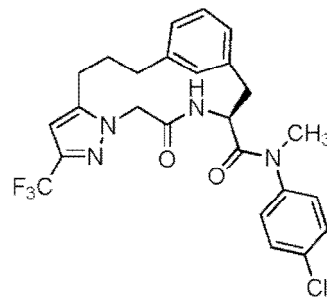


15

20



25



30

35

y sales de los mismos.

40

20. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1-19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

45

21. Un compuesto como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1-19 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en terapia médica.

50

22. Un compuesto tal como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1-19 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de un *Retroviridae* infección viral, opcionalmente en el que la infección viral es una infección por VIH.

55

23. El uso de un compuesto como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1-19 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección viral *Retroviridae* en un mamífero, opcionalmente en el que la infección viral es una infección por VIH.

60

65

66