

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 796 275**

51 Int. Cl.:

C07D 277/28 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.07.2007 E 16180602 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2020 EP 3112355**

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

30 Prioridad:

07.07.2006 US 819315 P

21.07.2006 US 832371 P

23.02.2007 US 903228 P

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

26.11.2020

73 Titular/es:

GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)

333 Lakeside Drive

Foster City, CA 94404, US

72 Inventor/es:

DESAI, MONOJ, C.;

HONG, ALLEN, YU;

LIU, HONGTAO;

XU, LIANHONG y

VIVIAN, RANDALL, W.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 796 275 T3

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

DESCRIPCIÓN

Moduladores de propiedades farmacocinéticas de agentes terapéuticos

5 CAMPO DE LA INVENCION

Esta solicitud se refiere en líneas generales a compuestos y composiciones farmacéuticas que modifican, por ejemplo, mejoran, la farmacocinética de un fármaco coadministrado, y su empleo en técnicas de modificación, por ejemplo, mejoran, la farmacocinética de un fármaco mediante la coadministración de los componentes junto con el fármaco.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El metabolismo oxidativo llevado a cabo por las enzimas de la citocromo P450 es uno de los mecanismos básicos del metabolismo del fármaco. Puede ser difícil mantener terapéuticamente niveles de plasma sanguíneo eficaces de fármacos que se metabolizan rápidamente por las enzimas de la citocromo P450. Por tanto, los niveles de plasma sanguíneo de los fármacos susceptibles a la degradación enzimática de la citocromo P450, pueden mantenerse o estimularse mediante la coadministración de inhibidores de la citocromo P450, y de ese modo mejorar la farmacocinética del fármaco.

Aunque a algunos fármacos se les conoce por ser inhibidores de las enzimas de la citocromo P450, se requieren más y mejores inhibidores de la monooxigenasa de la citocromo P450. Particularmente, se requeriría tener inhibidores de ésta que no tengan ninguna actividad biológica apreciable, aparte de la de inhibición de la citocromo P450. Tales inhibidores son eficaces para minimizar actividades biológicas no deseables, por ejemplo, los efectos secundarios. Además, sería deseable tener inhibidores de la monooxigenasa P450 con un nivel reducido o una carencia importante de la actividad inhibidora de la proteasa. Dichos inhibidores pueden ser eficaces en mejorar la eficacia de fármacos antiretrovirales, a la vez que minimizan la posibilidad de lograr la resistencia viral, especialmente frente a inhibidores de la proteasa.

30 RESUMEN DE LA INVENCION

Uno de los aspectos de esta aplicación, está orientado a los compuestos y composiciones farmacéuticas que modifican, por ejemplo, mejoran, la farmacocinética de un fármaco coadministrado mediante la inhibición de la monooxigenasa de la citocromo P450. Los componentes y las composiciones incluidos en la invención son definidos por el ámbito de los supuestos anexados. Los factores expuestos aquí que no están dentro del ámbito de los supuestos anexados se incluyen mediante referencia.

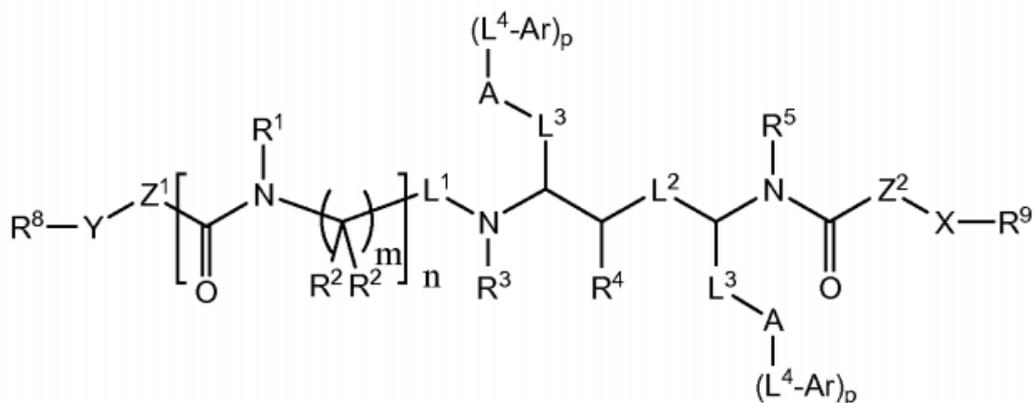
Lo expuesto aquí, contempla por lo general compuestos que tienen una estructura de acuerdo a la fórmula I:

40

45

50

55



Fórmula I o a una sal, solvato y/o éster de esa clase, farmacéuticamente admisible en el que,

L¹ se escoge del grupo que consta de -C(R⁶)₂-, -C(O)-, -S(O)₂-, -N(R⁷)-C(O)-, y una -O-C(O)-;

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

60 cada L³ es un enlace covalente por sí mismo, un alquileo (también denominado alqueno), o un alquileo sustituido; cada L⁴ se escoge por separado del grupo que consta de un enlace covalente, un alquileo, un alquileo sustituido, -O-, -CH₂-O-, y una -NH-;

cada A se escoge por separado del grupo que consta de un H, un alquileo, un alquileo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclilo y un heterociclilo sustituido, con la condición de que cuando A es Fi, p es 0;

65 Z¹ y Z² son cada uno de ellos seleccionados de manera independiente de -O- o -N(R⁷)-;

Y y X se seleccionan por separado del grupo que consta de un heterocíclico y un heterocicloalquilo; cada Ar se escoge por separado del grupo que consta de un arilo, un arilo sustituido, un heteroarilo y un heteroarilo sustituido;

R¹, R³, y R⁵ se seleccionan por separado del grupo que consta de un H, un alquilo, un alquilo sustituido un arialquilo y un arialquilo sustituido;

cada R² se escoge por separado del grupo que consta de un H, un alquilo, un alquilo sustituido, un alcoxialquilo, un hidroxialquilo, arilheteroalquilo, un arilheteroalquilo sustituido, un arialquilo, un arialquilo sustituido, un heterociclicialquilo, un heterociclicialquilo sustituido, un aminoalquilo, un aminoalquilo sustituido, un alquileneno -C(0)-OH, - alquileneno-C(0)-Oalquilo, -alquileneno-C(0)amino, -alquileneno-C(0)-alquilo;

R⁴ y R⁶ se seleccionan por separado del grupo que consta de un H, un alquilo, un alquilo sustituido, y un heteroalquiloalquilo;

cada R⁷ se escoge por separado del grupo que consta de un H, un alquilo, un alquilo sustituido, un heteroalquilo, un carbociclico, un carbociclico sustituido, un heterocíclico y un heterocíclico sustituido;

R⁸ y R⁹ cada uno representa uno o más sustituyentes escogidos de forma independiente del grupo que consta de un H, alquilo, un alquilo sustituido, un halógeno, un arilo, un arilo sustituido, un heterocíclico, un heterocíclico sustituido y un -CN;

m es 1 ó 2;

n es 0 ó 1; y

cada p es en sí un 0 ó 1.

En otra situación, esta aplicación contempla una composición farmacéutica que consta de un componente de la invención, y un portador o excipiente farmacéuticamente admisible.

En otra situación, esta aplicación contempla una composición farmacéutica que consta de un componente de la invención, al menos un agente terapéutico adicional, y un portador o excipiente farmacéuticamente admisible.

En otra situación, esta aplicación contempla una composición farmacéutica que consta de un componente de la invención, o una sal, solvato y/o éster de ese tipo farmacéuticamente admisible, para su utilización en una técnica de mejora de la farmacocinética de un fármaco.

En otra situación, esta aplicación contempla una composición farmacéutica que consta de un componente de la invención, o una sal, solvato y/o éster de ese tipo farmacéuticamente admisible, eficaz en la inhibición de la monooxigenasa de la citocromo P450, para su utilización en una técnica de inhibición de ésta en un paciente.

En otra situación, esta aplicación contempla una composición farmacéutica que consta de un componente de la invención, o una sal, solvato y/o éster farmacéutico de ese tipo farmacéuticamente admisible, junto con una cantidad de uno o más agentes terapéuticos adicionales eficaces que son metabolizados por la monooxigenasa del citocromo P450, y están indicados para el tratamiento de la infección viral, por ejemplo, el VIH y su utilización en una técnica para tratar la infección viral.

En otra situación, la aplicación presente contempla un agente farmacéutico asociado que consta de:

- una primera composición farmacéutica que consta de un componente de la invención, o una sal, solvato y/o éster de ese tipo farmacéuticamente admisible, y
- una segunda composición farmacéutica que consta de al menos un agente activo adicional que es metabolizado por la monooxigenasa de la citocromo P450.

INFORME DETALLADO

Definiciones

Salvo que se indique otra cosa, los siguientes términos y expresiones tal y como se emplean aquí son utilizadas con los siguientes significados:

Cuando se emplee en este documento el nombre comercial, los solicitantes tienen previsto de manera independiente incluir el producto comercial y el ingrediente(s) farmacéutico activo.

Tal y como se ha empleado aquí, "un compuesto de invención" quiere decir un compuesto definido en dichos términos o una sal, solvato, éster o estereoisómero de ese tipo farmacéuticamente admisible. Así mismo, con respecto a intermediarios aislados, la expresión " un componente de fórmula (número)" quiere decir un componente de esa fórmula, sales, solvatos y derivados funcionales fisiológicos de ese tipo, farmacéuticamente admisibles.

"Alquilol" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos. Por ejemplo, un grupo alquilo puede tener entre 1 y 20 átomos de carbono (*por ejemplo*, un alquilo de C1- C20), de 1 a 10 átomos de carbono (*por ejemplo*, un alquilo de C1-C10), o de 1 a 6 átomos de carbono (*por ejemplo*, un alquilo de C1-C6). Ejemplos de grupos de alquilos aptos incluyen, pero sin limitarse a, metilo (Me, -CH₃), etilo (Et, -

CH₂CH₃), 1-propil (n-Pr, n-propil, -CH₂CH₂CH₃), 2-propil (i-Pr, i-propil, -CH(CH₃)₂), 1-butil (n-Bu, n-butyl, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-l-propil (i-Bu, i-butyl, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butil (s-Bu, s-butyl, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-2-propil (t-Bu, t-butyl, -C(CH₃)₃), 1-pentil (n-pentil, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentil (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentil (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metil-2-butil (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butil (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metil-1-butil (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-1-butil (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexil (-CthCthCthCthCthCHs), 2-hexil (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexil (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metil-2-pentil (-QCH[^]CthCthCHs), 3-metil-2-pentil (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metil-2-pentil (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metil-3-pentil (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metil-3-pentil (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetil-2-butyl (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetil-2-butyl (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), y el octil (-CH₂)₇CH₃).

"Alcoxi" quiere decir un grupo que presenta la fórmula -O-alquil, en la que un grupo alquilo, tal y como se definió anteriormente, está unido a la molécula parental mediante un átomo de oxígeno. La parte alquila de un grupo alcoxi puede tener entre 1 y 20 átomos de carbono (*por ejemplo*, un alcoxi de C1-C20), de 1 a 12 átomos de carbono (por ejemplo, un alcoxi de C1-C12), o de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, un alcoxi de C1-C6). Ejemplos de grupos de alcoxi aptos, incluyen pero sin limitarse a, metoxi (-O-CH₃ o -OMe), etoxi (-OCFhCFh o -OEt), t-butoxi (-O-C(CH₃)₃ o -OtBu) y análogos.

"Haloalquilo" es un grupo alquilo, tal y como se definió anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo es/son sustituidos por un átomo halógeno. La parte alquila del un grupo haloalquilo puede tener entre 1 y 20 átomos de carbono (*por ejemplo*, un haloalquilo de C1-C20), de 1 a 12 átomos de carbono (por ejemplo, haloalquilo de C1-C12), o de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, un alquilo de C1-C6). Ejemplos de grupos haloalquilos aptos incluyen, pero sin limitarse a, -CF₃, -CHF₂, -CFH₂, -CH₂CF₃, y análogos.

"Alquenilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un lado insaturado, *por ejemplo*, un doble enlace *sp*² carbono-carbono. Por ejemplo, un grupo alquenilo puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (*por ejemplo*, un alquenilo de C2-C20), de 2 a 12 átomos de carbono (*por ejemplo* un alquenilo de C2-C12), o de 2 a 6 átomos de carbono (*por ejemplo*, un alquenilo de C2- C₆). Ejemplos de grupos alquenilos aptos incluyen pero sin limitarse a, etileno o vinilo (-CH=CH₂), alilo (-CH₂CH=CH₂), ciclopentenilo (-C₅H₇), y 5-hexenilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH₂).

"Alquinilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un lado insaturado, *por ejemplo*, un enlace triple *sp* carbono-carbono. Por ejemplo, un grupo alquenilo puede tener de 2 a 20 átomos de carbono, (*por ejemplo*, un alquinilo de C2-C20), de 2 a 12 átomos de carbono (*por ejemplo*, un alquino de C2-C12), o de 2 a 6 átomos de carbono, (*por ejemplo*, un alquinilo de C2- C₆). Ejemplos de grupos alquinilos aptos incluyen, pero sin limitarse a acetilénico (-C≡CH), propargil (-CH₂C≡CH), y análogos.

"Alquileno" hace referencia a una cadena lineal o ramificada, saturada o a un radical hidrocarburo cíclico que tiene dos centros radicales monovalentes resultado de la eliminación de dos hidrógenos de uno o dos átomos de carbono diferentes de un alcano parental. Por ejemplo, un grupo alquileno puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, o de 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales alquilenos habituales incluyen pero sin limitarse a, metileno (-CH₂-), 1,1-etil (-CH(CH₃)-), 1,2-etil (-CH₂CH₂-), 1,1-propil (-CH(CH₂CH₃)-), 1,2-propil (-CH₂CH(CH₃)-), 1,3-propil (-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-butyl (-CH₂CH₂CH₂CH₂-), y análogos.

"Alquenileno" hace referencia a una cadena lineal o ramificada, insaturada o a un radical hidrocarburo cíclico que tiene dos centros radicales monovalentes, resultado de la eliminación de dos hidrógenos de uno o dos átomos de carbono diferentes de un alqueno parental. Por ejemplo, un grupo alquenileno puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, o de 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales alquenilenos habituales incluyen pero sin limitarse a, 1,2-etileno (-CH=CH-).

"Alquinileno" hace referencia a una cadena lineal o ramificada, insaturada o a un radical hidrocarburo cíclico que tiene dos centros radicales monovalentes resultado de la eliminación de dos hidrógenos de uno o dos átomos de carbono diferentes de un alquino parental. Por ejemplo, un grupo alquinileno puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, o de 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales alquinilenos habituales incluyen pero sin limitarse a, acetileno (-C≡C-), propargil (-CH₂OC-), y 4-pentil (-CH₂CH₂CH₂OCACH-).

"Amino" quiere decir un grupo -NH₂ o -NR₂ en el que los grupos "R" son de por sí un H, alquilo, carbocíclico (sustituido o no sustituido, incluyendo grupos arilos y cicloalquilos saturados o parcialmente insaturados), heterocíclicos (sustituidos o no sustituidos, incluyendo grupos heteroarilos y heterocicloalquilos saturados o insaturados), arilquilos (sustituidos o no sustituidos) o grupos arilquilos (sustituidos o no sustituidos). Ejemplos de grupos amino incluyen, pero sin limitarse a, -NH₂, -NH(alquil), -NH(carbocicliil), -NH(heterocicliil), -N(alquil)₂, -N(carbocicliil)₂, -N(heterocicliil)₂, -N(alquil) (carbocicliil), -N(alquil) (heterocicliil), -N(carbocicliil)(heterocicliil), etc., en donde alquil, carbocicliil, y heterocicliil pueden ser sustituidos o no y tal y como se expuso aquí. Un amino "sustituido" o "protegido" quiere decir un aminoalquilo según se especificó y se expuso, en el que un H del grupo amino es sustituido por, por ejemplo, grupos acil, o por grupos convencionales protectores de aminas como el carbamato de 9-fluorenilmetil ("Fmoc"), carbamato de f-butyl ("Boc"), carbamato de bencil ("Cbz"),

acetil, trifluoracetil, ftalimidil, trifenilmetil, p-toluenosulfonil ("tosil"), metilsulfonil ("mesil"), etc.

5 "Aminoalquilo" quiere decir un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno enlazado a un átomo de carbono, habitualmente un átomo de carbono sp^3 o terminal, es sustituido por un radical amino, tal y como se especificó y se expuso aquí. Ejemplos de aminoalquilos incluyen pero sin limitarse a, $-CH_2-NH_2$, $-CH_2CH_2-NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2-NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)-NH_2$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)-NH_2$, $-CH_2-NH(CH_3)$, $-CH_2CH_2-NH(CH_3)$, $-CH_2CH_2CH_2-NH(CH_3)$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-NH(CH_3)$, $-CH_2CH(CH_3)-NH(CH_3)$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)-NH(CH_3)$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-N(CH_3)$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-N(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)-N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)-N(CH_3)_2$, $-CH_2-NH(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH_2-NH(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH_2CH_2-NH(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-NH(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH(CH_3)-NH(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)-NH(CH_2CH_3)$, $-CH_2-N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2CH_2-N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2-N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)-N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)-N(CH_2CH_3)_2$, etc. Un aminoalquilo "sustituído" o "protegido" quiere decir un aminoalquilo tal y como se expuso aquí, en el que el H o el grupo amino es sustituido por, por ejemplo, grupos acil o por grupos convencionales protectores de aminas como el carbamato 9-fluorenilmetil ("fmoc"), carbamato de f-butil ("boc"), carbamato bencil ("Cbz"), acetil, trifluoracetil, ftalimidil, trifenilmetil, p-toluenosulfonil ("tosil"), metilsulfonil ("mesil"), etc.

20 "Aril" quiere decir radical de un hidrocarburo aromático resultado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono simple de una estructura aromática parental. Por ejemplo, un grupo arilo puede tener de 6 a 20 átomos de carbono, de 6 a 14 átomos de carbono, o de 6 a 12 átomos de carbono. Los grupos arilos habituales incluyen, pero sin limitarse a, radicales derivados del benceno (por ejemplo, el fenil), el benceno sustituido, naftaleno, antraceno, bifenil y similares.

25 "Aralalquilo" hace referencia a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno, enlazado a un átomo de carbono, habitualmente un átomo de carbono sp^3 o terminal, es sustituido por un radical arilo. Grupos arilalquilos habituales incluyen pero sin limitarse a, bencil, 2-feniletan-1-il, naftilmetil, 2-naftiletan-1-il, naftobencil, 2-naftofeniletan-1-il y similares. El grupo arilalquil puede contener de 6 a 20 átomos de carbono, *por ejemplo*, la fracción alquila consta de 1 a 6 átomos de carbono y la fracción arila consta de 6 a 14 átomos de carbono.

30 "Ariallenil" hace referencia a un radical alqueno acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno, enlazado a un átomo de carbono, habitualmente un átomo de carbono sp^3 o terminal, pero también un átomo de carbono sp^2 , es sustituido por un radical arilo. La parte arila del arilallenil puede incluir por ejemplo alguno de los grupos arilos expuestos aquí, al igual que la parte alqueno del arilallenilo puede incluir alguno de los grupos alquenos aquí mencionados. El grupo arilallenil puede contener de 6 a 20 átomos de carbono, *por ejemplo*, la fracción alqueno consta de 1 a 6 átomos de carbono y la fracción aril consta de 6 a 14 átomos de carbono.

40 "Aralquiniil" hace referencia a un radical alquiniil acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno, enlazado a un átomo de carbono, habitualmente un átomo de carbono sp^3 o terminal, pero también un átomo de carbono sp , es sustituido por un radical arilo. La parte arila del arilquiniil puede incluir, por ejemplo, alguno de los grupos arilos expuestos aquí, y la parte alquiniil del arilquiniilo puede incluir al igual, alguno de los grupos alquiniilos aquí mencionados. El grupo arilquiniil puede contener de 6 a 20 átomos de carbono, *por ejemplo*, la fracción alquiniil consta de 1 a 6 átomos de carbono y la fracción aril consta de 6 a 14 átomos de carbono.

45 El término "sustituído" en referencia al alquilo, alquileno, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heteroarilo, carbociclilo, etc., por ejemplo "alquilo sustituido", "alquileno sustituido", "arilo sustituido", "arilalquilo sustituido", "heterocíclico sustituido" y "carbocíclico sustituido" quiere decir un alquilo, alquileno, arilo, arilalquilo, heterociclilo, carbocíclico, respectivamente, el que uno o más átomos de hidrógeno son cada uno de por sí sustituidos por un sustituyente no hidrogenado. Los sustituyentes habituales incluyen, pero sin limitarse a, $-X$, $-R$, $-O$, $=O$, $-OR$, $-SR$, $-S'$, $-NR_2$, $-n^+r_3$, $=nr$, $-cx_3$, $-cn$, $-ocn$, $-scn$, $-n=c=O$, $-ncs$, $-no$, $-no_2$, $=N_2$, $-n_3$, $-NHC(=O)R$, $-NHS(=O)_2R$, $-C(=O)R$, $-C(=O)NRR$, $-S(=O)_2C>$, $-S(=O)_2OH$, $-S(=O)_2R$, $-OS(=O)_2OR$, $-S(=O)_2NR$, $-S(=O)R$, $-OP(=O)(OR)_2$, $-P(=O)(OR)_2$, $-P(=O)(O^-)_2$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(O)(OR)(O)$, $-C(=O)R$, $-C(=O)OR$, $-C(=O)X$, $-C(S)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)O^-$, $-C(S)OR$, $-C(O)SR$, $-C(S)SR$, $-C(O)NRR$, $-C(S)NRR$, $-C(=NR)NRR$, donde cada X es en sí un halógeno: F, Cl, Br, ó I; y cada R es en sí un H, alquilo, arilo, arilalquilo, un heterociclo o un grupo protector o fracción profármaco. Los grupos alquileno, alqueniileno, y alquiniileno pueden sustituirse de la misma manera. Cuando el número de átomos de carbono está indicado por un grupo de sustitución, el número de átomos de carbono hace referencia al grupo, no al sustituyente (salvo que se indique otra cosa). Por ejemplo, un alquilo de sustitución hace referencia a un alquilo C1-4, que puede ser sustituido por grupos que tienen más de, por ejemplo, 4 átomos de carbono.

60 El término "profármaco" tal y como se utiliza aquí, hace referencia a cualquier compuesto que cuando es administrado a un sistema biológico da lugar al medicamento, por ejemplo, el principio activo como resultado de una reacción(s) química espontánea, una reacción química catalizada por enzimas, fotólisis y/o una reacción(s) química metabólica. Un profármaco es por tanto una forma latente o análoga modificada de forma covalente de un compuesto terapéuticamente activo.

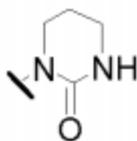
65 Un especialista en esto entenderá que los sustituyentes y otras fracciones de los compuestos de fórmula I deben ser

escogidos con el fin de garantizar un compuesto farmacéutico eficaz, que pueda ser desarrollado con una composición farmacéutica razonablemente estable. Se considera que los componentes de la fórmula I que tengan semejante estabilidad, se encuentran dentro del ámbito aquí expuesto.

- 5 "Heteroalquilo" hace referencia a un grupo alquilo donde uno o más átomos de carbono han sido sustituidos por heteroátomos como, O, N, ó S. Por ejemplo, si el átomo de carbono del grupo alquilo, que está enlazado a una molécula parental, es sustituido por un heteroátomo (por ejemplo, O, N, ó S), los grupos heteroalquilos resultantes son, respectivamente, un grupo alcoxi (por ejemplo, -OCH₃, etc.), una amina (por ejemplo, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, etc.), o un grupo tioalquilo (por ejemplo -SCH₃). Si un átomo de carbono no terminal de un grupo alquilo que no está enlazado a una molécula parental es sustituido por un heteroátomo (por ejemplo, O, N, ó S) los grupos heteroalquilos resultantes son, respectivamente, un éter alquilo (por ejemplo, -CH₂CH₂-O-CH₃, etc.), una amina alquilo (por ejemplo, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, etc.), o un éter tioalquilo (por ejemplo, -CH₂-S-CH₃). Si un átomo de carbono terminal de un grupo alquilo es sustituido por un heteroátomo (por ejemplo, O, N, ó S), los grupos heteroalquilos resultantes son, respectivamente, un grupo hidroxialquilo (por ejemplo, -CH₂NH₂), o un grupo tioalquilo (por ejemplo, -CH₂CH₂-SH). Un grupo heteroalquilo, puede tener por ejemplo, de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, o de 1 a 6 átomos de carbono. Un grupo heteroalquilo Ci-Q quiere decir un grupo heteroalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

- 20 "Heterociclo" o "heterocíclico" tal y como se usa aquí, incluye a modo de ejemplo pero sin limitación, a aquellos heterociclos descritos en el Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W.A. Benjamin, New York, 1968), en particular los capítulos 1, 3, 4, 6, 7, y 9; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, desde 1950 hasta la actualidad), en particular los volúmenes 13,14,16,19, y 28; y *f. Am. Chem. Soc.* (1960) 82:5566. En un momento específico de la invención "heterociclo" incluye un "carbociclo" tal y como se especificó aquí, en donde uno o más (*por ejemplo*, 1, 2, 3, ó 4) átomos de carbono han sido sustituidos por un heteroátomo (*por ejemplo*, O, N, ó S). El término "heterociclo" o "heterocíclico" contiene anillos saturados, parcialmente insaturados y anillos aromáticos (*por ejemplo*, anillos heteroaromáticos). Los heterocíclicos sustituidos contienen, por ejemplo, anillos heterocíclicos sustituidos con alguno de los sustituyentes expuestos aquí, incluyendo los grupos carbonilos. Un ejemplo de un heterociclilo sustituido con un carbonilo puede ser, pero sin limitarse a,

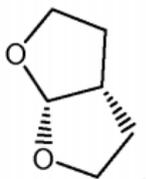
30



35

- Ejemplos de heterociclos incluyen a modo de ejemplo, pero sin limitarse a, piridil, dihidropiridil, tetrahidropiridil (piperidil), tiazolil, tetrahidrotiofenil, tetrahidrotiofenil de óxido de sulfuro, pirimidinil, furanil, tienil, pirrolil, pirazolil, imidazolil, tetrazolil, benzofuranil, tianaftalenil, indolil, indolenil, quinolinil, isoquinolinil, benzimidazolil, piperidinil, 4-piperidonil, pirrolidinil, 2-pirrolidonil, pirrolinil, tetrahidrofuranil, tetrahidroquinolinil, tetrahidroisoquinolinil, decahidroquinolinil, octahidroisoquinolinil, azocinil, triazinil, 6H-1,2,5- tiadiacinil, 2H, 6H-1,5,2-ditiacinil, tienil, tianfrenil, piranil, isobenzofuranil, cromenil, xantenil, fenoxatinil, 2H-pirrolil, isotiazolil, isoxazolil, piracinil, piradacinil, indolicinil, isoindolil, 3H-indolil, 1H- indazolil, purinil, 4H-quinolicinil, ftalacinil, naftiridinil, quinoxalinil, quinazolinil, cinnolinil, pteridinil, 4aH-carbazolil, carbazolil, (3-carbolinil, fenantridinil, acridinil, pirimidinil, fenantrolinil, fenacinil, fenotiacinil, furazanil, fenoxacinil, isocromanil, cromanil, imidazolidinil, imidazolil, pirazolidinil, pirazolinil, piperazinil, indolinil, isoindolinil, quinuclidinil, morfolinil, oxazolidinil, benzotriazolil, bencisoxazolil, oxindolil, benzoxazolinil, isatinoil, y el bis-tetrahidrofuranil:

50



55

- A modo de ejemplo pero sin limitarse a , los heterociclos enlazados a los carbonos en las posiciones 2, 3, 4, 5, ó 6 de una piridina, las posiciones 3, 4, 5, ó 6 de una piridacina, las posiciones 2, 4, 5, ó 6 de una pirimidina, las posiciones 2, 3, 5, ó 6 de una piracina, las posiciones 2, 3, 4, ó 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, las posiciones 2, 4, ó 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, las posiciones 3, 4, ó 5 de un isoxazol, pirazol, o isotiazol, las posiciones 2 ó 3 de una aciridina, las posiciones 2, 3, ó 4 de una acetidina , las posiciones 2, 3, 4, 5, 6, 7, ó 8 de una quinolina o las posiciones 1, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 de una isoquinolina. Aún más habitual los heterociclos enlazados a carbono incluyen 2-piridil, 3-piridil, 4-piridil, 5-piridil, 6-piridil, 3- piradacinil, 4-piradacinil, 5-piradacinil, 6-piradacinil, 2-pirimidinil, 4- pirimidinil, 5-pirimidinil, 6-pirimidinil, 2-piracinil, 3-piracinil, 5-

65

piracinil, 6-piracinil, 2-tiazolil, 4-tiazolil, o 5-tiazolil.

A modo de ejemplo pero sin limitarse a, heterociclos enlazados a un nitrógeno se enlazan en la posición 1 de una aciridina, acetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3- pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, parazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperacina, indol, indolina, IH-indazol, la posición 2 de un isoindol, o isoindolina, la posición 4 de una morfolina, y la posición 9 de un carbazol o 3-carbolina. Aún más habitual, heterociclos unidos a un nitrógeno incluyen 1-aciridil, 1-acetedil, 1-pirrolil, 1-imidazolil, 1-pirazolil, y 1-piperidinil.

"Heterocicliacionalquilo" hace referencia a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, habitualmente un átomo de carbono sp^3 ó terminal, es sustituido por un radical heterocicliacionalquilo (*por ejemplo*, una fracción heterocicliacionalquilo). Grupos heterocicliacionalquilo habituales incluyen, pero sin limitarse a, el heterocicliacionalquilo- CH_2 -, heterocicliacionalquilo- $CH(CH_3)$ -, heterocicliacionalquilo- CH_2CH_2 -, 2-(heterocicliacionalquilo) etan-1-il, y similares, en donde la parte "heterocicliacionalquilo" contiene alguno de los grupos heterocicliacionales especificados anteriormente, incluyendo aquellos especificados en Principles of Modern Heterocyclic Chemistry. Un profesional de este campo sabrá que el grupo heterocicliacionalquilo puede enlazarse con una parte alquilo del heterocicliacionalquilo por medio de un enlace carbono-carbono ó un enlace carbono-heterocarbono, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterocicliacionalquilo consta de 2 a 20 átomos de carbono, *por ejemplo*, la parte alquilo del grupo heterocicliacionalquilo consta de 1 a 6 átomos de carbono y la fracción heterocicliacionalquilo consta de 1 a 14 átomos de carbono. Ejemplos de heterocicliacionalquilo incluyen, pero sin limitarse a 5- componentes sulfuros, oxígeno, y/o nitrógeno que contienen heterociclos tales como el tiazolilmetil, 2-tiazoliletan-1-il, imidazolilmetil, oxazolilmetil, tiadiazolilmetil, etc., 6-componentes sulfuros, oxígeno, y/o nitrógeno que contienen heterociclos tales como piperidinilmetil, piperacinilmetil, morfolinilmetil, piridinilmetil, piridizilmetil, pirimidilmetil, piracinilmetil, etc.

"Heterocicliacionalqueno" hace referencia a un radical alqueno acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, habitualmente un átomo de carbono sp^3 ó terminal, pero también un átomo de carbono sp^2 , es sustituido por un radical heterocicliacionalqueno (*por ejemplo*, una fracción heterocicliacionalqueno). La parte heterocicliacionalqueno del grupo heterocicliacionalqueno incluye alguno de los grupos heterocicliacionales especificados aquí, incluyendo aquellos descritos en Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, y la parte alqueno del grupo heterocicliacionalqueno incluye también alguno de los grupos alquenos aquí mencionados. Un profesional de este campo sabrá que el grupo heterocicliacionalqueno puede enlazarse a una parte alqueno del heterocicliacionalqueno por medio de un enlace carbono-carbono ó un enlace carbono-heterocarbono, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterocicliacionalqueno consta de 3 a 20 átomos de carbono, *por ejemplo*, la parte alqueno del grupo heterocicliacionalqueno consta de 2 a 6 átomos de carbono y la fracción heterocicliacionalqueno consta de 1 a 14 átomos de carbono.

"Heterocicliacionalquino" hace referencia a un radical alquino acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, habitualmente un átomo de carbono sp^3 ó terminal, pero también un átomo de carbono sp , es sustituido por un radical heterocicliacionalquino (*por ejemplo*, una fracción heterocicliacionalquino). La parte heterocicliacionalquino del grupo heterocicliacionalquino incluye alguno de los grupos heterocicliacionales especificados aquí, incluyendo a aquellos descritos en Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, y la parte alquino del grupo heterocicliacionalquino incluye también alguno de los grupos alquinos aquí expuestos. Un profesional en este campo sabrá que el grupo heterocicliacionalquino puede enlazarse a una parte alquino del heterocicliacionalquino por medio de un enlace carbono-carbono ó un enlace carbono-heterocarbono, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable.

El grupo heterocicliacionalquino consta de 3 a 20 átomos de carbono, *por ejemplo*, la parte alquino del grupo heterocicliacionalquino consta de 2 a 6 átomos de carbono y la fracción heterocicliacionalquino consta de 1 a 14 átomos de carbono.

"Heteroaril" hace referencia a un heterociclo aromático que tiene al menos un heteroátomo en el anillo. Ejemplos de heteroátomos apropiados que pueden ser incluidos en el anillo, pero sin limitarse a, son el oxígeno, sulfuro y el nitrógeno. Ejemplos de anillos heteroarilos sin limitarse a, incluyen todos aquellos mencionados en la definición de "heterociclo", incluyendo piridinil, pirrolil, oxazolil, indolil, isoindolil, purinil, furanil, tienil, benzofuranil, benzotiofenil, carbazolil, imidazolil, tiazolil, isoxazolil, pirazolil, isotiazolil, quinolil, isoquinolil, piridacil, pirimidil, piracil, etc.

"Carbociclo" o "carbociclo" hace referencia a un anillo saturado (*por ejemplo*, el cicloalquilo), parcialmente insaturado (*por ejemplo*, el cicloalqueno, cicloalcadieno, etc.) o aromático que consta de 3 a 7 átomos de carbono para un monociclo, de 7 a 12 átomos de carbono para un biciclo, y hasta aproximadamente 20 átomos de carbono para un policiclo. Los carbociclos monocíclicos tienen de 3 a 6 átomos anulares, los más habituales, de 5 a 6. Los carbociclos bicíclicos tienen de 7 a 12 átomos anulares *por ejemplo*, colocados como una estructura bicíclica de [4,5], [5,5], [5,6] ó [6,6], ó bien de 9 a 10 átomos anulares colocados como una estructura bicíclica de [5,6] o [6,6], ó anillos espirofusionados. Ejemplos de carbociclos monocíclicos incluyen, pero sin limitarse a, el ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, 1-ciclopent-1-enil, 1-ciclopent-2-enil, 1-ciclopent-3-enil, ciclohexil, 1-ciclohex-1-enil, 1-ciclohex-2-enil, 1-ciclohex-3-enil, and fenil. Ejemplos de carbociclos bicíclicos incluyen pero sin limitarse a, el naftil.

"Ariheteroalquilo" hace referencia a un heteroalquilo, tal y como se definió aquí, en el que un átomo de hidrógeno (que puede estar unido a un átomo de carbono ó a un heteroátomo) ha sido sustituido por un grupo arilo. Los grupos arilos pueden estar enlazados a un átomo de carbono de un grupo heteroalquilo ó a un heteroátomo de un grupo

heteroalquilo, siempre y cuando el grupo arilheteroalquilo resultante proporcione una fracción químicamente estable. Por ejemplo, un grupo arilheteroalquilo puede tener la fórmula general -alquileno-O-aril, -alquileno-O-alquilen-aril, -alquileno-NH-aril, -alquileno-NH-alquileno-aril, -alquileno-S-aril, -alquileno-S-alquileno-aril, etc. Además, algunas de las fracciones alquilenas de la fórmula general de arriba pueden ser sustituidas, con algunos de los sustituyentes especificados ó ejemplificados aquí.

5 "Heteroarilalquil" hace referencia a un grupo alquilo, tal y como se especificó aquí, en el que un átomo de hidrógeno ha sido sustituido por un grupo heteroarilo. Los ejemplos de heteroarilalquilos incluyen, pero sin limitarse a, -CH₂-piridinil, -CH₂-pirrolil, -CH₂-oxazolil, -CH₂-indolil, -CH₂-isoindolil, -CH₂-purinil, -CH₂-furanil, -CH₂-tienil, -CH₂-benzofuranil, -CH₂-benzotiofenil, -CH₂-carbazolil, -CH₂-imidazolil, -CH₂-tiazolil, -CH₂-isoxazolil, -CH₂-pirazolil, -CH₂-isotiazolil, -CH₂-quinolil, -CH₂-isoquinolil, -CH₂-piridacil, -CH₂-pirimidil, -CH₂-piracil, -CH(CH₃)-piridinil, -CH(CH₃)-pirrolil, -CH(CH₃)-oxazolil, -CH(CH₃)-indolil, -CH(CH₃)-isoindolil, -CH(CH₃)-purinil, -CH(CH₃)-furanil, -CH(CH₃)-tienil, -CH(CH₃)-benzofuranil, -CH(CH₃)-benzotiofenil, -CH(CH₃)-carbazolil, -CH(CH₃)-imidazolil, -CH(CH₃)-tiazolil, -CH(CH₃)-isoxazolil, -CH(CH₃)-pirazolil, -CH(CH₃)-isotiazolil, -CH(CH₃)-quinolil, -CH(CH₃)-isoquinolil, -CH(CH₃)-piridacil, -CH(CH₃)-pirimidil, -CH(CH₃)-piracil, etc.

El término "opcionalmente sustituido" en cuanto a una determinada fracción del compuesto de la fórmula I (por ejemplo, un grupo arilo opcionalmente sustituido) hace referencia a una fracción que contiene 0,1, 2, ó más sustituyentes.

20 "Ac" significa acetil (-C(O)CH₃).
 "AC₂O" significa anhídrido acético.
 "DCM" significa diclorometano (CH₂Cl₂).
 "DIBAL" significa hidruro de diisobutilamino.
 "DMAP" significa dimetilaminopiridina.
 25 "EDC" significa 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida.
 "Et" significa etil.
 "EtOAc" significa etilacetato.
 "HOBt" significa N-hidroxibenzotriazol.
 "Me" significa metil (-CH₃).
 30 "MeOH" significa metanol.
 "MeCN" significa acetonitrilo.
 "Pr" significa propil.
 "i-Pr" significa isopropil (-CH(CH₃)₂).
 "i-PrOH" significa isopropanol.
 35 "rt" significa temperatura ambiente.
 "TFA" significa ácido trifluoroacético.
 "THF" significa tetrahidrofurano.

40 El término "quiral" hace referencia a moléculas que no son superponibles con su imagen especular, mientras que el término "aquiral" hace referencia a las moléculas que son superponibles con su imagen especular.

El término "estereoisómeros" hace referencia a los compuestos que tienen una estructura química similar, pero se diferencian respecto a la disposición de los átomos o uniones en el espacio.

45 "Diastómero" hace referencia a un estereoisómero con dos o más centros quirales y cuyas moléculas no son imagen especular entre ellas. Los diastómeros tienen propiedades físicas diferentes, *por ejemplo*, los puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y las reactividades. Las mezclas de diastómeros pueden separarse mediante técnicas analíticas de alta resolución como electroforesis o cromatografía.

50 "Enantiómeros" hace referencia a dos estereoisómeros de un compuesto que no son superponibles pero que son imagen especular entre ellos.

Las definiciones estereoquímicas y protocolos utilizados aquí se recogen de S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; and Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York. Muchos compuestos orgánicos se encuentran en formas ópticamente activas, *por ejemplo*, tienen la capacidad de desviar (girar) el plano de luz de plano polarizada. Cuando se describe un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L ó R y S se utilizan para indicar la configuración absoluta de la molécula sobre su centro(s) quiral. Los prefijos d y l ó (+) y (-) se emplean para indicar el símbolo del giro de la luz de plano polarizada por el compuesto, con (-) ó l se indica que el compuesto es levógiro. Un compuesto precedido por (+) ó d sería dextrógiro.

65 Para una determinada estructura química, estos estereoisómeros son idénticos excepto porque son imagen especular el uno del otro. Un determinado estereoisómero puede también hacer referencia a un enantiómero, y a una mezcla de dichos isómeros se la denomina con frecuencia mezcla enantiomérica. Una mezcla de enantiómeros de 50:50 hace referencia a una mezcla racémica ó racemato, que puede darse donde no ha habido ninguna

reacción ó proceso químico estereoselectivo ó estereoespecífico.

Los términos "mezcla racémica" y "racemato" hacen referencia a una mezcla equimolar de dos especies enantiómeras, exentas de actividad óptica.

5

Grupos protectores

En el contexto de esta publicación, los grupos protectores incluyen fracciones de profármacos y grupos protectores químicos.

10

Los grupos protectores están localizables, son normalmente conocidos y utilizados y se pueden emplear opcionalmente para evitar reacciones secundarias con los grupos protegidos durante procedimientos sintéticos, *por ejemplo*, vías o métodos para preparar los compuestos de la invención. Por lo general, la decisión sobre a qué grupos proteger, cuándo hacerlo, y la naturaleza del grupo protector químico "PG" dependerá de la química de la reacción de lo que se es protegido (*por ejemplo*, las condiciones ácidas, básicas, oxidativas, reductivas y otras) y la dirección prevista de la síntesis. Los grupos PG no necesitan ser, y por lo general no son, iguales si el componente es sustituido por PG múltiples. Por lo general los PG serán utilizados para proteger a grupos funcionales como el carboxilo, hidroxilo, tio, o amino y de este modo prevenir reacciones secundarias o en su defecto, facilitar la eficacia de la síntesis. El orden de alejamiento para obtener la libertad de los grupos desprotegidos, depende de la dirección prevista de la síntesis y de las condiciones de reacción que se den, y puede darse en cualquier orden según lo determine el investigador.

15

20

Existen diferentes grupos funcionales de los compuestos de la invención que pueden ser protegidos. Por ejemplo, los grupos protectores para los grupos -OH (tanto para los hidroxilos, ácidos carboxilos, ácidos fosfónicos u otras funciones) incluyen "éter- ó grupos que forman ésteres". Los éteres ó los grupos que forman ésteres, pueden funcionar como grupos protectores químicos en los diseños sintéticos descritos aquí. Sin embargo, algunos de los grupos protectores tio e hidroxilos no son ni éteres ni grupos que forma ésteres, por lo que los especialistas en este campo entenderán que se incluyan con las amidas, como se trata a continuación.

25

30

Un elevado número de grupos protectores hidroxilo y grupos que forman amidas y las reacciones correspondientes de descomposición química se especifican en Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999, ISBN 0-471-16019-9) ("Greene"). Consultar también Kocienski, Philip J.; Protecting Groups (Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994). En particular, el capítulo 1, Protecting Groups: An Overview, páginas 1- 20, Capítulo 2, Hydroxyl Protecting Groups, las páginas 21-94, el capítulo 3, Diol Protecting Groups, las páginas 95-117, el capítulo 4, Carboxyl Protecting Groups, las páginas 118-154, el capítulo 5, Carbonyl Protecting Groups, las páginas 155-184. Para los grupos protectores del ácido carboxílico,

35

ácido fosfónico, fosfonato, ácido sulfónico y otros grupos protectores de ácidos, consultar Greene tal y como se describe a continuación. Estos grupos incluyen a modo de ejemplo, pero sin limitarse a, ésteres, amidas, hidracidas y análogos.

40

Grupos protectores éter o que forman ésteres

Los grupos que forman ésteres incluyen: (1) grupos que forman ésteres fosfonatos, ésteres fosfonamidatos, ésteres fosforotioatos, ésteres fosfonatos y fosfonobisamidatos; (2) grupos que forman ésteres carboxilos, y (3) grupos que forman ésteres sulfuros, como el sulfonato, sulfato y sulfinato.

45

Metabolitos de los compuestos de la invención

Se encuentran también dentro del ámbito aquí expuesto, los productos metabólicos in vivo de los compuestos aquí mencionados. Dichos productos pueden resultar de, por ejemplo, la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y los análogos de los compuestos administrados, en su mayoría como consecuencia de los procesos enzimáticos. Por lo tanto la publicación incluye compuestos obtenidos por un procedimiento que requiere poner en contacto un compuesto de esta invención con un mamífero durante un período de tiempo suficiente como para que se obtenga un producto metabólico igual. Dichos productos son habitualmente identificados cuando se elabora un compuesto de la invención marcado radiactivamente, (por ejemplo, el C¹⁴ ó H³), administrándolo vía oral en dosis perceptibles (por ejemplo, mayor a 0.5 mg/kg) a un animal como una rata, un ratón, una cobaya, un mono ó un hombre, dejándolo el tiempo suficiente para que se produzca el metabolismo (normalmente de 30 segundos a 30 horas) y aislando los productos de la conversión de la orina, la sangre u otras muestras biológicas. Estos productos son fácilmente aislados dado que están marcados (otros se aíslan mediante el uso de anticuerpos capaces de normalizar epítopes que sobreviven en el metabolito). Las estructuras del metabolito vienen establecidas mediante, por ejemplo, un análisis MS ó NMR. En general el análisis de los metabolitos se realiza del mismo modo que las investigaciones metabólicas convencionales de los profármacos, reconocidas por los especialistas en este campo. Los productos de la conversión, siempre que no se hallen, en su defecto, in vivo, son eficaces en ensayos de diagnóstico para dosis terapéuticas de los compuestos de la invención incluso aunque presenten su propia acción

50

55

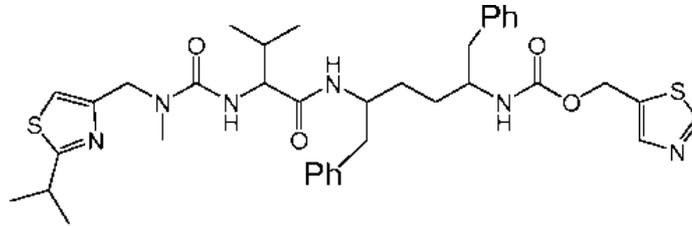
60

65

antiinfeciosa.

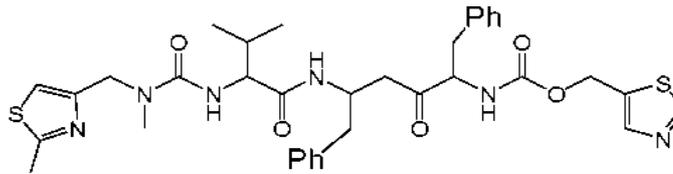
Los compuestos de la fórmula I pueden tener una de las siguientes estructuras:

5



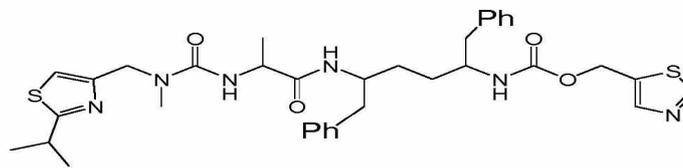
10

15

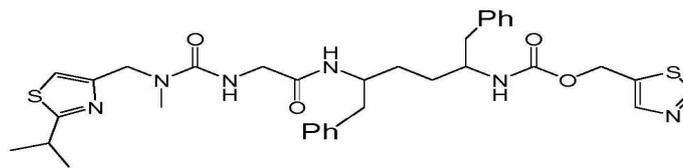


20

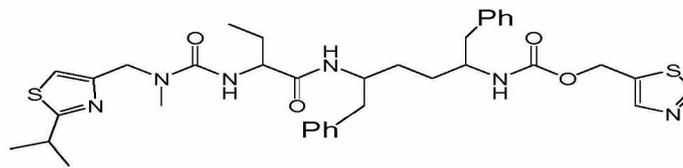
25



30

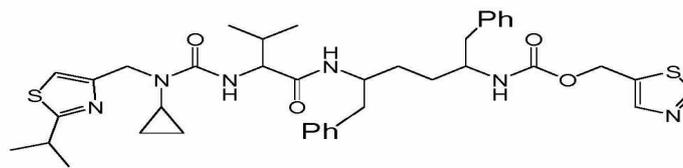


35

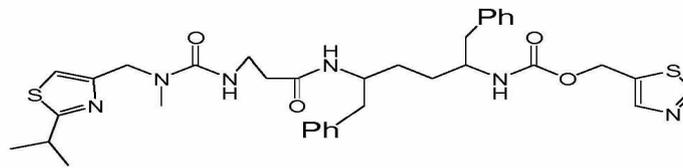


40

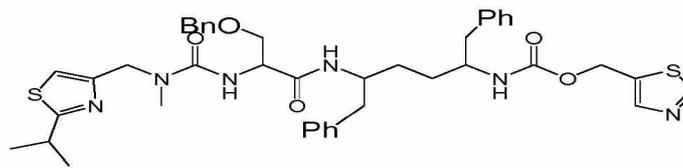
45



50

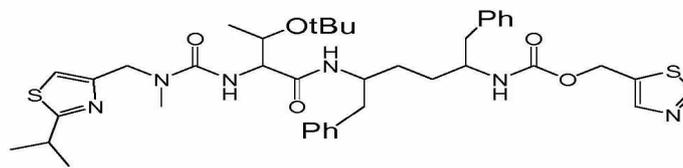


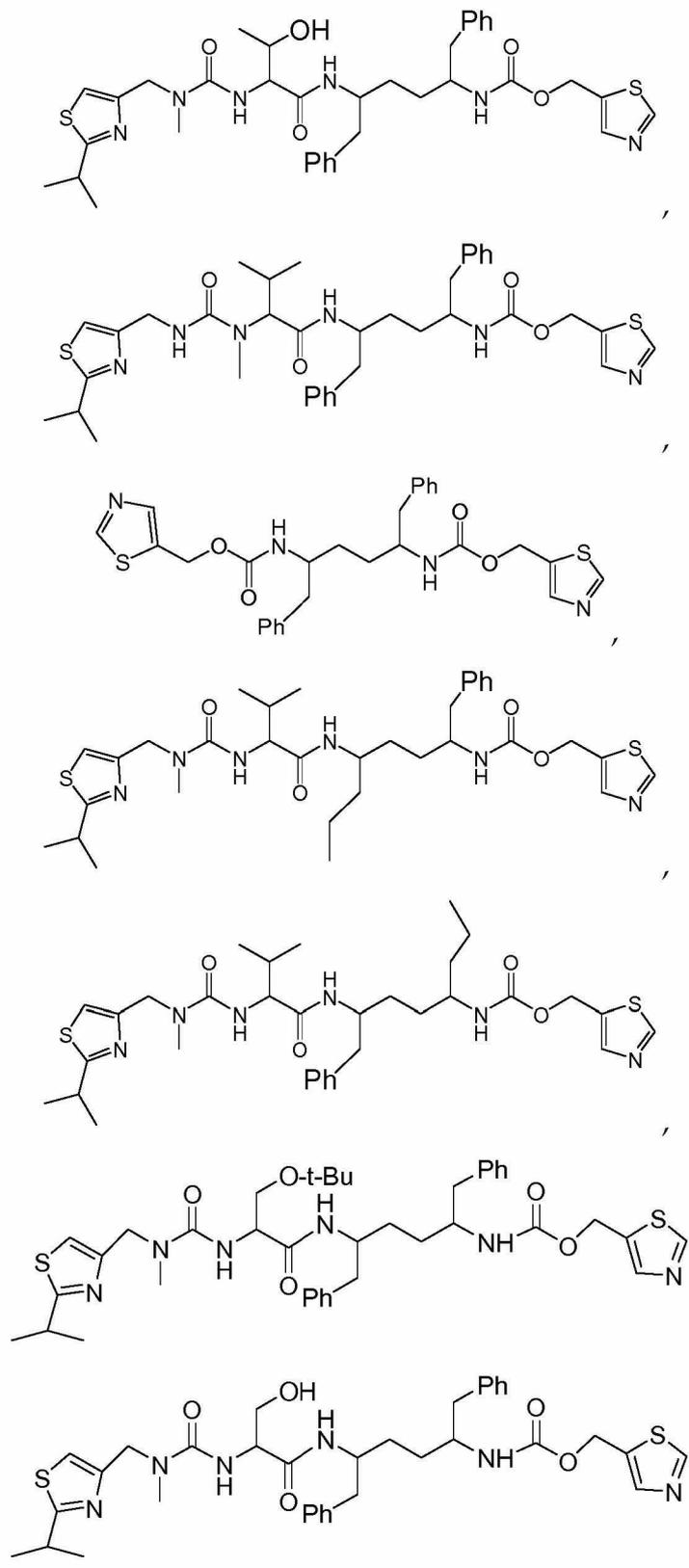
55

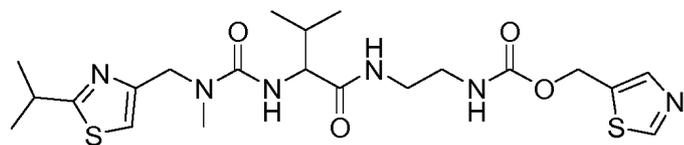
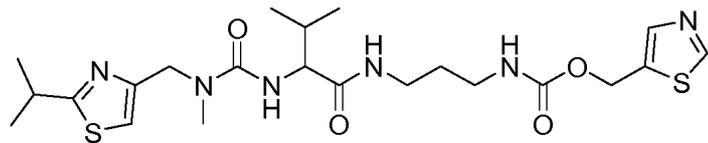
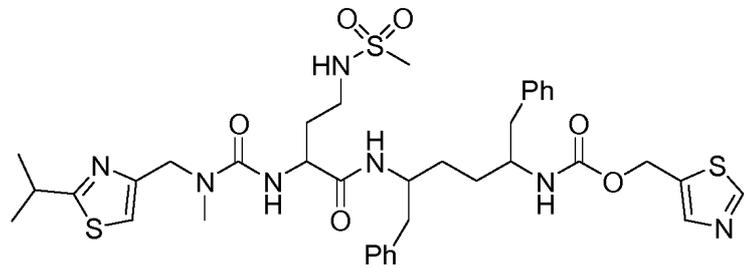
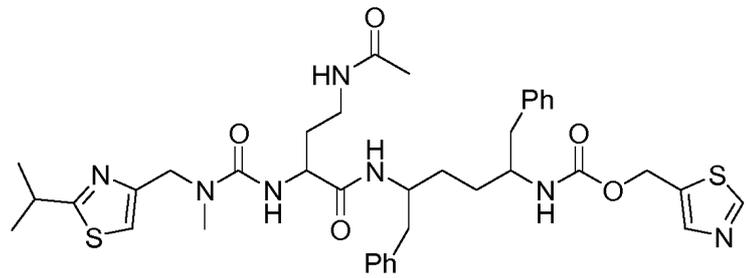
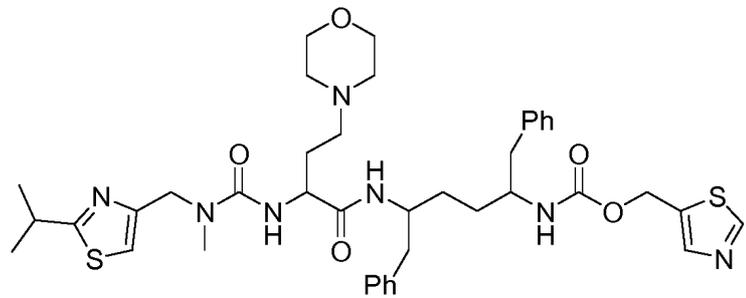
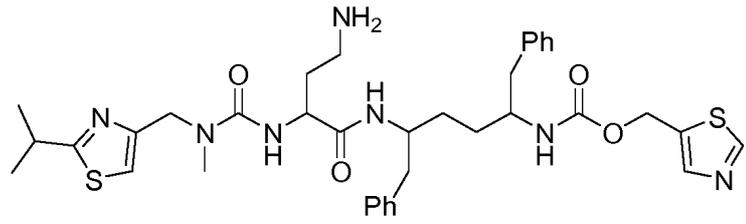
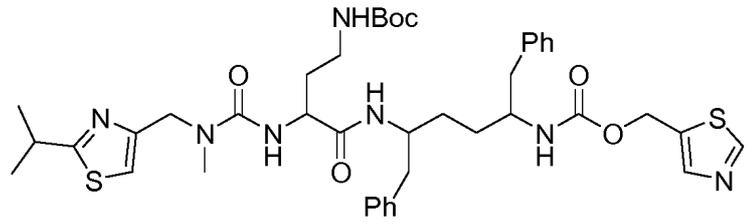


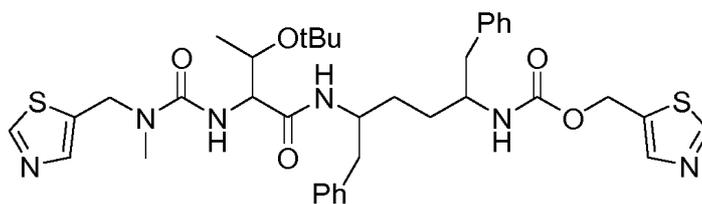
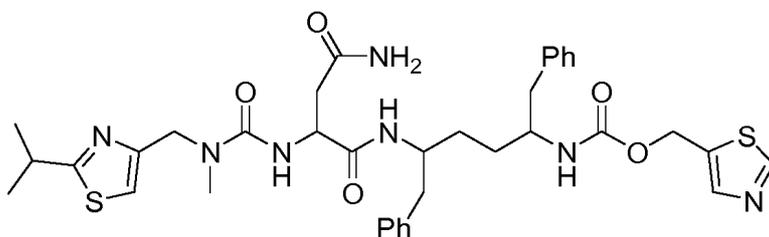
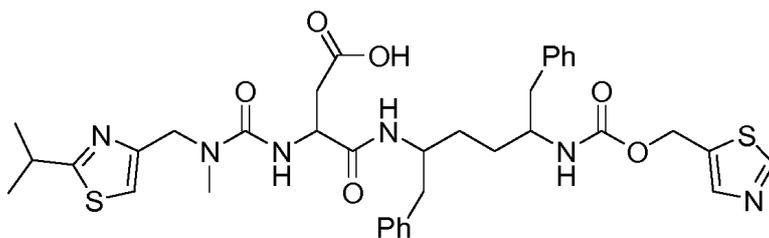
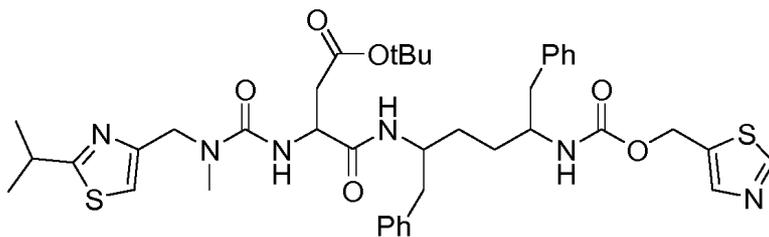
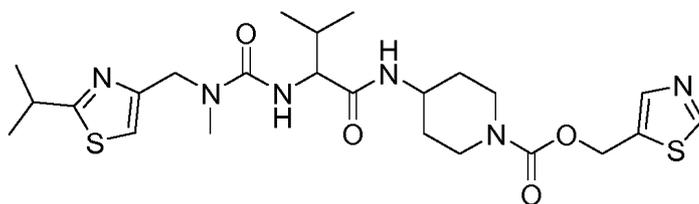
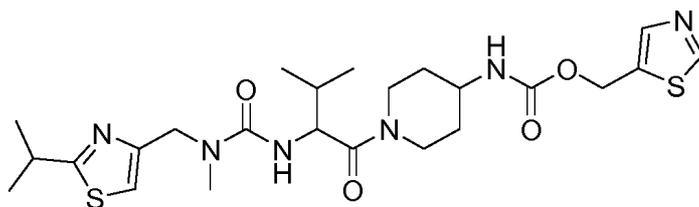
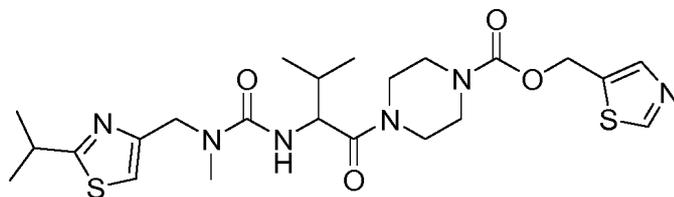
60

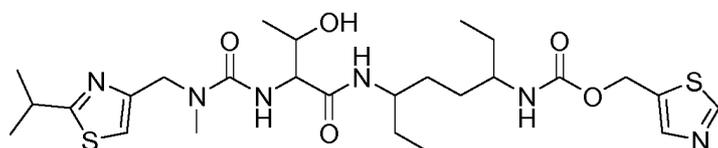
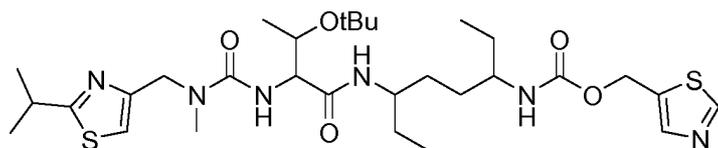
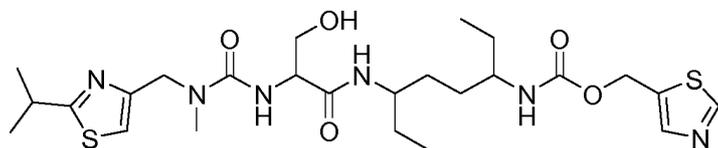
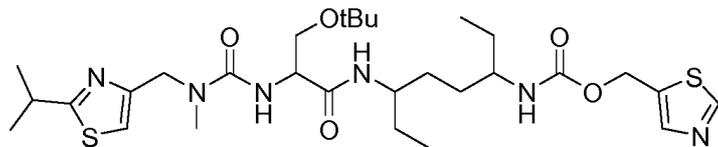
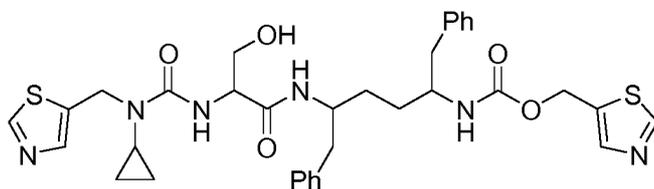
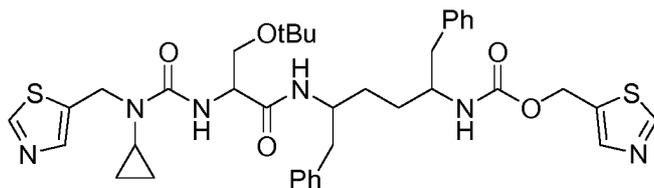
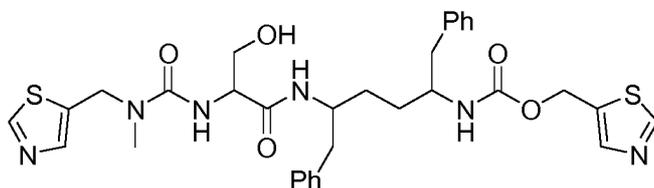
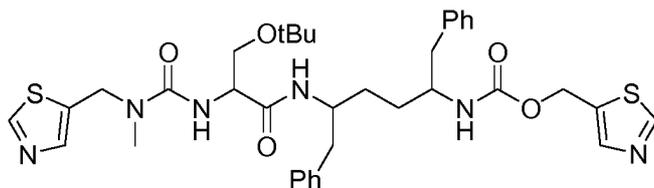
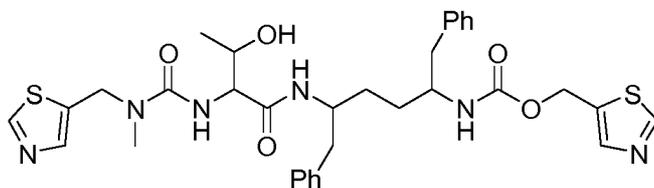
65

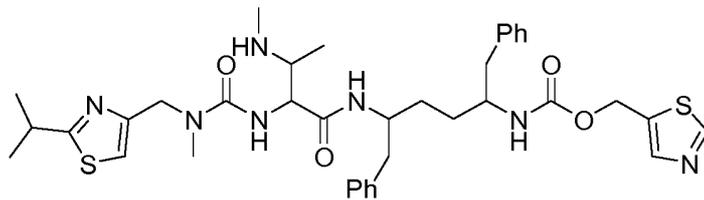
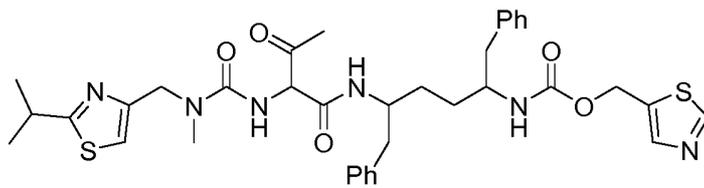
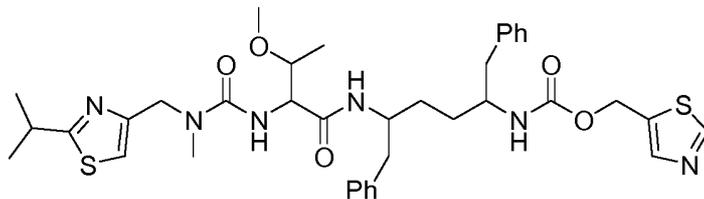
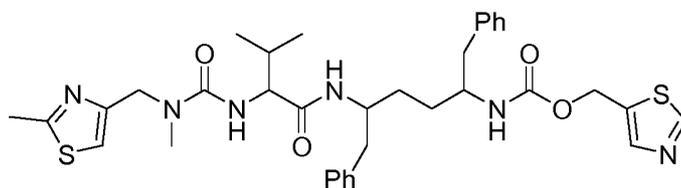
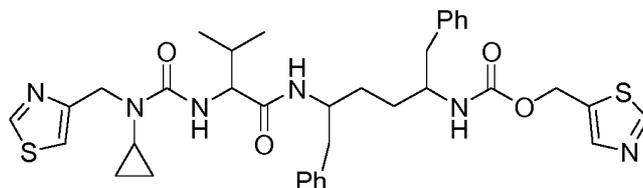
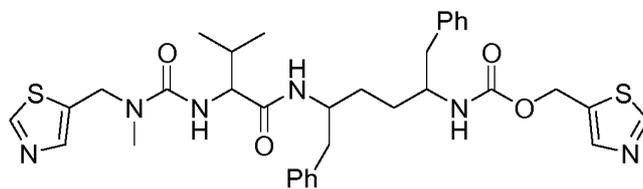
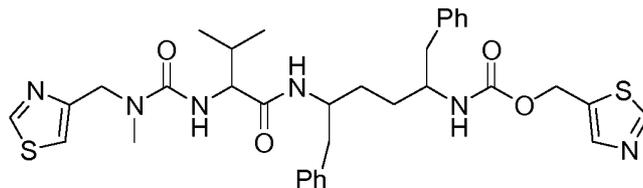
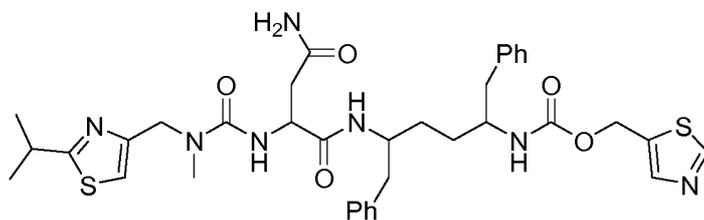


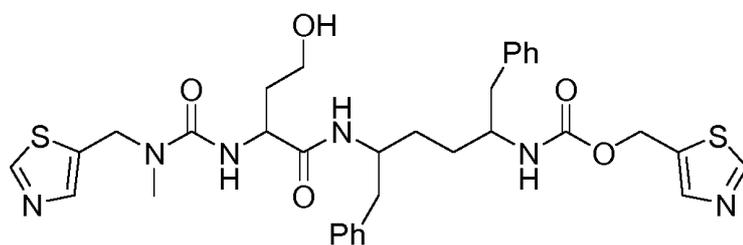
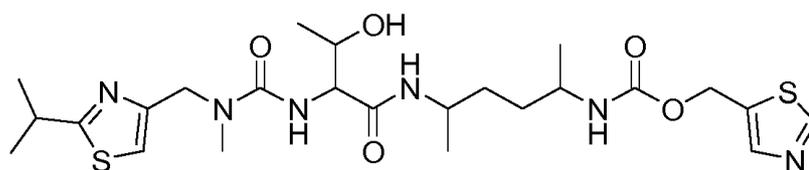
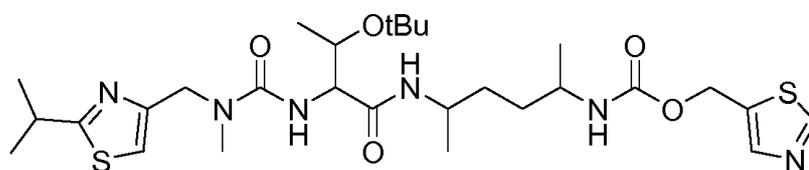
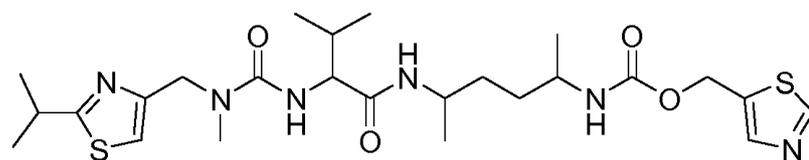
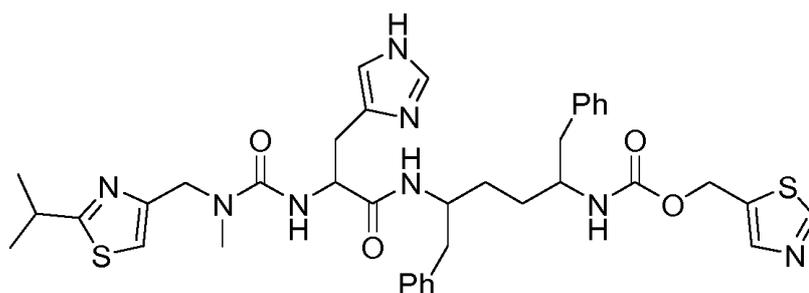
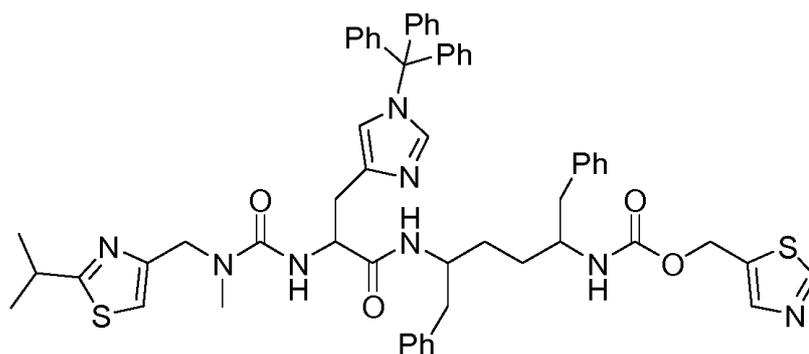
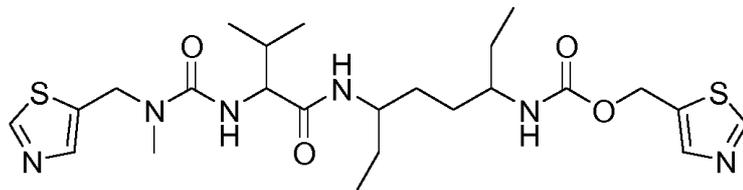


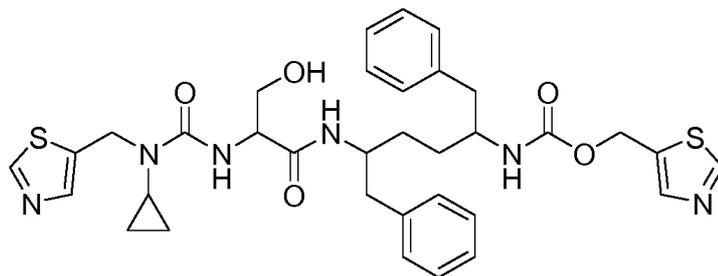
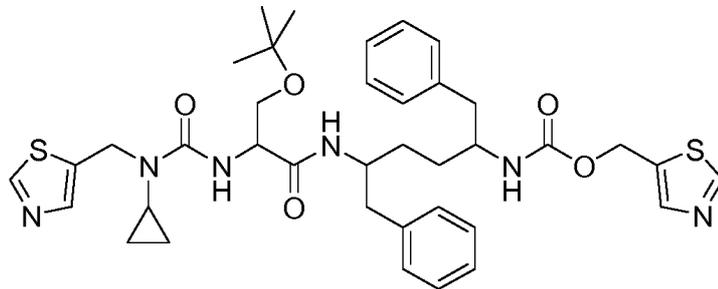
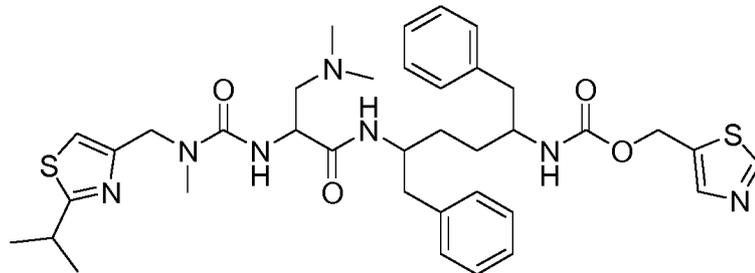
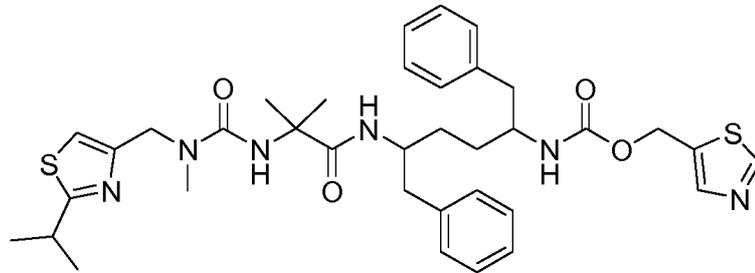
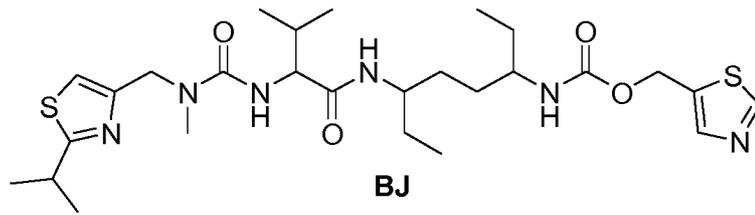
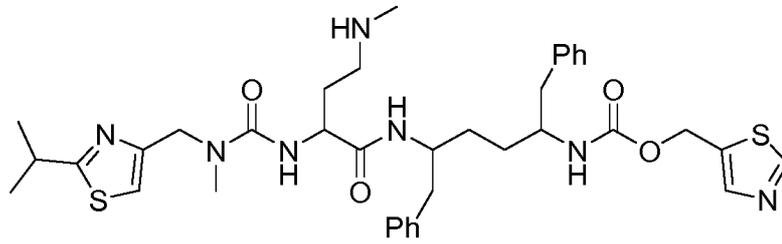


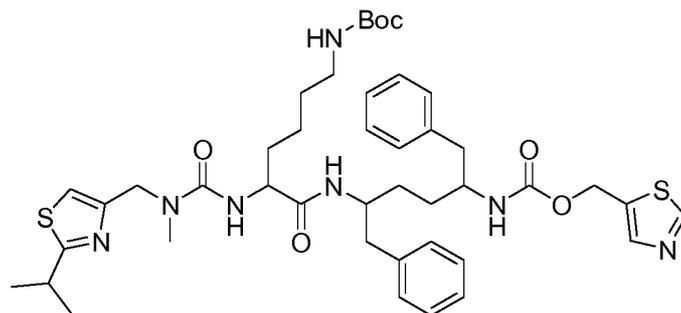
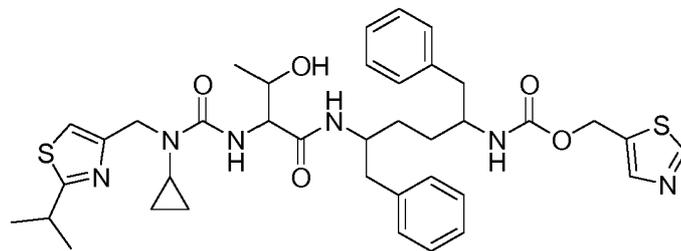
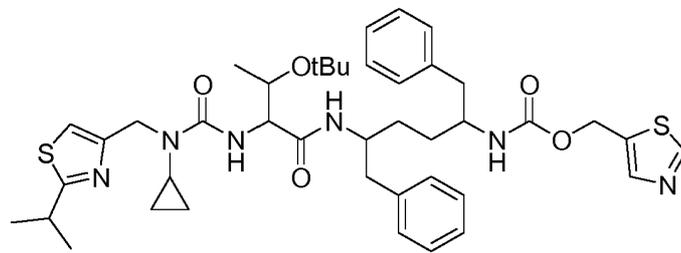
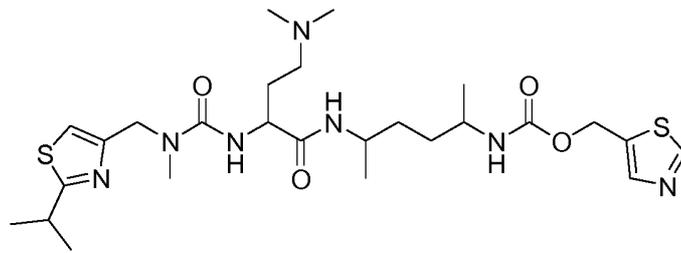
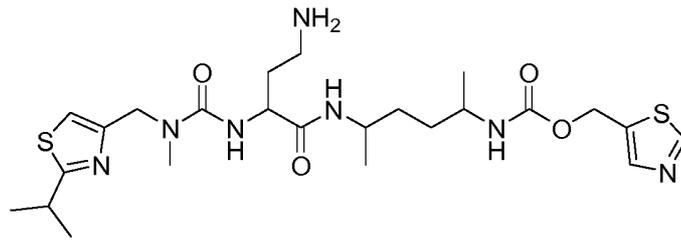
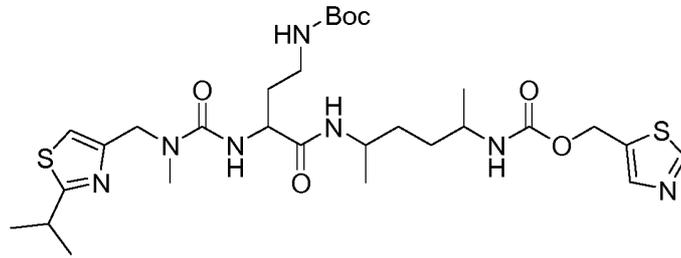


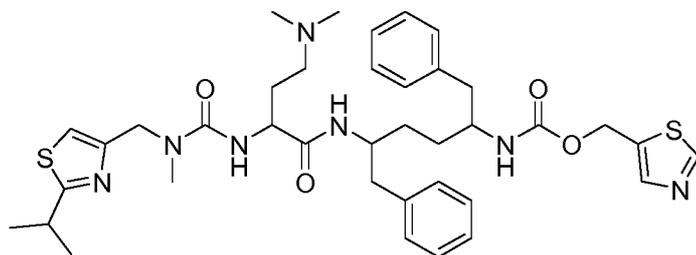
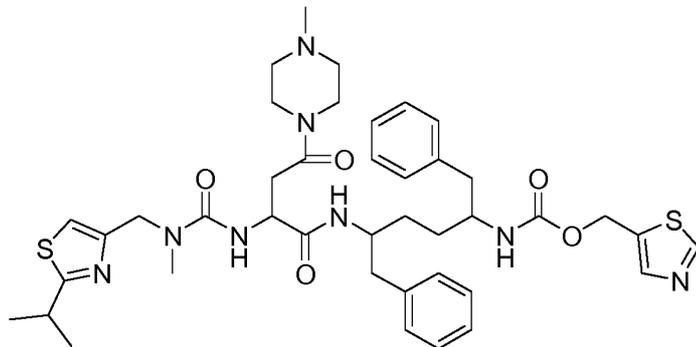
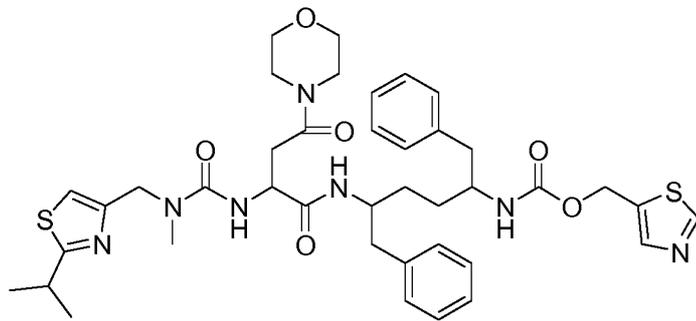
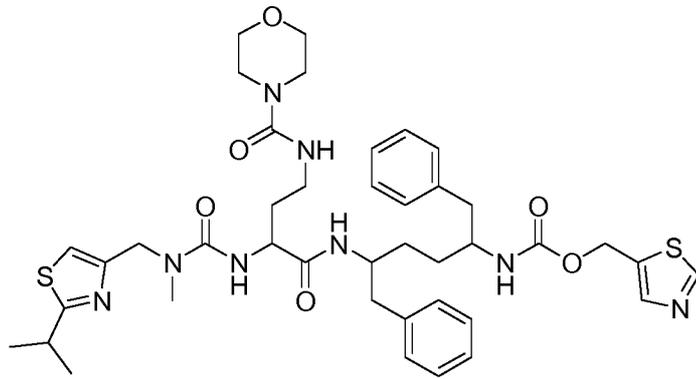
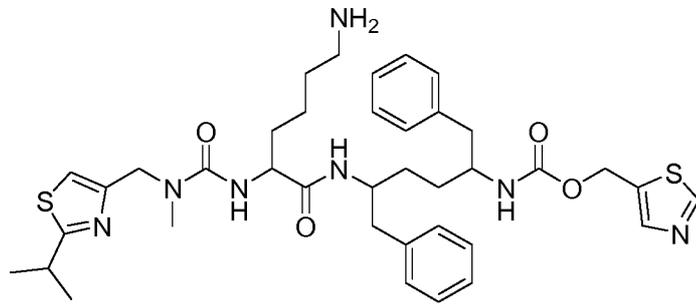


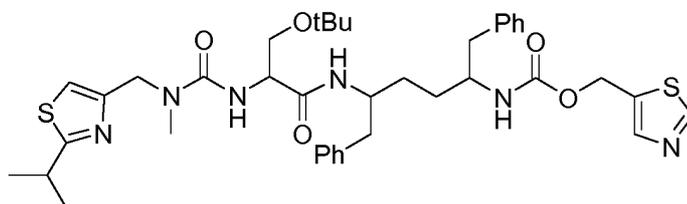
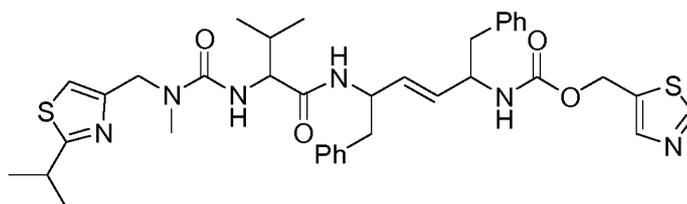
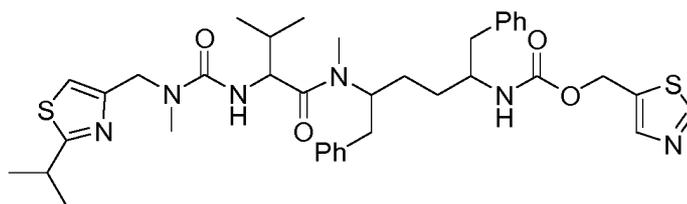
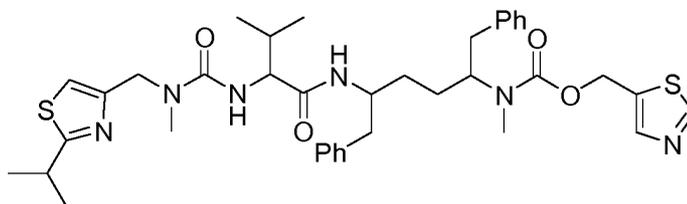
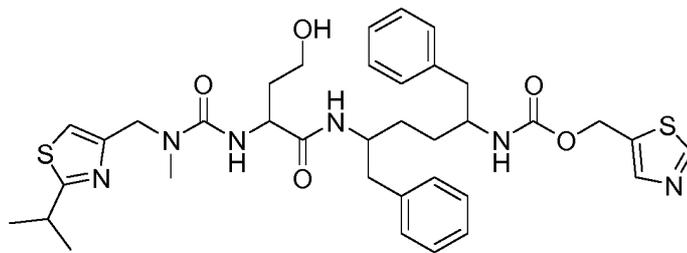
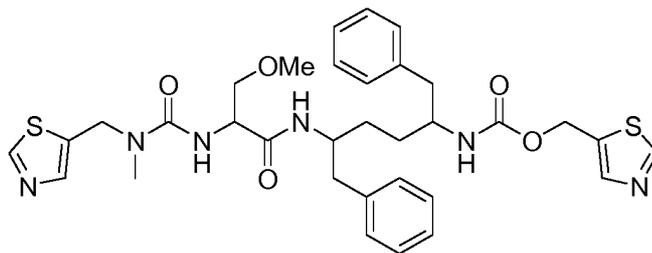
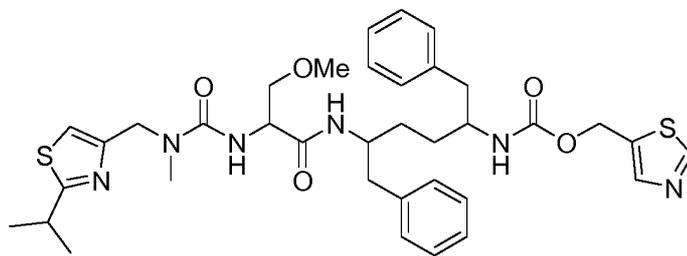


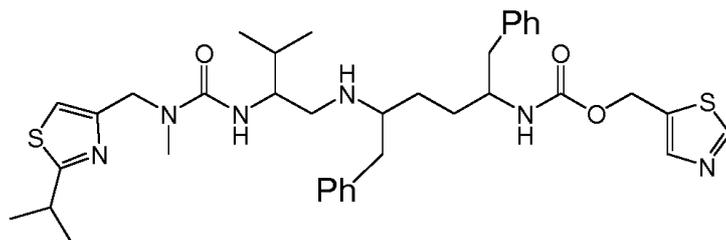
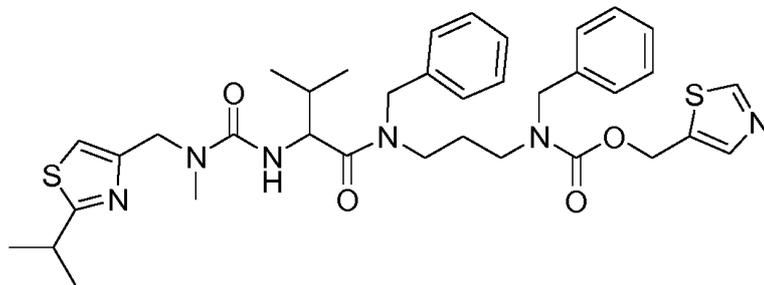
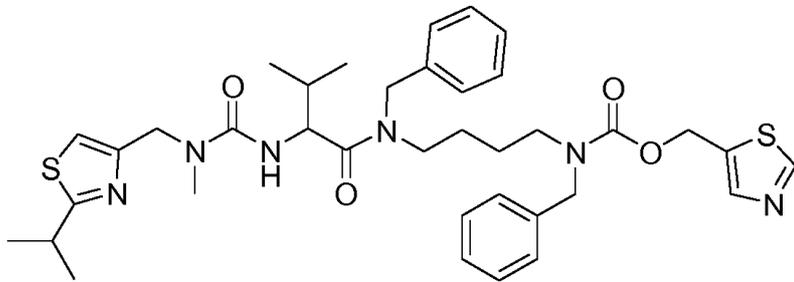
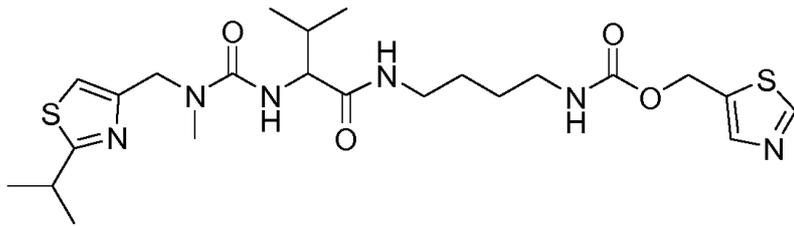
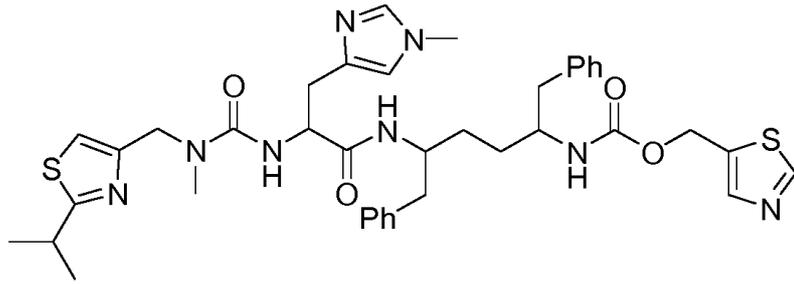
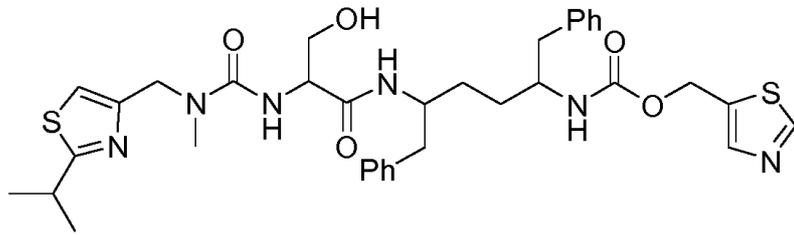


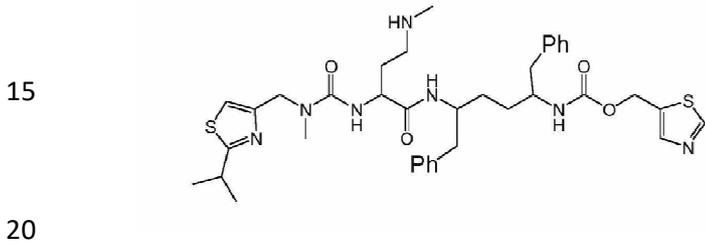
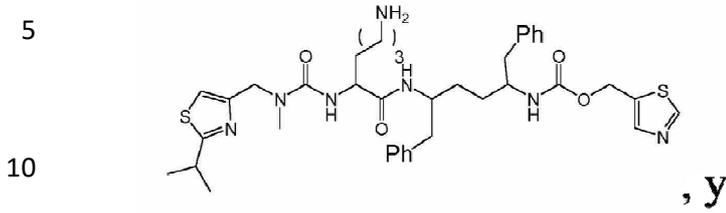




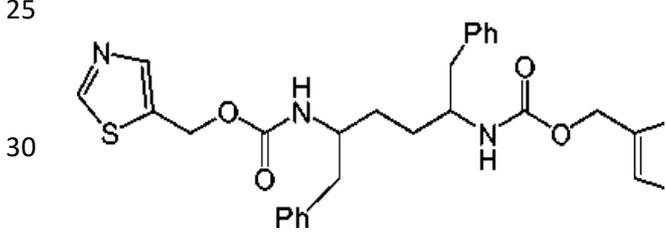




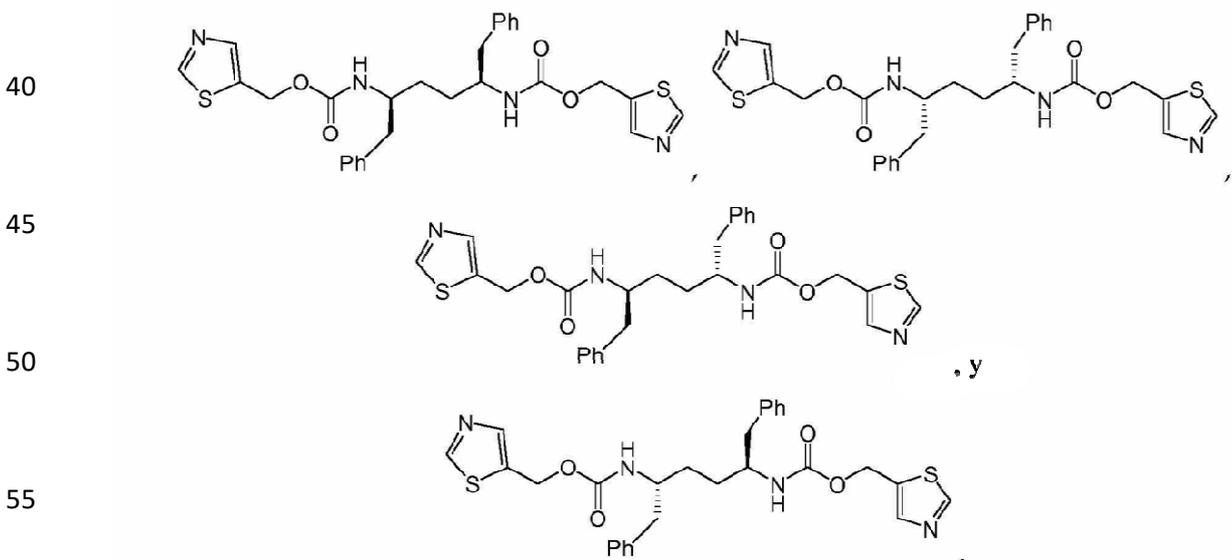




incluyendo estereoisómeros ó mezclas de estereoisómeros del mismo tipo. Un especialista en este campo sabrá que los estereoisómeros ó las mezclas de estereoisómeros de los cinco compuestos de la presente aplicación incluyen enantiómeros, diastómeros, y otros estereoisómeros. Por ejemplo, para:



Los estereoisómeros considerados incluyen al menos:



y también las mezclas de dos ó más de éstos estereoisómeros.

Inclusive en otras situaciones, los compuestos de la presente invención tienen una actividad de inhibición frente a la P450 a un nivel igual ó superior a la actividad inhibitoria de un compuesto representado por un IC₅₀ menor de aproximadamente 2000 nM, menor de aproximadamente 1500 nM, menor de aproximadamente 1000 nM, menor de aproximadamente 900 nM, menor de aproximadamente 800 nM, menor de aproximadamente 700 nM, menor de aproximadamente 650 nM, menor de aproximadamente 600 nM, menor de aproximadamente 550 nM, menor de

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

- 5 Inclusive en otras situaciones, los compuestos de la presente invención tienen una actividad de inhibición frente a la isoenzima de P450, *por ejemplo*, la 3A para un alcance representado por IC₅₀ desde aproximadamente 2000 nM hasta aproximadamente 100 nM, desde aproximadamente 1000 nM hasta aproximadamente 100 nM, desde aproximadamente 900 nM hasta aproximadamente 200 nM, desde aproximadamente 800 nM hasta aproximadamente 300 nM, desde aproximadamente 700 nM hasta aproximadamente 200 nM, desde aproximadamente 600 nM hasta aproximadamente 200 nM, desde aproximadamente 500 nM hasta aproximadamente 200 nM, desde aproximadamente 400 nM hasta aproximadamente 200 nM, desde aproximadamente 300 nM, desde aproximadamente 200 nM, desde aproximadamente 700 nM hasta aproximadamente 300 nM, desde aproximadamente 600 nM hasta aproximadamente 300 nM, desde aproximadamente 700 nM hasta aproximadamente 400 nM, desde aproximadamente 600 nM hasta aproximadamente 400 nM, desde aproximadamente 400 nM hasta aproximadamente 100 nM, desde aproximadamente 300 nM hasta aproximadamente 100 nM, o desde aproximadamente 600 nM hasta aproximadamente 150 nM.

- 20 Inclusive en otras situaciones, los compuestos de la presente invención tienen una actividad de inhibición frente a la P450 a un nivel igual o superior a la actividad inhibitoria de un compuesto representado por un IC₅₀ menor de aproximadamente 2000 nM, menor de aproximadamente 1500 nM, menor de aproximadamente 1000 nM, menor de aproximadamente 900 nM, menor de aproximadamente 800 nM, menor de aproximadamente 700 nM, menor de aproximadamente 650 nM, menor de aproximadamente 600 nM, menor de aproximadamente 550 nM, menor de aproximadamente 500 nM, menor de aproximadamente 400 nM, menor de aproximadamente 350 nM, menor de aproximadamente 300 nM, menor de aproximadamente 250 nM, menor de aproximadamente 200 nM, menor de aproximadamente 100 nM, o menor de aproximadamente 50 nM, siempre y cuando dichos compuestos no muestren una actividad biológica importante aparte de su actividad de inhibición frente al P450. Por ejemplo, el compuesto de la presente invención puede tener una actividad poco significativa de la inhibición de la proteasa, incluyendo pero sin limitarse a un nivel de inhibición de la proteasa representado por VIH EC₅₀ mayor a aproximadamente 1000 nM, mayor a aproximadamente 900 nM, mayor a aproximadamente 800 nM, mayor a aproximadamente 700 nM, mayor a aproximadamente 600 nM, mayor a aproximadamente 500 nM, mayor a aproximadamente 400 nM, mayor a aproximadamente 300 nM, mayor a aproximadamente 200 nM, mayor a aproximadamente 100 nM, mayor a aproximadamente 50 nM, mayor a aproximadamente 40 nM, mayor a aproximadamente 30 nM, mayor a aproximadamente 20 nM, mayor a aproximadamente 10 nM, mayor a aproximadamente 5 nM, ó mayor a aproximadamente 1 nM.

- 35 Inclusive en otra situación, el compuesto de la presente invención tiene una actividad de inhibición concretamente frente a una ó más isoenzimas de P450 incluyendo pero sin limitarse a 1A2, 2B6, 2C8, 2C19, 2C9, 2D6, 2E1, y 3A4, 5, 7, etc.

- 40 Inclusive en otra situación, el compuesto de la presente invención tienen una actividad de inhibición específica frente a una isoenzima de P450 implicada en la metabolización de fármacos antivirales, *por ejemplo*, el indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir etc.

- 45 Inclusive en otra situación, el compuesto de la presente invención tiene una actividad de inhibición específica frente a una ó más isoenzimas de P450, pero no la otra(s). Por ejemplo, el compuesto de la presente invención puede tener una actividad de inhibición específica frente a P450 3A, pero puede tener una actividad de inhibición limitada, poco significativa ó mínima frente a otra isoenzima de P450, *por ejemplo*, la P450 2C9.

Preparados farmacéuticos

- 50 Los compuestos de esta invención son elaborados con portadores y excipientes, que serán seleccionados conforme al procedimiento habitual. Los comprimidos contendrán excipientes, deslizantes, rellenos, ligantes y análogos. Los preparados acuosos se elaboran de forma estéril, y se prevee que, además de una administración vía oral, serán isotónicos. Todos los preparados contendrán opcionalmente excipientes como aquellos descritos en the Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986). Los excipientes contienen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes como el EDTA, carbohidratos como la dextrina, la hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmetilcelulosa, ácido esteárico y análogos.

- El pH de los preparados se encuentra en un intervalo comprendido entre 3 y 11 aproximadamente, aunque por lo general suele estar entre 7 y 10.

- 60 Mientras sea posible que los principios activos se administren sin ayuda, puede que sea preferible presentarlos como preparados farmacéuticos. Los preparados de la invención, tanto para uso veterinario como para uso humano, contienen al menos un principio activo, por ejemplo, un compuesto de la presente invención, junto con uno ó más portadores admisibles y opcionalmente otros activos terapéuticos. El portador(s) debe ser "admisibles" en el sentido de ser compatible con los otros componentes y además fisiológicamente inocuos a ese recipiente.

65

- Los preparados incluyen los indicados para vías de administración anteriores. Los preparados pueden presentarse cómodamente en dosis unitarias y pueden prepararse por cualquiera de los métodos conocidos del campo farmacéutico. Las técnicas y los preparados se encuentran normalmente en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, Pa.). Estos métodos incluyen los pasos para establecer una conexión entre los principios activos y los portadores que componen uno ó más compuestos adicionales. En general los preparados son elaborados mediante el establecimiento de conexiones de forma uniforme y cercana entre los principios activos y los portadores líquidos o portadores sólidos minuciosamente fraccionados, o ambos, y después, si es necesario se moldea el producto.
- Los preparados de la presente invención indicados para la administración oral pueden presentarse en unidades separadas, como cápsulas, píldoras o comprimidos, cada uno de ellos con una cantidad predeterminada de principio activo; en granulados ó en gránulos; en disolución, como una suspensión en un líquido acuoso ó no acuoso; ó como una emulsión líquida de aceite en agua ó una emulsión líquida de agua en aceite ó en polvo; El principio activo puede también administrarse vía intravenosa, como un preparado ó un puré.
- Un comprimido se elabora por compresión ó por moldeado, ó de forma opcional, con uno ó más compuestos adicionales. Los comprimidos compactos pueden elaborarse por compresión, en un dispositivo adecuado del principio activo en libre flotación como los sobres o gránulos, opcionalmente mezclados con un ligante, un lubricante, un diluyente inerte, un profiláctico, una superficie activa ó un agente dispersante. Los comprimidos que han sido transformados, moldeándolos en un dispositivo adecuado, en una mezcla de compuesto activo en polvo humedecidos con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden ir opcionalmente revestidos, marcados ó elaborados a fin de proporcionar una liberación lenta ó controlada del principio activo.
- Para su aplicación en el ojo ó en otros tejidos, por ejemplo, la boca y la piel, es preferible que los preparados se apliquen como una pomada tópica ó una crema que incorpore el principio(s) activo en una cantidad de, por ejemplo, 0.075 a 20% w/w (incluyendo el(s) principio(s) activo en un margen de entre 0.1% y 20% con incrementos de 0.1% w/w como 0.6% w/w, 0.7% w/w, etc.), preferiblemente de 0,2 a 15% w/w y más preferiblemente de 0,5 a 10% w/w. Cuando se elabora una pomada, los principios activos pueden emplearse, ó bien con una base miscible en agua ó una base parafínica y pueden elaborarse como una crema con una base de aceite en agua.
- Si se desea, la fase acuosa de la base puede incorporar, por ejemplo, al menos un 30% w/w de un alcohol polihídrico, *por ejemplo*, un alcohol que contenga dos ó más grupos hidróxilos como el glicol de propileno, 1,3 butano-diol, manitol, sorbitol, glicerol, el glicol de polietileno (incluyendo el PEG 400) y mezclas del estilo. Los preparados tópicos pueden incorporar convenientemente un compuesto que estimule la absorción ó la entrada del principio activo por la piel u otras zonas afectadas. Ejemplos de estimuladores de entrada dérmicos incluyen el sulfóxido de dimetil y otros relativos análogos.
- La fase oleosa de la emulsión de esta invención puede estar formada por compuestos conocidos popularmente. Mientras que la fase puede constar meramente de un emulsionante (en su defecto conocido como emulgente), contiene convenientemente una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa, un aceite ó con ambos. Es conveniente que un emulsionante hidrofílico se incorpore junto con un emulsionante lipofílico que actúe como estabilizador. También es conveniente incorporar tanto el aceite como la grasa. Juntos, el emulsionante(s) con ó sin el estabilizador constituyen la denominada cera emulsionante, y ésta junto con el aceite y la grasa constituyen la denominada base de ungüentos emulsionante que constituye la fase oleosa dispersa de las formulaciones cremosas. Los estabilizadores de emulsiones y los emulgentes aptos para su uso en la formulación de la invención, incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetoestearílico, alcohol bencilo, alcohol miristilo, monoestearato de glicerilo y lauril sulfato de sodio.
- La elección de los aceites y las grasas apropiadas para la formulación se basa en la obtención de las propiedades cosméticas deseadas. La crema debería ser un producto preferiblemente no graso con una consistencia adecuada para evitar goteos desde probetas ó envases, Ésteres alquilos mono ó dibásicos de cadena lineal ó ramificada, tales como el di-isoadipato, estearato de isocetilo, diéster glicol de propileno de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, decil oleato, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, 2-etilhexil palmitato ó puede emplearse una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocida como el crodamol CAP, con preferencia por los tres últimos ésteres. Éstos pueden emplearse de forma individual ó combinados dependiendo de las propiedades exigidas. Otra opción de uso son los lípidos con puntos de fusión elevados como la parafina blanda y blanca y /o la parafina líquida u otros aceites minerales.
- Los preparados farmacéuticos según la invención presente constan de uno ó más compuestos de ésta y uno ó más portadores ó excipientes farmacéuticos permitidos y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Los preparados farmacéuticos que incluyen el principio activo pueden encontrarse en cualquier forma que sea apropiado al método de administración previsto. Cuando se emplean de forma oral, se pueden elaborar por ejemplo, comprimidos, pastillas, píldoras, suspensiones oleosas ó acuosas, gránulos en polvo dispersos, emulsiones, pastillas duras ó blandas, siropes ó elixires. Las composiciones elaboradas para uso oral se pueden elaborar por cualquiera de las

técnicas conocidas en cuanto a la preparación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes que contienen agentes edulcorantes, de condimentación, colorantes y conservantes, a fin de conseguir un preparado agradable al paladar. Serán aptos los comprimidos que contienen el principio activo en mezclas con excipientes farmacéuticos permitidos no tóxicos y que son admitidos en la elaboración de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, diluyentes inertes como el carbonato cálcico o sódico, lactosa, lactosa monohidratada, croscarmelosa sódica, povidona, fosfato cálcico o sódico; agentes de granulación o desintegrantes como la fécula de maíz o el ácido alginico, agentes ligantes como la celulosa, celulosa microcristalina, fécula (o almidón), gelatina o acacia y agentes lubricantes, como el estearato de magnesio, ácido esteárico o el talco. Los comprimidos pueden estar con o sin revestir mediante técnicas conocidas que incluyen la microencapsulación para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y de ese modo proporcionar una acción prolongada durante un período de tiempo mayor. Por ejemplo, se pueden emplear materiales retardantes como el monoestearato de glicerol o el diestearato de glicerol por si solos o con una cera.

Los preparados orales pueden presentarse en forma de cápsulas de gelatina duras donde el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo el fosfato cálcico o caolín, o en forma de cápsulas de gelatina blandas en donde el principio activo se mezcla con agua o un medio oleoso como el aceite de cacahuete, una parafina líquida o el aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas de la invención contienen las sustancias activas en mezclas con excipientes apropiados para la elaboración de las suspensiones acuosas. Estos excipientes incorporan un agente en suspensión, como la carboximetilcelulosa de sodio, la metilcelulosa, metilcelulosa de hidroxipropilo, alginato sódico, el polivinilpirrolidona, la goma tragacanto, la goma arábiga y agentes dispersantes o humidificantes como la fosfatida natural (por ejemplo la lecitina), un producto de condensación de óxido de alquileo con un ácido graso (por ejemplo, el estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga, (por ejemplo, el heptadecaetileneoxicetanol), un producto de condensación del óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, el monooleato sorbitán polioxietileno). La suspensión acuosa puede contener también uno o más conservantes como el etil o el n-propil p-hidroxi-benzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes, como la sacarosa o la sacarina.

Se pueden formular suspensiones oleosas al suspender el principio activo en un aceite vegetal como el aceite arachis, el aceite de oliva, el aceite de sésamo o el aceite de coco, o en un aceite mineral como una parafina líquida. Las suspensiones orales pueden contener agentes espesantes, como la cera de abejas, parafinas duras o alcoholes cetilos. Los agentes edulcorantes y saborizantes como los descritos aquí anteriormente, se pueden añadir para proporcionar un preparado oral agradable al gusto. Estas composiciones se pueden conservar al añadir un antioxidante como el ácido ascórbico.

Los polvos o gránulos dispersables de la invención permitidos en la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua, proporcionan el principio activo en una mezcla con un agente dispersante o humidificante, un agente de suspensión o uno o más conservantes.

Los agentes dispersantes o humidificantes permitidos así como los agentes en suspensión son por ejemplo los expuestos anteriormente. También pueden encontrarse excipientes adicionales, por ejemplo, los agentes edulcorantes, de sabor o colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden encontrarse también en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, como el aceite de oliva o el aceite arachis, un aceite mineral, como la parafina líquida o una mezcla de éstos.

Los agentes emulsionantes permitidos incluyen gomas naturales como la goma arábiga y la goma tragacanto, fosfatidas naturales, como la lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, como el monooleato de sorbitán, y los productos de condensación de esos ésteres parciales con óxido de etileno, como el monooleato de sorbitán polioxietileno. La emulsión puede contener también agentes edulcorantes y saborizantes. Los siropes y elixires pueden prepararse con agentes edulcorantes, como el glicerol, sorbitol o la sacarosa. Dichas preparaciones pueden contener también un emoliente, un conservador o un agente saborizante o colorante.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden encontrarse en forma de soluciones inyectables estériles, como una suspensión oleaginosa (untuosa) o acuosa inyectable estéril. Esta suspensión puede prepararse conforme a técnicas ya conocidas utilizando agentes dispersantes y humidificantes admisibles, que ya han sido mencionados aquí. La solución inyectable estéril puede ser también una solución o una suspensión inyectable estéril en un diluyente o un disolvente no tóxico y permitida su administración vía inyectable, como una solución en 1,3-butanodiol o elaborado como un polvo liofilizado. Entre los medios y disolventes permitidos que pueden emplearse, se encuentra el agua, la solución de Ringer y una solución isotónica de cloruro sódico. Además, los aceites estériles que se han fijado, pueden emplearse habitualmente como un disolvente o un medio en suspensión. Es por esto por lo que se utilizan algunos aceites suaves fijos que incluyen mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos

como el ácido oléico pueden así mismo utilizarse en la elaboración de inyectables.

5 La cantidad de principio activo que puede mezclarse con el material portador para generar una forma de dosificación sencilla variará en función del portador empleado y la forma específica de administración. Por ejemplo, un preparado con un tiempo de liberación concebido para la administración vía oral en los seres humanos puede contener aproximadamente de 1 a 1000 mg de sustancia activa intensificada con una correcta y adecuada cantidad de sustancia portadora que puede oscilar entre un 5 y 95% de las composiciones totales (peso: peso). Se puede preparar la composición farmacéutica para proporcionar fácilmente cantidades medibles para su administración. Por ejemplo, una solución acuosa concebida para la infusión (inyección) intravenosa puede contener desde 10 aproximadamente 3 hasta 500 pg (picogramos) del principio activo por mililitro de solución a fin de que la inyección de un volumen adecuado a una velocidad de 30 mL/hr pueda producirse.

15 Los preparados aptos para su aplicación en los ojos incorporan colirio en donde el principio activo se disuelve ó queda suspendido en un portador apropiado, sobre todo un disolvente acuoso para el principio activo. Es preferible que el principio activo se encuentre en dichas formulaciones en una concentración de 0,5 a 20%, mejor aún en concentraciones de 0,5 a 10%, particularmente 1,5% w/w.

20 Los preparados indicados para una aplicación tópica en la boca incluyen píldoras que contienen el principio activo de base aderezada, normalmente sacarosa y arábica ó tragacanto, las pastillas que contienen el principio activo de base inerte como la gelatina y la glicerina, ó la sacarosa y la arábica y enjuagues bucales que contienen el principio activo en un portador líquido adecuado.

Los preparados aptos para una aplicación rectal pueden presentarse como supositorios con una base adecuada que consta de por ejemplo mantequilla de cacao ó salicilato.

25 Los preparados aptos para su aplicación intrapulmonar ó nasal tienen un tamaño de partícula dentro de un rango comprendido entre 0,1 y 500 pm (que incluye tamaños de partículas de rango comprendido entre 0,1 y 500 pm en incrementos de 0,5 pm, 1 pm, 30 pm, 35 pm, etc.), que son administradas mediante inhalación rápida a través del conducto nasal ó mediante la inhalación por la boca a fin de que alcancen los alveólos. Las formulaciones aptas incluyen soluciones oleosas ó acuosas del principio activo.

30 Los preparados aptos para la aplicación de aerosoles ó inhaladores de polvo seco pueden prepararse conforme a los métodos habituales y pueden suministrarse con otros agentes terapéuticos como sustancias, hasta ahora utilizadas en tratamientos ó profilaxis de infecciones tal y como se expusieron aquí.

35 Los preparados aptos para una aplicación vaginal pueden presentarse como formulaciones de pesarios (supositorios vaginales), tampones, cremas, geles, pastas, espumas ó sprays que contienen además del principio activo, portadores que se les conoce por ser aptos para este tipo de formulaciones.

40 Los preparados aptos para su aplicación via intravenosa incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bactericidas y solutos que elaboran el preparado con la sangre del recipiente diseñado, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden contener agentes en suspensión y agentes espesantes.

45 Los preparados se presentan en envases de dosis unitarias ó múltiples, por ejemplo las ampollas precintadas y los viales, y pueden ser almacenados en condiciones de liofilización que precisen únicamente la adición de un portador líquido estéril, por ejemplo el agua para la inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones por inyección improvisadas, son elaboradas a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos de la misma clase que los que se citaron anteriormente. Los preparados preferentes de dosis unitarias son aquellos que contienen una dosis diaria o una subdosis diaria unitaria, tal y como se expuso aquí anteriormente, ó una fracción adecuada de este tipo, del principio activo.

50 Se ha de entender que además de las sustancias proporcionadas por la invención presente, los preparados de esta invención pueden contener otros agentes habituales en el ámbito, que tienen relación con el tipo de preparado en cuestión, por ejemplo, aquellos aptos para su aplicación oral que contienen agentes saborizantes.

55 La invención, además, proporciona composiciones que incluyen al menos un principio activo, *por ejemplo*, un compuesto de la presente invención junto con un portador para uso veterinario.

60 Los portadores para uso veterinario son sustancias eficaces para dirigir la composición y pueden ser sólidos, líquidos o gaseosos y son en su defecto, inertes ó aptos para uso veterinario; son compatibles con el principio activo. Estas composiciones de uso veterinario pueden aplicarse de forma oral, intravenosa ó de la forma que se desee.

65 Los compuestos de la invención pueden formularse también para proporcionar una liberación controlada del principio activo y disminuir el número de dosis habituales ó mejorar la farmacocinética ó el perfil de toxicidad del principio activo. Según ésto, la invención también proporciona composiciones que contienen uno ó más componentes de la

primera, formulados para su liberación controlada ó ininterrumpida.

5 La dosis eficaz del principio activo depende al menos de la naturaleza de las condiciones que se dan, la toxicidad y tanto si el compuesto es usado de forma profiláctica (en dosis bajas) ó frente a una patología o condición activa, la forma de ejecución y la formulación farmacéutica, y estará definida por los médicos (clínicos) mediante la aplicación de las investigaciones habituales para un aumento de la dosis. Se puede considerar que la dosis eficaz se encuentra desde 0,0001 hasta aproximadamente 100 mg/kg peso corporal por día. Habitualmente, desde 0,01 hasta aproximadamente 10 mg/kg peso corporal por día. Es más habitual, desde 0,01 hasta 5 mg/kg peso corporal por día y desde 0,05 hasta aproximadamente 0,5 mg/peso corporal por día. Por ejemplo, la dosis diaria que se postula para un persona adulta de aproximadamente 70 kg de peso corporal estará en el rango de 1 mg a 1000 mg, ó entre 5 mg y 500 mg, y puede hacerse mediante dosis individuales ó múltiples.

10 En otras situaciones, la presente aplicación describe composiciones farmacéuticas que constan de un componente de la presente invención, ó una sal, solvato y/o éster de este tipo farmacéuticamente admisible y un portador ó excipiente también farmacéuticamente admisible.

20 En otras situaciones, la presente aplicación describe composiciones farmacéuticas que constan de un componente de la presente invención, ó una sal, solvato y/o éster de este tipo farmacéuticamente admisible, mezclado con al menos un agente terapéutico adicional y un portador ó excipiente farmacéuticamente admisible.

Según la presente invención, el agente terapéutico utilizado junto con el compuesto de ésta primera, puede ser cualquier agente que tenga un efecto terapéutico cuando se utiliza junto con el compuesto de la presente invención. Por ejemplo, el agente terapéutico empleado junto con el compuesto de la presente invención puede ser cualquier agente que sea accesible al metabolismo oxidativo realizado por las enzimas de la citocromo P450, especialmente la monooxigenasa de la citocromo P450, *por ejemplo*, 1A2, 2B6, 2C8, 2C19, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4,5,7, etc.

25 En otro ejemplo, el agente terapéutico que se utiliza con el compuesto de la presente invención puede ser cualquier agente antiviral, *por ejemplo*, el anti-FIIV, anti-FICV, etc., antibacteriano, antifúngico, inmunomodulador, *por ejemplo*, inmunosupresores, neoplásticos, quimioterapéuticos, agentes eficaces para tratar afecciones cardíacas, neurológicas etc.

30 En otras situaciones, el agente terapéutico empleado junto con el compuesto de la presente invención puede ser cualquier inhibidor de la bomba de protones, antiépilépticos, antiinflamatorios no estereoidales, agentes hipoglucémicos orales, la angiotensina II, sulfonilureas, beta bloqueantes, antidepresivos, antipsicóticos o anestésicos, ó una combinación de este tipo.

35 En otras situaciones, el agente terapéutico empleado junto con el compuesto de la presente invención puede ser cualquier 1) los antibióticos macrólidos, *por ejemplo*, claritromicina, eritromicina, telitromicina, 2) los antiarrítmicos, *por ejemplo*, la quinidina=>3-OH, 3) las benzodiazepinas, *por ejemplo*, el alprazolam, el diazepam=>30H, midazolam, triazolam, 4) los moduladores inmunes, *por ejemplo*, la ciclosporina, el tacrolimus (FK506), 5) los antivirales VIH, *por ejemplo*, el indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, 6) los proquinéticos, *por ejemplo*, la cisaprida, 7) los antihistamínicos, *por ejemplo*, el astemizol, la clorfeniramina, la terfenidina, 8) los bloqueadores de calcio, *por ejemplo*, la amlodipina, diltiazem, felodipina, lercanidipina, nifedipina, nisoldipina, nitrendipina, verapamilo, 9) los inhibidores de la reductasa HMG CoA, *por ejemplo*, la atorvastatina, cerivastatina, lovastatina, simvastatina, ó 10) los esteroides 6beta-OH, *por ejemplo*, el estradiol, la hidrocortisona, progesterona, testosterona.

40 En otras situaciones, el agente terapéutico empleado junto con el compuesto de la presente invención puede ser cualquier alfentanilo, apreptant, aripiprazol, buspirona, cafergot, cafeína, TMU, cilostazol, cocaína, codeína- N-dimetilación, dapsona, dextrometorfano, docetaxel, domperidon, eplerenona, fentanilo, finasterida, gleevec, haloperidol, irinotecan, LAAM, lidocaína, metadona, nateglinida, ondansetrón, pimocida, propranolol, quetiapina, quinina, salmeterol, sildenafil, sirolimus, tamoxifen, taxol, terfenadina, trazodona, vincristina, zaleplon, zolpidem ó una mezcla de este tipo.

50 En otras situaciones, la aplicación presente describe composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de la presente invención, ó una sal, solvato y/o éster de este tipo farmacéuticamente admisibles, mezclados con al menos un agente terapéutico adicional escogido a partir del grupo que consta de los compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa invertida del VIH, los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa invertida del VIH, los inhibidores nucleótidos de la transcriptasa invertida del VIH, los inhibidores de la integrasa del VIH, los inhibidores del VCH, los inhibidores del CCR5 y mezclas de ese tipo, y un portador o excipiente farmacéuticamente admisible.

55 En otras situaciones, la aplicación presente describe composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de la presente invención, ó una sal, solvato y/o éster de este tipo farmacéuticamente admisible, mezclados con al menos un agente terapéutico adicional escogido a partir del grupo que consta de, amprenavir, atazanavir, fosamprenavir,

indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC- 681, DPC-684, GW640385X, capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, calanolida A (+), etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, TMC-120, zidovudina, emtricitabina, didanosina, stavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, 5 elvucitabina, alovudina, MIV-210, Racivir (\pm FTC), D-d4FC, AVX754, tenofovir disoproxil fumarato, adefovir, curcumina, derivados de la curcumina, ácido chicórico, derivados del chicórico, 3,5- ácido dicafeoilquinico, derivados del 3,5- ácido dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, éster fenilo del ácido caféico, derivados del éster fenilo del ácido caféico, tirfostina, derivados de la tirfostina, quercetina, derivados de la quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), F-870812, F-870810, derivados del bencimidazol, derivados del benzo-1,2,4- tiadiazina, derivados de la fenilalanina, aplaviroc, vicriviroc, y maraviroc, ciclosporina, FK-506, rapamicina, taxol, 10 taxotere, claritromicina, A-77003, A-80987, MK-639, saquinavir, VX-478, AG1343, DMP-323, XM-450, BIFA 2011 BS, BIFA 1096 BS, BIFA 2185 BS, BMS 186,318, FB71262, SC-52151, SC-629 (N,N-dimetilglicil-N-(2-hidroxi-3-(((4-metoxifenil)sulfonil)(2-metilpropil)amino)-l - (fenilmetil)propil)-3-metil-F-valinamida), KNI-272, CGP 53437, CGP 57813 y U-103017 y un portador o excipiente farmacéuticamente admisible.

15

En otras situaciones, la presente aplicación proporciona un agente farmacéutico mixto que consta de:

- a) una primera composición farmacéutica que incluye un compuesto de la presente invención, ó una sal, solvato y/o éster de ese tipo farmacéuticamente admisible, y
- b) una segunda composición farmacéutica que incluye al menos un agente terapéutico adicional escogido a partir del grupo que consta de los compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa invertida del VIH, los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa invertida del VIH, los inhibidores nucleótidos de la transcriptasa invertida del VIH, los inhibidores de la integrasa del VIH, los inhibidores gp41, los inhibidores CXCR4, los inhibidores gpl20, los inhibidores CCR5, las interferonas, la 25 ribavirina y análogos, los inhibidores de la proteasa del VIH, los inhibidores de la 1 alfa-glucosidasa, los hepatoprotectores, los inhibidores no nucleósidos del VCH, otros fármacos para el tratamiento del VCH, y mezclas de ese tipo.

30 Formas de aplicación

Uno ó más componentes de la invención (aquí mencionada como principio activo) son administrados por cualquiera de las formas que sean apropiadas para la afección que se está tratando. Formas admisibles incluyen la vía oral, 35 rectal, nasal, tópica (incluyendo la bucal y la sublingual), la vaginal, inyectiva (incluyendo la subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural) y análogas. Se entenderá que la vía preferible puede cambiar con, por ejemplo, el estado del receptor. Una ventaja de los compuestos de esta invención es que están biodisponibles vía oral y pueden ser administrados de ésta forma.

40 Tratamiento combinado

En alguna situación, los compuestos de la presente invención pueden emplearse de forma individual, por ejemplo, en la inhibición de la monooxigenasa de la citocromo P450. En otra situación, los compuestos de la presente invención, se mezclan con otras sustancias ó agentes de tratamiento 45 activos. Es preferible que los otros agentes ó sustancias terapéuticas activas sean meatabolizadas ó accesibles al metabolismo oxidativo realizado por las enzimas de la citocromo P450, *por ejemplo*, las enzimas de la monooxigenasa como 1A2, 2B6, 2C8, 2C19, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4,5,7, etc.

Las mezclas de los compuestos de la presente invención son habitualmente escogidas en función de las circunstancias que se estén dando, las reactividades cruzadas de las sustancias y las fármacopropiedades de la 50 mezcla. Por ejemplo, cuando se cura una infección (por ejemplo, el VIH ó el VCH), las composiciones de la invención son mezclas con agentes antiinfecciosos (como los expuestos aquí).

En otra situación, ejemplos de combinaciones aptas, pero sin limitarse a ellas, incluyen mezclas de uno ó más compuestos de la presente invención con uno ó más agentes antivirales, *por ejemplo*, anti-VIH, anti-VCH, etc., los 55 agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, inmunomoduladores, *por ejemplo*, los inmunosupresores, agentes antineoplásticos, agentes quimioterapéuticos, agentes eficaces en el tratamiento de afecciones cardiovasculares, neurológicas etc.,

En otra situación, algunos ejemplos de mezclas apropiadas pero sin limitarse a ellos, incluyen las mezclas de uno ó 60 más componentes de la presente invención con uno ó más inhibidores de la bomba de protones, antiepilépticos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, agentes hipoglucémicos, la angiotensina II, las sulfonileureas, las beta bloqueantes, antidepresivos, los antipsicóticos o anestésicos, o una combinación de ese tipo.

En otras situaciones, los ejemplos de mezclas apropiadas pero sin limitarse a ellos incluyen mezclas de uno ó más 65 componentes de la invención presente con uno ó más: 1) antibióticos macrólidos, *por ejemplo*, la claritromicina,

eritromicina, telitromicina, 2) anti-arritmicos, *por ejemplo*, quinidina=>3-OH, 3) benzodiazepinas, *por ejemplo*, alprazolam, diazepam=>30H, midazolam, triazolam, 4) inmunomoduladores, *por ejemplo*, iciclosporina, tacrolimus (FK506), 5) antivirales VIH, *por ejemplo*, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, 6) procinéticos, *por ejemplo*, la cisaprida, 7) antihistamínicos *por ejemplo*, astemizol, clorfeniramina, terfenidina, 8) bloqueadores de calcio, *por ejemplo*, amlodipina, diltiacem, felodipina, lercanidipina, nifedipina, nisoldipina, nitrendipina, verapamil, 9) inhibidores de la reductasa HMG CoA, *por ejemplo*, atorvastatin, cerivastatin, lovastatin, simvastatin, o 10) esteroides 6 beta-OH, *por ejemplo*, estradiol, hidrocortisona, progesterona, testosterona.

En otra situación, algunos ejemplos de mezclas apropiadas pero sin limitarse a ellos, incluyen mezclas de uno ó más componentes de la presente invención con uno ó más compuestos seleccionados a partir de grupos que incluyen alfentanilo, apreptant, aripiprazol, buspirona, cafergot, cafeína=>UMT, cilostazol, cocaína, codeína- N-dimetilación, dapsona, dextrometorfan, docetaxel, domperidona, eplerenona, fentanilo, finasterida, gleevec, haloperidol, irinotecan, LAAM, lidocaína, metadona, nateglinida, odanestron, pimozida, propranolol, quetiapina, quinina, salmeterol, sildenafil, sirolimus, tamoxifen, taxol, terfenadina, trazodona, vincristina, zaleplon, zolpidem ó una mezcla de ese tipo.

En otra situación, algunos ejemplos de mezclas apropiadas pero sin limitarse a ellos, incluyen mezclas de uno ó más componentes de la presente invención con uno ó más compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa invertida del VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa invertida del VIH, inhibidores nucleótidos de la transcriptasa invertida del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores gp41, inhibidores CXCR4, inhibidores gpl20, inhibidores CCR5, interferonas, análogos de la ribavirina, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la 1 alfa-glucosidasa, hepatoprotectores, inhibidores no nucleósidos del VCH, y otros fármacos para el tratamiento del VCH.

Más concretamente, uno ó más compuestos de la presente invención puede ser mezclado con uno o más componentes escogidos a partir de un grupo que consta de: 1) amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, GS-8374, PPL-100, DG35, y AG 1859, 2) un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa invertida del VIH, *por ejemplo*, la capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, calanolida A (+), etravirina, GW5634, DPC- 083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, y TMC-120, TMC-278 (rilpivirena), efavirenz, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453061, y RDEA806, 3) un inhibidor nucleósido de la transcriptasa invertida del VIH, *por ejemplo*, la zidovudina, emtricitabina, didanosina, stavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV-210, racivir (+-FTC), D-d4FC, emtricitabina, fosfacida, tidoxil focobudín, apricitibina (AVX754), GS-7340, KP-1461, y el tidoxil focobudín (antiguamente HDP 99.0003), 4) un inhibidor nucleótido de la transcriptasa invertida del VIH, *por ejemplo*, el tenofovir y el adefovir, 5) un inhibidor de la integrasa del VIH, *por ejemplo*, la curcumina, los derivados de la curcumina, el ácido cicórico, derivados del ácido cicórico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados del ácido 3,5-dicafeoilquinico, el ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, éster fenilo del ácido caféico, derivados del éster fenilo del ácido caféico, tirfostin, derivados del tirfostin, quercetina, derivados del quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), elvitegravir, L-870812, y L-870810, MK-0518 (raltegravir), BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, y el BA Oil, 6) un inhibidor gp41, *por ejemplo*, la enfuvirtida, sifuvirtida, FB006M, y TRI-1144, 7) un inhibidor CXCR4, *por ejemplo*, el AMD-070, 8) un inhibidor de entrada, *por ejemplo*, el SP01A, 9) un inhibidor gpl20, *por ejemplo*, el BMS-488043 ó el BlockAide/CR, 10) a G6PD e inhibidores de la oxidasa NADH, *por ejemplo*, la inmunitina, 11) un inhibidor CCR5, *por ejemplo*, el aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, PRO-140, INCB15050, PF-232798 (Pfizer), y el CCR5mAb004, 12) otros fármacos para el tratamiento del VIH, *por ejemplo*, el BAS-100, SPI-452, REP 9, SP-01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (bevirimat), Ampligen, HRG214, Cytolin, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 HIV, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, ALG 889, y el PA-1050040 (PA-040), 13) un interferón, *por ejemplo*, el alfa 2b pegilated interferón, el alfa 2a pegilated interferón, el alfa 2b-rIFN-, alfa 2a-rIFN, alfa NFI consensus (infergen), ferón, reaférón, el alfa intermax, beta-r-IFN, infergen + actimmuno, el omega-NFI- con DUROS, albuferón, locterón, rebif, alfa oral interferón, NFI alfa-2b XF, AVI-005, PEG-Infergen, y el beta NIF Pegilated, 14) un análogo de la ribavirina, *por ejemplo*, el rebetol, el copegus, y la viramidina (taribavirina), 15) un inhibidor de la polimerasa NS5b, *por ejemplo*, el NM-283, la valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BIFB 1941, XTF-2125, MK-0608, NM-107, R7128 (R4048), VCH-759, PF- 868554, y el GSK625433, 16) un inhibidor de la proteasa NS3, *por ejemplo*, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (telaprevir), BIFN-2065, BMS-605339, y ITMN-191, 17) un inhibidor de la alfa- glucosidasa, *por ejemplo*, MX-3253 (celgosivir), UT-231B, 18) hepatoprotectores, *por ejemplo*, el IDN-6556, ME 3738, FB-84451, y el MitoQ, 19) un inhibidor no nucleósido del VCH, *por ejemplo*, los derivados del bencimidazol, los derivados del benzo-1,2,4-tiadiazina, derivados de la fenilalanina, A-831, GS-9190, y A-689; y 20) otros fármacos para el tratamiento del VCH, *por ejemplo*, el zadaxin, la nitazoxanida (alinea), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilón (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA- 975, XTF-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18, NIM811, DEBIO-025, VGX- 410C, EMZ-702, AVI 4065, bavituximab, oglufanide, y el VX-497 (merimepodib).

También se piensa que los compuestos de la presente invención se pueden utilizar con otros agentes de tratamiento activos ó sustancias que son metabolizadas de forma significativa por las enzimas de la monooxigenasa

- de la citocromo P450, por ejemplo, la monooxigenasa 3A de la citocromo P450, de este modo, se reduce la cantidad ó la velocidad a la que el otro agente ó sustancia de tratamiento activo es metabolizado, por lo que se mejora la farmacocinética de los otros agentes o sustancias de tratamiento activos. Estas mejoras incluyen el aumento de los niveles plasmáticos en sangre de los otros agentes o sustancias de tratamiento activas ó el mantener un nivel plasmático terapéutico en sangre más eficaz que el de los otros agentes ó sustancias de tratamiento activas, comparadas a los niveles plasmáticos en sangre de los otros agentes ó sustancias de tratamiento activo administrados sin el compuesto de la presente invención.
- También es posible mezclar cualquier compuesto de la invención con uno ó más de otros agentes de tratamiento activos en formatos de dosis individuales para una administración simultánea o continua al paciente. El tratamiento mixto puede administrarse bajo un programa simultáneo ó continuo. Cuando se administra de forma continua, la mezcla puede aplicarse en dos ó más dosis.
- La coadministración de un compuesto de la invención con uno ó más agentes de tratamiento activo, habitualmente hace referencia a la administración simultánea ó continua de un compuesto de la invención y uno ó más de otros agentes de tratamiento activos, tales que las cantidades de tratamiento eficaces del compuesto de la invención y uno ó más de otros agentes de tratamiento activos se encuentren en el organismo del paciente.
- La coadministración incluye administración de dosis unitarias de los compuestos de la invención, antes ó después de la administración de dosis unitarias de uno ó más de otros agentes de tratamiento activos, por ejemplo, la administración de los compuestos de la invención dentro de los segundos, minutos u horas de la administración de uno ó más de otros agentes de tratamiento activos. Por ejemplo, puede administrarse primero una dosis unitaria de un compuesto de la invención, seguido, dentro de los segundos ó minutos, de la administración de una dosis unitaria de uno ó más de otros agentes de tratamiento activos.
- De forma alternativa, puede administrarse una dosis unitaria de uno ó más agentes de tratamiento en primer lugar, seguido de la administración dentro del tiempo correspondiente (segundos o minutos), de una dosis unitaria de un compuesto de la invención. En algunos casos, es conveniente administrar una dosis unitaria del compuesto de la invención en primer lugar, seguido, tras unas horas (por ejemplo, 1-12 horas), de la administración de una dosis unitaria de uno ó más de otros agentes de tratamiento activos. En otros casos, puede ser conveniente administrar una dosis unitaria de uno ó más agentes de tratamiento activos en primer lugar, seguido, tras unas horas (por ejemplo, 1-12 horas), de la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la invención.
- El tratamiento mixto puede proporcionar "sinergia" y "un efecto sinérgico", *por ejemplo*, el resultado logrado cuando los principios activos se emplean juntos es mucho mayor que el conjunto de los resultados que derivan de utilizar los compuestos por separado. Se puede obtener un resultado sinérgico cuando las sustancias activas son: (1) coformulados y administrados ó aplicados en combinación mixta; (2) suministrados alternativamente ó en paralelo como formulaciones individuales; ó (3) por cualquier otra forma. Cuando se aplican tratamientos alternativos, se puede obtener un resultado sinérgico cuando los compuestos son administrados ó aplicados de forma consecutiva, por ejemplo, en comprimidos individuales, las píldoras ó las cápsulas, ó mediante inyecciones con jeringuillas individuales. Por lo general, durante el tratamiento alternativo, se administra continuamente una dosis eficaz de cada sustancia activa, *por ejemplo*, en serie, mientras que en tratamientos combinados (mixtos), las dosis eficaces de dos ó más sustancias activas se administran a la vez.
- En otras situaciones, la presente aplicación proporciona un compuesto de la presente invención ó una sal, solvato y/o éster de este tipo farmacéuticamente admisible para su empleo en una técnica de mejora en la farmacocinética de un fármaco que es metabolizado por la monooxigenasa de la citocromo P450; dicha técnica comprende la administración al paciente tratado con dicho fármaco, una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención, ó de una sal, solvato,y/o éster de este tipo farmacéuticamente admisible.
- En otras situaciones, la presente aplicación proporciona un compuesto de la presente invención ó una sal, solvato y/o éster de este tipo farmacéuticamente admisible para su empleo en una técnica de mejora en la farmacocinética de un fármaco que es metabolizado por la monooxigenasa de la citocromo P450.
- En otras situaciones, la presente aplicación proporciona un compuesto de la presente invención ó una sal, solvato y/o éster de este tipo farmacéuticamente admisible para su empleo en una técnica de mejora en la farmacocinética de un fármaco que es metabolizado por la monooxigenasa de la citocromo P450.
- En otras situaciones, la presente aplicación proporciona un compuesto de la presente invención ó una sal, solvato y/o éster de este tipo farmacéuticamente admisible para su empleo en una técnica de mejora de los niveles plasmáticos en sangre de un fármaco que es metabolizado por la monooxigenasa de la citocromo P450.
- En otras situaciones, la presente aplicación proporciona un compuesto de la presente invención ó una sal, solvato y/o éster de este tipo farmacéuticamente admisible para su empleo en una técnica de mejora de los niveles plasmáticos en sangre de un fármaco que es metabolizado por la monooxigenasa de la citocromo P450.

En otras situaciones, la presente aplicación proporciona un compuesto de la presente invención ó una sal, solvato y/o éster de este tipo farmacéuticamente admisible para su empleo en una técnica de mejora de los niveles plasmáticos en sangre de un fármaco que es metabolizado por la monooxigenasa de la citocromo P450.

5 En otras situaciones, la presente aplicación proporciona un compuesto de la presente invención ó una sal, solvato y/o éster de este tipo farmacéuticamente admisible para su empleo en una técnica de mejora de los niveles plasmáticos en sangre de un fármaco que es metabolizado por la monooxigenasa de la citocromo P450, en donde la cantidad de compuesto de la presente invención administrada es eficaz para inhibir la monooxigenasa de la citocromo P450.

10 En otras situaciones, la presente aplicación proporciona un compuesto de la presente invención ó una sal, solvato y/o éster de este tipo farmacéuticamente admisible para su empleo en una técnica para inhibir la monooxigenasa de la citocromo P450 en un paciente que requiere de él, de una cantidad del compuesto de la presente invención, ó de una sal, solvato y/o éster de este tipo farmacéuticamente admisible, para inhibir la monooxigenasa de la citocromo P450.

15 En otras situaciones, la presente aplicación proporciona un compuesto de la presente invención ó una sal, solvato y/o éster de este tipo farmacéuticamente admisible para su empleo en una técnica para inhibir la monooxigenasa de la citocromo P450 en un paciente que lo requiere así, de una cantidad del compuesto de la presente invención, ó una sal, solvato y/o éster de este tipo farmacéuticamente admisible, para inhibir la monooxigenasa de la citocromo P450.

20 En otras situaciones, la presente aplicación proporciona un compuesto de la presente invención ó una sal, solvato y/o éster de este tipo farmacéuticamente admisible para su empleo en una técnica para inhibir la monooxigenasa de la citocromo P450 que comprende el contacto de ésta con una cantidad del compuesto de la presente invención ó una sal, solvato y/o éster de este tipo farmacéuticamente

25 admisible para su empleo en una técnica para inhibir la monooxigenasa del citocromo P450.

30 En otras situaciones, la presente aplicación proporciona un compuesto de la presente invención ó una sal, solvato y/o éster de este tipo farmacéuticamente admisible para su empleo en una técnica para inhibir la monooxigenasa de la citocromo P450 que comprende el contacto de ésta con una cantidad del compuesto de la presente invención ó una sal, solvato y/o éster farmacéutico apto de ese tipo para su empleo en una técnica para inhibir la monooxigenasa del citocromo P450.

35 En otras situaciones, la presente aplicación proporciona un compuesto de la presente invención ó una sal, solvato y/o éster de este tipo farmacéuticamente admisible para su empleo en una técnica para curar la infección del VIH, que comprende la administración a un paciente que lo requiere así, de una cantidad del compuesto de la presente invención ó una sal, solvato y/o éster de este tipo farmacéuticamente admisible que junto a una cantidad terapéutica eficaz de uno ó más agentes de tratamiento adicionales escogidos a partir de grupos que contienen compuestos inhibidores de las proteasas del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa invertida del VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa invertida del VIH, inhibidores nucleótidos de la transcriptasa invertida del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH e inhibidores CCR5.

40 En otras situaciones, la presente aplicación proporciona un compuesto de la presente invención ó una sal, solvato y/o éster de este tipo farmacéuticamente admisible para su empleo en una técnica para curar la infección VIH, que comprende la administración a un paciente que lo requiere así, de una cantidad del compuesto de la presente invención ó una sal, solvato y/o éster farmacéutico de este tipo farmacéuticamente admisible que, junto a una cantidad terapéutica eficaz de uno ó más agentes de tratamiento adicionales escogidos a partir de grupos que contienen amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, y GW640385X, DG17, PPL-100, DG35, AG 1859, capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, calanolida A(+), etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, TMC-120, TMC-278 (rilpivirene), efavirenz, BILR 355 BS, VRX 840773,, UK-453061, RDEA806, zidovudina, emtricitabina, didanosina, stavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV-210, racivir (+-FTC), D-d4FC, emtricitabina, fosfacida, fozivudina tidoxil, apricitibina (AVX754), amdoxovir, KP-1461, fosalvudina tidoxil (antiguamente HDP 99.0003), tenofovir, adefovir, curcumina, derivados de la curcumina, ácido cicórico, derivados del ácido cicórico, el ácido 3,5-dicafeoilquínico, derivados del ácido 3,5- dicafeoilquínico , el ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, éster fenilo del ácido caféico, derivados del éster fenilo del ácido caféico, tirfostin, derivados del tirfostín, quercetín, derivados del quercetín, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, L-870810, MK-0518 (raltegravir), BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, y BA Oil, enfuvirtide, sifuvirtide, FB006M, y TRI-1144, AMD-070, un inhibidor de entrada, SP01A, BMS-488043, BlockAide/ CR, un inhibidor G6PD y un inhibidor de la oxidasa NADH, inmunítina, aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, maraviroc, PRO-140, INCB15050, PF-232798 (Pfizer), CCR5mAb004, BAS-100, SPI-452, REP 9, SP-01A, TNX-355, DES6, ODN-93,

ODN- 112, VGV-1, PA-457 (bevirimat), ampligen, HRG214, citolín, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 HIV, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, ALG 889, y PA-1050040 (PA-040).

5 En otras situaciones, la presente aplicación proporciona un compuesto de la presente invención ó una sal, solvato y/o éster de este tipo farmacéuticamente admisible para su empleo en una técnica para curar infecciones del VCH que comprenden la administración al paciente que así lo requiera, de una cantidad terapéutica eficaz de un compuesto de la presente invención, ó una sal, solvato y/o éster de este tipo farmacéuticamente admisible, mezclada con una cantidad terapéutica eficaz de uno ó más agentes terapéuticos adicionales escogidos a partir del grupo que contiene, el alfa 2b pegilated rIFN, alfa 2a pegilated interferón, el alfa 2b-rIFN-, alfa 2a-rIFN, alfa NFI consensus (infergen), el ferón, reiferón, alfa intermax, beta-r-IFN, infergen + actimmuno, omega-NFI- con DUROS, albuferón, locterón, Rebif, alfa oral interferón, NFI alfa-2b XF, AVI-005, PEG-Infergen, y beta NIF Pegilated , 14) un análogo de la ribavirina, *por ejemplo*, el rebetol, el copegus, la viramidina (taribavirina), 15) un inhibidor de la polimerasa NS5b, *por ejemplo*, NM-283, la valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BIFB 1941, XTF-2125, MK-0608, NM-107, R7128 (R4048), VCH-759, PF- 868554, y GSK625433, 16) un inhibidor de la proteasa NS3, *por ejemplo*, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (telaprevir), BIFN-2065, BMS-605339, y el ITMN-191, 17) un inhibidor de la alfa- glucosidasa, *por ejemplo*, MX-3253 (celgosivir), UT-231B, 18) hepatoprotectores, *por ejemplo*, IDN-6556, ME 3738, FB-84451, y el mitoQ, 19) un inhibidor no nucleósido del VCH, *por ejemplo*, los derivados del bencimidazol, los derivados del benzo-1,2,4-tiadiazina, derivados de la fenilalanina, A-831, GS-9190, y la A-689; y 20) otros fármacos para el tratamiento del VCH, *por ejemplo*, el zadaxín, nitazoxanida (alinea), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilón (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA- 975, XTF-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18, NIM811, DEBIO-025, VGX- 410C, EMZ-702, AVI 4065, bavituximab, oglufanide, y el VX-497 (merimepodib).

25 En otras situaciones, la presente aplicación proporciona un compuesto de la presente invención ó una sal, solvato y/o éster de ese tipo farmacéuticamente admisible para su empleo en la inhibición de la monooxigenasa de la citocromo P450 en un paciente.

En otras situaciones, la presente aplicación proporciona un compuesto de la presente invención ó una sal, solvato y/o éster de ese tipo farmacéuticamente admisible para su empleo en curar las infecciones del VIH.

30 En otras situaciones, la presente aplicación proporciona un compuesto de la presente invención ó una sal, solvato y/o éster de ese tipo farmacéuticamente admisible para su empleo en el aumento de los niveles plasmáticos en sangre del fármaco que es metabolizado por la monooxigenasa de la citocromo P450.

35 En otras situaciones, la presente aplicación proporciona un compuesto de la presente invención ó una sal, solvato y/o éster de ese tipo farmacéuticamente admisible para su empleo en la mejora de la farmacocinética de un fármaco que es metabolizado por la monooxigenasa de la citocromo P450.

Ejemplos

40 Los ejemplos que se muestran a continuación no hacen referencia a los anexados y se facilitan únicamente para consulta.

Preparación del ejemplo A

45

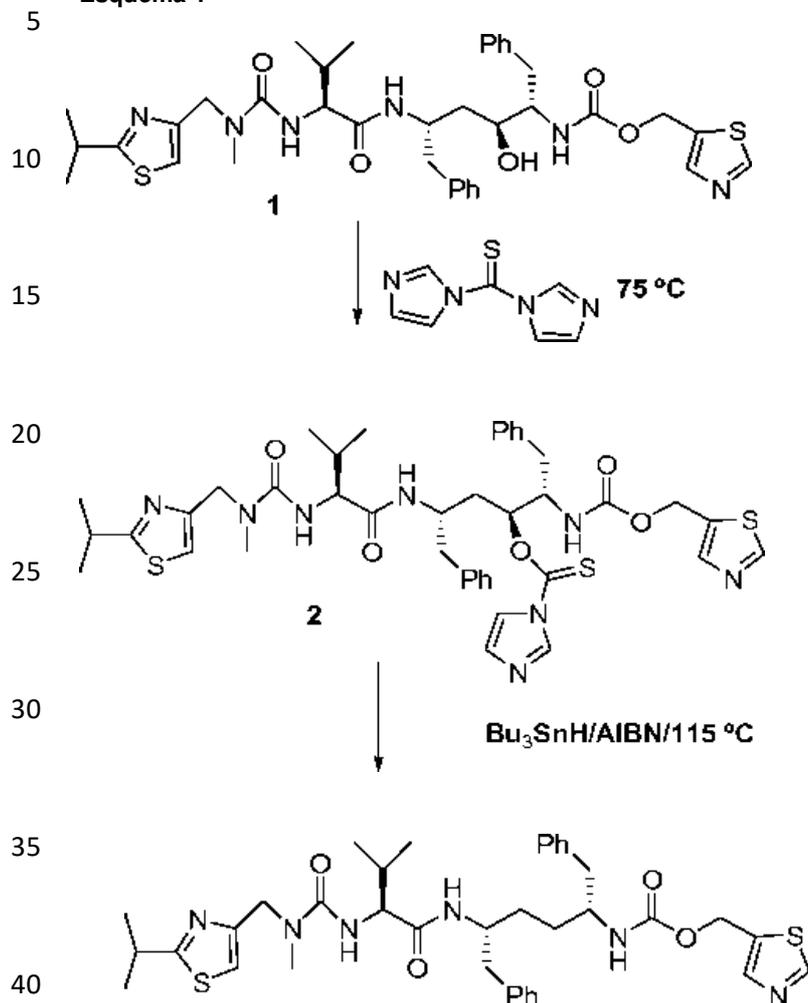
50

55

60

65

Esquema 1



Ejemplo A

Compuesto 2

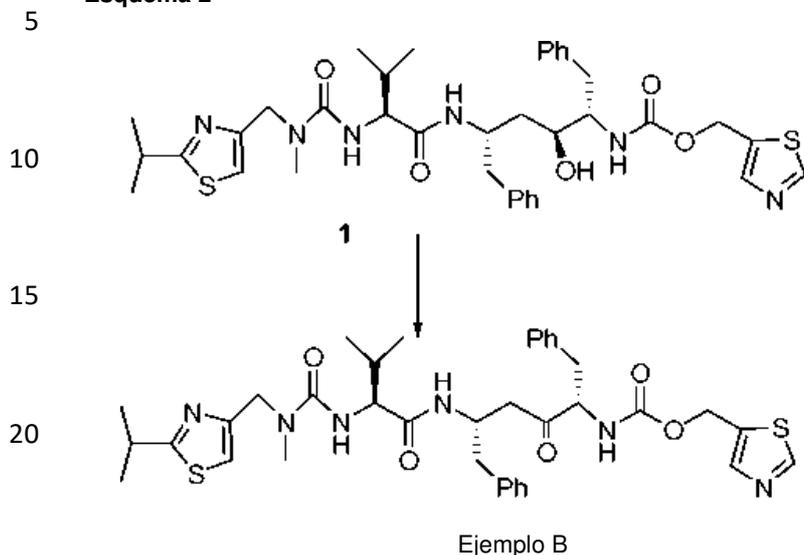
50 Se añadió 1, T-tiocarbonildiimidazol (890 mg, 5.0 mmol) a una disolución de un compuesto 1 (ritonavir) (1.8 g, 2.5 mmol) en 1,2- dicloroetano (15 mL). Se calentó la mezcla a 75^o C durante 6 horas y se dejó enfriar a 25^oC. La evaporación a presión reducida da lugar a un sólido blanco. La purificación mediante cromatografía de columna Flash (fase estacionaria: gel de sílice; diluyente: : EtOAc) dió lugar al compuesto 2 (1.6 g). m/z: 831.1 (M+H)⁺.

Ejemplo A

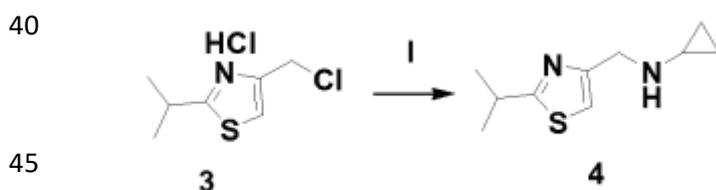
55 Se añadió una disolución del compuesto 2 (1,6 g, 1.9 mmol) y 2,2 de azobisisobutironitrilo (31 mg, 0.19 mmol) en tolueno (30 mL) a la disolución de reflujo de hidróxido de tributiltino (0,78 mL, 2,9 mmol) durante 30 minutos. La mezcla se calentó a 115^oC durante 6 horas y se dejó enfriar a 25^oC. El tolueno fue extraído bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía Flash (fase estacionaria: gel de sílice; diluyente: hexano/EtOAc = 1/10) dió lugar al ejemplo A (560 5 mg), m/z: 705.2 (M+H)⁺. ¹H-NMR (NCDCl₃) 5 8.79 (1 H, s), 7.82 (1 H, s), 7.26-7.05 (10 H, m), 6.98 (1 H, s), 6.28 (1 H, m), 6.03 (1 H, m), 5.27 (1 H, m), 5.23 (2 H, s), 4.45-4.22 (2 H, m), 4.17 (1 H, m), 3.98 (1 H, m), 3.75 (1 H, m), 3.25 (1 H, m), 2.91 (3 H, s), 2.67 (4 H, m), 2.36 (1 H, m), 1.6-1.2 (10 H, m), 0.85 (6 H, m).

Preparación del ejemplo B

65

Esquema 2Ejemplo B

30 Se añadió periodinano de Dess-Martín (61 mg, 0.143 mmol) a una disolución del compuesto 1 (ritonavir) (98 mg, 0,136 mmol) en diclorometano (4 mL/ mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 6 horas. Después, la mezcla fue separada en diclorometano y salmuera (agua salada), la fase de diclorometano fue separada, desecada y evaporada en su totalidad. La purificación con Combyflash® (fase estacionaria: gel de sílice; diluyente: 40-80% gradiente 20 de EtOAc/Hexano) proporcionó un sólido blanco como ejemplo B. El ejemplo B fue además purificado mediante triturado con MeOH/hexano hasta obtener 83 mg de un sólido blanco, m/z: 719 (M+H)⁺.

Preparación del ejemplo C**Esquema 3**

I. Ciclopilamina, MeCN, rt

Compuesto 3

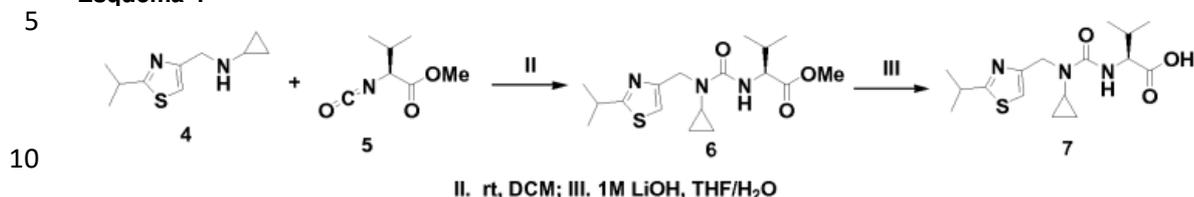
55 El compuesto 3 se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en I. Med. Chem. 1998, 41, 602, aquí se incorporan como referencia en su totalidad a todos los propósitos.

Compuesto 4

60 Se llenó un matraz de ciclopilamina (8,2 mL, 117,8 mmol) a temperatura ambiente. Se le añadió gota a gota una disolución del compuesto 3 (1 g, 4,71 mmol) en MeCN (8.5 mL) durante 5 min para dar lugar a una disolución nítida amarilla que se dejó reposar durante la noche a temperatura ambiente. Se eliminaron los compuestos volátiles mediante vacío y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía con gel de sílice (la elución en gradiente de 0 hasta 50% EtOAc/hexano) obteniéndose 0.65 g (70%) de 4 como un líquido amarillento (LC/MS m/z 15197 (M+H)⁺; 218 (M+Na)⁺).

65

Esquema 4



Compuesto 5

15 El compuesto 5 se obtuvo a partir del método Aldrich ó de forma alternativa se puede obtener según los procedimientos descritos en I. Org. Chem. 1994, 59, 1937, aquí incluidos por referencia en su totalidad a todos los propósitos.

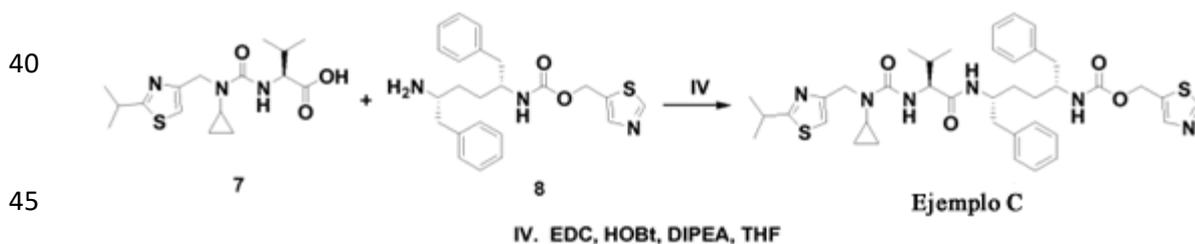
Compuesto 6

20 Se añadió el compuesto 5 (0,1 mL, 0,695 mmol) a una disolución del compuesto 4 en diclorometano (3 mL) a temperatura ambiente. La disolución nítida obtenida se dejó reposar a temperatura ambiente a 25°C durante 2 horas. El disolvente se eliminó *por vacío* y el residuo se sometió a cromatografía con gel de sílice (elución en gradiente de 0 hasta 50% EtOAc/hexano) hasta obtener 0,218 g (89%) de 6 (LC/MS m/z 354 (M+H)⁺; 729 (2M + Na)⁺) incoloro.

Compuesto 7

25 Se mezcló el compuesto 6 con THF (5 mL) a temperatura ambiente y se añadió LiOH (1 M en H₂O). La mezcla de reacción resultante fue agitada enérgicamente durante 1,5 h. Se acidificó la mezcla de reacción con 1 M de HCl hasta un pH de 3 (controlado mediante tiras reactivas). La mezcla de reacción acidificada se extrajo varias veces con EtOAc. Las fases orgánicas mezcladas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y fueron concentradas al vacío hasta obtener 0,20 g (rendimiento cuantitativo) de (LC/MS m/z 340 (M+H)⁺) como una película incolora. Esta sustancia fue utilizada sin más procesos de purificación.

Esquema 5



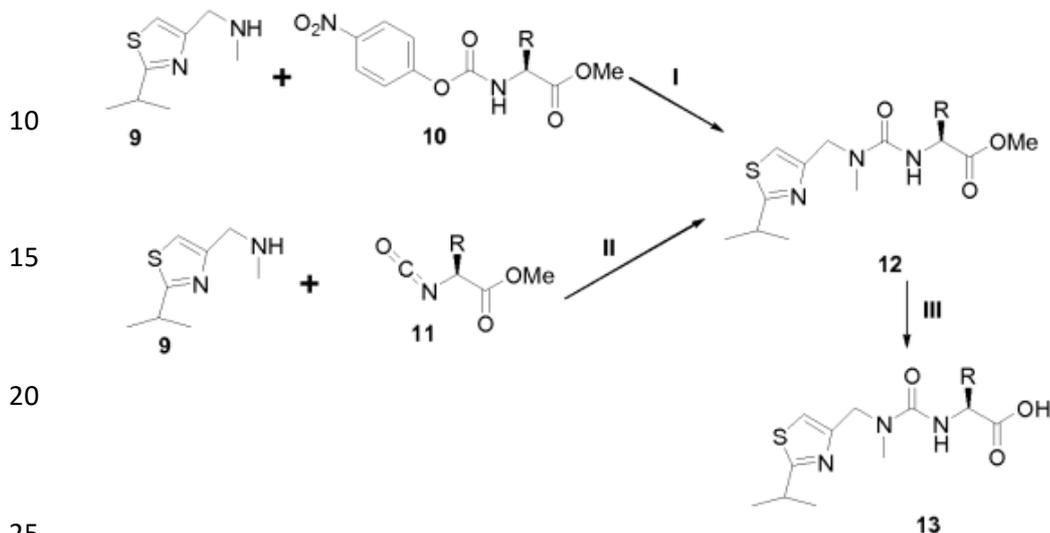
Ejemplo C

50 Se diluyó el compuesto 7 (0,034 g, 0.100 mmol) y el compuesto 8, (0,034 g, 0.083 mmol) en THF (2 mL) a temperatura ambiente. A la disolución resultante se le añadió A,A-diisopropiletilamina (0,022 mL, 0,125 mmol), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida(EDC) (0.018 mL, 0.099 mmol) e hidroxibenzotriazol (HOBT)(0,013 g, 0.099 mmol). La disolución se dejó en reposo toda la noche a temperatura ambiente. El disolvente se extrajo por vacío y los residuos se mezclaron con acetonitrilo (MeCN) (0.5 mL) y se hicieron pasar por un filtro de di-fluoruro de polivinilideno LC13 de acrodisc (0,45 µm) previamente a la purificación por cromatografía líquida de alta intensidad (HPLC) hasta obtener 0,043 g (71%) del ejemplo C como un sólido blanco y blando. (¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 5 8.79 (s, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.27-7.02 (m, 10 H); 6.81 (s, 1H); 5.97 (br d, / = 8.7 Hz, 1H); 5.76 (br d, / = 7.2 Hz, 1H); 5.21 (dt, / = 7.5,12.6 Hz, 2H); 5.02, br d, / = 8.4 Hz, 1H); 4.58 25 (s, 2H); 4.16 (m, 1H); 3.99 (br t, / = 6.6 Hz, 1H); 3.79 (m, 1H); 3.27 (pent, / = 6.6 Hz, 1H); 2.85-2.50 (m, 3H); 2.23 (m, 1H); 1.82 (br s, 2H); 1.60-1.22 (m, 4H); 1.36 (d, / = 6.6 Hz, 6H); 0.91 (d, / = 6.6 Hz, 3H); 0.90-0.7 (m, 4H); 0.80 (d, / = 6.6 Hz, 3H); LC/MS m/z 731 (M⁺).

60

Preparación de los ejemplos D-I

65

5 **Esquema 6**35 Compuesto 9

El compuesto 9 se preparó según los procedimientos descritos en I. Med. Chem. 1998, 41, 602.

40 Compuesto 10

Las estructuras del compuesto 10 se prepararon de acuerdo a los procedimientos descritos en I. Med. Chem. 1998, 41, 602.

45 Compuesto 11

Las estructuras del compuesto 11 se obtuvieron a partir del método Aldrich ó fueron preparadas conforme a los procedimientos descritos en I. Org. Chem. 1994, 59, 1937.

50 Compuesto 12

Método 1: a una disolución del compuesto 9 (0,8 mmol) en THF (2 mL), se le añadió carbamato del compuesto 10 (0,6 mmol), y a continuación 4-(N,N-dimetilamino), piridina (DMAP) (16 mg) y trietilamina (0,25 mL). La mezcla resultante se calentó a 70°C durante 2 horas y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se separó y seguidamente se lavó con una disolución acuosa de Na₂CO₃ saturado y se dejó en salmuera; después se concentró por presión reducida. La purificación del residuo se realizó mediante cromatografía Flash (con gel de sílice, gradiente de 1/1 - 1/3 hexanos/EtOAc) dando lugar a compuestos con la estructura 12.

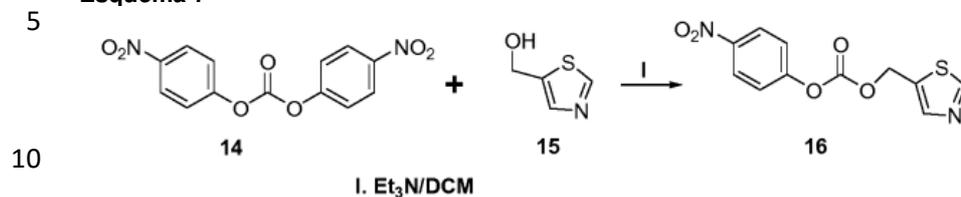
Método 2: a una disolución del compuesto 9 (2,4 mmol) en cloruro de metileno (CH₂Cl₂) (2 mL) se le añadió un isocianato del compuesto 11 (2 mmol). La mezcla resultante fue agitada durante 4 horas y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía Flash (gel de sílice, hexano/EtOAc 1/1 - 1/3) generó las estructuras del compuesto 12.

60 Compuesto 13

A una disolución con estructuras del compuesto 12 (1,8 mmol) en dioxano(8 mL) y agua (8 mL) se le añadió hidróxido sódico (3.6 mmol). La mezcla de reacción resultante fue agitada durante una hora y acidificada con HCl

en dioxano (3.6mmol). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y la fase orgánica fue secada con MgSO₄ anhidro. La concentración de la fase orgánica secada dió como resultado estructuras del compuesto **13**.

Esquema 7



Compuesto 16

15

20

25

30

35

40

45

50

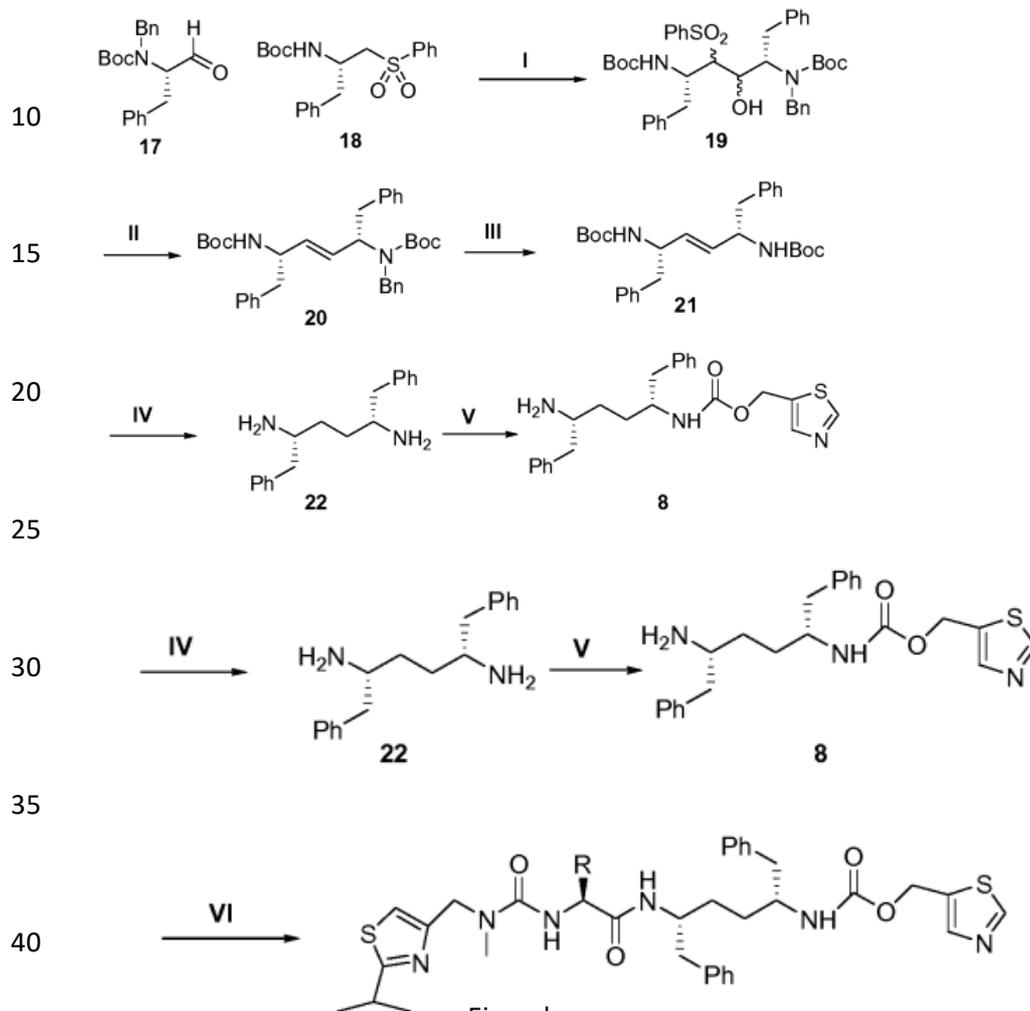
55

60

65

A una disolución del compuesto 15 (obtenido de forma comercial por el proveedor Molekula) (17 mmol) en DCM (40 mL) se le añadió el compuesto 14 (19 mmol), y a continuación trietilamina (26 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 12 horas y se concentró por presión reducida. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó seguidamente con una disolución acuosa de Na₂CO₃ saturada, agua y salmuera. El disolvente se extrajo por presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía Flash (gel de sílice, diluyente: hexanos/EtOAc = 1/1) dieron como resultado el compuesto 16 (4.7 g).

5 **Esquema 8**



Ejemplos:

- D: R = H
- E: R = CH₃
- F: R = CH₂CH₃
- G: R = CH₂OBn
- H: R = CH(O-t-Bu)CH₃
- I: R = CH(OH)CH₃

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

55 Compuesto 17

El compuesto 17 se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en tetrahedron 1997, 53, 4769, introducidos aquí como referencia en su totalidad a todos los propósitos.

60 Compuesto 18

El compuesto 18 se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en I. Org. Chem. 1987, 52, 3759, introducidos aquí como referencia en su totalidad a todos los propósitos.

65 Compuesto 19

Se calentó una suspensión del compuesto 18 (7,4 mmol) en THF (200 mL) bajo reflujo hasta obtener una disolución transparente. La disolución se enfrió a 78°C y se le añadió n-butilitio gota a gota para obtener una disolución de sulfonación (14,8 mmol). A una disolución de hidróxido de diisobutilaluminio (DIBAL-H) (7,8 mmol) a 0 °C se le añadió una disolución de MeOH (7,8 mmol) en THF (5 mL). La mezcla fue agitada durante 5 minutos y se enfrió a -78 °C. Una disolución del compuesto 17 (6,6 mmol) en THF (5 mL) se añadió a la disolución de DIBAL-H/MeOH anterior, y la mezcla de reacción resultante fue agitada otros 5 minutos. La disolución resultante de complejos aldehídicos se trasladó a una disolución de sulfonación 18. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 minutos, y fue enfriada con una disolución acuosa de cloruro de amonio (NH₄Cl), y calentada a 25 °C. La mezcla se extrajo con EtOAc, y se concentró hasta obtener el compuesto 19 como una mezcla de distereoisómeros. (m/z 737.3 (M+Na)⁺).

Ejemplo 20

A una disolución del compuesto 19 en DCM (20 mL) se le añadió anhídrido acético (AC₂O) (1,5 mL), y a continuación piridina (3 mL). La mezcla resultante se agitó durante 12 horas y se concentró. El concentrado se disolvió en metanol (MeOH) (30 mL) y se enfrió a 0 °C. Se añadió NaH₂P₀4 (4,9 g) a la disolución, y la mezcla se filtró y se concentró. El concentrado se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La fase orgánica se concentró. La purificación se realizó por cromatografía Flash (gel de sílice, diluyente: hexanos/EtOAc = 10/1) obteniéndose el compuesto 20 (1.4 g).

Compuesto 21

A un amoníaco líquido (25 mL) a -33 °C se le añadió una disolución del compuesto 20 (1,4 g) en THF (2,5 mL). Se le añadió sodio poco a poco hasta que el color tornó a azul. La mezcla resultante fue agitada durante 1 hora. A continuación se le añadió cloruro de amonio sólido lentamente (NH₄Cl (6g)), la mezcla se calentó a 25 °C, y el amoníaco fue evaporado. Se diluyó la mezcla en EtOAc, y se lavó seguidamente con agua y salmuera. Se eliminó el disolvente por presión reducida. La purificación de la mezcla resultante se realizó por cromatografía Flash (gel de sílice, diluyente: hexanos/EtOAc = 5/1) obteniéndose el compuesto 21 (1,15 g).

Compuesto 22

Una mezcla del compuesto 21A (1,15 g) y un 10% de Pd/C (160 mg) en MeOH (20 mL) fue hidrogenada durante 12 horas. Se añadió CELITE y la mezcla resultante fue agitada durante 5 minutos. A continuación dicha mezcla se filtró y se concentró hasta obtener un compuesto intermedio (1 g). Éste (700 mg) se disolvió en DCM (20 mL) y trifluoroacético TFA (4 mL), y la mezcla resultante se agitó durante 4 horas, a continuación se concentró por presión reducida. La mezcla concentrada se diluyó en EtOAc, y se lavó seguidamente con Na₂CO₃ acuoso saturado, agua y salmuera. La concentración de la mezcla se lavó con EtOAc obteniéndose el compuesto 22 (420 mg).

Compuesto 8

A una disolución del compuesto 22 (1,57 mmol) en CEbCN (16 mL) se le añadió el compuesto 16 (1,57 mmol), y a continuación diisopropiltilamina (3,14 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 12 horas. A continuación, esta mezcla se diluyó en EtOAc, y se lavó seguidamente con Na₂CO₃ acuoso saturado, agua y salmuera. La purificación se realizó por cromatografía líquida de alta definición de fase invertida (Phenomenex Synergi® Comb-HTS, diluyente: 25% -100% CEECN en agua), obteniéndose el compuesto 8 (460 mg).

Ejemplo D

A la disolución del compuesto 13a (R= H; 0,08 mmol) y el compuesto 8 (0.06 mmol) en THF (1 mL), se le añadió hidroxibenzotriazol (HOBt) (15 mg), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDC) (26 mg), y diisopropiltilamina (0,25 mL). La mezcla se agitó durante 12 horas y se concentró. La purificación se realizó por cromatografía líquida de alta definición de fase invertida (Phenomenex Synergi® Comb-HTS column, diluyente: 25% -100% CH₃CN en agua), obteniéndose el ejemplo D (27 mg), m/z 663.1 (M+H)⁺.
¹H-NMR (CDCl₃) 5 8.79 (1 H, s), 7.83 (1 H, s), 7.25-7.04 (10 H, m), 6.98 (1 H, s), 6.25 (1 H, m), 5.25 (3 H, m), 4.40 (2 H, s), 4.12 (1 H, m), 3.8 (3 H, m), 3.22 (1 H, m), 2.95 (3 H, s), 2.70 (4 H, m), 1.60 (4 H, m), 1.26 (6 H, d, J = 7 Hz).

Ejemplo E

El ejemplo E se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para el ejemplo D (30 mg), excepto que se utilizó el compuesto 13b en lugar del compuesto 13a. m/z 677.1(M+H)⁺.

Ejemplo F

El compuesto F se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el ejemplo D (40mg), excepto que se utilizó

el compuesto **13c** en lugar del compuesto **13a**. m/z 691.2 (M+H)⁺. ¹H-NMR (CDCl₃) 5 8.80 (1 H, s), 7.83 (1 H, s), 7.25-7.06 (10 H, m), 6.98 (1 H, s), 6.35 (1 H, m), 6.23 (1 H, m), 5.24 (2 H, s), 5.12 (1 H, m), 4.34 (2 H, s), 4.10 (2 H, m), 3.78 (1 H, m), 3.23 (1 H, m), 2.90 (3 H, s), 2.68 (4 H, m), 1.90 (2 H, m), 1.7-1.4 (4 H, m), 1.36 (6 H, dj = 7.0 Hz), 0.90 (3 H, t, J = 7.3 Hz)

5

Ejemplo G

El ejemplo **G** se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el ejemplo **D** (84 mg), excepto que se utilizó el compuesto **13d** en lugar del compuesto **13a**. m/z 783.2 (M+H)⁺.

10

Ejemplo H

El ejemplo **H** se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el ejemplo **D** (90 mg), excepto que se utilizó el compuesto **13e** en lugar del compuesto **13a**. m/z 763.2 (M+H)⁺.

15

Ejemplo I

El ejemplo **H** (24 mg) se disolvió en TFA (2 mL) y la mezcla se agitó durante 12 horas, a continuación se concentró; la purificación se realizó por cromatografía líquida de alta definición de fase invertida (Phenomenex Synergi® Comb-HTS column, diluyente: 25% -100% CH₃CN en agua), obteniéndose el ejemplo **I** (14 mg), m/z 707.2 (M+H)⁺. ¹H-NMR (CDCl₃) 5 8.82 (1 H, s), 7.85 (1 H, s), 7.26-7.04 (10 H, m), 7.0 (1 H, s), 5.25 (2 H, s), 4.86 (1 H, m), 4.56 (1 H, m), 4.37 (2 H, m), 4.13 (1 H, m), 4.06 (1 H, m), 3.86 (1 H, m),

20

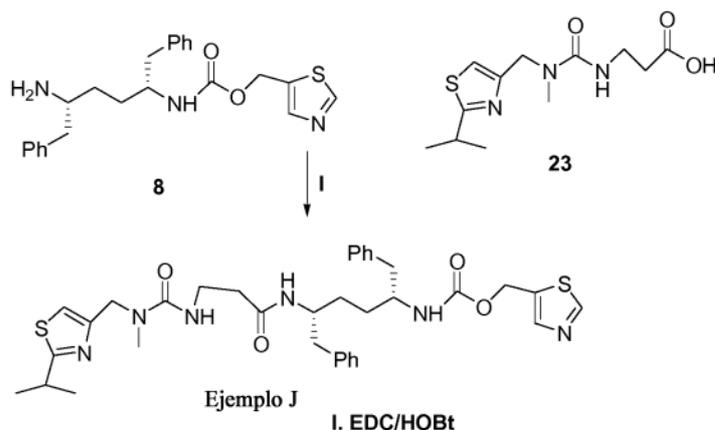
3.32 (1 H, m), 2.99 (3 H, s), 2.8-2.6 (4 H, m), 1.6-1.4 (4 H, m), 1.37 (6 H, m), 1.15 (3 H, m).

25

Preparación del ejemplo I

Esquema 9

30



35

40

45

Ejemplo I

El compuesto **23** se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el compuesto **13**, excepto que se utilizó el metil 3-isocianatopropionato en lugar del compuesto **11**.

50

El ejemplo **J** se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el ejemplo **D** (37 mg), excepto que se utilizó el compuesto **23** en lugar del compuesto **13a**. m/z 677.2 (M+H)⁺.

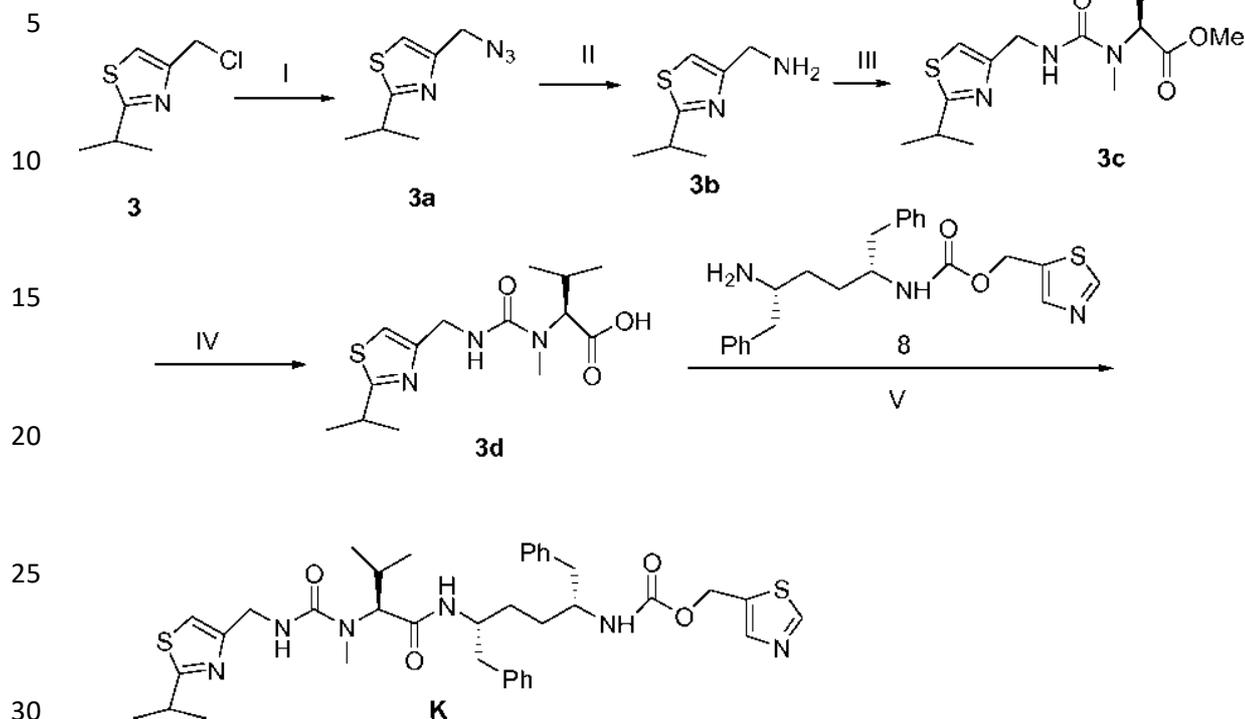
Preparación del ejemplo K

55

60

65

Esquema 10



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

Ejemplo K

Compuesto 5^a

El compuesto 5a se preparó siguiendo el proceso bibliográfico de síntesis 823,1976, aquí recogido por bibliografía en su totalidad y a todos los propósitos.

Compuesto 5b

A la disolución del compuesto 5a (700 mg, 3,9 mmol) en THF (10 mL) se le añadió agua (69 μL , 3,9 mmol), y a continuación trifetilfosfina (1,06 g, 4,0 mmol). La mezcla fue agitada durante 12 horas. Los disolventes fueron eliminados y la mezcla se secó obteniéndose el compuesto **5b**, que se utilizó en el siguiente paso sin someterlo a purificaciones adicionales.

Compuesto 5c

A una disolución de trifosgeno (110 mg, 0,37 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL) a 0°C , se le añadió una disolución del compuesto **5b** (1 mmol) y diisopropilamina (iPrNEt_2) (0,38 mL, 2,2 mmol) en CH_2Cl_2 (3,5 mL) unos 30 minutos. La mezcla se agitó durante 30 minutos, y se le añadió una disolución de sal HCl de amino N-metil leucina metil éster (182 mg, 1 mmol) y iPrNEt_2 (0,34 mL, 2,2 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL). La mezcla se agitó durante 12 horas, y se diluyó en EtOAc. La disolución se lavó con Na_2CO_3 saturado 2 veces (2x), agua (2x), y salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 . La concentración y purificación con gel de sílice mediante cromatografía Flash, dió como resultado el compuesto **5c** (300 mg).

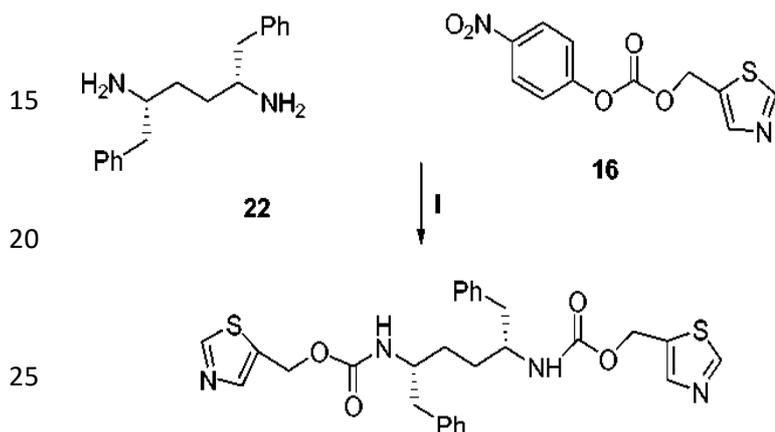
Compuesto 5d

El compuesto **5d** se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el compuesto 13, a excepción de que se utilizó el compuesto **5c** en lugar del compuesto 12.

Ejemplo K

El ejemplo **K** se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el Ejemplo **D** (7 mg), a excepción de que se utilizó el compuesto **5d** en lugar del compuesto **13a**. m/z 705.2 (M+H)⁺. ¹H-NMR (CDCl₃) 5 8.8 (1 H, m), 7.86 (1 H, s), 7.26-6.8 (11 H, m), 6.10 (1 H, m), 5.5- 5.10 (4 H, m), 4.46 (2 H, m), 4.2-3.75 (3 H, m), 3.25 (1 H, m), 2.82/2.4 (3 H), 2.8-2.5 (4 H, m), 2.17 (1 H, m), 1.7-1.2 (10 H, m), 0.8 (6 H, m).

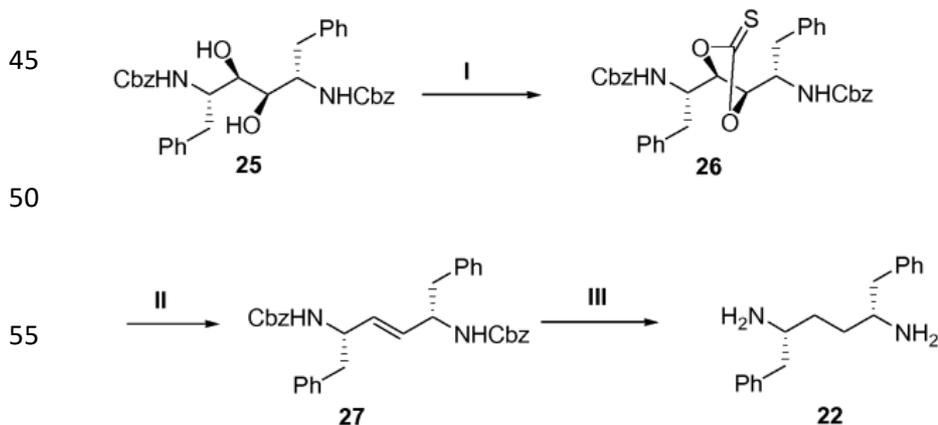
Preparación del ejemplo L

10 **Esquema 11**Ejemplo L

I. Et₃N

30 Ejemplo L

A una disolución del compuesto **22** (1,57 mmol) en CEBN (16 mL) se le añadió el compuesto **16** (3,14 mmol), y a continuación trietilamina (4.71 mmol). La mezcla resultante fue agitada durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc y se lavó seguidamente con una disolución acuosa de Na₂CO₃ saturada, agua y salmuera. El disolvente fue eliminado por presión reducida. La purificación se realizó por cromatografía Flash (gel de sílice, diluyente: hexanos/EtOAc = 1/1) obteniéndose el ejemplo **L** (460 mg), m/z 551.2 (M+H)⁺. ¹H-NMR (CDCl₃) 5 8.81 (2 H, s), 7.85 (2 H, s), 7.26-7.0 10 (10 H, m), 5.24 (4 H, s), 4.50 (2 H, m), 3.87 (2 H, m), 2.73 (4 H, m), 1.4-1.2 (4 H, m).

40 Preparación alternativa del compuesto 22**Esquema 12**

I. TCDI/THF/65 °C; II. P(OEt)₃/160 °C; III. 10%Pd/C/i-PrOH/EtOAc

Compuesto 25

El compuesto **25** se preparó conforme al procedimiento bibliográfico descrito en I. Org. Chem. 1996, 61, 444 (aquí incorporado como bibliografía en su totalidad), a excepción de que se preparó el L-isómero en lugar del D-isómero.

Compuesto 26

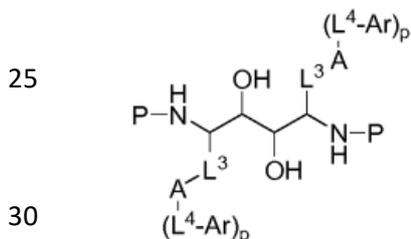
- 5 Una mezcla del compuesto **25** (7.4 g) y l,l'-tiocarbonildiimidaxol (4,5 g) en THF (260 mL) se calentó a 65°C durante 54 horas. El disolvente se eliminó de la mezcla por presión reducida. La purificación se realizó por cromatografía Flash (gel de sílice, hexanos/EtOAc = 1/1) obteniéndose el compuesto **26** (7,33 g).

Compuesto 27

- 10 La mezcla del compuesto **26** (7,3 g) y el trietilfosfito (100 mL) se calentó a 160°C durante 4 horas. Se eliminó el exceso de reactivos por presión reducida. La purificación se realizó por cromatografía Flash (gel de sílice, hexanos/EtOAc = 3/1), obteniéndose el compuesto **27** (5 g).

Compuesto 22

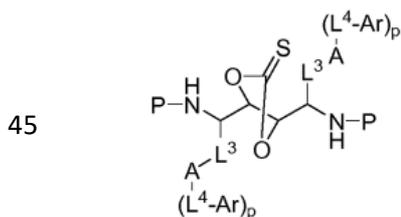
- 15 Una mezcla del compuesto **27** (250 mg) en i-PrOH/EtOAc (5mL/5mL) fue hidrogenada durante 14 horas en presencia de un 10% de Pd/C (75 mg). Se añadió CELITE a la mezcla, y ésta se agitó durante 5 minutos. La filtración y la evaporación de los disolventes dió como resultado el compuesto **22** (116 mg).
- 20 Los especialistas en estas preparaciones sabrán que el proceso descrito en el esquema 12 se emplea también para preparar tipos de 1,4 diaminas-1,4-sustituídas similares al compuesto **22**. Por ejemplo, una amina protegida 2,3-dihidroxi-1,4-diamina similar al compuesto **25** se prepara:



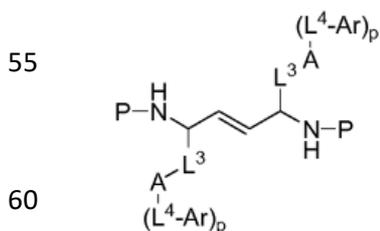
Análogos del compuesto 25

- 35 en donde L^3 , A, Ar, y P ya se definieron anteriormente, y el grupo protector "P" es cualquier grupo protector de una amina descrito en "Protective Groups in Organic Synthesis", Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999, ISBN 0-471-16019-9), que se incluyó aquí como referencia en su totalidad y para todos los propósitos. Los análogos del compuesto 25 pueden por lo tanto transformarse, de acuerdo a los métodos descritos en el esquema 12, en formas análogas del compuesto **26**:

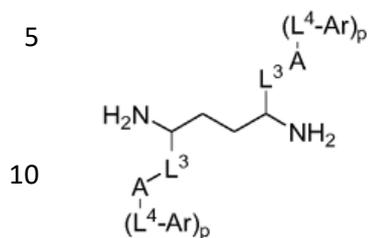
40



- 50 Análogos del compuesto 26;
análogos del compuesto 27:



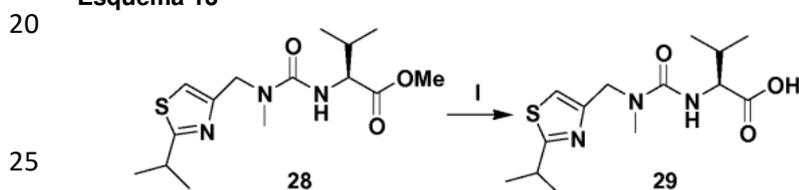
- 65 Análogos del compuesto 27; y
análogos del compuesto 22:



15 Análogos del compuesto 22.

Preparación de ejemplos M y N

Esquema 13



I. a. LiOH, THF/H₂O, 25 °C; b. HCl

30

Compuesto 29

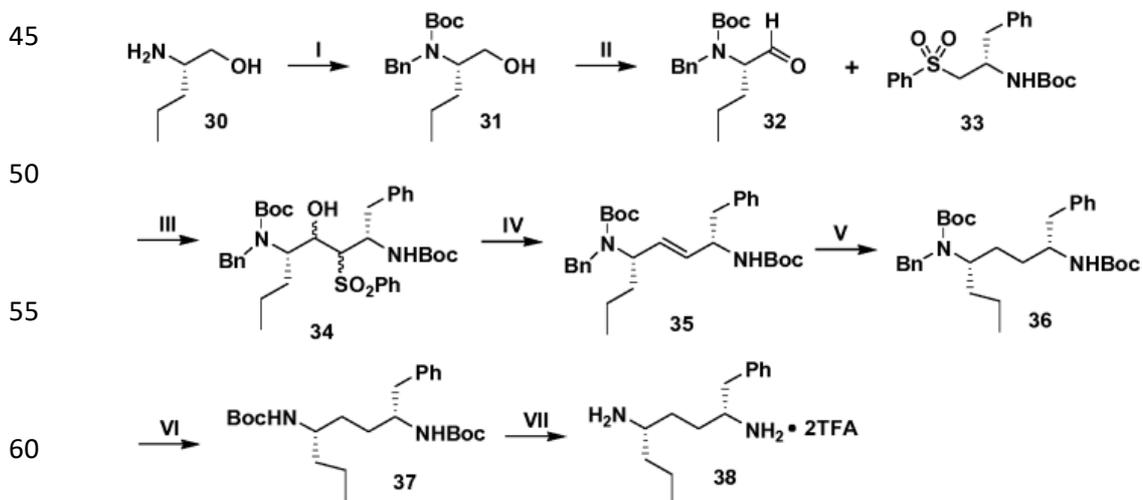
35 El compuesto 28 se preparó utilizando un procedimiento similar al utilizado para preparar el compuesto 6 (descrito en el esquema 4) excepto que se usa el compuesto 9 en vez del compuesto 4.

35

A una solución del compuesto 28 (0,757 g, 2,31 mmol) en THF (9 mL) a temperatura ambiente se le añade 1M LiOH (4,6 mL, 4,6 mmol) recién preparado. Después de 1.5 h, se añade 1 M HCl (7 mL, 7 mmol) y la mezcla de reacción se extrae totalmente utilizando EtOAc (5 X 15mL). Las capas orgánicas mezcladas se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y los compuestos volátiles se eliminaron por vacío hasta obtener 0,677 g (93%) del compuesto 29 como un sólido incoloro vidrioso (LC/MS *m/z* 314.0 (M+H)⁺) que se utilizó en posteriores procesos sin someterlo purificaciones adicionales.

40

Esquema 14



65

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

Compuesto 30

- 5 El compuesto **30** se adquirió del proveedor Aldrich Chemical Co, y se utilizó sin someterlo a purificaciones adicionales.

Compuesto 31

- 10 A una disolución del compuesto **30** (8,25 g, 80 mmol) en MeOH (50 mL), se le añadió benzaldehído (8.1 mL, 80 mmol) y se dejó la reacción para agitarla a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se le añadió NaBH₄ (3,33 g, 88 mmol) en fracciones. Tras dejar la mezcla de reacción enfriar a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas, se le añadió ácido acético glacial (2 mL). La solución viscosa resultante se concentró por vacío. Se añadieron EtOAc y H₂O (50 mL de cada una) y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Las fases orgánicas mezcladas se lavaron con NaHCO₃ saturado y salmuera y se concentraron por vacío. La sustancia resultante se mezcló con THF (25 mL) y H₂O (25 mL) a temperatura ambiente y se le añadió B₂O₃ (15.1 g, 69.2 mmol) dándose lugar a una suspensión opaca que se agitó enérgicamente durante 2 horas a temperatura ambiente. Se eliminó el THF por vacío y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas mezcladas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄ anhidro; se concentraron por vacío. Se realizó la cromatografía con SiO₂ (3/1 Hex/EtOAc) obteniéndose 18.5 g (79%) del compuesto 31 como un aceite incoloro (LC/MS *m/z* 293.9 (M+H)⁺).

Compuesto 32

- 25 El compuesto **31** (5,95 g, 20,3 mmol) y el Et₃N (9.9 mL, 71 mmol) se diluyeron en dimetilsulfóxido (DMSO) (65 mL) y se dejó envejecer (madurar) esta disolución a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de enfriar a 0 °C. La piridina *S₀ se añadió en una sola fracción y la mezcla de reacción se mantuvo a 5 °C para evitar la congelación. Tras 45 min, la mezcla de reacción fue vertida en agua helada y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas mezcladas se lavaron con NaHCO₃ saturado y H₂O, y se secaron sobre MgSO₄ anhidro, previamente a su concentración por vacío (temperatura del baño de 25 °C) hasta obtener 4,39 g (74%) del compuesto **32** como un aceite de color amarillo transparente al que no se le sometió a purificaciones adicionales. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (rotámetro principal) 9.36 (br s, 1H); (d, / = 15 Hz, 1H); 4.12 (d, / = 15 Hz, 1H); 3.45 (m, 1H); 2.04-1.88 (m, 1H); 1.80- 1.58 (m, 1H); 1.54-1.20 (m, 2H); 1.47 (s, 9H); 0.91 (t, / = 7.2 Hz, 3H). (rotámetro secundario) 9.46 (br s, 1H); 4.71 (d, / = 15 Hz, 1H); 4.20 (d, / = 15 Hz, 1H); 3.78 (m, 1H); 2.04-1.88 (m, 1H); 1.80-1.58 (m, 1H); 1.54-1.20 (m, 2H); 1.47 (s, 9H); 0.91 (t, / =Hz, 3H)

Compuesto 34

- 40 Una suspensión del compuesto **33** (6,23 g, 16,6 mmol) en THF (500 mL) se calentó por reflujo hasta obtener una disolución homogénea. La disolución se enfrió hasta -78 °C y se añadió 1.6M de n-BuLi (19,7 mL, 31,5 mmol) obteniéndose una disolución amarilla transparente. Mientras se prepara DIBAL-OMe por dilución de DIBAL-H (1M en hexanos, 18,1 mL, 18,1 mmol) en THF (8 mL) y enfriamiento a 0 °C previo a la adición de MeOH (0,73 mL, 18,1 mmol). Se dejó envejecer esta disolución mientras se diluyó el compuesto **32** (4,39 g, 15,1 mmol) en THF (15 mL) y se enfrió a -78 °C. La disolución de DIBAL-OMe se vació en la disolución del compuesto **32** y se dejó madurar durante 5 minutos previo al vertido a la disolución de sulfuro de dianión. La disolución resultante de color amarillo transparente se dejó madurar a -78 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió mediante la adición de NH₄Cl saturado (100 mL) a -78 °C y se dejó templar a temperatura ambiente. Se añadió agua hasta la completa disolución de los sólidos del precipitado y la separación de las capas. La capa de THF se concentró por vacío mientras que la capa acuosa se extrajo con EtOAc.
- 50 Las capas orgánicas recombinadas se lavaron con salmuera, y la emulsión resultante fue tratada con NaOH sólido hasta la formación de bicapas homogéneas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas mezcladas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. La concentración por vacío dió lugar a 9.57 g (95%) del Compuesto **34** en forma de sólido blanquecino amorfo (LC/MS *m/z*: 689.3 (M+Na)⁺) que fue empleado en procesos posteriores sin purificación adicional.

Compuesto 35

- 60 Al compuesto crudo (sin refinar) número **34** suspendido en CH₂Cl₂ (65 mL) se le añadió piridina (6.7 mL, 83 mmol) y anhídrido acético (3,5 mL, 36,5 mmol). La disolución resultante se dejó madurar a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió MeOH (6 mL) y transcurridos 10 minutos, la reacción se vertió en salmuera. La adición de agua dió lugar a una bicapa que fue separada y la fase acuosa se extrajo una segunda vez con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas mezcladas se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron por vacío obteniéndose 8.95 g (88%) de un sólido blanco que se introdujo rápidamente en MeOH (100 mL). Se añadió Na₂HPO₄ (11.4 g, 80.3 mmol) y la suspensión (fango) resultante se enfrió a 0 °C previamente a la adición de Na-Hg (6%, 14.5 g, 37.8 mmol) por

partes. Después de madurar a temperatura ambiente toda la noche, se añadió H₂O (30 mL) y se filtró la reacción mediante bases de celita. Se extrajo el MeOH por vacío y el residuo acuoso con EtOAc. Las capas orgánicas mezcladas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron por vacío obteniéndose un aceite amarillo que se purificó mediante cromatografía con SiC_b (0-15% EtOAc/hexanos) dando lugar a 2,14 g (34%) del compuesto **35** como un aceite incoloro (LC/MS *m/z*: 531.2 (M+Na)⁺).

Compuesto 36

El compuesto **35** (1,73 g, 3,4 mmol) se diluyó en MeOH (7,5 mL) y se le añadió un 10% de Pd/C (0,36 g, 0,34 mmol). Se sustituyó el aire por helio y la mezcla de reacción se dejó madurar a temperatura ambiente. Tras 2 horas, la mezcla de reacción se filtró mediante bases de celita, dicho filtrado se lavó varias veces con MeOH, y las capas orgánicas mezcladas se concentraron por vacío para dar lugar a 1,45 g (83%) del compuesto **36** como un aceite incoloro (LC/MS *m/z*: 533.2 (M+Na)⁺) que se utilizó en procesos posteriores sin someterlo a purificaciones adicionales.

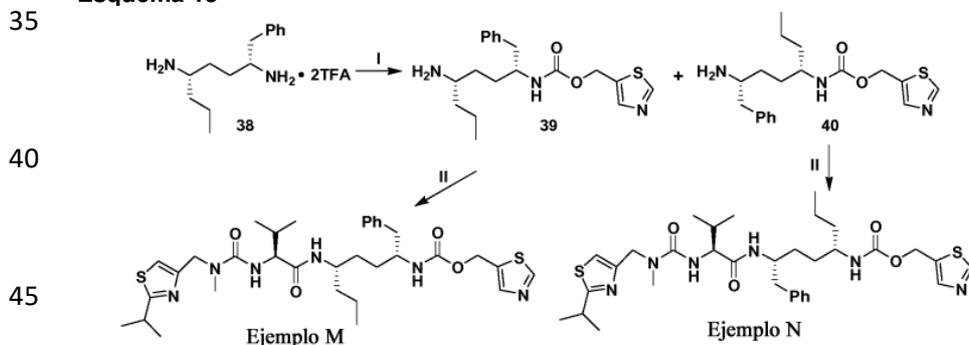
Compuesto 37

El compuesto **36** (0,528 g, 1,03 mmol) se diluyó en THF (3 mL) y se le añadió a amoniaco licuado (aprox. 20 mL) a -35 °C. Se añadieron pequeños fragmentos de sodio (Na) hasta obtener un color azulado persistente. Tras 1,5 horas, se añadió NH₄Cl sólido por partes hasta la eliminación completa del sodio y el amoniaco se dejó evaporar a temperatura ambiente. Se añadió agua y EtOAc (20 mL de cada uno) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas mezcladas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron por vacío obteniéndose 0,395 g (91%) del compuesto **37** en forma de un compuesto blanco amorfo que se empleó sin someterlo a purificaciones adicionales en los siguientes procesos (LC/MS *m/z*: 421.1 (M+H)⁺; 443.2 (M+Na)⁺).

Compuestos 38

El compuesto **37** (0,362 g, 0,861 mmol) se diluyó en CH₂Cl₂ (3,2 mL). Se añadió ácido trifluoroacético (0,8 mL) y se dejó madurar esta disolución (nítida) durante toda la noche. A continuación se concentró por vacío; el residuo se azeotropiza con el tolueno repetidas veces para eliminar el TFA residual. Se recogen 0,382 g (99%) de la sal del bis-trifluoroacetato del compuesto **38** en forma de un aceite incoloro y se empleó sin someterlo a purificaciones adicionales en los siguientes procesos (LC/MS *m/z*: 221.1 (M+H)⁺).

Esquema 15



I. carbonato **16**, DIPEA, MeCN; II. ácido **29**, EDC, HOBt, DIPEA, THF

Compuestos 39 y 40

El compuesto **38** (0,382 g, 0,852 mmol) se diluyó en MeCN (10 mL) y se añadió V, V-d isopropiletilamina (0,60 mL, 3,41 mmol) y a continuación una disolución del compuesto **16** en MeCN (1,5 mL). La disolución de aspecto amarillo y transparente se dejó madurar a temperatura ambiente durante 4 horas y se extrajeron los volátiles por vacío. El residuo se incorporó en una proporción de 3/1 a CHC_b/IPA (v/v, 13 mL) y se trató con Na₂CO₃ saturado (3 mL). La suspensión resultante se diluyó en H₂O (3 mL), y la fase acuosa se extrajo en su totalidad con 3/1 CHC_b/IPA. Las fases orgánicas mezcladas se secaron sobre una mezcla, en proporción 3/2 (w/w), de Na₂SO₄ anhidro/Na₂SO₄ anhidro y se concentró por vacío. Se realizó la cromatografía con SiCO₂ (0-20% MeOH/CH₂CL) obteniéndose 0,043 g (14%) del compuesto **39** como una película incolora (LC/MS *m/z*: 362.1 (M+H)⁺) y 0,105 g (34%) del compuesto **40** del mismo aspecto (LC/MS *m/z*: 362.1 (M+H)⁺).

Ejemplo M

65

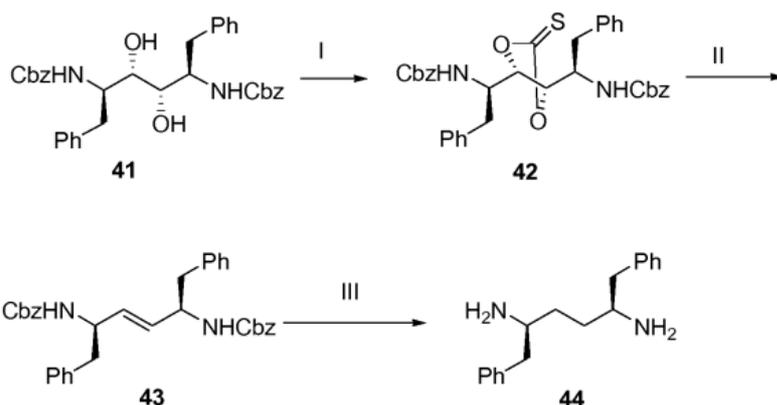
Se llenó un matraz con el compuesto **39** (0.048 g, 0.133 mmol) y se le añadió el compuesto **29** como una disolución de 0.2 M en THF (0.8 mL, 0.160 mmol). Se añadió THF (1 mL), y a continuación DIPEA (0.026 mL, 0.145 mmol), HOBt (0.022 g, 0.160 mmol) y finalmente EDC (0.028 mL, 0.160 mmol). La disolución de aspecto incoloro se dejó madurar toda la noche. Se extrajeron los volátiles por vacío y el residuo se sometió a cromatografía con SiO₂ (0-20% MeOH/CH₂Cl₂). Las fracciones que contienen el compuesto buscado se concentraron por vacío y se sometieron a una purificación LC/MS previa hasta obtener 0.018 g (20%) del ejemplo **M** como una película incolora. LC/MS m/z: 657.2 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) 8 8.95 (s, 1H); 7.88 (br s, 1H); 7.27-7.04 (m, 5H); 7.04 (s, 1H); 6.60-6.20 (m, 2H); 5.22 (m, 2H); 5.12 (d, / = 9.3 Hz, 1H); 4.50 (m, 2H); 4.01 (br s, 1H); 3.83 (m, 2H); 3.38 (m, 1H); 3.10-2.94 (m, 3H); 2.74 (m, 2H); 2.23 (m, 1H); 1.64-1.15 (m, 8H); 1.40 (d, / = 6.9Hz, 6H); 0.96 (m, 6H); 0.83 (t, / = 6.9 Hz, 3H).

Ejemplo N

El ejemplo **N** se preparó utilizando procedimientos similares a los empleados en la preparación del ejemplo **M**, empleando los siguientes reactivos: el compuesto **40** (0.055 g, 0.152 mmol); el compuesto **29** (0.92 mL de una disolución de THF 0,2 M, 0.183 mmol), THF (1 mL), DIPEA (0.040 mL, 0.228 mmol), HOBt (0.025 g, 0.182 mmol) y EDC (0.032 mL, 0.182 mmol). 0.087 g (87%) del ejemplo **N** se aisló en forma de película incolora (LC/MS m/z: (M+H)⁺; ¹H-NMR CDCl₃, 300 MHz) 8 8.84 (s, 1H); 7.86 (s, 1H); 7.27-7.04 (m, 5H); 7.04 (s, 1H); 6.28 (br s, 1H); 6.12 (br s, 1H); 5.25 (m, 2H); 5.11 (d, / = 9.0 Hz, 1H); 4.62-4.32 (m, 2H); 4.19 (m, 1H); 4.01 (br s, 1H); 3.53 (m, 1H); 3.10-2.90 (m, 3H); 2.72 (d, / = 6.0 Hz, 2H); 2.29 (m, 1H); 1.65-1.18 (m, 8H); 1.39 (d, / = 6.9 Hz, 6H); 1.00-0.78 (m, 9H).

Preparación de los ejemplos O y P

Esquema 16



I. TCDI/THF/65 °C; II. P(OEt)₃/160 °C; III. H₂, 10% Pd/C.

Compuesto 41

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

Compuesto 42

Se calentó una mezcla del compuesto **41** (1.73 g, 3 mmol) y 1,1' tiocarbonildiimidazol (1.14 g, 6.1 mmol) en THF (60 mL) a 65 °C durante 72 horas. El disolvente se extrajo por presión reducida. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó seguidamente con 1N HCl, agua, y salmuera; se secó sobre MgSO₄. La purificación se realizó mediante cromatografía Flash (gel de sílice, hexanos/EtOAc = 1/1) obteniéndose el compuesto **42** (980 mg), m/z: 611.1 (M+H)⁺.

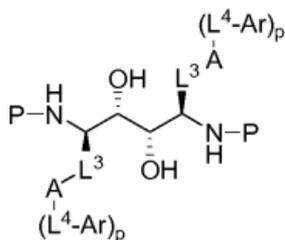
Compuesto 43

Se calentó una mezcla del compuesto **42** (980 mg) y trietil fosfito (10 mL) a 160 °C durante 14 horas. Los reactivos en exceso se extrajeron por presión reducida. La recristalización a partir de una mezcla de hexanos (11 mL) y EtOAc (3,6 mL) dan lugar al compuesto **43** (580 mg), m/z: 557.3 (M+Na)⁺.

Compuesto 44

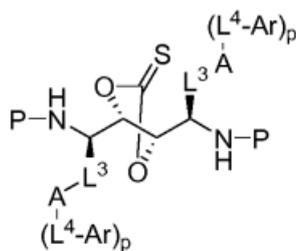
Se hidrogenó una mezcla del compuesto **43** (580 mg) en i-PrOH/EtOAc (12 mL/12 mL) a alta presión (100 psi) durante 24 horas ante la presencia de un 10% de Pd/C (200 mg). Se añadió celita y se agitó la mezcla durante 5 minutos. Por filtración y evaporación se obtiene el compuesto **44** (285 mg), m/z: 269.1 (M+H)⁺.

Los especialistas en este tipo de procedimientos entenderán que el proceso descrito en el esquema 16 puede utilizarse para preparar diferentes 1,4-diaminas 1,4-sustituídas análogas al compuesto 44. LPor ejemplo, una diamina -1,4-dihidroxi-2,3-amina protegida similar al compuesto 41 puede ser preparada:

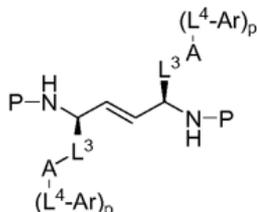


Análogos del compuesto 41

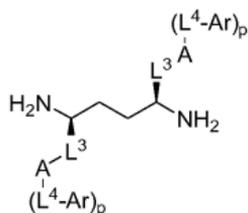
20 en donde L³, A, Ar, y P se definieron anteriormente aquí, y el grupo protector "P" es cualquier grupo protector de amina descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999, ISBN 0-471-16019-9). Los análogos del compuesto 41 pueden por tanto transformarse, según los métodos habituales descritos en el esquema 16, en análogos del compuesto 42:



35 Análogos del compuesto 42; anaálogos del compuesto 43:



Análogos del compuesto 43; y análogos del compuesto 44:

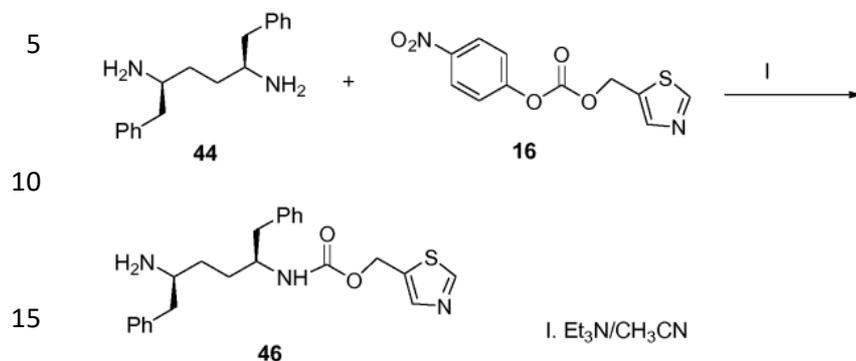


Análogos del compuesto 44.

60 Se entenderá también que las configuraciones estereoquímicas además de las expuestas (por ejemplo, enantiómeros o diastereoisómeros) pueden prepararse mediante la elección de los análogos del compuesto 41 que tengan la configuración estereoquímica adecuada a los centros quirales.

Estructura 17

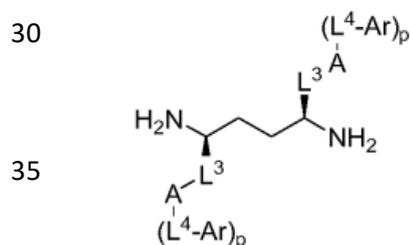
65



Compuesto 46

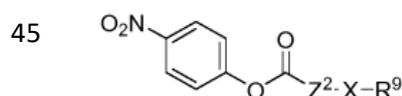
20 A la disolución del compuesto 45 (950 mg, 3,5 mmol) en CH₃CN (36 mL) a 5 °C se le añadió el compuesto 16 (892 mg, 3.2 mmol), y a continuación diisopropilamina (1,2 mL, 7 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas a 25 °C; a continuación se diluyó en EtOAc, y se lavó seguidamente con Na₂CO₃ saturado, agua, y salmuera. Se realizó la purificación por cromatografía Flash (gel de sílice, 100% EtOAc a CELCL/MeOH = 4/1) obteniéndose el compuesto 46 (770 mg), m/z: 410.1 (M+H)⁺.

25 Los especialistas entenderán que el proceso descrito en el esquema 17 puede emplearse para preparar diferentes compuestos análogos al compuesto 46. Por ejemplo, la 1,4-diaminas análoga al compuesto 44 puede prepararse como se describe a continuación:



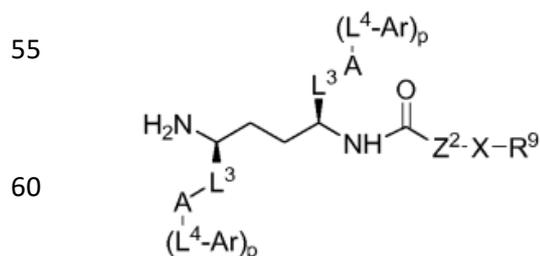
40 Análogos del compuesto 44.

Los análogos del compuesto 44 pueden posteriormente reaccionar con análogos del compuesto 16:



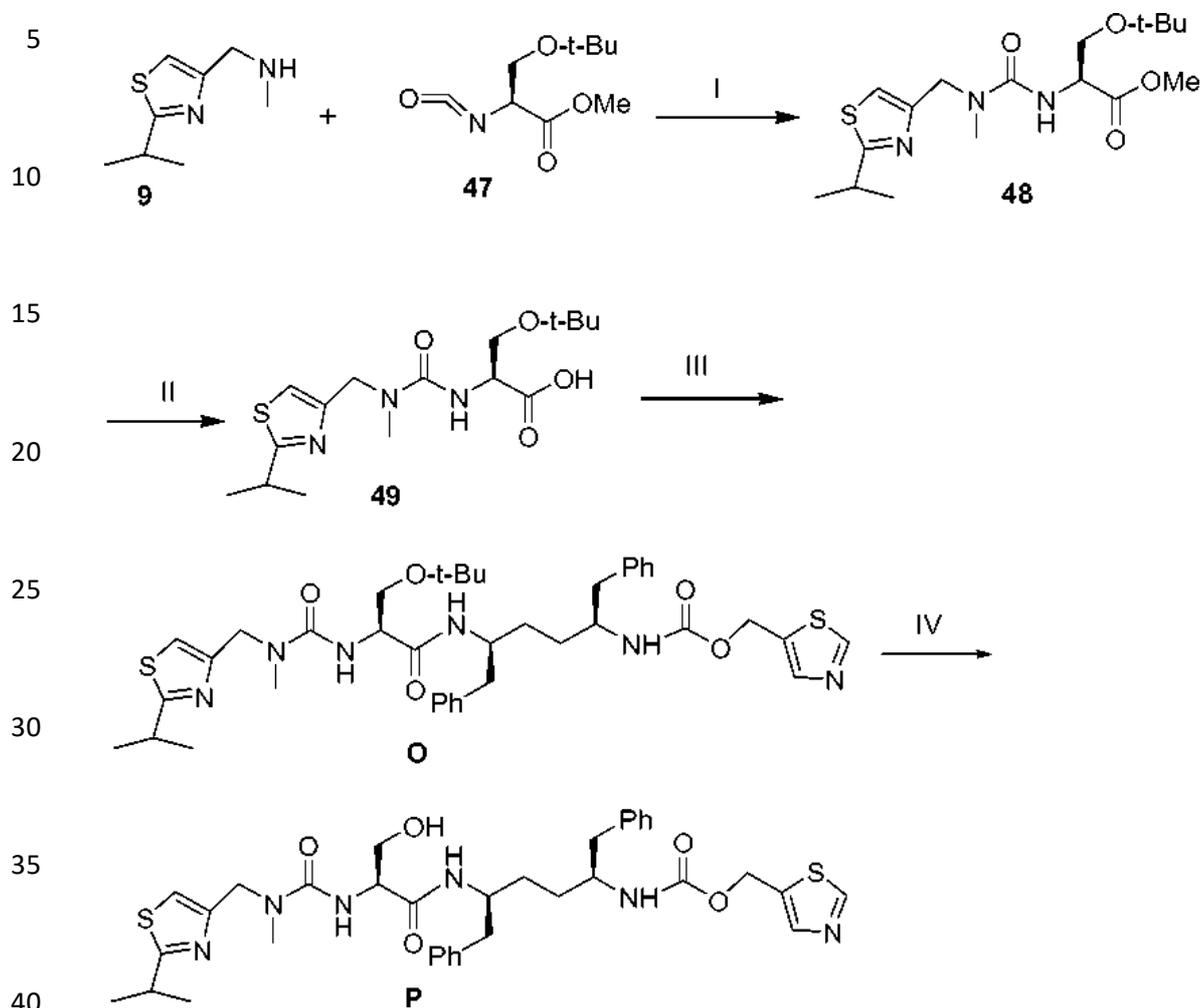
Análogos del compuesto 16,

en donde Z², X, y R⁹ (definidos anteriormente aquí) para formar análogos del compuesto



65 También se entenderá que las configuraciones estereoquímicas además de las expuestas (por ejemplo

enantiómeros y diastereoisómeros) pueden prepararse mediante la selección de análogos del compuesto 44 que tengan la configuración estereoquímica adecuada en sus centros quirales.



I. $\text{CH}_2\text{Cl}_2/25^\circ\text{C}$; II. a. $\text{NaOH}/\text{dioxano}/\text{H}_2\text{O}$; b. HCl ; III. amina 46/EDC/HOBt;
IV. a. TFA; b. NaOH

45 Compuesto 47

El compuesto 47 se encuentra disponible comercialmente por el proveedor TCI.

50 Compuesto 48

A una disolución del compuesto 9 (500 mg, 3 mmol) en CH_2Cl_2 (3 mL) se le añadió el compuesto 47(500 mg, 2,5 mmol). La mezcla fue agitada durante 14 horas. Se realizó la purificación mediante cromatografía Flash(hexanos/ EtOAc = 1/1.5) obteniéndose el compuesto 48 (242 mg), m/z : 372.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

55 Compuesto 49

A una disolución del compuesto 48 (240 mg, 0,65 mmol) en dioxano (4 mL) y agua (4 mL) se le añadió hidróxido sódico (40 mg, 1 mmol). La mezcla fue agitada durante 1 hora y acidificada con 4 N de HCl en dioxano (0,25 mL, 1 mmol). La mezcla se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se secó con MgSO_4 . La concentración de ésta dió lugar al compuesto 49 (200 mg), m/z : 356.2 ($\text{M}-\text{H}$)⁺.

60 Ejemplo O

A una disolución del ácido 49 correspondiente (30 mg, 0,08 mmol) y el compuesto 46 (22 mg, 0,05 mmol) en THF (1 mL) se le añadió HOBt (15 mg, 0,11 mmol), EDC (20 μL , 0,11 mmol), y diisopropiletilamina (0,2 mL). La mezcla fue agitada durante 12 horas. Se realizó la purificación mediante cromatografía Flash

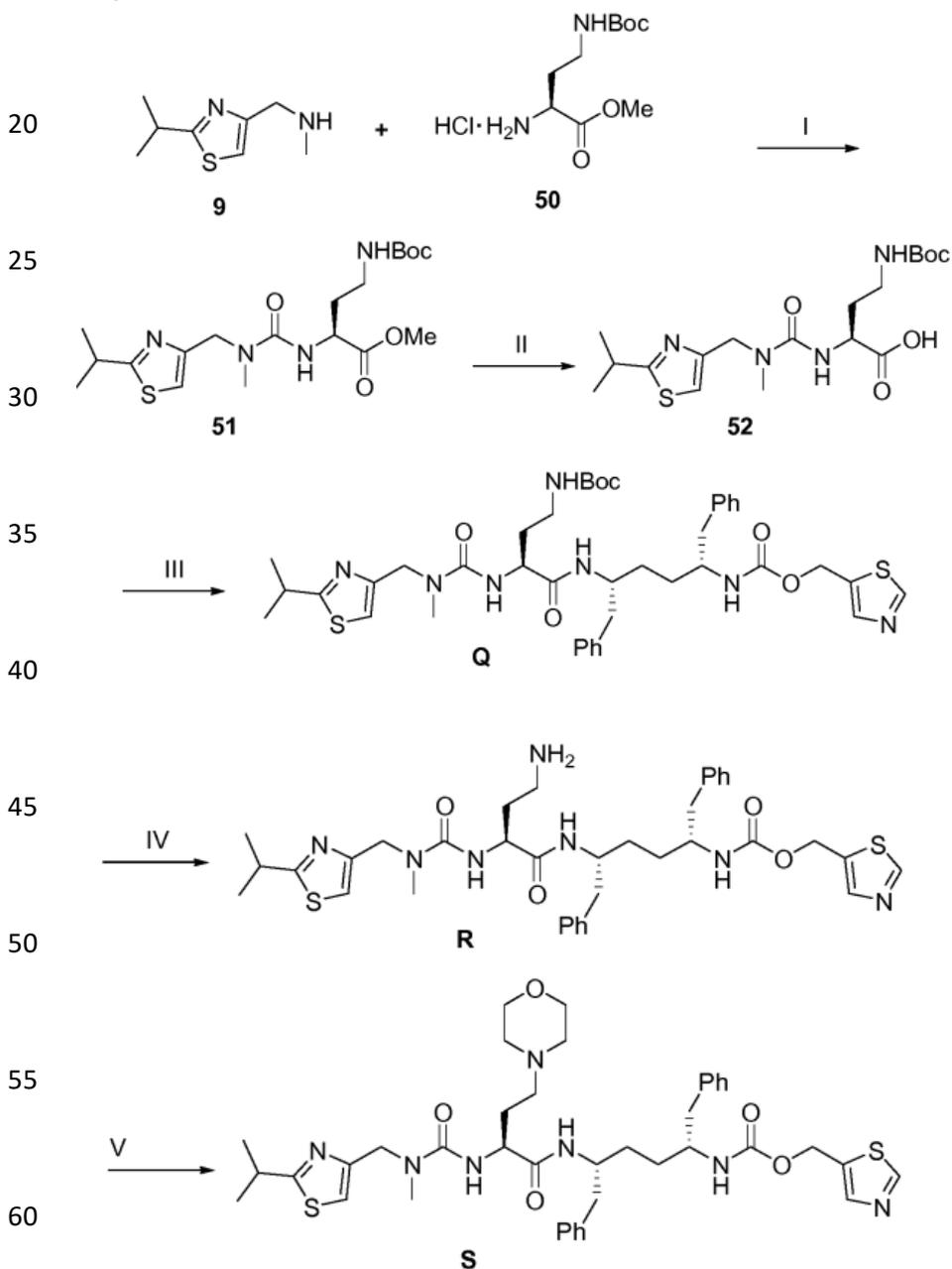
(hexanos/EtOAc=1/5 to 0/100) obteniéndose el ejemplo **O** (17 mg), m/z:749.3 (M+H)⁺.

Ejemplo P

5 Al ejemplo **O** (17 mg) se le añadió TFA (2 mL). La mezcla se agitó durante 3 horas y se concentró. A continuación se diluyó con THF (2 mL) y se añadió una disolución de NaOH 1.0 N hasta obtener un pH= 11. La mezcla se agitó durante 10 minutos, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera. La mezcla fue agitada durante 14 horas. Se realizó la purificación mediante cromatografía Flash (EtOAc) obteniéndose el Ejemplo **P** (12 mg). ¹H-NMR (CDCl₃) 5 8.76 (1 H, s), 7.79 (1 H, s), 7.25-6.9 (11 H, m), 6.51 (1 H, general), 5.42 (1 H, m), 5.18 (2 H, m), 4.42 (2 H, m), 4.22 (1 H, m), 4.10 (1 H, m), 3.95 (1 H, m), 3.79 (1 H, m), 3.58 (1 H, m), 3.23 (1 H, m), 2.93 (3 H, s), 2.9-2.5 (4 H, m), 1.6-1.2 (10 H, m); m/z: 693.2 (M+H)⁺.

Preparación de los ejemplos O, R, y S

15 Esquema 19



I. CDI, DIPEA, CH₂Cl₂; II. LiOH, THF/H₂O;
 Compuesto. 8, DIPEA, EDC, HOBT, THF;

a. HCl/dioxano; b. Na₂CO₃; V. (BrCH₂CH₂)₂O, NaHCO₃, DMF

Compuesto 50

5

El compuesto 50 está disponible comercialmente por el proveedor Chem Impex International, y se utilizó sin someterlo a purificaciones adicionales.

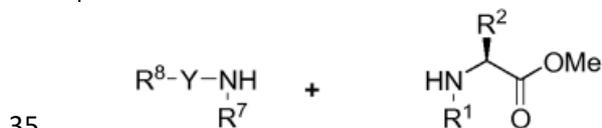
10 Compuesto 51

El Compuesto **50** (7,0 g, 26.0 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (330 mL), se añadió 1,1-carbonildiimidazol (4,22 g, 26.0 mmol), y a continuación i-Pr₂NEt (19 mL, 104 mmol). La disolución se agitó a 25 °C durante 12 horas. El compuesto **9** (4.44 g, 26.0 mmol) se disolvió en 20 mL de CH₂Cl₂ y se añadió a la mezcla de reacción. La disolución se agitó a 25°C durante 7 horas. El disolvente fue extraído por vacío y el residuo se diluyó con etilacetato y se lavó con agua y salmuera. Las fases orgánicas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. La purificación se realizó mediante Combiflash® (la fase estacionaria: gel de sílice; diluyente: gradiente de 66-100% EtOAc/Hexano) obteniéndose el compuesto **51** (7.34 g). m/z: 429.0 (M+H)⁺.

20 Compuesto 52

El compuesto **51** (7,34 g, 17,13 mmol) se disolvió en THE (90 mL) y se añadió LiOH acuoso 1M (35 mL) . La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. La reacción se enfrió con 1M HCl (51 mL) y la mezcla se rectificó hasta un pH= 2. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó, obteniéndose el compuesto **52** (7.00 g). Éste se utilizó sin someterlo a purificaciones adicionales, en los siguientes procesos, m/z: 415.0 (M+H)⁺.

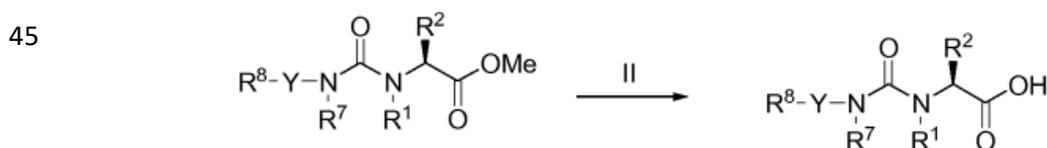
Los especialistas en estos procedimientos entenderán que el proceso descrito en el esquema 19 puede emplearse para preparar una variedad de compuestos análogos al **51** y **52**. Por ejemplo, aminas similares al compuesto **9** pueden hacerse reaccionar con un éster amino apropiado, similar al compuesto **50**:



Compuesto **9** análogo

Compuesto **50** análogo

40 para generar compuestos análogos al compuesto 51, que se harán reaccionar después para formar compuestos similares al compuesto 52:



Compuesto **51** análogos

Compuesto **52** análogos

/
en donde R¹, R², R⁷, R⁸ e Y, tal y como se definieron aquí anteriormente.

55 También se ha de entender que las configuraciones estereoquímicas además de las expuestas (por ejemplo enantiómeros o diaestereoisómeros) se pueden preparar mediante la selección de análogos del compuesto 50 que presentan la configuración estereoquímica apropiada en el centro quiral.

Ejemplo O

60

El compuesto **52** (2,57 g, 6,21 mmol) se disolvió en THF (67 mL). Se añadió el compuesto **8** (2.10 g, 5.13 mmol), y a continuación el HOBt (1.04 g, 7.70 mmol), i-Pr₂NEt (3,67 mL, 20,52 mmol), y el EDC (1.82 mL, 10.26 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 12 horas. Se extrajo el disolvente por presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó seguidamente con una disolución acuosa de Na₂CO₃ saturada, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se llevó a cabo la purificación mediante cromatografía Flash

65

(fase estacionaria: gel de sílice; diluyente: 5% iPrOH/CH₂Cl₂) obteniéndose el ejemplo **Q** (3,02 g). m/z: 806.2 (M+H)⁺.

Ejemplo R

- 5 Se llevó a cabo la suspensión del ejemplo **Q** (3,02 g, 3.74 mmol) en una disolución de HCl/dioxano 4.0 N (30 mL) y se agitó a 25 °C durante 3 horas. Se extrajo el disolvente por presión reducida y el Et₂O se vertió en la mezcla de reacción. La suspensión resultante se agitó enérgicamente durante 1.5 horas. Se dejó reposar el sólido y la fase éter fue decantada. El precipitado se lavó con Et₂O y esta operación se repitió dos veces más. El producto se secó en vacío y se obtuvo un sólido blanco (3.18 g de rendimiento cuantitativo). Se añadió la disolución acuosa y saturada de
- 10 Na₂CO₃ al sólido obtenido (3.18 g) agitando hasta la eliminación del sólido. La disolución acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se llevó a cabo la filtración y la evaporación obteniéndose el ejemplo **R** en forma de espuma amarilla (2.44g, 81%). El ejemplo **R** se utilizó sin someterlo a purificaciones adicionales en la siguiente fase, m/z: 706.1 (M+H)⁺.

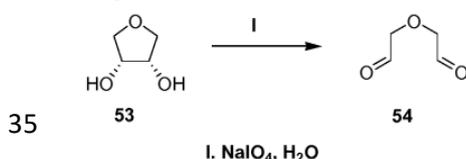
15 Ejemplo S

Método I:

- El ejemplo **R** (1.00g, 1.42 mmol) se disolvió en DMF (20 mL) y se añadió bromoetil éter (196 pL, 1.56 mmol) gota a gota, a continuación se añadió NaHCO₃ (0.239 g, 2.84 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2
- 20 horas. La disolución se calentó a 65 °C y se agitó durante 12 horas. Se extrajo el disolvente por presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó seguidamente con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. La purificación se llevó a cabo por cromatografía líquida de alta intensidad de fase invertida (Phenomenex Synergi® Comb-HTS, el diluyente: 5-95% CH₃CN/agua) obteniéndose el compuesto **70** (580 mg, 53%). ¹H NMR (CDCl₃) 5 8.98 (s, 1H); 7.90 (s, 1H); 7.75 (m, 1H); 7.40-7.00 (m, 11H), 6.55 (br s, 1H); 5.58 (m, 1H);
- 25 5.28, 5.19 (dxs, J=14 Hz, 2H); 4.70-4.37 (m, 3H); 3.99 (m, 5H); 3.76 (br s, 1H); 3.65-3.30 (m, 3H); 2.97 (m, 5H); 2.90-2.60 (m, 6H); 2.28 (br s, 1H); 1.91 (br s, 1H); 1.60-1.30 (m, 10H). m/z: 776.2 (M+H)⁺

Método II:

30 Esquema 20



Compuesto 54

- 40 El compuesto **54** se preparó siguiendo el mismo procedimiento que el descrito en I. Med. Chem. 1993, 36, 1384 (aquí se incluyó como bibliografía en su totalidad y para todos los propósitos)

- A una disolución del compuesto 53 (0,550 g, 5,28 mmol) (Sigma-Aldrich) en H₂O (8.8 mL) a 0 °C se le añadió NaIO₄ (1,016 g, 4.75 mmol). La mezcla se dejó templar lentamente a 25^a C y se agitó durante 12 horas. Se añadió NaHCO₃ sólido a la mezcla de reacción hasta un pH= 7. Después se añadió CHCl₃ (16 mL) y se agitó la mezcla durante 5
- 45 minutos. Se filtró y el sólido se lavó con CHCl₃ (6 mL). La disolución H₂O/CHCl₃ mezclada se utilizó en la siguiente fase, sin someterla a ninguna purificación adicional.

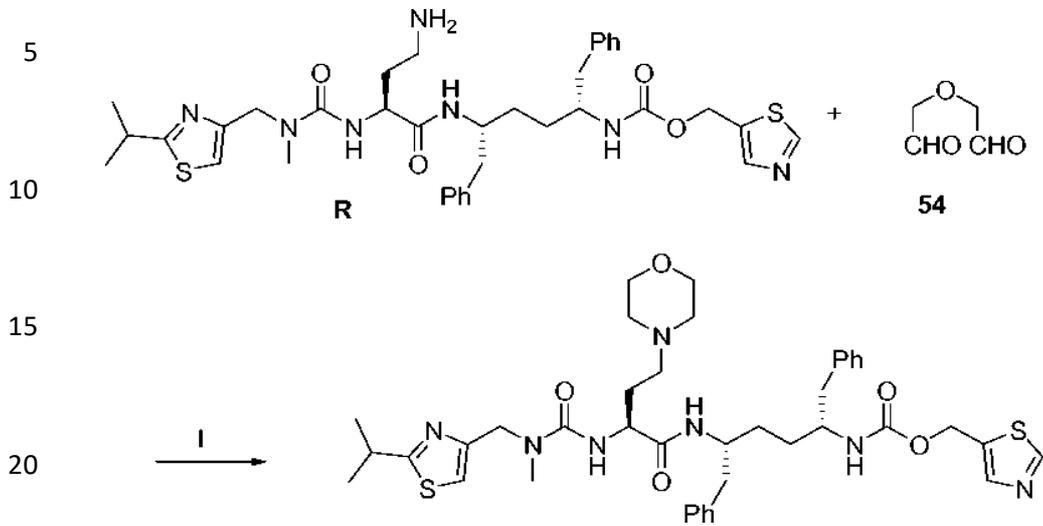
50

55

60

65

Esquema 21

I. $\text{NaBH}_3\text{CN}/\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$

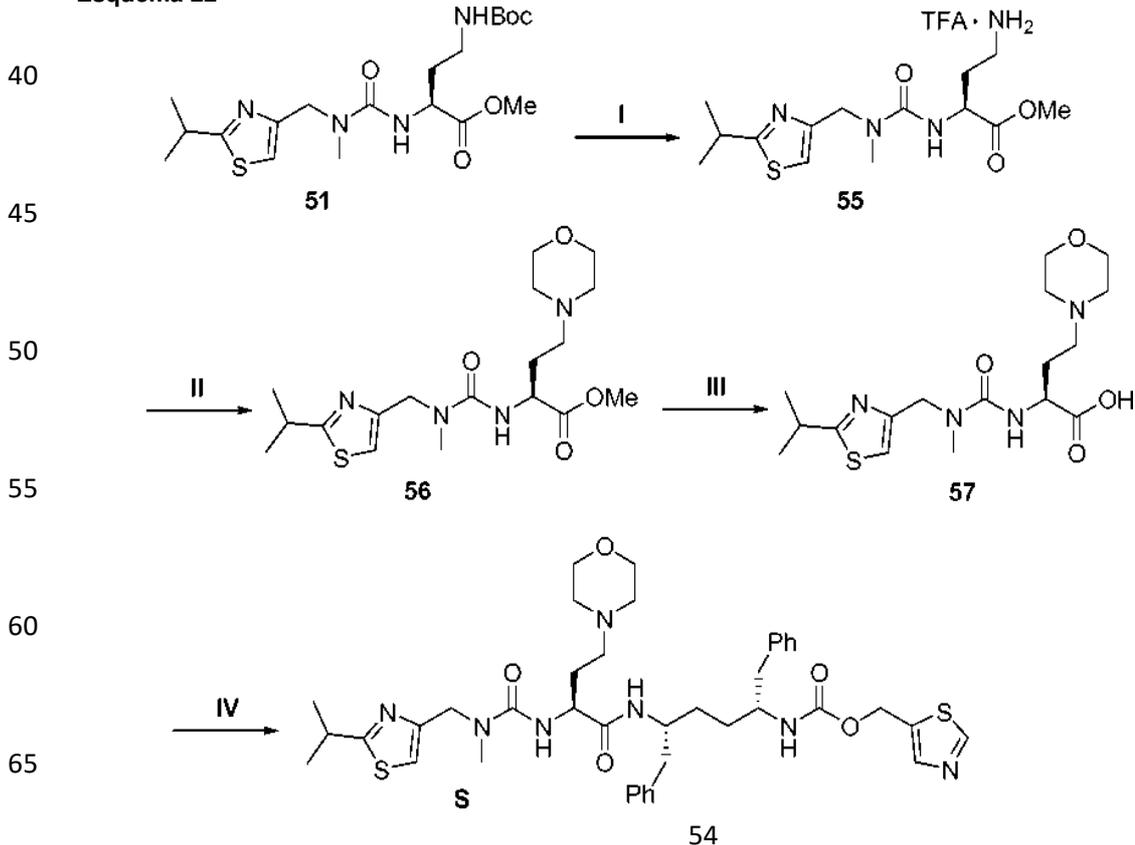
25

Ejemplo S

30 A una disolución del ejemplo R (70 mg, 0,1 mmol) en CEECN (5 mL) se le añade hidruro de cianoboro sódico (50 mg) en agua (5 mL). A esta mezcla se le añadió una disolución de dialdehído del compuesto **54** (0.6 mmol) en $\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}$ (4 mL / 1 10 mL). La mezcla se agitó durante 12 horas y se basificó con una disolución de Na_2CO_3 saturado. La extracción se realizó con EtOAc, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 . La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía líquida de alta intensidad de fase invertida (Phenomenex Synergi® Comb-HTS columna) obteniéndose el ejemplo S (57 mg).

35 Método III

Esquema 22



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

5

Compuesto 55

El compuesto 51 (0,28 g, 0,66 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (4 mL) y se añadió TFA (1 mL) gota a gota. La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora. El disolvente se extrajo por presión reducida obteniéndose el compuesto 55 (0,39 g). m/z: 329.0 (M+H)⁺.

10

Compuesto 56

A una disolución del compuesto 55 (0,39 g, 0,89 mmol) en CLLCN (45 mL) se le añadió NaBH₃CN (0,45 g, 7,12 mmol) y H₂O (45 mL). Se añadió también una disolución del compuesto 54 (0,55 g, 5,34 mmol) en CHCl₃/H₂O (40 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas y se basificó con Na₂CO₃ acuoso saturado; se extrajo seguidamente con acetato de etilo y diclorometano. Las fases orgánicas mezcladas se lavaron seguidamente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron, La purificación se realizó mediante Combiflash® (fase estacionaria: gel de sílice; diluyente: gradiente 0-10% MeOH/CH₂Cl₂) obteniéndose el compuesto 56 (0,17 g). m/z: 399.1 (M+H)⁺.

15

20

Compuesto 57

El compuesto 56 (377 mg, 0,95 mmol) se disolvió en THF (4 mL) y se le añadió LiOH acuoso 1M (1,90 mL). La mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora. La reacción se neutralizó con HCl 1M. Se extrajo el THF por presión reducida y la solución acuosa fue liofilizada para obtener el compuesto 57 (365 mg). Este no se sometió a ningún tipo de purificación adicional y se utilizó directamente en la siguiente fase, m/z: 385.1 (M+H)⁺.

25

Ejemplo S

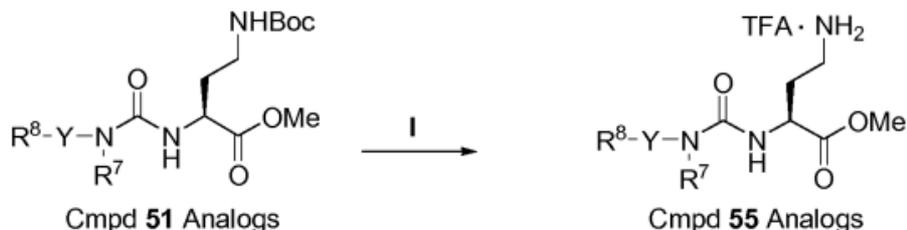
30

El ejemplo S (185 mg, 57%) se preparó siguiendo el mismo procedimiento que el que se siguió para el ejemplo Q, excepto que se utilizó el compuesto 57 (160 mg, 0,42 mmol) en lugar del compuesto 52. Masa m/z: 776.2 (M+H)⁺.

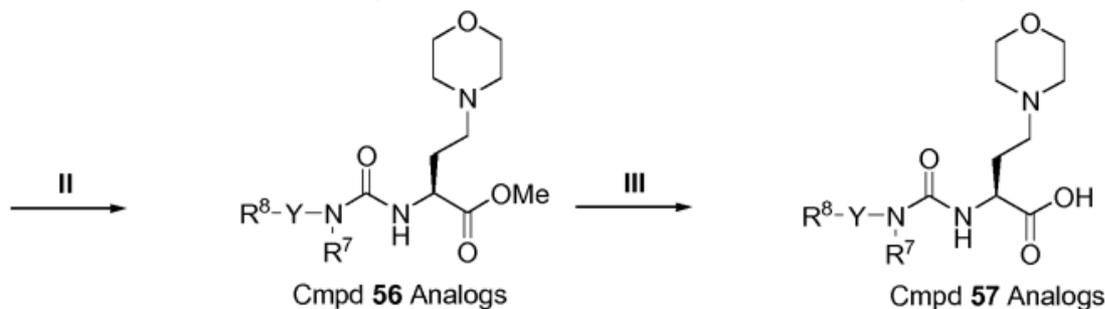
35

Los especialistas entenderán que el procedimiento descrito en el esquema 22 puede emplearse para preparar una variedad de compuestos análogos a los compuestos 55-57:

40



45



50

55

60

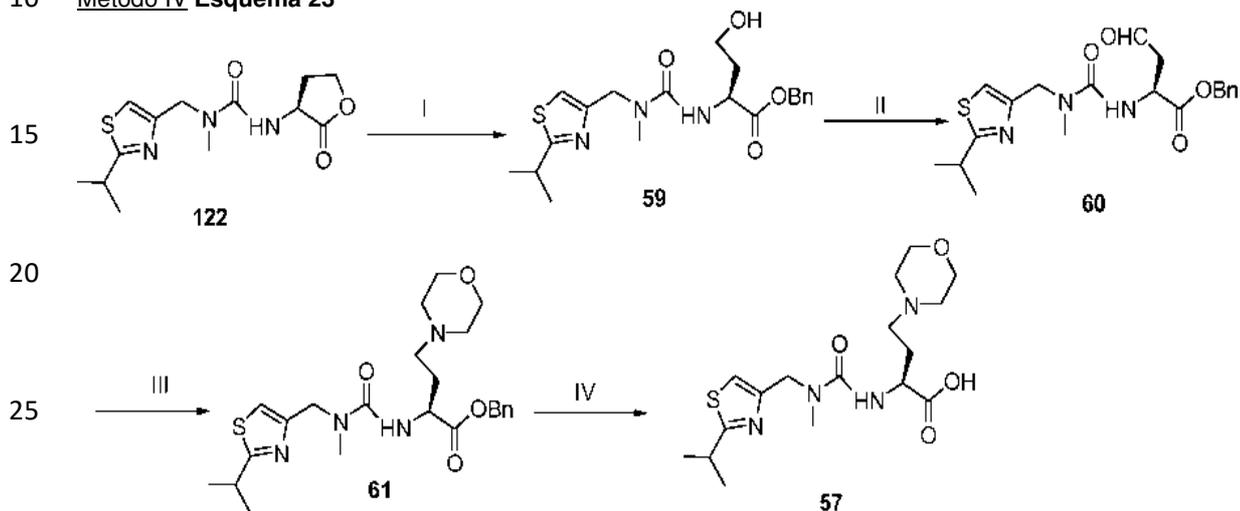
I. TFA, CH₂Cl₂; II. Ex. R, NaBH₃CN, H₂O/CH₃CN; III. LiOH, THF/H₂O

65

en donde R⁷, R⁸ y Y tal y como se definieron aquí anteriormente.

5

También ha de entenderse que las configuraciones estereoquímicas, aparte de las expuestas (por ejemplo, enantiómeros y diastereoisómeros) pueden prepararse mediante la selección de los análogos del compuesto 51 que tienen una configuración estereoquímica apropiada al centro quiral.

10 **Método IV Esquema 23**

30

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

Compuesto 59

35 A una disolución del compuesto **122** (33 g, 112 mmol) (consultar esquema **69**) en etanol (366 mL) a 0 °C se le añadió una disolución de hidróxido sódico (4.7 g, 117 mmol) en agua (62 mL). La mezcla fue agitada durante 1 hora a 25°C, y los disolventes se extrajeron por presión reducida. La mezcla fue coevaporada con etanol (3x400 mL), y secada a 60°C durante 2 horas mediante vacío elevado obteniéndose un sólido blanquecino. A la disolución del sólido obtenido introducida en DMF (180 mL) se le añade bromuro de bencilo (16.2 mL, 136 mmol). La mezcla fue agitada durante 16 horas a oscuras, y se enfrió con agua (300 mL). Se extrajo la mezcla con EtOAc (4x300 mL). La fase orgánica mezclada se lavó con agua (5x) y salmuera, y se secó Na₂SO₄. A continuación fue concentrado obteniéndose el compuesto **59** (48 g), que se utilizó sin someterlo a purificaciones adicionales, en la siguiente fase.

40

Compuesto 60

45

Una mezcla del compuesto **59** (33 g, 74 mmol) en DMSO (225 mL) y en Et₃N (36 mL) se agitó durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a 0-10 °C, se le añadió SO₃- piridina (45 g), y se agitó de forma continuada durante 60 minutos. Se añadió hielo (300 g) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió EtOAc (300 mL) y Na₂CO₃ saturado hasta lograr un pH de 9~10. Se separó la fase orgánica de la fase acuosa, y ésta última se extrajo con EtOAc (2x300ml). Las fases orgánicas mezcladas se lavaron con Na₂CO₃ saturado (2x), agua (3x), y salmuera. La mezcla fue secada sobre Na₂SO₄ y concentrada obteniéndose el compuesto **60** (32 g), que no fue sometido a purificaciones adicionales y se utilizó directamente en la siguiente fase.

50

Compuesto 61

55

A una disolución del compuesto **60** (32 g) en CH₃CN (325 mL) se le añadió morfolina (12.9 mL, 148 mmol), junto con un baño de agua alrededor del recipiente de reacción, a continuación se añadió ácido acético HOAc (8.9 mL, 148 mmol), y NaBH(OAc)₃ (47 g, 222 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas. Se extrajo el CH₃CN por presión reducida, y la mezcla se diluyó con acetato de etilo (EtOAc) (300 mL). Se añadió Na₂CO₃ saturado hasta lograr un pH de 9~10. Se separó la fase orgánica de la fase acuosa, y ésta última se extrajo con EtOAc (2x300 mL). Las fases mezcladas se lavaron con Na₂CO₃ saturado (2x), agua (1x), y salmuera (1x). La mezcla se secó sobre Na₂SO₄. El residuo obtenido fue concentrado y se purificó con gel de sílice mediante cromatografía de columna (EtOAc a DCM/iPrOH =10/1) obteniéndose el compuesto **61** (30 g).

60

Compuesto 57

65

A una disolución del compuesto **61** (26,5 g, 56 mmol) en etanol (160 mL) a 0 °C se le añadió una disolución de hidróxido sódico (2,5 g, 62 mmol) en agua (30 mL). La mezcla se agitó durante 1 hora a 25°C y los disolventes se extrajeron por presión reducida. La mezcla se diluyó con agua (200 mL), y se lavó con CH₂Cl₂ (6x100 mL). La fase acuosa fue acidificada con HCl 12N(5.2 mL), y se secó por presión reducida obteniéndose el compuesto **57** (22 g).

5

Ejemplo S

El compuesto **57** se transformó en el ejemplo S utilizando el procedimiento descrito en el método III anterior.

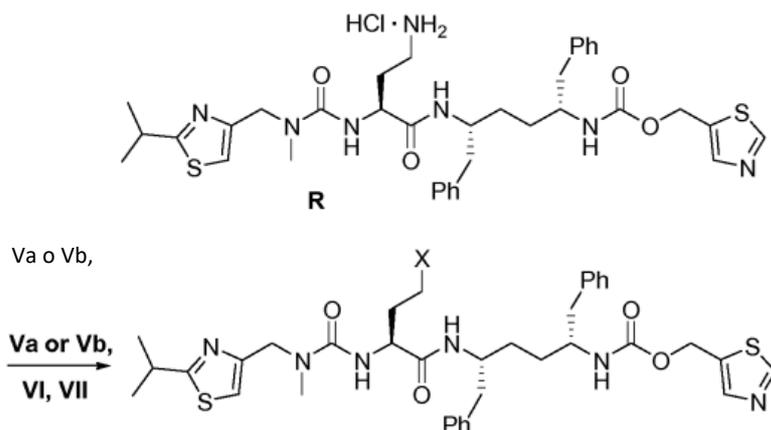
10 Preparación de los compuestos T y U

Esquema 24

15

20

25



30 Método I

La sal clorhídrica del ejemplo **R** (100 mg, 0.13 mmol) se suspendió en CH₂Cl₂ (2 mL) y se disolvió mediante la adición de iPr₃CNEt (69 μ L). Se añadió cloruro de acetilo (11 μ L) gota a gota y la mezcla se agitó a 25°C durante 4 horas. El disolvente se extrajo por vacío. La purificación del residuo se llevó a cabo por cromatografía de columna Flash (fase estacionaria: gel de sílice, diluyente: 8% iPrOH/CH₂Cl₂) obteniéndose el ejemplo T (39 mg, 40%). m/z: 748.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) 5.85 (s, 1H); 7.87 (s, 1H); 7.73 (s, 1H); 7.40-7.00 (m, 13H); 6.45 (br s, 1H); 5.70 (m, 1H); 5.32, 5.22 (d_{AB}, $J=13$ Hz, 2H); 4.51 (s, 2H); 4.20-3.90 (m, 4H); 3.78 (m, 1H); 3.38 (m, 2H); 3.20-2.50 (m, 8H); 1.95 (s, 4H); 1.82 (m, 2H); 1.41 (m, 6H).

40 Método II

Se añadió una disolución acuosa de Na₂CO₃ saturada a la sal de clorhídrido del ejemplo **R** (3,18 g, 3.46 mmol) mientras se agita hasta la eliminación del sólido. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se evaporan, dándose lugar al ejemplo **R** en forma de espuma amarilla (2,44g, 81%). Esta sustancia se utilizará sin someterla a purificaciones adicionales en la siguiente fase, m/z: 706.1 (M+H)⁺.

Se disolvió el ejemplo R (300 mg, 0.43 mmol) en THF (5,5 mL). Se añadió ácido acético (37 μ L, 0.64 mmol), y a continuación hidroxibenzotriazol (HOBt) (85 mg, 0.64 mmol), iPr₃CNEt (304 μ L, 1.70 mmol), y EDC (151 μ L, 0.85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 12 horas. El disolventes se extrajo por presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó seguidamente con una disolución acuosa de Na₂CO₃ saturado, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. La purificación de llevó a cabo mediante Combiflash® (fase estacionaria: gel de sílice; diluyente: 10% MeOH/CH₂Cl₂) obteniéndose el ejemplo T (249 mg, 77%). m/z: 748.2 (M+H)⁺.

55 Ejemplo U

El ejemplo R (100 mg, 0,13 mmol) se suspendió CH₂Cl₂ (2 mL) y se disolvió mediante la adición de iPr₃CNEt (69 μ L). Se añadió cloruro de metansulfonilo (12 μ L) gota a gota y la mezcla se agitó a 25°C durante 4 horas. El disolvente se extrajo por vacío, la purificación del residuo se llevó a cabo por cromatografía Flash (fase estacionaria: gel de sílice; diluyente: 8% iPrOH/CH₂Cl₂) obteniéndose el ejemplo U (55 mg, 54%). m/z: 784.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) 5.890 (s, 1H); 7.88 (s, 1H); 7.40-7.00 (m, 12H); 6.54 (br s, 1H); 6.19 (br s, 1H); 5.25 (s, 2H); 4.53 (s, 2H); 4.38 (m, 1H); 4.12 (m, 1H); 3.79 (m, 1H); 3.79 (m, 1H); 3.48 (m, 1H); 2.99 (s, 3H); 2.90 (m, 3H); 2.73 (m, 6H); 2.00 (m, 1H); 1.79 (m, 1H); 1.60-1.18 (m, 10H).

65

Preparación de los ejemplos V, W, X e Y

Esquema 25

5

10

15

20

25

30

35

40

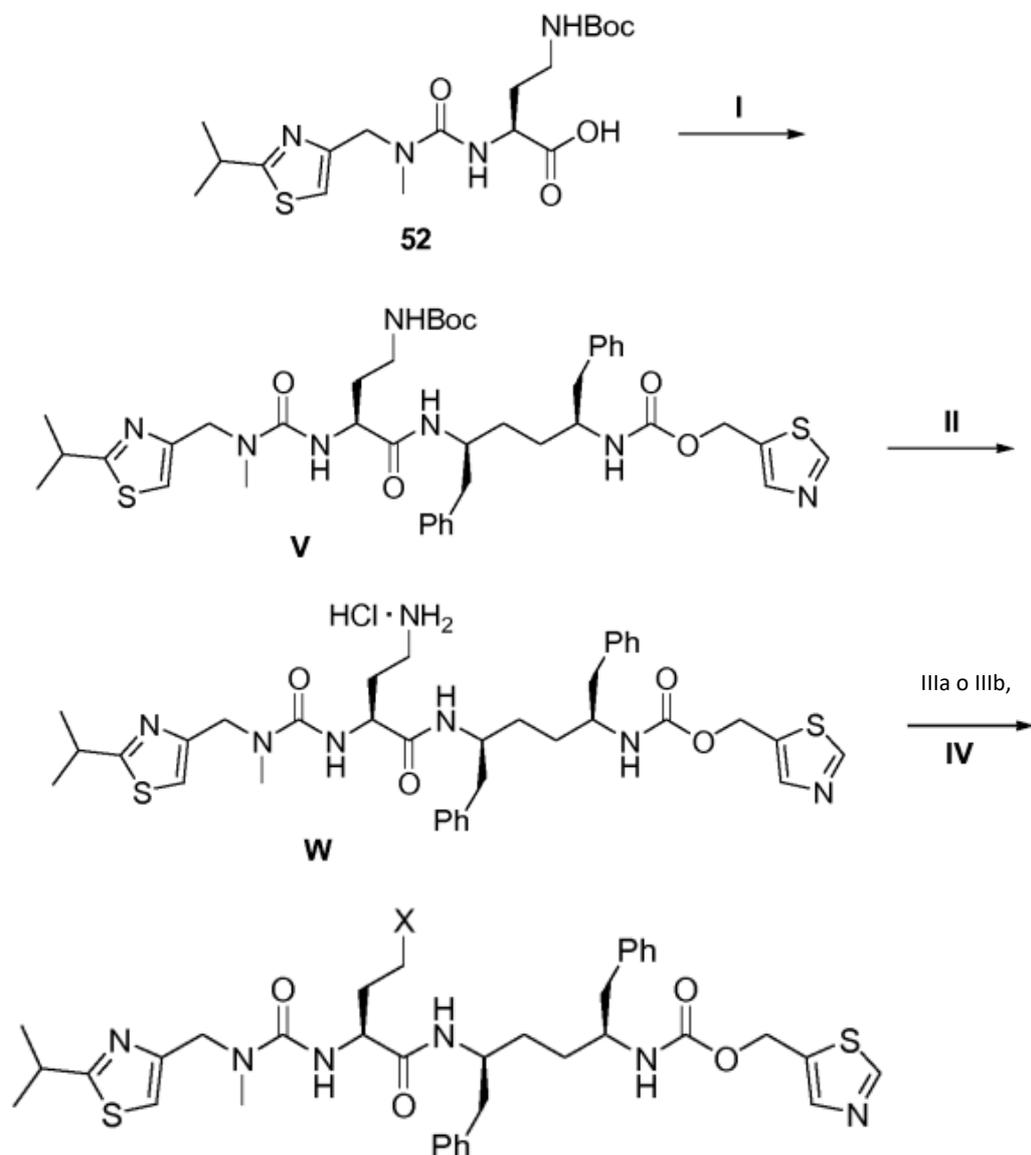
45

50

55

60

65



I. Cmpd. 46, DIPEA, EDC, HOBT, THF;
 II. HCl/dioxano; IIIa. CH₃COCl, DIPEA,
 CH₂Cl₂; IIIb. CH₃COOH, DIPEA, EDC,
 HOBT, THF; IV. MsCl, DIPEA, CH₂Cl₂

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

Ejemplo V

El ejemplo V (692 mg) se preparó siguiendo el mismo proceso que se empleó para preparar el ejemplo Q, excepto que se utilizó el compuesto 46 en vez del compuesto 8. m/z: 806.2 (M+H)⁺.

Ejemplo W

El ejemplo W (770 mg de rendimiento cuantitativo) se preparó siguiendo el mismo proceso que se empleó para preparar el ejemplo R, excepto que se utilizó el ejemplo V en vez del ejemplo O, m/z: 706.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) 5.9.86 (s, 1H); 8.23 (s, 1H); 7.66 (s, 1H); 7.40- (m, 10H); 5.29, 5.17 (d_{AB} J=13 Hz, 2H); 4.80-4.60 (m, 2H); 4.18 (s, 2H); 4.26 (m, 2H); 3.67 (br s, 1H); 3.55 (m, 2H); 3.03 (m, 3H); 2.90-2.60 (m, 8H); 2.5 (s, 2H); 2.00-(m,

2H); 1.85-1.30 (m, 10H).

Compuesto 59

5 Método I

El ejemplo X (107 mg, 55%) se preparó siguiendo el procedimiento del método I para el ejemplo T, excepto que se utilizó el ejemplo W en lugar del ejemplo R. m/z: 748.2 (M+H)⁺. ¹H-NMR (CDCl₃) 5 8.80 (s, 1H); 7.85 (s, 1H); 7.40 (m, 1H); 7.38-7.00 (m, 10H), 6.94 (s, 1H); 6.30 (m, 2H); 5.75 (m, 1H); 5.30, 5.23 (d_{AB}, J=13 Hz, 2H); 4.54, (d_{AB}, J=8 Hz, 2H); 4.20-3.90 (m, 2H); 3.74 (br s, 1H); 3.46 (br s, 1H); 3.28 (m, 1H); 2.98 (s, 3H); 2.83 (m, 3H); 2.72 (m, 1H); 2.62 (m, 1H); 2.05-1.20 (m, 15H). Método II

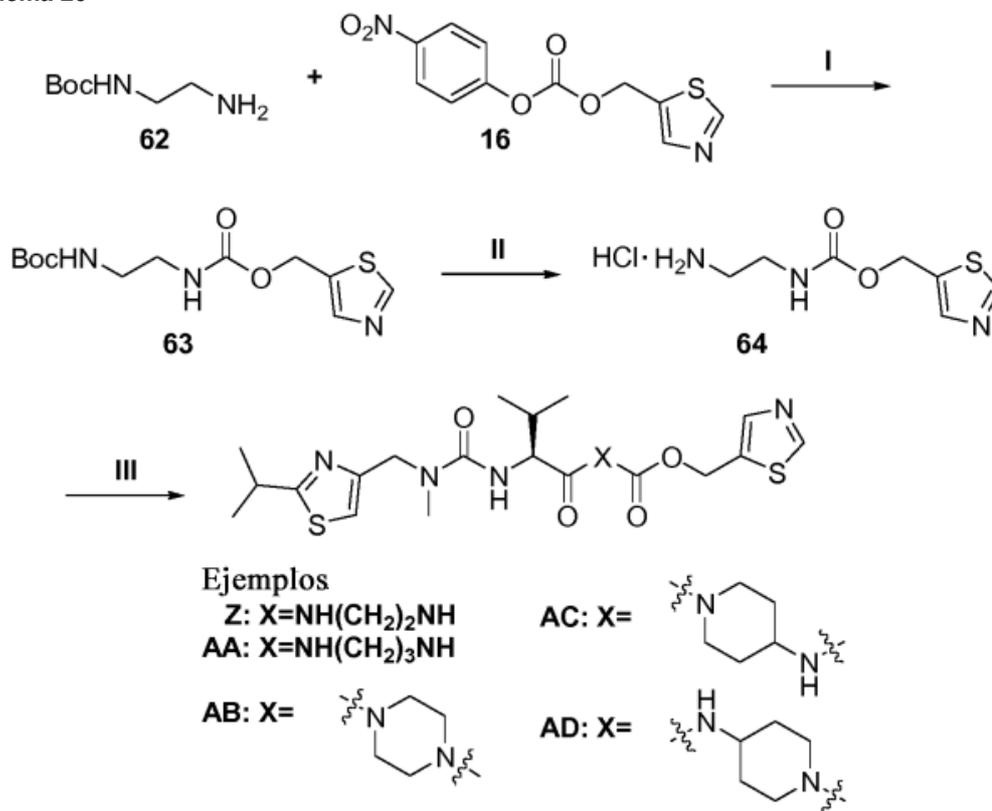
El ejemplo X (205 mg, 65%) se preparó siguiendo el procedimiento del método II para el ejemplo T, excepto que se utilizó el ejemplo W en lugar del ejemplo R. m/z: 748.2 (M+H)⁺.

15 Ejemplo Y

El ejemplo Y (106 mg, 50%) se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo U para el ejemplo T, excepto que se utilizó el ejemplo W en lugar del ejemplo R. m/z: 784.2 (M+H)⁺. ¹H-NMR (CDCl₃) 5 8.81 (s, 1H); 7.85 (s, 1H); 7.40-7.05 (m, 10H), 6.98 (s, 1H); 6.22 (br s, 1H); 5.78 (s, 1H); 5.25 (m, 4H); 4.29 (m, 2H); 4.33 (br s, 1H); 4.12 (br s, 1H); 3.77 (br s, 1H); 3.10 (br s, 1H); 2.98 (s, 3H); 2.90 (s, 3H); 2.73 (m, 6H); 2.00- 1.20 (m, 12H).

20 Preparación de los ejemplos Z-AD

Esquema 26



55 **I. DIPEA, CH₃CN; II. HCl/dioxano, EtOAc; III. acid 29, DIPEA, EDC, HOBt, THF**

Compuesto 62

60 El ter-butil 2-aminoetilcarbamato (**62**) se encuentra comercialmente disponible por el proveedor Aldrich, y se utilizó sin someterlo a purificaciones adicionales.

Compuesto 63

65 A una disolución del compuesto **62** (2.0 mmol) en CH₃CN (15 mL) se le añadió el compuesto **16** (1,82 mmol), y después la *N,N*- diisopropiletilamina (0.61 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. El disolvente se extrajo

por vacío, y el residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó seguidamente con una disolución acuosa de Na₂CO₃ saturada, agua y salmuera. Las fases orgánicas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. Se llevó a cabo la purificación mediante Combiflash® (fase estacionaria: gel de sílice; diluyente: gradiente 25-100% EtOAc/hexano) obteniéndose el compuesto **63**. m/z: 301.9 (M+H)⁺.

5

Compuesto 64

A una disolución del compuesto **63** (1,05 mmol) en EtOAc (3 mL) se le añadió una disolución de 4HCl/ dioxano (1.1 mL). La mezcla se agitó a 25°C durante 12 horas. El disolvente se extrajo por presión reducida, y se obtuvo el compuesto **64** como un polvo blanquecino. Éste se utilizó sin someterlo a purificaciones adicionales en la siguiente fase, m/z: 216.0 (M+H)⁺.

10

Ejemplo Z

El compuesto 64 (70 mg, 0,29 mmol) se disolvió en THF (2,2 mL). Se añadió el compuesto 29 (91 mg, 0,29 mmol) al recipiente de reacción como una disolución 1.0 M en THF, y a continuación se añadió HOBt (59 mg, 0,44 mmol), N,N- diisopropiletilamina (207 µL, 1,16 mmol), y EDC (103 µL, 0,58 mmol). La reacción se agitó durante 12 horas a 25 °C y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó seguidamente con una disolución acuosa de Na₂CO₃ saturada, agua y salmuera. Las fases orgánicas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. Se llevó a cabo la purificación mediante Combiflash® (fase estacionaria: gel de sílice; diluyente: gradiente 0-10% MeOH/CH₂Cl₂) obteniéndose el ejemplo Z (54 mg, 38%). m/z: 497.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) 5 8.78 (s, 1H); 7.83 (s, 1H); 6.99 (s, 1H); 6.80 (br s, 1H); 6.22 (br s, 1H); 5.87 (br s, 1H); 5.25 (s, 2H); 4.43 (s, 2H); 3.97 (m, 1H); 3.34 (m, 4H); 2.95 (s, 3H); 2.22 (m, 2H); 1.38 (d, J=7 Hz, 6H); 0.97 (d, J=7 Hz, 6H).

20

Ejemplo AA

El ejemplo AA se preparó siguiendo los pasos I-III (esquema 20) del procedimiento de preparación del ejemplo Z, a excepción de que se empleó el ter-butil 3- aminopropilcarbamato en lugar del ter-butil 2-aminoetilcarbamato (compuesto 62). Tras llevarse a cabo la purificación mediante Combiflash® 38 mg (34%), se obtuvo el ejemplo AA, m/z: 511.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) 5 8.78 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 6.96 (s, 2H); 6.17 (br s, 1H); 5.80 (m, 1H); 5.26 (m, 2H); 4.44 (s, 2H); 4.09 (m, 1H); 3.40-3.10 (m, 5H); 2.97 (s, 3H); 2.20 (m, 1H); 1.60 (m, 2H); 1.36 (d, J=7 Hz, 6H); 0.96 (d, J=7 Hz, 6H).

30

Ejemplo AB

El ejemplo AB se preparó siguiendo los pasos I-III (esquema 20) del procedimiento de preparación del ejemplo Z, a excepción de que se empleó el ter-butil 1-piperacincarcboxilato en lugar deL ter-butil 2-aminoetilcarbamato (compuesto 62). Tras la purificación por Combiflash®, se obtuvieron 64 mg (45%) del ejemplo AB, m/z: 523.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) 5 8.82 (s, 1H); 7.89 (s, 1H); 6.96 (s, 1H); 5.93 (br s, 1H); 5.35 (s, 2H); 4.62 (m, 1H); 4.50 (m, 2H); 3.80-3.40 (m, 8H); 3.34 (m, 1H); 3.00 (s, 3H); 1.97 (m, 1H); 1.40 (d, J=7 Hz, 6H); 0.96, 0.93 (d, J=7 Hz, 6H).

35

40

Ejemplo AC

El ejemplo **AC** se preparó siguiendo los pasos **I-III (esquema 20)** del procedimiento de preparación del ejemplo **Z**, a excepción de que se empleó el tert-butil 4-amino-l-piperidincarcboxilato en lugar de ter-butil 2 aminoetilcarbamato (Compuesto **62**). Tras llevarse a cabo la purificación mediante Combiflash, se obtuvieron 60 mg (44%) del ejemplo **AC**, m/z: 537.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) 5 8.82 (s, 1H); 7.87 (s, 1H); 6.97 (s, 1H); 5.82 (br s, 1H); 5.30 (m, 3H); 4.80-4.40 (m, 5H); 4.03 (m, 1H); 3.72 (br s, 1H); 3.34 (m, 1H); 3.18 (m, 1H); 3.01 (s, 3H); 2.79 (m, 1H); 2.20-1.90 (m, 4H); 1.40 (d, J=7 Hz, 6H); 0.97, 0.90 (d, J=7 Hz, 6H).

45

50

Ejemplo AD

El ejemplo **AD** se preparó siguiendo los pasos **I-III** del procedimiento de preparación del ejemplo **Z**, a excepción de que se empleó el tert-butil 4-amino-l-piperidincarcboxilato en lugar de ter-butil 2-aminoetilcarbamato

55

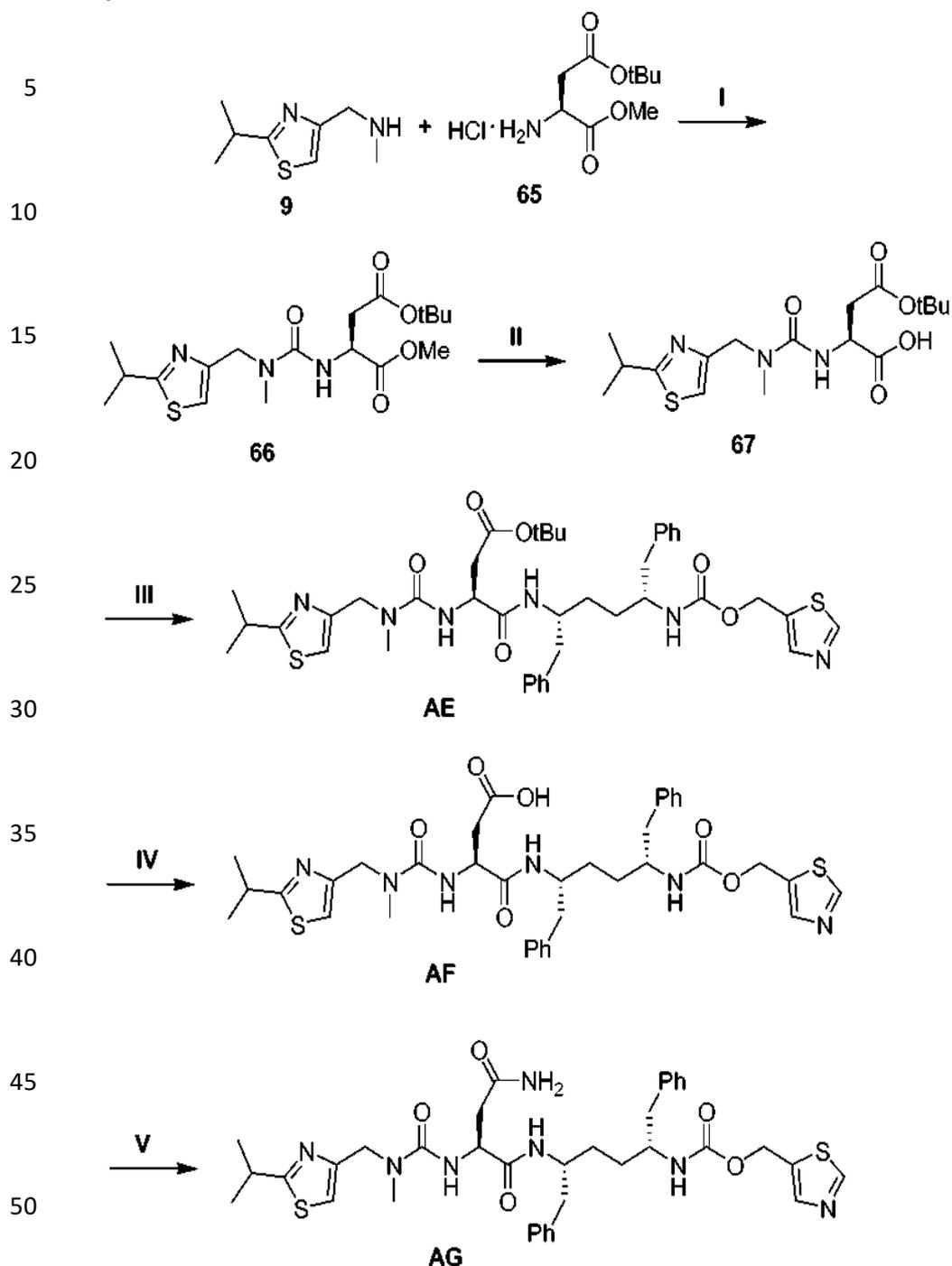
(Compuesto **62**). Tras llevarse a cabo la purificación mediante Combiflash®, se obtuvieron 49 mg (36%) del ejemplo **AD**, m/z: 537.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) 5 8.82 (s, 1H); 7.87 (s, 1H); 7.01 (s, 1H); 6.33 (br s, 1H); 6.11 (br s, 1H); 5.32 (s, 2H); (s, 2H); 4.20-3.80 (m, 4H); 3.35 (m, 1H); 3.10-2.80 (m, 6H); 2.21 (m, 2H); 1.90 (m, 2H); 1.40 (d, J=7 Hz, 6H); 0.97 (d, J=7 Hz, 6H).

60

Preparación de los ejemplos AE-AG

65

Esquema 27



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

Compuesto 65

60 El compuesto 65 se encuentra comercialmente disponible por el proveedor Chem Impex International, y se utilizó sin someterlo a purificaciones adicionales.

Compuesto 66

65 Se disolvió el compuesto 65 (956 mg, 4.0 mmol) en CH₂Cl₂ (45 mL) y se le añadió 1,1-carbonildiimidazol (648 mg, 4.0 mmol) y *i*-Pr₃NEt (2.8 mL, 16 mmol). La disolución fue agitada a 25 °C durante 12 horas. Se disolvió el compuesto 9 (679 mg, 4.0 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) y se añadió a la reacción. La mezcla se agitó durante 5 horas.

Después, el disolvente se extrajo por presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se filtró empleando celita. Se extrajo a continuación el acetato de etilo por vacío. La purificación se llevó a cabo por cromatografía Flash (fase estacionaria: gel de sílice; diluyente: EtOAc) obteniéndose el compuesto 66 (841 mg), m/z: 400.0 (M+H)⁺.

5

Compuesto 67

Se disolvió el compuesto 66 (841 mg, 2.11 mmol) en THF (9 mL) y se le añadió NaOH acuoso 2N. La disolución se agitó a 25 °C durante 2 horas. Se rectificó el pH de la reacción con 1N HCl hasta obtener un pH = 2. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El compuesto 67 (772 mg) se utilizó directamente en la siguiente fase, sin someterlo a purificaciones adicionales, m/z: 386.0 (M+H)⁺.

10

Ejemplo AE

Se disolvió el compuesto 67 (569 mg, 1.48 mmol) en THF (17 mL). Se le añadió el compuesto 8 (970 mg, 2.37 mmol) y también HOBt (300 mg, 2.22 mmol), i-Pr₂NEt (1.06 mL, 5.92 mmol), y EDC (0.52 mL, 2.96 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 36 horas. Se extrajo el disolvente por presión reducida. El residuo que se obtuvo se diluyó con etilacetato y se lavó seguidamente con una disolución acuosa de Na₂CO₃ saturada, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se llevó a cabo la purificación mediante cromatografía Flash (fase estacionaria: gel de sílice; diluyente: 8% de iPrOH/CH₂Cl₂) obteniéndose el ejemplo **AE** (3,02 g). m/z: 777.2 (M+H)⁺.

20

Ejemplo AF

Se disolvió el ejemplo **AE** (100 mg, 0.13 mmol) en TFA puro (3 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Se extrajo el disolvente por presión reducida. Se llevó a cabo la purificación mediante cromatografía líquida de alta definición de fase invertida (Phenomenex Synergi® Comb-HTS columna, diluyente: gradiente 5-95% CH₃CN/H₂O) obteniéndose el ejemplo **AF** (20 mg, 21%). m/z: 721.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) 5.892 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 7.40-7.00 (m, 11H); 20.6.41 (br s, 1H); 6.12 (br s, 1H); 5.40-5.00 (m, 3H); 4.70-4.50 (m, 3H); 4.05 (br s, 1H); (br s, 1H); 3.51 (br s, 1H); 2.97 (s, 3H); 2.90-2.60 (m, 6H); 1.41 (d, J=7Hz, 10H).

30

Ejemplo AG

Se disolvió el ejemplo **AF** (70 mg, 0.10 mmol) en dioxano (0.5 mL). Se le añadió DMF (83 µL), piridina (25 µL, 0.29 mmol), di-ter-butil dicarbonato (27 mg, 0.13 mmol), y bicarbonato amónico (15 mg, 0.19 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 48 horas, después se diluyó con acetato de etilo y se lavó seguidamente con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se llevó a cabo la purificación mediante cromatografía líquida de alta definición de fase invertida (Phenomenex Synergi® Comb-HTS columna, diluyente: gradiente 5-95% CH₃CN/H₂O) obteniéndose el ejemplo **AG** (35 mg, 50%). ¹H NMR (CDCl₃) 5.8.80 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.40-7.00 (m, 10H); 7.08 (s, 1H); 6.83 (m, 1H); 6.65 (m, 1H); 5.40-5.10 (m, 4H); 4.60-4.40 (m, 3H); 4.06 (m, 1H); 3.79 (m, 1H); 3.36 (m, 1H); 2.97 (s, 3H); 2.90-2.60 (m, 6H); 2.45 (m, 1H); 1.70-1.20 (m, 10H).

35

40

Preparación de los compuestos 68 y 69**Esquema 28**

45



50

68: R=metil**69: R=ciclopropil****I. a. MsCl, TEA, CH₃CN; b. MeNH₂/H₂O; c. ciclopropil amina**

55

Compuesto 15

El compuesto 15 se encuentra disponible comercialmente por el proveedor Molekula, y se empleó sin someterlo a purificaciones adicionales.

60

Compuesto 68

Se disolvió el compuesto **15** (6,81 g, 59,1 mmol) en CH₃CN (340 mL) y se añadió cloruro de metansufonilo (7.03 mL, 65.1 mmol) y a continuación trietilamina (9.03 mL, 65.1 mmol). Después la mezcla se agitó durante 20 minutos y se añadió un 40% en peso de metilamina/agua (516 mL) a la mezcla de

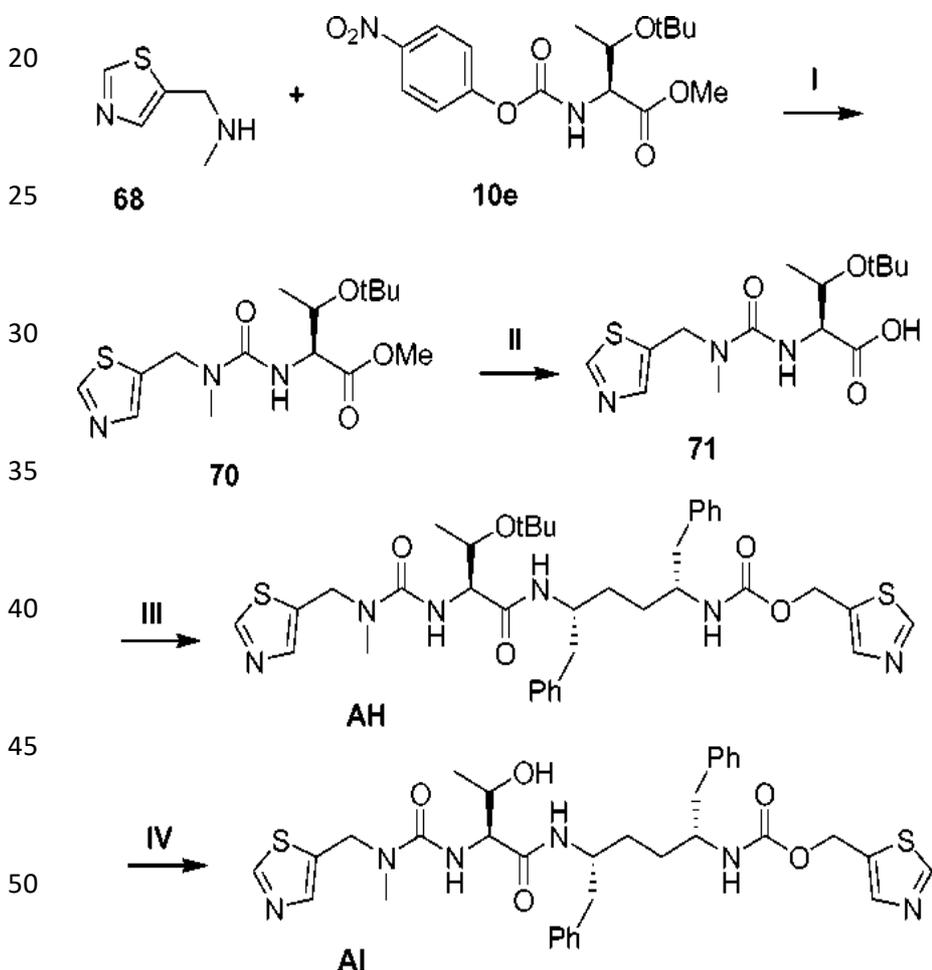
65

reacción. La disolución se agitó durante 12 horas a 25 °C. Se extrajo el disolvente por presión reducida y el residuo se repartió entre la solución acuosa Na₂CO₃ saturada y CH₂Cl₂. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se llevó a cabo la purificación por cromatografía Flash (fase estacionaria: gel de sílice; diluyente: gradiente 0-10% MeOH/CH₂Cl₂) obteniéndose el compuesto 68 (5.07 g). m/z: 128.9 (M+H)⁺.

5

Compuesto 69

Se disolvió el compuesto 15 (10,0 g, 80 mmol) en CH₃CN (500 mL), se añadió cloruro de metansufonilo (7.0 mL, 88 mmol) y a continuación trietilamina (12.3 mL, 88 mmol). Después, la mezcla se agitó durante 2 horas, y se le añadió ciclopropilamina (140 mL, 2000 mmol) en CH₃CN (500 mL). La disolución se agitó durante 36 horas a 25°C. Se extrajo el disolvente por presión reducida y la suspensión se repartió entre la disolución acuosa Na₂CO₃ saturada y 3:1 de CH₂Cl₂:i-PrOH. Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El compuesto 69 (12.81 g) se utilizó en la siguiente fase sin someterlo a ninguna purificación adicional, m/z: 155.0 (M+H)⁺.

15 Preparación de los ejemplos AH y AI**Esquema 29**

55 **I. DIPEA, CH₂Cl₂; II. LiOH, THF/H₂O;
II. Compuesto 8, HOBt, EDC, DIPEA, THF;
IV.a. puro TFA; b. NaOH, THF, H₂O**

Compuesto 70

60

Se disolvió el compuesto 68 (1.00 g, 7.80 mmol) en THF (25 mL) y se añadió el compuesto 10e (2.51 g, 7.09 mmol), la 1*N,N*-5 dimetaminopiridina (200 mg, 1.63 mmol), y la trietilamina (4.34 mL, 31.2 mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante 6 horas. Se extrajo el disolvente por presión reducida. El residuo que se obtuvo se diluyó con etilacetato y se lavó seguidamente con una disolución acuosa de Na₂CO₃, saturada, H₂O y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se llevó a cabo la purificación del residuo obtenido mediante cromatografía

65

Flash (fase estacionaria: gel de sílice; diluyente: gradiente 20-100% EtOAc/Hexano) obteniéndose el compuesto 70 (2.14 g). m/z: 343.9 (M+H)⁺.

Compuesto 71

5 Se disolvió el compuesto 70 (2.14 g, 6.23 mmol) en THF (25 mL) y se le añadió una disolución acuosa de LiOH 1M (12.5 mL). La mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas. La reacción se enfrió con HCl 1M (15 mL) y se rectificó el pH de las mezclas hasta lograr un pH= 2. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron obteniéndose el compuesto 71 (1.96 g). Este compuesto se utilizó en las
10 siguientes fases sin someterlo a purificaciones adicionales, m/z: 330.0 (M+H)⁺.

Ejemplo AH

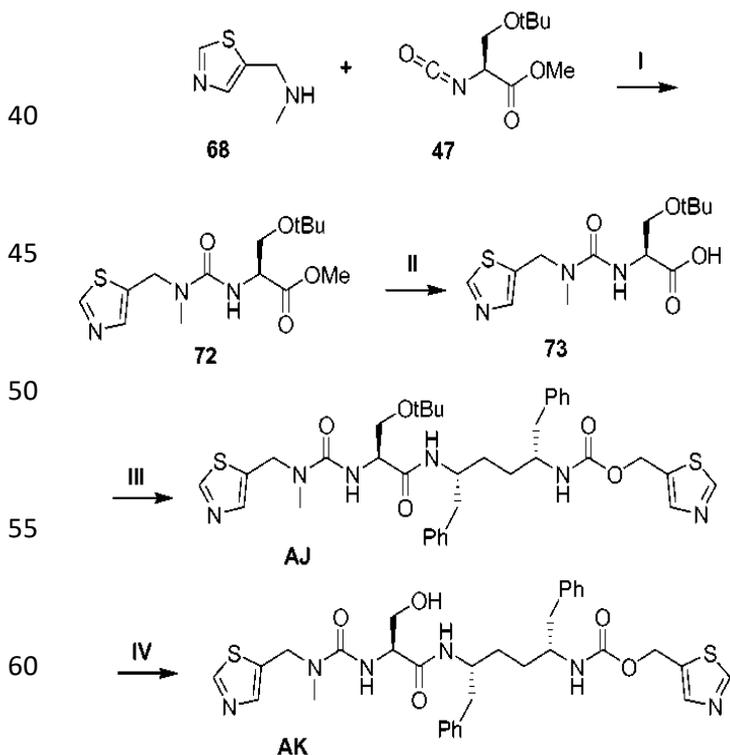
15 Se disolvió el compuesto 71 (43 mg, 0.13 mmol) en THF (1.5 mL). Se le añadió el compuesto 8 (50 mg, 0.12 mmol) y a continuación el HOBt (24 mg, 0.18 mmol), iPr₂NEt (86 pL, 0.48 mmol), y el EDC (42 pL, 0.24 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 12 horas. Se extrajo el disolvente por presión reducida. El residuo que se obtuvo se diluyó con etilacetato y se lavó seguidamente con una disolución acuosa de Na₂CO₃ saturada, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se llevó a cabo la purificación mediante cromatografía Flash (fase estacionaria: gel de sílice; diluyente: gradiente 1-10% MeOH/CH₂Cl₂) obteniéndose el ejemplo **AH** (66 mg),
20 m/z: 721.2 (M+H)⁺.

Compuesto AI

25 Se disolvió el ejemplo **AH** (66 mg, 0,09 mmol) en TFA y se agitó a 25°C durante 3 horas. El disolvente se extrajo por presión reducida. El residuo se diluyó con THF (3 mL) y se añadió NaOH acuoso 2N hasta obtener un pH=12. La mezcla se agitó durante 20 minutos y se extrajo con etilacetato. La fase orgánica se lavó seguidamente con agua y salmuera y se secó sobre una disolución acuosa de Na₂SO₄ saturada. Se llevó a cabo la purificación mediante cromatografía Flash (fase estacionaria: gel de sílice; diluyente: gradiente 0-20% i-PrOH/CH₂Cl₂) obteniéndose el ejemplo **AI** (71 mg, 97%). m/z: 665.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) 5.84 (s, 1H); 8.80 (s, 1H); 7.85 (s, 1H); 7.79 (s, 1H);
30 7.40-7.00 (m, 10H); 6.69 (m, 1H); 5.34 (m, 1H); 5.24 (s, 2H); 4.86 (m, 2H); 4.73, (dab, / =16 Hz, 2H); 4.30 (s, 1H); 4.15 (m, 2H); 3.86 (br s, 1H); 2.88 (s, 3H); 2.85-(m, 4H); 2.01 (s, 1H); 1.58 (s, 2H); 1.44 (s, 2H); 1.09 (d, J= 6 Hz, 3H).

Preparación de los ejemplos AT y AK

35 Esquema 30



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

IV.a. puro TFA; b. NaOH, THF, H₂OCompuesto 47

- 5 El compuesto 47 se encuentra disponible comercialmente por el proveedor TCI America, y se utilizó sin someterlo a ninguna purificación adicional.

Compuesto 72

- 10 El compuesto 72 se preparó siguiendo el mismo procedimiento que el que se empleó para el compuesto 48 (Método II), a excepción de que se utilizó el compuesto 68 en lugar del compuesto 9.

Compuesto 73

- 15 El compuesto 73 se preparó siguiendo el mismo procedimiento que el que se empleó para el compuesto 49, a excepción de que se utilizó el compuesto 72 en lugar del compuesto 48.

Ejemplo AJ

- 20 El ejemplo AJ (70 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento que el que se empleó para el ejemplo AH, a excepción de que se utilizó el compuesto 73 (41 mg, 0,13 mmol) en lugar del compuesto 71. m/z: 707.2 (M+H)⁺.

Ejemplo AK

- 25 El ejemplo **AK** (43 mg, 67%) se preparó siguiendo el mismo procedimiento que el que se empleó para el **AI**, a excepción de que se utilizó el ejemplo **AJ** (70 g, 0,10 mmol) en lugar del ejemplo **AH**. m/z: 651.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) 58.83 (s, 2H); 7.84 (s, 1H); 7.79 (s, 1H); 7.40-7.00 (m, 10H); 6.65 (br s, 1H); 5.47 (br s, 1H); 5.24 (s, 2H); 4.90 (m, 1H); 4.82-4.50 (m, 2H); 4.30-4.00 (m, 3H); 3.84 (br s, 1H); 3.49 (m, 1H); 2.87 (s, 3H); 2.75 (br s, 5H); 1.60-1.20 (m, 4H).

30

Preparación de los ejemplos AL y AM**Esquema 31**

35

40

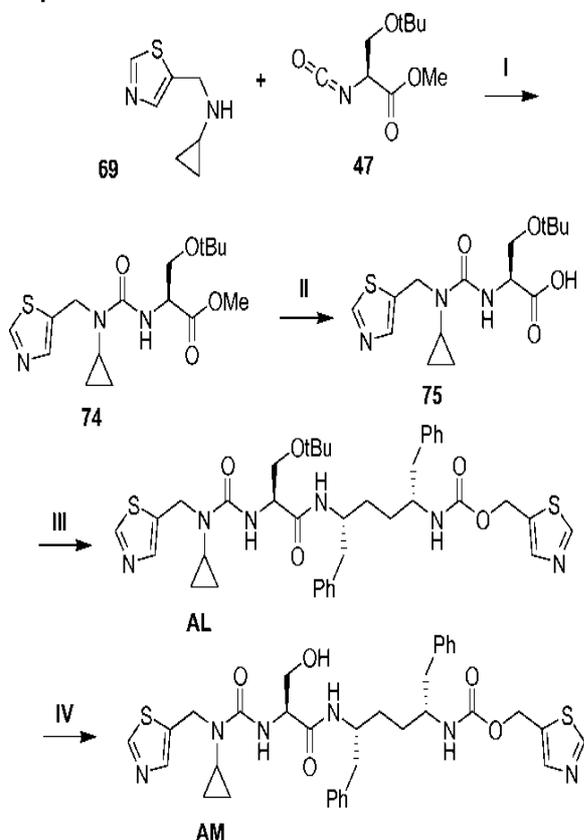
45

50

55

60

65



I. DIPEA, CH₂Cl₂; II. LiOH, THF/H₂O;

**III. Compuesto. 8, HOBt, EDC, DIPEA, THF;
IV.a. puro TFA; b. NaOH, THF, H₂O**

Compuesto 74

5 Se disolvió el compuesto **69** (1.56 g, 10.1 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL). Se le añadió el compuesto 47 (1.7 g, 8.5 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL) y a continuación se le añadió iPr₂NEt (3.02 mL, 16,9 mmol). La reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas. Se extrajo el disolvente por presión reducida. Se diluyó el residuo con etil acetato diluido y se lavó seguidamente con agua y salmuera; se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se llevó a cabo la purificación mediante cromatografía Flash (fase estacionaria: gel de sílice; diluyente: gradiente 50-100% EtOAc/hexano) obteniéndose el compuesto 74 (2.92 g). m/z: (M+H)⁺.

Compuesto 75

15 El Compuesto **74** (0.97 mmol) se incorporó al THF (3 mL), se trató con una disolución de LiOH 1M(2 mmol) recién preparada y se agitó enérgicamente durante 1 hora. La reacción se enfrió con HC1 1M (2.5 mmol) y se extrajo con EtOAc (3 X 15 mL). Los orgánicos mezclados se lavaron con salmuera (25 mL), se secaron sobre Na₂SO₂ anhidrido y se concentraron por vacío para dar lugar a 0.331 g (cantidad) del compuesto **75** en forma de película incolora (m/z 342.0 (M+H)⁺).

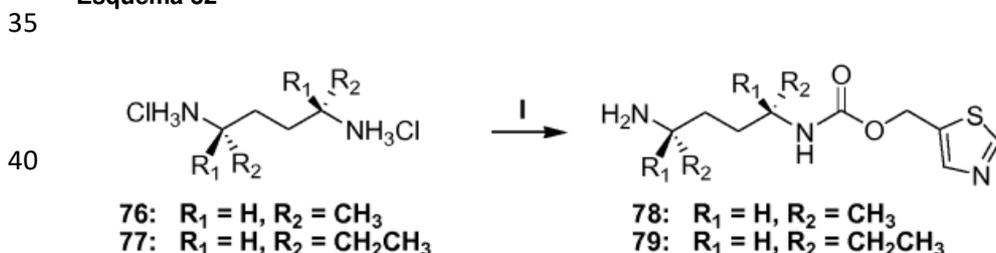
Ejemplo AL

25 El ejemplo **AL** (2,20 g) se preparó siguiendo el mismo procedimiento que el que se empleó para el **AH**, a excepción de que se utilizó el compuesto **75** (2.00 g, 4.88 mmol) en lugar del compuesto **71**. m/z: 733.2 (M+H)⁺.

Ejemplo AM

30 El ejemplo AM (1.88 g, 92%) se preparó siguiendo el mismo procedimiento que el que se empleó para el AI, a excepción de que se utilizó el ejemplo AL (2.20 g, 3,01 mmol) en lugar de el ejemplo AH. m/z: 677.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) 58.79 (s, 1H); 8.72 (s, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.40-7.00 (m, 10H); 6.59 (m, 1H); 6.31 (m, 1H); 5.23 (s, 2H); 5.00 (m, 1H); 4.72, 4.60 (dxs, /=15 Hz, 2H); 4.18 (s, 2H); 4.03 (m, 1H); 3.84 (br s, 1H); 3.48 (m, 1H); 2.85-2.60 (m, 4H); 2.37 (br s, 2H); 1.58 (s, 2H); 1.41 (s, 2H); 0.93 (m, 2H); 0.76 (m, 2H).

Esquema 32



45 **I. compuesto 16, DIPEA, MeCN**

Compuesto 76

50 El compuesto 76 (m/z 117.0 (M+H)⁺ de diamina) se preparó siguiendo un procedimiento similar al que se empleó para el compuesto 25 (definido en el esquema 7), a excepción de que se utilizó el CBZ-L-alininol en lugar del CBZ-D-fenilalininol y la fase III (etapa III) se realizó con adición de HC1 1M.

Compuesto 77

55 El compuesto 77 (m/z 145.0 (M+H)⁺ de diamina) se preparó siguiendo un procedimiento similar al que se empleó para el compuesto 76, a excepción de que se utilizó (S)-(+)-2-CBZ- amino-I-butanol en lugar del CBZ-D-fenilalininol.

Compuesto 78

60 El compuesto 76 (7,93 mmol) se añadió a una disolución de NaOH (16.7 mmol) en H₂O (5 mL) que se enfrió a 0 °C y se diluyó con MeCN (40 mL). Se añadió DIPEA (2.1 mL, 11.9 mmol). Se incorporó el compuesto 16 (7.9 mmol) al MeCN (40 mL) y se añadió a la disolución de la reacción gota a gota, por medio de un embudo durante 1 hora. La disolución obtenida se templó toda la noche a temperatura ambiente. Se extrajo el disolvente por vacío y el residuo se incorporó a una disolución de 3/1 CHCl₃/IPA (50 mL). La disolución resultante se lavó con Na₂CO₃ saturado (50 mL) y se le añadió agua hasta que la fase acuosa se homogeneizó. Se extrae la fase

65

acuosa con 3/1 CHCl₃/IPA (3 X 25 mL). Los orgánicos mezclados se lavaron con Na₂CO₃ saturado (50 mL), agua (50 mL) y salmuera (50 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidrido. Se extrajo el disolvente por vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna con SiCh (100% EtOAc, desde 0 hasta 20% MeOH/DCM) obteniéndose 0.63 g (31%) del compuesto 78 en forma de sólido blancuzco (blanco opaco), (m/z 258.0 (M+H)⁺).

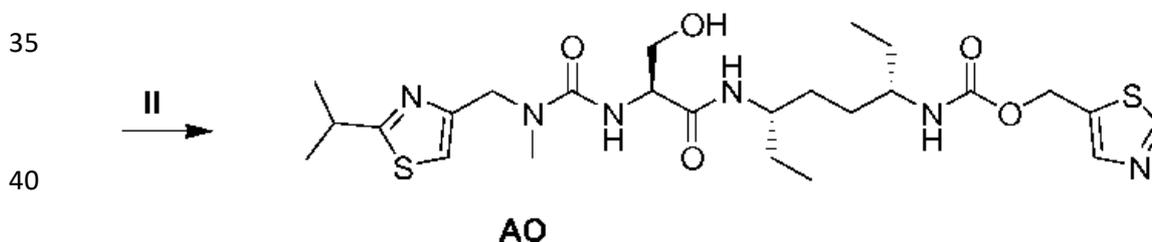
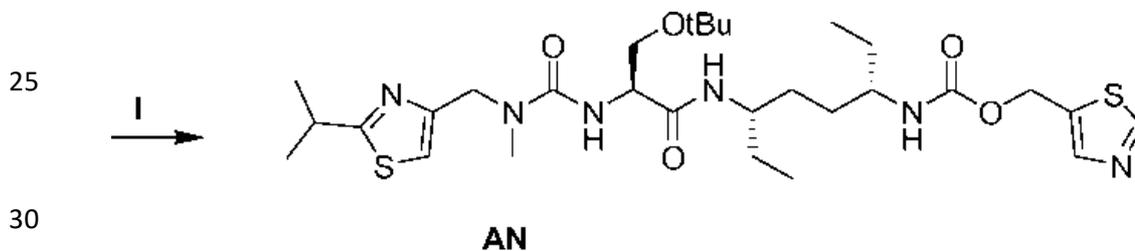
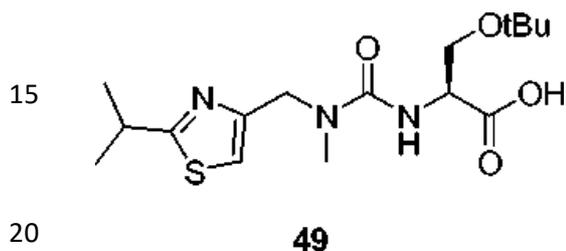
5

Compuesto 79

El compuesto 79 (m/z 286.1 (M+H)⁺) se preparó siguiendo el mismo procedimiento que el utilizado para el compuesto 78, a excepción de que se utilizó el compuesto 77 en lugar del compuesto 76.

10

Esquema 33



45

i. Compuesto 79, HOBt, EDC, DIPEA, THF;
ii. a. puro TFA; b. NaOH, THF, H₂O

Ejemplo AN

50 El ejemplo **AN** (68 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento que se empleó para el **AH**, a excepción de que se utilizó el compuesto **49** (68 mg, 0.19 mmol) en lugar del compuesto **71**, y el compuesto **79** (50 mg, 0.18 mmol) en lugar del compuesto 8. m/z: 625.2 (M+H)⁺.

Ejemplo AO

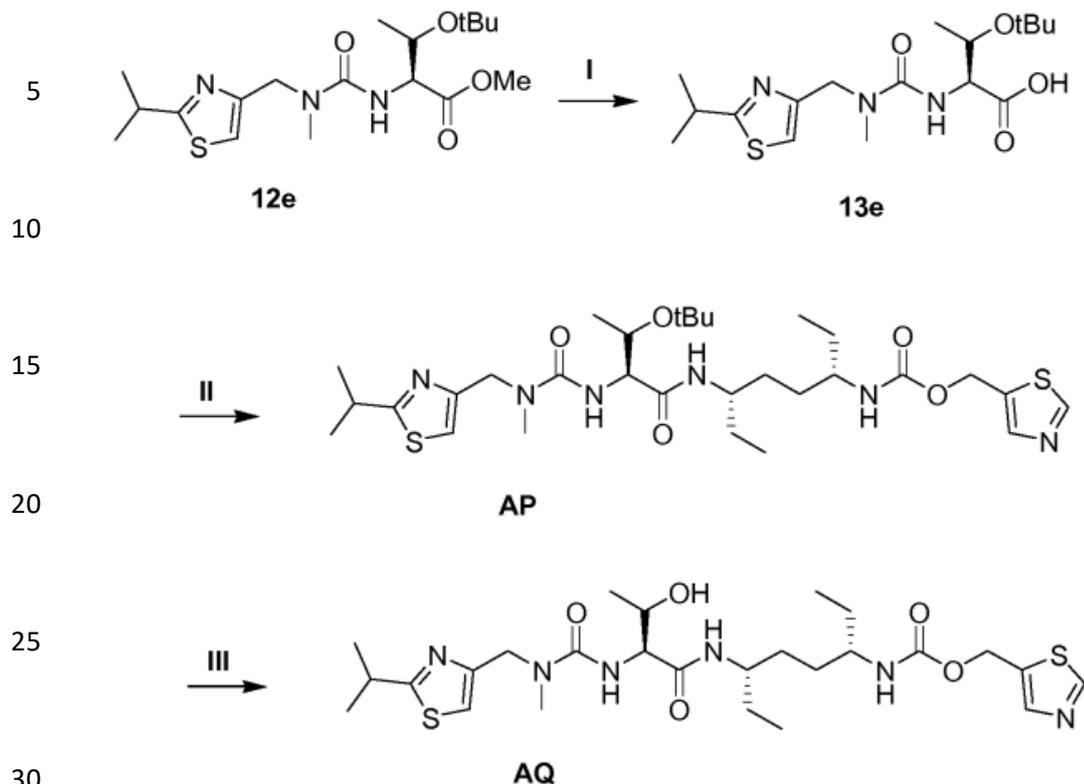
55 El ejemplo **AO** (66 mg, 76%) se preparó siguiendo el mismo procedimiento utilizado para el **AI**, a excepción de que se utilizó el ejemplo **AN** (43 mg, 0.13 mmol) en lugar del **AH**. m/z: 569.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) 5 8.85 (s, 1H); 7.89 (s, 1H); 7.08 (s, 1H); 6.81 (m, 1H); 5.29 (s, 2H); 4.87 (m, 1H); 4.63 (dAB, J=16 Hz, 2H); 4.31 (m, 1H); 4.11 (m, 1H); 3.76 (m, 2H); 3.44 (m, 2H); 3.02 (m, 4H); 1.60-1.20 (m, 14H); 1.00-0.70 (m, 6H).

60

Preparación de los ejemplos AP y AO

Esquema 34

65



I. LiOH, THF/H₂O; **II.** Compuesto 79, HOBt, EDC, DIPEA, THF;
III. a. puro TFA; **b.** NaOH, THF, H₂O

Compuesto 13d

El compuesto **13e** (1,39 g) se preparó siguiendo el mismo procedimiento que se empleó para el compuesto **71**, a excepción de que se utilizó el compuesto **12e** (1.53 g, 3.975 mmol), en lugar del compuesto **70** m/z: 372.0 (M+H)⁺.

Ejemplo AP

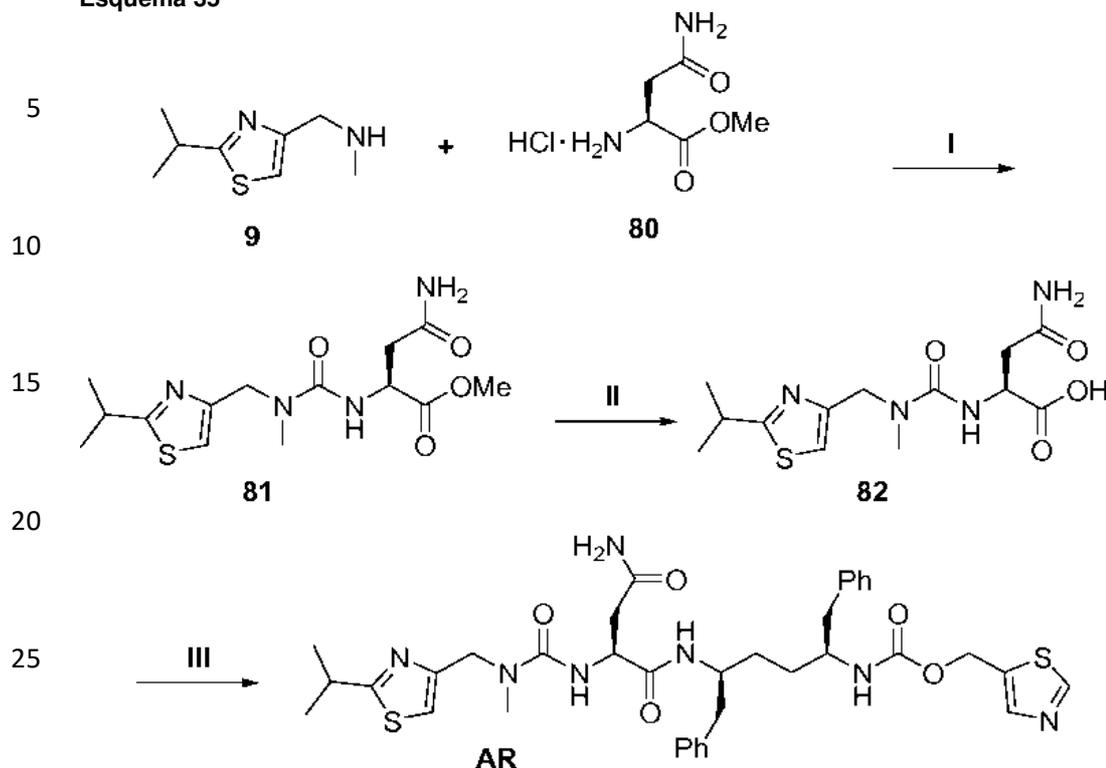
El ejemplo **AP** (87 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento que se empleó para el ejemplo **AH**, a excepción de que se utilizó el compuesto **13e** (71 mg, 0.19 mmol) en lugar del compuesto **71**, y el compuesto **79** (50 mg, 0.18 mmol), en lugar del compuesto **8**. m/z: 639.2 (M+H)⁺.

Compuesto AQ

El ejemplo **AQ** (61 mg, 76%) se preparó siguiendo el mismo procedimiento que se empleó para el **AI**, a excepción de que se utilizó el ejemplo **AP** (87 mg, 0.14 mmol) en lugar del **AH**. m/z: 583.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) 5 158.81 (s, 1H); 7.87 (s, 1H); 7.01 (s, 1H); 6.87 (m, 1H); 6.52 (s, 1H); 5.28 (m, 2H); 4.47 (m, 1H); 4.59, 4.43 (dab, J=16 Hz, 2H); 4.45 (m, 1H); 4.17 (br s, 1H); 3.75 (br s, 1H); 3.52 (br s, 1H); 3.35 (br s, 1H); 3.01 (m, 3H); 2.07 (br s, 1H); 1.60-1.10 (m, 17H); 1.00-0.70 (m, 6H).

Preparación del ejemplo AR

Esquema 35



I. CDI, DIPEA, CH_2Cl_2 ; II. LiOH, THF/ H_2O ;
 III. Compuesto 46, DIPEA, EDC, HOBT, THF

35 Compuesto 80

El compuesto 80 se encuentra disponible comercialmente por el proveedor Chem Impex International, y se utilizó sin someterlo a purificaciones adicionales.

40 Compuesto 81

Se disolvió el compuesto 80 (2.0 g, 11.0 mmol) en CH_2Cl_2 (170 mL) y se le añadió 1,1- carbonildiimidazol (1.78 g, 11.0 mmol), y a continuación se le añadió $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (7.83 mL, 43.8 mmol). La disolución se agitó a 25°C durante 12 horas. Se disolvió el compuesto 9 (1.86 g, 11.0 mmol) en 20 mL de CH_2Cl_2 y se añadió a la mezcla de reacción. La disolución se agitó a 25°C durante 12 horas. Se extrajo el disolvente por vacío, se diluyó el residuo con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. Las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron. La purificación se llevó a cabo por Combiflash® (fase estacionaria: gel de sílice; diluyente: gradiente 66-100% EtOAc/Hexano) obteniéndose el compuesto 81 (0.252 mg), m/z : 343.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

50 Compuesto 82

Se disolvió el compuesto 82 (0.252 g, 0,74 mmol) en THF (4 mL) y se le añadió LiOH acuoso 1M (1.48 mL). La mezcla se agitó a 25°C durante 3 horas. La reacción se enfrió con HCl 1M (2 mL) y la mezcla se rectificó para lograr un valor de pH= 2. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron obteniéndose el compuesto 82 (0.18 g). Este compuesto se utilizó en la siguiente fase sin someterlo a ninguna purificación adicional, m/z : 329.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

60 Ejemplo AR

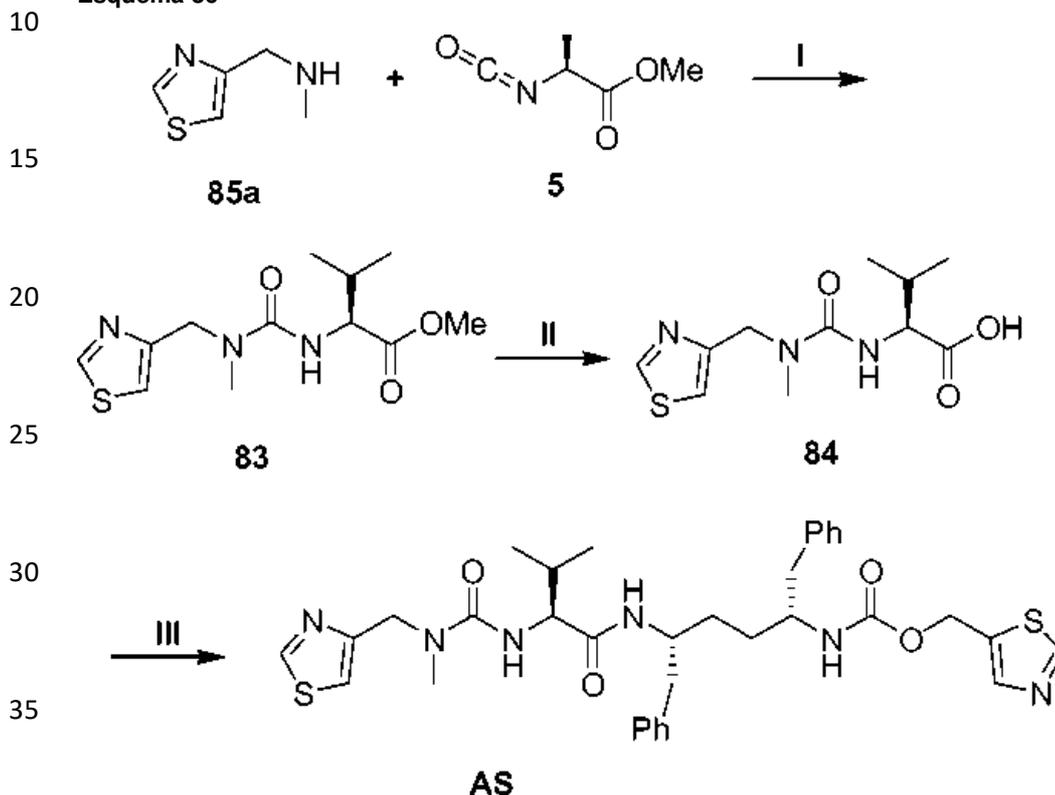
Se disolvió el compuesto 82 (182 mg, 0.55 mmol) en THF (7,15 mL). Se añadió el compuesto 46 (225 mg, 0.55 mmol) y a continuación se le añadió HOBT (112 mg, 0.83mmol), $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (393 μL , 2.20 mmol), y EDC (194 μL , 1.10 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 12 horas. Se extrajo el disolvente por presión reducida. Se diluyó el residuo con acetato de etilo y se lavó seguidamente con una disolución acuosa de Na_2CO_3 saturado, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. Se

llevó a cabo la purificación mediante cromatografía Flash (fase estacionaria: gel de sílice; diluyente: gradiente 5-10% MeOH/CH₂Cl₂), obteniéndose la muestra AR (208 mg, 53%). m/z: 720.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) 5.80 (s, 1H); 7.84 (s, 1H);

7.40-7.00 (m, 10H); 6.97 (s, 1H); 6.83 (m, 1H); 6.65 (br s, 1H); 5.99 (m, 1H); 5.40-5.10 (m, 4H); 4.52 (m, 3H); 4.06 (m, 1H); 3.79 (m, 1H); 3.34 (m, 1H); 2.97 (s, 3H); 2.90-2.60 (m, 5H); 2.50-2.40 (br s, 1H); 1.80-1.20 (m, 10H).

Preparación del ejemplo AS

Esquema 36



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

Compuesto 85a

45 El compuesto **85a** se preparó siguiendo el mismo procedimiento que se empleó para el compuesto **4**, a excepción de que se utilizó 4-clorometiltiazol (adquirido del proveedor TCI America) en lugar del compuesto **3**, y metilamina en lugar de isopropilamina.

Compuesto 83

50 Al compuesto **85a** (0.40 g, 3.12 mmol) en CH₂Cl₂ (9 mL) se le añadió *N,N*-10 diisopropiletilamina (1.04 mL, 5.85 mmol), y a continuación se le añadió el compuesto **5** (280 μL, 1.95 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3,5 horas a 25°C. Se extrajo el disolvente por presión reducida. Se llevó a cabo la purificación por Combiflash® (fase estacionaria: gel de sílice; diluyente: gradiente 90-100% EtOAc/Hexano) obteniéndose el compuesto **83** (0.51 g). m/z: 286.0 (M+H)⁺.

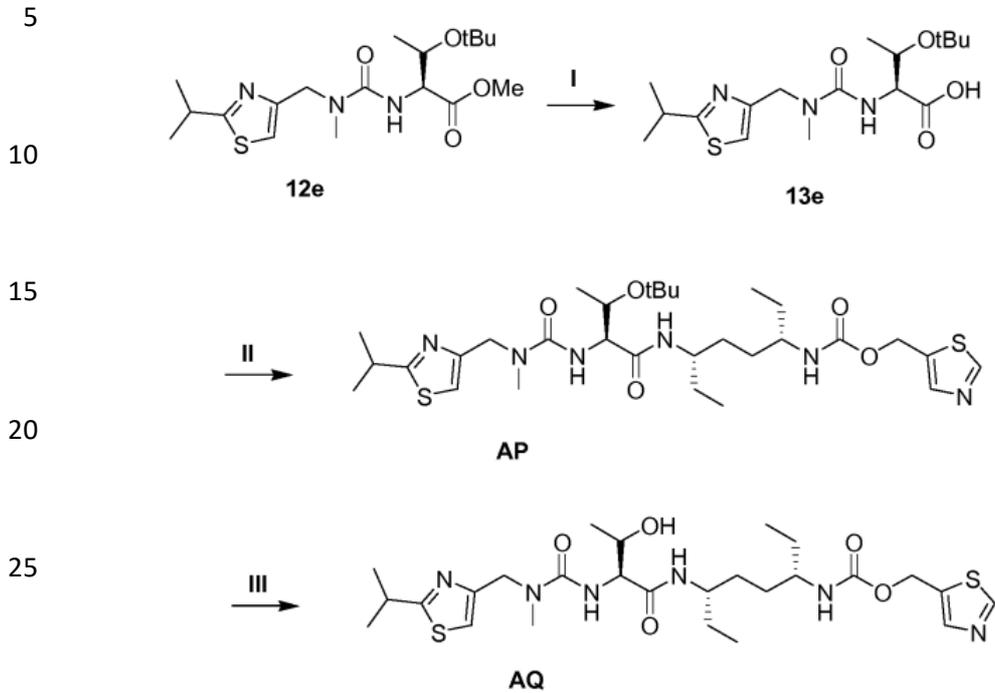
Compuesto 84

60 Se disolvió el compuesto **83** (0.51 g, 1.77 mmol) en THF (10 mL) y se le añadió LiOH acuoso 1M (3.54 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 2 horas. La reacción se enfrió con HCl 1M (4.8 mL) y la mezcla se rectificó para lograr un pH= 2 y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron, obteniéndose el compuesto **84** (0.430 g). Este compuesto se utilizó en la siguiente fase sin someterlo a purificaciones adicionales, m/z: 272.0 (M+H)⁺.

Ejemplo AS

65

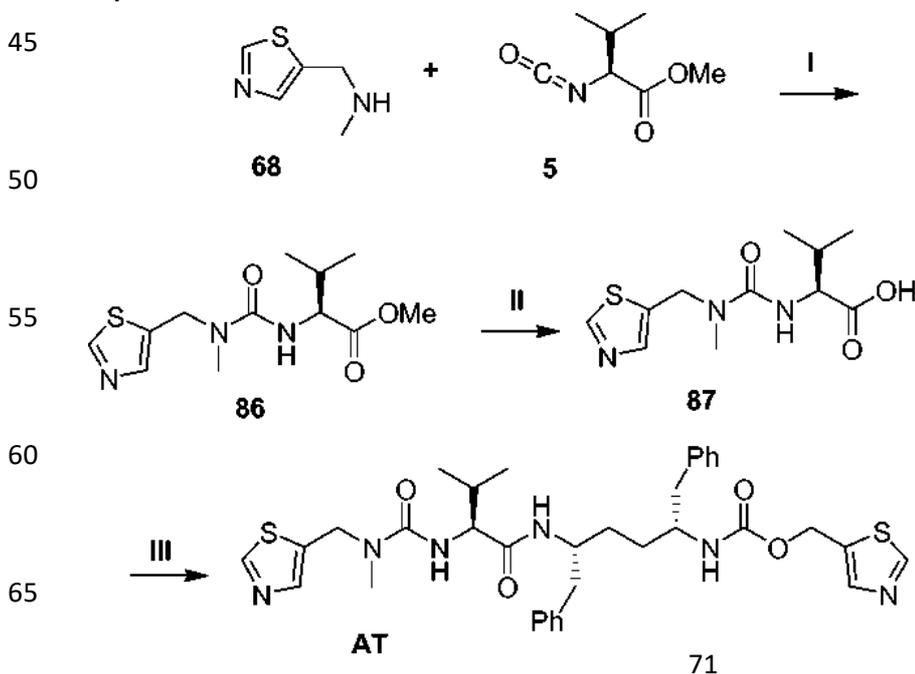
Se disolvió el compuesto 84 (150 mg, 0,55 mmol) en THF (7.15 mL). Se añadió el compuesto 8 (225 mg, 0.55 mmol), y a continuación se le añadió HOBT (112 mg, 0.83 mmol),



(393 μL , 2.20 mmol), y EDC (198 μL , 1.11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 12 horas. Se extrajo el disolvente por presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó seguidamente con una disolución acuosa de Na_2CO_3 saturada, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. Se llevó a cabo la purificación por cromatografía de columna Flash (fase estacionaria: gel de sílice; diluyente: 7% i-PrOH/ CH_2Cl_2) obteniéndose la muestra AS (219 mg, 60%). m/z : 663.1 (M+H)⁺. ^1H NMR (Na_2CO_3) 5 8.87 (s, 1H); 8.76 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.40-7.00 (m, 10H); 6.22 (br s, 1H); 5.73 (br s, 1H); 5.22 (m, 2H); 4.50 (m, 2H); 4.16 (br s, 1H); 4.05 (br s, 1H); 3.75 (m, 1H); 2.93 (s, 3H); 2.90-2.60 (m, 5H); 2.90 (m, 1H); 2.31 (m, 1H); 1.60-1.30 (m, 4H); 1.00-0.80 (m, 6H).

Preparación del ejemplo AT

Esquema 37



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

5

Compuesto 87

El compuesto **87** (386 mg) se preparó a partir del compuesto **86** siguiendo el mismo procedimiento que se empleó en la preparación del compuesto **7** a partir del compuesto **6**, a excepción de que se utilizó el compuesto **68** en vez del compuesto **4**. m/z 286.0 (M+H)⁺

10

Preparación del ejemplo AU

Esquema 38

15

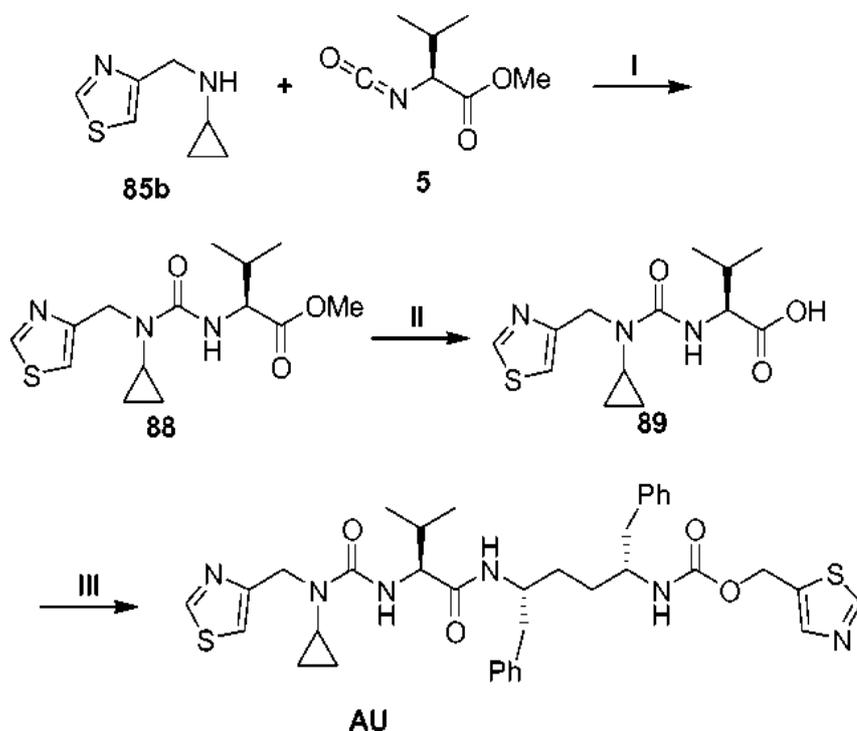
20

25

30

35

40



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

45

Compuesto 85b

El compuesto **85b** se preparó siguiendo el mismo procedimiento que se empleó en la preparación del compuesto **4**, a excepción de que se utilizó el 4 clorometiltiazol (obtenido del proveedor TCI America) en lugar del compuesto **3**.

50

Compuesto 88

El compuesto **88** (341 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento que se empleó en la preparación del compuesto **83**, a excepción de que se utilizó el Compuesto **85b** (300 mg, 1,95 mmol) en lugar del compuesto **68**. m/z: 312.0 (M+H)⁺.

55

Compuesto 89

El compuesto **89** (341 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el compuesto **84**, a excepción de que se utilizó el compuesto **88** (293 mg, 0.99 mmol) en lugar del compuesto **83**. m/z: 298.0 (M+H)⁺.

60

Ejemplo AU

El ejemplo **AU** (226 mg, 64%) se preparó siguiendo el mismo procedimiento que se empleó en la preparación del ejemplo **AS**, a excepción de que se utilizó el Compuesto **89** (150 mg, 0.51 mmol) en lugar del compuesto **84**. m/z:

65

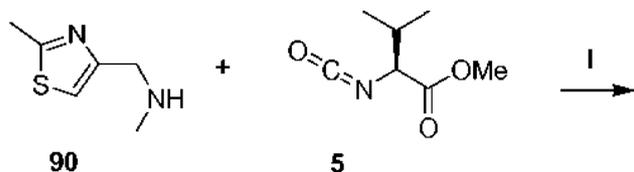
689.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) 5.87 (s, 1H); 8.74 (s, 1H); 7.83 (s, 1H); 7.40-7.00 (m, 10H); 6.21 (m, 1H); 5.73 (m, 1H); 5.29 (m, 1H); 5.17 (m, 2H); 4.88 (d, /=16 Hz, 1H); 4.47 (d, /=16 Hz, 1H); 4.18 (m, 1H); 3.75 (br s, 1H); 2.90-2.60 (m, 6H); 2.51 (br s, 1H); 2.31 (m, 1H); 1.60-1.30 (m, 4H); 1.00-0.80 (m, 10H).

5

Preparación del ejemplo AV

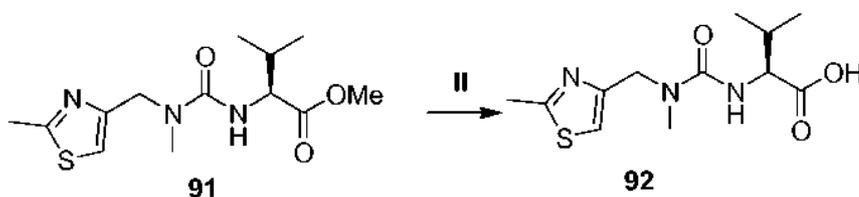
Esquema 39

10



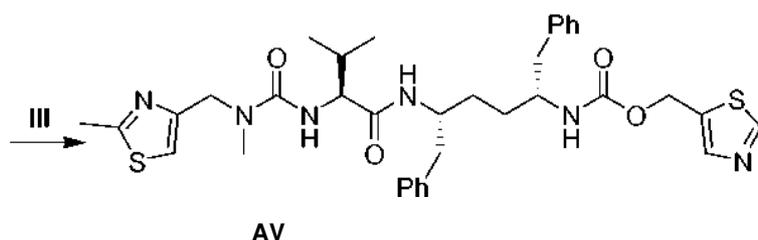
15

20



25

30



35

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

Compuesto 90

40 El compuesto **90** (190 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento que se empleó en la preparación del Compuesto **4**, a excepción de que se utilizó el 4-(clorometil)-2-metilthiazol en lugar del compuesto **3**. m/z 141.1 (M-H)

Compuesto 91

45 El compuesto **91** (400 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento que se empleó en la preparación del compuesto **6** a excepción de que se utilizó el compuesto **90** en lugar del compuesto **4**. m/z 300.0 (M+H)⁺

Compuesto 92

50 El compuesto **92** (188 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el compuesto **7** a excepción de que se utilizó el compuesto **91** en lugar del compuesto **6**. m/z(M-H)-

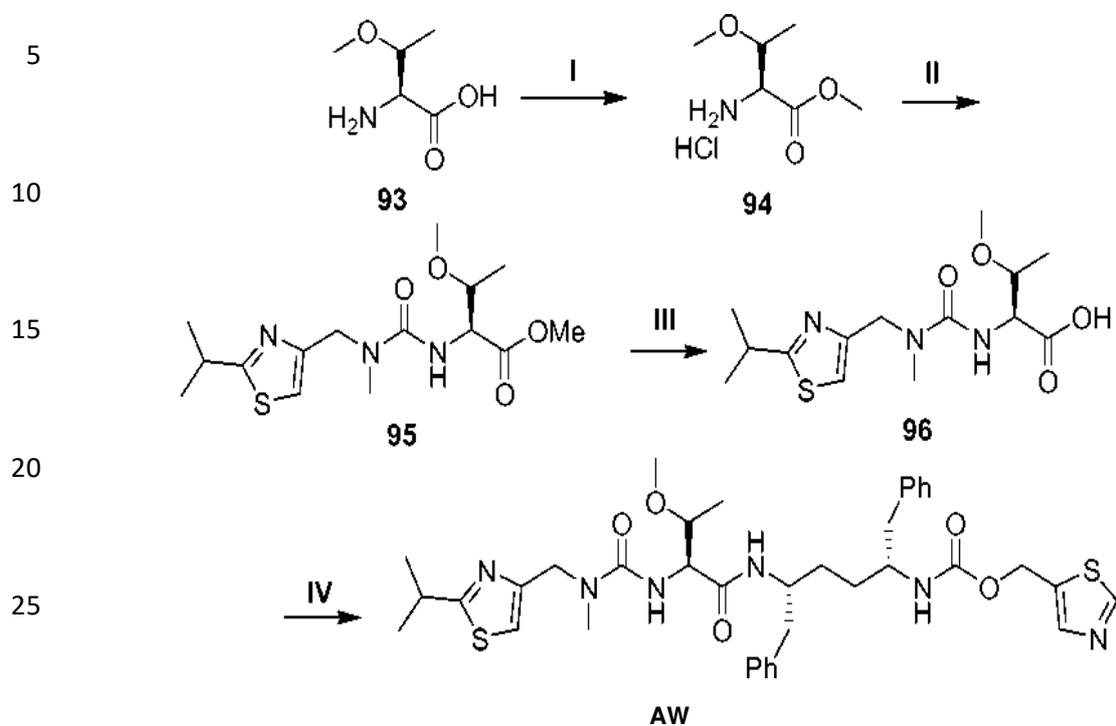
Ejemplo AV

55 El ejemplo **AV** (107 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento que se empleó en la preparación del ejemplo **C**, a excepción de que se utilizó el compuesto **92** en lugar del compuesto **7**. ¹H NMR (CDCl₃) 5.876 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.27-7.07 (m, 10H), 6.93 (s, 1H), 6.25 (m, 2H), 5.39 (m, 1H), 5.19 (m, 2H), 4.37-4.32 (m, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.81 (br s, 1H), 2.83 (m, 4H), 2.65 (br s, 7H), 2.28-2.22 (m, 1H), 1.51-1.37 (m, 4H), 0.82 (m, 6H): m/z 1067.2 (M+H)⁺

Preparación del ejemplo AW

Esquema 40

65



I. $\text{SOCl}_2/\text{MeOH}$; II. DIPEA, CH_2Cl_2 ; III. LiOH, THF/ H_2O ;
IV. Compuesto 8, HOBT, EDC, IPEA, THF

35 Compuesto 93

El compuesto 93 está disponible comercialmente por el proveedor TCI, y se utilizó sin someterlo a purificaciones adicionales.

40 Compuesto 94

A una disolución del compuesto 93 (500 mg, 3.76 mmol) en metanol (20 mL) se le añade cloruro de tionilo (0.5 mL, 6.6 mmol) gota a gota. La mezcla fue agitada a 60°C durante 20 minutos y se concentró por vacío, obteniéndose el compuesto 94.

45 Compuesto 95

A una disolución agitada del compuesto 94 (3.7 mmol) y diisopropiletilamina (1.4 mL, 8.3 mmol) en diclorometano (50 mL) se le añade 1,1-carbonildiimidazol (CDI) (609 mg, 3.7 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas. Se añadió el compuesto 9 y se agitó la mezcla durante otras 12 horas más. Se concentró y se purificó mediante cromatografía Flash (0-100%:EtOAc/hexano), obteniéndose el compuesto 95 (100 mg), m/z 344.3 ($\text{M}+\text{H}^+$)

50 Compuesto 96

55 El compuesto 96 (39 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento que se empleó en la preparación del compuesto 7 a excepción de que se utilizó el compuesto 95 en lugar del compuesto 6. m/z 328.3 ($\text{M}-\text{H}$)

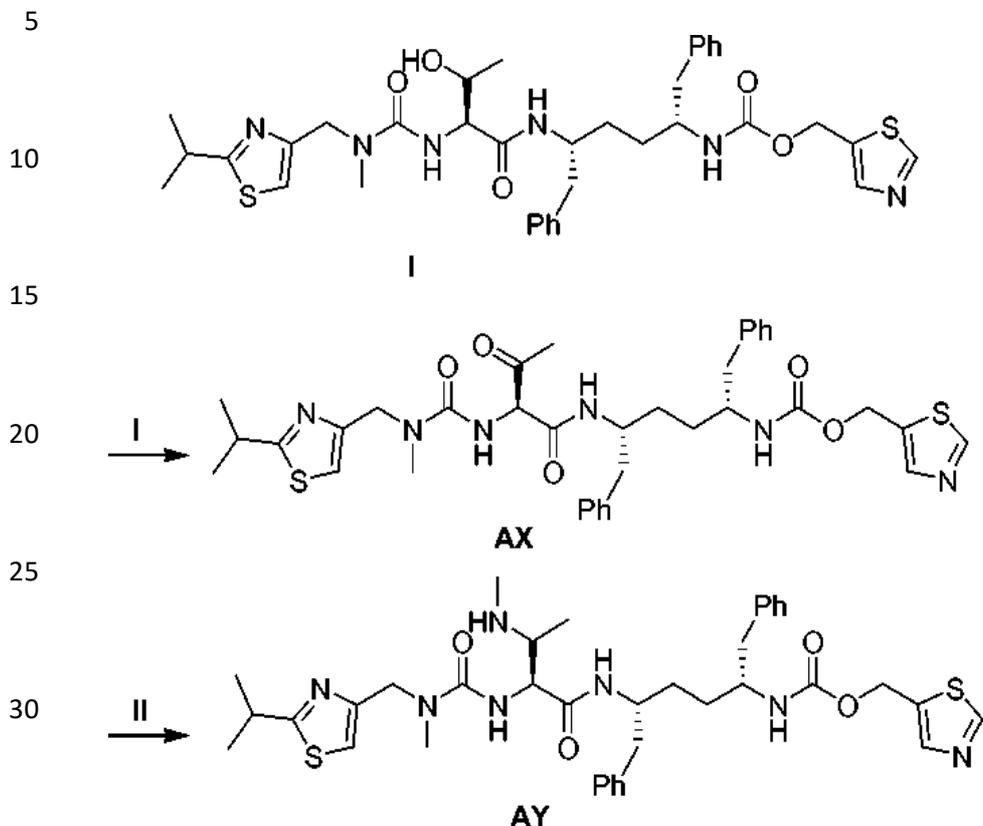
Ejemplo AW

60 El ejemplo AW (107 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el ejemplo C, a excepción de que se utilizó el compuesto 96 en lugar del compuesto 7. ^1H NMR (CDCl_3) 5.8.79 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.27-7.09 (m, 10H), 6.95 (s, 1H), 6.23 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.22 (s, 3H), 4.45 (m, 2H), 4.35-4.0 (m, 3H), 3.8 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.21 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.8-2.6 (m, 4H), 2.0-1.4 (m, 4H), 1.25 (m, 4H), 1.05 (m, 4H): m/z 721.3 ($\text{M}+\text{H}^+$)

65

Preparación de los ejemplos AX y AY

Esquema 41



I. DMSO, Et₃N, SO₃ piridina:

II. NaBH(OAc)₃, AcOH, metilamina/MeOH

Ejemplo AX

40

A una disolución del ejemplo I (650 mg, 1.00 mmol) en DMSO (3.5 mL) se le añadió trietilamina (0.5 mL). La mezcla fue agitada durante 30 minutos, se añadió N-sulfonato de piridinio a la mezcla a 5°C y se agitó otros 60 minutos. La mezcla se vertió sobre agua helada, y se agitó durante 30 minutos. A continuación se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, NaHCO₃ saturado, y salmuera. Se concentró posteriormente, obteniéndose el ejemplo **AX**. m/z 705.2 (M+H)⁺

45

Ejemplo AY

50

A una disolución agitada del ejemplo **AX** (70 mg, 0.099 mmol) y metilamina (1.5 mL, 2M) en MeOH (1.5 mL) se le añadió AcOH (119 mg, 1.99 mmol). La mezcla fue agitada durante 2 horas, se le añadió NaBH(OAc)₃ (94 mg), y se agitó otras dos horas. Se concentró y se purificó mediante cromatografía HPLC obteniéndose el ejemplo **AY** (30 mg). ¹H NMR (CDCl₃) 5 8.79 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.27-7.09 (m, 10H), 6.95 (s, 1H), 6.23 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.35-4.0 (m, 4H), 3.8 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.8-2.6 (m, 4H), 2.0-1.4 (m, 4H), 1.25 (m, 4H), 1.05 (m, 4H): m/z 720.3 (M+H)⁺

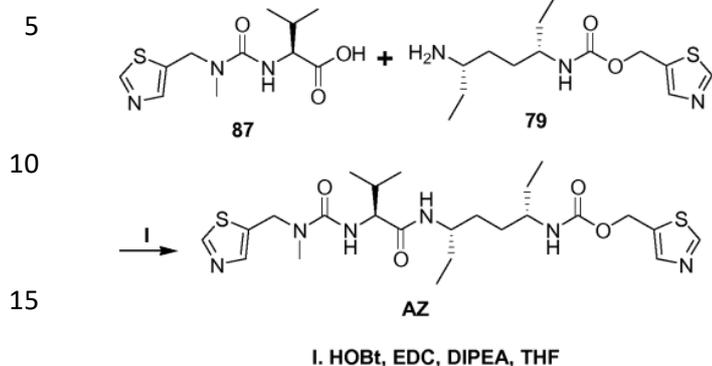
55

Preparación del ejemplo AZ

60

65

Esquema 42



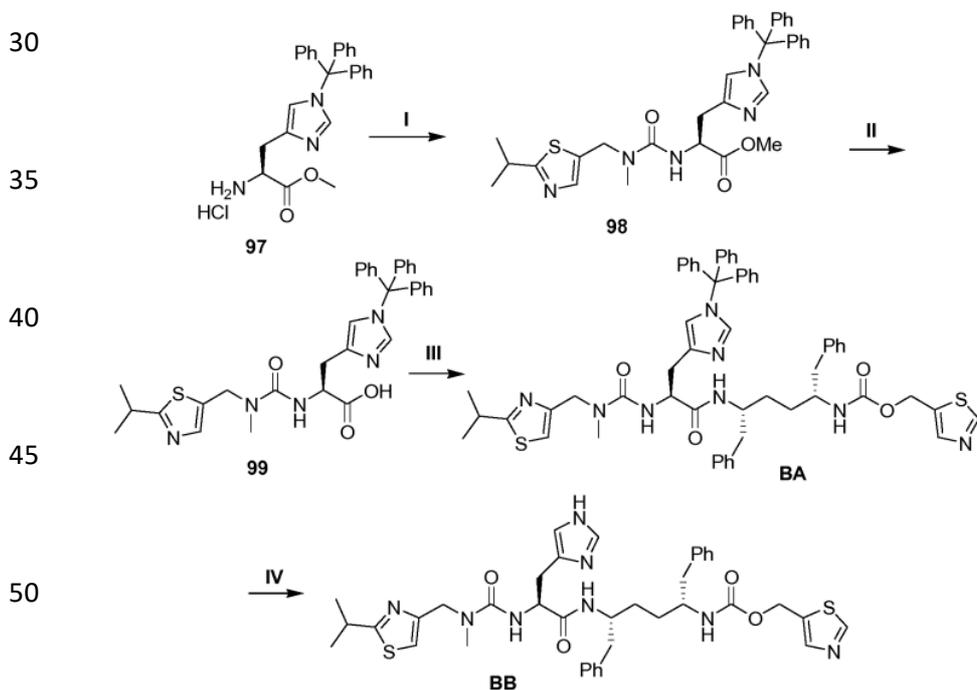
Ejemplo AZ

20

25

El compuesto **AZ** (61 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento que el empleado para el ejemplo **C**, a excepción de que se empleó el compuesto **87** en lugar del compuesto **7** y el compuesto **79** en lugar del compuesto **8**. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 5.877 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.23 (d, 1H), 5.28-5.24 (m, 2H), 4.85 (d, 1H), 4.71-4.57 (m, 2H), 4.08-4.03 (m, 1H), 3.78 (br s, 1H), 3.51 (br s, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.33 (br s, 1H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.49-1.33 (m, 8H), 0.93-0.80 (m, 12 H): m/z 539.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Preparación de los ejemplos BA y BB Esquema 43



I. a. CDI/ $i\text{Pr}_2\text{NEt}$; b. Compuesto 9; II.a. NaOH/THF/ H_2O ; b. HCl;

III. Compuesto 8 /EDC/HOBt, IPEA, THF; IV. Et_3SiH , TFA

60 Compuesto 97

El compuesto 97 se encuentra disponible comercialmente por el proveedor TCI, y se utilizó directamente.

65 Compuesto 98

A una disolución agitada del compuesto 97 (1 g, 2.2 mmol) y de diisopropiletilamina (1.6 mL, 8.9 mmol) en diclorometano (26 mL) se le añadió CDI (362 mg, 2.2 mmol). La mezcla fue agitada durante 12 horas, se le añadió el compuesto 9, y se agitó otras 12 horas más. Se concentró y se purificó por cromatografía Flash (0-8%: MeOH/DCM) obteniéndose el compuesto 98 (1.2 g). m/z 608.1 (M+H)⁺

5

Compuesto 99

El compuesto 99 (1.2 g) se preparó siguiendo el mismo procedimiento que el que se empleó en la preparación del compuesto 67, a excepción de que se utilizó el compuesto 98 en lugar del compuesto 66. m/z 592.2 (M-H)⁻

10

Ejemplo BA

El ejemplo BA (111 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento que el que se empleó en la preparación del ejemplo C, a excepción de que se utilizó el compuesto 99 en lugar del compuesto 7. m/z 986.1 (M+H)⁺

15

Ejemplo BB

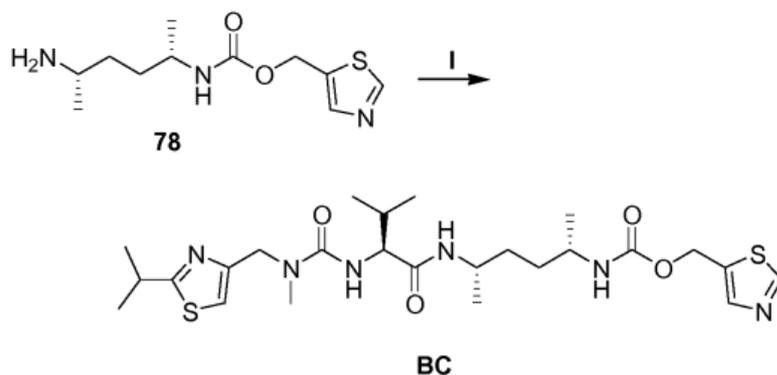
A una disolución agitada del ejemplo BA (111 mg, 0,113 mmol) y TFA (1.4mL) se le añadió Et₃SiH (0,1 mL). La mezcla fue agitada durante 60 minutos, luego se concentró y se separó con EtOAc y NaHCO₃ saturado, a continuación se llevó a cabo la extracción con EtOAc (2X) y el secado sobre Na₂SO₄. Se concentró y se purificó por cromatografía Flash (0-15%: MeOH/DCM), obteniéndose el ejemplo BB (50 mg). ¹H-NMR (CDCl₃) 5#8.75 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.22-7.12 (m, 9H), 6.99- 6.96 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.71 (m, 2H), 5.51 (br s, 1 H), 5.17 (m, 2H), 4.57-4.52 (m, 1H), 4.39-4.35 (m, 2 H), 4.07 (m, 1 H), 3.74 (br s 1 H), 3.28-3.19 (m, 1H), 3.09-2.76 (m, 6 H), 3.65-2.58 (m, 3 H), 1.49 (m, 2 H), 1.36-1.20 (m, 8 H); m/z 743.2 (M+H)⁺

25

Preparación del ejemplo BC

Esquema 44

30



35

40

45

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

Ejemplo BC

El ejemplo BC (95 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento que el que se empleó en la preparación del ejemplo C, a excepción de que se utilizó el Compuesto 29 en lugar del compuesto 7, y el compuesto 78 en lugar del compuesto 8. ¹H NMR (CDCl₃) 5 8.75 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.28 (d, 1H), 6.18 (m, 1H), 5.26-5.21 (m, 3H), 4.47-4.30 5(m, 2H), 4.11-4.00 (m, 1H), 3.91 (br s, 1H), 3.59 (br s, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.97-2.90 (m, 3H), 2.26-2.19 (m, 1H), 1.39-1.24 (m, 10H), 1.09-1.01 (m, 6 H), 0.94-0.86 (m, 6 H): m/z 553.1 (M+H)⁺

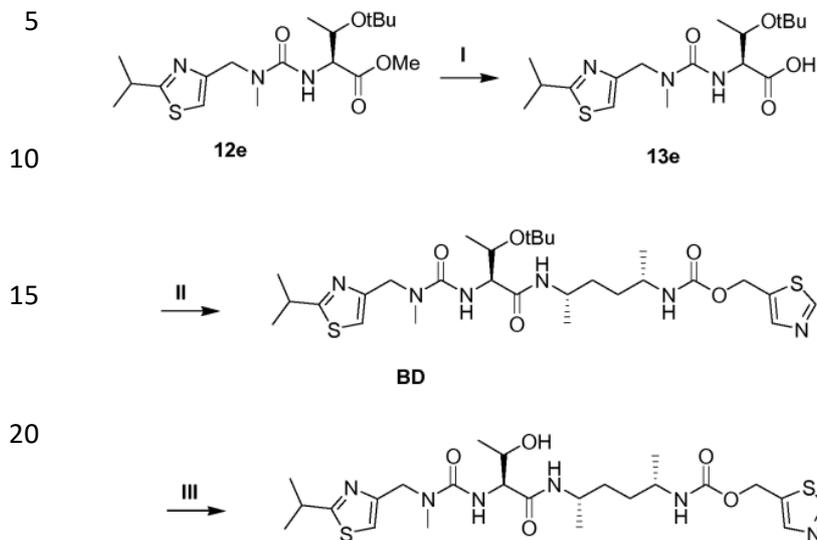
55

Preparación de los ejemplos BD y BE

60

65

Esquema 45



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

Ejemplo BD

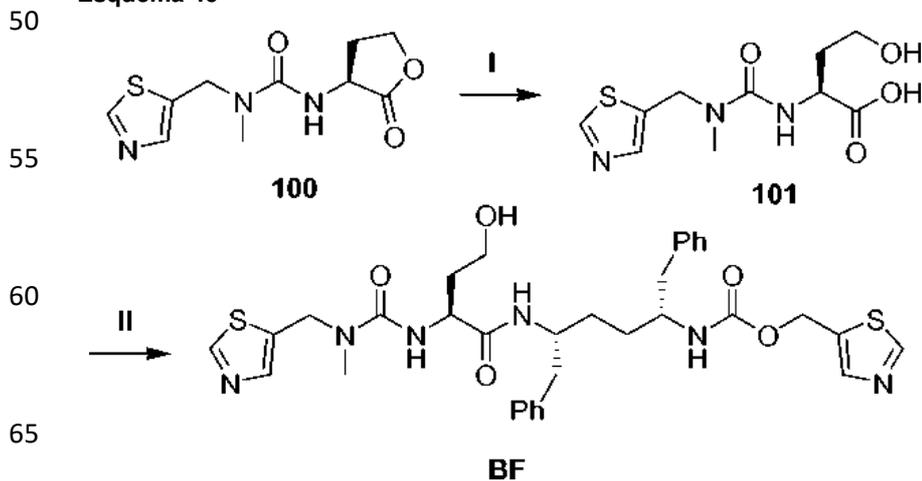
El ejemplo **BD** (148 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento que el que se utilizó en la preparación del ejemplo **C**, a excepción de que se utilizó el compuesto **13e** en lugar del compuesto **7**, y el compuesto **78** en lugar de la amina **8**. m/z 611.1 (M+H)⁺

Ejemplo BE

Se disolvió el ejemplo **BD** (148 mg, 0,242 mmol) en TFA (3 mL) y se agitó a 25 °C durante 3 horas. El disolvente se extrajo por presión reducida y el residuo se diluyó con THF (3 mL) y se añadió NaOH acuoso 2N hasta un pH =10. La mezcla se agitó durante 20 minutos y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron seguidamente con agua y salmuera, y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. Se llevó a cabo la purificación por cromatografía Flash (0-10% MeOH/CTTCh), obteniéndose el ejemplo **BE** (109 mg). ¹H NMR (CDCl₃) 5.8.75 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.97-6.94 (d, 1 H), 6.90 (s, 1H), 6.32 (br s, 1 H), 5.26-5.22 (m, 2H), 5.12 10(d, 1H), 4.51-4.39 (m, 3H), 4.25-4.22 (m, 2 H), 3.87 (br s, 1H), 3.62 (br s, 1 H), 3.27-3.18 (m, 1 H), 2.94 (s, 3 H), 1.41-1.31 (m, 10 H), 1.13-1.00 (m, 9 H). m/z: 555.1 (M+H)⁺.

Preparación del ejemplo BF

Esquema 46



I. LiOH, THF/H₂O; II. Compuesto 8, HOBt, EDC, DIPEA, THFCompuesto 100

- 5 El compuesto 100 se preparó utilizando el mismo método que el que se empleó para preparar el compuesto 122, a excepción de que el compuesto 9 fue sustituido por el compuesto 68 (consultar el ejemplo 70).

Compuesto 101

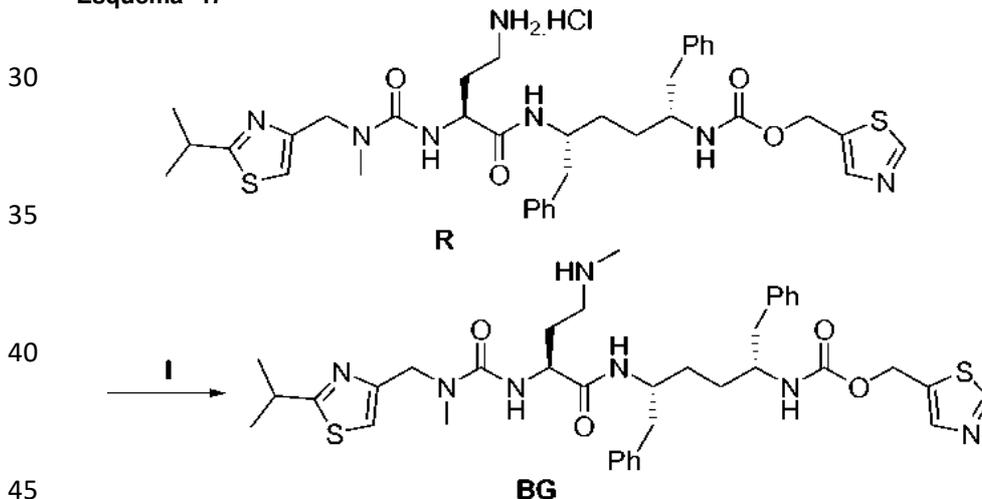
- 10 Se disolvió el compuesto **100** (108 mg, 0.423 mmol) en THF (2 mL), a continuación se añadió 847 µl de LiOH/EtO 1M. Después de agitar toda la noche, se añadieron 843 µl de HCl 1N. Se concentró, obteniéndose el compuesto **101**.

Ejemplo BF

- 15 El ejemplo **BF** (24 mg) se preparó utilizando el mismo procedimiento que el que se empleó para preparar el ejemplo **C**, a excepción de que se utilizó el compuesto **101** en vez del compuesto **7**. ¹H NMR (CDCl₃) 5 8.77 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.27-7.10 (m, 10H), 6.55-6.52 (d, 1H), 5.84 (d, 1H), 5.21-5.19 (m, 3H), 4.77-4.53 (m, 2H), 4.39 (br s, 1H), 4.11-3.99 (m, 2H), 3.81 (br s, 1H), 3.58 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.81-1.72 (m, 5H), 2.04 (m, 1H),
20 1.85 (m, 1H), 1.66-1.37 (m, 6H): m/z 665.2 (M+H)⁺

Preparación del ejemplo BG

25

Esquema 47**I. Etiltrifluoroacetato, mel, Cs₂CO₃, THF**Ejemplo BG

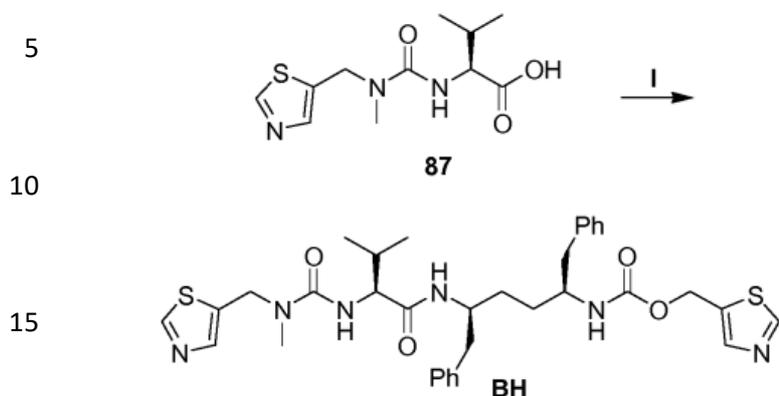
- 50 El ejemplo **R** (102 mg, 0.137 mmol) se disolvió en THF (2 mL), a continuación se añadieron 2 mL de etiltrifluoroacetato. Después 1.3 eq de Mel y un exceso de Cs₂CO₃. Tras agitar durante un día, la muestra se separó con EtOAc y Na₂CO₃ saturado, se extrajo con EtOAc (2X), y se secó sobre Na₂SO₄. Se llevó a cabo la purificación por
55 cromatografía Flash (0-20% MeOH/CH₂Cl₂), obteniéndose el ejemplo **BG** (6.5 mg). ¹H NMR (CD₃OD) 5 9.94 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.30-7.10 (m, 10H), 5.29, 5.17 (d 2H), 4.72 (s, 3H), 4.29 (m, 1H), 4.15 (br s, 1H), 3.83 (br s, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.93 (m, 2H), 2.82-2.70 (m, 4H), 2.68-2.58 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.70-1.40 (m, 10H). m/z: 720.2 (M+H)⁺.

Preparación del ejemplo BH

60

65

Esquema 48



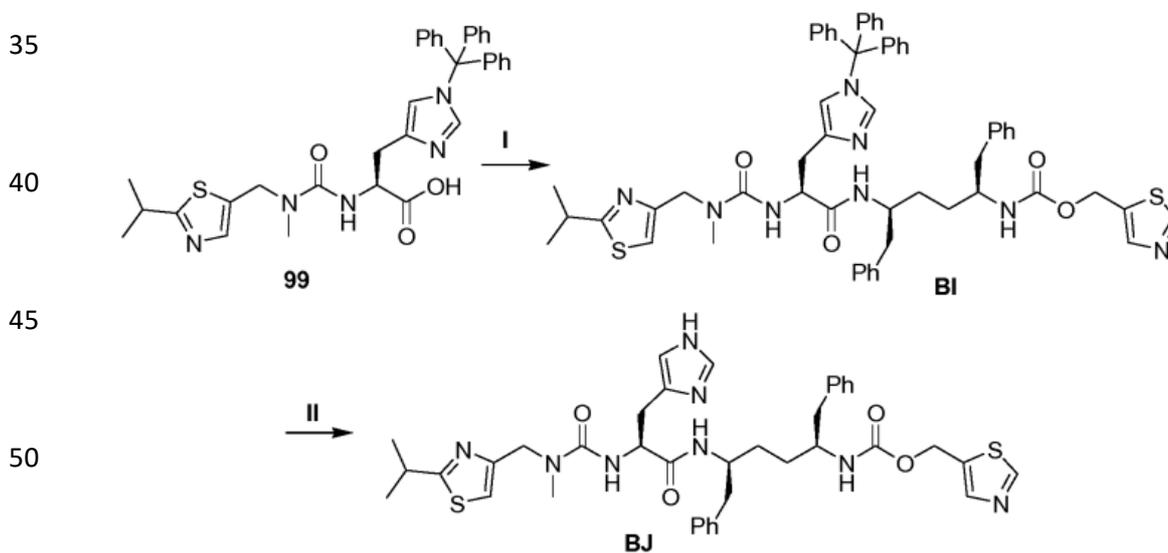
20 **I. amina 59, HOBt, EDC, DIPEA, THF**

Ejemplo BH

25 El ejemplo **BH** (78 mg) se preparó utilizando el mismo procedimiento que el que se empleó para preparar el ejemplo **C**, a excepción de que se empleó el compuesto **87** en lugar del compuesto **7**, y el compuesto **46** en lugar del compuesto **8**. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 5 8.73 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.18-7.09 (m, 10H), 6.26 (m, 1H), 5.76 (m, 1H), 5.22-5.18 (m, 4H), 4.71-4.65 (d, 1H), 4.46-4.40 (d, 1H), 4.11-4.04 (m, 2H), 3.81 (br s, 1H), 3.14 (br s, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.76-2.52 (m, 4H), 1.88 (m, 1H), 1.51-1.37 (m, 2H), 0.73-0.69 (m, 6 H) m/z 663.2 (M+H) $^+$

30 Preparación de los ejemplos BI y BT

Esquema 49



I. Compuesto 46/EDC/HOBt, IPEA, THF:

II. Et₃SiH, TFA

Ejemplo BI

60 El ejemplo **BI** (1.78 g) se preparó utilizando el mismo procedimiento que el que se empleó para preparar el ejemplo **C**, a excepción de que se utilizó el compuesto **99** en vez del compuesto **7**, y el compuesto **46** en lugar del compuesto **8**. m/z 986.1 (M+H) $^+$

Ejemplo BJ

65

El ejemplo **BJ** (728 mg) se preparó utilizando el mismo procedimiento que el que se empleó para preparar el ejemplo **BB**, a excepción de que se utilizó el ejemplo **BI** en lugar del ejemplo **BA**. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.75 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.22-7.12 (m, 9H), 6.99- 6.96 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.71 (m, 2H), 5.51 (br s, 1 H), 5.17 (m, 2H), 4.57-4.52 (m, 1 H), 4.39-4.35 (m, 2 H), 4.07 (m, 1 H), 3.74 (br s 1 H), 3.28-3.19 (m, 1H), 3.09-2.76 (m, 6 H), 3.65-2.58 (m, 3 H), 1.49 (m, 2 H), 1.36-1.20 (m, 8 H); m/z 743.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

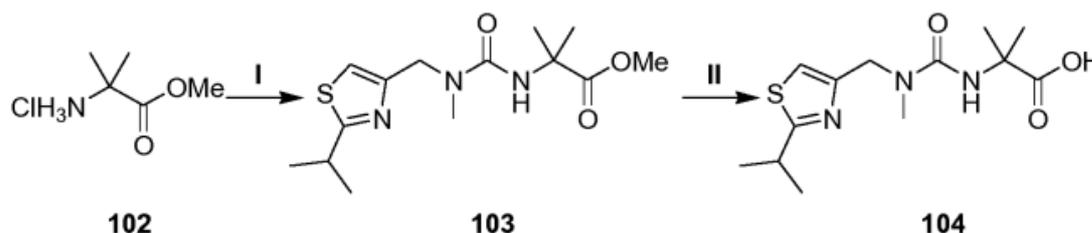
Preparación de los compuestos 104-115

Esquema 50

10

15

20



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

25 Compuesto 102

El compuesto **102** se encuentra disponible comercialmente por el proveedor Aldrich Chemical Co., y se empleó sin someterlo a ninguna purificación adicional.

30 Compuesto 103

El compuesto **102** (5,5 mmol) se suspendió en MeCN (55 mL) y se añadió DIPEA (8.25 mmol). Se diluyó carbonildiimidazol (5,5 mmol) en MeCN (20 mL) y la disolución se añadió lentamente a la mezcla de reacción unos 45 minutos. A la mezcla obtenida se la dejó madurar toda la noche. El compuesto 9 (5.5 mmol) se diluyó en MeCN (10 mL) y fue tratado con DIPEA (8.25 mmol) antes de ser añadido a la mezcla de reacción, la cual se había dejado madurar toda la noche. Los volátiles se extrajeron por vacío y el residuo se incorporó al EtOAc (50 mL) y se lavó con HCl 1M (50 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 50 mL). Las fases orgánicas mezcladas se lavaron con Na_2CO_3 saturado hasta lograr que su pH fuera de 8. Se lavaron con salmuera (30 mL) y a continuación se secaron sobre MgSO_4 anhidro. Después se concentraron por vacío y el residuo se purificó con SiO_2 (0-65% EtOAc/hex) obteniéndose 0,340 g (20%) del compuesto **103** en forma de sólido blanco y amorfo (m/z 314.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$).

45 Compuesto 104

El compuesto **103** (1,1 mmol) se diluyó en THE (5 mL) y se trató con LiOH 1M recién preparado (2.2 mmol). La reacción bifásica fue agitada enérgicamente durante 2 horas antes de ser enfriada con HCl 1 M (3 mmol). La reacción se extrajo con EtOAc (5 X 15 mL) y los orgánicos mezclados se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron, obteniéndose 0.282 g (86%) del compuesto **104** como un polvo blanco y amorfo que se utilizó previas purificaciones adicionales $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): 7.06 (s, 1H); 4.37 (s, 1H); 3.28 (p, $J = 6.9$ Hz, 1H); 3.00 (s, 3H); 1.62 (s, 6H); 1.39 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H).

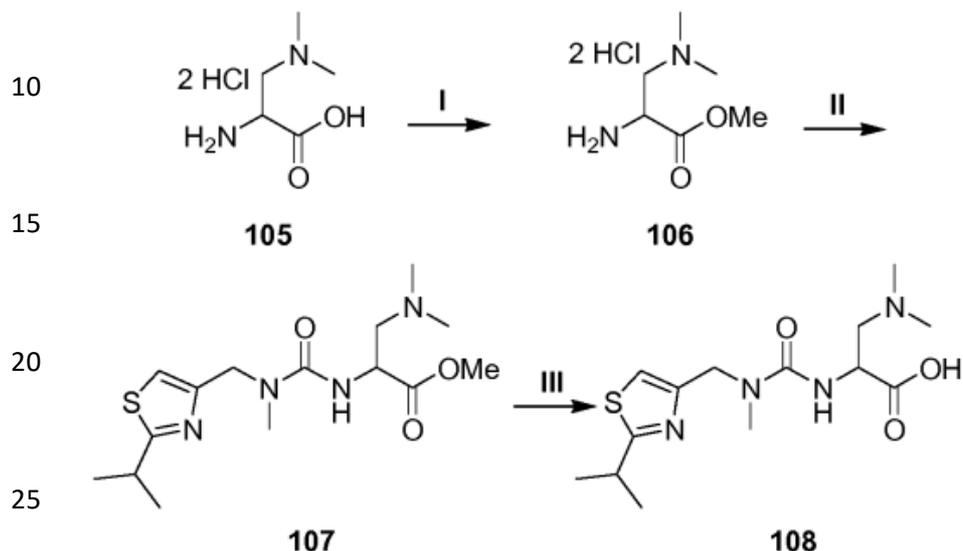
55

60

65

5

Esquema 51



30 I. HCl, MeOH; II. a. CDI, DIPEA, MeCN; b. Compuesto 9, MeCN. III. 1M LiOH, THF.

Compuesto 105

35 El compuesto 105 se encuentra disponible comercialmente por el proveedor Aldrich Chemical Co., y se utilizó sin ser sometido a ninguna purificación adicional.

Compuesto 106

40 El compuesto racémico **105** (12.2 mmol) se diluyó en MeOH (100 mL). Se añadió una disolución de HCl/dioxano (4M, 25 mmol), la cuál se reflujo durante la noche. Los volátiles se extrajeron por vacío para dar lugar a 2.60 g (97%) del compuesto **106** como una mezcla racémica. Este sólido blanco y espumoso se utilizó sin someterlo a purificaciones adicionales (m/z 147.0 (M+H)⁺).

Compuesto 107

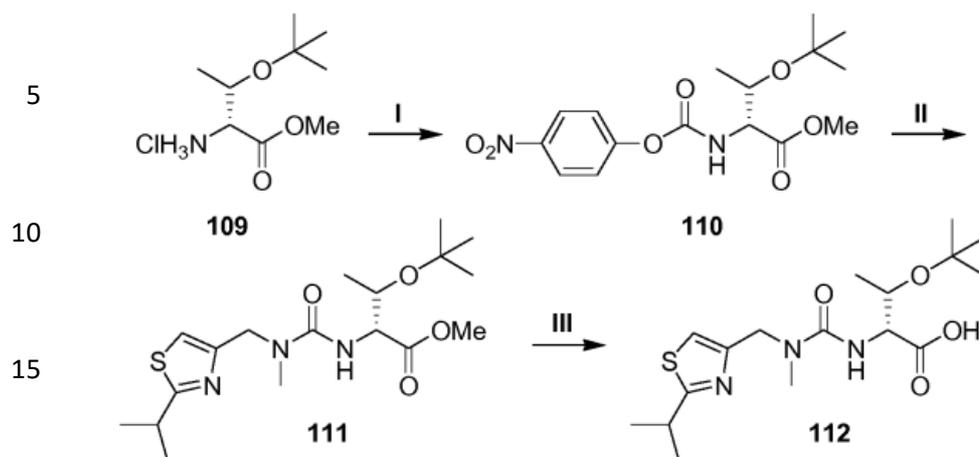
45 El compuesto **106** (5 mmol) se diluyó en MeCN (65 mL) y se trató con DIPEA (25 mmol). La disolución que se obtuvo se añadió lentamente mediante un embudo adicional a una disolución de CDI (5 mmol) en MeCN (30 mL) y se dejó madurar toda la noche. Se añadió el compuesto 9 (5 mmol) y DIPEA (3 mmol) a la disolución de reacción dejándose madurar durante la noche. Los volátiles se extrajeron por vacío y el residuo fue incorporado al EtOAc y al Na₂CO₃ saturado (30 mL de cada uno). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 25 mL) y las fases orgánicas mezcladas se lavaron con salmuera (50 mL) y se secaron sobre MgSO₄ anhidro. Tras la concentración por vacío, se llevó a cabo la purificación mediante cromatografía por columna sobre SiO₂ (0-10% MeOH/DCM), obteniéndose 0,36 g (21%) del compuesto racémico **107** como un aceite amarillo (m/z 343.1 (M+H)⁺).

Compuesto 108

55 El compuesto **107** (1,05 mmol) se incorporó al THF (5 mL) y se trató con una disolución de LiOH 1M (2.1 mmol). La disolución se agitó enérgicamente durante 2 horas y se enfrió con HCl 1M (2.1 mmol). Los volátiles se extrajeron por vacío, y el aceite que se obtuvo se azeotropizó con tolueno hasta un rendimiento cuantitativo del compuesto racémico **108** obtenido como un sólido blanco y amorfo, que se utilizó sin someterlo a purificaciones adicionales. (m/z 329.1 (M+H)⁺).

65

Esquema 52



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

Compuesto 109

25 El compuesto **109** se encuentra disponible comercialmente por el proveedor Bachem, y se utilizó directamente.

Compuesto 110

30 El compuesto **109** (4,1 mmol) se diluyó en DCM (5 mL) y fue tratado con N-metilmorfolina (8.2 mmol). Esta disolución se añadió lentamente a una disolución de DCM (5 mL) de 4-nitrofenil clorofornato (4.1 mmol) a 0 °C. Después, la reacción se dejó templar a temperatura ambiente durante la noche. Los volátiles se extrajeron por vacío y el residuo se incorporó al EtOAc y al Na_2CO_3 saturado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 10 mL) y los orgánicos mezclados se lavaron con salmuera (30 mL) previamente a secarse sobre Na_2SO_4 anhidro. A continuación se concentran por vacío y el residuo se purifica por cromatografía de columna sobre SiO_2 (0-25% EtOAc/Hex), obteniéndose 0,75 g (51%) del compuesto **110** en forma de sólido blanco y amorfo (m/z 354.8 (M+H)⁺).

35

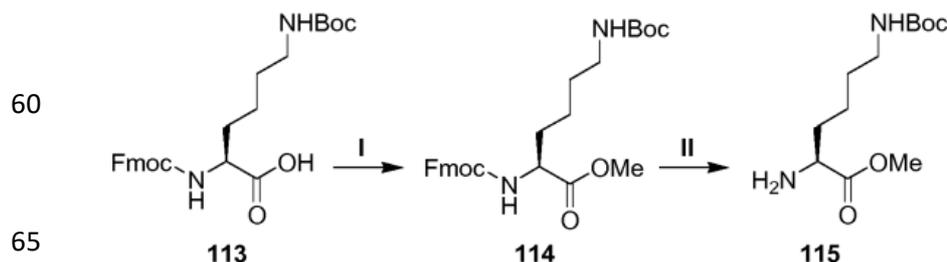
Compuesto 111

40 El compuesto **110** (1,1 mmol) se diluyó en THF (3.5 mL); por otra parte el compuesto **9** (1.4 mmol) se diluyó en THF (3 mL) y fue tratado con Et_3N (2.8 mmol) y se transfirió a la disolución de la reacción. Se añadió DMAP (0.11 mmol) y la reacción fue calentada a 70 °C durante 2 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió EtOAc (10 mL) y Na_2CO_3 saturado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 10 mL) y los orgánicos mezclados se lavaron con Na_2CO_3 saturado, agua y salmuera (15 mL de cada uno). Tras secar sobre MgSO_4 anhidro, los volátiles se extrajeron por vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre SiO_2 (0-50%EA/hex), obteniéndose 0.346 g (82%) del compuesto **111** (m/z 386.0 (M+H)⁺).

45

Compuesto 112

50 El Compuesto **111** (0,88 mmol) se incorporó al THF (4 mL) y fue tratado con LiOH recién preparado 1M (1.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó enérgicamente durante 1,5 horas y se enfrió con HCl 1M (2.5 mmol). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 X 10 mL), y los orgánicos mezclados se lavaron con salmuera (30 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Se concentró por vacío, obteniéndose 0.300 g (92%) del compuesto **112** como una película incolora que se utilizó sin someterlo a ninguna purificación adicional. (m/z 372.0 (M+H)⁺).

55 **Esquema 53**

I. TMSCHN₂, THF/MeOH; II. piperidina, DMF5 Compuesto 113

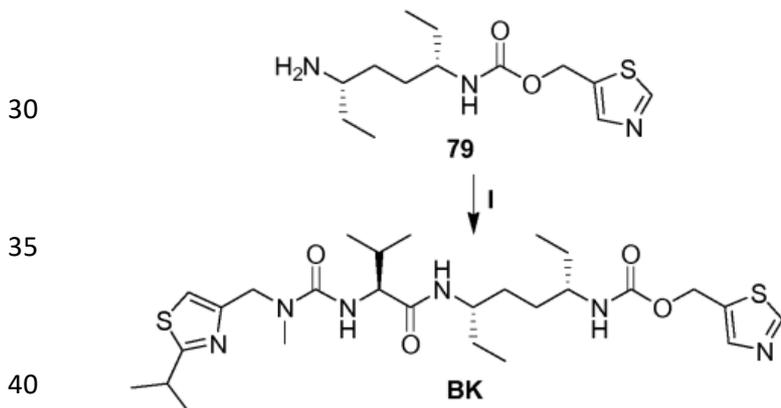
El compuesto 113 se encuentra disponible comercialmente por el proveedor Chem-Impex y se utilizó sin someterlo a ninguna purificación adicional.

10 Compuesto 114

El compuesto 113 (3,2 mmol) fue diluido en THF (15 mL). Se añadió TMSCHN₂ (3.2 5 mmol) lentamente, seguido de MeOH (5 mL). La disolución se tornó incolora rápidamente, y se apreció una intensa evolución del gas. Tras dejar madurar toda la noche, los volátiles se extrajeron por vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre SiO₂ (0-50% EtOAc/hex) obteniéndose 0.805 g (52%) del compuesto 114 (m/z 505,2 (M+Na)⁺).

15 Compuesto 115

El compuesto 114 (1,7 mmol) fue diluido en DMF (4 mL) y se añadió piperidina (1 mL). Tras 30 minutos, los volátiles se extrajeron por vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre SiO₂ (0-5% MeOH/DCM) obteniéndose 0.414 (94%) del compuesto 115 como un sólido blanco y amorfo (m/z 261.0 (M+H)⁺).

Preparación del ejemplo BK25 **Esquema 54****I. Compuesto 29/EDC/HOBT/DIPEA/THF.**45 Compuesto BK

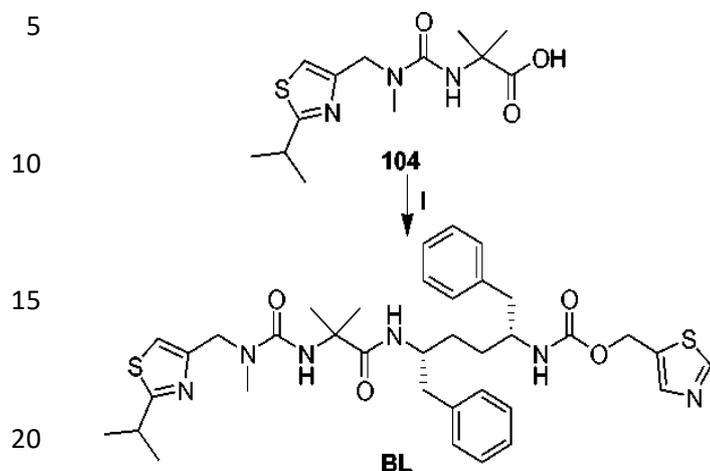
El compuesto **79** (0,70 mmol) y el compuesto **29** (0,91 mmol) se mezclaron en THF (7 mL). Se le añadió HOBT (0.91 mmol), DIPEA (1.05 mmol) y EDC (0.91 mmol) de manera consecutiva y a temperatura ambiente y la reacción se dejó madurar toda la noche. Los volátiles fueron extraídos y el residuo se incorporó a una mezcla de CHCl₃/IPA en proporción 3/1 y Na₂CO₃ saturado (15 mL cada uno). La fase acuosa fue extraída con 3/1 de CHCl₃/IPA (3 X 10 mL) y los orgánicos mezclados se lavaron con Na₂CO₃ saturado, agua y salmuera (15 mL de cada uno). A continuación se secaron sobre MgSO₄ anhidro, los volátiles se extrajeron por vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre SiO₂ (0-10% MeOH/DCM), obteniéndose 8.5 mg (2%) del compuesto **BK** m/z 581.2 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.91 (s, 1H); 7.89 (s, 1H); 7.15 (s, 1H); 6.52-6.0 (br m, 2H); 5.26 (s, 2H); 5.18 (br d, / = 8.1 Hz, 1H); 4.55 (s, 2H); 4.06 (br s, 1H); 3.79 (br s, 1H); 3.48 (m, 2H); 3.09 (s, 3H, rotámetro secundario); 3.01 (s, 3H, rotámetro principal); 2.34 (m, 1H); 1.60-1.30 (m, 8H); 1.42 (d, / = 6.9 Hz, 6H); 0.98 (t, / = 7.2 Hz, 6H); 0.86 (m, 6H).

Preparación del ejemplo BL

60

Esquema 55

65



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

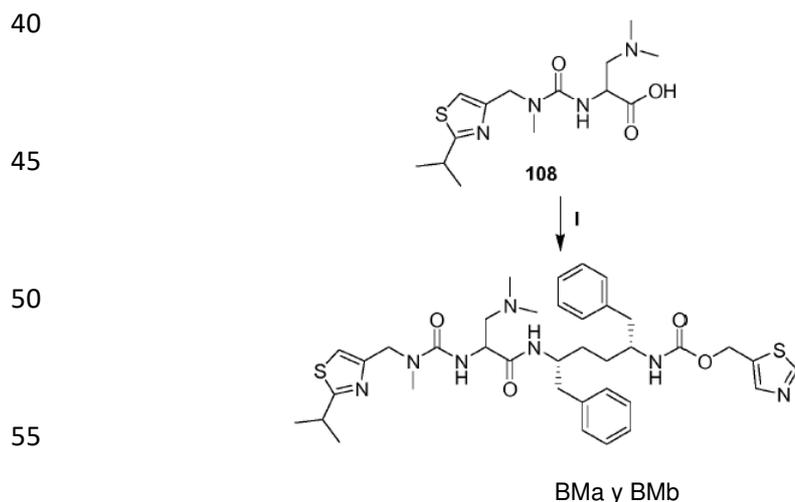
25 Ejemplo BL

El ejemplo **BL** se preparó de una manera similar al ejemplo **BK**, utilizando el compuesto 104 (0,26 mmol) y el compuesto 8 (0,29 mmol) para obtener 0.087 g (64%) del ejemplo **BL** como un sólido blanco y amorfo m/z 691.3 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.82 (s, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.30-7.10 (m, 11H); 7.06 (s, 1H); 6.54 (d, / = 9.6 Hz, 1H); 5.89 (d, / = 8.4 Hz, 1H); 5.22 (s, 1H); 5.07 (m, 1H); 4.45 (AB d, / = Hz, 1H); 4.37 (AB d, / = 15.6 Hz, 1H); 4.07 (m, 1 H); 3.68 (m, 1H); 3.40 (m, 1H); 3.06 (s, 3H, rotámero secundario); 2.89 (s, 3H, rotámero principal); 2.90-2.54 (m, 4H); 1.60- 1.25 (m, 16H).

30

35 Preparación de los ejemplos BMa y BMb

Esquema 56



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

60 Ejemplos BMa y BMb

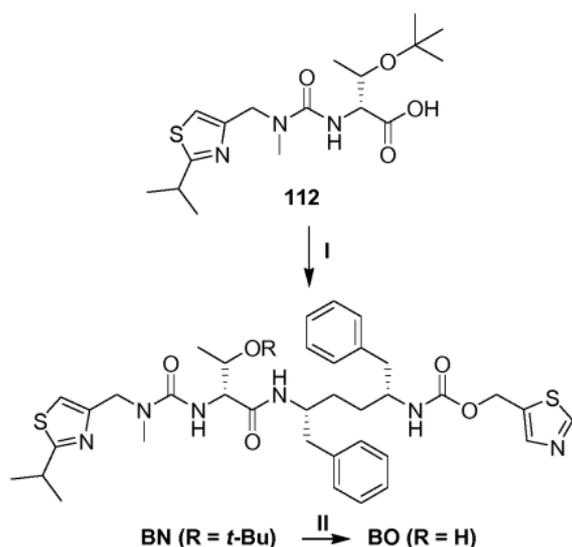
Los ejemplos **BMa** y **BMb** se prepararon de un modo similar al compuesto **BK** utilizando el compuesto racémico **108** (0,36 mmol) y al compuesto **8** (0,28 mmol). Los productos enantiómeros fueron separados por previa

65

cromatografía HPLC (Chiralcel OD-H (250 X 4.6 mm, 70:30 Heptano/IPA, 30 min), obteniéndose 0,008 g (4%) del enantiómero **BMa** (HPLC Rt = 11.71 min) m/z 720.3 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.73 (s, 1H); 7.78 (s, 1H); 7.41 (br s, 1H); 7.30-7.00 (m, 11H); 6.94 (s, 1H); 5.40 (br s, 1H); 5.18 (br s, 2H); 4.56 (AB d, J = 15 Hz, 1H); 4.48 (AB d, J = 16 Hz, 1H); 4.39 (br s, 1H); (br s, 1H); 3.73 (br s, 1H); 3.25 (s, 3H, rotámero secundario); 3.23 (m, 1H); 2.98 (s, 3H, rotámero principal); 2.82-2.30 (m, 10H); 1.60-1.20 (m, 6H); 1.32 (d, J = 7 Hz, 6H) y 0.010 g (5%) del enantiómero **BMb** (HPLC Rt = 15.41 min), (m/z 720.3 (M+H)⁺); ¹H- 15 NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.78 (s, 1H); 7.83 (s, 1H); 7.38 (br d, J = 8 Hz, 1H); 7.30- (m, 11H); 7.02 (s, 1H); 5.52 (d, J = 9 Hz, 1H); 5.25 (AB d, J = 13 Hz, 1H); 5.21 (AB d, J = 13 Hz, 1H); 4.85-4.62 (m, 2H); 4.44 (d, J = 16 Hz, 1H); 3.99 (br s, 1H); 3.78 (br s, 1H); 3.37 (br s, 3H, rotámero secundario); 3.26 (m, 1H); 3.07 (s, 3H, rotámero principal); 2.77 (s, 6H); 2.86-2.60 (m, 4H); 1.6-1.3 (m, 6H); 1.35 (d, J = 7 Hz, 6H).

Preparación de los ejemplos BN y BO

Esquema 57



i. Compuesto **8**/EDC/HOBt/DIPEA/THF; II. TFA, 1M NaOH.

Ejemplo BP

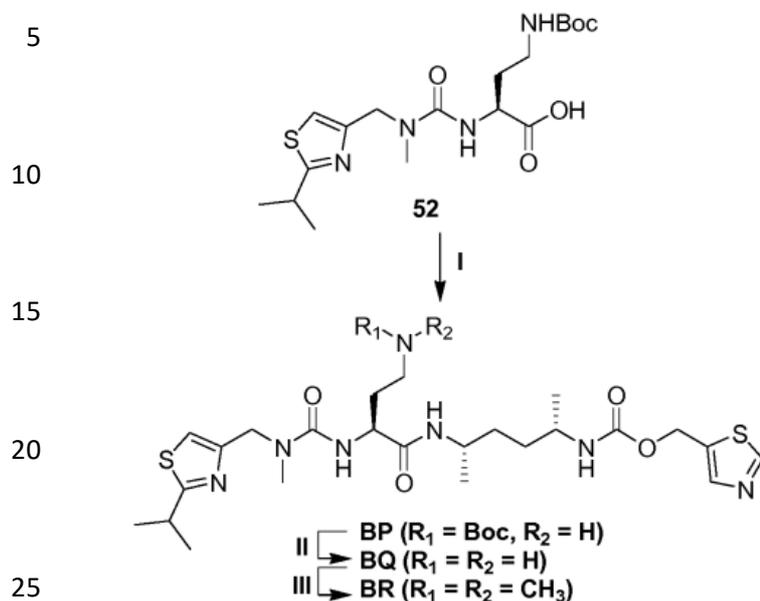
El ejemplo **BN** se preparó de un modo similar al ejemplo **BK** utilizando el compuesto **112** (0.78 mmol) y el compuesto **8** (0.60 mmol), para obtener 0.227 g (50%) del compuesto **BN** como una película incolora (m/z 763.3 (M+H)⁺).

Ejemplo BO

El ejemplo **BO** se preparó de un modo similar al ejemplo **AM** utilizando el ejemplo **BN** (0,29 mmol) para obtener 0,149 g (72%) del ejemplo **BO** como un sólido blanco y amorfo. (m/z 707.3 (M+H)⁺); ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.82 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.26-7.03 (m, 11H); 6.99 (s, 1H); 6.69 (d, J = 9.6, 1H); 6.42 (br s, 1H); 5.47 (br d, J = 8.7 Hz, 1H); 5.27 (AB d, J = 13 Hz, 1H); 5.22 (AB d, J = 13 Hz, 1H); 4.55 (AB d, J = 16 Hz, 1H); 4.43 (AB d, J = 16 Hz, 1H); 4.18 (m, 1H); 4.00 (m, 2H); 3.72 (br s, 1H); 2.25 (m, 1H); 2.99 (s, 3H); 2.84-2.60 (m, 3H); 2.54-2.42 (m, 1H); 1.64-1.12 (m, 4H); 1.37 (d, J = 7 Hz, 6H); 1.11 (d, J = 6 Hz, 3H).

Preparación de los ejemplos BP-BR

Esquema 58



I. Compuesto 78/EDC/HOBt/DIPEA/THF; II. 4M HCl/dioxano; III. HCHO, NaHB(OAc)₃, MeOH

30 Ejemplo BP

El ejemplo **BP** se preparó de un modo similar al ejemplo **BK** utilizando el compuesto 52 (0.22 mmol) y el compuesto 78 (0.20 mmol) para obtener 0.091 g (71%) del ejemplo **BP** como una película incolora (m/z 654.2 (M+H)⁺).

35 Ejemplo BQ

El ejemplo **BQ** (0.14 mmol) fue tratado con HCl 4M en dioxano (2 mL) y se obtuvo un precipitado blanco en menos de 5 minutos. Los disolventes fueron extraídos, y el sólido se incorporó al MeOH. Se llevó a cabo la concentración por vacío obteniéndose 0,083 g (99%) de la sal de HCl del ejemplo **BQ** como una película incolora (m/z 554.1 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz): 10.03 (s, 1H); 8.41 (s, 1H); 7.81 (s, 1H); 5.48 (s, 2H, rotámetro secundario); 5.35 (s, 2H, rotámetro principal); 4.74 (s, 2H); 4.34 (br s, 1H); 3.90 (br s, 1H); 3.78-3.54 (m, 2H); 3.20-2.98 (m, 5H); 2.20 (br s, 1H); 2.07 (br s, 1H); 1.60-1.4 (m, 10H); 1.12 (m, 6H).

45 Ejemplo BR

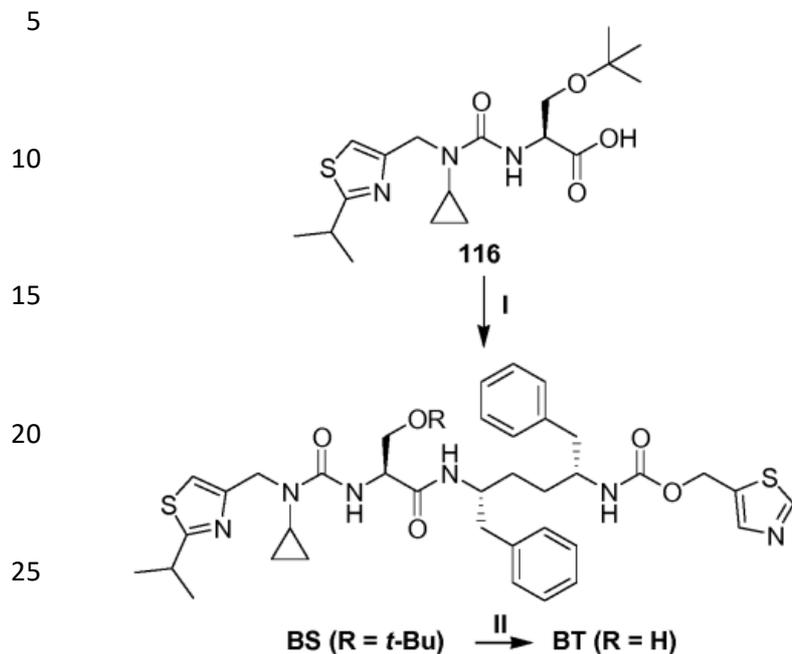
El ejemplo **BQ** (0,11 mmol) se incorporó al MeOH (1.5 mL). Se añadió formaldehído (37% en H₂O, 13.4 mmol) y se dejó madurar durante 10 minutos. Se añadió NaHB(OAc)₃ (0.324 mmol) y la mezcla de reacción se dejó madurar a temperatura ambiente toda la noche. Se añadió más formaldehído (13.4 mmol) y NaHB(OAc)₃ (0,324 mmol) y se dejó madurar otras 6 horas a temperatura ambiente. Los disolventes fueron extraídos por vacío y el producto fue aislado mediante previa cromatografía HPLC, obteniéndose 0,058 g (77%) de la sal de TFA del ejemplo **BR** como un sólido amorfo, m/z 582.3 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz): 9.07 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 7.25 (s, 1H); 5.47 (s, 2H, rotámetro secundario); 5.28 (s, 2H, rotámetro principal); 4.59 (AB d, / = 16 Hz, 1H); 4.53 (AB d, / = 16 Hz, 1H); 4.31 (dd, / = 9.2, 5 Hz, 1H); 3.88 (m, 1H); 3.59 (m, 1H); 3.32 (m, 1H); 3.20 (m, 2H); 2.98 (s, 3H); 2.89 (br s, 6H); 2.23 (m, 1H); 2.00 (m, 1H); 101.44 (m, 4H); 1.37 (d, / = 7 Hz, 6H); 1.10 (m, 6H).

50 Preparación de los ejemplos BS y BT

60

65

Esquema 59



30 **I. Compuesto 8/EDC/HOBt/DIPEA/THF; II. TFA, 1M NaOH.**

Compuesto 116

35 El compuesto **116** se preparó de un modo similar al compuesto **75** utilizando el compuesto **4** (0,76 mmol) y el compuesto **47** (0,64 mmol) para obtener 0.218 g (90%) del compuesto **116** como un sólido blanco espumoso (m/z 384.1 (M+H)⁺).

Ejemplo BS

40 El ejemplo **BS** se preparó de un modo similar al ejemplo **BK** utilizando el compuesto 116 (0.28 mmol) y el compuesto **8** (0.25 mmol) para obtener 0.139 g (72%) del ejemplo **BS** como una película incolora (m/z 775.3 (M+H)⁺).

Ejemplo BT

45 El ejemplo **BT** se preparó de un modo similar al ejemplo **AM** utilizando el ejemplo **BU** (0.18 mmol) para obtener 0.080 g (62%) del ejemplo **BT** como un sólido blanco y amorfo, m/z 719.3 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.79 (s, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.27-7.0 (m, 10H); 6.98-6.82 (m, 1H); 6.85 (s, 1H); 6.44 (br s, 1H); 5.30 (s, 2H, rotámero secundario); 5.22 (s, 2H, rotámero principal); 5.04 (br s, 1H); 4.62 (AB d, 10/ = 15 Hz, 1H); 4.54 (AB d, / = 15 Hz, 1H); 4.27 (br s, 1H); 4.11 (br s, 1H); 3.97 (br d, / = 10 Hz, 1H); 3.82, br s, 1H); 3.57 (br s, 1H); 3.40-3.10 (m, 2H); 2.80-2.60 (m, 4H); 2.55 (m, 1H); 1.54 (m, 2H); 1.46-1.30 (m, 2H); 1.35 (d, J = 7 Hz, 6H); 0.94-0.72 (m, 4H).

50

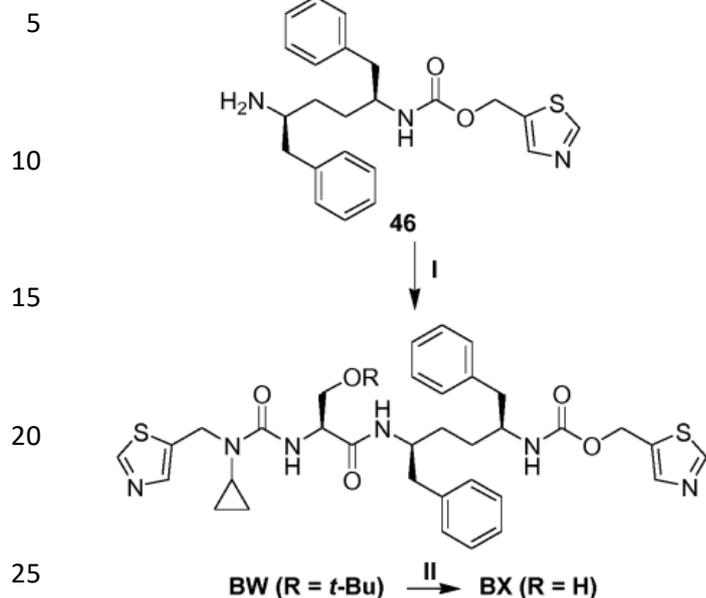
Preparación de los ejemplos BU y BY

55

60

65

Esquema 61



I Compuesto 75/EDC/HOBt/DIPEA/THF; II. TFA, 1M NaOH.

30

Ejemplo BW

El ejemplo **BW** se preparó de un modo similar al ejemplo **BK** utilizando el compuesto 75 (0,27 mmol) y el compuesto 46 (0,24 mmol) para obtener 0.154 g (86%) del ejemplo **BW** como un sólido blanco y amorfo (m/z 733.3 ($M+H^+$)).

35

Ejemplo BX

El ejemplo **BX** se preparó de un modo similar al ejemplo **AM** utilizando el ejemplo **BW** (0,21 mmol) para obtener 0.091 g (98%) de la sal de TFA del ejemplo **BX** como un sólido blanco y amorfo, m/z 677.5 ($M+H^+$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): 8.83 (s, 1H); 8.77 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.27-7.00 (m, 10H); 6.62 (d, $J = 9$ Hz, 1H); 6.44 (d, $J = 6$ Hz, 1H); 5.35 (d, $J = 10$ Hz, 1H); 5.24 (s, 2H); 4.69 (AB d, $J = 15$ Hz, 1H); 4.62 (AB d, $J = 16$ Hz, 1H); 4.14 (br m, 2H); 3.96-3.78 (m, 2H); 3.51 (dd, $J = 11, 4.5$ Hz, 1H); 3.38 (br s, 1H); 2.82-2.58 (m, 4H); 2.41 (m, 1H); 1.70-1.24 (m, 4H); 1.20- 0.88 (m, 2H); 0.88-0.54 (m, 2H).

45

Preparación de los ejemplos BY y BZ

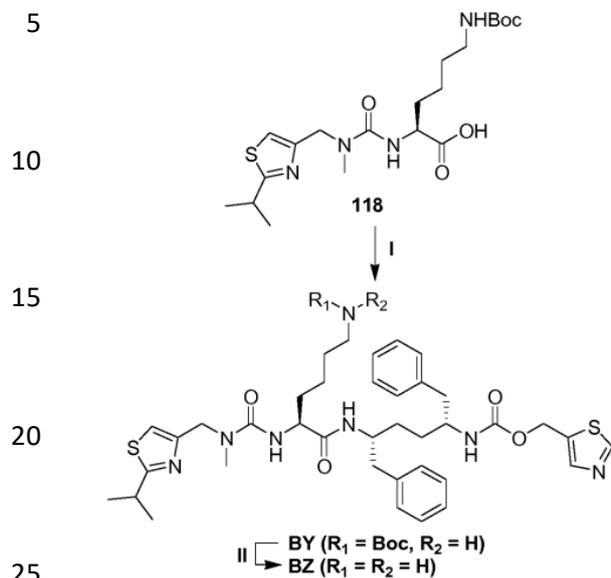
50

55

60

65

Esquema 62



I. Compuesto 8/EDC/HOBt/DIPEA/THF; II. 4M HCl/dioxano.

30 Compuesto 118

El compuesto **118** se preparó de un modo similar al compuesto **104** excepto porque el compuesto **115** (0,40 mmol) se utilizó en lugar del compuesto **102**, al que se hizo reaccionar con el compuesto **9** (0,48 mmol) para obtener finalmente 0,075 g (89%) del compuesto **118** como un sólido blanco espumoso (m/z 443,4 (M+H)⁺).

35 Ejemplo BY

El ejemplo **BY** se preparó de un modo similar al ejemplo **BM** utilizando el compuesto **118** (0,17 mmol) y el compuesto **8** (0,15 mmol) para obtener 0,079 g (62%) del ejemplo **BY** como un sólido blanco amorfo, (m/z 834,3 (M+H)⁺).

40 Ejemplo BZ

45 El ejemplo **BZ** se preparó de un modo similar al ejemplo **BQ** utilizando el ejemplo **BY** (0,095 mmol) para obtener 0,082 g (99%) de la sal de HCl del ejemplo **BZ** como un sólido blanco amorfo m/z 734,2 (M+H)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): 8,08 (s, 1H); 7,86 (br m, 3H); 7,58 (d, $f = 9$ Hz, 1H); 7,25-7,00 (m, 11H); 6,32 (br s, 1H); 5,16 (s, 2H); 4,99 (br m, 4H); 4,48 (AB d, $f = 15$ Hz, 1H); 4,43 (AB d, $f = 15$ Hz, 1H); 4,02 (m, 1H); 3,89 (m, 1H); 3,63 (m, 1H); 3,22 (hep, $f = 7$ Hz, 1H); 2,87 (s, 3H); 2,76-2,56 (m, 4H); 1,58-1,15 (m, 10H); 1,29 (d, $J = 7$ Hz, 6H).

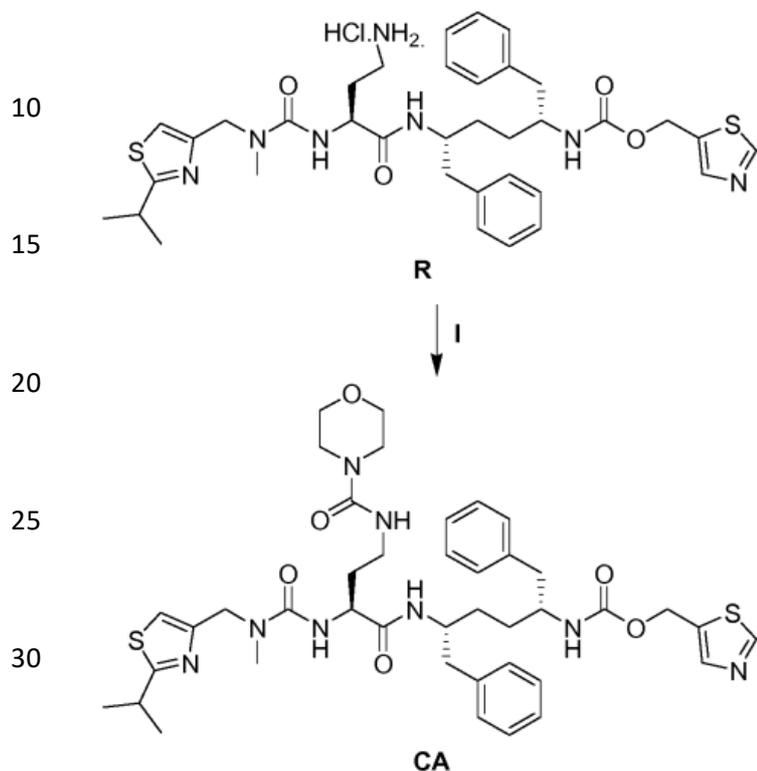
50 Preparación del ejemplo CA

50

55

60

65

5 **Esquema 63**

Cloruro de morfolina-4-carbonilo, DIPEA, DCM.

Ejemplo CA

40 El ejemplo R (0,11 mmol) fue diluido en DCM (1 mL) y fue tratado con cloruro de morfolina-4-carbonilo (0.13 mmol) y DIPEA (0.16 mmol). Tras 2 horas, los volátiles fueron extraídos por vacío y el residuo fue purificado por cromatografía de columna sobre SiCE (0-20% MeOH/DCM) obteniéndose 0.068 g (76%) del ejemplo **CA** como un sólido blanco amorfo, m/z 819.1 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) (s, 1H); 7.85 (s, 1H); 7.27-7.07 (m, 12H); 6.94 (s, 1H); 6.26 (br s, 1H); 5.73 (d, $f = 8$ Hz, 1H); 5.28 (AB d, $f = 13$ Hz, 1H); 5.22 (AB d, $f = 13$ Hz, 1H); 4.50 (AB d, $f = 16$ Hz, 1H); 4.44 (AB d, $f = 16$ Hz, 1H); 4.17 (m, 1H); 3.98 (br s, 1H) 3.76 (br s, 1H); 3.68 10 (br s, 1H); 3.60 (m, 4H); 3.40 (m, 2H), 3.32 (m, 4H); 2.97 (s, 3H); 2.87 (dd, $J = 13, 5$ Hz, 2H); 2.73, (m, 2H); 2.57 (m, 2H); 1.79 (m, 2H); 1.60-1.20 (m, 6H); 1.37 (d, $J = 7$ Hz, 6H).

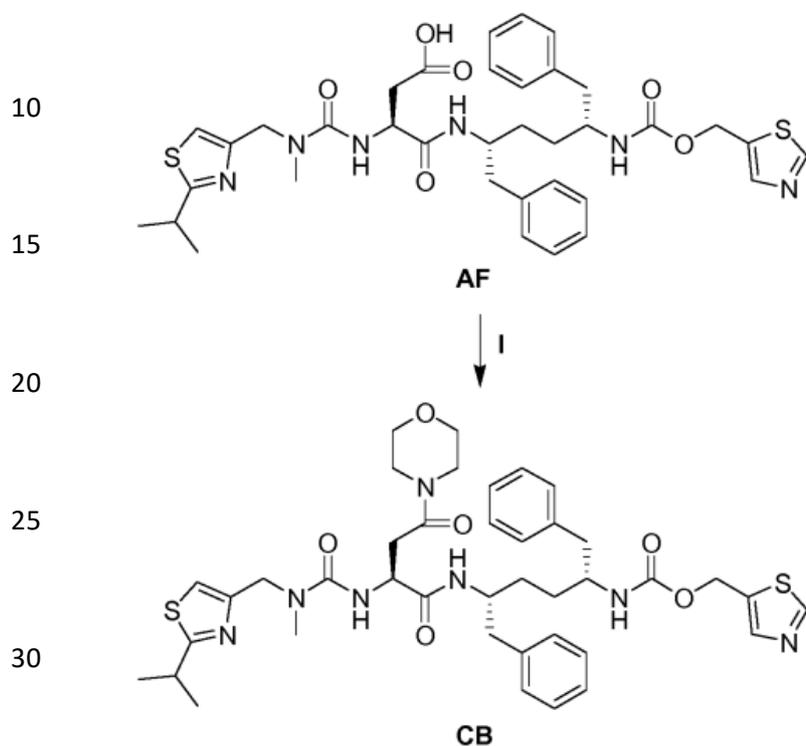
Preparación del compuesto CB

50

55

60

65

5 **Esquema 64**

35 **I. morfolina, EDC, HOBt, THF.**

Ejemplo CB

40 El ejemplo AF (0.15 mmol) fue diluido en THF (1 mL) y fue tratado con morfolina (0.61 mmol), HOBt (0.18 mmol) y por último con EDC (0.18 mmol).

45 La mezcla de reacción se dejó madurar durante la noche y se diluyó posteriormente en EtOAc y en Na₂CO₃ saturado. La fase acuosa fue extraída con EtOAc y las fases orgánicas mezcladas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron por vacío. El residuo obtenido fue purificado mediante previa cromatografía HPLC, obteniéndose 0,024 g (20%) del ejemplo **CB** como un sólido blanco y amorfo, *m/z* 790.4 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.81 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.27-7.10 (m, 10H); 6.96 (s, 1H); 6.78 (d, *J* = 8 Hz, 1H); 6.67 (s, 1H); 5.36 (d, *J* = 9 Hz, 1H); 5.27 (AB d, *J* = 13 Hz, 1H); 5.20 (AB d, *J* = 13 Hz, 1H); 4.59 (s, 1H); 4.51 (s, 2H); 4.02 (m, 1H); 3.80-3.30 (m, 10H); 2.98 (s, 3H); 2.90-2.45 (m, 6H); 1.52 (m, 2H); 1.39 (d, *J* = 7 Hz, 6H); 1.32 (m, 2H).

50

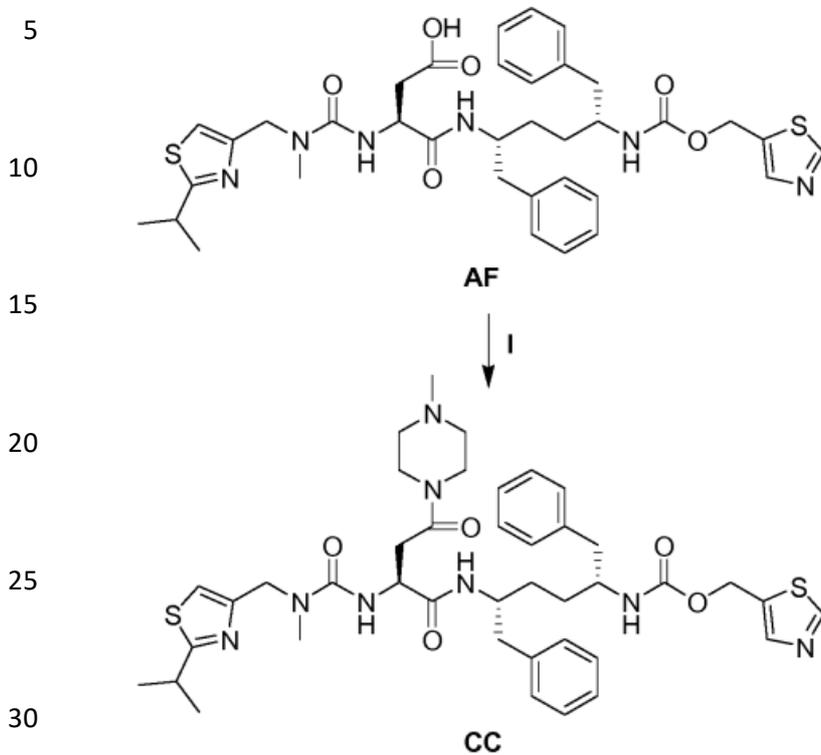
Preparación del compuesto CC

55

60

65

Esquema 65



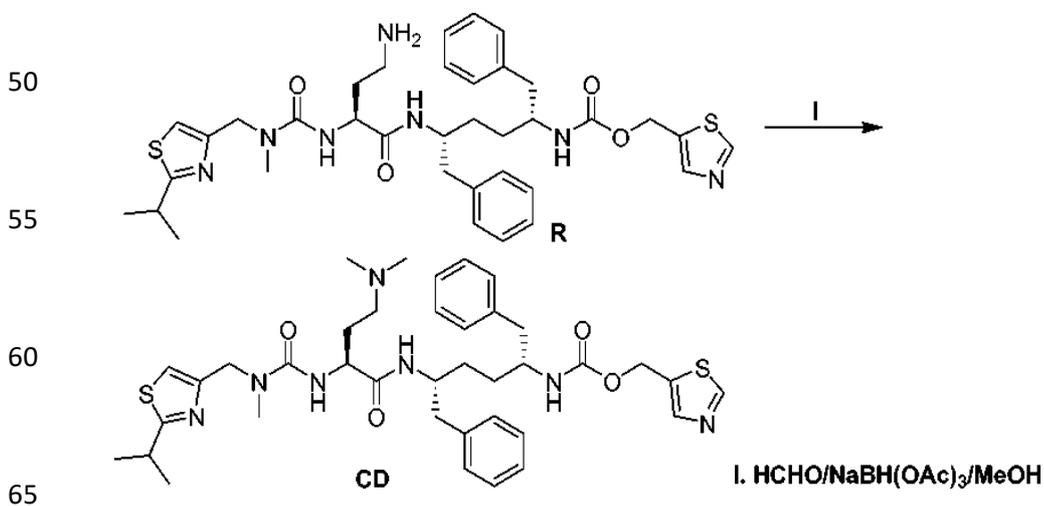
I. N-metilpiperacina, EDC, HOBT, DIPEA, THF.

35 Ejemplo CC

La muestra **CC** se preparó de forma similar a la muestra **CB** salvo porque el N-metilpiperacina (0.16 mmol) se hizo reaccionar con el compuesto **AF** (0.10 mmol) en lugar de la morfolina; se añadió DIPEA (0,19 mmol) obteniéndose 0.009 g (11%) de la muestra **CC** como un sólido blanco y amorfo, m/z 803.4 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.80 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.27-7.10 (m, 11H); 6.91 (s, 1H); 6.78 (m, 2H); 5.27 (AB d, $J = 13$ Hz, 1H); 5.21 (AB d, $J = 13$ Hz, 1H); 4.59 (m, 1H); 4.49 (AB d, $J = 16$ Hz, 4.44 (AB d, $J = 16$ Hz, 1H); 4.01 (m, 1H); 3.90-3.40 (m, 4H); 3.27 (hep, $J = 7$ Hz, 1H); 3.10-2.90 (m, 1H); 2.97 (s, 3H); 2.90-2.30 (m, 11H); 1.60-1.25 (m, 6H); 1.37 (d, $J = 7$ Hz, 6H).

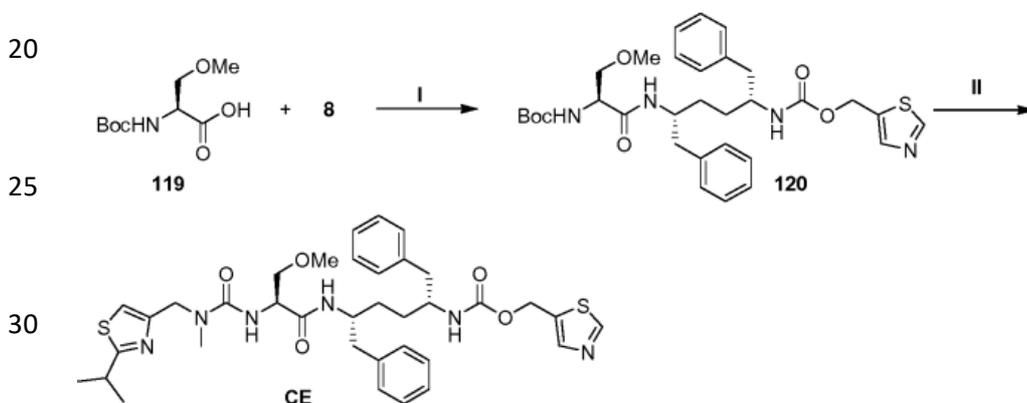
45 Preparación del ejemplo CD

Esquema 66



Ejemplo CD

5 A una disolución del ejemplo R (30.5 mg, 0.043 mmol) en metanol (1.5 mL) se le añadió formaldehído (1 mL, 37% en H₂O). Tras agitar durante 10 minutos, se añadió NaBH(OAc)₃ (49 mg, 0,23 mmol) y la mezcla obtenida se agitó 10 horas. La reacción se controló por LC/MS (cromatografía líquida, espectrometría de masas). Cuando LC/MS indicaba falta del ejemplo R como material de partida, la mezcla de reacción se evaporó completamente, y fue filtrada con bolitas de algodón. Se purificó entonces el producto bruto por cromatografía CombiFlash (10% MeOH/CH₂Cl) obteniéndose 29.7 mg de la muestra CD ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): 8.78 (s, 1H); 7.83 (s, 1H); 7.12-7.22 (m, 10H); 6.85 (s, 1H); (d, 1H, J = 8.5 Hz), 5.23 (d_{AB}, 2H, J = 13.1 Hz); 4.49 (d_{AB}, 2H, J = 16.5 Hz); 4.29 (m, 1H); 4.15 (m, 1H); 3.75 (m, 1H); 3.30 (m, 1H); 2.93 (s, 3H); 2.87 (dd, 1H, J= 5.5 Hz, J2 = 13.5 Hz); 2.72 (m, 2H); 2.66 (dd, J1= 7.3 Hz, J2 = 13.3 Hz), 2.47 (br s, 1H), 2.36 (br s, 1H), 2.23 (s, 6H), 1.91 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.40 (d, 6H, J = 6.8 Hz), *m/z* 734 (M+H)⁺; 756 (M+Na)⁺;

15 Preparación del ejemplo CE**Esquema 67**

I.EDC, HOBT, iPr₂NEt, THF II. a. HCl;/dioxano; b. CDI, iPr₂ puro, Compuesto 9, CH₂Cl₂

Compuesto 119

40 El compuesto 119 está disponible comercialmente por el proveedor Aldrich, y fue utilizado directamente.

Compuesto 120

45 Una mezcla del compuesto 119 (200 mg, 0,91 mmol), del compuesto 8 (373.7 mg, 0,91 mmol), de EDC (212 mg, 1,37 mmol), HOBT (160.3 mg, 1.19 mmol) y de iPr₂NEt (794.7 pL, 4.56 mmol) en THF fue agitada durante 10 horas a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó hasta reducirse a un pequeño volumen y se purificó mediante cromatografía CombiFlash (eluido con una mezcla del 1 al 10 % de MeOH/CH₂Cl₂). Las fracciones que contenían los compuestos de interés se recogieron y se purificaron mediante cromatografía CombiFlash (40-100% EtOAc/hexanos), obteniéndose 449 mg del compuesto **120** como un aceite. (*m/z* 611.0 (M+H)⁺).

Ejemplo CE

55 El compuesto 120 (449 mg, 0,74 mmol) fue tratado con HCl/dioxano (3 mL). La mezcla obtenida fue evaporada completamente y liofilizada, obteniéndose 373.6 mg de un sólido blanco.

60 A una disolución del compuesto blanco anterior (52,5 mg, 0.096 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) se le añadió el compuesto 9 (19,8 mg, 0.096 mmol), CDI (15.6 mg, 0.096 mmol), seguido del iPr₂Net (33,4 pL, 0.192 mmol). La mezcla fue agitada durante 20 horas antes de ser evaporada en su totalidad. Se añadió a la mezcla CH₂Cl₂, luego se filtró mediante bolitas de algodón. El filtrado fue evaporado completamente y purificado con CombiFlash. Las fracciones para el ejemplo **CE** fueron recogidas y repurificadas con el TLC, obteniéndose 15.1 mg del ejemplo **CE**. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):8.79 (s, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.09-7.27 (m, 10H), 6.94 (s, 1H); 6.25 (d, 2H, J = 8.7 Hz);5.23 (s, 2H); 5.17 (br s, 1H); 4.43 (d_{AB}, 2H, J = 16.5 Hz); 4.29 (m, 1H); 4.13 (m, 1H),3.76 (m, 2H); 3.48 (m, 1H); 3.29 (s, 3H); 3.25 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.65-2.82 (m, 4H),1.75 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.39 (d, 5H, J = 6.9 Hz), *m/z* 707 (M+H)⁺; 729 (M+Na)⁺.

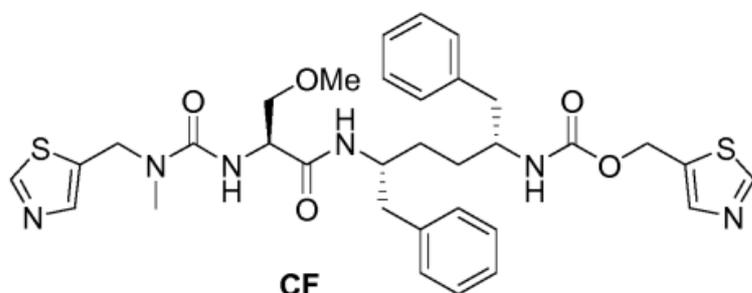
65

Preparación del ejemplo CF**Esquema 68**

5

10

15

20 Ejemplo CF

El ejemplo **CF** se preparó utilizando el mismo método que para el ejemplo **CE**, excepto que el compuesto **9** se sustituyó por el compuesto **68**. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): 8.79 (s, 1H); 8.74 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.73 (s, 1H); 7.12-7.27 (m, 10H); 6.15 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 5.39 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz); 5.21 (s, 2H), 5.06 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H); 4.64 (d_{AB} , 2H, $J = 15.5$ Hz); 4.28 (m, 1H); 4.134 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.70 (m, 1H); 3.34 (m, 1H); 3.28 (s, 3H); 2.87 (s, 3H); 2.72 (m, 4H); 1.57 (m, 2H); 1.50 (m, 2H). (m/z 665.2 ($M+H$) $^+$; 687.3 ($M+Na$) $^+$).

25

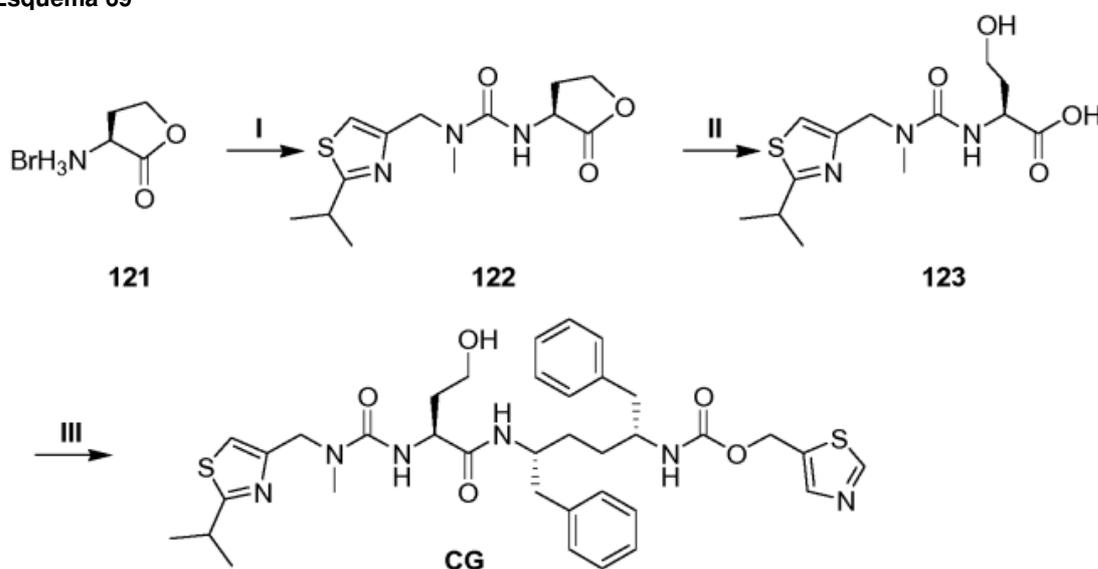
Preparación del compuesto CG30 **Esquema 69**

35

40

45

50



I. a. CDI, DIPEA, MeCN; b. Compuesto 9, MeCN. II. 1M LiOH, THF. III. EDCl, HOBT, *i*Pr₂NEt, compuesto 8.

55

Compuesto 121

El compuesto **121** se encuentra disponible comercialmente por el proveedor Aldrich, y se utilizó directamente.

60 Compuesto 122

A una suspensión del compuesto **121** (2,05 g, 11,3 mmol) en CH_2Cl_2 (40 mL) se le añadió *i*Pr₂NEt (5,87 mL, 33,9 mmol) y a continuación CDI (1,86 g, 11,3 mmol). La mezcla obtenida fue agitada a temperatura ambiente durante 6 horas y a continuación se le añadió el compuesto **9** (2,33g, 11,3 mmol). La mezcla que se obtuvo fue agitada otras 10 horas antes de ser evaporada completamente. La mezcla fue redisuelta en CH_2Cl_2 y el sólido se extrajo por

65

filtración. El filtrado fue evaporado en su totalidad y purificado por cromatografía CombiFlash (eluido con un 20-80% EtOAc/hexanos) obteniéndose 3,2 g del compuesto **107** como un aceite amarillo blanquecino. m/z 298.0 (M+H)⁺.

Compuesto 123

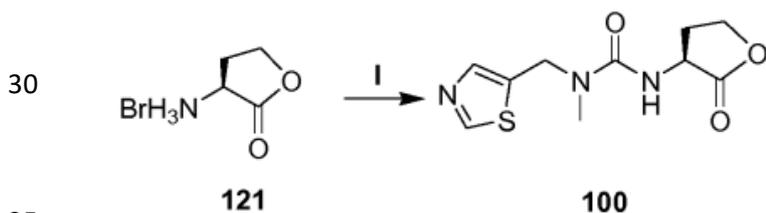
5 A una disolución del compuesto **122** (3.2g, 10,8 mmol) en THF (100 mL) se le añadió LiOH 1M recién preparado (10,8 mmol). La reacción bifásica fue agitada enérgicamente a temperatura ambiente durante 16 horas antes de ser
 10 enfriada con HCl 1M. Se rectificó la mezcla para conseguir un pH= 2.5-3, y después se evaporó hasta obtener un pequeño volumen. La mezcla se separó entre el CH₂Cl₂ y la salmuera (50 mL), la fase acuosa fue separada y se extrajo con CH₂Cl₂ dos veces. Las capas de CH₂Cl₂ mezcladas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron, obteniéndose 3,37 g del compuesto 123 como un aceite amarillo blanquecino que se utilizó sin someterlo a ninguna purificación adicional, m/z 316.0 (M+H)⁺, 338 (M+Na)⁺;

Ejemplo CG

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

Preparación del compuesto 100

25 Esquema 70



I. a. CDI, DIPEA, MeCN;

40 El compuesto 100 se preparó utilizando el mismo método que el que se utilizó para preparar el compuesto 122, excepto porque el compuesto 9 se sustituyó por el compuesto 68.

Preparación del ejemplo CH

45

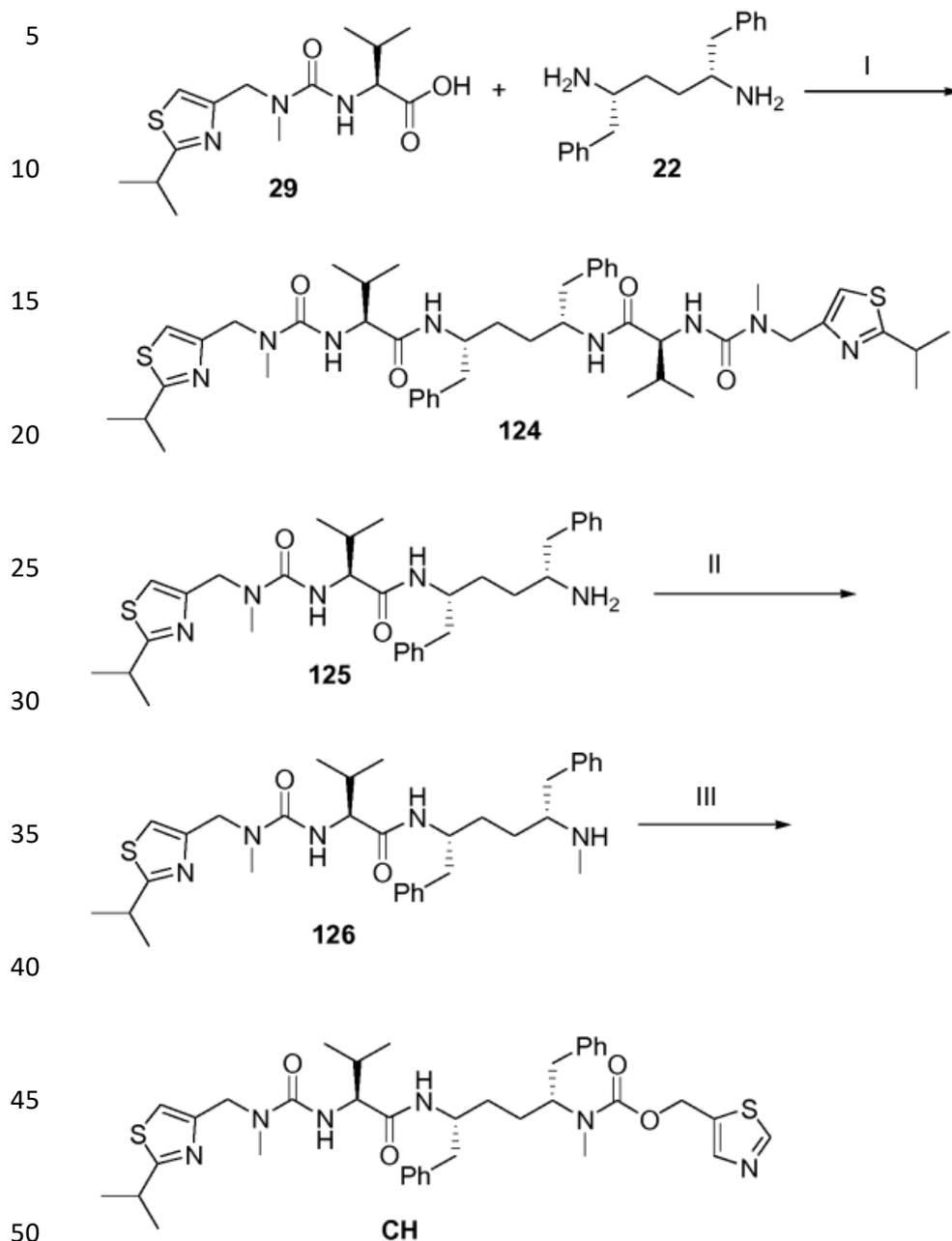
50

55

60

65

Esquema 71



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

Compuestos 124 y 125

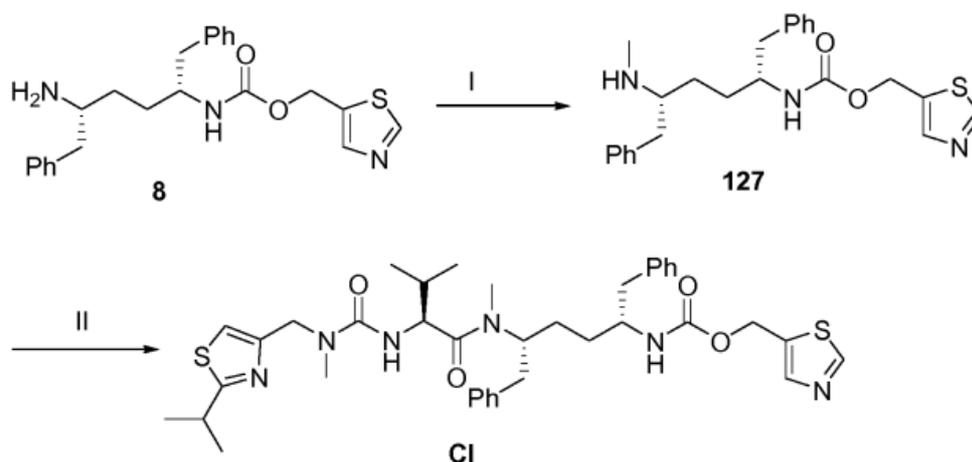
A una disolución del compuesto 29 (135 mg, 0.43 mmol) y del compuesto 22 (116 mg, 0.43 mmol) en THF (5 mL) se le añadió HOBT (70 mg, 0.52 mmol), EDC (94 μ L, 0.52 mmol), y diisopropiltilamina (150 μ L, 0.83 mmol). La mezcla fue agitada durante 12 horas y después concentrada. Se llevó a cabo la purificación mediante cromatografía HPLC inversa, obteniéndose el compuesto 124 (70 mg) y el compuesto 125 (120 mg). Compuesto 124: ¹H-NMR (CDCl₃) 7.2-7.1 (10 H, m), 7.0 (2 H, s), 6.45 (2 H, m), 6.15(2 H, m), 4.45 (4 H, s), 4.1 (2 H, m), 3.96 (2 H, m), 3.3 (2 H, m), 2.98 (6 H, s), 2.7 (4 H, m), 2.1 (2 H, m), 1.6-1.3 (16 H, m), 0.90 (12 H, m). m/z 859.3 (M+H)⁺; Compuesto 125: m/z 564.3(M+H)⁺

Compuesto 126

A una disolución del compuesto **125** (120 mg, 0.21 mmol) en CH₃CN (1 mL) se le añadió una disolución al 37% de formaldehído (17 µL, 0.23 mmol), y a continuación HOAc (24 µL, 0.42 mmol). La mezcla fue agitada durante 2 horas y después se añadió NaBH(OAc)₃ (140 mg, 0.63 mmol). La mezcla resultante se agitó otras 2 horas y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con una disolución de Na₂CO₃ saturado, agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Posteriormente fue concentrada, obteniéndose el compuesto **126**, que se utilizó en la fase posterior sin someterlo a ninguna purificación adicional, m/z 578.3 (M+H)⁺

10 Ejemplo CH

El ejemplo **CH** (26 mg) fue preparado siguiendo el mismo procedimiento utilizado para preparar el ejemplo **L**, salvo porque se empleó el compuesto **126** en vez del compuesto **22**. ¹H-NMR (CDC13) 8.91 (1 H, m), 7.82 (1 H, m), 7.2-7.0 (11 H, m), 6.4 (1 H, m), 6.2 (1 H, m), 5.23-5.05 (2 H, m), 4.44 (2 H, s), 4.44 (1 H, m), 4.2 (1 H, m), 3.95 (1 H, m), 3.32 (1 H, m), 2.98 (3 H, s), 2.8-2.5 (7 H, m), 2.15 (1 H, m), 1.7-1.2 (10 H, m), 0.88 (6 H, m). m/z 719.3 (M+H)⁺

Preparación del ejemplo Cl20 **Esquema 72**40 **I. HCHO/NaBH(OAc)₃/HOAc/CH₃CN; II. Compuesto 29/EDCI/HOBt/iPr₂NEt/THF**Compuesto 127

El compuesto **127** (110 mg) fue preparado siguiendo el procedimiento que se utilizó para preparar el compuesto **126**, excepto que se empleó el compuesto **8** en lugar del compuesto **125**. m/z 424.4 (M+H)⁺

45 Ejemplo Cl

El ejemplo **Cl** (7 mg) fue preparado siguiendo el procedimiento que se utilizó para preparar el ejemplo **C**, excepto que se empleó el compuesto **127** y el compuesto **29** en lugar de los compuestos **8** y **7**. ¹H-NMR (CDC13) 9.0 (1 H, s), 8.92 (1 H, s), 7.4-7.0 (11 H, m), 5.25 (2 H, m), 4.6-4.0 (5 H, m), 3.4 (1 H, m), 3.1-2.6 (10 H, m), 1.9 (1 H, m), 1.8 (10 H, m), 0.9 (6 H, m); m/z 719.2 (M+H)⁺

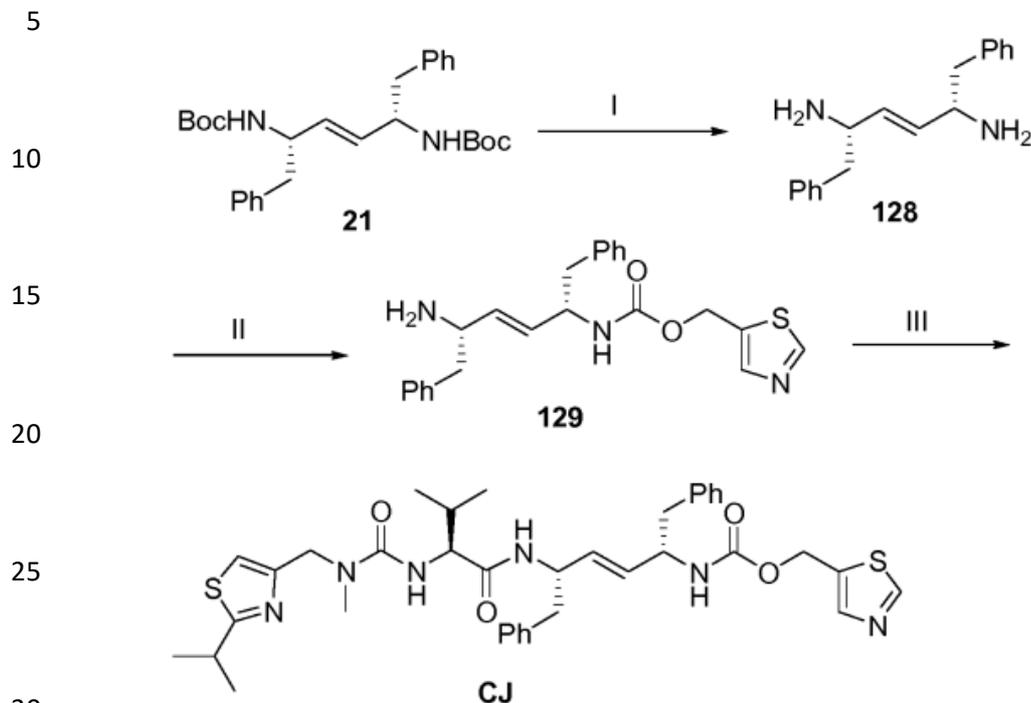
Preparación del compuesto Cl

55

60

65

Esquema 73



I. a. TFA/CH₂Cl₂; b. Na₂CO₃; II. Cmpd. 16/iPr₂NEt/CH₃CN;
III. Compuesto 29/EDCI/HOBt/iPr₂NEt/THF

35 Compuesto 128

A una disolución del compuesto **21** (100 mg) en diclorometano (5 mL) se le añadió TFA (1 mL). La mezcla fue agitada durante 3 horas y el exceso de reactivos (reactivos en exceso) fue evaporado. El aceite se diluyó con EtOAc, y después se lavó con una disolución de Na₂CO₃ saturado (2x), agua (2x), y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Tras la concentración se obtuvo el compuesto **128** (46 mg), m/z 267.1 (M+H)⁺

40 Compuesto 129

El compuesto **129** (44 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para el compuesto **8**, excepto que se empleó el compuesto **128** en lugar del compuesto **22**. m/z 408.10 (M+H)⁺

45 Ejemplo CJ

El ejemplo **CJ** (55 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para el ejemplo **C**, excepto que se emplearon los compuestos **129** y **29** en lugar del **8** y **7**. ¹H- NMR (CDC13) 5.81 (1 H, s), 7.85 (1 H, s), 7.2-7.0 (11 H, m), 6.4 (1 H, m), 6.12 (1 H, m), 5.44 (2 H, m), 5.26 (2 H, s), 4.85 (1 H, m), 4.70 (1 H, m), 4.4 (3 H, m), 4.06 (1 H, m), 3.25 (1 H, m), 2.98 (3 H, s), 2.78 (4 H, m), 2.21 (1 H, m), 1.38 (6 H, m), 0.88 (6 H, m); m/z 703.2 (M+H)⁺

50 Preparación de los compuestos CK y CL

55

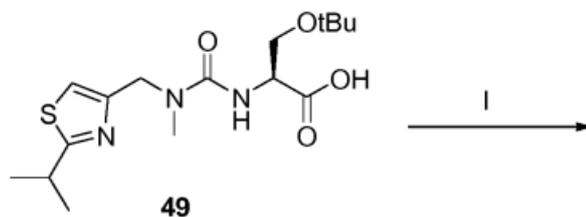
60

65

Esquema 74

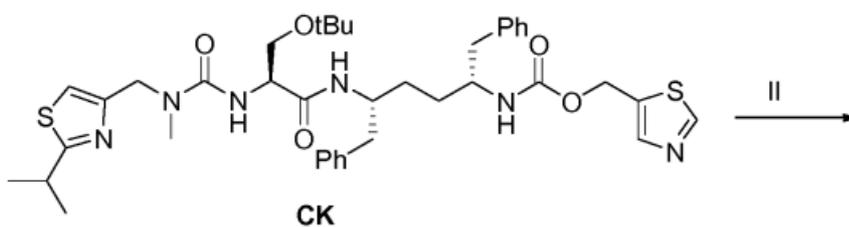
5

10



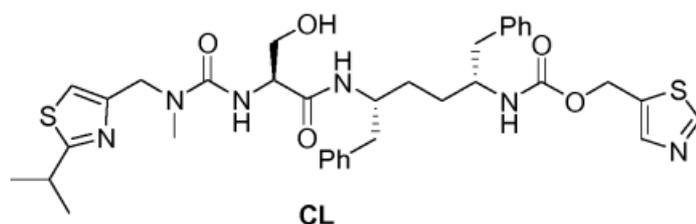
15

20



25

30

35 **I. Compuesto 8/EDC/HOBt; II. a. TFA; b. NaOH/THF**Ejemplo CK40 El ejemplo **CK** (88 mg) se preparó siguiendo el procedimiento que se empleó para preparar el ejemplo **C**, excepto porque se utilizó el compuesto **49** en lugar del compuesto **7**. m/z 749.2 (M+H)⁺Ejemplo CL45 Una mezcla del ejemplo **CK** (85 mg) y de TFA (5 mL) fue agitada durante 3 horas. El exceso de TFA fue evaporado y la mezcla se secó mediante vacío elevado, posteriormente, ésta, fue disuelta en THF (5 mL), y se le añadió una disolución de hidróxido sódico 1.0 N hasta obtener un pH = 11. La disolución fue agitada durante 10 minutos, y extraída con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y fue secada sobre Na₂SO₄. Se concentró y fue purificada mediante cromatografía Flash (EtOAc), obteniéndose el ejemplo **CL** (66 mg). ¹H-NMR (CDCl₃) 8.81 (1 H, s), 7.84 (1 H, s), 7.30-6.96 (11 H, m), 5.22 (2 H, s), 4.90 (1 H, m), 4.45 (1 H, m), 4.35-4.0 (4 H, m), 3.8 (1 H, m), 3.6 (1 H, m), 3.21 (1 H, m), 2.95 (3 H, s), 2.8-2.6 (4 H, m), 2.0-1.4 (4 H, m), 1.25 (6H, m). 5 m/z 693.2 (M+H)⁺.

50

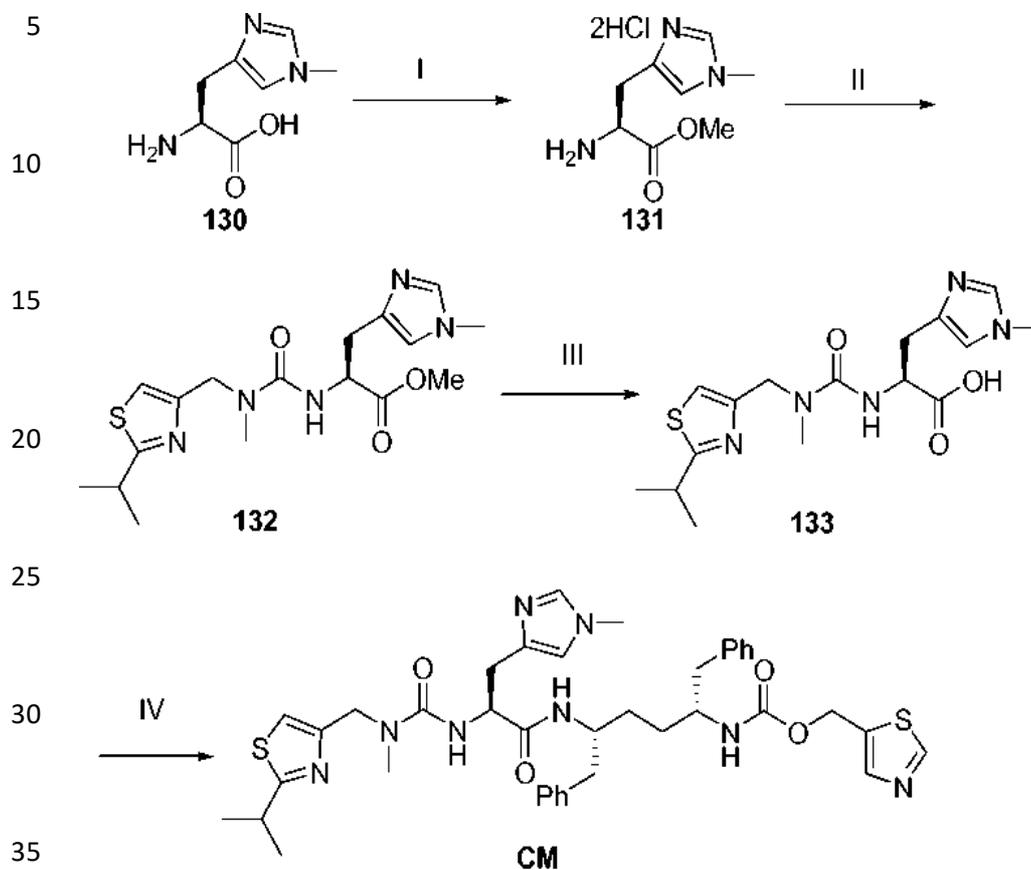
Preparación del ejemplo CM

55

60

65

Esquema 75



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

45 Compuesto 130

El compuesto **130** se encuentra disponible comercialmente por el proveedor (TCI), y se utilizó directamente.

Compuesto 131

50 A la disolución del compuesto **130** (510 mg, 3 mmol) en metanol (12 mL) a 0 °C, se le añadió cloruro de tionilo (0.5 mL, 6.6 mmol), gota a gota. La mezcla fue agitada a 0 °C durante 30 minutos y se llevó a reflujo durante 3 horas. Se concentró, obteniéndose el compuesto **131** como un sólido blanco.

Compuesto 132

55 A una disolución agitada del compuesto **131** (3 mmol) y de diisopropiletilamina (2 mL, 12 mmol) en diclorometano (35 mL) se le añadió CDI (486 mg, 3 mmol). La mezcla fue agitada durante 12 horas. Se añadió el compuesto 9 y la mezcla resultante fue agitada otras 12 horas. Posteriormente fue concentrada y la purificación se llevó a cabo mediante cromatografía Flash ($\text{CH}_2\text{H}_2/i\text{PrOH} = 10/1$) obteniéndose el compuesto **132** (414 mg), m/z 380.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

60 Compuesto 133

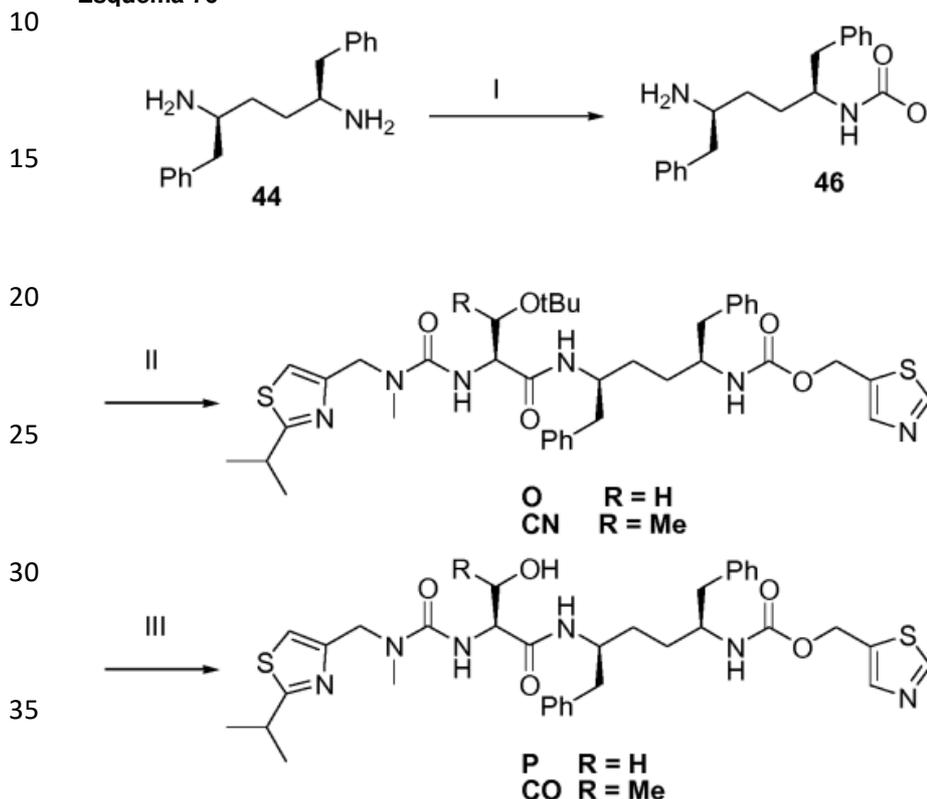
El compuesto **133** fue preparado siguiendo el procedimiento del compuesto **67**, excepto que se utilizó el compuesto **132** en lugar del compuesto **66**. m/z 364.0($\text{M}-\text{H}$)⁻

65 Ejemplo CM

El ejemplo **CM** (600 mg) fue preparado siguiendo el procedimiento del ejemplo **C**, excepto que se utilizó el compuesto **133** en lugar del compuesto **7**. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 9.18 (1 H, s), 8.35 (1 H, s), 7.95 (1 H, s), 7.6 (1 H, m), 7.3-7.0 (11 H, m), 5.22 (2 H, m), 154.70 (1 H, m), 4.50 (2 H, m), 4.05 (1 H, m), 3.86 (3 H, s), 3.80 (2 H, m), 3.55 (1 H, m), 3.10 (1 H, m), 2.90 (3 H, s), 2.70 (4 H, m), 1.45 (10 H, m); m/z 757.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

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

Esquema 76



40 I. Compuesto 16/*i*Pr₂puro; II. Compuesto 13d o compuesto 49/EDC/HOBt; III. a. TFA; b. NaOH/THF

Ejemplo O

45 El ejemplo **O** (17 mg) fue preparado siguiendo el procedimiento del ejemplo **C**, excepto que se utilizaron los compuestos **46** y **49** en lugar de los compuestos **8** y **7**. m/z 749.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo CN

50 El ejemplo **CN** (22 mg) fue preparado siguiendo el procedimiento del ejemplo **C**, excepto que se utilizaron los compuestos **46** y **13e** en lugar de los compuestos **8** y **7**. m/z 763.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo P

55 El ejemplo **P** (12 mg) fue preparado siguiendo el procedimiento del ejemplo **CM**, excepto que se utilizó el ejemplo **O** en lugar del ejemplo **CL**. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8.76 (1 H, s), 7.79 (1 H, s), 7.25-6.9 (11 H, m), 6.51 (1 H, broad), 5.42 (1 H, m), 5.18 (2 H, m), 4.42 (2 H, m), 4.22 (1 H, m), 4.10 (1 H, m), 3.95 (1 H, m), 3.79 (1 H, m), 3.58 (1 H, m), 3.23 (1 H, m), 2.93 (3 H, s), 2.9-2.5 (4 H, m), 1.6-1.2 (10 H, m); m/z : 693.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

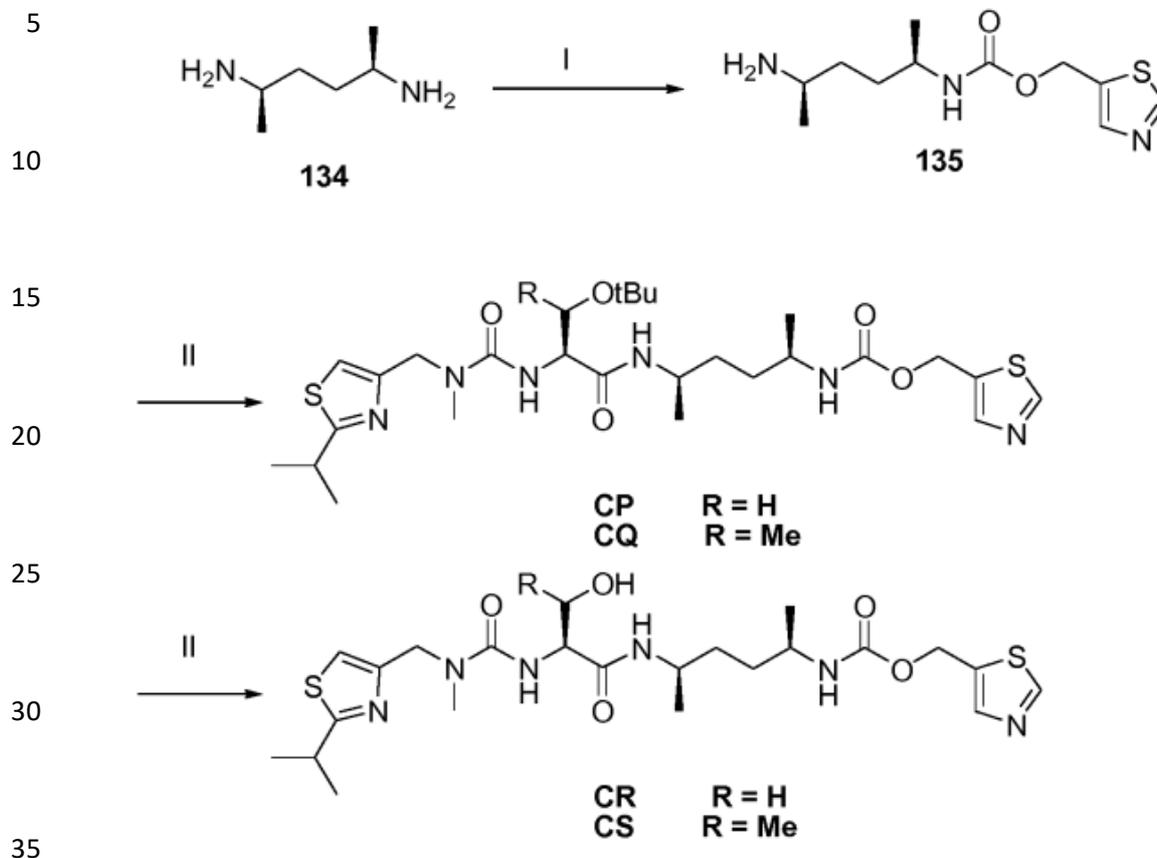
Compuesto CO

60 El ejemplo **CO** (13 mg) fue preparado siguiendo el procedimiento utilizado en preparar el ejemplo **CL**, excepto que se utilizó el ejemplo **CN** en lugar del compuesto **CK**. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8.85 (1H, m), 7.88 (1 H, m), 7.3-7.0 (11 H, m), 6.55 (1 H, m), 6.24 (1 H, m), 5.45 (1 H, m), 5.23 (2 H, m), 4.6 (2 H, m), 4.2 (1 H, m), 4.0 (2 H, m), 3.7 (1 H, m), 3.5 (1 H, m), 3.02 (3 H, s), 2.70 (4 H, m), 1.6-1.0 (13 H, m); m/z : 707.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

65

Preparación de los ejemplos CP-CS

Esquema 77



I. Compuesto16/*i*Pr₂ puro; II. Compuesto13d or 49/EDC/HOBt; III. a. TFA; b. NaOH/THF

Compuesto 134

40 El compuesto 134 fue preparado utilizando el proceso descrito para el compuesto 76, excepto que se utilizó CBZ-D-alaninol en lugar de CBZ-L-alaninol.

Compuesto 135

45 El compuesto 135 fue preparado utilizando el proceso descrito para preparar el compuesto 8, excepto que se utilizó el compuesto 134 en lugar del compuesto 22.

Ejemplo CP

50 El ejemplo **CP** (12 mg) fue preparado utilizando el proceso descrito para preparar el ejemplo **C**, salvo porque se emplearon los compuestos **135** y **49** en lugar de los compuestos 8 y 7. *m/z* 597.2 (M+H)⁺.

Ejemplo CQ

55 El ejemplo **CQ** (11 mg) fue preparado utilizando el proceso descrito para preparar el ejemplo **C**, salvo porque se emplearon los compuestos **135** y **13d** en lugar de los compuestos 8 y 7. *m/z* 611.2 (M+H)⁺.

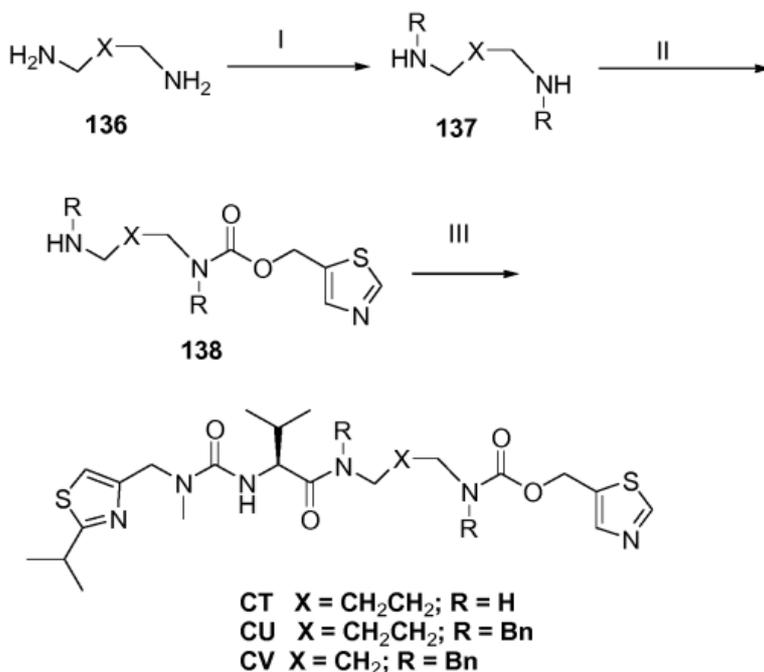
Ejemplo CR

60 El ejemplo **CR** (7 mg) fue preparado utilizando el proceso utilizado para preparar el ejemplo **P**, salvo porque se empleó el ejemplo **CP** en lugar del ejemplo **O**. ¹H-NMR (CDCl₃) 5.82 (1 H, s), 7.88 (1 H, s), 7.02 (1 H, s), 6.92 (1 H, m), 5.28 (2 H, s), 5.10 (1H, m), 4.5 (2 H, m), 4.15 (2 H, m), 3.88 (1 H, m), 3.8-3.5 (2 H, m), 3.35 (1 H, m), 3.0 (3 H, s), 1.5-1.0 (16 H, m); *m/z*: 541.1 (M+H)⁺.

65

Ejemplo CS

El ejemplo **CS** (8 mg) fue preparado empleando el proceso utilizado para preparar el ejemplo **CO**, salvo porque se empleó el ejemplo **CQ** en lugar del ejemplo **CN**. ¹H-NMR (CDCl₃) 5 8.83 (1 H, s), 7.88 (1 H, s), 6.98 (1 H, s), 6.81 (1 H, m), 6.58 (1 H, m), 5.28 (2 H, s), 5.18 (1 H, m), 4.4-4.3 (2 H, m), 4.03 (1 H, m), 3.85 (1 H, m), 3.58 (2 H, m), 3.3 (1 H, m), 2.99 (3 H, s), 1.5-0.98 (19 H, m); m/z: 555.2 (M+H)⁺.

Preparación de los ejemplos CT-CV**Esquema 78****I. PhCHO/NaBH₄; II. Compuesto 16/iPr₂ puro; III. Compuesto 13d/EDC/HOBt;**Compuesto 136

Los compuestos **136a-c** están disponibles comercialmente por el proveedor Sigma-Aldrich.

Compuesto 137

A una disolución del compuesto **136** (20 mmol) en metanol (25 mL) se le añadió benzaldehído (40 mmol) gota a gota. La mezcla fue agitada durante 2 horas y fue enfriada a 0 °C. Se añadió borohidruro de sodio en fracciones. Después la mezcla se calentó a 25° C y se agitó durante 2 horas. Se añadió ácido acético (10 mL) y la mezcla resultante se agitó 10 minutos. El metanol fue extraído y la mezcla se fraccionó entre el EtOAc y una disolución de NaOH 3N. La fase orgánica fue separada y la fase acuosa fue extraída con EtOAc (2x). Las capas orgánicas mezcladas se lavaron con agua y salmuera, y se secaron sobre Na₂S₀₄. Se concentraron posteriormente, obteniéndose el compuesto 137.

Compuesto 138

El compuesto 138 se preparó siguiendo el procedimiento empleado para preparar el compuesto 8, salvo que se empleó el compuesto 137 en lugar del compuesto 22.

Ejemplo CT

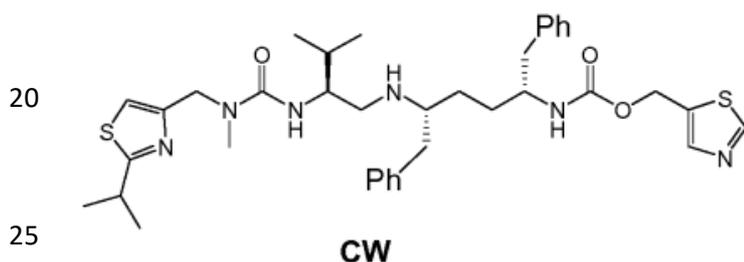
El ejemplo **CT** (70 mg) se preparó siguiendo el procedimiento empleado para preparar el ejemplo **C**, salvo que se emplearon los compuestos **29** y **138a** en lugar del **13a** y el **8**. ¹H-NMR (CDCl₃) 5 8.79 (1 H, s), 7.86 (1 H, s), 6.97 (1 H, s) (1 H, m), 6.15 (1 H, m), 5.28 (2 H, s), 5.20 (1 H, m), 4.44 (2 H, m), 4.05 (1 H, m), 3.25 (5 H, m), 3.0 (3 H, s), 2.24 (1 H, m), 1.8-1.45 (4 H, m), 1.38 (6 H, m), 0.97 (6 H, m); m/z: 525.2 (M+H)⁺.

Ejemplo CU

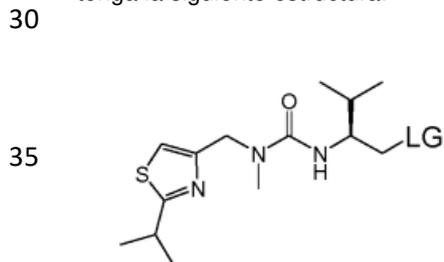
El ejemplo **CU** (140 mg) se preparó siguiendo el procedimiento empleado para preparar el ejemplo **C**, salvo que se emplearon los compuestos **29** y **138b** en lugar del **13a** y el **8**. ¹H-NMR (CDCl₃) 5 8.78 (1 H, s), 7.85 (1 H, m), 7.4-7.05 (10 H, m), 6.93 (1 H, s), 5.90 (1 H, m), 5.35 (2 H, s), 4.9-4.6 (2 H, m), 4.6-4.4 (4 H, m), 4.2 (1 H, m), 3.4-3.05 (5 H, m), 3.0 (3 H, s), 2.0 (1 H, m), 1.8-1.3 (10 H, m), 0.90 (6 H, m); m/z: 705.2 (M+H)⁺.

Ejemplo CV

10 El ejemplo **CV** (145 mg) se preparó siguiendo el procedimiento empleado para preparar el ejemplo **C**, salvo que se emplearon los compuestos **29** y **138c** en lugar del **13a** y el **8**. ¹H-NMR (CDCl₃) 5 8.76 (1 H, m), 7.86 (1 H, m), 7.4-7.02 (10 H, m), 6.97 (1 H, m), 5.75 (1 H, m), 5.38 (2 H, m), 4.95-4.3 (6 H, m), 4.15 (1 H, m), 3.4-3.0 (5 H, m), , 3.0 (3 H, s), 2.2-1.6 (3 H, m), 1.4 (6 H, m), 0.88 (6 H, m); m/z: 691.2(M+H)⁺.

15 Preparación del ejemplo CW

El ejemplo **CW** puede prepararse, por ejemplo, mediante la reacción entre el compuesto **8** con un compuesto que tenga la siguiente estructura:



40 donde "LG" es un grupo saliente como por ejemplo un halógeno. Dichos compuestos pueden prepararse mediante la degradación de un carbono del ácido o éster carboxílico correspondiente (por ejemplo, los compuestos **28** o **29**) por métodos ya conocidos como la reacción de Hunsdieker, Kochi o similares.

45 **Determinaciones IC₅₀ de la citocromo P450 del hígado humano**Información y métodos generales

50 La fracción microsomal hepática combinada en el hombre (n > 15 donantes) se obtuvo a partir del proveedor BD-Gentest (Woburn, MA) que también suministra sistemas de regeneración de la hidroxiterfenadina, del 4'-hidroxiclofenac y del NADPH. El ritonavir se preparó a partir de una disolución oral comercial de norvir® oral (Laboratorios Abbott, Abbott Park, IL). Otros reactivos se obtuvieron gracias a Sigma-Aldrich (St. Louis, MO) incluyendo la terfenadina, fexofenadina, BRL 15572, diclofenaco y el ácido mefenámico.

55 Se realizaron incubaciones por duplicado en tampones de fosfato potásico de 50 mM, pH 7.4 con sistemas regeneradores del NADPH utilizados tal y como describe el fabricante. Las concentraciones proteicas microsomiales finales habían sido previamente establecidas para que estuvieran dentro de un rango lineal de operaciones y resultaran menores al 20% del consumo de sustrato durante el transcurso de la incubación. Las concentraciones de sustrato final empleadas eran igual a los valores supuestos de K_m para las operaciones establecidas en las mismas condiciones. Los inhibidores se disolvieron en DMSO, y la concentración final de DMSO, de los vehículos (medios) del sustrato y del inhibidor, fue del 1% en volumen (v/v). Las incubaciones se llevaron a cabo a 37°C con agitación y se iniciaron mediante la adición de sustrato. Las partes alícuotas (proporcionales) se eliminaron a los 7 y 15 minutos. Las muestras se enfriaron por tratamiento con una mezcla de acetonitrilo, ácido fórmico y agua (94,8%/0,2%/5%, v/v/v) que contenía el patrón interno. La proteína precipitada se eliminó mediante centrifugación a 3000rpm durante 65 10 minutos y las alícuotas del sobrenadante fueron sometidas al análisis LC-MS.

El método LC-MS consiste en la técnica Acquity UPLC de Waters con un agente disolvente binario y un coordinador de muestras refrigeradas (8°C), que interactuaba con un espectrómetro de masas conjunto (Micromass Quattro Premier) que trabaja por ionización en electrospray. La columna era una Waters Acquity UPLC BEH 5 Cis 2.1 x 50 mm, con un tamaño de poro de 1,7. Las fases móviles consistían en mezclas de acetronilo, ácido fórmico y agua; la composición para la fase móvil A era de 1%/0.2%/98.8% (v/v/v) y la composición para la fase móvil B era de 94.8%/0.2%/5% (v/v/v). Los volúmenes de inyección fueron de 5 µL y el flujo (caudal) fue de 0.8 mL/min. Las concentraciones de los metabolitos se determinaron mediante bibliografía de las curvas patrón creadas con auténticos analitos en las mismas condiciones que para las incubaciones. Los valores IC₅₀ (la concentración del inhibidor que reduce la actividad de la CYP3A un 50%) se calculó mediante una regresión no lineal utilizando la versión 4 del software GraphPad Prismy, un modelo sigmoidal.

Ensayo de la inhibición de la CYP3A

Las eficacias de los compuestos empleados como inhibidores de las citocromos hepáticas P450 humanas de la subfamilia de la CYP3A (en particular la CYP3A4) fueron evaluadas utilizando la oxidasa terfenadina, una actividad selectiva bien identificada de la CYP3A descrita en Ling, K.-H.J., et al *Drug Metab. Dispos.* **23**, 631-636, (1995) y Jurima-Romet, et al *Drug Metab. Dispos.* **22**, 849-857, (1994). Las concentraciones finales de las proteínas microsomiales y el sustrato de terfenadina fueron 0.25 mg/mL y 3 µM, respectivamente. Las reacciones metabólicas finalizaron por tratamiento con siete cantidades (volúmenes) de una disolución enfriada que contiene 0.1 µM de BRL 15572 como patrón interno. Se añadió un octavo volumen adicional de agua antes de la centrifugación y las alícuotas del sobrenadante fueron sometidas al análisis LC-MS.

La elución cromatográfica para el análisis LC-MS se consiguió mediante una serie de gradientes lineales que comenzaban con un 20% de B y se mantenía durante 0.1 minutos y luego aumentaban a un 80% de B en 1,5 minutos, manteniéndose durante 0.4 minutos para después regresar a las condiciones iniciales durante 0.05 min. Se dejó reequilibrar el sistema durante al menos 0.25 minutos previamente a la siguiente inyección. El espectómetro de masas se hizo funcionar en la modalidad de ión positivo y los pares ión precursor([M+H]⁺)/ión producto se controlaron y cuantificaron utilizando el software, versión 4.0 de MassLynx (SP4, 525): hidroxi terfenadina 488.7/452.4, fexofenadina 502.7/466.4 y BRL 15572 407.5/209.1. La actividad de la oxidasa terfenadina se determinó a partir de la suma de los metabolitos de la hidroxi-terfenadina y la carboxi-terfenadina (fexofenadina).

Ensayo de inhibición de la CYP2C9

Las eficacias de los compuestos que actúan como inhibidores de la CYP2C9 hepática humana fueron evaluados utilizando diclofenac 4'-hidroxilasa, una actividad particular para esta enzima, como se describe en Leeman, T., et al *Life Sci.* **52**, 29-34, (1992). Las concentraciones finales de la proteína microsomial y el sustrato diclofenaco fueron 0.08 mg/mL y 4 µM, respectivamente. Las reacciones metabólicas finalizaron por tratamiento con tres volúmenes de una disolución enfriada que contenía 1 µM de ácido mefenámico como patrón interno. Tras la centrifugación se añadió un cuarto volumen adicional de agua.

Las alícuotas del sobrenadante fueron sometidas al análisis LC-MS. La elución cromatográfica para el análisis LC-MS se consiguió mediante una serie de gradientes lineales que comenzaban con un 20% de B y se mantenían durante 0.3 minutos y luego aumentaban a un 99% de B en 1.2 minutos, manteniéndose durante 0.5 minutos para después regresar a las condiciones iniciales durante 0.25 min. Se dejó reequilibrar el sistema durante al menos 0.25 minutos previamente a la siguiente inyección. El espectómetro de masas se hizo funcionar en la modalidad de ión negativo y los siguientes pares ión precursor([M+H]⁺)/ión producto se controlaron y cuantificaron utilizando el software, versión 4.0 de MassLynx (SP4, 525): hidroxi-4'-hidroxi-diclofenaco 312.4/294.2 y ácido mefenámico 242.4/224.2.

Ensayos biológicos utilizados para la caracterización de los inhibidores de la proteasa del VIH

Ensayo de la enzima proteasa del VIH-1 (Ki)

El ensayo se basa en la detección fluorimétrica de la separación sintética del sustrato hexapéptido mediante la proteasa del VIH-1 en una reacción tampón determinada como se describió inicialmente en M.V. Toth y G.R.Marshall, *Int. T. Peptide Protein Res.* **36**, 544 (1990) (en el presente trabajo se cita por referencia a todos los propósitos).

El ensayo utilizó(2-aminobenzoi)Tr-Ile-Nle-(p-nitro)fe-Gln-Arg como el sustrato y la proteasa recombinante del VIH-1 descrita en el E.Coli como la enzima. Ambos reactivos fueron suministrados por el proveedor Bachem California, Inc. (Torrance, CA; Cat. no. H-2992). El tampón para esta reacción estaba constituido por 100 mM de acetato amónico, pH 5.3, 1M de cloruro sódico, 1 mM de ácido etilendiaminotetraacético, 1 mM ditiotreitól, y un 10% de dimetilsulfóxido.

Para calcular la constante de inhibición K_i , se prepararon una serie de disoluciones que contenían la misma cantidad de la enzima (de 1 a 2.5 nM) y los inhibidores se analizaron a diferentes concentraciones en la reacción tampón. Las disoluciones fueron trasladadas posteriormente a una placa blanca de 96 pocillos (190 pi cada uno) y se preincubaron durante 15 minutos a 37 °C. El sustrato fue disuelto en dimetilsulfóxido 100% a una concentración de 800 μ M y se añadieron 10 pi de 800 μ M de sustrato en cada pocillo obteniéndose una concentración final de sustrato de 40 μ M. La cinética de reacción a tiempo real se midió a 37 °C con un fluorímetro de placa de Gemini de 96 pocillos (Dispositivos moleculares, Sunnyvale, CA) a $A_{(Ex)} = 330$ nm y $A_{(Em)} = 420$ nm. Se calcularon las velocidades iniciales de las reacciones con concentraciones diferentes de inhibidor y el valor de K_i (en unidades de concentración picomolar), utilizando el software EnzFitter (Biosoft, Cambridge, U.K.) en función de un algoritmo para la inhibición competitiva firmemente ligada, descrita en Ermolieff J., Lin X., y Tang J., *Biochemistry* 36, 12364 (1997).

Ensayo de la enzima proteasa del VIH-1 (4C501)

A propósito del ensayo de la K_i , de arriba, el ensayo IC_{50} se basa en la detección fluorimétrica de la separación sintética del sustrato hexapéptido mediante la proteasa del VIH-1 en una reacción tampón determinada como se describió inicialmente en M.V. Toth y G.R. Marshall, *Int. T. Peptide Protein Res.* 36, 544 (1990).

El ensayo utilizó (2-aminobenzoi)Tr-Ile-Nle-(p-nitro)fe-Gln-Arg como el sustrato y la proteasa recombinante del VIH-1 descrita en el E.Coli como la enzima. Ambos reactivos fueron suministrados por el proveedor Bachem California, Inc. (Torrance, CA; Cat. no. H-2992 y H-9040, respectivamente). El tampón para esta reacción estaba constituido por 100 mM de acetato amónico, pH 5.5, de 1M de cloruro sódico, 1 mM de ácido etilendiaminotetraacético, 1 mM ditiotreitolo, y un 10% de dimetilsulfóxido.

Para calcular el valor de IC_{50} , se trasladaron 170 μ L de la reacción tampón a los pocillos de una microplaca blanca de 96 de éstos. Se prepararon una serie de disoluciones al 1/3 del inhibidor para que fueran analizadas, y se trasladaron 10 μ L de las disoluciones obtenidas a los pocillos de la microplaca. Se añadió a cada pocillo de la microplaca, 10 μ L de 20-50 nM de una disolución madre de la enzima en la reacción tampón, obteniéndose una concentración final de enzima de 1-2.5 nM. Las placas se preincubaron después durante 10 minutos a 37°C. El sustrato se disolvió en dimetilsulfóxido al 100% a una concentración de 400 μ M y se añadieron 10 μ M de los 400 μ M de sustrato a cada pocillo, obteniéndose una concentración final de sustrato de 20 μ M. La cinética de reacción a tiempo real se midió a 37 °C con un fluorímetro de placa de Gemini de 96 pocillos (Dispositivos moleculares, Sunnyvale, CA) a $A_{(Ex)} = 330$ nm y $A_{(Em)} = 420$ nm. Se calcularon las velocidades iniciales de las reacciones con concentraciones diferentes de inhibidor y el valor de IC_{50} (en unidades de concentración nanomolar) empleando el software GraphPad Prism™ para ajustar las curvas de regresión no lineal.

Ensayo de cultivo celular frente al VIH-1 (EC_{50})

El ensayo se basa en la cuantificación del efecto citopático asociado al VIH, mediante el uso de una detección colorimétrica de la viabilidad de las células infectadas por los virus ante la presencia o la ausencia de inhibidores probados (testados). La muerte celular inducida se obtuvo empleando un sustrato metabólico, el 2,3-bis(2-metoxi-4-nitro-5-sulfófenil)-2H-tetrazolium-5-carboxanilida (XTT) que cambia únicamente con las células intactas presentes en un producto con unas características de absorción como las descritas en Weislow OS, Kiser R, Fine DL, Bader J, Shoemaker RH and Boyd MR, *I. Natl. Cancer Inst.* 81, 577 (1989) (en el presente trabajo se han incorporado por bibliografía en su totalidad a todos los propósitos).

Las células MT2 (Software de reactivos NIH AIDS, Cat # 237) preservadas en el medio de cultivo celular RPMI-1640 complementado con un 5% de suero fetal bovino (FBS) y antibióticos, fueron contaminadas con una cepa salvaje de tipo VIH-1 IIIB (Biotecnologías avanzadas Columbia, MD) durante 3 horas a 37 °C empleando el virus del inóculo correspondiente a una multiplicidad de la infección igual a 0.01. Las células infectadas del medio de cultivo se distribuyeron en la placa de los 96 pocillos (20,000 células en 100 μ L/pocillo), y fueron incubadas en presencia de un conjunto de disoluciones que contienen las disoluciones en serie (diluidas 5 veces) del inhibidor analizado (100 μ L/pocillo) durante 5 días a 37 °C. Las muestras con células de control contaminadas y no tratadas y las contaminadas de prueba y no tratadas fueron también distribuidas en la placa de 96 pocillos y fueron incubadas en las mismas condiciones.

Para calcular la actividad antiviral de los inhibidores analizados, se calentó una disolución de sal de tetrazol (XTT) como sustrato (6 mL por placa de ensayo) y una concentración de tampón fosfato salino de pH= 7.4 en un baño de agua durante 5 min a 55 °C antes de añadir 50 μ L de metasulfato de N-metilfenazonium (5 μ g/mL) por cada 6 mL de disolución de XTT. Después de extraer 100 μ L del medio de cada pocillo de la placa de ensayo, se añadieron 100 μ L de la disolución de sustrato XTT a cada pocillo. Las células y la disolución de XTT se incubaron a 37 °C durante 45 a 60 minutos en una incubadora de CO₂. Para desactivar al virus, se añadieron 20 μ L de al 2% de Triton X-100 a cada pocillo. La viabilidad, determinada por la cantidad de metabolitos de XTT producidos, se cuantificó espectrométricamente mediante absorbancia a una longitud de onda de 450 nm (sin tener en cuenta la absorbancia de referencia a 650 nm). Los datos obtenidos del ensayo se expresaron como porcentaje de la absorbancia relativa al control no tratado y se calculó el 50% de la concentración eficaz (EC_{50}) como la concentración del compuesto

que logró un incremento en el porcentaje de producción metabólica del XTT en las células infectadas de la mezcla que se trataron al 50% del que se obtuvo de las células independientes no contaminadas.

5 Ensayo Anti-VIH-1 del cultivo celular (EC₅₀) en presencia de un 40% de suero inmunológico o proteínas del suero inmunológico.

10 Este ensayo es casi idéntico al ensayo anti-VIH-1 del cultivo celular descrito anteriormente, excepto porque la contaminación se llevó a cabo en presencia o ausencia de un 40% de suero inmunológico (Tipo AB en hombres Cambrex 14-498E) o proteínas del suero inmunológico (alfa glicoproteína ácida humana, Sigma G-9885; y albúmina de suero inmunológico A1653, 96-99%) a una concentración fisiológica. La muerte celular inducida por el VIH se calculó tal y como fue descrito anteriormente, excepto porque las células que se distribuyeron en la placa de los 96 pocillos fueron incubadas en el 80% del suero inmunológico (2X concentración) o en 2 mg/mL de la alfa glicoproteína ácida humana + 70 mg/mL HSA (2X concentración) en vez de en el medio de cultivo.

15 Ensayo de la citotoxicidad del medio celular (CC₅₀)

20 El ensayo se basa en la evaluación del efecto citotóxico de los compuestos analizados mediante el empleo de un sustrato metabólico, el 2,3-bis(2-metoxi-4-nitro-5-sulfofenil)-2H-tetrazolium-5-carboxanilida (XTT) tal y como fue descrito por Weislow OS, Kiser R, Fine DL, Bader J, Shoemaker RH and Boyd MR, I. Natl. Cancer Inst. 81, 577 (1989). Este ensayo es casi idéntico al ensayo previo descrito (ensayo de cultivo celular anti-VIH-1), salvo porque las células no estaban infectadas (contaminadas) y la muerte celular (o reducción del crecimiento) inducida del compuesto fue calculada como se expuso anteriormente.

25 Las células MT-2 preservadas en el medio RPMI-1640 suplementadas con un 5% de sérum fetal bovino y antibióticos fueron distribuidas en la placa de los 96 pocillos (20,000 células en 100 µl/pocillo) y fueron incubadas en presencia o ausencia de un conjunto de disoluciones que contienen las disoluciones en serie (diluidas 5 veces) del inhibidor analizado (100 µl/pocillo) durante 5 días a 37 °C. Los controles incluían a las células infectadas no tratadas y a las células infectadas protegidas por la P4405 (Podofilotoxina, Sigma Cat # P4405) en una cantidad de 1 µM

30 Para calcular la citotoxicidad, se calentó una disolución de XTT (6 mL por placa de ensayo) a una concentración de 2 mg/mL en un tampón fosfato salino con pH 7,4 en la oscuridad y en un baño de agua durante 5 minutos a 55 °C ante 50 µl. Se añadió metasulfato de N-metilfenazonium (5 µg/mL) por cada 6 mL de disolución de XTT. Después de extraer 100 pL del medio de cada pocillo de la placa de ensayo, se añadieron 100 pL de la disolución de sustrato XTT a cada pocillo. Las células y la disolución de XTT se incubaron a 37 °C durante 45 a 60 minutos en una incubadora de CO₂. Para inactivar el virus, se añadió 20 µl del 2% de Triton X-100 a cada pocillo. La viabilidad calculada mediante la cantidad de metabolitos de XTT producidos, se cuantificó espectrométricamente por absorbancia a una longitud de onda de 450 nm (sin tener en cuenta la absorbancia de referencia a una longitud de onda de 650 nm). Los datos obtenidos del ensayo se expresaron como porcentaje de la absorbancia relativa al control no tratado y se calculó el 50% de la concentración de citotoxicidad (EC₅₀) como la concentración del compuesto que logró un incremento en el porcentaje de crecimiento celular en las células de la mezcla que se trataron al 50% del crecimiento celular obtenido de las células independientes no contaminadas.

45 Los datos experimentales basados en los ejemplos representativos **A-CV** demuestran que los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención presentan una actividad inhibitoria de la enzima CYP450 3A4 en un rango descrito por una IC₅₀ desde aproximadamente 100 nM hasta aproximadamente 4700 nM, y una actividad inhibitoria de la CYP450 2C9 en un rango descrito por una IC₅₀ desde unos 100 nM hasta aproximadamente 4200 nM.

50 Los datos experimentales basados en los ejemplos representativos **A-CV** demuestran que los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención presentan una actividad inhibitoria de la proteasa en un rango descrito por la VIH EC₅₀ desde aproximadamente 140 nM hasta más de 1000 nM.

55 Los datos experimentales basados en los ejemplos representativos P, S, y T presentan una actividad inhibitoria de la CYP450 3A4 en un rango descrito por una IC₅₀ desde aproximadamente 80-150 nM, una actividad inhibitoria de la CYP450 2C9 en un rango descrito por una IC₅₀ desde aproximadamente 1000 nM, y una actividad inhibitoria de la proteasa en un rango descrito por la VIH EC₅₀ mayor de aproximadamente 20.000 nM.

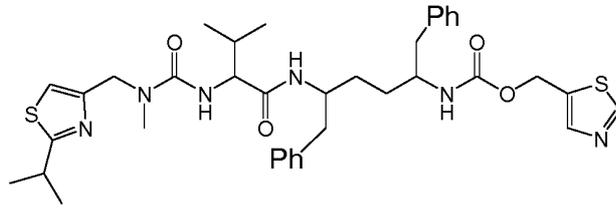
60

65

REIVINDICACIONES

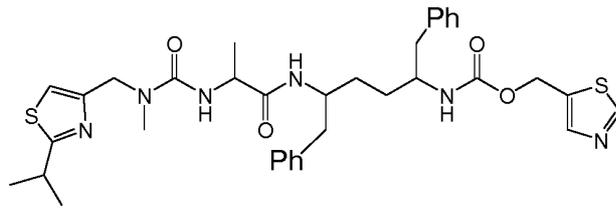
1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de

5



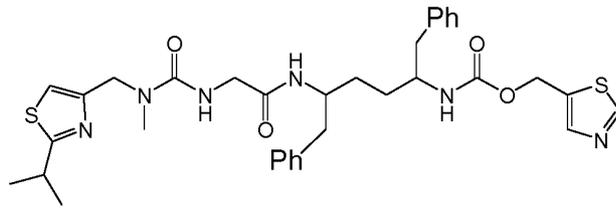
10

15



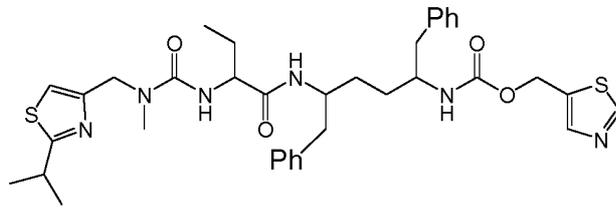
20

25



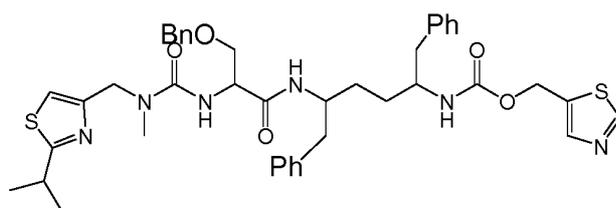
30

35



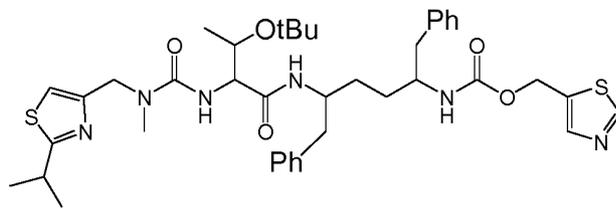
40

45



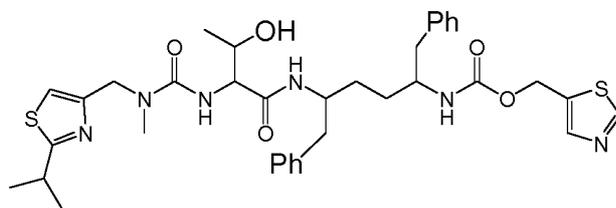
50

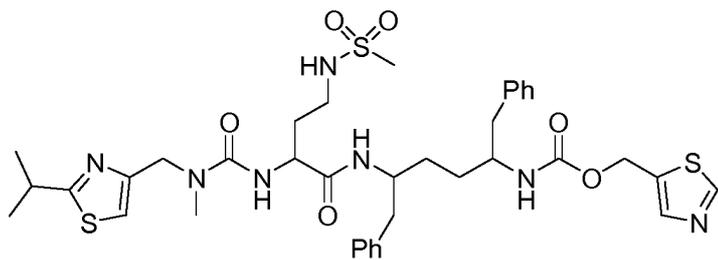
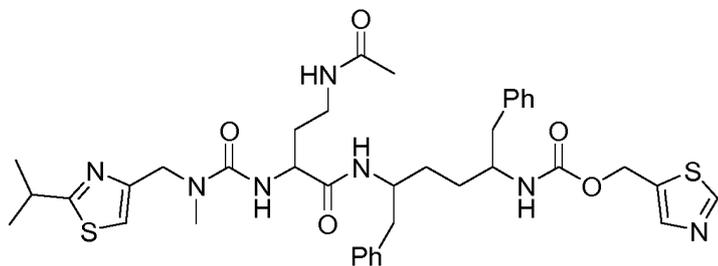
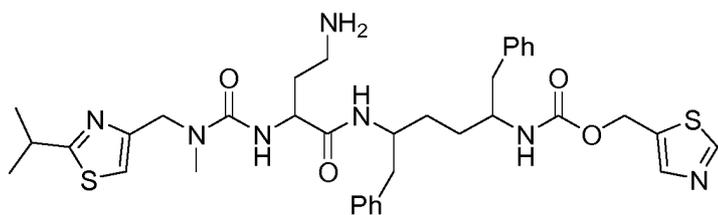
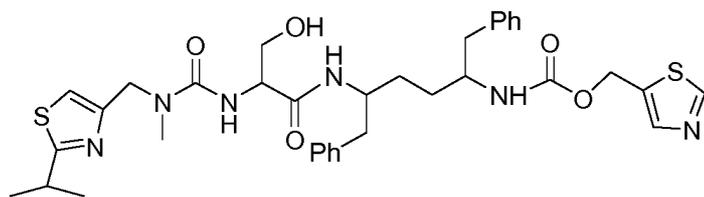
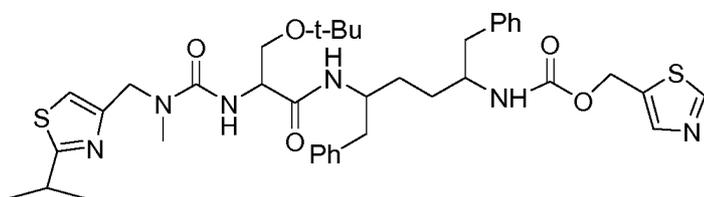
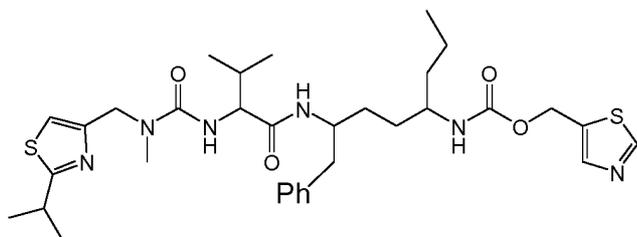
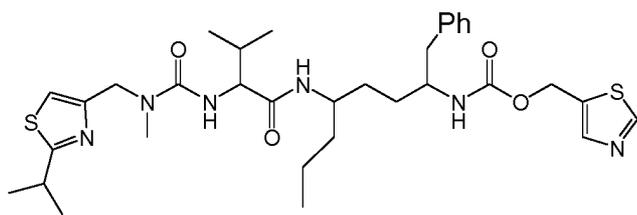
55

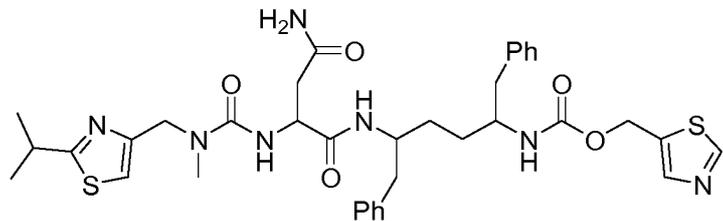
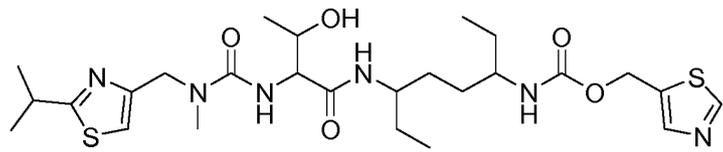
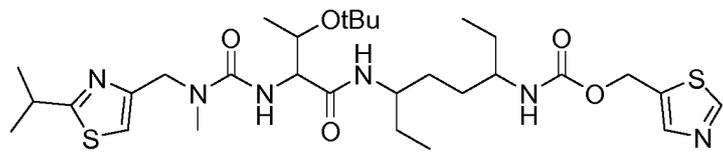
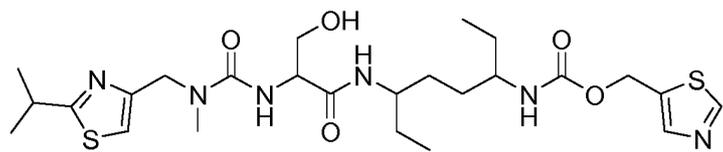
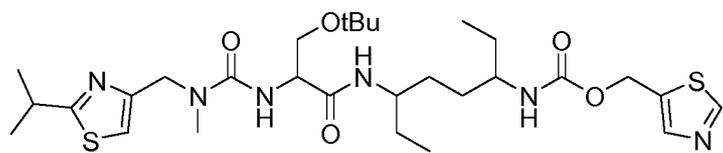
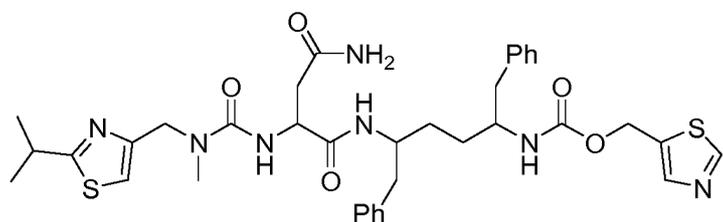
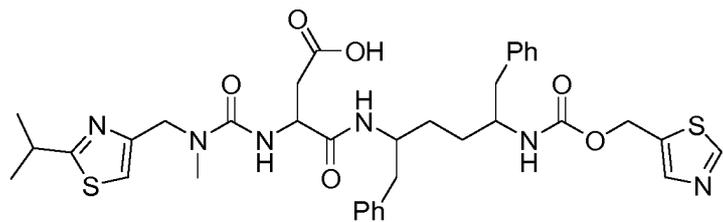
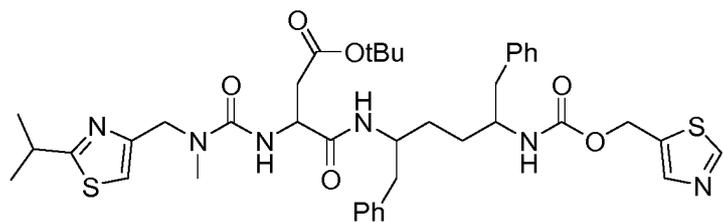


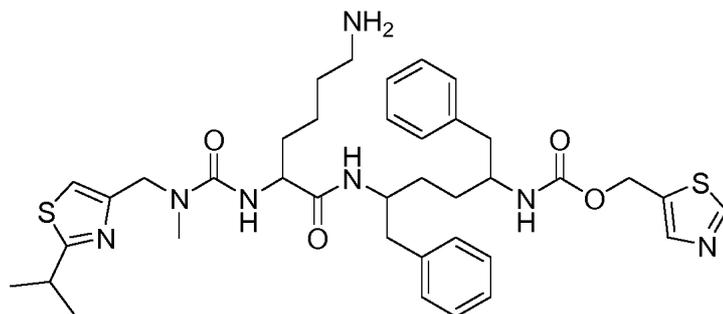
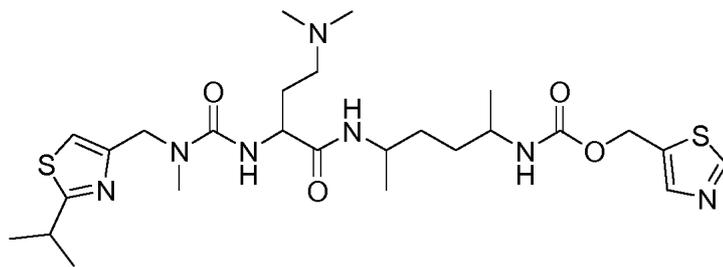
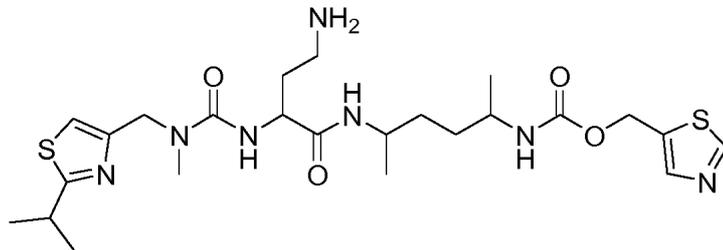
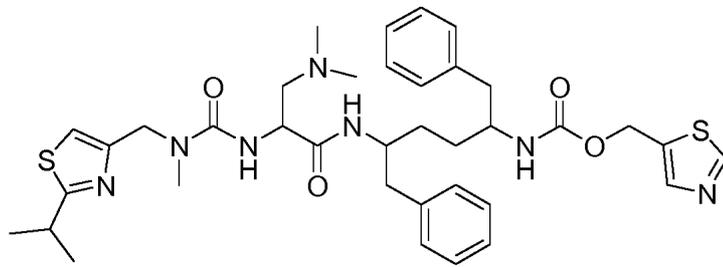
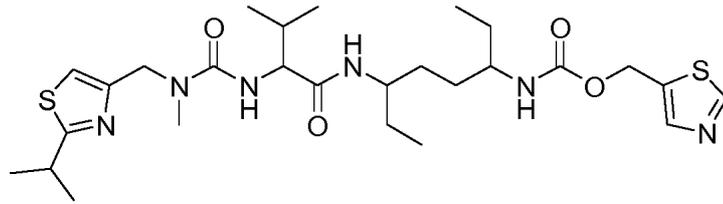
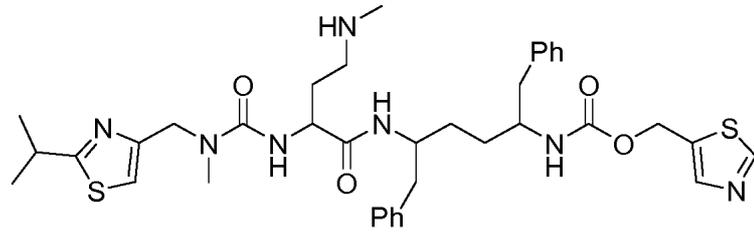
60

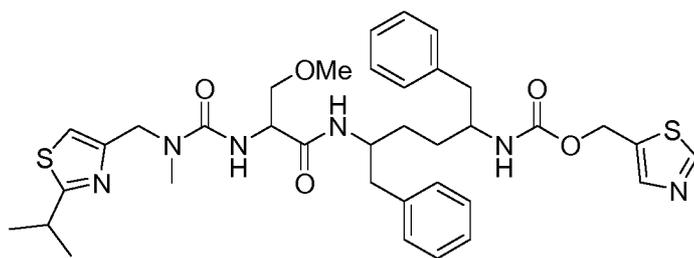
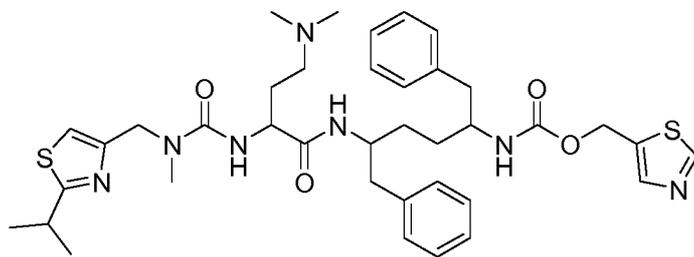
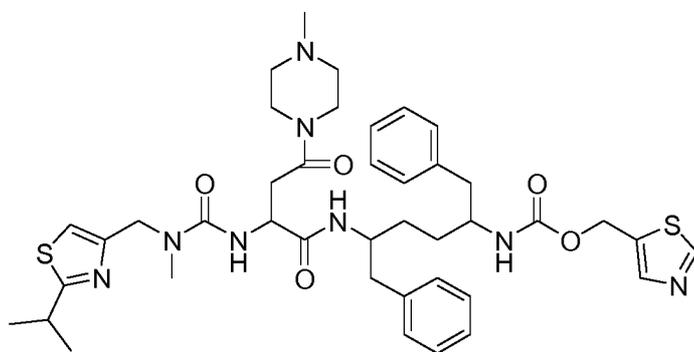
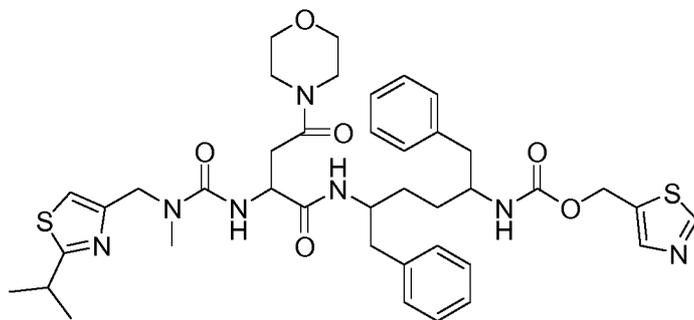
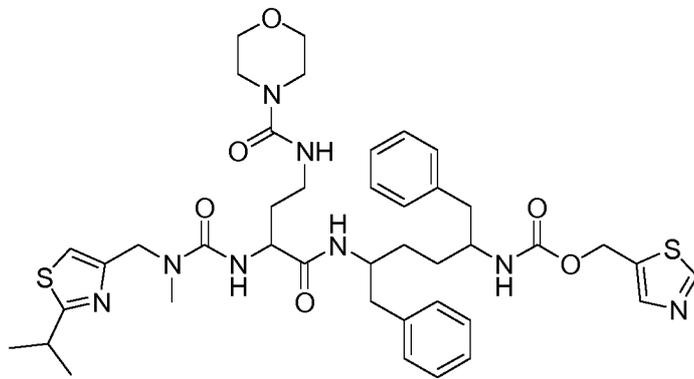
65

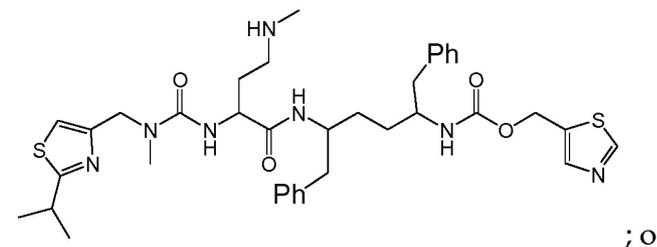
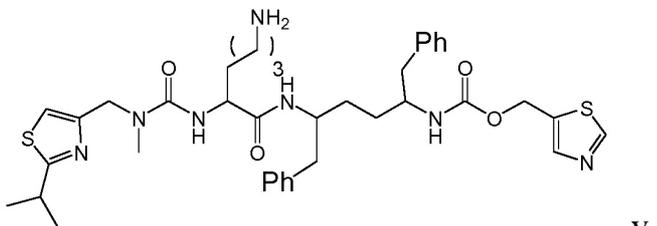
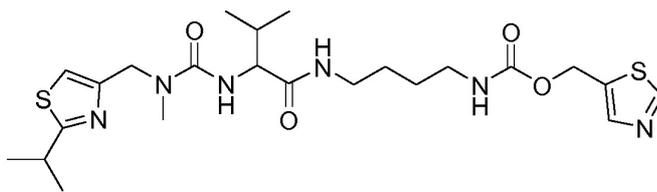
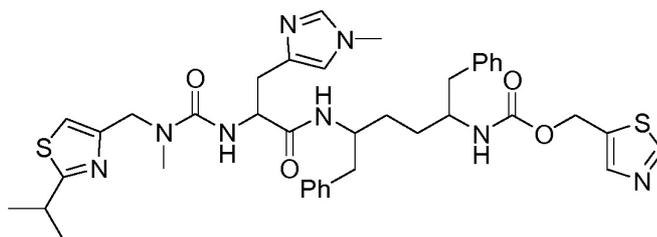
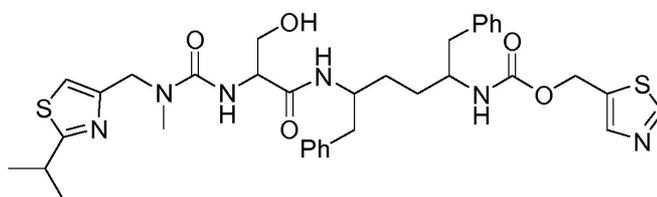
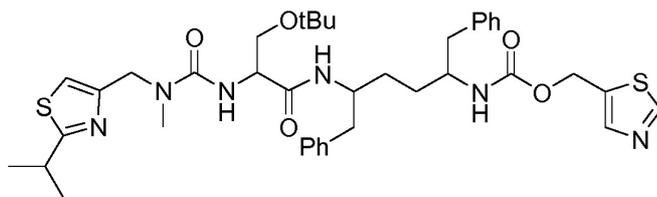
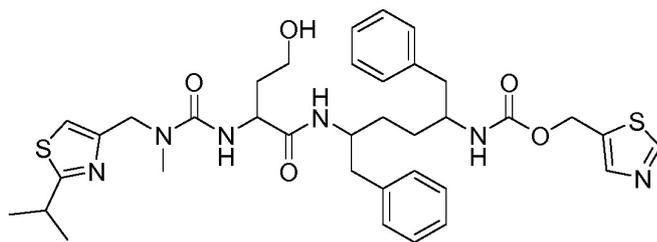












sales, solvatos, ésteres y/o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 **2.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1, o una sal, solvato, éster, y/o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 10 **3.** Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal, solvato, éster, y/o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.
- 15 **4.** Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal, solvato, éster, y/o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en mejorar las farmacocinéticas de un fármaco que se metaboliza por citocromo P450 monooxigenasa.
- 20 **5.** Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal, solvato, éster, y/o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en aumentar el nivel de plasma en sangre de un fármaco que se metaboliza por citocromo P450 monooxigenasa.
- 25 **6.** Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal, solvato, éster, y/o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en inhibir la citocromo P450 monooxigenasa.
- 30 **7.** Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal, solvato, éster, y/o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una infección por VIH.
- 35 **8.** Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal, solvato, éster, y/o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una infección por VHC.

40

45

50

55

60

65

70

75

80