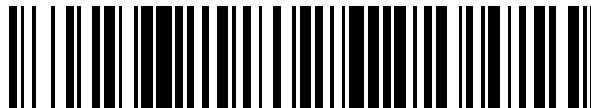


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 438 275**

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: **03.07.2008 E 08826245 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2013 EP 2170851**

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

30 Prioridad:

06.07.2007 US 958716 P

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

16.01.2014

73 Titular/es:

**GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)
333 LAKESIDE DRIVE
FOSTER CITY, CA 94404, US**

72 Inventor/es:

**DESAI, MONOJ C.;
HUI, HON CHUNG;
LIU, HONGTAO;
SUN, JIANYU y
XU, LIANHONG**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 438 275 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 **Referencia cruzada con solicitudes relacionadas**

La presente solicitud reclama la prioridad de la solicitud Provisional Norteamericana Serie No. 60/958,716, titulada "Moduladores de Propiedades Farmacocinéticas de Agentes Terapéuticos", presentada el 6 de julio del 2007. El contenido de esta solicitud provisional está incorporado en su totalidad a la presente invención como referencia para todos los propósitos.

Campo de la Invención

La presente solicitud se refiere de manera general a compuestos y composiciones farmacéuticas que modifican, por ejemplo mejoran, las farmacocinéticas de un fármaco administrado en conjunto, y a métodos para modificar, por ejemplo mejorar, las farmacocinéticas de un fármaco mediante la administración conjunta de los compuestos con el fármaco.

Antecedentes de la Invención

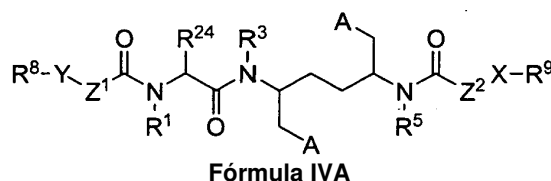
El metabolismo oxidativo mediante enzimas de citocromo P450, es uno de los mecanismos primarios del metabolismo de fármacos. Puede ser difícil mantener niveles de fármacos en plasma de sangre terapéuticamente efectivos, que sean metabolizados rápidamente por las enzimas de citocromo P450. Por consiguiente, los niveles de fármacos en plasma sanguíneo, que son susceptibles a degradación de enzimas de citocromo P450, pueden mantenerse o aumentarse mediante la administración conjunta de inhibidores de citocromo P450, mejorando de esta forma la farmacocinéticas del fármaco.

Aunque ciertos fármacos son conocidos por inhibir las enzimas de citocromo P450, se desean más inhibidores y/o inhibidores mejorados para la monooxigenasa del citocromo P450. Puede ser particularmente deseable, tener inhibidores de monooxigenasa de citocromo P450, que no tengan una actividad biológica apreciable, además de la inhibición de citocromo P450. Dichos inhibidores pueden ser útiles para minimizar la actividad biológica indeseable, por ejemplo efectos secundarios. Además, puede ser deseable tener inhibidores de monooxigenasa P450 que tengan una carencia significativa o tengan un nivel reducido de actividad inhibidora de proteasa. Dichos inhibidores pueden ser útiles para aumentar la efectividad de los fármacos anti-retrovirales, minimizando al mismo tiempo la posibilidad de provocar resistencia viral, especialmente contra inhibidores de proteasa.

Breve Descripción de la Invención

Un aspecto de la presente solicitud se dirige a compuestos y composiciones farmacéuticas que modifican, por ejemplo, mejoran las farmacocinéticas de un fármaco administrado en conjunto, por ejemplo, inhibiendo la monooxigenasa de citocromo P450.

En una realización, la presente solicitud proporciona compuestos que tienen una estructura de acuerdo con la fórmula IV:



o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

- 50 cada A es fenilo sin sustituir;
 cada R⁷ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido, heterociclilo, y heterociclilo sustituido;
 R⁸ y R⁹ son cada uno, uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, halógeno, arilo, heterociclilo, y CN; y R²⁴ se selecciona del grupo que consiste en -alquilen-NR⁵-C(O)-R²⁵ o -alquilen-N(R²⁷)₂,
 55 R⁵ y R²⁶ junto con el átomo de nitrógeno al cual se muestran ambos unidos, forman un heterociclilo bicíclico sustituido o no sustituido;
 cada R²⁷ es independientemente un alquilo sustituido el cual puede ser el mismo o diferente; o
 60 cada R²⁷, junto con el átomo de nitrógeno al cual ambos se muestran unidos, forman un heterociclilo sustituido o no sustituido;

En otra realización, la presente solicitud proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula IVA y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 En otra realización, la presente solicitud proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula VIA y al menos un agente terapéutico adicional, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 En otra realización, la presente solicitud proporciona un método para mejorar la farmacocinética de un fármaco, en donde el método comprende administrar a un paciente tratado con el fármaco, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula IV o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptables del mismo.

15 En otra realización, la presente solicitud proporciona un método para inhibir la monooxigenasa de citocromo P450, en un paciente, en donde el método comprende administrar a un paciente que necesita del mismo una cantidad de un compuesto de la fórmula IV o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptables del mismo, eficaz para inhibir el citocromo de la citocromo P450.

20 En otra realización, la presente solicitud proporciona un método para tratar una infección vírica, por ej. VIH, que comprende administrar a un paciente que necesita del mismo una cantidad de un compuesto de la fórmula IV o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptables del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes terapéuticos adicionales que son metabolizados por la monooxigenasa de citocromo P450 y son adecuados para tratar una infección vírica, por ej. VIH.

En otra modalidad, la presente solicitud proporciona un agente farmacéutico de combinación que comprende:

- 25 a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato o éster farmacéuticamente aceptables del mismo; y
b) una segunda composición farmacéutica que comprende al menos un agente terapéutico adicional que es metabolizado por lamonooxigenasa del citocromo P450.

30 Descripción detallada de la invención

A continuación se hará referencia con detalle a ciertas reivindicaciones de la presente invención, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y formulas adjuntas. Aunque la presente invención será descrita junto con las reivindicaciones descritas, quedará entendido que no pretenden limitar la presente invención a dichas reivindicaciones. Por el contrario, la presente invención pretende cubrir todas las alternativas, modificaciones y equivalentes los cuales pueden estar incluidos dentro del alcance de la presente invención, tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

40 Definiciones

A menos que se manifieste lo contrario, los términos y frases que se encuentran a continuación, pretenden tener los siguientes significados:

45 Cuando se utilizan nombres comerciales en la presente solicitud, los solicitantes pretenden incluir de manera independiente el producto con nombre comercial y el ingrediente(s) farmacéutico activo del producto con nombre comercial.

50 Tal como se utiliza en la presente invención, “un compuesto de la presente invención” o “un compuesto de la fórmula IV” significa un compuesto de la fórmula o una sal, solvato, éster o estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo, o un derivado fisiológicamente funcional del mismo. En forma similar, con respecto a los intermediarios aislables, la frase “un compuesto de la fórmula (número)” significa un compuesto de la fórmula y sales, solvatos farmacéuticamente aceptables y derivados fisiológicamente funcionales del mismo.

55 El término “alquilo” es hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos. Por ejemplo, un grupo alquilo puede tener 1 a 20 átomos de carbono (por ejemplo, C₁-C₂₀ alquilo), 1 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, C₁-C₁₀ alquilo), o 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, C₁-C₆ alquilo). Los ejemplos de grupos alquilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me, -CH₃), etilo (Et, -CH₂CH₃), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, -CH(CH₃)₂), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, -C(CH₃)₃), 1-pentilo (n-pentilo, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metil-1-butilo (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metil-2-pentilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metil-3-pentilo (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), y octilo (-CH₂)₇CH₃).

El término "alquileo" se refiere a un radical de hidrocarburo saturado, de cadena recta o ramificada o cíclico que tiene dos centros radicales monovalentes derivados mediante la eliminación de dos átomos de carbono de los mismos dos átomos de carbono o diferentes de un alcano de origen. Por ejemplo, un grupo alquileo puede tener 1 a 20 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono, o 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales alquileo típicos incluyen pero no se limitan a, metileno (-CH₂-), 1,1-etilo (-CH(CH₃)-), 1,2-etilo (-CH₂CH₂-), 1,1-propilo (-CH(CH₂CH₃)-), 1,2-propilo (-CH₂CH(CH₃)-), 1,3-propilo (-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-butilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂-), y similares.

El término "arilo" significa un radical de hidrocarburo aromático derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono simple de un sistema de anillo aromático de origen. Por ejemplo, un grupo arilo puede tener 6 a 20 átomos de carbono, 6 a 14 átomos de carbono, o 6 a 12 átomos de carbono. Los grupos arilo típicos incluyen pero no se limitan a, radicales derivados de benceno (por ejemplo, fenilo), benceno, naftaleno, antraceno, bifenilo sustituido, y similares.

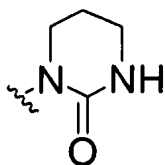
El término "sustituido" con referencia a alquilo, alquileo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heteroarilo, carbociclilo, etc., por ejemplo, "alquilo sustituido", "alquileo sustituido", "arilo sustituido", "arilalquilo sustituido", "heterociclilo sustituido", y "carbociclilo sustituido" significa alquilo, alquileo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, carbociclilo respectivamente, en donde uno o más átomos de hidrógeno cada uno son reemplazados independientemente con un sustituyente sin hidrógeno. Los sustituyentes típicos incluyen pero no se limitan a, -X, -R, -O, =O, -OR, -SR, -S⁻, -NR₂, -N⁺R₃, =NR, -CX₃, -CN, -OCN, -SCN, -N=C=O, -NCS, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -NHC(O)R, -NHS(O)₂R, -C(O)R, -C(O)NRR, -S(O)₂, -S(O)₂OH₇, -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, en donde cada X es independientemente un halógeno: F, Cl, Br, o I; y cada R es independientemente H, alquilo, arilo, arilalquilo, un heterociclo, o un grupo de protección o porción de profármaco. Los grupos alquileo, alquilenilo, y alquinileno también pueden ser sustituidos en forma similar. Cuando el número de átomos de carbono es designado para un grupo sustituido, el número de carbono se refiere al grupo no sustituyente (a menos que se indique lo contrario). Por ejemplo, un alquilo sustituido C₁₋₄ se refiere a un alquilo C₁₋₄, el cual puede ser sustituido con grupos que tienen más de 4 átomos de carbono.

El término "profármaco" tal como se utiliza en la presente invención, se refiere a cualquier compuesto que cuando se administra a un sistema biológico genera la sustancia de fármaco, es decir, ingrediente activo, como resultado de la reacción(s) química espontánea, reacción(s), catalizada por enzimas, fotólisis y/o reacción(s) química metabólica. Por lo tanto un profármaco es un análogo o forma latente covalentemente modificada de un compuesto terapéuticamente activo.

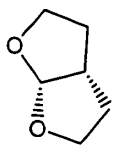
Un experto en la técnica reconocerá que los sustituyentes y otras porciones de los compuestos de la fórmula IV deben ser seleccionados con el objeto de proporcionar un compuesto el cual sea lo suficientemente estable para proporcionar un compuesto farmacéuticamente útil que pueda formularse en una composición farmacéutica aceptablemente estable. Los compuestos de la fórmula IV que tienen dicha estabilidad se contemplan como estando dentro del alcance de la presente invención.

El término "heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo, en donde uno o más átomos de carbono han sido reemplazados con un heteroátomo, tal como, O, N, o S. Por ejemplo, si el átomo de carbono del grupo alquilo que se une a la molécula de origen y se reemplaza con un heteroátomo (por ejemplo, O, N, o S) los grupos heteroalquilo 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 del grupo alquilo el cual no se une a la molécula de origen se reemplaza con un heteroátomo (por ejemplo, O, N, o S) los grupos heteroalquilo resultantes son respectivamente un éter de alquilo (por ejemplo, -CFtCH₂-O-CH₃, etc.), una amina de alquilo (por ejemplo, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, etc.), o un éter de tioalquilo (por ejemplo, CH₂-S-CH₃). Si un átomo de carbono terminal del grupo alquilo es reemplazado con un heteroátomo (por ejemplo, O, N, o S), los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un grupo hidroxialquilo (por ejemplo, -CH₂CH₂-OH), un grupo aminoalquilo (por ejemplo, -CH₂NH₂), o un grupo alquilo tiol (por ejemplo, -CH₂CH₂-SH). Un grupo heteroalquilo puede tener, por ejemplo, 1 a 20 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono, o 1 a 6 átomos de carbono. Un grupo heteroalquilo C₁₋₆ significa un grupo heteroalquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono.

El término "heterociclo" o "heterociclilo", tal como se utiliza en la presente invención incluyen a manera de ejemplo, y no limitación los heterociclos descritos en la Publicación de Paquette, Leo A.; Principios de Química Heterocíclica Moderna (W. A. Benjamin, Nueva York, 1968), particularmente capítulos 1, 3, 4, 6, 7, y 9; Química de Compuestos Heterocíclicos, Serie de Monografías" (John Wiley & Sons, Nueva York, 1950 hasta la actualidad), en particular Volúmenes 13, 14, 16, 19, y 28; y *J. Am. Chem. Soc.* (1960) 82:5566. En una modalidad específica de la presente invención, el término "heterociclo" incluyen un "carbociclo" tal como se define en la presente invención, en donde uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, ó 4) átomos de carbono han sido reemplazados con un heteroátomo (por ejemplo, O, N, o S). Los términos "heterociclo" o "heterociclilo" incluyen anillos saturados, anillos parcialmente insaturados, y anillos aromáticos (por ejemplo, anillos heteroaromáticos). Los heterociclos sustituidos, por ejemplo, anillos heterocíclicos sustituidos con cualesquiera de los sustituyentes aquí descritos incluyendo grupos carbonilo. Un ejemplo sin limitación de un heterociclilo sustituido con carbonilo es:



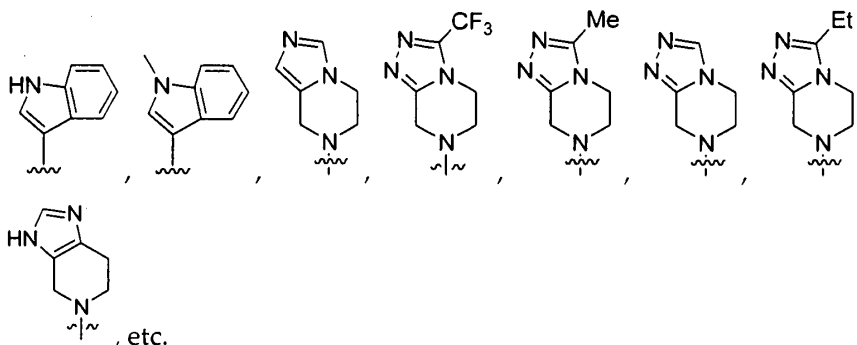
Los ejemplos de heterociclos incluyen a manera de ejemplo y no limitación piridilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo (piperidil), tiazolilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo oxidado con azufre, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianaftalenilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahydroquinolinilo, octahydroisoquinolinilo, azocinilo, triazinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, tienilo, tiantrenilo, piranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatinilo, 2H-pirrolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizino, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-indazoli, purinilo, 4H-quinolizino, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, β -carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, furazanilo, fenoxazinilo, isocromanilo, cromanilo, imidazolidinilo, imidazolilo, pirazolidinilo, pirazolilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, isatinoilo, y bis-tetrahidrofuranilo:



A manera de ejemplo y no se limitación, los heterociclos enlazados por carbono se unen en la posición 2, 3, 4, 5, ó 6 de una piridina, posición 3, 4, 5, ó 6 de una piridazina, posición 2, 4, 5, ó 6 de una pirimidina, posición 2, 3, 5, ó 6 de una pirazina, posición 2, 3, 4, ó 5 de un furano, tetrahidrofuran, tiofurano, tiofeno, pirrole o tetrahidropirrole, posición 2, 4, ó 5 de un oxazole, imidazole o tiazole, posición 3, 4, ó 5 de un isoxazole, pirazole, o isotiazole, posición 2 ó 3 de un aziridina, posición 2, 3, ó 4 de una azetidina, posición 2, 3, 4, 5, 6, 7, ó 8 de una quinolina o posición 1, 3, 4, 5, 6, 7, ó 8 de una isoquinolina. Aún más normalmente, los heterociclos unidos por carbono incluyen 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 5-piridilo, 6-piridilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo, 6-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 3-pirazinilo, 5-pirazinilo, 6-pirazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, ó 5-tiazolilo.

A manera de ejemplo y no limitación, los heterociclos unidos por nitrógeno se unen en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrole, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazole, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazole, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indole, indolina, 1H-indazole, posición 2 de un isoindole, o isoindolina, posición 4 de una morfolina, y posición 9 de un carbazole, o β -carbolina. Aún más normalmente, los heterociclos unidos por nitrógeno incluyen 1-aziridilo, 1-azetedilo, 1-pirrolilo, 1-imidazolilo, 1-pirazolilo, y 1-piperidinilo.

Los ejemplos sin limitación de sistemas de anillo heterocíclico bicíclico sustituidos o no sustituidos incluyen los siguientes:



El término "carbociclo" o "carbocíclico" se refiere a un anillo saturado (por ejemplo, cicloalquilo), parcialmente insaturado (por ejemplo, cicloalqueno, cicloalcadieno, etc.) o aromático que tiene 3 a 7 átomos de carbono como un monociclo, 7 a 12 átomos de carbono como un biciclo, y hasta 20 átomos de carbono como un policiclo. Los carbociclos monocíclicos tienen 3 a 6 átomos de anillo, aún más normalmente 5 ó 6 átomos de anillo. Los carbociclos bicíclicos tienen 7 a 12 átomos de anillo, por ejemplo, distribuidos como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], ó 9 ó 10 átomos de anillos distribuidos como un sistema biciclo [5,6] o [6,6], o anillos fusionados-espiro. Los ejemplos no limitantes de los carbociclos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-

1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, y fenilo. Los ejemplos no limitantes de carbociclos biciclo incluyen naftilo.

5 El término "opcionalmente sustituido" con referencia a una porción particular del compuesto de la fórmula IV (por ejemplo, un grupo arilo opcionalmente sustituido) se refiere a una porción que tiene 0, 1, 2, o más sustituyentes.

"Ac" significa acetilo (-C(O)CH₃).

10 "AoO" significa anhídrido acético.

"CDI" significa carbodiimida de ciclohexilo.

"DCM" significa diclorometano (CH₂Cl₂).

15 "DIBAL" significa hidruro de diisobutilaluminio.

"DIPEA" significa diisopropiletilamina.

20 "DMAP" significa dimetilaminopiridina.

"EDC" significa 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida.

"Et" significa etilo.

25 "EtOAc" significa etilacetato.

"HOBt" significa N-hidroxibenzotriazole.

30 "Me" significa metilo (-CH₃).

"MeOH" significa metanol.

"MeCN" significa acetonitrilo.

35 "Pr" significa propilo.

"i-Pr" significa isopropilo (-CH(CH₃)₂).

40 "i-PrOH" significa isopropanol.

"rt" significa temperatura ambiente.

"TFA" significa ácido trifluoroacético.

45 "THF" significa tetrahidrofurano.

"TMSI" significa yodotrimetilsilano.

50 El término "quirálico" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no sobre-imposición de la parte de imagen en espejo, por lo cual el término "aquirálico" se refiere a moléculas que pueden ser superimpuestas en su parte de imagen de espejo.

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

60 El término "diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes en espejo de otra. Los diastereómeros tienen diferentes propiedades físicas, por ejemplo puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereómeros se pueden separar bajo procedimientos analíticos de alta resolución, tal como electroforesis y cromatografía.

65 El término "enantiómero" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que no son imágenes de espejos superimpuestas de otras.

Las definiciones estereoquímicas y convenciones aquí utilizadas, están de acuerdo de manera general con la Publicación de S. P. Parker, Ed., Diccionario de Términos Químicos McGraw-Hill (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. y Wilen, S., Estereoquímica de Compuestos Orgánicos (1994) John Wiley & Sons,

Inc., Nueva York. Existen muchos compuestos orgánicos en formas óptimamente activas, es decir, tiene la capacidad de girar el plano de la luz polarizada por el plano. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L o R y S se utilizan para denotar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su centro(s). Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el signo de rotación de la luz polarizada por el plano a través del compuesto, con (-) o l significando que el compuesto es levorotatorio. Un compuesto con prefijo (+) o d es dextrorotatorio. Para una estructura química determinada, estos estereoisómeros son idénticos excepto que son imágenes en espejo de otro. Un estereoisómero específico también puede ser referido como un enantiómero, y una mezcla de dichos isómeros con frecuencia es denominada una mezcla enantiomérica. Una mezcla de enantiómeros 50:50 es referida como una mezcla racémica o un racemato, lo cual puede ocurrir cuando no ha habido estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o proceso químico. Los términos "mezcla racémica" y "racemato" se refiere a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, desprovistas de actividad óptica.

Grupos de protección

Dentro del contexto de la presente invención, los grupos de protección incluyen porciones de profármaco y grupos de protección química.

Los grupos de protección están disponibles, son comúnmente conocidos y utilizados, y opcionalmente, son utilizados para evitar reacciones secundarias con el grupo protegido durante procedimientos sintéticos, es decir, rutas o métodos para preparar los compuestos de la presente invención. Para la mayor parte, la decisión de a que grupos proteger, cuando se realiza, y la naturaleza del grupo de protección química "PG", dependerá de la química de la reacción que será protegida contra (por ejemplo, condiciones ácidas, básicas, oxidativas, reductivas u otras) y la dirección de la síntesis proyectada. Los grupos PG no necesitan ser, y generalmente no son los mismos si el compuesto es substituido con múltiples PG. En general, se utilizará PG para proteger grupos funcionales tales como grupos carboxilo, hidroxilo, tio, o amino y evitar de esta forma reacciones secundarias, o facilitar de otra manera la eficiencia sintética. El orden de desprotección para producir grupos libres, desprotegidos, depende de la dirección proyectada de la síntesis y las condiciones de reacción que se encuentren, y puede ocurrir en cualquier orden determinado por un experto en la técnica.

Varios grupos funcionales de los compuestos de la presente invención pueden ser protegidos. Por ejemplo, los grupos de protección para grupos -OH (si es hidroxilo, ácido carboxílico, ácido fosfónico, u otras funciones) incluye "grupos que forman éter o éster". Los grupos que forman éter o éster tienen la capacidad de funcionar como grupos de protección química en los esquemas sintéticos aquí establecidos. Sin embargo, algunos grupos de protección hidroxilo o tio ni son grupos que forman éster ni éter, tal como quedará entendido para los expertos en la técnica, y están incluidos con las amidas que se describen más adelante.

Se describe una gran cantidad de grupos de protección hidroxilo y grupos que forman amida y reacciones de disociación química correspondientes en la Publicación de Protective Groups in Organic Synthesis (Grupos Protectores en Síntesis Orgánica), Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1999, ISBN 0-471-16019-9) ("Greene"). Ver también la Publicación de Kocienski, Philip J.; Protecting Groups: An Overview (Grupos de Protección) (Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994), el cual está incorporado en su totalidad a la presente invención como referencia. En particular, el Capítulo 1, Grupos de Protección: Revisión General, páginas 1 a 20, Capítulos 2, Grupos de Protección Hidroxilo, páginas 21 a 94, Capítulo 3, Grupos de Protección Diol, páginas 95 a 117, Capítulo 4, Grupos de Protección Carboxilo, páginas 118 a 154, Capítulo 5, Grupos de Protección Carbonilo, páginas 155 a 184. Para grupos de protección para ácido carboxílico, ácido fosfónico, fosfonato, ácido sulfónico y otros grupos de protección para ácidos, ver la Publicación de Greene tal como se establece más adelante. Dichos grupos incluyen a manera de ejemplo y no de limitación, ésteres, amidas, hidrazidas y similares.

Grupos de protección que forman éter y éster

Los grupos que forman éster incluyen: (1) grupos que forman éster de fosfonato, tales como ésteres de fosfonamido, ésteres de fosforiato, ésteres de fosfonato y fosfon-bis-amidatos; (2) grupos que forman éster de carboxilo, y (3) grupos que forman éster de azufre, tales como sulfonato, sulfato, y sulfinato.

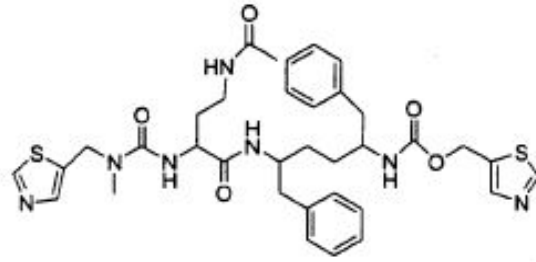
Metabolitos de los Compuestos de la Presente Invención

También están dentro del alcance de la presente invención, los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos aquí descritos. Dichos productos pueden resultar, por ejemplo, de oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similar del compuesto administrado, principalmente debido a procesos enzimáticos. Por consiguiente, la presente invención incluye compuestos producidos a través de un proceso que comprende contactar un compuesto de la presente invención con un mamífero durante un período de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo. Dichos productos normalmente son identificados preparando un compuesto radioetiquetado (por ejemplo, C¹⁴ o H³) de la presente invención, administrándolo en forma parenteral en una dosis detectable (por ejemplo, mayor a aproximadamente 0.5 mg/kg) a un animal tal como una rata, ratón, cerdo de guinea, mono o a un hombre, dejando un tiempo suficiente para que ocurra el metabolismo (normalmente

aproximadamente 30 segundos a 30 horas) y aislando sus productos de conversión de muestras de orina, sangre, u otras muestras biológicas. Estos productos son fácilmente aislados ya que son etiquetados (otros son aislados a través del uso de anticuerpos con la capacidad de enlazar epítopes que sobreviven en el metabolito). Las estructuras de metabolito se determinan en un modo convencional, por ejemplo mediante análisis MS o RMN. En general, el análisis de los metabolitos se realiza en la misma forma que los estudios de metabolismo de fármacos convencionales bien conocidos para los expertos en la técnica. Los productos de conversión, siempre que no se encuentren de otra forma *in vivo*, son útiles en ensayos de diagnóstico, para dosificación terapéutica de los compuestos de la presente invención, incluso si no poseen actividad anti-infecciosa por sí mismos.

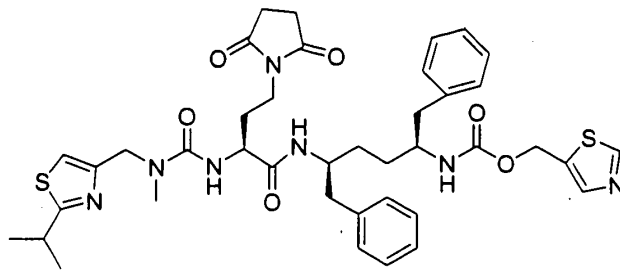
5

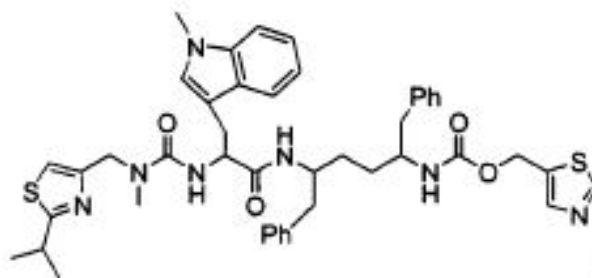
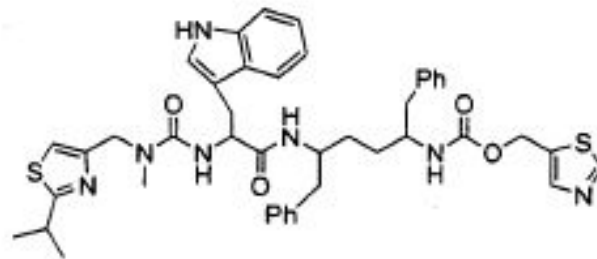
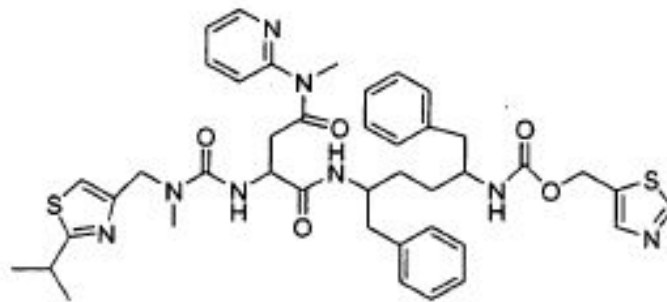
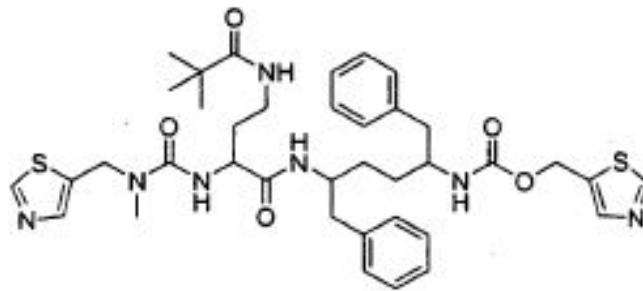
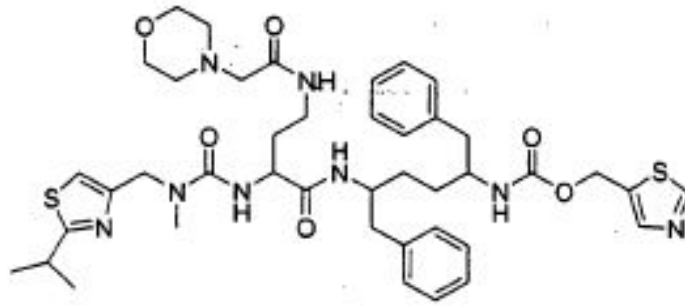
10 En otra realización, los compuestos de la invención tienen una de las siguientes estructuras

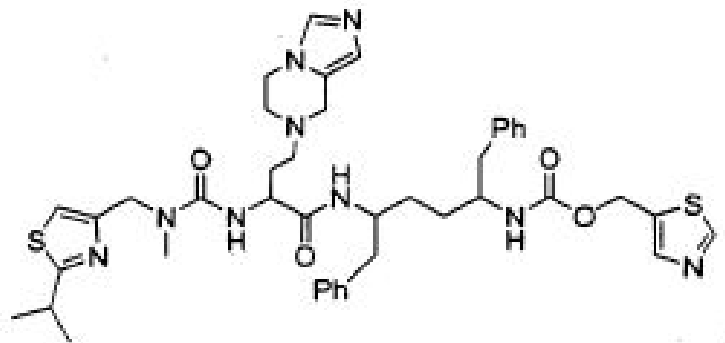
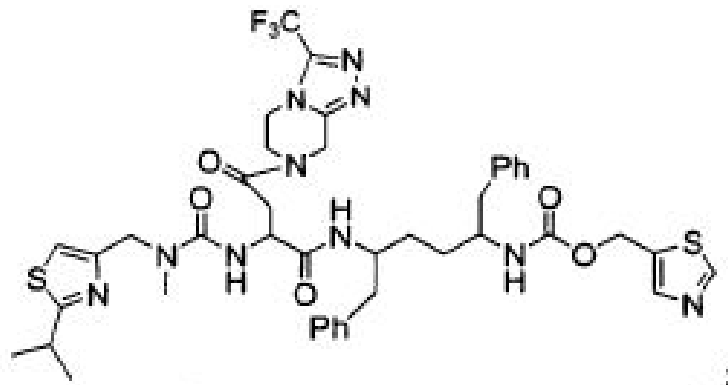
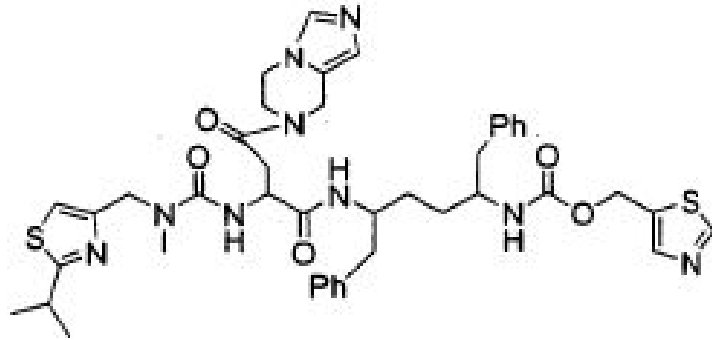
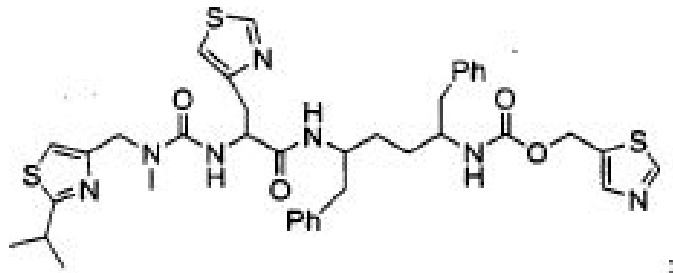


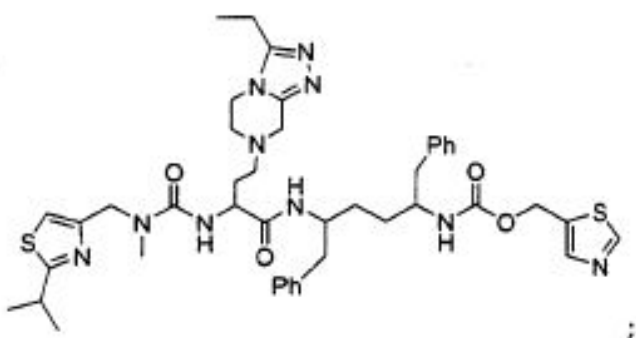
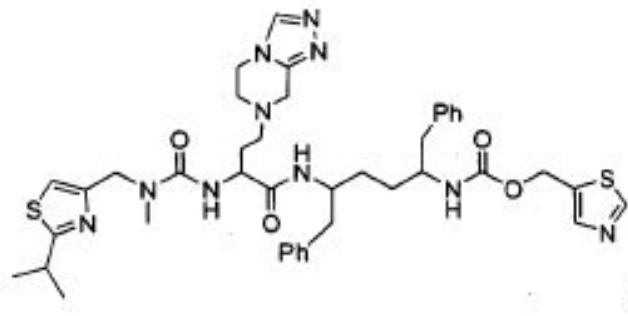
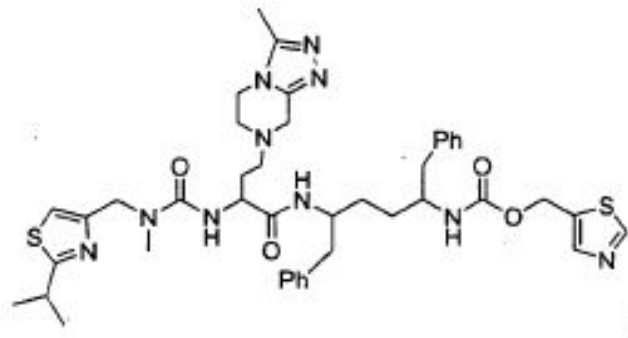
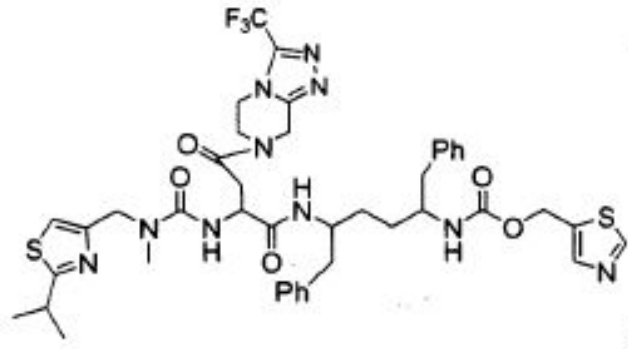
En otra realización, la presente solicitud proporciona un compuesto que tiene la siguiente estructura:

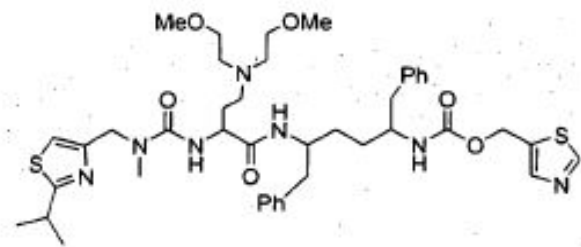
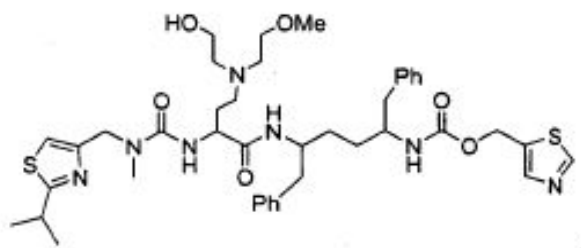
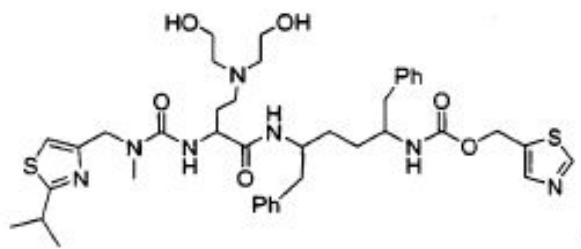
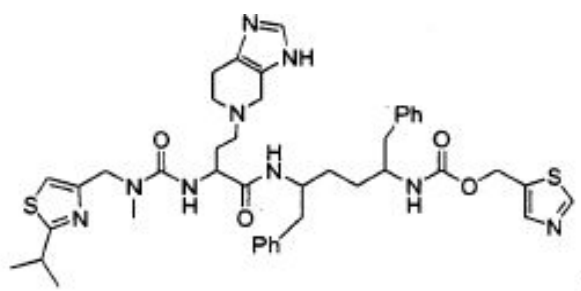
15











o una sal, solvato, éster o estereoisómero farmacéuticamente aceptable o mezcla de estereoisómero de los mismos.

- 5 Aun en otra modalidad, el compuesto de la presente invención tiene una actividad de inhibición contra P450 en un nivel o igual o mejor a la actividad de inhibición de un compuesto tal como se representa a través de un IC_{50} menor aproximadamente a 200 nM, menor aproximadamente a 1500 nM, menor aproximadamente a 1000 nM, menor aproximadamente a 900 nM, menor aproximadamente a 800 nM, menor aproximadamente a 700 nM, menor aproximadamente a 650 nM, menor aproximadamente a 600 nM, menor aproximadamente a 550 nM, menor
- 10 aproximadamente a 500 nM, menor aproximadamente a 400 nM, menor aproximadamente a 350 nM, menor aproximadamente a 300 nM, menor aproximadamente a 250 nM, menor aproximadamente a 200 nM, menor aproximadamente a 100 nM, o menor aproximadamente a 50 nM.

- 15 Aún en otra modalidad, el compuesto de la presente invención tienen una actividad de inhibición contra una isozima de P450, por ejemplo 3A dentro de un rango representado por IC_{50} de aproximadamente 2000 nM hasta aproximadamente 100 nM, de aproximadamente 1000 nM hasta aproximadamente 100 nM, de aproximadamente 900 nM hasta aproximadamente 200 nM, de aproximadamente 800 nM hasta aproximadamente 300 nM, de aproximadamente 700 nM hasta aproximadamente 200 nM, de aproximadamente 600 nM hasta aproximadamente 200 nM, de aproximadamente 500 nM hasta aproximadamente 200 nM, de aproximadamente 700 nM hasta
- 20 aproximadamente 300 nM, de aproximadamente 600 nM hasta aproximadamente 300 nM, de aproximadamente 700 nM hasta aproximadamente 400 nM, de aproximadamente 600 nM hasta aproximadamente 400 nM, de aproximadamente 400 nM hasta aproximadamente 100 nM, de aproximadamente 300 nM hasta aproximadamente 100 nM, o de aproximadamente 600 nM hasta aproximadamente 150 nM.

Aún en otra modalidad, el compuesto de la presente invención tiene una actividad de inhibición contra P450 en un nivel igual o mejor a la actividad de inhibición de un compuesto tal como se representa a través de un IC₅₀ menor aproximadamente a 2000 nM, menor aproximadamente a 1500 nM, menor aproximadamente a 1000 nM, menor aproximadamente a 900 nM, menor aproximadamente a 800 nM, menor aproximadamente a 700 nM, menor aproximadamente a 650 nM, menor aproximadamente a 600 nM, menor aproximadamente a 550 nM, menor aproximadamente a 500 nM, menor aproximadamente a 400 nM, menor aproximadamente a 350 nM, menor aproximadamente a 300 nM, menor aproximadamente a 250 nM, menor aproximadamente a 200 nM, menor aproximadamente a 100 nM, o menor aproximadamente a 50 nM, siempre y cuando el compuesto tampoco exhiba substancialmente actividades biológicas diferentes a su actividad de inhibición contra P450. Por ejemplo, el compuesto de la presente invención puede tener una actividad reducida o no significativa de inhibición de proteasa, incluyendo sin limitación un nivel de inhibición de proteasa tal como se representa mediante HIV EC₅₀ mayor aproximadamente a 1000 nM, mayor aproximadamente a 900 nM, mayor aproximadamente a 800 nM, mayor aproximadamente a 700 nM, mayor aproximadamente a 600 nM, mayor aproximadamente a 500 nM, mayor aproximadamente a 400 nM, mayor aproximadamente a 300 nM, mayor aproximadamente a 200 nM, mayor aproximadamente a 100 nM, mayor aproximadamente a 50 nM, mayor aproximadamente a 40 nM, mayor aproximadamente a 30 nM, mayor aproximadamente a 20 nM, mayor aproximadamente a 10 nM, mayor aproximadamente a 5 nM, o mayor aproximadamente a 1 nM.

Aún en otra modalidad, el compuesto de la presente invención tiene una actividad de inhibición específicamente contra una o más isozimas de P450 incluyendo sin limitación 1A2, 2B6, 2C8, 2C19, 2C9, 2D6, 2E1, y 3A4, 5, 7, etc. Aún en otra modalidad, el compuesto de la presente invención tiene una actividad de inhibición específicamente contra una isozima de P450 que está implicada en metabolizar fármacos antivirales, por ejemplo, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir etc.

Aún en otra modalidad, el compuesto de la presente invención tiene una actividad de inhibición específicamente contra una o más isozimas de P450, pero no otra(s). Por ejemplo, el compuesto de la presente invención puede tener una actividad de inhibición específicamente contra P450 3A, pero una actividad de inhibición reducida, insubstancial o mínima contra otra isozima de P450, por ejemplo, P450 2C9.

30 Formulaciones Farmacéuticas

Los compuestos de la presente invención se formulan con transportadores y excipientes convencionales, los cuales serán seleccionados de acuerdo con la práctica ordinaria. Las tablas contendrán excipientes, deslizantes, rellenos, enlazadores y similares. Las formulaciones acuosas se preparan en forma estéril, y cuando se pretende suministrar a través de otra ruta además de administración oral, generalmente serán isotónicas. Todas las formulaciones contendrán opcionalmente excipientes tal como los establecidos en el Manual de Excipientes Farmacéuticos (1986), incorporado en su totalidad a la presente invención como referencia. Los excipientes incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes de quelación tales como EDTA, carbohidratos tales como dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmethylcelulosa, ácido esteárico y similares. El pH de formulaciones fluctúa de aproximadamente 3 hasta aproximadamente 11, aunque normalmente es de aproximadamente 7 hasta aproximadamente 10.

Aunque es posible que los principios activos sean administrados solos puede ser preferible presentarlos como formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones de la presente invención, tanto para uso veterinario como humano, comprenden al menos un principio activo, por ejemplo un compuesto de la presente invención, junto con uno o más transportadores aceptables opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. El transportador(s) debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con otros ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuo para el receptor del mismo.

Las formulaciones incluyen las adecuadas para las rutas de administración anteriores. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación de unidad y pueden prepararse a través de cualquiera de los métodos conocidos en las técnicas farmacéuticas. Las técnicas y formulaciones generalmente se encuentran en la publicación de Ciencias Farmacéuticas de Remington (Mack Publishing Co., Easton, Pa.), incorporada en su totalidad a la presente invención como referencia. Dichos métodos incluyen el paso de poner en asociación el principio activo con el transportador que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general las formulaciones se preparan mediante poner en asociación de manera uniforme y profunda el principio activo con transportadores líquidos o transportadores sólidos finamente divididos, o ambos, y posteriormente, si es necesario dando forma al producto.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral se pueden presentar como unidades separadas tales como cápsulas, sobres o comprimidos, que contienen cada una, una cantidad predeterminada del principio activo; como un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o emulsión líquida de agua en aceite. El principio activo también puede administrarse como un bolo, electuario o pasta.

Se elabora un comprimido mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes o accesorios.

Los comprimidos comprimidos se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el principio activo en la forma de flujo libre, tal como un polvo o gránulos, mezclado opcionalmente con un enlazador, lubricante, diluyente inerte, conservador, agente de dispersión o de superficie activa. Los comprimidos moldeados pueden elaborarse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del principio activo pulverizado humectado con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden ser opcionalmente recubiertas o marcadas, y opcionalmente se formulan para proporcionar la liberación lenta o controlada del principio activo.

Para administración a los ojos u otros tejidos externos, por ejemplo boca y piel, las formulaciones se aplican preferentemente como un ungüento tópico o crema que contiene el ingrediente(s) activo en una cantidad, por ejemplo, de 0.075 a 20% p/p (incluyendo el ingrediente(s) activo dentro de un rango de 0.1% y 20% en incrementos de 0.1% p/p tal como 0.6% p/p, 0.7% p/p, etc.), preferentemente 0.2 a 15% p/p y más preferentemente 0.5 a 10% p/p. Cuando se formula en un ungüento, los principios activos pueden emplearse ya sea con una base de ungüento parafínico o mezclable en agua. Como alternativa, los principios activos se pueden formular en una crema con una base de crema de aceite en agua.

Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo al menos 30% p/p de un alcohol polihídrico, es decir un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tal como propilenglicol, butano 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilén glicol (incluyendo PEG 400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir en forma deseable un compuesto que aumenta la absorción o penetración del principio activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Los ejemplos de dichos aumentadores de penetración dérmica incluyen sulfóxido de dimetilo y análogos relacionados.

La fase oleosa de las emulsiones de la presente invención pueden constituirse a partir de ingredientes conocidos en una forma conocida. Aunque la fase puede comprender meramente un emulsificante (conocido de otra forma como un emulgente) comprende en forma deseable una mezcla de al menos un emulsificante con una grasa o un aceite o tanto con una grasa como un aceite. Preferentemente, se incluye un emulsificante hidrofílico junto con un emulsificante lipofílico el cual actúa como un estabilizador. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el emulsificante(s) con o sin un estabilizador(s) elaboran la cera emulsificante, y la cera junto con el aceite y la grasa hacen la base de ungüento emulsificante que forma la fase dispersada en forma oleosa de las formulaciones en crema.

Los emulgentes y estabilizadores de emulsión adecuados para utilizarse en la formación de la presente invención incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetosteárico, alcohol bencilico, alcohol miristílico, mono-estearato de glicerilo y sulfato laurilo de sodio.

La elección de aceites o grasas adecuadas para la formulación se basa en el logro de las propiedades cosméticas deseadas. La crema debe ser preferentemente un producto no graso, que no mancha y lavable con consistencia adecuada para evitar la filtración de tubos u otros contenedores. Se pueden utilizar ésteres alquílicos de cadena recta o ramificada mono o dibásicos tales como di-isoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilén glicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una combinación de ésteres de cadena ramificada conocidos como Crodamol CAP, siendo los preferidos los últimos tres ésteres. Estos se pueden utilizar solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Como alternativa, se utilizan lípidos de alto punto de fusión tal como parafina blanda y/o parafina líquida blanca u otros aceites minerales.

Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden uno o más compuestos de la presente invención junto con uno o más transportadores o excipientes farmacéuticamente aceptables u opcionalmente otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el método de administración proyectado. Cuando se utiliza para uso oral, por ejemplo, se pueden preparar comprimidos, grajeas, pastillas, suspensiones acuosas o oleosas, polvos o gránulos dispersibles, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes y elixires. Las composiciones proyectadas para uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes incluyendo agentes edulcorantes, agentes de saborización, agentes de coloración y agentes de conservación con el objeto de proporcionar una preparación con sabor agradable. Los comprimidos que contienen el principio activo en mezcla en adiciones con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuadas para fabricación de comprimidos, también son aceptables. Estos excipientes pueden ser por ejemplo diluyentes inertes tales como carbonato de calcio o sodio, lactosa, monohidrato de lactosa, sodio de croscarmelosa, povidona, fosfato de calcio o sodio; agentes de granulación y desintegración tales como almidón de maíz o ácido alginico, agentes de enlace tales como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o acacia, y agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden ser no recubiertas y pueden ser cubiertas a través de técnicas conocidas incluyendo microencapsulación para retardar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y de esta forma proporcionar una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, se puede utilizar un material de retraso de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura, cuando el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda cuando el principio activo se mezcla con agua o un medio aceitoso, tal como aceite de coco, parafina líquida o aceite de olivo.

5 Las suspensiones acuosas de la presente invención contienen los materiales activos en mezcla en adiciones con excipientes adecuados para fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen un agente de suspensión tal como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma de acacia, y agentes de dispersión o humectación tales como fosfatida que ocurre naturalmente (por ejemplo lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileno con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenooxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de sorbitano polioxietileno). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservadores tales como p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes de coloración, uno o más agentes de saborización y uno o más agentes edulcorantes tales como sacarosa y sacarina.

20 Las suspensiones en aceite pueden formularse suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal tal como aceite de araquis, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones orales pueden contener un agente de engrosamiento tal como cera de abeja, parafina dura y alcohol cetílico. Los agentes edulcorantes, tales como los establecidos en la presente invención, y agentes de saborización se pueden agregar para proporcionar una preparación oral con sabor agradable. Estas composiciones pueden conservarse a través de la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

25 Los polvos y gránulos dispersibles de la presente invención adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua, proporcionan el principio activo en mezcla en adiciones con un agente de dispersión o humectación, un agente de suspensión y uno o más conservadores. Los agentes de dispersión o humectación adecuados y agentes de suspensión son ejemplificados a través de los descritos anteriormente. Los excipientes adicionales por ejemplo agentes edulcorantes de saborización y coloración también pueden estar presentes.

30 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden estar en la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal tal como aceite de oliva o aceite de araquis, un aceite mineral, tal como parafina líquida o mezcla de éstos. Los agentes de emulsificación adecuados incluyen gomas que ocurren naturalmente tales como goma de acacia, goma de tragacanto, fosfatidas que ocurren naturalmente tales como lecitina de frijol soya, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitán, productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tales como monooleato de sorbitano de polioxietileno. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y de saborización. Se pueden formular jarabes y elixires con agentes edulcorantes tales como glicerol, sorbitol y sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservador, un agente de saborización o uno de coloración.

45 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar en la forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida utilizando los agentes de dispersión o humectación adecuados y agentes de suspensión que sean mencionados en la presente invención. La preparación inyectable estéril también ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, tal como una solución en 1,3-butano-diol o prepararse como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear se encuentran agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, los aceites fijos estériles pueden ser empleados de manera convencional como un solvente o medio de suspensión. Para este propósito se puede emplear cualquier aceite fijo blando incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico de igual manera pueden utilizarse en la preparación de inyectables.

55 La cantidad de principio activo que se puede combinar con el material transportador para producir una forma de dosificación simple variará dependiendo del receptor tratado y el modo de administración particular. Por ejemplo, una formulación de liberación en tiempo proyectada para administración oral a humanos puede contener de aproximadamente 1 hasta 1000 mg de un material activo en compuesto con una cantidad adecuada y conveniente de material transportador que puede variar de aproximadamente 5 hasta aproximadamente 95% de las composiciones totales (peso: peso). La composición farmacéutica puede prepararse para proporcionar cantidades fácilmente medibles para administración. Por ejemplo, una solución acuosa proyectada para infusión intravenosa puede contener de aproximadamente 3 hasta 500 µg del principio activo por mililitro de solución con el objeto de que pueda ocurrir la infusión de un volumen adecuado en un rango de aproximadamente 30 mL/hora.

65 Las formulaciones adecuadas para administración a los ojos incluyen gotas para los ojos en donde el principio activo se disuelve o suspende en un transportador adecuado, especialmente un solvente acuoso para el principio activo. El

principio activo está presente preferentemente en dichas formulaciones en una concentración de 0.5 a 20%, en forma conveniente 0.5 a 10% particularmente aproximadamente 1.5% p/p.

5 Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen grajeas que comprenden el principio activo en una base con sabor, normalmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia y enjuagues bucales que comprenden el principio activo en un transportador líquido adecuado.

10 Las formulaciones para administración rectal pueden presentarse como un supositorio con una base adecuada que comprende por ejemplo mantequilla de cocoa o un salicilato.

15 Las formulaciones adecuadas para administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula por ejemplo entre el rango de 0.1 a 500 μm (incluyendo tamaños de partícula dentro del rango 0.1 y 500 μm en incrementos tales como 0.5 μm , 1 μm , 30 μm , 35 μm , etc.), que se administran mediante inhalación rápida a través del pasaje nasal o mediante inhalación a través de la boca hasta alcanzar los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas o oleosas del principio activo. Las formulaciones adecuadas para administración en aerosol o polvo seco puede prepararse de acuerdo con métodos convencionales y pueden suministrarse con otros agentes terapéuticos tales como los compuestos utilizados en la actualidad en el tratamiento o profilaxis de infecciones, tal como aquí se describen.

20 Las formulaciones adecuadas para administración vaginal pueden presentarse como óvulos, tampones, cremas, geles, pastas, espumas, o formulaciones de rocío que contienen además del principio activo, tal como transportadores que son conocidos en el arte como adecuadas.

25 Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estéril acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, amortiguadores, bacteriostatos y solutos que hacen a la formulación isotónica con la sangre del receptor proyectado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes de engrosamiento.

30 Las formulaciones se presentan en dosis de unidad o contenedores de dosis múltiple, por ejemplo ampollas o frascos sellados y pueden almacenarse en una condición seca por congelación (liofilizada) que requiere únicamente la adición del transportador líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de utilizarse. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporánea se preparan a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo previamente descrito. Las formulaciones de dosificación de unidad preferidas son las que
35 contienen una dosis diaria o subdosis diaria de unidad, tal como se menciona en la presente invención o una fracción adecuada de las mismas, del principio activo.

40 Deberá quedar entendido que además de los ingredientes proporcionados por la presente invención, las formulaciones de la presente invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica con respecto al tipo de la formulación en cuestión, por ejemplo los adecuados para administración oral, pueden incluir agentes de saborización.

45 La presente invención proporciona además composiciones veterinarias que comprenden al menos un principio activo, por ejemplo un compuesto de la presente invención junto con un vehículo veterinario.

50 Los vehículos veterinarios son materiales útiles para el propósito de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos los cuales de otra forma son inertes o aceptables en las técnicas veterinarias y son compatibles con el principio activo. Estas composiciones veterinarias pueden administrarse en forma oral, parenteral o a través de cualquier otra ruta deseada.

55 Los compuestos de la presente invención también se pueden formular para proporcionar la liberación controlada del principio activo para permitir una dosificación menos frecuente o para mejorar el perfil farmacocinético o de toxicidad del principio activo. Por consiguiente, la presente invención también proporciona composiciones que comprenden uno o más compuestos de la presente invención formulados para liberación sostenida o controlada.

60 La dosis efectiva del principio activo depende al menos de la naturaleza de la condición que esté siendo tratada, la toxicidad, si el compuesto está siendo utilizado en forma profiláctica (dosis inferior) o contra una enfermedad o condición activa, el método de suministro, y la formulación farmacéutica, y serán determinados por el experto, utilizando estudios de escala de dosis convencionales. La dosis efectiva puede esperarse que sea de
65 aproximadamente 0.0001 hasta aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día, por ejemplo de aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día de aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal por día, o de aproximadamente 0.05 hasta aproximadamente 0.5 mg/kg de peso corporal por día. Por ejemplo, la dosis candidata diaria para un humano adulto de aproximadamente 70 kg de peso corporal, fluctuará de 1 mg a 1000 mg, o entre 5 mg y 500 mg, y puede tomar la forma de dosis simples o múltiples.

Aún en otra realización, la presente solicitud describe composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable o excipiente.

5 Aún en otra realización, la presente invención solicitud describe composiciones farmacéuticas que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable, del mismo, en combinación con al menos un agente terapéutico adicional y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 De acuerdo con la presente invención, el agente terapéutico utilizado en combinación con el compuesto de la presente invención puede ser cualquier agente que tenga un efecto terapéutico cuando se utiliza en combinación con el compuesto de la presente invención. Por ejemplo, el agente terapéutico utilizado en combinación con un compuesto de la presente invención puede ser cualquier agente que sea accesible al metabolismo oxidativo a través de enzimas de citocromo P450, especialmente monooxigenasa de citocromo P450, por ejemplo 1A2, 2B6, 2C8, 2C19, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4,5,7, etc.

15 En otro ejemplo, el agente terapéutico utilizado en combinación con el compuesto de la presente invención puede ser cualquier agente anti-viral, por ejemplo anti-HFV, anti-HCV, etc., agente anti-bacterial, agente anti-fúngico, inmunomodulador, por ejemplo un inmunosupresor, agente anti-neoplástico, agente quimioterapéutico, agente útil para tratar condiciones cardiovasculares y condiciones neurológicas, etc.

20 Aún en otro ejemplo, el agente terapéutico utilizado en combinación con el compuesto de la presente invención puede ser cualquier inhibidor de bomba de protones, anti-epilépticos, NSAID, agente hipoglucémico oral, angiotensina II, sulfonilureas, bloqueador beta, antidepresor, antipsicóticos, o anestésicos o una combinación de los mismos.

25 Aún en otro ejemplo, el agente terapéutico utilizado en combinación con el compuesto de la presente invención puede ser cualquier 1) antibióticos de macrólido, por ejemplo claritromicina, eritromicina, telitromicina, 2) antiarrítmicos, por ejemplo, quinidina=>3-OH, 3) benzodiazepinas, por ejemplo, alprazolam, diazepam=>3OH, midazolam, triazolam, 4) inmuno moduladores, por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus (FK506), 5) antivirales HIV, por ejemplo, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, 6) procinéticos, por ejemplo, cisapride, 7) antihistaminas, por ejemplo, astemizole, clorfeniramina, terfenidina, 8) bloqueadores de canal de calcio, por ejemplo, amlodipina, diltiazem, felodipina, lercanidipina, nifedipina, nisoldipina, nitrendipina, verapamilo, 9) inhibidores de reductasa CoA HMG, por ejemplo, atorvastatina, cerivastatina, lovastatina, simvastatina, o 10) 6beta-OH esteroides, por ejemplo, estradiol, hidrocortisona, progesterona, testosterona.

35 Aún en otro ejemplo, el agente terapéutico utilizado en combinación con el compuesto de la presente invención puede ser cualquier alfentanilo, aprepitant, aripiprazole, buspirona, cafergot, cafeína, TMU, cilostazol, cocaína, codeína-N-desmetilación, dapsona, dextrometorfan, docetaxel, domperidona, eplerenona, fentanilo, finasteride, gleevec, haloperidol, irinotecan, LAAM, lidocaína, metadona, nateglinida, ondansetron, pimizida, propranolol, quetiapina, quinina, salmeterol, sildenafil, sirolimus, tamoxifen, taxol, terfenadina, trazodona, vincristina, zaleplon, o zolpidem o combinaciones de los mismos.

40 En una realización, la presente solicitud describe composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptables del mismo en combinación con al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en compuestos de inhibición de proteasa VIH, inhibidores sin nucleótido VIH de transcriptasa inversa, inhibidores de nucleósido VIH de transcriptasa inversa, inhibidores de nucleótido VIH de transcriptasa inversa, inhibidores de integrasa VIH, inhibidores sin nucleósido de HCV, inhibidores CCR5 y combinaciones de los mismos, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptables.

50 En otra realización, la presente solicitud proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptables del mismo, en combinación con al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, 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, elvucitabina, alovudina, MIV-210, Radvir (\pm -FTC), D-d4FC, AVX754, fumarato de disoproxil de tenofir, adefovir, curcumina, derivados de curcumina, ácido quicórico, derivados de ácido quicórico, derivados de ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados de ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados de ácido aurintricarboxílico, éster fenetílico de ácido cafeico, derivados de éster fenetílico de ácido cafeico, derivados de tirfostin, quercetin, derivados de quercetin, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, L-870810, derivados de bencimidazole, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina, derivados de fenilalanina, aplaviroc, vicriviroc, y maraviroc, ciclosporina, FK-506, rapamicina, taxol, taxotere, claritromicina, A-77003, A-80987, MK-639, saquinavir, VX-478, AG1343, DMP-323, XM-450, BILA 2011 BS, BILA 1096 BS, BILA 2185 BS, BMS 186,318, LB71262, SC-52151, SC-629 (N,N-dimetilglicil-N-(2-hidroxi-3-(((4-metoxifenil)sulfonil)(2-metilpropil)amino)-1-(fenilmetil)propil)-3-metil-L-

valinamida), KNI-272, CGP 53437, CGP 57813 y U-103017 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptables.

Aún en otra realización, la presente solicitud proporciona un agente farmacéutico de combinación que comprende:

- 5 a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; y
- 10 b) una segunda composición farmacéutica que comprende al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en compuestos de inhibición de proteasa de VIH, inhibidores sin nucleósido HIV de transcriptasa inversa, inhibidores de nucleósido de HIV de transcriptasa inversa, inhibidores de nucleótido de HIV de transcriptasa inversa, inhibidores de integrasa de VIH, inhibidores gp41, inhibidores CXCR4, inhibidores gp120, inhibidores CCR5, interferones, análogos de ribavirina, inhibidores de proteasa de NS3, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores sin nucleósido de HCV, y otros fármacos para tratar HCV, y combinaciones de los mismos.

15 Rutas de Administración

Uno o más compuestos de la presente invención (referidos como principios activos) se administran a través de cualquier ruta adecuada para la condición que será tratada. Las rutas adecuadas incluyen administración oral, rectal, 20 nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), y similares. Se podrá apreciar que la ruta preferida puede variar por ejemplo, con la condición del receptor. Una ventaja de los compuestos de la presente invención es que son oralmente biodisponibles y pueden dosificarse en forma oral.

25 Terapia de Combinación

Una realización de los compuestos de la presente invención pueden utilizarse solos, por ejemplo, inhibiendo la monooxigenasa de citocromo P450. En otra realización, los compuestos de la presente invención se utilizan en combinación con otros ingredientes o agentes terapéuticos activos. Preferentemente, los otros ingredientes o 30 agentes terapéuticos activos son metabolizados o accesibles para el metabolismo oxidativo mediante enzimas de citocromo P450, por ejemplo, enzimas de monooxigenasa tales como 1A2, 2B6, 2C8, 2C19, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4,5,7, etc.

Las combinaciones de los compuestos de la presente invención se seleccionan normalmente con base en la condición que será tratada, reactividades cruzadas de los ingredientes y propiedades farmacológicas de la combinación. Por ejemplo cuando se trata una infección (por ejemplo, VIH o VHC), las composiciones de la presente invención se combinan con agentes anti-infecciosos (tal como los que se describen en la presente invención).

En una realización, los ejemplos sin limitación de combinaciones adecuadas incluyen combinaciones de uno o más compuestos de la presente invención con uno o más agentes antivirales, por ejemplo, agentes anti-VIH, anti-VHC, etc., agentes anti-bacterianos, agentes anti-fúngicos, inmuno-moduladores, por ejemplo, inmunosupresores, agentes anti-neoplásicos, agentes quimioterapéuticos, agentes útiles para tratar condiciones cardiovasculares, condiciones 40 neurológicas, etc.

En otra realización, los ejemplos sin limitación de combinaciones adecuadas incluyen combinaciones de uno o más compuestos de la presente invención con uno o más inhibidores de la bomba de protones, anti-epilépticos, NSAIDs, agentes hipoglucémicos orales, angiotensina II, sulfonilureas, bloqueadores beta, antidepresivos, anti-psicóticos, o anestésicos o una combinación de los mismos.

Aún en otra realización, los ejemplos sin limitación de combinaciones adecuadas incluyen combinaciones de uno o más compuestos de la presente invención con uno o más 1) antibióticos de macrólido, por ejemplo, claritromicina, eritromicina, telitromicina, 2) anti-arritmicos, por ejemplo, quinidina=>3-OH, 3) benzodiazepinas, por ejemplo, alprazolam, diazepam=>3OH, midazolam, triazolam, 4) inmuno moduladores, por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus (FK506), 5) antivirales VIH, por ejemplo, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, 6) procinéticos, por ejemplo, cisaprida, 7) antihistaminas, por ejemplo, astemizole, clorfeniramina, terfenidina, 8) bloqueadores de canal de calcio, por ejemplo, amlodipina, diltiazem, felodipina, lercanidipina, nifedipina, nisoldipina, nitrendipina, verapamil, 9) inhibidores de reductasa HMG CoA, por ejemplo, atorvastatina, cerivastatina, lovastatina, simvastatina, o 10) 6beta-OH esteroides, por ejemplo, estradiol, hidrocortisona, progesterona, testosterona.

Aún en otra realización, los ejemplos sin limitación de combinaciones adecuadas incluyen combinaciones de uno o más compuestos de la presente invención con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en alfentanilo, aprepitant, aripiprazole, buspirona, cafergot, cafeína=>TMU, cilostazol, cocaína, codeína-N-desmetilación, dapsona, dextrometorfan, docetaxel, domperidona, eplerenona, fentanilo, finasteride, gleevec, haloperidol, irinotecan, LAAM, lidocaína, metadona, nateglinida, odanestron, pimozone, propranolol, quetiapina, quinina, salmeterol, sildenafil, sirolimus, tamoxifen, taxol, terfenadina, trazodona, vincristina, zaleplon, y Zolpidem o 65 combinación de los mismos.

En una realización, los ejemplos sin limitación de combinaciones adecuadas incluyen combinaciones de uno o más compuestos de la presente invención con uno o más inhibidores de proteasa de VIH, inhibidores sin nucleósido de VIH de transcriptasa inversa, inhibidores de nucleósido de VIH de transcriptasa inversa, inhibidores de nucleósido de VIH de transcriptasa inversa, inhibidores de integrasa VIH, inhibidores gp41, inhibidores CXCR4, inhibidores gp120, inhibidores CCR5, inhibidores CCR8, inhibidores de entrada, inhibidores RNasa H, inhibidores de maduración y otros fármacos para tratar VIH.

Más específicamente, uno o más compuestos de la presente invención se pueden combinar con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en: (1) inhibidores de proteasa VIH, por ejemplo, amprenavir (Agenerase), atazanavir (Reyataz), fosamprenavir (Lexiva), indinavir (Crixivan), lopinavir, ritonavir (norvir), nelfinavir (Viracept), saquinavir (Invirase), tipranavir (Aptivus), brecanavir, darunavir (Prezista), TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG 1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, DG17, GS-8374, MK-8122 (PPL- 100), DG35, y AG 1859, SPI-256, TMC 52390, PL-337, SM-322377, SM-309515, GRL-02031, CRS-074, CRS-075, KB-98, y A-790742; (2) inhibidores sin nucleósido de VIH de transcriptasa inversa, por ejemplo, capravirina, emivirina, delaviridina (Rescriptor), efavirenz (Sustiva), nevirapina (Viramune), (+)-calanolida A, calanolida B, etravirina (Intelence), GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, MIV-160, MIV-170, dapivirina (TMC-120), rilpivirina (TMC-278), BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453061, y RDEA806, RDEA 427, RDEA 640, IDX 899, ANX-201 (Thiovir), R-1206, LOC-dd, IQP-0410 (SJ-3366), YM-215389, YM-228855, CMX-052, y CMX-182; (3) inhibidores de nucleósido de VIH de transcriptasa inversa, por ejemplo, zidovudina (Retrovir), emtricitabina (Emtriva), didanosina (Videx), estavudina (Zerit), zalcitabina (Hivid), lamivudina (EpiVir), abacavir (Ziagen), amdoxovir, elvucitabina (ACH126443), alovudina (MIV-310), MIV-210, radvir (racémica FTC, PSI-5004), D-d4FC, fosfazida, fozivudina tidoxil, apricitibina (AVX754, SPD-754), GS-7340, KP-1461, AVX756, OBP-601, timina de dioxolano, TMC-254072, INK-20, PPI-801, PPI-802, MIV-410, 4'-Ed4T, B-108, y tidoxil fosalvudina (HDP 99.0003); (4) inhibidores de nucleótido de VIH de transcriptasa inversa, por ejemplo, fumarato de disoproxil de tenofovir (Viread), y dipivoxil de adefovir; (5) inhibidores de integrasa VIH, por ejemplo, curcuminaa, derivados de curcumina, ácido quicórico, derivados de ácido quicórico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados de ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados de ácido aurintricarboxílico, éster fenetílico de ácido cafeico, derivados de éster fenetílico de ácido cafeico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, y L-870810, raltegravir (Isentress, MK-0518), elvitegravir (GS-9137), BMS- 538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, GSK-349572 (S-349572), GSK-265744 (S-265744), GSK-247303 (S-247303), S-1360 (GW810871), 1,5- DCQA, INH-001, INT-349, V-165, RIN-25, BFX-1001, BFX-1002, BFX-1003, RSC-1838, BCH-33040, y BA 011; (6) inhibidores de gp41, por ejemplo, enfuvirtida (Fuzeon), sifuvirtida, MPI-451936, FB006M, A-329029, y TRI-1144; (7) inhibidores de CXCR4, por ejemplo, AMD-070, KRH-3955 (CS-3955), AMD-9370, AMD-3451, RPI-MN, MSX-122, y POL-2438; (8) inhibidores de entrada, por ejemplo, SP01A, PA-161, SPC3, TNX-355, DES6, SP-10, SP-03, CT-319, y CT-32; (9) inhibidores de gp120, por ejemplo, BMS-488043 y sus profármacos, BlockAide/CR, KPC-2, y MNLP62; (10) inhibidores de oxidasa G6PD y NADH, por ejemplo, inmunitina; (11) inhibidores CCR5, por ejemplo, aplaviroc, nifeviroc, vicriviroc (SCH-417690), maraviroc (Selzentry), PRO-140, PRO-542, INCB15050, INCB9471, PF-232798, SCH-532706, GSK-706769, TAK-652, TAK-220, ESN-196, RO-1752, ZM-688523, AMD-887, YM-370749, NIBR-1282, SCH-350634, ZM-688523, y CCR5mAb004; (12) inhibidores CCR8, por ejemplo, ZK-756326; (13) inhibidores RNasa H, por ejemplo, ODN-93, y ODN-112; (14) inhibidores de maduración, por ejemplo, bevirimat (PA-457), PA-040, MPC-9055 (vicecon, MPI-49839), ACH-100703, ACH-100706; y (15) otros fármacos para tratar VIH, por ejemplo, REP 9, SP-01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, Ampligen, HRG214, Citolin, VGX-410, VGX-820, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007, A-221 HPV, HPH-116, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, BIT-225, UBT-8147, ITI-367, AFX-400, BL-1050, GRN-139951, GRN-140665, AX-38679, RGB-340638, PPI-367, y ALG 889.

También se contempla que los compuestos de la presente invención se pueden utilizar con cualquier otro agente terapéutico activo o ingrediente que sea metabolizado en forma apreciable a través de enzimas de monooxigenasa de citocromo P450, por ejemplo, monooxigenasa 3A de citocromo P450, reduciendo de esta forma la cantidad o rango en el cual el otro agente o ingrediente terapéutico activo es metabolizado, mediante lo cual la farmacocinética del otro agente o ingrediente terapéutico activo son mejoradas. Dichas mejorías pueden incluir elevar los niveles en plasma sanguíneo del otro agente o ingrediente terapéutico o mantener un nivel en plasma sanguíneo terapéuticamente más efectivo del otro agente o principio activo terapéutico - en comparación con los niveles en plasma sanguíneo del otro agente o ingrediente terapéutico administrados en el compuesto de la presente invención.

También es posible combinar cualquier compuesto de la presente invención con uno o más de otros agentes terapéuticos activos en una forma de dosificación unitaria para administración simultánea o en secuencias a un paciente. La terapia en combinación se puede administrar como un régimen simultáneo o en secuencia. Cuando se administra en secuencias, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones.

La administración conjunta de un compuesto de la presente invención con uno o más otros agentes terapéuticos activos, generalmente se refiere a la administración simultánea o en secuencia de un compuesto de la presente invención y uno o más de otros agentes terapéuticos activos, de modo que las cantidades terapéuticamente efectivas del compuesto de la presente invención y uno o más de otros agentes terapéuticos activos ambos estén presentes en el cuerpo del paciente.

La administración conjunta incluyen administración de las dosificaciones de unidad de los compuestos de la presente invención antes o después de la administración de dosificaciones de unidad de uno o más de otros agentes terapéuticos activos, por ejemplo, administración de los compuestos de la presente invención en segundos, minutos, o horas después de la administración de uno o más de otros agentes terapéuticos activos. Por ejemplo, la dosis de unidad del compuesto de la presente invención se puede administrar primero, seguido de la administración en unos segundos o minutos de una dosis de unidad de uno o más de otros agentes terapéuticos activos. Como alternativa, una dosis de unidad de uno o más de otros agentes terapéuticos se puede administrar primero, seguido de la administración de una dosis de unidad de un compuesto de la presente invención después de unos segundos o minutos. En algunos casos, puede ser deseable administrar una dosis de unidad de un compuesto de la presente invención, primero, seguido, después de un período de horas (por ejemplo, 1 a 12 horas), de la administración de una dosis de unidad de uno o más de otros agentes terapéuticos activos. En otros casos, puede ser deseable administrar la dosis de unidad de uno o más de otros agentes terapéuticos activos primero, seguido, después de un período de horas (por ejemplo, 1 a 12 horas), de la administración de la dosis de unidad de compuesto de la presente invención.

La terapia de combinación puede proporcionar "sinergia" y un "efecto sinérgico", es decir el efecto logrado cuando los principios activos se utilizan juntos es mayor que la suma de los efectos que resulta de utilizar los compuestos por separado. Se puede durar un efecto sinérgico cuando los principios activos son: (1) formulados en conjunto y administrados o suministrados en forma simultánea en una formulación combinada; (2) suministrados mediante alternación o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) a través de algún otro régimen. Cuando se suministra en terapia de alternación, se puede lograr un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o suministran en secuencias, por ejemplo, en comprimidos, píldoras o cápsulas separadas, o mediante diferentes inyecciones en jeringas separadas. En general, durante la terapia de alternación, se administra en secuencias una dosis efectiva de cada principio activo, es decir, en serie, en tanto que la terapia de combinación, las dosis efectivas de dos o más principios activos se administran juntas.

Aún en otra realización, la presente solicitud proporciona un método para mejorar las farmacocinéticas de un fármaco que es metabolizado por la monooxigenasa de citocromo P450, en donde el método comprende administrar a un paciente que es tratado con el fármaco, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

Aún en otra realización, la presente solicitud proporciona un método para mejorar las farmacocinéticas de un fármaco, el cual es metabolizado por la monooxigenasa de citocromo P450, en donde el método comprende administrar a un paciente tratado con el fármaco, una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación que comprende el fármaco y un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

Aún en otra realización, la presente solicitud proporciona un método para mejorar las farmacocinéticas de un fármaco, el cual es metabolizado por la monooxigenasa de 3A de citocromo P450, en donde el método comprende administrar a un paciente tratado con el fármaco, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

Aún en otra realización, la presente solicitud proporciona un método para incrementar los niveles en plasma sanguíneo de un fármaco, el cual es metabolizado por la monooxigenasa de citocromo P450, en donde el método comprende administrar a un paciente tratado con el fármaco, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

Aún en otra realización, la presente solicitud proporciona un método para incrementar los niveles en plasma sanguíneo de un fármaco, el cual es metabolizado por la monooxigenasa de citocromo P450, en donde el método comprende administrar a un paciente tratado con el fármaco, una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación que comprende el fármaco y un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

Aún en otra realización, la presente solicitud proporciona un método para incrementar los niveles en plasma sanguíneo de un fármaco, el cual es metabolizado por la monooxigenasa 3A de citocromo P450, en donde el método comprende administrar a un paciente tratado con el fármaco, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

Aún en otra realización, la presente solicitud proporciona un método para incrementar los niveles en plasma sanguíneo de un fármaco, el cual es metabolizado por la monooxigenasa de citocromo P450, en donde el método comprende administrar a un paciente tratado con el fármaco, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y en donde la cantidad del compuesto de la presente invención administrada, es efectiva para inhibir la monooxigenasa de citocromo P450.

Aún en otra realización, la presente solicitud proporciona un método para inhibir monooxigenasa de citocromo P450

en un paciente, en donde el método comprende administrar a un paciente que necesita del mismo una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, efectiva para inhibir monooxigenasa de citocromo P450.

- 5 Aún en otra realización, la presente solicitud proporciona un método para inhibir monooxigenasa 3A de citocromo P450 en un paciente, en donde el método comprende administrar a un paciente que necesita del mismo una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, efectiva para inhibir monooxigenasa 3A de citocromo P450.
- 10 Aún en otra realización, la presente solicitud proporciona un método para inhibir monooxigenasa de citocromo P450, en donde el método comprende contactar la monooxigenasa de citocromo P450 con una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo efectiva para inhibir monooxigenasa de citocromo P450.
- 15 Aún en otra realización, la presente solicitud proporciona un método para inhibir la monooxigenasa 3A de citocromo P450, en donde el método comprende contactar la monooxigenasa 3A de citocromo P450 con una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, efectiva para inhibir la monooxigenasa 3A de citocromo P450.
- 20 Aún en otra realización, la presente solicitud proporciona un método para tratar una infección de VIH, en donde el método comprende administrar un paciente que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en compuesto de inhibición de proteasa VIH, inhibidores sin nucleósido de VIH de transcriptasa inversa, inhibidores de nucleósido de VIH de transcriptasa inversa, inhibidores de nucleótido de VIH de transcriptasa inversa, inhibidores de integrasa de VIH, inhibidores gp41, inhibidores CXCR4, inhibidores de entrada, inhibidores gp120, inhibidores de oxidasa G6PD y NADH, inhibidores CCR5, inhibidores CCR8, inhibidores RNasa H, inhibidores de maduración, otros fármacos para tratar VIH, y mezclas de los mismos.
- 25
- 30 Aún en otra realización, la presente solicitud proporciona un método para tratar una infección de VIH, en donde el método comprende administrar a un paciente que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en amprevir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brexanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AGI 776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, DG17, GS-8374, MK- 8122 (PPL-100), DG35, AG 1859, SPI-256, TMC 52390, PL-337, SM-322377, SM-309515, GRL-02031, CRS-074, CRS-075, KB-98, y A-790742; capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida A, calanolida B, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, MIV-160, TMC-120 (dapiravina), TMC-278 (rilpivireno), BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453061, RDEA806, RDEA806, RDEA 427, RDEA 640, IDX 899, ANX-201, R-1206, LOC-dd, IQP-0410 (SJ-3366), YM-215389, YM-228855, CMX-052, y CMX-182; zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvicitabina, alovudina, MFV-210, radvir (\pm -FTC), D-d4FC, fosfazida, tidoxil de fozivudina, apricitibina (AVX754), GS-7340, KP-1461, OBP-601, timina de dioxolano, TMC-254072, INK-20, PPI-801, PPI-802, MIV-410, 4'-Ed4T, B- 108, y tidoxil de fosalvudina (antes HDP 99.0003); tenofovir, fumarato de disoproxilo, y dipivoxil de adefovir; curcumina, derivados de curcumina, ácido quicórico, derivados de ácido quicórico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados de ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados de ácido aurintricarboxílico, éster fenético de ácido cafeico, derivados de éster fenético de ácido cafeico, tirfostin, derivados de tirfostin, quercetina, derivados de quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, L-870810, MK-0518 (raltegravir), elvitegravir (GS-9137), GSK- 349572 (S-349572), GSK-265744 (S-265744), GSK-247303 (S-247303), S-1360 (GW810871), 1,5-DCQA, INH-001, INT-349, V-165, RIN-25, BFX-1001, BFX-1002, BFX-1003, RSC-1838, BCH-33040BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, y BA 011; enfuvirtida, sifuvirtida, MPI-451936, FB006M, Z-329029, y TRI-1144; AMD-070, KRH-3955 (CS-3955), AMD- 9370, AMD-3451, RPI-MN, MSX-122, y POL-2438; SP01A, PA-161, SPC3, TNX-355, DES6, SP-10, SP-03, CT-319, y CT-326; BMS-488043, profármacos de BMS-488043, BlockAide/CR, KPC-2, y MNLP62; inmunitina; aplaviroc, nifeviroc, vicriviroc (SCH-417690), maraviroc, PRO-140, PRO-542, INCB15050, INCB9471, PF-232798, SCH-532706, GSK-706769, TAK-652, TAK-220, ESN-196, RO-1752, ZM-688523, AMD-887, YM-370749, NIBR-1282, SCH-350634, ZM-688523, y CCR5mAb004; ZK-756326, ODN-93 o ODN-112, bevirimat (PA-457), PA-040, MPC-9055 (vicecon, MPI-49839), ACH-100703, y ACH-100706; BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, y roxitromicin, REP 9, SP-01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (bevirimat), Ampligen, HRG214, Citolin, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 HTV, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, BIT-225, UBT-8147, ITI-367, AFX-400, BL-1050, GRN-139951, GRN-140665, AX-38679, RGB-340638, PPI-367, y ALG 889.
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60

Aún en otra realización, la presente solicitud proporciona un método para tratar una infección de VIH, en donde el método comprende administrar a un paciente que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes terapéuticos adicionales

65

seleccionados del grupo que consiste en interferonas, ribavirina o sus análogos, inhibidores de proteasa VHC NS3, inhibidores de alfa-glucosidasa, hepatoprotectores, inhibidores de nucleósido o nucleótido de polimerasa VHC NS5B, inhibidores sin nucleósido de polimerasa VHC NS5B, inhibidores VHC NS5A, antagonistas TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores VHC IRES, y otros fármacos para tratar VHC.

5 Aún en otra realización, la presente solicitud proporciona un método para tratar infección de VHC, en donde el método comprende administrar a un paciente que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en rIFN-alfa 2b pegilado (PEG-Intron), rIFN-alfa 2a pegilado (Pegasys), rIFN-alfa 2b (Intron A), rIFN-alfa 2a (Roferon-A), interferón alfa (MOR-22, OPC-18, Alfaferona, Alfanativa, Multiferon, subalin), interferón alfacon-1 (Infergen), interferón alfa-n1 (Wellferon), interferón alfa-n3 (Alferon), interferón-beta (Avonex, DL-8234), interferón-omega (omega DUROS, Biomed 510), albinterferón alfa-2b (Albuferon), IFN alfa-2b XL, BLX-883 (Locteron), DA-3021, interferón alfa-2b glucosilado (AVI-005), PEG-Infergen, interferón lambda-1 PEGilado (IL-29 PEGilado), y belerofon; (2) ribavirina y sus análogos, por ejemplo, ribavirina (Rebetol, Copegus), y taribavirina (Viramidina); (3) inhibidores de proteasa VHC NS3, por ejemplo, boceprevir (SCH- 503034, SCH-7), telaprevir (VX-950), TMC435350, BI-1335, BI-1230, MK- 7009, VBY-376, VX-500, BMS-790052, BMS-605339, PHX-1766, AS-101, YH-5258, YH5530, YH5531, y ITMN-191; (4) inhibidores de alfa-glucosidasa, por ejemplo, celgosivir (MX-3253), Miglitol, y UT-231B; (5) hepatoprotectores, por ejemplo, IDN-6556, ME 3738, LB-84451, silibilina, y MitoQ; (6) inhibidores de nucleósido o nucleótido de polimerasa VHC NS5B, por ejemplo, R1626, R7128 (R4048), IDX184, IDX-102, BCX-4678, valopicitabina (NM-283), y MK-0608; (7) inhibidores sin nucleósido de polimerasa VHC NS5B, por ejemplo, PF-868554, VCH-759, VCH-916, JTK-652, MK-3281, VBY-708, VCH-222, A848837, ANA-598, GL60667, GL59728, A-63890, A- 48773, A-48547, BC-2329, VCH-796 (nesbuvir), GSK625433, BILN-1941, XTL-2125, y GS-9190; (8) inhibidores VHC NS5A, por ejemplo, AZD-2836 (A-831), y A-689; (9) antagonistas TLR-7, por ejemplo, ANA-975, y SM-360320; (10) inhibidores de ciclofilina, por ejemplo, DEBIO-025, SCY-635, y NIM811; (11) inhibidores VHC IRES, por ejemplo, MCI-067; y (12) otros fármacos para tratar VHC, por ejemplo, timosin alfa 1 (Zadaxin), nitazoxanida (Alinea, NTZ), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (alrrex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN- 7000, civacir, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, Bavituximab, MDX-1106 (ONO-4538), Oglufanida, y VX-497 (merimepodib).

Aún en otra realización, la presente solicitud proporciona el uso de un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para inhibir monooxigenasa de citocromo P450 en un paciente.

Aún en otra realización, la presente solicitud proporciona el uso de un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para tratar infección de VIH.

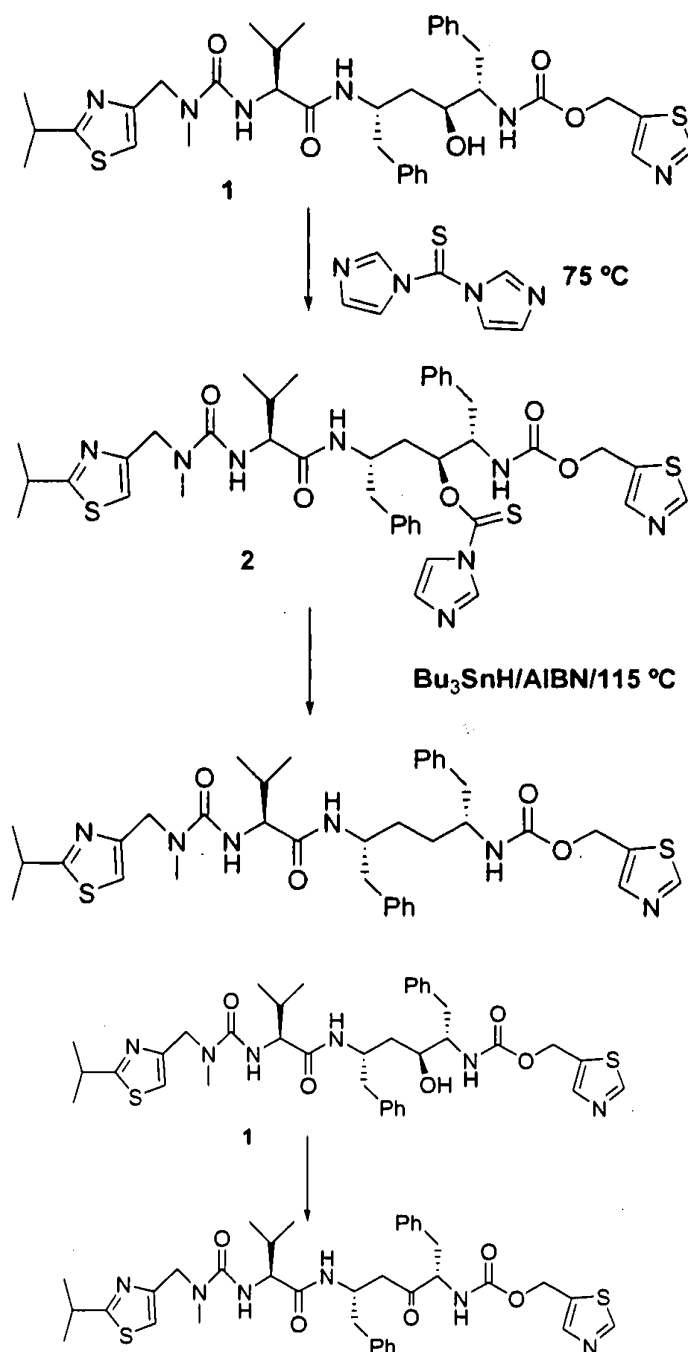
Aún en otra realización, la presente solicitud proporciona el uso de un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para incrementar los niveles en plasma sanguíneo del fármaco que es metabolizado por la monooxigenasa de citocromo P450.

Aún en otra realización, la presente solicitud proporciona el uso de un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para mejorar las farmacocinéticas de un fármaco, que es metabolizado por monooxigenasa de citocromo P450.

Ejemplos

Preparación de Ejemplo A

Esquema 1



5

Ejemplo A

Compuesto 2

10 A una solución del Compuesto 1 (ritonavir) (1.8 g, 2.5 mmol) en 1,2-dicloroetano (15 ml) se le agregó 1,1'-
 tiocarbonildiimidazole (890 mg, 5.0 mmol). La mezcla se calentó a una temperatura de 75 °C durante 6 horas y se
 enfrió a una temperatura de 25 °C. La evaporación bajo presión reducida produjo un sólido color blanco. La
 purificación mediante cromatografía de columna instantánea (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: EtOAc)
 produjo el Compuesto 2 (1.6 g). m/z: 831.1 (M+H)⁺.

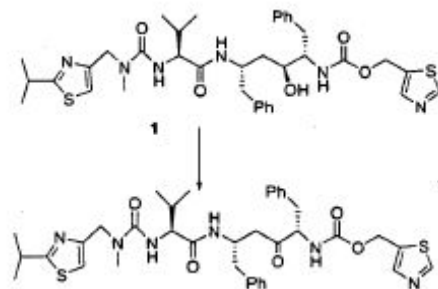
15 Ejemplo A

A una solución en reflujo de hidruro de tributilestaño (0.78 ml, 2.9 mmol) en tolueno (130 ml) se le agregó una
 solución del Compuesto 2 (1.6 g, 1.9 mmol) y 2,2'-azobisisobutironitrilo (31 mg, 0.19 mmol) en tolueno (30 ml)
 durante 30 minutos. La mezcla se calentó a una temperatura de 115 °C durante 6 horas y se enfrió a una

temperatura de 25 °C. Se eliminó el tolueno bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de columna instantánea (fase estacionaria: gel de sílice; eluente: hexano/EtOAc = 1/10) produjo el Ejemplo A (560 mg). m/z: 705.2 (M+H)⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8.79 (1 H, s), 7.82 (1 H, s), 7.26-7.05 (10 H, m), 6.98 (1 H, s), 6.28 (1 H, m), 6.03 (1 H, m), 5.27 (1 H, m), 5.23 (2 H, s), 4.45-10 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 de Ejemplo B

Esquema 2



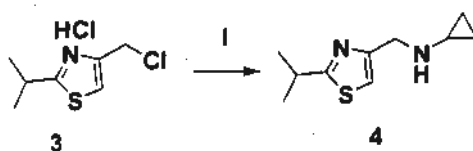
Ejemplo B

Ejemplo B

A una solución del Compuesto 1 (ritonavir) (98 mg, 0.136 mmol) en diclorometano (4 ml) se le agregó periodinano Dess-Martin (61 mg, 0.143 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla se dividió posteriormente entre diclorometano y salmuera, se separó la capa de diclorometano, se secó y evaporó hasta secarse. La purificación con CombiFlash® (fase estacionaria: gel de sílice; eluente: 40-80 % gradiente EtOAc/Hexano) produjo Ejemplo B en la forma de un sólido color blanco. El Ejemplo B se purificó en forma adicional mediante trituración con MeOH/hexano para proporcionar 83 mg de un sólido color blanco, m/z: 719 (M+H)⁺.

Preparación de Ejemplo C

Esquema 3



I. ciclopropilamina, MeCN, rt

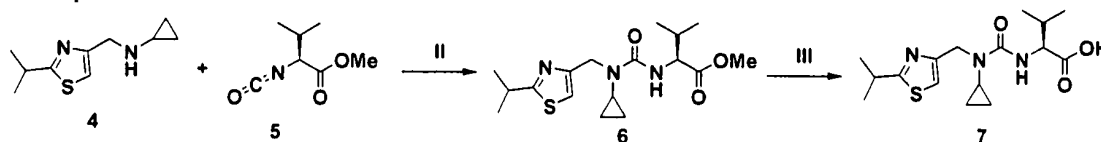
Compuesto 3

El Compuesto 3 se preparó de acuerdo con los procedimientos de la Publicación de *J. Med. Chem.* 1998, 41, 602, la cual está incorporada en su totalidad a la presente invención como referencia para todos los propósitos.

Compuesto 4

Se cargó un frasco con ciclopropilamina (8.2 ml, 117.8 mmol) a temperatura ambiente. Se agregó en forma de gotas en 5 minutos una solución del Compuesto 3 (1 g, 4.71 mmol) en MeCN (8.5 ml), para producir una solución color amarillo clara que se dejó asentar a temperatura ambiente durante la noche. Los volátiles se eliminaron *in vacuo* y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (elución de gradiente, 0 a 50 % EtOAc/hexano) para producir 0.65 g (70 %) de 4 en la forma de un líquido color amarillo (LC/MS m/z 197 (M+H)⁺; 218 (M+Na)⁺).

Esquema 4



II. rt, DCM; III. 1M LiOH, THF/H₂O

Compuesto 5

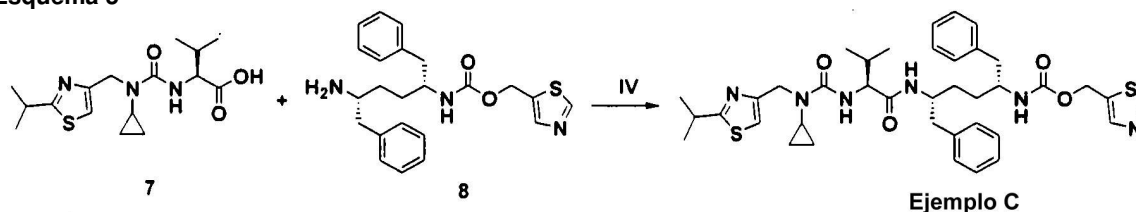
Se compró el Compuesto 5 en Aldrich o como alternativa, se preparó de acuerdo con los procedimientos de la Publicación de J. Org. Chem. 1994, 59, 1937, la cual está incorporada en su totalidad a la presente invención como referencia para todos los propósitos.

Compuesto 6

A una solución del Compuesto 4 en DCM (3 ml) a temperatura ambiente, se le agregó 5 (0.1 ml, 0.695 mmol). La solución clara resultante se dejó asentar a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se eliminó *in vacuo*, y el residuo se cromatografió directamente utilizando cromatografía de gel de sílice (elución de gradiente, 0 a 50 % EtOAc/hexano) para producir 0.218 g (89 %) de 6 (LC/MS mix 354 (M+H)⁺; 729 (2M + Na)⁺) en la forma de un vidrio incoloro.

Compuesto 7

El Compuesto 6 se tomó en THF (5 ml) a temperatura ambiente, y se agregó LiOH (1 M en H₂O). La mezcla de reacción resultante posteriormente se agitó vigorosamente durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se acidificó con 1 M HCl a un pH de 3 (monitoreado utilizando tiras de prueba de pH). La mezcla de reacción acidificada se extrajo posteriormente varias veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron *in vacuo* para producir 0.20 g (rendimiento cuantitativo) de 7 (LC/MS *m/z* 340 (M+H)⁺) en la forma de una película incolora. Este material se utilizó sin purificación adicional.

Esquema 5

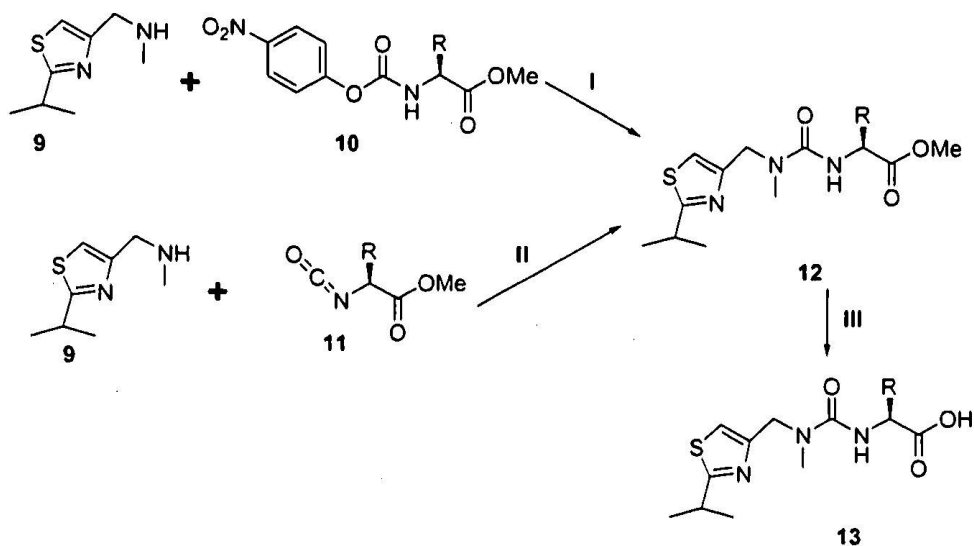
IV. EDC, HOBt, DIPEA, THF

Ejemplo C

Los compuestos 7 (0.034 g, 0.100 mmol) y 8, (0.034 g, 0.083 mmol) se diluyeron en THF (2 ml) a temperatura ambiente. A la solución resultante se le agregaron N,N-diisopropiletilamina (0.022 ml, 0.125 mmol), EDC (0.018 ml, 0.099 mmol) y HOBt (0.013 g, 0.099 mmol). La solución se dejó asentar posteriormente durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se tomó en MeCN (0.5 ml) y se pasó a través de un filtro Acrodisc LC13 PVDF (0.45 μm) antes de la purificación mediante HPLC de preparación para producir 0.043 g (71 %) del Ejemplo C, en la forma de un sólido color blanco esponjoso. (¹H-RMN (300 MHz, CDC₃) δ 8.79 (s, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.27-7.02 (m, 10 H); 6.81 (s, 1H); 5.97 (br d, *J* = 8.7 Hz, 1H); 5.76 (br d, *J* = 7.2 Hz, 1H); 5.21 (dt, *J* = 7.5, 12.6 Hz, 2H); 5.02, br d, *J* = 8.4 Hz, 1H); 4.58 (s, 2H); 4.16 (m, 1H); 3.99 (br t, *J* = 6.6 Hz, 1H); 3.79 (m, 1H); 3.27 (pent, *J* = 6.6 Hz, 1H); 2.85-2.50 (m, 3H); 2.23 (m, 1H); 1.82 (br s, 2H); 1.60-1.22 (m, 4H); 1.36 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H); 0.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); 0.90-0.7 (m, 4H); 0.80 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); LC/MS *m/z* 731 (M⁺)).

Preparación de Ejemplos D-I

Esquema 6



I. Et₃N/DMAP/THF/65 °C; II. CH₂Cl₂/25 °C; III. a. NaOH/dioxano/H₂O; b. HCl

a: R = H
 b: R = CH₃
 c: R = CH₂CH₃
 d: R = CH₂OBn
 e: R = CH(O-t-Bu)CH₃
 f: R = CH(OH)CH₃

Compuesto 9

5 El Compuesto 9 se preparó de acuerdo con los procedimientos de la Publicación de *J. Med. Chem.* 1998, 41, 602.

Compuesto 10

10 Las estructuras del Compuesto 10 se prepararon de acuerdo con los procedimientos de la Publicación de *J. Med. Chem.* 1998, 41, 602.

Compuesto 11

15 Las estructuras del Compuesto 11 se compraron en Aldrich o se prepararon de acuerdo con los procedimientos de la Publicación *J. Org. Chem.* 1994, 59, 1937.

Compuesto 12

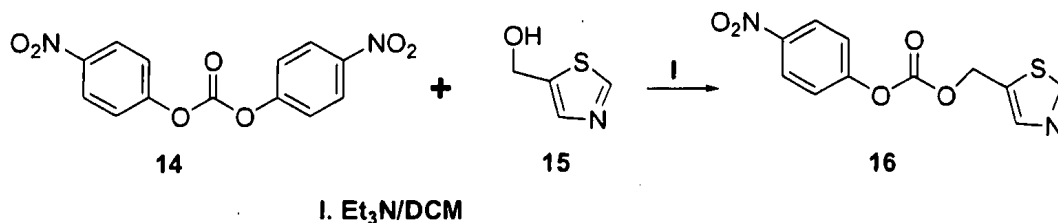
20 Método 1: A una solución del Compuesto 9 (0.8 mmol) en THF (2 ml) se le agregó un carbamato del Compuesto 10 (0.6 mmol), seguido de DMAP (16 mg) y trietilamina (0.25 ml). La mezcla resultante se calentó a una temperatura de 70 °C durante dos horas y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se separó y se lavó en secuencias con Na₂CO₃ acuoso saturado, agua y salmuera, posteriormente se concentró bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 1/1 - 1/3 gradiente hexanos/EtOAc) produjo los compuestos de la Estructura 12.

30 Método 2: A una solución del Compuesto 9 (2.4 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se le agregó un isocianato del Compuesto 11 (2 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 4 horas y se concentró. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, hexano/EtOAc 1/1 - 1/3) produjo las estructuras del Compuesto 12.

Compuesto 13

35 A una solución de las estructuras del Compuesto 12 (1.8 mmol) en dioxano (8 ml) y agua (8 ml) se le agregó hidróxido de sodio (3.6 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 hora y se acidificó con HCl en dioxano (3.6 mmol). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se secó con MgSO₄ anhidro. La concentración de la fase orgánica seca produjo las estructuras del Compuesto 13.

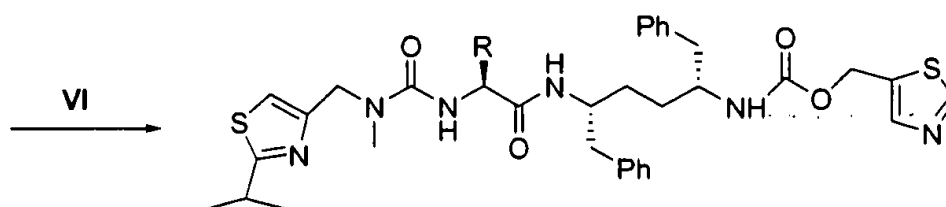
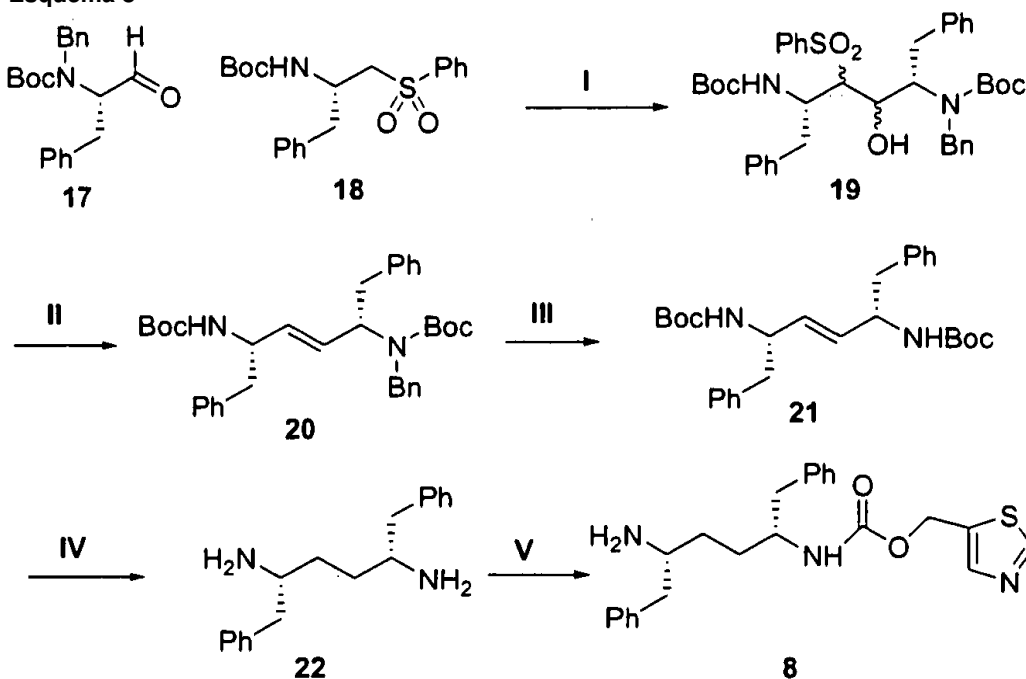
Esquema 7



Compuesto 16

5 A una solución del Compuesto 15 (obtenida comercialmente en Molekula) (17 mmol) en DCM (40 ml) se le agregó el Compuesto 14 (19 mmol), seguido de trietilamina (26 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 12 horas y se concentró bajo presión reducida. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó en secuencias con Na₂CO₃ acuoso saturado, agua, y salmuera. El solvente se eliminó bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, eluente: hexanos/EtOAc = 1/1) produjo el Compuesto 16 (4.7 g).

Esquema 8



Ejemplos:

D: R = H

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

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

15

20

25

Compuesto 17

El Compuesto 17 se preparó de acuerdo con los procedimientos de la Publicación de Tetrahedron 1997, 53, 4769, la cual está incorporada en su totalidad a la presente invención como referencia para todos los propósitos.

Compuesto 18

El Compuesto 18 se preparó de acuerdo con los procedimientos de la Publicación de J. Org. Chem. 1987, 52, 3759, la cual está incorporada en su totalidad a la presente invención como referencia para todos los propósitos.

Compuesto 19

Una suspensión del Compuesto 18 (7.4 mmol) en THF (200 ml) se calentó bajo reflujo hasta que se obtuvo una solución clara. La solución se enfrió a una temperatura de -78 °C y se agregó en forma de gotas n-butil-litio (14.8 mmol) para proporcionar una solución del dianión de la sulfona 18.

A una solución DIBAL-H (7.8 mmol) a una temperatura de 0 °C se le agregó una solución de MeOH (7.8 mmol) en THF (5 ml). La mezcla se agitó durante 5 minutos y se enfrió a una temperatura de -78 °C. Se agregó una solución del Compuesto 17 (6.6 mmol) en THF (5 ml) a la solución DIBAL-H/MeOH anterior, y la mezcla de reacción resultante se agitó durante otros 5 minutos. La solución resultante de los complejos de aldehídos se transfirió a la solución del dianión de la sulfona 18. La mezcla resultante se agitó a una temperatura de -78 °C durante 30 minutos, se extinguió con una solución acuosa de NH₄Cl, y se templó a una temperatura de 25 °C. Posteriormente la mezcla se extrajo con EtOAc, y se concentró para proporcionar el Compuesto 19 en la forma de una mezcla de diastereómeros. (m/z 737.3 (M+Na)⁺).

Compuesto 20

A una solución del Compuesto 19 en DCM (20 ml) se le agregó Ac₂O (1.5 ml), seguido de piridina (3 ml). La mezcla resultante se agitó durante 12 horas y se concentró. El concentrado se disolvió en MeOH (30 ml) y se enfrió a una temperatura de 0 °C. Se agregó NaH₂PO₄ (4.9 g) a la solución seguido de Na-Hg recientemente preparado (6 %, 6 g). La mezcla resultante se templó a una temperatura de 25 °C y se agitó durante 12 horas. Posteriormente se agregó agua (50 ml), y la mezcla se agitó y concentró. El concentrado se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La fase orgánica se concentró. La purificación mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, eluyente: hexanos/EtOAc = 10/1) produjo el Compuesto 20 (1.4 g).

Compuesto 21

A amonía líquida (25 ml) una temperatura de -33 °C se le agregó una solución del Compuesto 20 (1.4 g) en THF (2.5 ml). Se agregó lentamente sodio hasta que persistió el color azul de la solución. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora. Se agregó posteriormente en forma lenta NH₄Cl sólido (6 g), la mezcla se templó a una temperatura de 25 °C, y se evaporó la amonía. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó en secuencias con agua y salmuera. El solvente se eliminó bajo presión reducida. La purificación del residuo resultante mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, eluyente: hexanos/EtOAc = 5/1) produjo el Compuesto 21 (1.15 g).

Compuesto 22

Una mezcla del Compuesto 21 (1.15 g) y 10 %Pd/C (160 mg) en MeOH (20 ml) fue hidrogenada durante 12 horas. Se agregó CELITA y la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos. Posteriormente la mezcla se filtró y concentró para proporcionar un intermediario (1 g). El intermediario (700 mg) se disolvió en DCM (20 ml) y TFA (4 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 4 horas, posteriormente se concentró bajo presión reducida. La mezcla concentrada se diluyó con EtOAc, y se lavó en secuencias con Na₂CO₃ acuoso saturado, agua, y salmuera. La concentración de la mezcla EtOAc lavada produjo el Compuesto 22 (420 mg).

Compuesto 8

A una solución del Compuesto 22 (1.57 mmol) en CH₃CN (16 ml) se le agregó Compuesto 16 (1.57 mmol), seguido de diisopropiletilamina (3.14 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 12 horas. La mezcla se diluyó posteriormente con EtOAc, y se lavó en secuencia con Na₂CO₃ acuoso saturado, agua y salmuera. La purificación mediante HPLC de fase inversa (Phenomenex Synergi® Comb-HTS columna, eluyente: 25 % a 100 % CH₃CN en agua) produjo el Compuesto 8 (460 mg).

Ejemplo D

A la solución del Compuesto 13a (R= H; 0.08 mmol) y el Compuesto 8 (0.06 mmol) en THF (1 ml) se le agregaron HOBt (15 mg), EDC (26 mg), y diisopropiletilamina (0.25 ml). La mezcla se agitó durante 12 horas y se concentró. La purificación mediante HPLC de fase inversa (Phenomenex Synergi® Comb-HTS columna, eluyente: 25 % - 100 %

CH₃CN en agua) produjo el Ejemplo D (27 mg). m/z 663.1 (M+H)⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8.79 (1 H, s), 7.83 (1 H, s), 7.25-7.04 (10 H, m), 6.98 (1 H, s), 6.25 (1 H, m), 5.25 (3 H, m), 4.40 (2 H, s), 4.12 (1 H, m), 3.8 (3 H, m), 3.22 (1 H, m), 2.95 (3 H, s), 2.70 (4 H, m), 1.60 (4 H, m), 1.26 (6 H, d, J = 7 Hz).

5 Ejemplo E

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

10 Ejemplo F

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

15 Ejemplo G

20 El Ejemplo G se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo D (84 mg), excepto que el Compuesto 13d se utilizó en lugar del Compuesto 13a. m/z 783.2 (M+H)⁺.

Ejemplo H

25 El Ejemplo H se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo D (90 mg), excepto que el Compuesto 13e se utilizó en lugar del Compuesto 13a. m/z 763.2 (M+H)⁺.

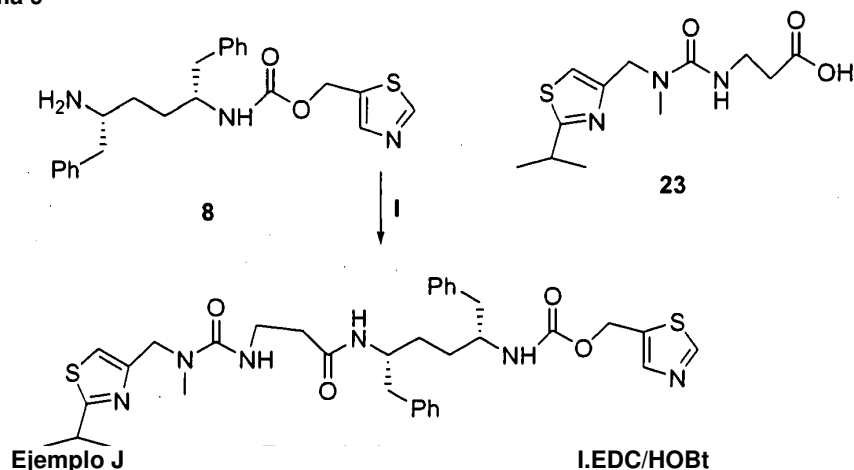
Ejemplo I

30 El Ejemplo H (24 mg) fue disuelto en TFA (2 ml) y la mezcla se agitó durante 12 horas, posteriormente se concentró, se purificó mediante HPLC de fase inversa (Phenomenex Synergi® Comb-HTS columna, eluente: 25 % - 100 % CH₃CN en agua) para producir el Ejemplo I (14 mg). m/z 707.2 (M+H)⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8.82 (1 H, s), 7.85 (1 H, s), 7.26-7.04 (10 H, m), 7.0 (1 H, s), 5.25 (2 H, s), 4.86 (1 H, m), 4.56 (1 H, m), 4.37 (2 H, m), 4.13 (1 H, m), 4.06 (1 H, m), 3.86 (1 H, m), 3.32 (1 H, m), 2.99 (3 H, s), 2.8-2.6 (4 H, m), 1.6-1.4 (4 H, m), 1.37 (6 H, m), 1.15 (3 H, m).

35

Preparación de Ejemplo J

Esquema 9



Ejemplo J

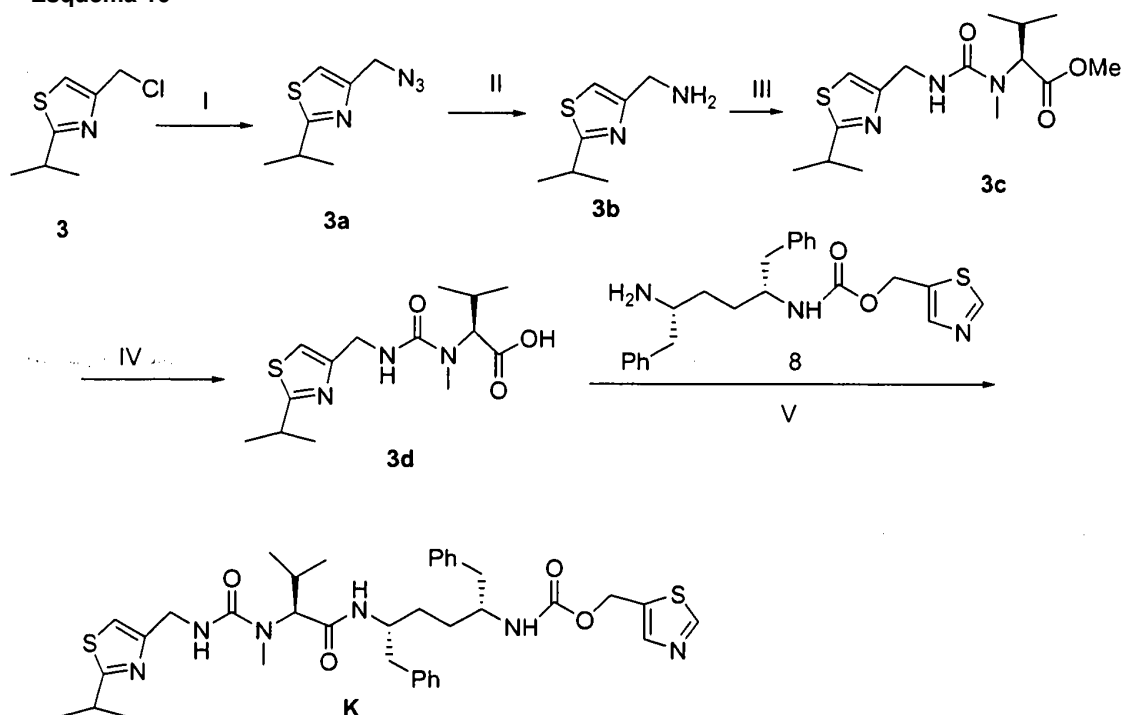
45 El Compuesto 23 se preparó siguiendo el procedimiento del Compuesto 13, con la excepción de que se utilizó 3-isocianatopropionato de metilo en lugar del Compuesto 11.

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

50

Preparación de Ejemplo K

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

10 Compuesto 5a

Se preparó el Compuesto 5a siguiendo el procedimiento de la literatura de la Publicación *Synthesis* 823, 1976, la cual está incorporada en su totalidad a la presente invención como referencia para todos los propósitos.

15 Compuesto 5b

A la solución del Compuesto 5a (700 mg, 3.9 mmol) en THF (10 ml) se le agregó agua (69 μL , 3.9 mmol), seguido de trifetilfosfina (1.06 g, 4.0 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas. Los solventes se eliminaron y la mezcla se secó para proporcionar el Compuesto 5b, el cual se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional.

20 Compuesto 5c

A una solución de trifosgen (110 mg, 0.37 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) a una temperatura de 0 $^\circ\text{C}$ se le agregó una solución del Compuesto 5b (1 mmol) y iPrNEt_2 (0.38 ml, 2.2 mmol) en CH_2Cl_2 (3.5 ml) durante un período de 30. La mezcla se agitó durante 30 minutos, y se agregó una solución de sal HCl de éster metílico de leucina de amino N-metilo (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 con EtOAc . La solución se lavó con Na_2CO_3 saturado (2x), agua (2x), y salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 . La concentración y purificación con una columna instantánea de gel de sílice produjo el Compuesto 5c (300 mg).

30 Compuesto 5d

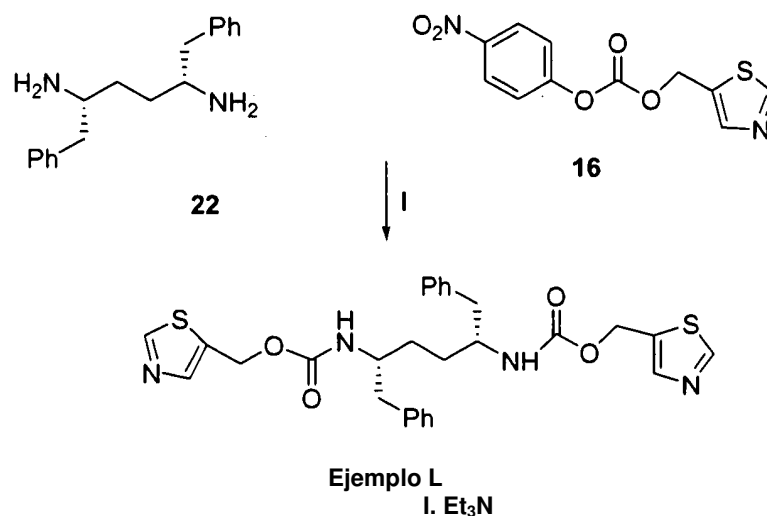
El Compuesto 5d se preparó siguiendo el procedimiento para el Compuesto 13, con la excepción de que se utilizó el Compuesto 5c en lugar del Compuesto 12.

35 Ejemplo K

El Ejemplo K se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo D (7 mg), excepto que se utilizó el Compuesto 5d en lugar del Compuesto 13a. m/z 705.2 ($\text{M}+\text{H}^+$). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8.8 (1 H, m), 7.86 (1 H, s), 7.26-6.8 (11 H, m), 6.10 (1 H, m), 5.5-5.10 (4 H, m), 4.46 (2 H, m), 4.2-3.75 (3 H, m), 3.25 (1 H, m), 2.82/2.4 (3 H), 2.8-2.5 (4 H, m), 2.17 (1 H₇ m), 1.7-1.2 (10 H, m), 0.8 (6 H, m).

Preparación de Ejemplo L

Esquema 11



5

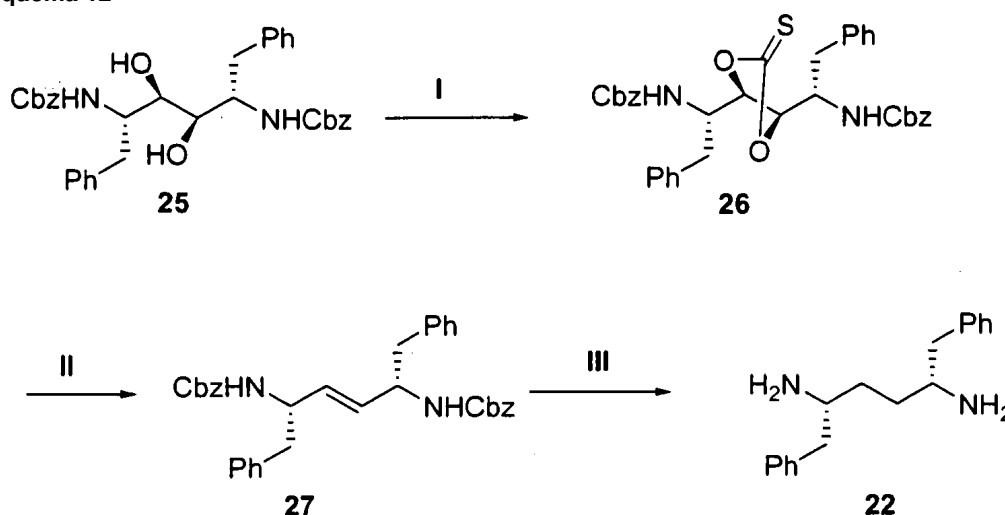
Ejemplo L

10 A una solución del Compuesto 22 (1.57 mmol) en CH₃CN (16 ml) se le agregó el Compuesto 16 (3.14 mmol), seguido de trietilamina (4.71 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó en secuencias con Na₂CO₃ acuosa saturado, agua, y salmuera. El solvente se eliminó bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, eluyente: hexanos/EtOAc = 1/1) produjo el Ejemplo L (460 mg). m/z 551.2 (M+H)⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8.81 (2 H, s), 7.85 (2 H, s), 7.26-7.0 (10 H, m), 5.24 (4 H, s), 4.50 (2 H, m), 3.87 (2 H, m), 2.73 (4 H, m), 1.4-1.2 (4 H, m).

15

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

20

Compuesto 25

25 El Compuesto 25 se preparó siguiendo el procedimiento de la literatura que se describe en la Publicación *J. Org. Chem.* 1996, 61, 444 (la cual está incorporada en su totalidad a la presente invención como referencia), excepto que se preparó L-isómero en lugar de D-isómero.

Compuesto 26

30 Una mezcla del Compuesto 25 (7.4 g) y 1,1'-tiocarbonildiimidaxole (4.5 g) en THF (260 ml) se calentó a una temperatura de 65 °C durante 54 horas. El solvente se eliminó de la mezcla bajo presión reducida. La purificación

mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, hexanos/EtOAc = 1/1) produjo el Compuesto 26 (7.33 g).

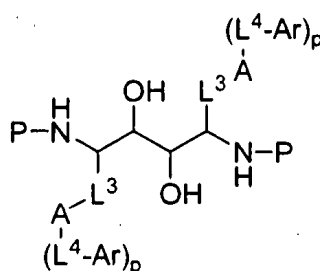
Compuesto 27

5 Una mezcla del Compuesto 26 (7.3 g) y trietilfosfita (100 ml) se calentó a una temperatura de 160 °C durante 4 horas. Se eliminaron los reactivos en exceso bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, hexanos/EtOAc = 3/1) produjo el Compuesto 27 (5 g).

Compuesto 22

Una mezcla del Compuesto 27 (250 mg) en i-PrOH/EtOAc (5ml/5ml) se hidrogenó durante 14 horas en la presencia de 10 %Pd/C (75 mg). Se agregó CELITA a la mezcla, y la mezcla se agitó durante 5 minutos. La filtración y evaporación de solventes produjeron el Compuesto 22 (116 mg).

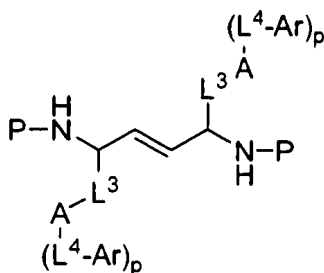
15 El experto en la técnica reconocerá que el procedimiento descrito en el Esquema 12 se puede utilizar para preparar una variedad de 1,4-diaminas sustituidas-1,4 análogas al Compuesto 22. Por ejemplo, se puede preparar una amina-prottegida con amina análoga al 2,3-dihidroxi-1,4-diamina al Compuesto 25:



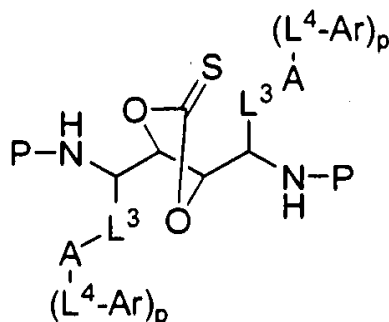
20 Análogos del Compuesto 25

en donde L^3 , A, Ar, y P son tal como se define en la presente invención, y el grupo de protección "P" es cualquier grupo de protección amina descrito Protective Groups in Organic Synthesis, (Grupos Protectores en Síntesis Orgánica), Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1999, ISBN 0-471-16019-9), la cual está incorporada en su totalidad a la presente invención como referencia para todos los propósitos. El análogo del Compuesto 25 puede transformarse posteriormente, de acuerdo con métodos señalados en el Esquema 12, para formar análogos del Compuesto 26:

25

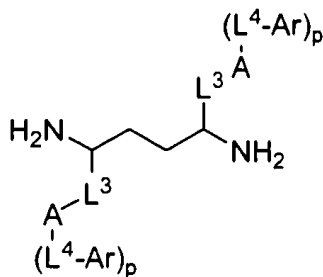


30 Análogos del Compuesto 26; análogos del Compuesto 27:



35 Análogos del Compuesto 27; y

análogos del Compuesto 22:

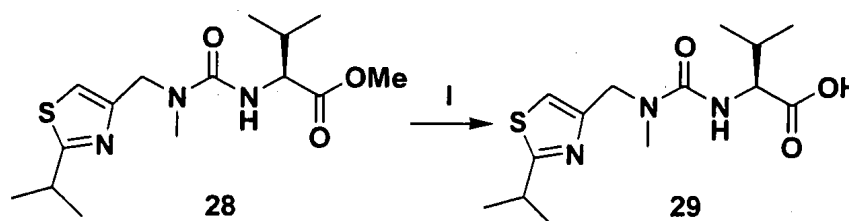


Análogos del Compuesto 22

5

Preparación de Ejemplos M y N

Esquema 13



I. a. LiOH, THF/H₂O, 25 °C; b. HCl

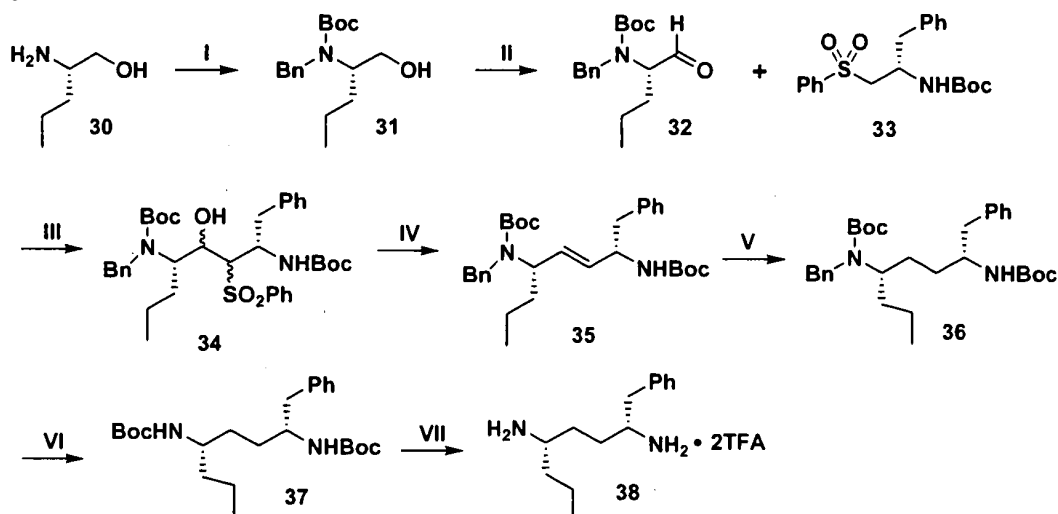
10

Compuesto 29

15 El Compuesto 28 se preparó utilizando un procedimiento similar al que se utilizó para preparar el Compuesto 6 (descrito en el Esquema 4) excepto que se utilizó el Compuesto 9 en lugar del Compuesto 4.

20 A una solución del Compuesto 28 (0.757 g, 2.31 mmol) en THF (9 ml) a temperatura ambiente, se le agregó 1M LiOH preparado recientemente (4.6 ml, 4.6 mmol). Después de 1.5 horas, se agregó 1M HCl (7 ml, 7 mmol) y la mezcla de reacción se extrajo completamente con EtOAc (5 X 15ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y los volátiles se eliminaron *in vacuo* para producir 0.677 g (93 %) del Compuesto 29 en la forma de un sólido vidrioso incoloro (LC/MS m/z 314.0 (M+H)⁺) el cual se utilizó en los siguientes procedimientos sin purificación adicional.

Esquema 14



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

Compuesto 30

5

El Compuesto 30 se compró en Aldrich Chemical Co., y se utilizó sin purificación adicional.

Compuesto 31

10 A una solución del Compuesto 30 (8.25 g, 80 mmol) en MeOH (50 ml), se le agregó benzaldehído (8.1 ml, 80 mmol) y la solución resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió a una temperatura de 0 °C y se agregó NaBH₄ (3.33 g, 88 mmol) en porciones. Después de permitir que la mezcla de reacción se templará a temperatura ambiente durante 2 horas, se agregó ácido acético glacial (2 ml). La solución viscosa resultante se concentró *in vacuo*. Se agregaron EtOAc y H₂O (50 ml de cada uno) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturada, salmuera, y concentraron *in vacuo*. El material resultante se tomó en THF (25 ml) y H₂O (25 ml) a temperatura ambiente y se agregó Boc₂O (15.1 g, 69.2 mmol) para producir una suspensión opaca que se agitó vigorosamente durante 2 horas a temperatura ambiente. Se eliminó THF *in vacuo*, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre anhídrido MgSO₄ y se concentraron *in vacuo*. La cromatografía sobre SiO₂ (3/1 Hex/EtOAc) produjo 18.5 g (79 %) del Compuesto 31 en la forma de un aceite incoloro (LC/MS *m/z* 293.9 (M+H)⁺).

Compuesto 32

25 Se diluyeron el Compuesto 31 (5.95 g, 20.3 mmol) y Et₃N (9.9 ml, 71 mmol) en DMSO (65 ml) y se dejaron añejar a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de enfriarse a una temperatura de 0 °C. Se agregó piridina •SO₃ en una porción y la mezcla de reacción se mantuvo a una temperatura de 5 °C para evitar la congelación. Después de 45 minutos, la mezcla de reacción se vertió en agua de hielo y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado, H₂O, y se secaron sobre MgSO₄ anhídrido antes de la concentración *in vacuo* (temperatura del baño 25 °C) para producir 4.39 g (74 %) del Compuesto 32 en la forma de un aceite color amarillo claro, el cual se utilizó sin purificación adicional. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (rotámetro mayor) 9.36 (br s, 1H); 5.01 (d, *J* = 15 Hz, 1H); 4.12 (d, *J* = 15 Hz, 1H); 3.45 (m, 1H); 2.04-1.88 (m, 1H); 1.80-1.58 (m, 1H); 1.54-1.20 (m, 2H); 1.47 (s, 9H); 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). (rotámetro menor) 9.46 (br s, 1H); 4.71 (d, *J* = 15 Hz, 1H); 4.20 (d, *J* = 15 Hz, 1H); 3.78 (m, 1H); 2.04-1.88 (m, 1H); 1.80-1.58 (m, 1H); 1.54-1.20 (m, 2H); 1.47 (s, 9H); 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

Compuesto 34

40 Una suspensión del Compuesto 33 (6.23 g, 16.6 mmol) en THF (500 ml) se calentó bajo reflujo hasta que se obtuvo una solución homogénea. La solución se enfrió a una temperatura de -78 °C y se introdujeron 1.6M *n*-BuLi (19.7 ml, 31.5 mmol) para producir una solución amarillo clara. Mientras tanto, se preparó DIBAL-OMe mediante dilución de DIBAL-H (1M en hexanos, 18.1 ml, 18.1 mmol) en THF (8 ml) y se enfrió a una temperatura de 0 °C antes de la adición de MeOH (0.73 ml, 18.1 mmol). Esta solución se dejó añejar mientras que se diluyó el Compuesto 32 (4.39

g, 15.1 mmol) en THF (15 ml) y se enfrió a una temperatura de -78 °C. La solución DIBAL-OMe se canuló para la solución del Compuesto 32 y se dejó envejecer durante 5 minutos antes de la canulación a la solución de dianión de azufre. La solución color amarillo claro resultante se dejó envejecer a una temperatura de -78 °C durante 1 hora. La reacción se extinguió mediante la adición de NH₄Cl saturado (100 ml) a una temperatura de -78 °C y se dejó templar a temperatura ambiente. Se agregó agua hasta que todos los sólidos precipitados se disolvieron y las capas se separaron. La capa THF se concentró *in vacuo*, mientras que la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas recombinadas se lavaron con salmuera, y la emulsión resultante se trató con NaOH sólido hasta que se obtuvieron como resultado bicapas homogéneas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. La concentración *in vacuo* produjo 9.57 g (95 %) del Compuesto 34 en la forma de un sólido amorfo color blanco (LC/MS m/z: 689.3 (M+Na)⁺), el cual se utilizó en los siguientes procedimientos sin purificación adicional.

Compuesto 35

El Compuesto 34 crudo se suspendió en CH₂Cl₂ (65 ml) seguido de la adición de piridina (6.7 ml, 83 mmol) y anhídrido acético (3.5 ml, 36.5 mmol). La solución resultante se dejó envejecer durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó MeOH (6 ml) y después de 10 minutos la reacción se vertió en salmuera. La adición de agua produjo una bicapa que se separó y la fase acuosa se extrajo en forma repetida con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron *in vacuo* para producir 8.95 g (88 %) de un sólido color blanco el cual se tomó inmediatamente en MeOH (100 ml). Se agregó Na₂HPO₄ (11.4 g, 80.3 mmol) y la pasta resultante se enfrió a una temperatura de 0 °C antes de la adición de Na-Hg (6 %, 14.5 g, 37.8 mmol) en porciones. Después de dejarse envejecer a temperatura ambiente durante la noche, se agregó H₂O (30 ml) y la reacción se filtró a través de una almohadilla de celita. Se eliminó MeOH *in vacuo* y el residuo acuoso se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron *in vacuo* hasta obtener un aceite color amarillo el cual se purificó mediante cromatografía sobre SiO₂ (0-15 % EtOAc/hexanos) para producir 2.14 g (34 %) del Compuesto 35 en la forma de 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 agregó 10 % Pd/C (0.36 g, 0.34 mmol). La atmósfera se reemplazó con un balón H₂ y la mezcla de reacción se dejó envejecer a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita, el filtrado se lavó varias veces con MeOH, y las capas orgánicas combinadas se concentraron *in vacuo* para producir 1.45 g (83 %) del Compuesto 36 en la forma de un aceite incoloro (LC/MS m/z: 533.2 (M+Na)⁺), el cual se utilizó en los siguientes procedimientos sin purificación adicional.

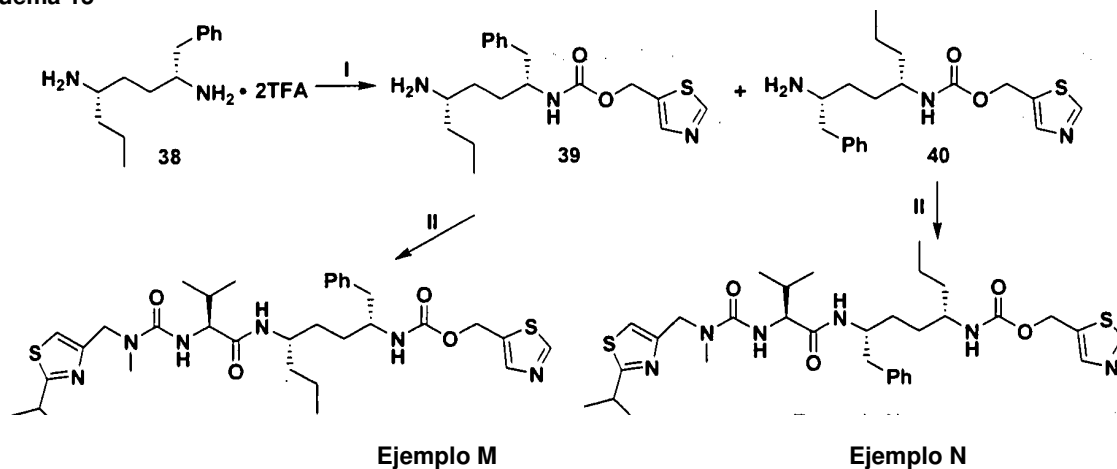
Compuesto 37

El Compuesto 36 (0.528 g, 1.03 mmol) se diluyó en THF (3 ml) y se agregó a amonía licuada (aproximadamente 20 ml) a una temperatura de -35 °C. Se agregaron pequeñas piezas de Na hasta que persistió el color azul. Después de 1.5 horas, se agregó NH₄Cl sólido en porciones hasta que se destruyó el Na restante y la amonía se dejó escapar a temperatura ambiente. Se agregaron agua y EtOAc (20 ml cada uno), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron *in vacuo* para producir 0.395 g (91 %) del Compuesto 37 en la forma de un sólido amorfo color blanco el cual se utilizó sin purificación adicional en los siguientes procedimientos (LC/MS m/z: 421.1 (M+H)⁺; 443.2 (M+Na)⁺).

Compuesto 38

El Compuesto 37 (0.362 g, 0.861 mmol) se diluyó en CH₂Cl₂ (3.2 ml). Se agregó ácido trifluoroacético (0.8 ml) y la solución clara se dejó añejar durante la noche. Después de la concentración *in vacuo*, el residuo se azeotropo con tolueno varias veces para eliminar el TFA residual. Se recolectaron 0.382 g (99 %) de la sal de bis-trifluoroacetato del Compuesto 38 en la forma de un aceite incoloro el cual se utilizó sin purificación adicional (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

Se diluyó el Compuesto 38 (0.382 g, 0.852 mmol) en MeCN (10 ml) y se agregó N,N-diisopropiletilamina (0.60 ml, 3.41 mmol), seguido de una solución del Compuesto 16 en MeCN (1.5 ml). La solución clara color amarilla se dejó envejecer a temperatura ambiente durante 4 horas y los volátiles se eliminaron *in vacuo*. El residuo se tomó en 3/1 CHCl₃/IPA (v/v, 13 ml) y se trató con Na₂CO₃ saturado (3 ml). La suspensión resultante se diluyó con H₂O (3 ml), y la fase acuosa se extrajo completamente con 3/1 CHCl₃/IPA. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre una mezcla 3/2 (p/p) de Na₂SO₄/ Na₂CO₃ anhidro y se concentraron *in vacuo*. La cromatografía sobre SiO₂ (0-20 % MeOH/CH₂Cl₂) produjo 0.043 g (14 %) del Compuesto 39 en la forma de una película incolora (LC/MS m/z: 362.1 (M+H)⁺) y 0.105 g (34 %) de Compuesto 40 en la forma de una película incolora (LC/MS m/z: 362.1 (M+H)⁺).

Ejemplo M

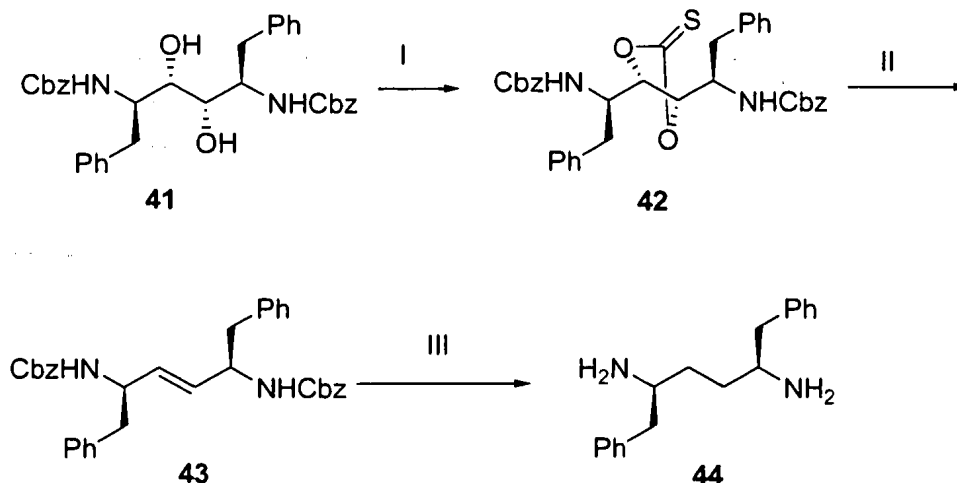
Se cargó un frasco con el Compuesto 39 (0.048 g, 0.133 mmol) y se agregó el Compuesto 29 en la forma de una solución 0.2 M en THF (0.8 ml, 0.160 mmol). Se agregó THF (1 ml) seguido de DIPEA (0.026 ml, 0.145 mmol), HOBT (0.022 g, 0.160 mmol) y finalmente EDC (0.028 ml, 0.160 mmol). La solución incolora, clara, se dejó envejecer durante la noche. Los volátiles se eliminaron *in vacuo* y el residuo se cromatografió sobre SiO₂ (0-20 % MeOH/CH₂Cl₂). Las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron *in vacuo* y se presentaron a purificación de preparación LC/MS para producir 0.018 g (20 %) del Ejemplo M en la forma de una película incolora LC/MS m/z: 657.2 (M+H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.95 (s, 1H); 7.88 (br s, 1H); 7.27-7.04 (m, 5H); 7.04 (s, 1H); 6.60-6.20 (m, 2H); 5.22 (m, 2H); 5.12 (d, J = 9.3 Hz, 1H); 4.50 (m, 2H); 4.01 (br s, 1H); 3.83 (m, 2H); 3.38 (m, 1H); 3.10-2.94 (m, 3H); 2.74 (m, 2H); 2.23 (m, 1H); 1.64-1.15 (m, 8H); 1.40 (d, J = 6.9 Hz, 6H); 0.96 (m, 6H); 0.83 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

Ejemplo N

El Ejemplo N se preparó utilizando el procedimiento similar hasta los utilizados para preparar el Ejemplo M, utilizando los siguientes reactivos: Compuesto 40 (0.055 g, 0.152 mmol); Compuesto 29 (0.92 ml de una solución THF 0.2 M, 0.183 mmol); THF (1 ml); DIPEA (0.040 ml, 0.228 mmol); HOBT (0.025 g, 0.182 mmol); EDC (0.032 ml, 0.182 mmol). 0.087 g (87 %) del Ejemplo N se aislaron en la forma de una película incolora (LC/MS m/z: 657.2 (M+H)⁺; ¹H-RMN CDCl₃, 300 MHz) δ 8.84 (s, 1H); 7.86 (s, 1H); 7.27-7.04 (m, 5H); 7.04 (s, 1H); 6.28 (br s, 1H); 6.12 (br s, 1H); 5.25 (m, 2H); 5.11 (d, J = 9.0 Hz, 1H); 4.62-4.32 (m, 2H); 4.19 (m, 1H); 4.01 (br s, 1H); 3.53 (m, 1H); 3.10-2.90 (m, 3H); 2.72 (d, J = 6.0 Hz, 2H); 2.29 (m, 1H); 1.65-1.18 (m, 8H); 1.39 (d, J = 6.9 Hz, 6H); 1.00-0.78 (m, 9H).

Preparación de Ejemplos O y P

Esquema 16



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

5 Compuesto 41

El Compuesto 41 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Publicación de J. Org. Chem. 1996, 61, 444-450.

10 Compuesto 42

Una mezcla del Compuesto 41 (1.73 g, 3 mmol) y 1,1'-tiocarbonildiimidazole (1.14 g, 6.1 mmol) en THF (60 ml) se calentó a una temperatura de 65 °C durante 72 horas. Se eliminó el solvente bajo presión reducida. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, y se lavó en forma sucesiva con 1N HCl, agua, y salmuera, y se secó sobre MgSO₄. La purificación mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, hexanos/EtOAc = 1/1) produjo el Compuesto 42 (980 mg). m/z: 611.1 (M+H)⁺.

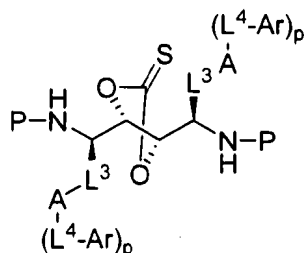
15 Compuesto 43

Una mezcla del Compuesto 42 (980 mg) y fosfito de trietilo (10 ml) se calentó a una temperatura de 160 °C durante 14 horas. Los reactivos en exceso se eliminaron bajo presión reducida. La recristalización a partir de una mezcla de hexanos (11 ml) y EtOAc (3.6 ml) produjo el Compuesto 43 (580 mg). m/z: 557.3 (M+Na)⁺.

20 Compuesto 44

Se hidrogenó una mezcla del Compuesto 43 (580 mg) en i-PrOH/EtOAc (12 ml/12 ml) bajo alta presión (100 psi) durante 24 horas en la presencia de 10 %Pd/C (200 mg). Se agregó Celita y la mezcla se agitó durante 5 minutos. La filtración y evaporación produjeron el Compuesto 44 (285 mg). m/z: 269.1 (M+H)⁺.

Un experto en la técnica reconocerá que el procedimiento descrito en el Esquema 16 se puede utilizar preparar una variedad de 1,4-diaminas sustituidas-1,4 análogas al Compuesto 44. Por ejemplo, se puede preparar una 2,3-dihidroxi-1,4-diamina protegida con amina análoga al Compuesto 41:

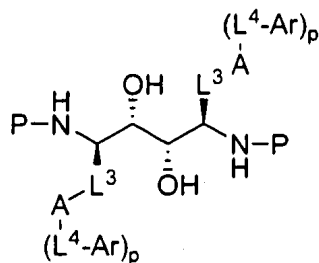


35 Análogos del Compuesto 41

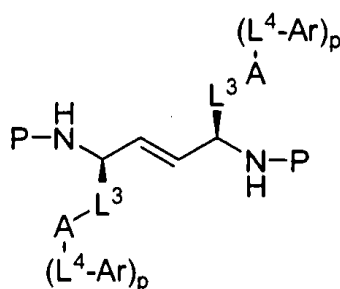
en donde L³, A, Ar, y P son tal como se define en la presente invención, y el grupo de protección "P" es cualquier

grupo de protección amina descrito en la Publicación Grupos de Protección en Síntesis Orgánica, Theodora W. Greeno y Peter G. M. Wuts John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1999, ISBN 0-471-16019-9). Los análogos del Compuesto 41 se pueden transformar posteriormente, de acuerdo con los métodos descritos en el Esquema 16, para formar análogos del Compuesto 42:

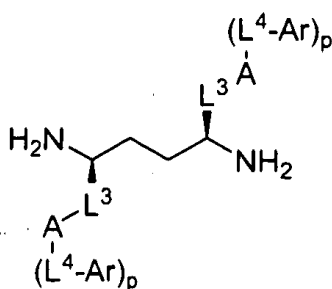
5



Análogos del Compuesto 42;
análogos del Compuesto 43:



10 Análogos del Compuesto 43; y
análogos del Compuesto 44:

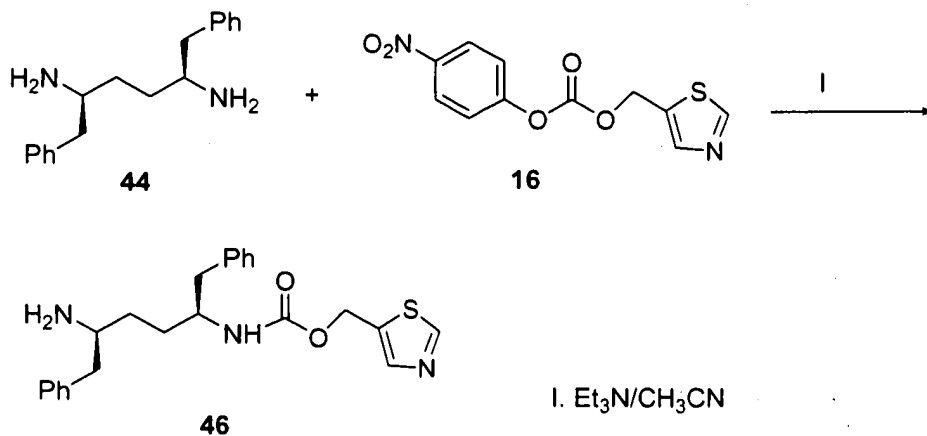


15 Análogos del Compuesto 44.

También se reconocerá que las configuraciones estereoquímicas diferentes a las mostradas (por ejemplo, enantiómeros o diastereómeros) pueden prepararse mediante la selección de análogos del Compuesto 41 que tiene la configuración estereoquímica adecuada en los centros quirálicos.

20

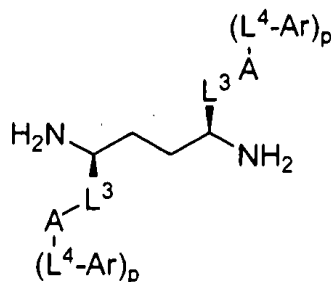
Esquema 17



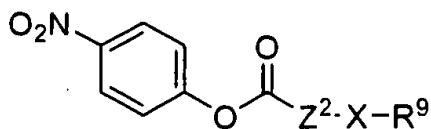
Compuesto 46

A una solución del Compuesto 45 (950 mg, 3.5 mmol) en CH₃CN (36 ml) a una temperatura de 0 °C se le agregó el Compuesto 16 (892 mg, 3.2 mmol), seguido de diisopropiletilamina (1.2 ml, 7 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas a una temperatura de 25 °C. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, y se lavó en forma sucesiva con Na₂CO₃ saturada, agua, y salmuera. La purificación mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 100 % EtOAc a CH₂Cl₂/MeOH = 4/1) produjo el Compuesto 46 (770 mg). m/z: 410.1 (M+H)⁺.

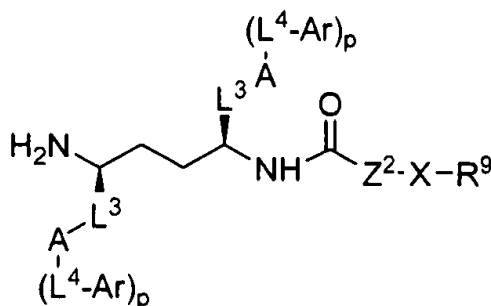
El experto en la técnica reconocerá que el procedimiento descrito en el Esquema 17 se puede utilizar para preparar una variedad de compuestos análogos al Compuesto 46. Por ejemplo, se pueden preparar 1,4-diaminas análogas al Compuesto 44 tal como se describió anteriormente:

Análogos del Compuesto 44

Los análogos del Compuesto 44 se pueden hacer reaccionar posteriormente con análogos del Compuesto 16:

Análogos del Compuesto 16

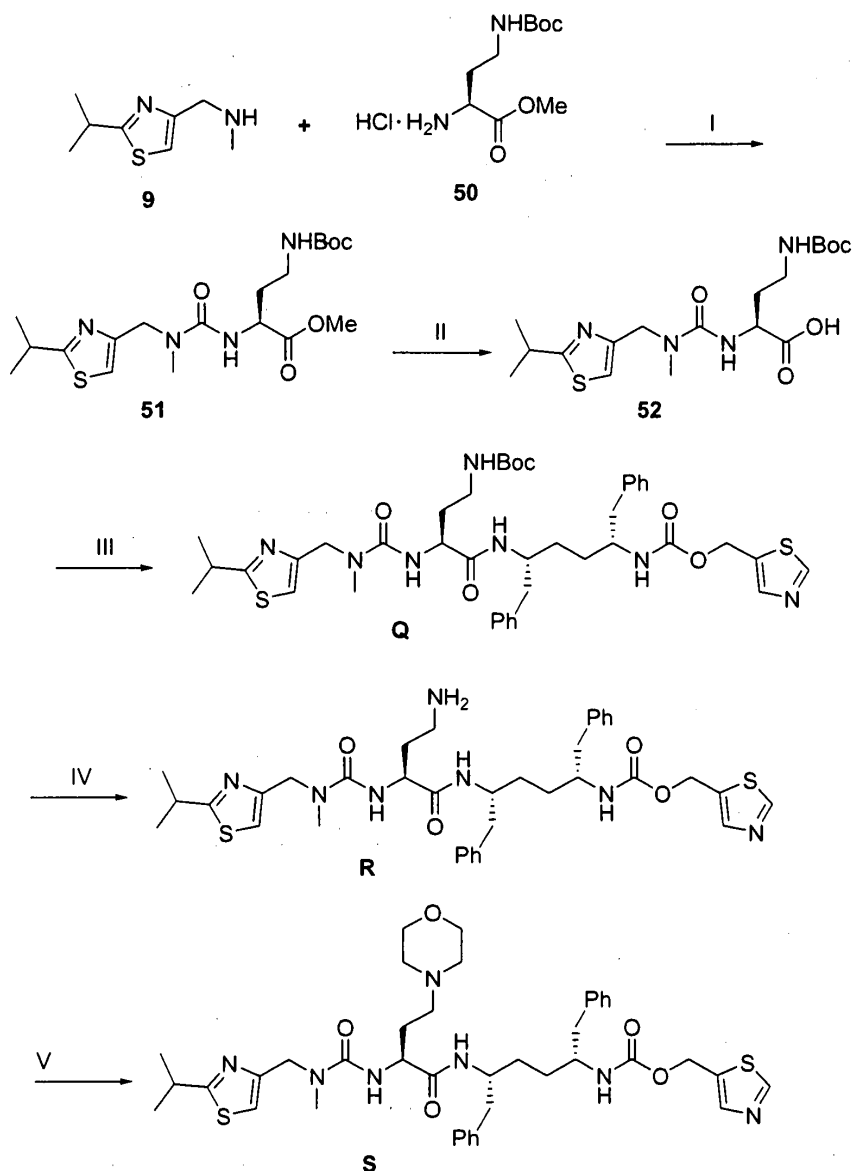
(en donde Z², X, y R⁹ son tal como se define en la presente invención) para formar análogos del Compuesto 46:



También se reconocerá que las configuraciones estereoquímica diferentes a las mostradas (es decir, enantiómeros o diastereómeros) se pueden preparar mediante la selección de análogos del Compuesto 44 que tienen la configuración estereoquímica adecuada en los centros quirales.

Preparación de los Ejemplos O, R, y S

Esquema 19



- 5
 I. CDI, DIPEA, CH₂Cl₂; II. LiOH, THF/H₂O;
 III. Cmpd. 8, DIPEA, EDC, HOBT, THF;
 IV.a. HCl/dioxano; b. Na₂CO₃;
 V. (BrCH₂CH₂)₂O, NaHCO₃, DMF

10 Compuesto 50

El Compuesto 50 está comercialmente disponible en Chem Impex International, y se utilizó sin purificación adicional.

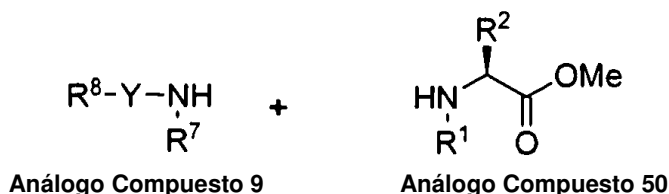
15 Compuesto 51

- 15 El Compuesto 50 (7.0 g, 26.0 mmol) fue disuelto en CH₂Cl₂ (330 ml) y se agregó 1,1-carbonildiimidazole (4.22 g, 26.0 mmol), seguido de i-PnNEt (19 ml, 104 mmol). La solución se agitó a una temperatura de 25 °C durante 12 horas. El Compuesto 9 (4.44 g, 26.0 mmol) se disolvió en 20 ml de CH₂Cl₂ y se agregó a la mezcla de reacción. La solución se agitó a una temperatura de 25 °C durante 7 horas. El solvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. Las capas orgánicas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y evaporaron. La purificación mediante Combiflash® (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 66-100 % gradiente EtOAc/Hexano) produjo el Compuesto 51 (7.34 g). m/z: 429.0 (M+H)⁺.

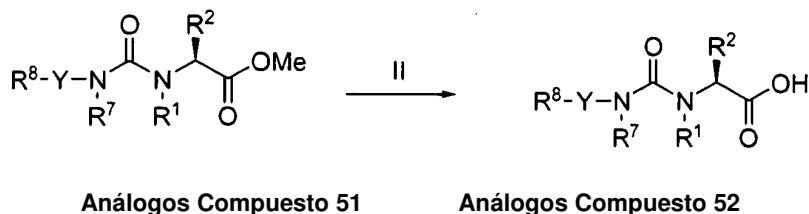
20 Compuesto 52

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

El experto en la técnica reconocerá que el procedimiento descrito en el Esquema 19 se puede utilizar para preparar una variedad de compuestos análogos a los compuestos 51 y 52. Por ejemplo, se pueden hacer reaccionar las aminas análogas al Compuesto 9 con el éster amino adecuado análogo al Compuesto 50:



para formar los compuestos análogos al Compuesto 51, los cuales se hacen reaccionar en forma adicional para formar Compuestos análogos 52:



en donde R¹, R², R⁷, R⁸ y Y son tal como se define en la presente invención.

También se reconocerá que las configuraciones estereoquímicas diferentes a las mostradas (por ejemplo, enantiómeros o diastereómeros) se pueden preparar mediante la selección de análogos del Compuesto 50 que tienen la configuración estereoquímica adecuada en el centro quirálico.

Ejemplo Q

El Compuesto 52 (2.57 g, 6.21 mmol) se disolvió en THF (67 ml). Se agregó el Compuesto 8 (2.10 g, 5.13 mmol), seguido de HOBt (1.04 g, 7.70 mmol), i-PnNEt (3.67 ml, 20.52 mmol), y EDC (1.82 ml, 10.26 mmol). La mezcla se agitó a una temperatura de 25 °C durante 12 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó en secuencias con Na₂CO₃ acuoso saturado, agua, y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₃, se filtró y evaporó. La purificación mediante cromatografía de columna instantánea (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 5 % iPrOH/CH₂Cl₂) produjo el Ejemplo Q (3.02 g). m/z: 806.2 (M+H)⁺.

Ejemplo R

El ejemplo Q (3.02 g, 3.74 mmol) se suspendió en una solución de 4.0 N HCl/dioxano (30 mL) y se agitó a una temperatura de 25 °C durante 3 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida y se vertió Et₂O en la mezcla de reacción. La suspensión resultante se agitó en forma vigorosa durante 1.5 horas. El sólido se dejó asentar y la capa de éter se decantó. El lavado del precipitado con Et₂O se repitió dos veces más. El producto se secó *in vacuo* para producir un sólido color blanco (3.18 g, rendimiento cuantitativo). La solución Na₂CO₃ acuosa saturada se agregó al sólido anterior (3.18 g) con agitación hasta que desapareció el sólido. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y evaporaron para producir el Ejemplo R en la forma de una espuma color amarillo (2.44 g, 81 %). El Ejemplo R recuperado se utilizó sin purificación adicional en el siguiente paso m/z: 706.1 (M+H)⁺.

Ejemplo S

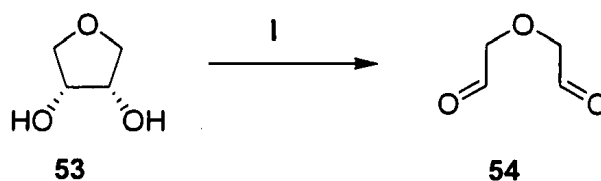
Método I:

El ejemplo R (1.00 g, 1.42 mmol) se disolvió en DMF (20 mL) y se agregó en forma de gotas éter bromoetílico (196 μL, 1.56 mmol) seguido de NaHCO₃ (0.239 g, 2.84 mmol). La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de 65 °C durante 2 horas. La solución se calentó a una temperatura de 65 °C y se agitó durante 12 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó en secuencias con agua y salmuera. La fase

orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y evaporó. La purificación mediante HPLC de fase inversa (columna Phenomenex Synergi® Comb-HTS, eluyente: 5-95 % CH_3CN /agua) produjo el Compuesto 70 (580 mg, 53 %). ^1H RMN (CDCl_3) δ 8.98 (s, 1H); 7.90 (s, 1H); 7.75 (m, 1H); 7.40-7.00 (m, 11H), 6.55 (br s, 1H); 5.58 (m, 1H); 5.28, 5.19 (d_{AB} , $J=14$ Hz, 2H); 4.70-4.37 (m, 3H); 3.99 (m, 5H); 3.76 (br s, 1H); 3.65-3.30 (m, 3H); 2.97 (m, 5H); 2.90-2.60 (m, 6H); 2.28 (br s, 1H); 1.91 (br s, 1H); 1.60-1.30 (m, 10H). m/z : 776.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Método II:

Esquema 20



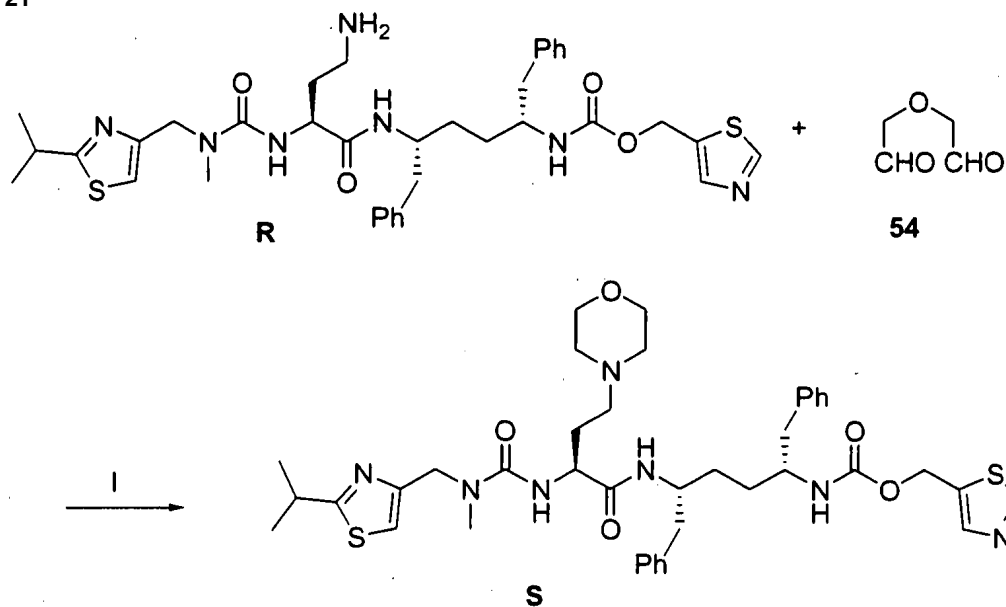
I. NaIO_4 , H_2O

Compuesto 54

El compuesto 54 siguiendo el procedimiento descrito en la Publicación de *J. Med. Chem.* 1993, 36, 1384 (la cual está incorporada en su totalidad a la presente invención como referencia para todos los propósitos).

A la solución del Compuesto 53 (0.550 g, 5.28 mmol) (Sigma-Aldrich) en H_2O (8.8 mL) a una temperatura de 0 °C, se le agregó NaIO_4 (1.016 g, 4.75 mmol). La mezcla se dejó templar lentamente a una temperatura de 25 °C y se agitó durante 12 horas. Se agregó NaHCO_3 sólido a la mezcla de reacción hasta pH 7. Se agregó CHCl_3 (16 mL) y la mezcla se dejó agitar durante 5 minutos. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con CHCl_3 (6 mL). La solución $\text{H}_2\text{O}/\text{CHCl}_3$ combinada se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

Esquema 21



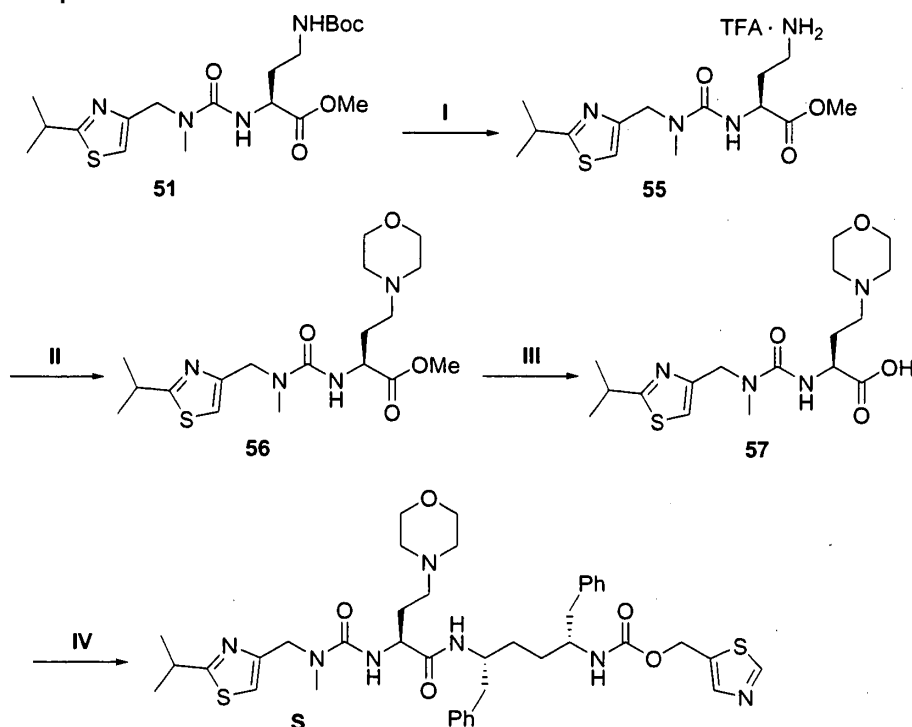
I. $\text{NaBH}_3\text{CN}/\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$

Ejemplo S

A una solución del Ejemplo R (70 mg, 0.1 mmol) en CH_3CN (5 mL) se le agregó cianoborohidruro de sodio (50 mg) en agua (5 mL). A la mezcla anterior se le agregó una solución del dialdehído del Compuesto 54 (0.6 mmol) en $\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}$ (4 mL/1 mL). La mezcla se agitó durante 12 horas y se hizo base con una solución Na_2CO_3 saturada. La mezcla se extrajo con EtOAc, y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 . La purificación mediante HPLC de fase inversa (columna Phenomenex Synergi® Comb-HTS) produjo el Ejemplo S (57 mg).

Método III

Esquema 22



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

5

Compuesto 55

El Compuesto 51 (0.28 g, 0.66 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (4 mL) y se agregó TFA (1 mL) en forma de gotas. La reacción se dejó agitar a una temperatura de 25 °C durante 1 hora. El solvente se eliminó bajo presión reducida para producir el Compuesto 55 (0.39 g). m/z: 329.0 (M+H)⁺.

10

Compuesto 56

A una solución del Compuesto 55 (0.39 g, 0.89 mmol) en CH₃CN (45 mL) se le agregó NaBH₃CN (0.45 g, 7.12 mmol) y H₂O (45 mL). Se agregó una solución del Compuesto 54 (0.55 g, 5.34 mmol) en CHCl₃/H₂O (40 mL). La mezcla se agitó a una temperatura de 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se hizo básica con Na₂CO₃ acuoso saturado y se extrajo en secuencias con acetato de etilo y diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron en secuencia con H₂O y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y evaporaron. La purificación mediante Combiflash® (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 0-10 % gradiente MeOH/CH₂Cl₂) produjo el Compuesto 56 (0.17 g). m/z: 399.1 (M+H)⁺.

20

Compuesto 57

El Compuesto 56 (377 mg, 0.95 mmol) se disolvió en THF (4 mL) y se agregó LiOH acuoso 1M (1.90 mL). La mezcla se agitó a una temperatura de 25 °C durante 1 hora. La reacción se neutralizó con 1M HCl. Se eliminó THF bajo presión reducida y la solución acuosa se liofilizó para producir el Compuesto 57 (365 mg). El material se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. m/z: 385.1 (M+H)⁺.

25

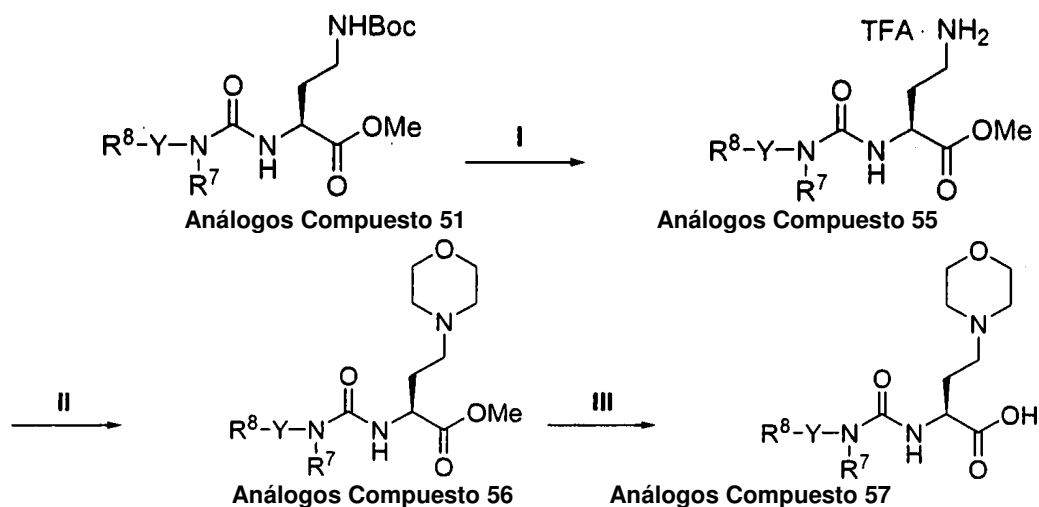
Ejemplo S

Se preparó el Ejemplo S (185 mg, 57 %) siguiendo el mismo procedimiento que 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)⁺.

30

Los expertos en la técnica reconocerán que el procedimiento descrito en el Esquema 22 se puede utilizar para preparar una variedad de compuestos análogos a los compuestos 55 a 57.

35



5

I. TFA, CH_2Cl_2 ; II. Ej. R, NaBH_3CN , $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$; III. LiOH , $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$

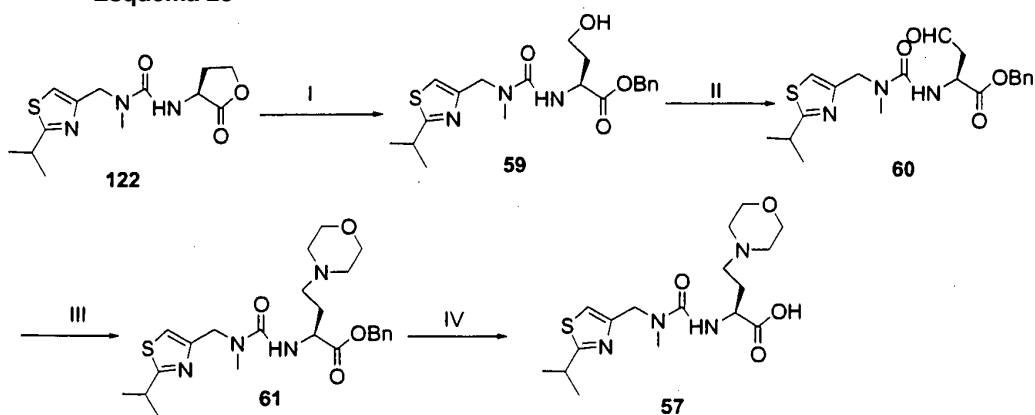
en donde R^7 , R^8 y Y son tal como se define en la presente invención.

10 También se reconocerá que se pueden preparar configuraciones estereoquímicas diferentes a las mostradas (por ejemplo enantiómeros o diastereómeros) mediante la selección de análogos del Compuesto 51 que tienen la configuración estereoquímica adecuada en el centro quirálico.

Método IV

15

Esquema 23



I. a. $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}$; b. BnBr ; II. $\text{SO}_3/\text{piridina}$; III. morfolina/ $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$; IV. a. NaOH ; b. HCl

20

Compuesto 59

A una solución del Compuesto 122 (33 g, 112 mmol) (ver Esquema 69) en etanol (366 mL) a una temperatura de 0 °C se le agregó una solución de hidróxido de sodio (4.7 g, 117 mmol) en agua (62 mL). La mezcla se agitó durante una hora a una temperatura de 25 °C y los solventes se eliminaron bajo presión reducida. La mezcla se evaporó junto con el etanol (3x400 mL), y se secó a una temperatura de 60 °C durante dos horas bajo alto vacío para producir un sólido color blanco. A la solución del sólido anterior en DMF (180 mL), se le agregó bromuro de bencilo (16.2 mL, 136 mmol). La mezcla se agitó durante 16 horas bajo la oscuridad, y se extinguió con agua (300 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (4x300 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (5x) y salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 . La concentración produjo el Compuesto 59 (48 g), el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Compuesto 60

35 Una mezcla del Compuesto 59 (33 g, 74 mmol) en DMSO (225 mL) y Et_3N (36 mL) se agitó durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a una temperatura de 0 a 10 °C, se agregó SO_3 -piridina (45 g) y se continuó con agitación durante

60 minutos. Se agregó hielo (300 g) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se agregó EtOAc (300 mL) y se agregó Na_2CO_3 saturado hasta que el pH fue de 9-10. La fase orgánica se separó de la fase acuosa, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x300ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con Na_2CO_3 (2x) saturado, agua (3x), y salmuera. La mezcla se secó sobre Na_2SO_4 y concentró para proporcionar el Compuesto 60 (32 g), el cual se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

Compuesto 61

A una solución del Compuesto 60 (32 g) en CH_3CN (325 mL) se le agregó morfolina (12.9 mL, 148 mmol), con un baño de agua alrededor del envase de reacción seguido de HOAc (8.9 mL, 148 mmol), y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (47 g, 222 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas. Se eliminó CH_3CN bajo presión reducida, y la mezcla se diluyó con EtOAc (300 mL). Se agregó Na_2CO_3 saturado hasta que el pH fue de 9-10. La fase orgánica se separó de la fase acuosa, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x300 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con Na_2CO_3 (2x) saturado, agua (1x), y salmuera (1x). La mezcla se secó sobre Na_2SO_4 . El residuo resultante se concentró y purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (EtOAc a DCM/iPrOH =10/1) para proporcionar el Compuesto 61 (30 g).

Compuesto 57

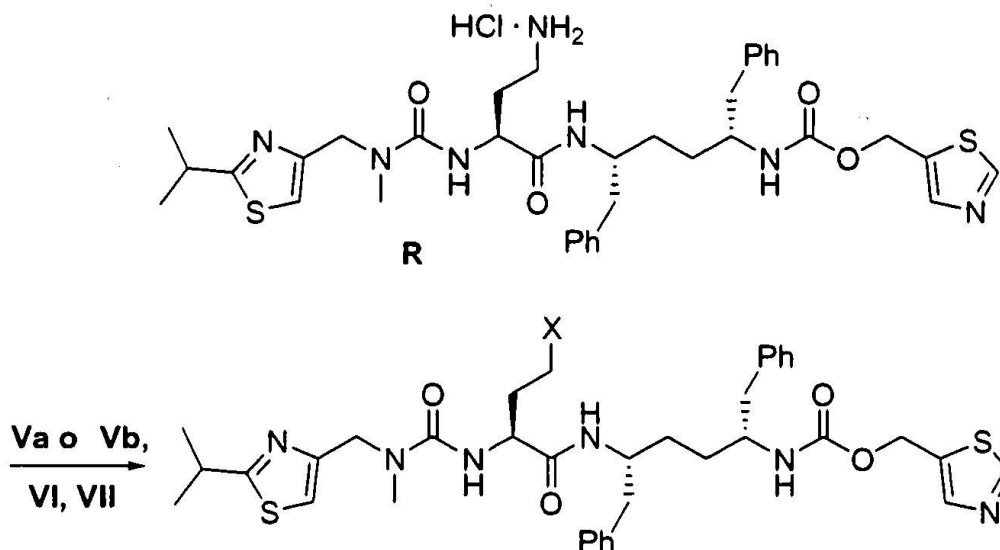
A una solución del Compuesto 61 (26.5 g, 56 mmol) en etanol (160 mL) a una temperatura de 0 °C se le agregó una solución de hidróxido de sodio (2.5 g, 62 mmol) en agua (30 mL). La mezcla se agitó durante una hora a una temperatura de 25 °C, y los solventes se eliminaron bajo presión reducida. La mezcla se diluyó con agua (200 mL), y se lavó con CH_2Cl_2 (6x100 mL). La fase de agua se acidificó con 12 N HCl (5.2 mL), y se secó bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 57 (22 g).

Ejemplo S

El Compuesto 57 se convirtió al Ejemplo S utilizando el procedimiento descrito en el Método III, anterior.

Preparación de Compuestos T y U

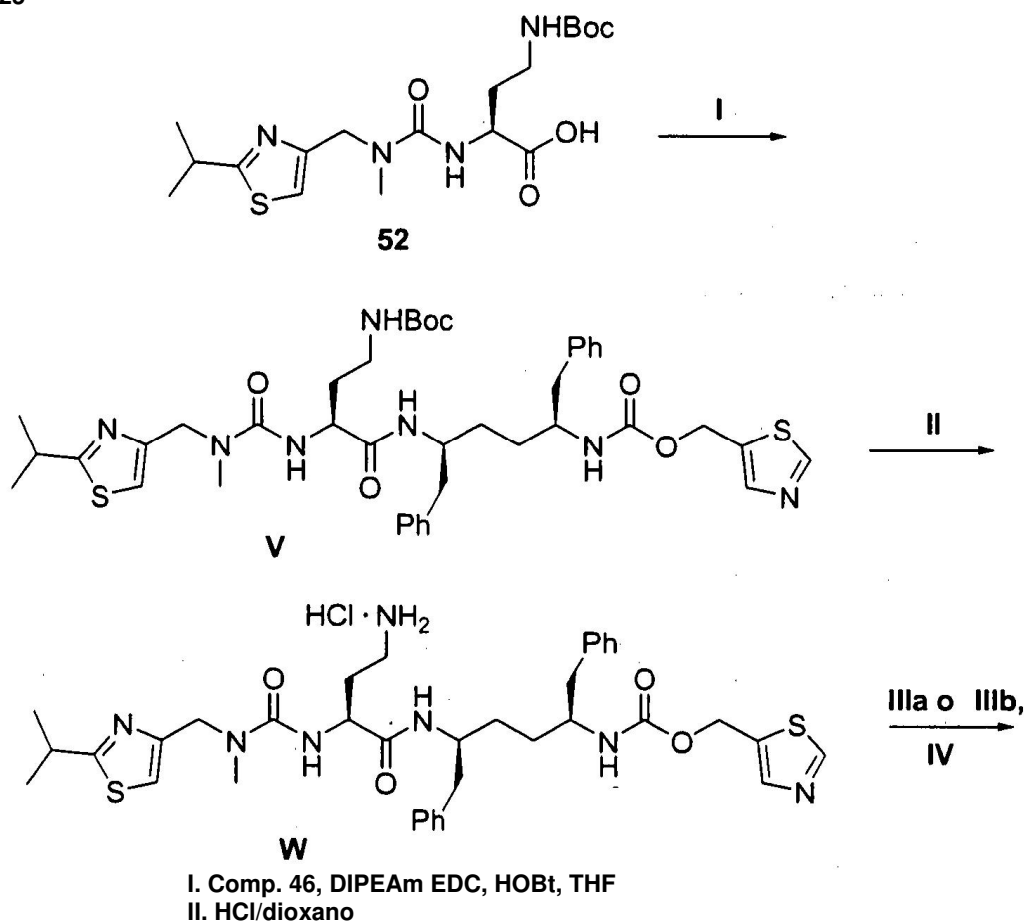
Esquema 24



Va. CH_3COCl , DIPEA, CH_2Cl_2 ; Vb.
 CH_3COOH , DIPEA, EDC, HOBT, THF; VI.
 MsCl , DIPEA, CH_2Cl_2 ;

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

Esquema 25



5

Ejemplo V

Se preparó el Ejemplo V (692 mg) siguiendo el mismo procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo Q, excepto si se utilizó el Compuesto 46 en lugar del Compuesto 8. m/z: 806.2 (M+H)⁺.

10

Ejemplo W

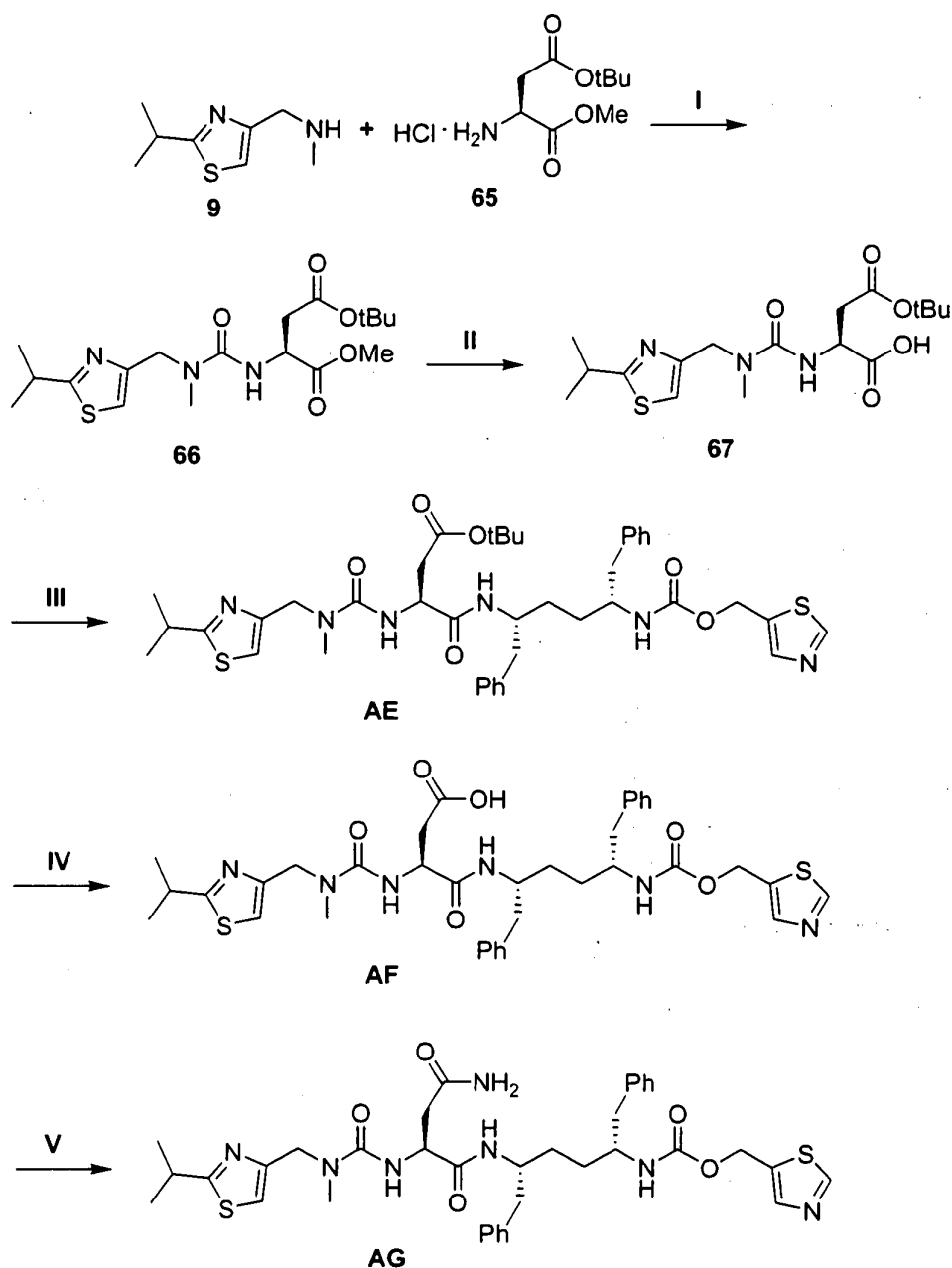
Se preparó el Ejemplo W (770 mg, rendimiento cuantitativo) siguiendo el mismo procedimiento para el Ejemplo R excepto que se utilizó el Ejemplo V en lugar del Ejemplo Q. m/z: 706.2 (M+H)⁺. ¹H RMN (CD₃OD) δ 9.86 (s, 1H); 8.23 (s, 1H); 7.66 (s, 1H); 7.40-7.00 (m, 10H); 5.29, 5.17 (d_{AB}, J=13 Hz, 2H);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

15

Preparación de Ejemplos AE-AF

20

Esquema 27



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

5

Compuesto 65

El compuesto 65 está comercialmente disponible en Chem Impex International, y se utilizó sin purificación adicional.

10 Compuesto 66

Se disolvió el Compuesto 65 (956 mg, 4.0 mmol) en CH₂Cl₂ (45 mL) y se agregó 1,1-carbonildiimidazole (648 mg, 4.0 mmol) seguido de *i*-Pr₂NEt (2.8 mL, 16 mmol). La solución se agitó a una temperatura de 25 °C durante 12 horas. El Compuesto 9 (679 mg, 4.0 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (5 mL) y se agregó a la reacción. La mezcla se dejó en agitación durante 5 horas. Posteriormente, se removió el solvente bajo presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celita. El acetato de etilo se eliminó posteriormente *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía de columna instantánea (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: EtOAc) produjo el Compuesto 66 (841 mg). *m/z*: 400.0 (M+H)⁺.

20 Compuesto 67

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

5

Ejemplo AE

Se disolvió el Compuesto 67 (569 mg, 1.48 mmol) en THF (17 mL). Se agregó el Compuesto 8 (970 mg, 2.37 mmol) seguido de 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 una temperatura de 25 °C durante 36 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó en secuencias con Na₂CO₃ acuoso saturado, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó. La purificación mediante cromatografía de columna (fase estacionaria: gel de sílice; eluente: 8 % iPrOH/CH₂Cl₂) produjo el Ejemplo AE (3.02 g). m/z: 777.2 (M+H)⁺.

10

Ejemplo AF

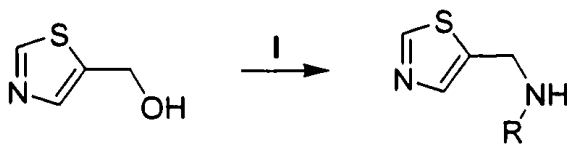
Se disolvió el Ejemplo AE (100 mg, 0.13 mmol) en TFA puro (3 mL). La mezcla se agitó a una temperatura de 25 °C durante 2 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida. La purificación mediante HPLC de fase inversa (columna Phenomenex Synergi® Comb-HTS, eluente: 5-95 % gradiente CH₃CN/H₂O) produjo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

20

Preparación de los Compuestos 68 y 69

25

Esquema 28



15

68: R=metilo
69: R=ciclopropilo

30

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

Compuesto 15

35

El Compuesto 15 está comercialmente disponible en Molekula, y se utilizó sin purificación adicional.

Compuesto 68

40

Se disolvió el Compuesto 15 (6.81 g, 59.1 mmol) en CH₃CN (340 mL) y se agregó cloruro de metanosulfonilo (7.03 mL, 65.1 mmol), seguido de trietilamina (9.03 mL, 65.1 mmol). Después de que la mezcla se agitó durante 20 minutos, se agregaron 40 % en peso de metilamina/agua (516 mL) a la mezcla de reacción. La solución se agitó durante 12 horas a una temperatura de 25 °C. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se dividió entre Na₂CO₃ acuoso saturado y CH₂Cl₂. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó. La purificación mediante cromatografía instantánea (fase estacionaria: gel de sílice; eluente: 0-10 % gradiente MeOH/CH₂Cl₂) produjo el Compuesto 68 (5.07 g). m/z: 128.9 (M+H)⁺.

45

Compuesto 69

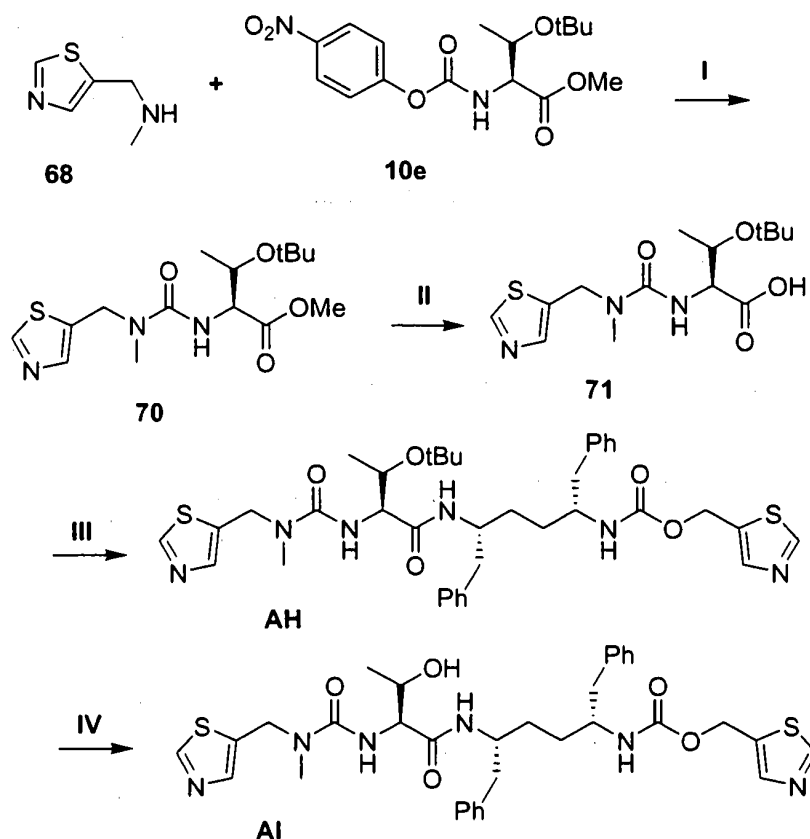
50

Se disolvió el Compuesto 15 (10.0 g, 80 mmol) en CH₃CN (500 mL) y se agregó cloruro de metanosulfonilo (7.0 mL, 88 mmol), seguido de trietilamina (12.3 mL, 88 mmol). Después de que la mezcla se agitó durante 2 horas, se agregó ciclopropilamina (140 mL, 2000 mmol) en CH₃CN (500 mL) a la mezcla de reacción. La solución se agitó durante 36 horas a una temperatura de 25 °C. El solvente se eliminó bajo presión reducida y la pasta se dividió entre Na₂CO₃ acuoso saturado y 3:1 CH₂Cl₂-i-PrOH. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó. El compuesto 69 (12.81 g) se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. m/z: 155.0 (M+H)⁺.

55

Preparación de Ejemplos AH y AI

Esquema 29



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

5

Compuesto 70

Se disolvió el Compuesto 68 (1.00 g, 7.80 mmol) en THF (25 mL) y se agregó el Compuesto 10e (2.51 g, 7.09 mmol), seguido de N,N-dimetaminopiridina (200 mg, 1.63 mmol), y trietilamina (4.34 mL, 31.2 mmol). La mezcla se dejó en agitación a una temperatura de 60 °C durante 6 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó en secuencias con Na₂CO₃ acuoso saturado, H₂O y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó. El residuo resultante se purificó mediante Combiflash® (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 20-100 % gradiente EtOAc/Hexano) para proporcionar el Compuesto 70 (2.14 g). m/z: 343.9 (M+H)⁺.

Compuesto 71

Se disolvió el Compuesto 70 (2.14 g, 6.23 mmol) en THF (25 mL) y se agregó LiOH acuoso 1M (12.5 mL). La mezcla se agitó a una temperatura de 25 °C durante 2 horas. La reacción se extinguió con 1M HCl (15 mL) y la mezcla se ajustó a un pH de 2. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y evaporaron para proporcionar el Compuesto 71 (1.96 g). Este material se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. m/z: 330.0 (M+H)⁺.

Ejemplo AH

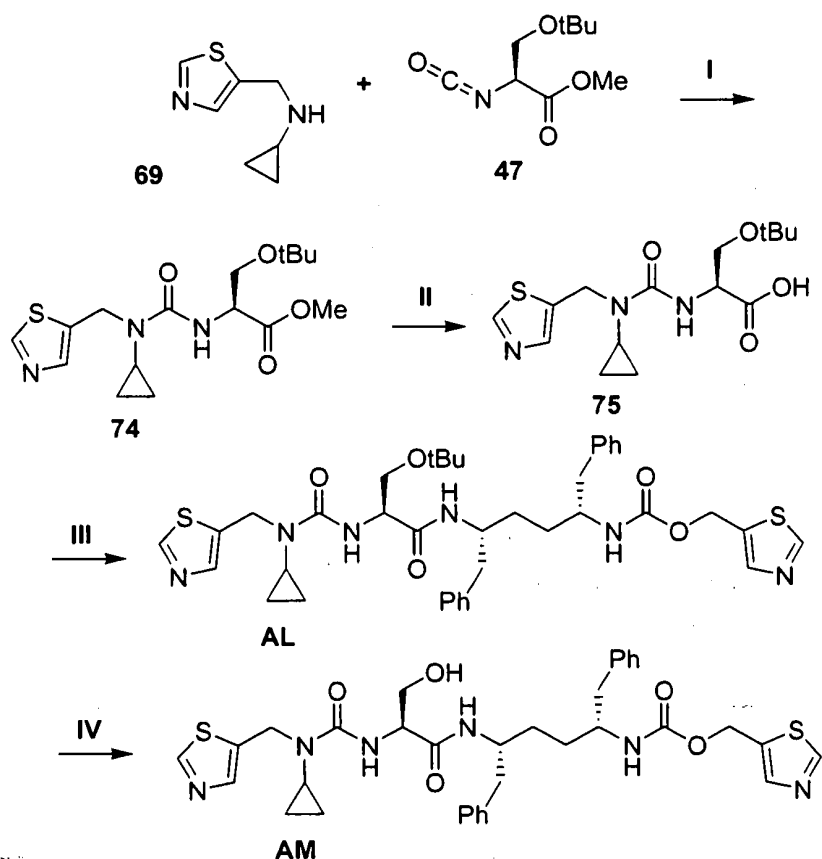
Se disolvió el Compuesto 71 (43 mg, 0.13 mmol) en THF (1.5 mL). Se agregó el Compuesto 8 (50 mg, 0.12 mmol) seguido de HOBt (24 mg, 0.18 mmol), iPr₂NEt (86 µL, 0.48 mmol), y EDC (42 µL, 0.24 mmol). La mezcla se agitó a una temperatura de 25 °C durante 12 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida, y el residuo resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó en secuencias con Na₂CO₃ acuoso saturado, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó. La purificación mediante cromatografía de columna instantánea (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 1-10 % gradiente MeOH/CH₂Cl₂) produjo el Ejemplo AH (66 mg). m/z: 721.2 (M+H)⁺.

Compuesto AI

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

Preparación de Ejemplos AL y AM

Esquema 31



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

15

20 Compuesto 47

El compuesto 47 está disponible comercialmente en TCI.

Compuesto 74

25

Se disolvió el Compuesto 69 (1.56 g, 10.1 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL). Se agregó el Compuesto 47 (1.7 g, 8.5 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) seguido de iPr₂NEt (3.02 mL, 16.9 mmol). La reacción se agitó a una temperatura de 25 °C durante 12 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó en secuencias con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó. La purificación mediante Combiflash® (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: gradiente 50-100 % EtOAc/hexano) produjo el Compuesto 74 (2.92 g). m/z: 356.0 (M+H)⁺.

30

Compuesto 75

Se tomó el Compuesto 74 (0.97 mmol) en THF (3 mL) y se trató con LiOH 1M recientemente preparado (2 mmol) y

35

se agitó vigorosamente durante 1 hora. La reacción se extinguió con 1M HCl (2.5 mmol) y se extrajo con EtOAc (3 X 15 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (25 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron *in vacuo* para producir 0.331 g (cuant) del Compuesto 75 en la forma de una película incolora (m/z 342.0 (M+H)⁺).

5

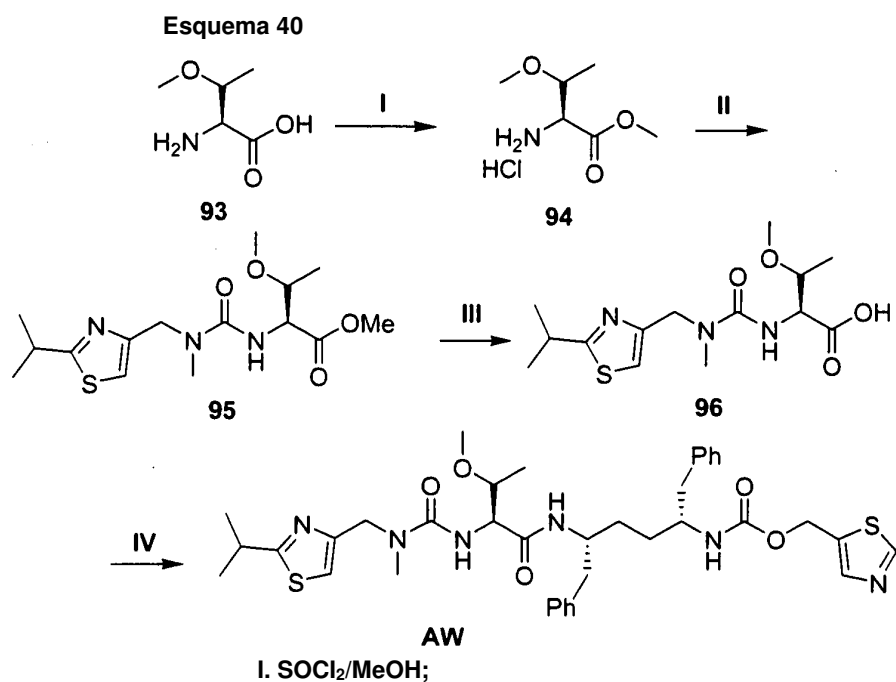
Ejemplo AL

Se preparó el Ejemplo AL (2.20 g) siguiendo el mismo procedimiento que se utilizó para prepara el Ejemplo AH, con la 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

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

15



20

Compuesto 93

El Compuesto 93 está comercialmente disponible en TCI, y se utilizó sin purificación adicional.

25

Compuesto 94

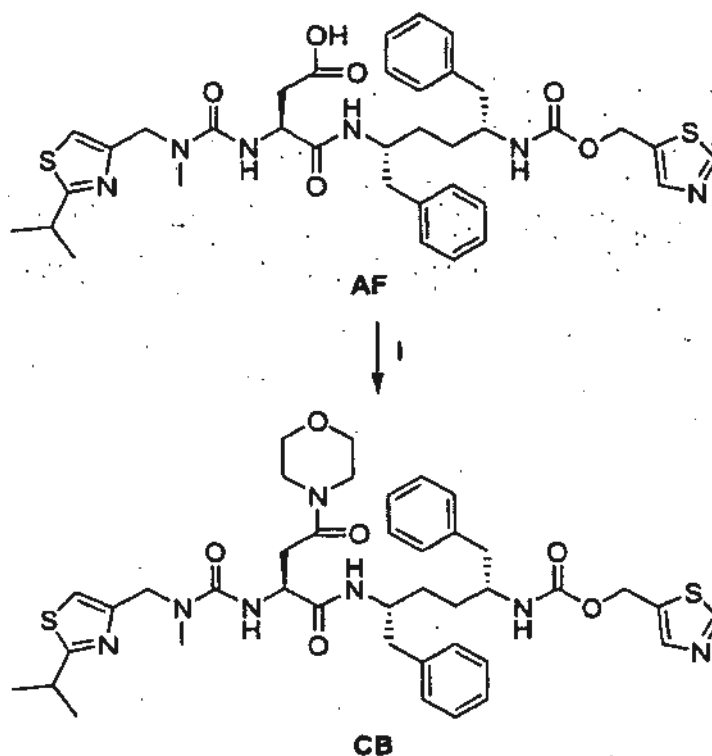
A una solución del Compuesto 93 (500 mg, 3.76 mmol) en metanol (20 mL) se le agregó cloruro de tionilo (0.5 mL, 6.6 mmol) en forma de gotas. La mezcla se agitó a una temperatura de 60 °C durante 20 minutos, y se concentró *in vacuo* para proporcionar el Compuesto 94.

30

Preparación de compuesto CB

35

Esquema 64



5

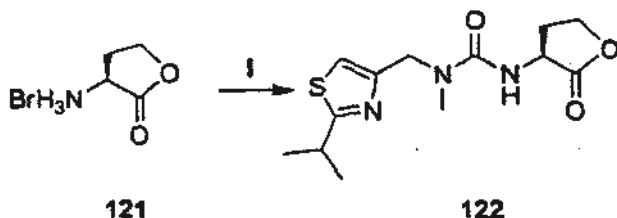
I. morfolina, HOBT, THF.

Ejemplo CB

Se diluyó el Ejemplo AF (0.15 mmol) en THF (1 ml) y se trató con morfolina (0.61 mmol), HOBT (0.18 mmol) y finalmente EDC (0.18 mmol). La mezcla de reacción se dejó envejecer durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó posteriormente en EtOAc y Na_2CO_3 saturada. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 anhidro y se concentraron *in vacuo*. El residuo resultante se purificó mediante HPLC de preparación para proporcionar 0.024 g (20 %) del Ejemplo CB en la forma de un sólido amorfo color blanco, m/z 790.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 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).

15

Esquema 69



121

122

20

I. a. CDI, DIPEA, MeCN; b. compuesto 9, MeCN.

Compuesto 121

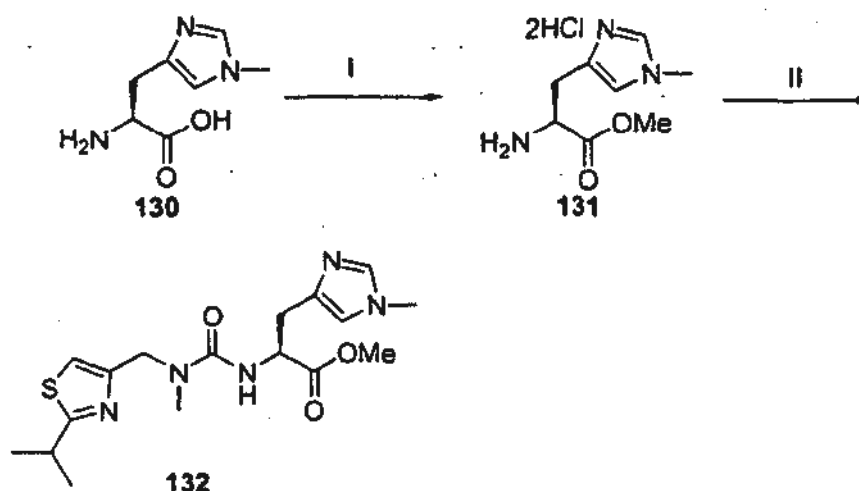
25

El Compuesto 121 está comercialmente disponible en Aldrich, y se utilizó tal como se recibió.

Compuesto 122

5 A una suspensión del Compuesto 121 (2.05 g, 11.3 mmol) en CH_2Cl_2 (40 ml) se le agregó $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (5.87 ml, 33.9 mmol) seguido de CDI (1.86 g, 11.3 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, posteriormente se agregó el Compuesto 9 (2.33g, 11.3 mmol). La mezcla resultante se agitó durante otras 10 horas antes de que se evaporaran hasta secarse.

10 La mezcla se volvió a disolver en CH_2Cl_2 y el sólido se eliminó mediante filtración. El filtrado se eliminó hasta secarse y se purificó mediante CombiFlash (eluido con 20-80 % EtOAc/hexanos) para proporcionar 3.2 g del Compuesto 122 en la forma de un aceite color amarillo pálido. m/z 298.0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Esquema 75

15 I. $\text{SOCl}_2/\text{MeOH}$; II. a. CDI/ $i\text{Pr}_2\text{NEt}$; b. Compuesto 9;

Compuesto 130

20 El Compuesto 130 está comercialmente disponible en (TCl), y se utilizó tal como se recibió.

Compuesto 131

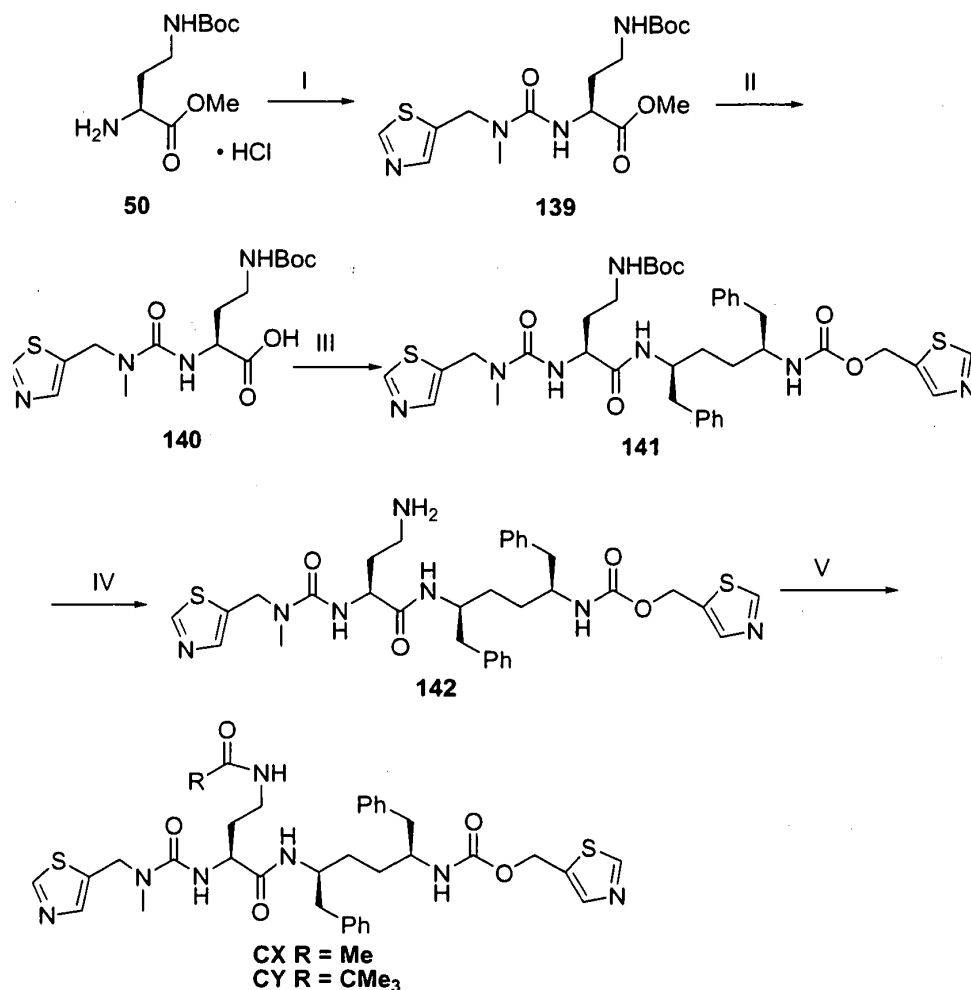
25 A la solución del Compuesto 130 (510 mg, 3 mmol) en metanol (12 ml) a una temperatura de 0°C , se le agregó cloruro de tionilo (0.5 ml, 6.6 mmol), en forma de gotas. La mezcla se agitó a una temperatura de 0°C durante 30 minutos y se llevó a temperatura de reflujo durante 3 horas. La concentración produjo el Compuesto 131 en la forma de un sólido color blanco.

Compuesto 132

30 A una solución agitada del Compuesto 131 (3 mmol) y diisopropiletilamina (2 ml, 12 mmol) en diclorometano (35 ml) se le agregó CDI (486 mg, 3 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas. Se agregó el Compuesto 9 y la mezcla se agitó durante 12 adicionales. La concentración y purificación mediante cromatografía de columna instantánea ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/i\text{PrOH} = 10/1$) produjo el Compuesto 132 (414 mg). m/z 380.0 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Preparación de Ejemplos CX y CY

Esquema 79



5 **1. a. Cl₃COCOOCCl₃/DIPEA; b. Compuesto 68; II.a. NaOH/THF/H₂O; b. HCl; III. Compuesto 46/EDC/HOBt/DIPEA; IV. a. TFA/DCM; b. NaOH; V. AcOH/HOBt/EDC/DIPEA/DMF, o (Me₃CCO)₂O/DIPEA**

Compuesto 139

- 10 A una solución de trifosgen (1.1 g, 3.7 mmol) en diclorometano (20 ml) a una temperatura de 0 °C, se le agregaron lentamente el Compuesto 50 (2.69 g, 10 mmol) y diisopropiletilamina (3.74 ml) en una solución de diclorometano (35 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos. Se agregó una solución del Compuesto 68 (1.27 g, 10 mmol) y diisopropiletilamina (3.75 ml) en diclorometano (20 ml). La mezcla se agitó durante 12 horas y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución de carbonato de sodio saturada (2x) y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄.
 15 La concentración y purificación mediante cromatografía de columna instantánea (10-100 % EtOAc en hexanos) produjo el Compuesto 139 (1.63 g). m/z: 386.8 (M+H)⁺.

Compuesto 140

- 20 Se preparó el Compuesto 140 siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto 7, excepto que se utilizó el Compuesto 139 en lugar del Compuesto 6.

Compuesto 141

- 25 Se preparó el Compuesto 141 (3 g) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo C, excepto que se utilizaron los Compuestos 140 y 46 en lugar de Compuestos 7 y 8. m/z: 764.1 (M+H)⁺.

Compuesto 142

- 30 A una solución del Compuesto 141 (3 g) en diclorometano (20 ml) se le agregó ácido trifluoroacético (20 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas y se concentró bajo presión reducida. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó con

una solución de hidróxido de sodio 2N (2x), agua, y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. La concentración produjo el Compuesto 142 (2.5 g).

Ejemplo CX

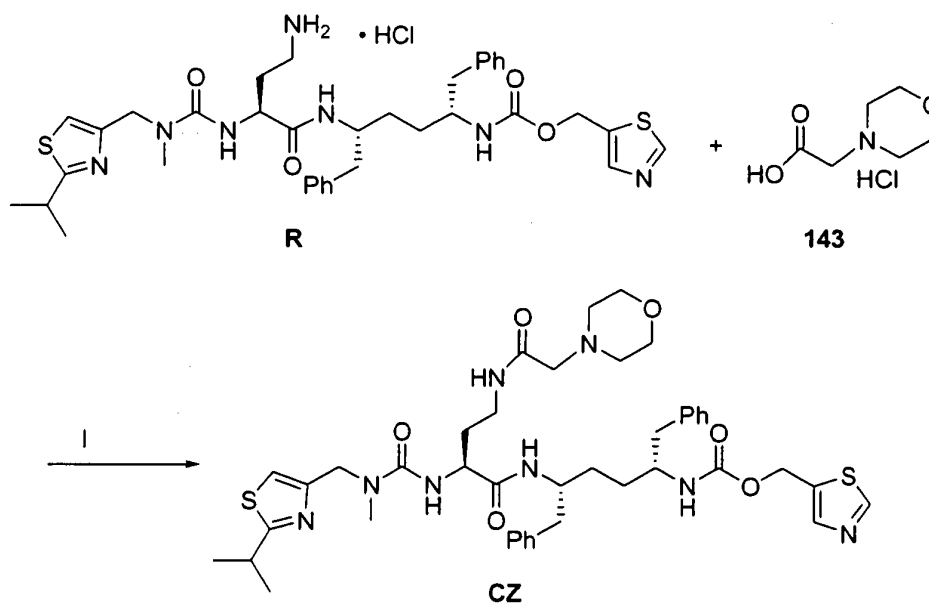
5 Se preparó el Ejemplo CX (1.56 g) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo C, excepto que se utilizó el Compuesto 142 y ácido acético en lugar de compuestos 7 y 8. m/z: 706.1 (M+H)⁺. ¹H RMN (CD₃OD) δ 8.91 (1 H, s), 8.88 (1 H, s), 7.80 (2 H, m), 7.22-7.01 (10 H, m), 5.20 (2 H, s), 4.8-4.6 (2 H, m), 4.2-4.05 (2 H, m), 3.75 (1 H, m), 3.05 (1 H, m), 3.0-2.6 (8 H, m), 1.94 (3 H, s), 1.7-1.3 (6 H, m).

Ejemplo CY

15 A una solución del Compuesto 142 (50 mg, 0.075 mmol) en diclorometano (1 ml) se le agregó anhídrido trimetilacético (17 µl, 0.0825 mmol), seguido de diisopropiletilamina (30 µl, 0.15 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas. La concentración y purificación mediante cromatografía de columna instantánea (0-10 % MeOH en diclorometano) produjo el Ejemplo CY (40 mg). m/z: 748.2 (M+H)⁺. ¹H RMN (CD₃OD) δ 8.98 (1 H, s), 8.88 (1 H, s), 7.80 (2 H, m), 7.22-7.05 (10 H, m), 5.20 (2 H, s), 4.8-4.6 (2 H, m), 4.2-4.0 (2 H, m), 3.8 (1 H, m), 3.2-3.05 (1 H₇ m), 2.9-2.6 (8 H, m), 1.65-1.40 (6 H, m), 1.19 (9 H, s).

20 Preparación de Ejemplo CZ

Esquema 80



I. EDC/HOBt/DIPEA/DMF

Compuesto 143

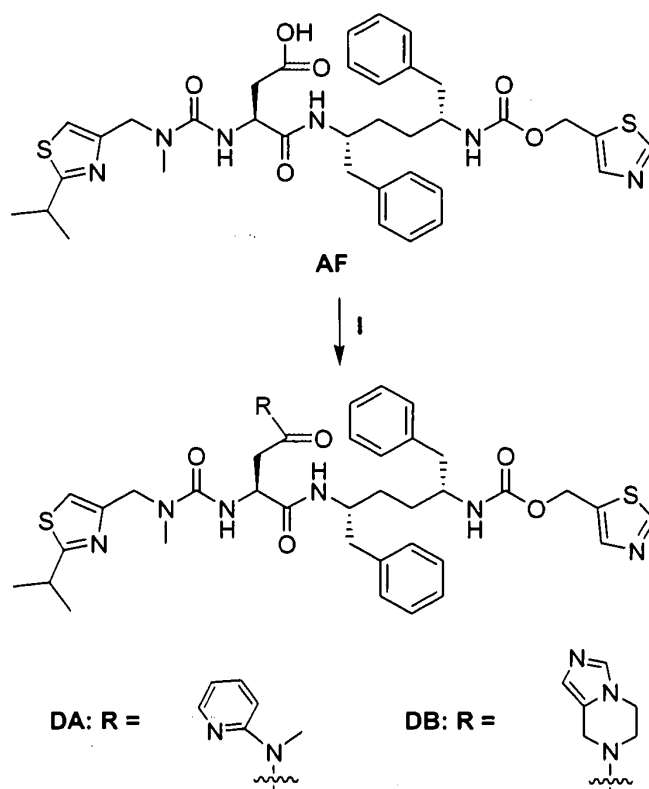
30 El Compuesto 143 está comercialmente disponible en Aldrich Chemical Co. y se utilizó sin purificación adicional.

Ejemplo CZ

35 Se preparó el Ejemplo CZ (60 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo C, excepto que se utilizó el Compuesto 143 y Ejemplo R en lugar de Compuestos 7 y 8. m/z: 833.2 (M+H)⁺. ¹H RMN (CD₃OD) δ 8.99 (1 H, s), 7.83 (1 H, s), 7.25-7.02 (11 H, m), 5.21 (2 H, s), 4.54 (2 H, m), 4.2-4.0 (2 H, m), 3.8-3.6 (5 H, m), 3.3 (2 H, m), 3.10 (1 H, m), 3.0- 2.9 (5 H, m), 2.65 (4 H, m), 2.45 (4 H, m), 1.9-1.6 (2 H, m), 1.6-1.4 (4 H, m), 1.37 (6 H₇ d, J = 7.0 Hz).

40 Preparación de Ejemplos DA y DB

Esquema 81



I. Amina, EDC, HOBt, DIPEA, DMF

5

Ejemplo DA

Se preparó el Ejemplo DA en un modo similar al Ejemplo CB excepto que se hizo reaccionar 2-(metilamino)piridina (2.77 mmol; comprado en Aldrich) con Compuesto AF (0.28 mmol) en lugar de morfolina y se agregó DIPEA (1.11 mmol). La reacción bajo estas condiciones produjo 0.017 g (9 %) del Ejemplo DA en la forma de un sólido color blanco, m/z 811.0 (M+H)⁺; ¹H-RMN (CD₃OD, 300 MHz): 8.98 (s, 1H); 8.45 (d, $J = 2$ Hz, 1H); 7.95 (m, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.45 (d, $J = 4$ Hz, 1H); 7.37 (m, 1H); 7.20-7.08 (m, HH); 5.20 (s, 2H); 4.59 (d, $J = 2$ Hz, 1H); 4.54 (m, 2H); 4.03 (s, 1H); 3.74 (s, 1H); 3.32-3.29 (m, 4H); 2.95 (d, $J = 4$ Hz, 3H); 2.90 (s, 1H); 2.69 (s, 3H); 2.54 (s, 2H); 1.55-1.44 (m, 4H); 1.33-1.30 (m, 6H).

15

Ejemplo DB

Se preparó el Ejemplo DB en un modo similar al Ejemplo CB excepto que se hizo reaccionar 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina (0.24 mmol; comprado en GeneTech Inc.) con Compuesto AF (0.24 mmol) en lugar de morfolina y se agregó DIPEA (0.96 mmol).

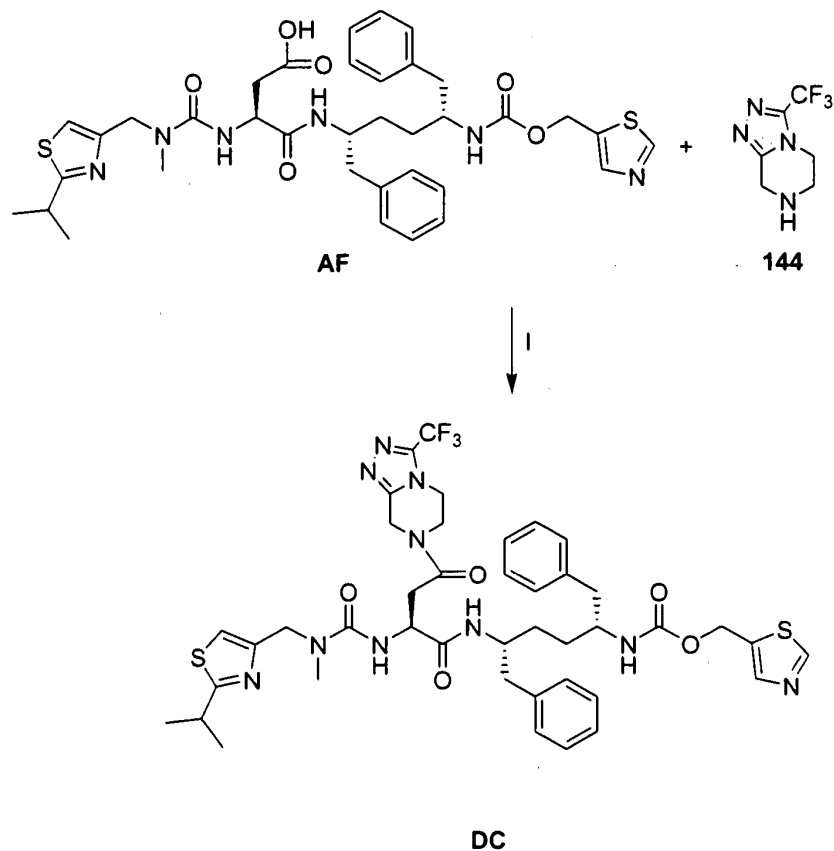
20

La reacción bajo estas condiciones produjo 0.025 g (15 %) de Ejemplo DB en la forma de un aceite claro. m/z 826.2 (M+H)⁺; ¹H-RMN (CD₃OD, 300 MHz): 8.97 (s, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.61 (s, 1H); 7.18 (s, 1H); 7.14 (s, 10H); 6.80 (d, $J = 8$ Hz, 1H); 5.20 (s, 2H); 4.80 (s, 1H); 4.73-4.66 (m, 2H); 4.49 (d, $J = 4$ Hz, 2H); 4.18-4.10 (m, 1H); 4.06 (s, 1H); 3.92-3.76 (m, 4H); 3.32 (s, 1H); 2.94-2.83 (m, 4H); 2.71-2.66 (m, 5H); 1.52-1.447(m, 4H); 1.37-1.34 (m, 6H).

25

Preparación de Ejemplo DC

Esquema 82



5

I. EDC, HOBT, DIPEA, DMF

Compuesto 144

Se preparó el Compuesto 144 de acuerdo con el procedimiento de la Publicación J Med. Chem. 2005, 48,141.

10

Ejemplo DC

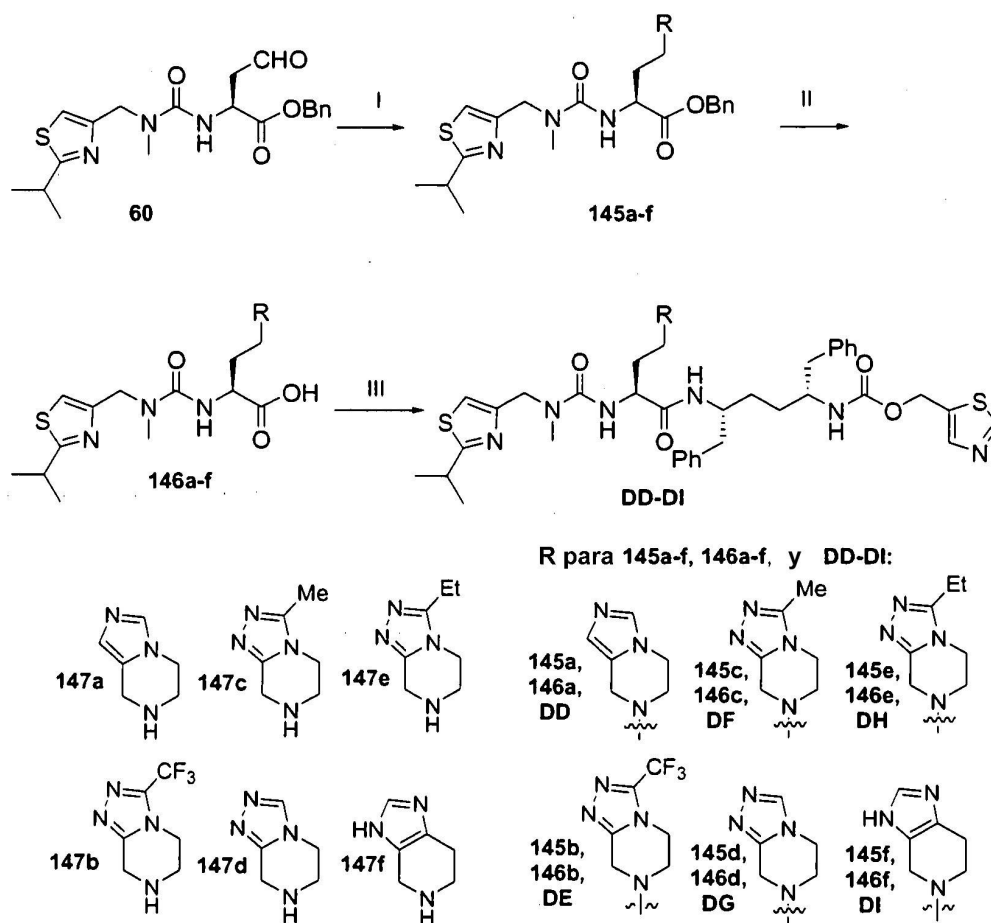
15

Se preparó el Ejemplo DC en un modo similar al Ejemplo CB excepto que se hizo reaccionar 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pirazina (Compuesto 144) (0.08 mmol) con el Compuesto AF (0.08 mmol) en lugar de morfolina y se agregó DIPEA (0.32 mmol). La reacción bajo estas condiciones produjo 0.010 g (13 %) del Ejemplo DC en la forma de un aceite claro, m/z 895.1 (M+H)⁺; ¹H-RMN (CD₃OD, 300 MHz): 8.97 (s, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.15 (s, 1H); 7.14 (s, 10H); 5.20 (s, 2H); 5.01 (s, 1H); 4.94 (s, 1H); 4.68-4.64 (m, 1H); 4.50 (s, 2H); 4.31 (s, 1H); 4.20-4.02 (m, 4H); 3.76 (s, 1H); 3.32 (s, 1H); 2.73-2.67 (m, 4H); 1.53-1.45 (m, 4H); 1.36 (d, $J = 4$ Hz, 6H).

20

Preparación de Ejemplos DD-DI

Esquema 83



I. Uno de los compuestos 147a-f/ $\text{NaBH}(\text{OAc})_3/\text{AcOH}/\text{CH}_3\text{CN}$; II. a. $\text{NaOH}/\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$, b. HCl ;
 III. Compuesto 8/ $\text{EDC}/\text{HOBT}/\text{DIPEA}$

5

Compuesto 147a

El Compuesto 147a está comercialmente disponible en GeneTech Inc. y se utilizó sin purificación adicional.

10

Compuesto 145a

A una solución del Compuesto 60 (82 mg, 0.20 mmol) en CH_3CN (1 ml) se le agregó una solución 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina (Compuesto 147a) (49 mg, 0.40 mmol) en CH_3CN (1 ml), seguido de HOAc (23 μl , 0.40 mmol) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (129 g, 0.60 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas y se diluyó con EtOAc . La fase orgánica se lavó con una solución de Na_2CO_3 saturada, agua, y salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 . La concentración y purificación mediante cromatografía de columna instantánea (0-5 % MeOH en diclorometano) produjo el Compuesto 145a (88 mg). m/z : 511.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

15

Compuesto 146a

A una solución del Compuesto 145a (88 mg, 0.17 mmol) en alcohol etílico (2 ml) se le agregó una solución de hidróxido 1.0 N (0.26 ml, 0.26 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora y los solventes se eliminaron bajo presión reducida. Se agregó ácido hidroclicórico 4.0 N en dioxano (70 μl , 0.26 mmol), y la mezcla se evaporó. La evaporación junto con DMF (2 x 100 ml) produjo el Compuesto 146a, el cual se utilizó sin purificación adicional en el siguiente paso.

25

Ejemplo DD

Se preparó el Ejemplo DD (73 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo C, excepto que se utilizó el Compuesto 146a en lugar del Compuesto 7. m/z : 811.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 8.97 (s, 1H); 7.81 (s, 1H); 7.52 (s, 1H); 7.25-7.11 (m, 11 H); 6.69 (s, 1H); 5.19 (d, $J = 2$ Hz, 2H); 4.52-4.39 (m, 2H); 4.28-4.24 (m, 1H); 4.13 (s, 1H); 4.06-4.03 (m, 2H); 3.76 (s, 1H); 3.61 (AB d, $J = 20$ Hz, 2H); 3.35 (s, 1H); 2.80-2.74 (m, 6H); 2.71-

30

2.68(m, 3H); 2.50 (s, 2H); 1.94-1.77 (m, 2H); 1.55-1.49 (m, 4H); 1.38 (d, $J = 3$ Hz, 6H).

Compuesto 147b

5 Se preparó el Compuesto 147b de acuerdo con el procedimiento de la Publicación de J. Med. Chem. 2005, 48,141.
Compuesto 145b

10 Se preparó el Compuesto 145b (60 mg) siguiendo el procedimiento para preparar el Compuesto 145a, excepto que se utilizó el 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pirazina (Compuesto 147b) en lugar de 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina (Compuesto 147a). m/z : 580.2 (M+H)⁺.

Compuesto 146b

15 Se preparó el Compuesto 146b siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto 146a, excepto que se utilizó el Compuesto 145b en lugar del Compuesto 145a.

Ejemplo DE

20 Se preparó el Ejemplo DE (51 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo DD, excepto que se utilizó el Compuesto 146b en lugar del Compuesto 146a. m/z : 881.2 (M+H)⁺. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.97 (s, 1H); 7.81 (s, 1H); 7.26-7.14 (m, HH); 5.20 (s, 2H); 4.49 (s, 2H); 4.32-4.27 (m, 1H); 4.21-4.17 (m, 2H); 4.09 (s, 1H); 3.85-3.75 (m, 3H); 3.35 (s, 1H); 2.94-2.88 (m, 5H); 2.75-2.69 (m, 4H); 2.59-2.56 (m, 2H); 1.94-1.73 (m, 2H); 1.55-1.47 (m, 4H); 1.38 (d, $J = 4$ Hz, 6H).

Compuesto 147c

25 Se preparó el Compuesto 147c de acuerdo con el procedimiento de la Publicación de J. Med. Chem. 2005, 48,141.

Compuesto 145c

30 A una solución del Compuesto 60 en CH₃CN (1 ml) se le agregó una solución de 3-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[4,3-a]pirazina (Compuesto 147c) en CH₃CN (1 ml), seguido de HOAc y NaBH(OAc)₃. La mezcla se agitó durante 12 horas y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con y una solución de Na₂CO₃ saturado, agua, y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. La concentración y purificación mediante cromatografía de columna instantánea (0-5 % MeOH en diclorometano) produjo el Compuesto 145c.

35 Compuesto 146c

40 A una solución del Compuesto 145c en alcohol etílico se le agregó una solución de hidróxido de sodio 1.0 N. La mezcla es se agitó durante 1 hora, y los solventes se eliminaron bajo presión reducida. Se agregó ácido hidroclicórico 4.0 N en dioxano, y la mezcla se evaporó. La evaporación junto con DMF produjo el Compuesto 146c, el cual se utilizó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Ejemplo DF

45 Se preparó el Ejemplo DF siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo DD, excepto que se utilizó el Compuesto 146c en lugar del Compuesto 146a.

Compuestos 147d, 147e, y 147f

50 Los compuestos 147d y 147f están comercialmente disponibles en Chem-Impex International y ASDI Inc., respectivamente. El Compuesto 147e se preparó de acuerdo con el procedimiento de la Publicación de J. Med. Chem. 2005, 48, 141.

Ejemplo DG

55 El Ejemplo DG se prepare siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo DD, excepto que se utilizó el Compuesto 146d en lugar del Compuesto 146a.

Ejemplo DH

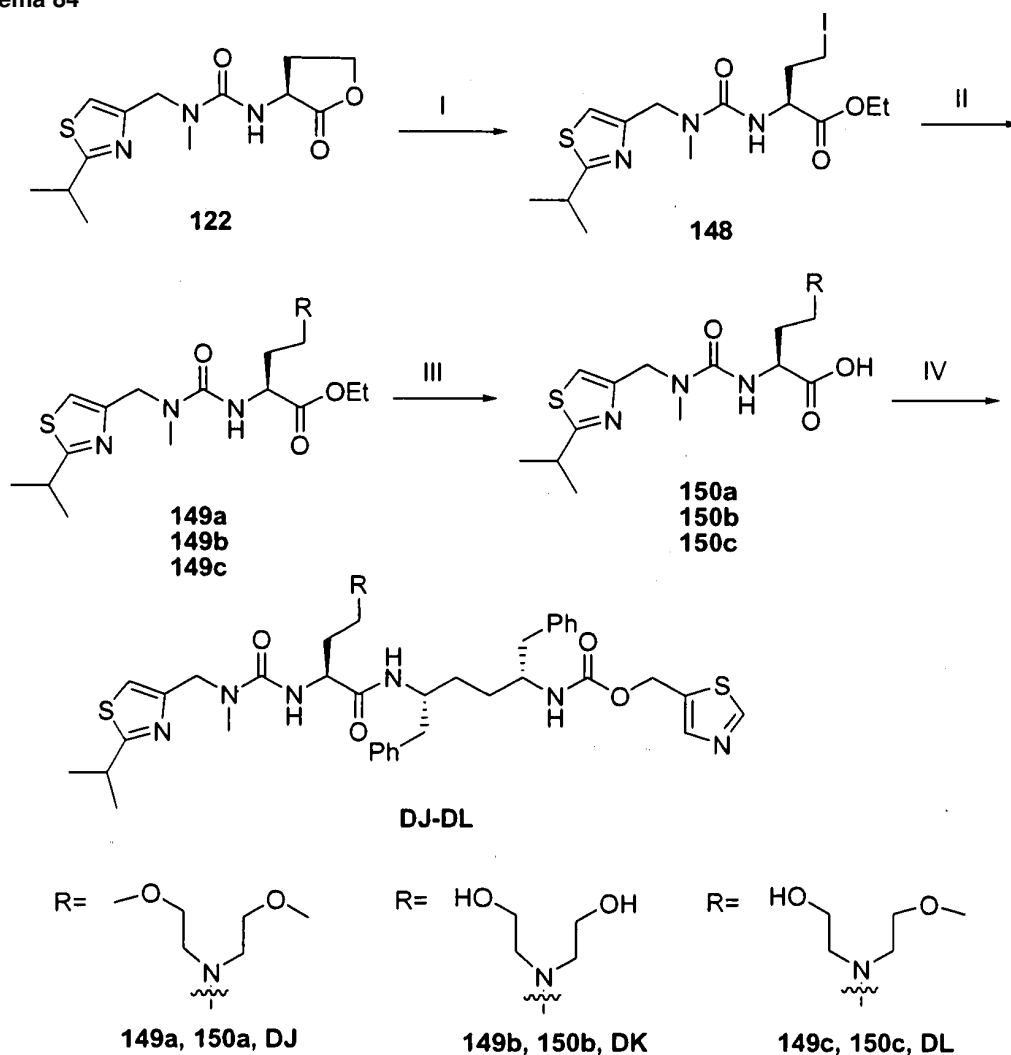
60 Se preparó el Ejemplo DH siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo DD, excepto que se utilizó el Compuesto 146e en lugar del Compuesto 146a.

Ejemplo DI

65 Se preparó el Ejemplo DI siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo DD, excepto que se utilizó el

Compuesto 146f en lugar del Compuesto 146a.
Preparación de Ejemplos DT, DK, y DL

Esquema 84



5

I. TMSI/EtOH/DCM; II. amina/DCM; III. a. NaOH/THF/H₂O; b. HCl;
IV. Compuesto 8/EDC/HOBt/DIPEA/DMF

10 Compuesto 148

A una solución del Compuesto 122 (2.1 g, 7 mmol) en diclorometano (9 ml) se le agregó alcohol etílico (2.6 ml, 45 mmol), seguido de yodotrimetilsilano (3.5 ml, 25 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas, y los solventes se eliminaron bajo presión reducida. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, y se lavó con una solución de bicarbonato de sodio saturado (2x), una solución de NaHSO₃ al 10 %, y salmuera. La solución orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La concentración produjo el Compuesto 148. m/z: 453.8 (M+H)⁺.

15

Compuesto 149a

A una solución de bis(2-metoxietil)amina (665 mg, 5 mmol) en diclorometano (2 ml) se le agregó una solución del Compuesto 148 (458 mg, 1 mmol) en diclorometano (1 ml). La mezcla se agitó durante 12 horas, y los solventes se eliminaron bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de columna instantánea (0-20 % MeOH en diclorometano) produjo el Compuesto 149a (350 mg). m/z: 459.0 (M+H)⁺.

25 Compuesto 149b

Se preparó el Compuesto 149b (303 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto 149a, excepto que se utilizó bis(2-hidroxietil)amina en lugar de bis(2-metoxietil)amina. m/z: 431.0 (M+H)⁺.

Compuesto 149c

5 Se preparó el Compuesto 149c (1.1 g) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto 149a, excepto que se utilizó el N-(2-hidroxietil)-N-(2-metoxietil)amina en lugar de bis(2-metoxietil)amina. m/z: 445.0 (M+H)⁺.

Compuesto 150a

10 Se preparó el Compuesto 150a siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto 7, excepto que se utilizó el Compuesto 149a en lugar de Compuesto 6. m/z: 431.0 (M+H)⁺.

Compuesto 150b

15 Se preparó el Compuesto 150b siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto 7, excepto que se utilizó el Compuesto 149b en lugar del Compuesto 6. m/z: 403.0 (M+H)⁺.

Compuesto 150c

20 Se preparó Compuesto 150c siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto 7, excepto que se utilizó el Compuesto 149c en lugar del Compuesto 6. m/z: 417.0 (M+H)⁺.

Ejemplo DJ

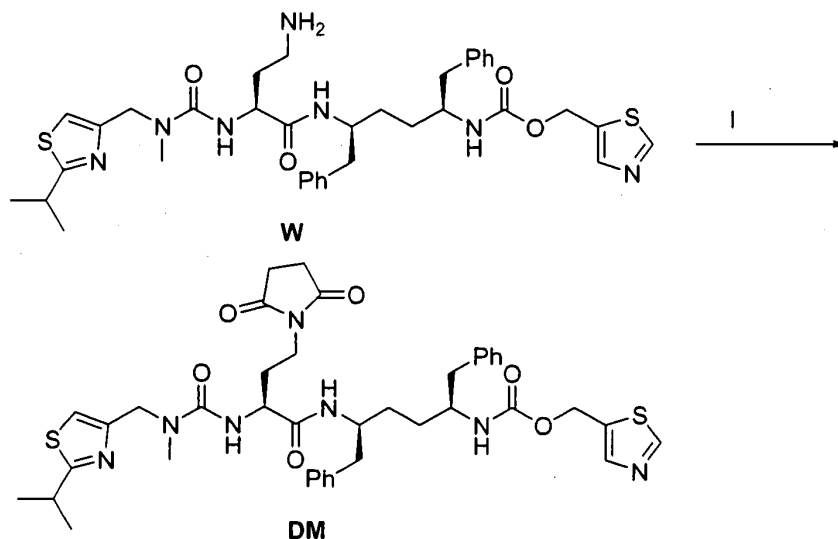
25 Se preparó el Ejemplo DJ (280 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo C, excepto que se utilizó el Compuesto 150a en lugar del Compuesto 7. m/z: 822.3 (M+H)⁺. ¹H RMN (CD₃OD) δ 8.98 (1 H, s), 7.82 (1 H, s), 7.24-7.10 (11 H, m), 5.20 (2 H, m), 4.52 (2 H, m), 4.2-4.0 (2 H, m), 3.75 (1 H, m), 3.4 (3 H, m), 3.3-3.2 (8 H, m), 2.97 (3 H, s), 2.8-2.4 (10 H, m), 1.8-1.4 (6 H, m), 1.37 (6 H, d, J = 7.0 Hz).

Ejemplo DK

30 Se preparó el Ejemplo DK (8 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo C, excepto que se utilizó el Compuesto 150b en lugar del Compuesto 7. m/z: 794.3 (M+H)⁺. ¹H RMN (CD₃OD) δ 9.01 (1 H, s), 7.84 (1 H, s), 7.22-7.10 (11 H, m), 5.20 (2 H, s), 4.65-4.45 (2 H, m), 4.25 (1 H, m), 4.12 (1 H, m), 3.85 (4 H, m), 3.80 (1 H, m), 3.4-3.2 (7 H, m), 2.95 (3 H, s), 2.8-2.6 (4 H, m), 2.2-1.8 (2 H, m), 1.6-1.4 (4 H, m), 1.37 (6 H, d, J = 6.5 Hz).

Ejemplo DL

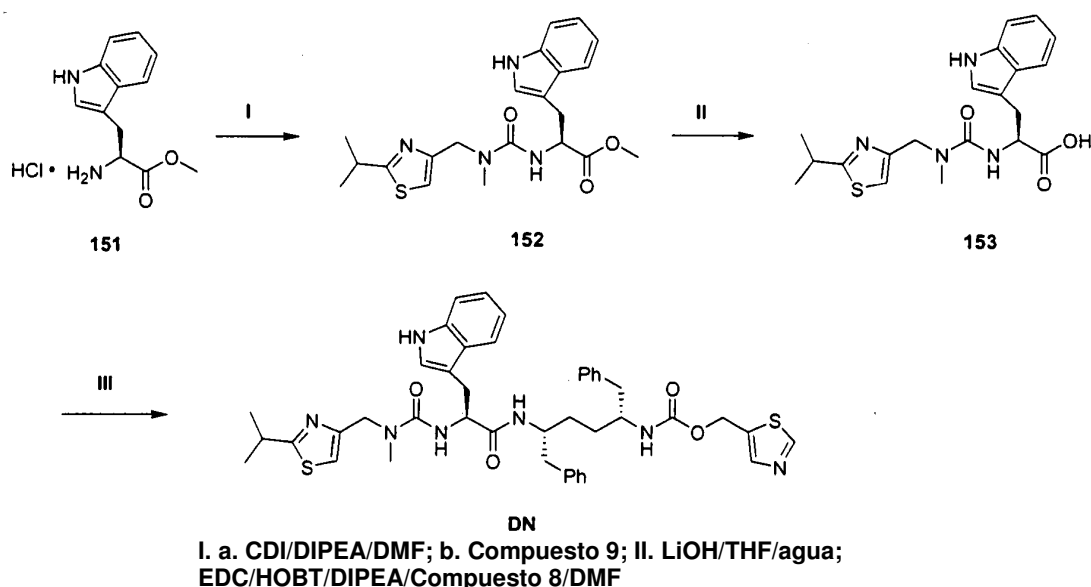
40 Se preparó el Ejemplo DL (5 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo C, excepto que se utilizó el compuesto 150c en lugar del Compuesto 7. m/z: 808.2 (M+H)⁺. ¹H RMN (CD₃OD) δ 9.0 (1 H, s), 7.83 (1 H, s), 7.22-7.05 (11 H, m), 5.21 (2 H, s), 4.55 (2 H, m), 4.25 (1 H, m), 4.15 (1 H, m), 3.9-3.65 (5 H, m), 3.45-3.20 (10 H, m), 2.96 (3 H, s), 2.8-2.6 (4 H, m), 2.2-1.8 (2 H, m), 1.6-1.4 (4 H, m), 1.37 (6 H, d, J = 7.0 Hz).

Preparación de Ejemplo DM45 **Esquema 85**

I. a. anhídrido succínico/CICH₂CH₂Cl; b. Ac₂O/NaOAc

Ejemplo DM

A una solución del Ejemplo W (1.36 g, 1.9 mmol) en dicloroetano (8 ml) se le agregó anhídrido succínico (231 mg, 2.3 mmol). La mezcla se calentó a una temperatura de 45 °C durante 12 horas. El solvente se eliminó, y el sólido color blanco resultante se secó bajo alto vacío. A la solución seca se le agregó acetato de sodio (57 mg, 0.69 mmol), seguido de anhídrido acético (8 ml). La mezcla se calentó a una temperatura de 85 °C durante 1 hora, y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua, NaHCO₃ saturado, agua, y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. La concentración y purificación mediante cromatografía de columna instantánea (0-15 % iPrOH (gradiente) en diclorometano) produjo Ejemplo DM (130 mg). *m/z*: 788.1 (M+H)⁺. ¹H RMN (CD₃OD) δ 8.97 (1 H, s), 7.82 (1 H, s), 7.22-7.01 (11 H, m), 5.20 (2 H, s), 4.56 (2 H, m), 4.15- 3.95 (2 H, m), 3.75 (1 H, m), 3.5-3.2 (3 H, m), 3.0 (3 H, s), 2.8-2.5 (8 H, m), 1.8-1.35 (6 H, m), 1.34 (6 H, m).

Preparación de Ejemplo DN15 **Esquema 86**20 Compuesto 151

El Compuesto 151 está comercialmente disponible en Aldrich Chemical Co. y se utilizó sin purificación adicional.

25 Compuesto 152

Se preparó el Compuesto 152 utilizando el procedimiento similar a los utilizados para preparar el Compuesto 132, excepto que se utilizó el Compuesto 151 en lugar del Compuesto 131. *m/z* 415.0 (M+H)⁺.

30 Compuesto 153

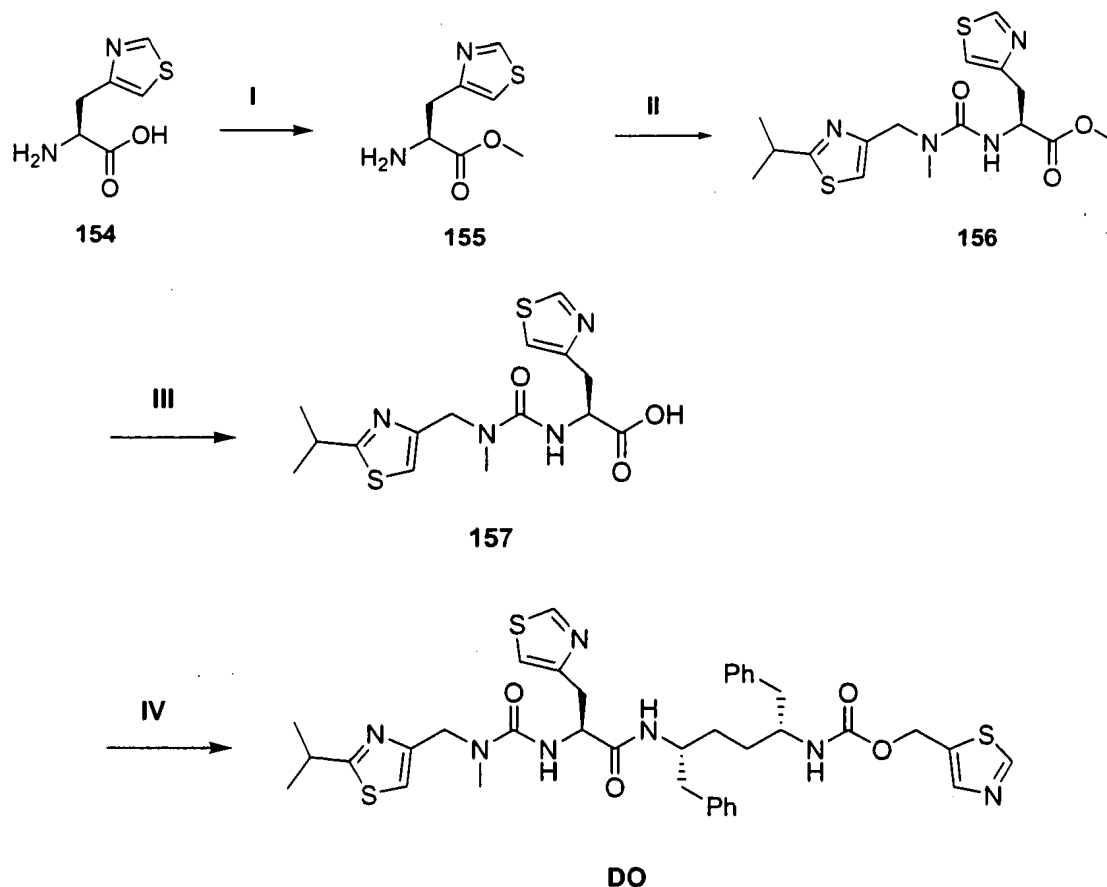
Se preparó el Compuesto 153 siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto 7, excepto que se utilizó el Compuesto 152 en lugar del Compuesto 6. ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7.59 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25-6.95 (m, 13 H), 6.68 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.60-4.30 (m, 3H), 4.10-3.95 (m, 1H), 3.75-3.60 (m, 1H), 3.30-2.95 (m, 3H), 2.90-2.80 (m, 4H), 2.75-2.50 (m, 4H), 1.50-1.05 (m, 10H); *m/z* 792.1 (M+H)⁺.

Ejemplo DN

Se preparó el Ejemplo DN siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo C, excepto que se utilizó el compuesto 153 en lugar del Compuesto 7. ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8.93 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25-6.95 (m, 13 H), 6.68 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.60-4.30 (m, 3H), 4.10-3.95 (m, 1H), 3.75-3.60 (m, 1H), 3.30-2.95 (m, 3H), 2.90-2.80 (m, 4H), 2.75-2.50 (m, 4H), 1.50-1.05 (m, 10H); *m/z* 792.1 (M+H)⁺.

45 Preparación de Ejemplo DO

Esquema 87



5

I. tionilcloruro/metanol; II. a. CDI/DIPEA/DMF; b. Compuesto 9; III. LiOH/THF/agua; IV. EDC/HOBt/DIPEA/Compuesto 8/DMF

Compuesto 154

10

El Compuesto 154 está comercialmente disponible en Chem-Impex y se utilizó sin purificación adicional.

Compuesto 155

15

Se preparó el Compuesto 155 siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto 94, excepto que se utilizó el Compuesto 154 en lugar del Compuesto 93. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, D_2O) δ 9.0 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.40 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.50-3.25 (m, 2H).

Compuesto 156

20

Se preparó el Compuesto 156 siguiendo el procedimiento similar a los utilizados para preparar el Compuesto 132, excepto que se utilizó el Compuesto 155 en lugar del Compuesto 131. m/z 383.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Compuesto 157

25

Se preparó el Compuesto 157 siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto 7, excepto que se utilizó el Compuesto 156 en lugar del compuesto 6. m/z 368.9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; 367.0 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

Ejemplo DO

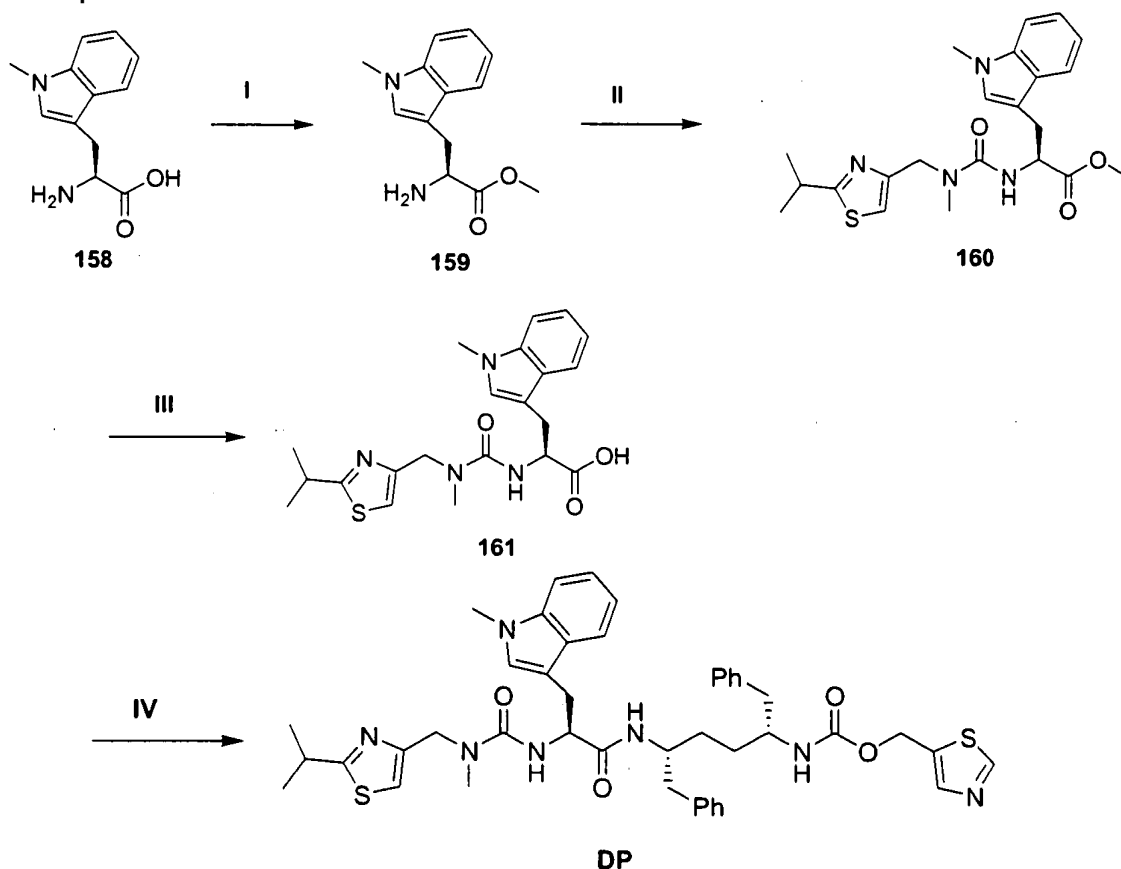
30

Se preparó el Ejemplo DO siguiendo el procedimiento utilizado en el Ejemplo C, excepto que se utilizó el Compuesto 157 en lugar del Compuesto 7. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 8.97 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.25-7.00 (m, 11 H), 5.20 (s, 2H), 4.60-4.35 (m, 3H), 4.10-3.95 (m, 1H), 3.80-3.65 (m, 1H), 3.20-3.02 (m, 2H), 3.02-2.82 (m, 7H), 2.75-2.60 (m, 4H), 1.60-1.25 (m, 10H); m/z 760.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

35

Preparación de Ejemplo DP

Esquema 88



- 5 **I. tionilcloruro/metanol; II. a. solución de Fosgeno /DIPEA/DCM; b. Compuesto 9; LiOH/THF/agua; IV. EDC/HOBt/DIPEA/Compuesto 8/DMF**

Compuesto 158

10 El Compuesto 158 está comercialmente disponible en Aldrich Chemical Co. y se utilizó sin purificación adicional.

Compuesto 159

15 Se preparó el Compuesto 159 siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto 94, excepto que se utilizó el compuesto 158 en lugar del Compuesto 93. m/z 232.9 (M+H)⁺.

Compuesto 160

20 A una solución agitada del Compuesto 159 (150 mg, 0.56 mmol) y DIPEA (0.39 ml, 2.24 mmol) en diclorometano (10 ml) se le agregó lentamente una solución de fosgen en tolueno (0.44 ml, 20 % en tolueno, 0.84 mmol) a una temperatura de 0 °C. La mezcla se agitó a una temperatura de 0 °C durante 2 horas y posteriormente se diluyó con más diclorometano (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo vacío. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (5 ml), y posteriormente se agregó DIPEA (0.39 ml, 2.24 mmol) y el Compuesto 9 (143 mg, 0.84 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, posteriormente se diluyó con diclorometano (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2X) y salmuera (IX), y se secó sobre Na₂SO₄. La concentración y purificación mediante cromatografía de columna produjo el Compuesto 160 (100 mg). m/z 429.0 (M+H)⁺.

Compuesto 161

30 Se preparó el Compuesto 161 siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto 7, excepto que se utilizó el Compuesto 160 en lugar del compuesto 6. m/z 415.0 (M+H)⁺, 413.2 (M-H)⁻.

Ejemplo DP

35 Se preparó el Ejemplo DP siguiendo el procedimiento utilizado en el Ejemplo C, excepto que se utilizó el Compuesto

161 en lugar del Compuesto 7. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 8.94 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.25-6.95 (m, 13 H), 6.41 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.85-4.75 (m, 1H), 4.30-4.00 (m, 3H), 3.90-3.75 (m, 1H), 3.30-2.95 (m, 3H), 2.90-2.50 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.65-1.25 (m, 10H); m/z 806.1 (M+H) $^+$.

5 Determinaciones IC_{50} para Citocromo de Hígado Humano P450

Materiales y Métodos Generales

10 Se obtuvo una fracción microsomal y hepática humana recolectada ($n \geq 15$ donadores) de BD-Gentest (Woburn, MA) quien también suministró hidroxiterfenadina, 4'-hidroxiclofenac y el sistema de regeneración NADPH. Se preparó Ritonavir a partir de una solución oral Norvir[®] commercial (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL). Otros reactivos procedieron de Sigma-Aldrich (St. Louis, MO) e incluyeron terfenadina, fexofenadina, BRL 15572, diclofenac y ácido mefenámico.

15 Las incubaciones se llevaron a cabo por duplicado en amortiguador de fosfato de potasio 50, pH 7.4 con un sistema de regeneración NADPH utilizado como lo describe el fabricante. Las concentraciones de proteína microsomal finales habían sido previamente determinadas para estar dentro del rango lineal para la actividad, y dieron como resultado menos del 20 % de consumo de sustrato en el curso de la incubación. Las concentraciones del sustrato finales utilizados fueron iguales a los valores K_m aparentes para las actividades determinadas bajo las mismas condiciones. Los inhibidores se disolvieron en DMSO, y la concentración final de DMSO, tanto procedente de sustrato como de vehículos inhibidores, fue de 1 % (v/v). Las incubaciones se llevaron a cabo a una temperatura de 37 °C con agitación y se iniciaron mediante la adición de sustrato. Posteriormente se eliminaron las alícuotas a los 0, 7 y 15 minutos. Las muestras se extinguieron mediante tratamiento con una mezcla de acetonitrilo, ácido fórmico, agua (94.8 %/0.2 %/5 %, v/v/v) que contiene un estándar interno. La proteína precipitada se eliminó mediante centrifugación en 3000 rpm durante 10 minutos y las alícuotas del sobrenadante se sometieron posteriormente a análisis LC-MS.

30 El sistema LC-MS consistió en Waters Acquity UPLC, con un administrador de solvente binario y un organizador de muestra refrigerado (8 °C) y el administrador de muestras, en interfase con un espectrómetro de masa tandem Micromass Quattro Premier que opera en el modo de ionización de electrospray. La columna fue una Waters Acquity UPLC BEH C_{18} 2.1 x 50 mm, tamaño de poro 1.7 μm . Las fases móviles consistieron en mezclas de acetonitrilo, ácido fórmico y agua, siendo la composición para la fase móvil A 1 %/0.2 %/98.8 % (v/v/v) y para la fase móvil B de 94.8 %/0.2 %/5 % (v/v/v). Los volúmenes de inyección fueron de 5 μL y el rango de flujo fue de 0.8 ml/min. Las concentraciones del metabolito se determinaron mediante la referencia a las curvas estándar generadas con materiales para análisis auténticos bajo las mismas condiciones que las incubaciones.

Los valores IC_{50} (la concentración de actividad CYP3A de reducción de inhibidor en un 50 %) fueron calculados mediante regresión no lineal utilizando el software GrafPad Prism 4.0 y un modelo sigmoideal.

40 Ensayo de Inhibición CYP3A

45 Las potencias de los compuestos como inhibidores de citocromos hepáticos humanos P450 de la subfamilia CYP3A (particularmente CYP3A4) fueron evaluados utilizando oxidasa de terfenadina, una actividad selectiva-CYP3A bien caracterizada descrita en la Publicación de Ling, K.-H.J., y asociados *Drug Metab. Dispos.* 23, 631-636, (1995) y Jurima-Romet, y asociados *Drug Metab. Dispos.* 22, 849-857, (1994). Las concentraciones finales de proteína microsomal y sustrato de terfenadina fueron de 0.25 mg/ml y 3 μM , respectivamente. Las reacciones metabólicas fueron terminadas mediante el tratamiento con siete volúmenes de una solución de extinción que contiene 0.1 μM BRL 15572 como un estándar interno. Se agregaron 8 volúmenes de agua adicionales antes de la centrifugación, y se eliminaron las alícuotas de sobrenadante para análisis.

50 Para el análisis LC-MS, la elución cromatográfica fue lograda a través de una serie de gradientes lineales que comienzan en 20 % B y se mantienen durante 0.1 minutos, incrementando posteriormente a 80 % B durante 1.5 minutos, manteniendo en 0.4 minutos y posteriormente regresando a las condiciones de partida durante 0.05 minutos. El sistema se dejó re-equilibrar durante al menos 0.25 minutos antes de la siguiente inyección. El espectrómetro de masa fue operado en un modo de iones positivos y se monitorearon los siguientes pares de iones de precursor ($[\text{M}+\text{H}]^+$)/producto y se cuantificaron utilizando el software MassLynx 4.0 (SP4, 525): hidroxiterfenadina 488.7/452.4, fexofenadina 502.7/466.4 y BRL 15572 407.5/209.1. Se determinó la actividad de oxidasa de terfenadina a partir de la suma de los metabolitos de hidroxiterfenadina y carboxiterfenadina (fexofenadina).

60 Ensayo de Inhibición CYP2C9

65 Las potencias de los compuestos como inhibidores de CYP2C9 hepático humano, se evaluaron utilizando 4'-hidroxilasa de diclofenac, una actividad específica para esta enzima, tal como se describe en la Publicación de Leeman, T., y asociados *Life Sci.* 52, 29-34, (1992). Las concentraciones finales de proteína microsomal y sustrato de diclofenac fueron de 0.08 mg/ml y 4 μM , respectivamente. Las reacciones metabólicas se terminaron mediante el tratamiento con tres volúmenes de solución de extinción que contiene ácido mefenámico 1 μM como un estándar

interno. Después de la centrifugación, se agregaron 4 volúmenes de agua adicionales. Posteriormente las alícuotas del sobrenadante se sometieron a análisis LC-MS.

Para el análisis LC-MS, la elución cromatográfica fue lograda mediante una serie de gradientes lineales que comienzan en 20 % B y se mantienen durante 0.3 minutos, incrementando posteriormente a 99 % B durante 1.2 minutos, manteniendo durante 0.5 minutos y posteriormente regresando a las condiciones de partida durante 0.25 minutos. El sistema se dejó re-equilibrar durante al menos 0.25 minutos antes de la siguiente inyección. El espectrómetro de masa fue operado en un modo de iones negativos y se monitorearon los siguientes pares de iones de precursor ($[M-H]^-$)/producto y se cuantificaron: 4'-hidroxi-diclofenac 312.4/294.2 y ácido mefenámico 242.4/224.2.

Ensayos Biológicos Utilizados para la Caracterización de Inhibidores de Proteasa VIH

Ensayo de Enzima de Proteasa VIH-1 (K_i)

El ensayo se basa en la detección colorimétrica de la disociación de sustrato de hexapéptido sintético mediante proteasa VIH-1 en un amortiguador de reacción definida tal como lo describió inicialmente la Publicación de M. V. Tot y G.R.Marshall, Int. T. Peptide Protein Res. 36, 544 (1990) (la cual está incorporada en su totalidad a la presente invención como referencia para todos los propósitos).

El ensayo emplea (2-aminobenzoi)Thr-Ile-Nle-(p-nitro)Phe-Gln-Arg como el sustrato y proteasa VIH-1 recombinante expresada en *E. Coli* como la enzima. Ambos de los reactivos fueron suministrados por Bachem California, Inc. (Torrance, CA; Cat. no. H-2992). El amortiguador para esta reacción fue de acetato de amonio 100 mM, pH 5.3, cloruro de sodio 1 M, ácido etilendiaminatetraacético 1 mM, ditiotreititol 1 mM, y dimetilsulfóxido al 10 %. Para determinar la constante de inhibición K_i se preparó una serie de soluciones que contienen una cantidad idéntica de la enzima (1 a 2.5 nM) y el inhibidor que será probado en diferentes concentraciones en el amortiguador de reacción.

Las soluciones se transfirieron posteriormente en una placa color blanco de 96 pocillos (cada uno 190 μ l) y se incubaron previamente durante 15 minutos a una temperatura de 37 $^{\circ}$ C. El sustrato se solubilizó al dimetilsulfóxido al 100 % en una concentración de 800 μ M y 10 μ l de 800 μ M de sustrato se agregaron a cada pocillo hasta alcanzar una concentración del sustrato final de 40 μ M. Las cinéticas de reacción de tiempo real se midieron a una temperatura de 37 $^{\circ}$ C utilizando un fluorímetro de placa de 96 pocillos Gemini (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) en $\lambda(Ex) = 330$ nm y $\lambda(Em) = 420$ nm. Las velocidades iniciales de las reacciones con diferentes concentraciones de inhibidor, se determinaron y se calculó el valor K_i (en unidades de concentraciones picomolares) utilizando el programa EnzFitter (Biosoft, Cambridge, U.K.) de acuerdo con el algoritmo para la inhibición competitiva de enlace ajustado descrita en la Publicación de Ermolieff J., Lin X., y Tang J., *Biochemistry* 36, 12364 (1997).

Ensayo de Enzima de Proteasa VIH-1 (IC_{50})

Como para el ensayo K_i anterior, el ensayo IC_{50} está basado en la detección fluorimétrica de la disociación de sustrato de hexapéptido sintético mediante proteasa VIH-1 en un amortiguador de reacción definido tal como lo describe inicialmente la Publicación de M.V. Tot y G.R.Marshall, Int. T. Peptide Protein Res. 36, 544 (1990).

El ensayo empleó (2-aminobenzoi)Thr-Ile-Nle-(p-nitro)Phe-Gln-Arg como el sustrato y proteasa VIH-1 recombinante expresada en *E.Coli* como la enzima. Ambos de los reactivos fueron suministrados por Bachem California, Inc. (Torrance, CA; Cat. nos. H-2992 y H-9040, respectivamente). El amortiguador para esta reacción fue 100 mM de acetato de amonio, pH 5.5, cloruro de sodio 1 M, ácido etilendiaminatetraacético 1 mM, y ditiotreititol 1 mM, y sulfóxido de dimetilo al 10 %.

Para determinar el valor IC_{50} , se transfirieron 170 μ L del amortiguador de reacción en los pocillos de una placa de microtitulación de 96 pocillos color blanco. Se preparó una serie de diluciones al triple en DMSO al inhibidor que será probado, y se transfirieron 10 μ L de las diluciones resultantes en los pocillos de la placa de microtitulación. Se agregaron 10 μ L de una solución de reserva de enzimas 20-50 nM en amortiguador de reacción a cada pocillo de la placa de 96 pocillos, para proporcionar una concentración de enzimas final de 1-2.5 nM. Posteriormente las placas fueron incubadas previamente durante 10 minutos a una temperatura de 37 $^{\circ}$ C. El sustrato se solubilizó en 100 % dimetilsulfóxido en una concentración de 400 μ M y 10 μ l del sustrato 400 μ M fueron agregados en cada pocillo hasta alcanzar una concentración de sustrato final de 20 μ M. Se midieron las cinéticas de reacción de tiempo real utilizando un fluorímetro de placa de 96 pocillos Gemini (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) en $\lambda(Ex) = 330$ nm y $\lambda(Em) = 420$ nm. Las velocidades iniciales de las reacciones con diferentes concentraciones de inhibidor se determinaron y posteriormente se calculó el IC_{50} (en unidades de concentración nanomolares) utilizando el software GrafPad Prism™ para ajustar las curvas de regresión no lineal.

Ensayo de Cultivo Celular Anti-VIH-1 (EC_{50})

El ensayo está basado en la cuantificación del efecto citopático asociado con VIH-1 mediante una detección colorimétrica de la viabilidad de células infectadas con virus en la presencia o ausencia de inhibidores probados. Se

determinó la muerte celular inducida por VIH-1 utilizando un sustrato metabólico 2,3-bis(2-metoxi-4-nitro-5-sulfofenil)-2H-tetrazolio-5-carboxanilida (XTT), el cual se convirtió únicamente a través de células intactas en un producto con características de absorción específicas tal como se describe en la Publicación de Weislow OS, Kiser R, Fine DL, Bader J, Shoemaker RH y Boyd MR, J. Natl. Cancer Inst. 81, 577 (1989) (la cual está incorporada en su totalidad a la presente invención como referencia para todos los propósitos).

Las células MT2 (programa de reactivo NIH AIDS, Catálogo # 237) mantenidas en un medio RPMI-1640 suplementado con suero de bovino fetal al 5 % y antibióticos, se infectaron con la cepa VIH-1 IIB tipo natural (Advanced Biotechnologies, Columbia, MD) durante 3 horas a una temperatura de 37 °C utilizando el inóculo del virus que corresponde a una multiplicidad de infección igual a 0.01. Las células infectadas en el medio de cultivo fueron distribuidas en una placa de 96 pocillos (20,000 células en 100 µl/pocillo), y se incubaron en la presencia de un conjunto de soluciones que contienen diluciones en serie cinco veces del inhibidor probado (100 µl/pocillo) durante 5 días a una temperatura de 37 °C. Las muestras con células de control no infectadas-mock no tratadas e infectadas no tratadas también se distribuyeron en una placa de 96 pocillos y se incubaron bajo las mismas condiciones.

Para determinar la actividad antiviral de los inhibidores probados, se calentó un sustrato de solución XTT (6 ml por placa de ensayo) en una concentración de 2 mg/ml en solución salina amortiguada por fosfato pH 7.4 en un baño de agua durante 5 minutos a una temperatura de 55 °C antes de que se agregaran 50 µl de metanosulfonato de N-metilfenazonio (5 µg/ml) por 6 ml de solución XTT. Después de eliminar 100 µl del medio de cada pocillo en la placa de ensayo, se agregaron a cada pocillo 100 µl de la solución de sustrato XTT. Las células de la solución XTT se incubaron a una temperatura de 37 °C durante 45 a 60 minutos en un incubador CO₂. Para desactivar el virus, se agregaron a cada pocillo 20 µl de 2 % Triton X-100. La viabilidad tal como se determina mediante la cantidad de metabolitos XTT producidos, se cuantificó en forma espectrofotométrica mediante la absorbancia en 450 nm (con sustracción de la absorbancia de fondo en 650 nm). Los datos del ensayo se expresaron como el porcentaje y la absorbancia relativo al control no tratado y el cincuenta por ciento de concentración efectiva (EC₅₀) se calculó como la concentración del compuesto que efectuó un incremento en el porcentaje de producción de metabolito XTT en células tratadas con compuesto, infectadas hasta el 50 % del producido por células libres de compuesto, no infectadas.

Ensayo de Cultivo de Célula Anti-VIH-1 (EC₅₀) en la Presencia de Suero Humano al 40 % o Proteínas de Suero Humano

Este ensayo es casi idéntico al ensayo de cultivo de célula anti-VIH-1 descrito anteriormente, excepto que se hizo realizó la infección en la presencia o ausencia de suero humano al 40 % (Type AB Male Cambrex 14-498E) o proteínas de suero humano (Glucoproteína de α-ácido Humano, Sigma G-9885; Human Serum Albumin, Sigma A1653, 96-99 %) en una concentración fisiológica. La muerte celular inducida por VIH-1 se determinó como se describió anteriormente, excepto que las células infectadas distribuidas en la placa de 96 pocillos de incubaron en suero humano al 80 % (concentración 2X) o en 2 mg/ml de Glucoproteína de α-ácido Humano + 70 mg/ml HSA (concentración 2X) en lugar del medio de cultivo.

Ensayo de Cultivo Celular de Citotoxicidad (CC₅₀)

El ensayo está basado en la evaluación del efecto citotóxico de compuestos probados utilizando un sustrato metabólico 2,3-bis(2-metoxi-4-nitro-5-sulfofenil)-2H-tetrazolio-5-carboxanilida (XTT) tal como se describe en la Publicación de Weislow OS, Kiser R, Fine DL, Bader J, Shoemaker RH y Boyd MR, J. Natl. Cancer Inst. 81, 577 (1989). Este ensayo es casi idéntica al ensayo anterior descrito (Ensayo de Cultivo Celular Anti-VIH-1), excepto que las células no fueron infectadas. La muerte celular inducida por compuesto (o reducción de crecimiento) se determinó tal como se describió anteriormente.

Se mantuvieron células MT-2 en un medio RPMI-1640 suplementado con suero de bovino fetal al 5 % y se distribuyeron antibióticos en una placa de 96 pocillos (20,000 células en 100 µl/pocillos) y se incubaron en la presencia o ausencia de diluciones en serie de 5 veces del inhibidor probado (100 µl/pocillo) durante 5 días a una temperatura de 37 °C. Los controles incluyeron células infectadas no tratadas y células infectadas protegidas mediante 1 µM de P4405 (Podofillotoxin, Sigma Cat # P4405).

Para determinar la citotoxicidad, una solución XTT (por placa de ensayo en una concentración de 6 ml) en una concentración de 2 mg/ml en solución salina amortiguada por fosfato pH 7.4, se calentó en la oscuridad en un baño de agua durante 5 minutos a una temperatura de 55 °C antes de que se agregaran 50 µl de metasulfato de N-metilfenazonium (5 µg/ml) por 6 ml de solución XTT. Después de eliminar el 100 µL del medio de cada pocillo en la placa de ensayo, se agregaron a cada pocillo 100 µL de la solución de sustrato XTT. Las células y la solución XTT se incubaron a una temperatura de 37 °C durante 45 a 60 minutos en un incubador CO₂. Para desactivar el virus, se agregaron a cada pocillo 20 µl de Triton X-100 al 2 %. En la viabilidad, tal como se determina mediante la cantidad de metabolitos XTT producidos, se cuantifica en forma espectrofotométrica mediante la absorbancia en 450 nm (con la sustracción de la absorbancia de fondo en 650 nm). Los datos del ensayo se expresaron como el porcentaje de absorbancia relativo al control no tratado, y se calculó el cincuenta por ciento de concentración de citotoxicidad

(EC₅₀) como la concentración de compuesto que efectuó un incremento en el porcentaje de crecimiento celular en las células tratadas con compuesto hasta el 50 % del crecimiento celular proporcionado por células libres de compuestos, no infectadas.

5 Los datos basados en los ejemplos representativos CX-CZ, DA, y DM-DN, demuestran que los compuestos de la fórmula IV de la presente invención pueden tener una actividad de inhibición CYP450 3A dentro de un rango representado por un IC₅₀ de aproximadamente 100 nM hasta aproximadamente 4700 nM, y una actividad de inhibición CYP450 2C9 dentro de un rango representado por IC₅₀ de aproximadamente 500 nM hasta más de aproximadamente 25,000 nM.

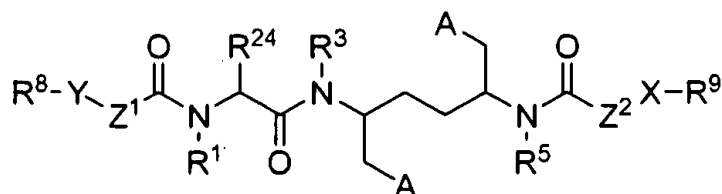
10 Los datos experimentales basados en los ejemplos CX-CZ, DA- DE, DJ-DK, y DM demuestran que los compuestos de la fórmula IV de la presente invención pueden tener una actividad de inhibición de proteasa dentro de un rango representado por VIH EC₅₀ de aproximadamente 300 nM hasta más de aproximadamente 30,000 nM.

15 Los datos experimentales basados en los ejemplos CX-CZ, DA, DJ-DK, y DM representativos pueden tener una actividad de inhibición CYP450 3A dentro de un rango representado por IC₅₀ de aproximadamente 80-350 nM, una actividad de inhibición CYP450 2C9 dentro de un rango representado por IC₅₀ de aproximadamente 1000-12,000 nM, y una actividad de inhibición de proteasa dentro de un rango representado por VIH EC₅₀ mayor a aproximadamente 20,000 nM.

20

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula IVA:



5

Fórmula IVA

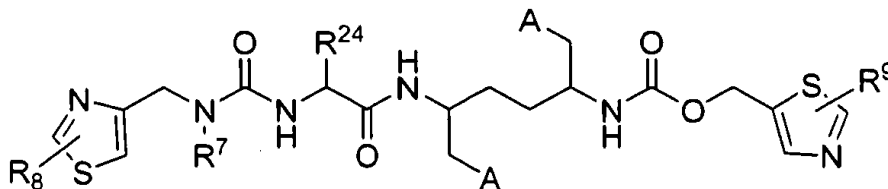
o una sal, un solvato y/o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo,

en donde:

- 10 cada A es fenilo no sustituido;
 cada R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido;
 15 R⁸ y R⁹ son cada uno, uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, halógeno, arilo, heterociclilo y CN; y
 R²⁴ se selecciona del grupo que consiste en -alquileno-C(O)-NR⁵-R²⁶ o -alquileno-N(R²⁷)₂;
 R⁵ y R²⁶ junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran ambos unidos, forman un heterociclilo bicíclico sustituido o no sustituido;
 20 cada R²⁷, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo sustituido o no sustituido;

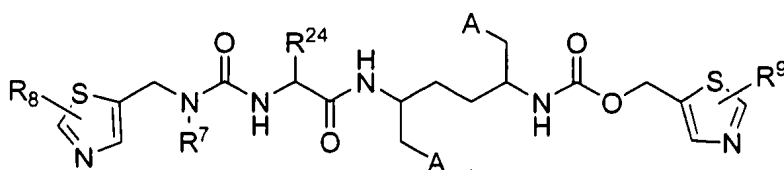
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R²⁴ es -(CH₂)₁₋₄C(O)NR⁵R²⁶ o -(CH₂)₁₋₄N(R²⁷)₂.

3. El compuesto de las reivindicaciones 1 ó 2, que tiene la fórmula:

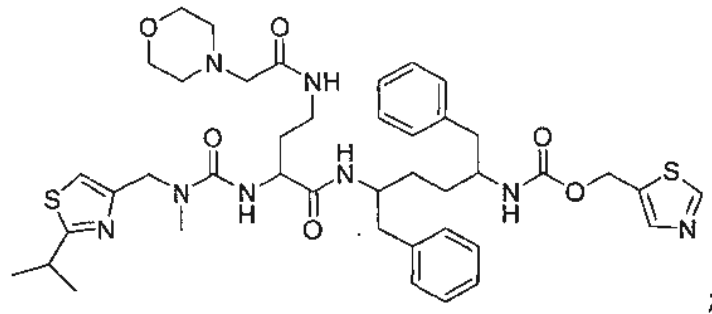
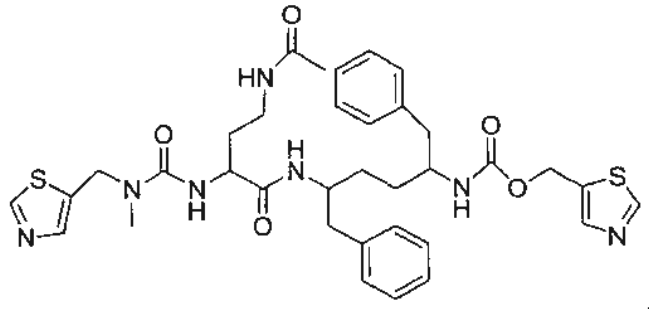


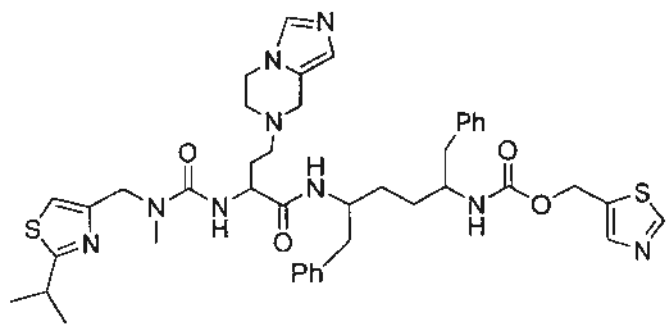
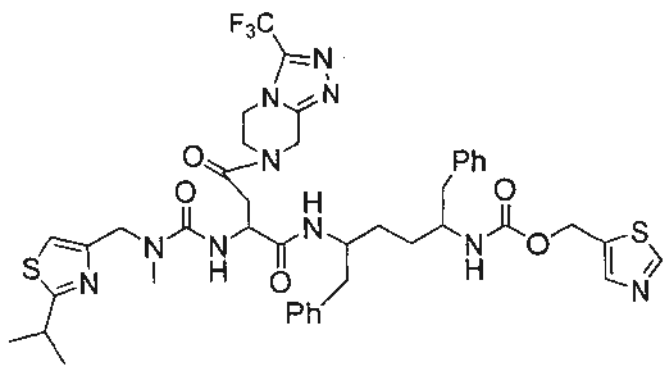
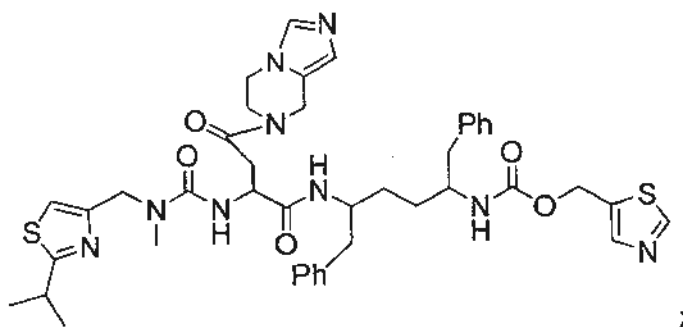
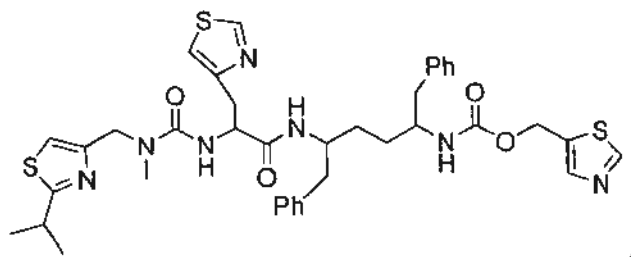
25

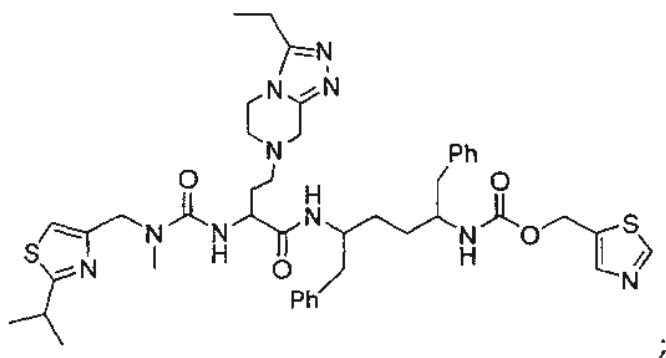
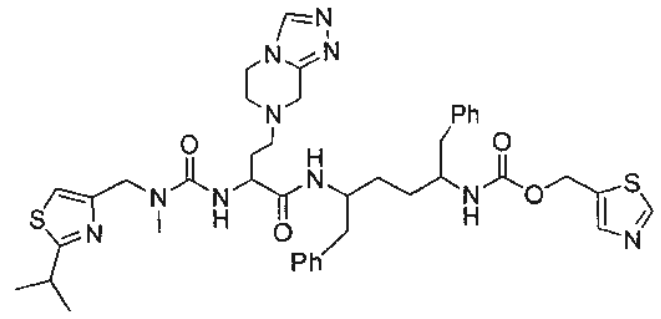
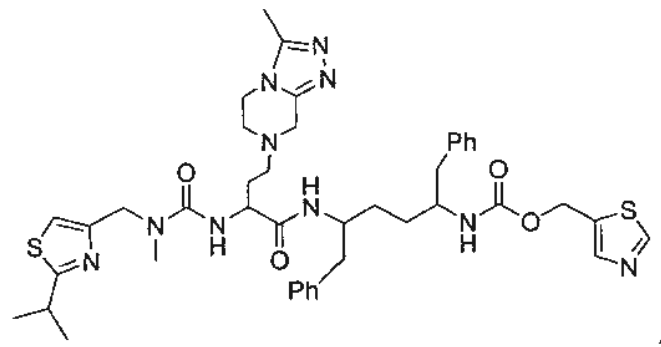
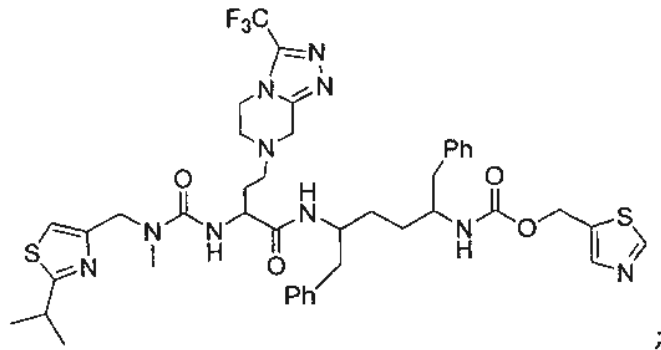
o

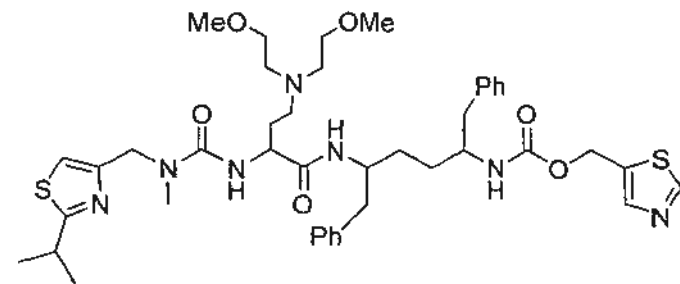
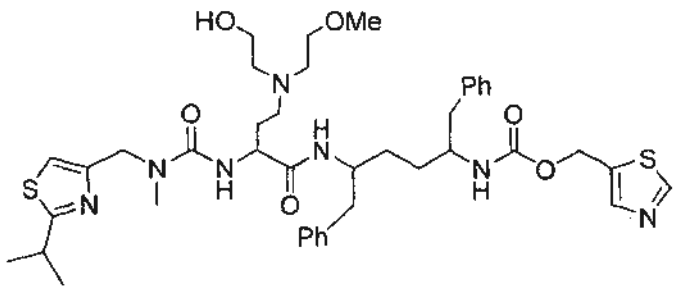
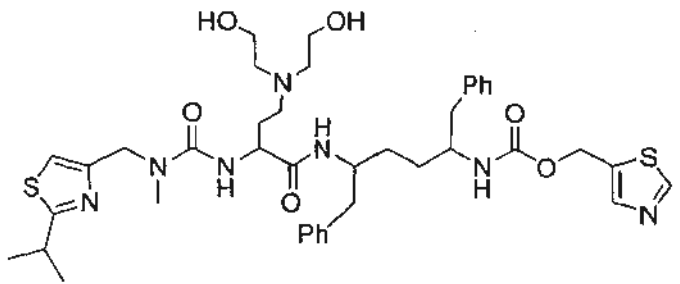
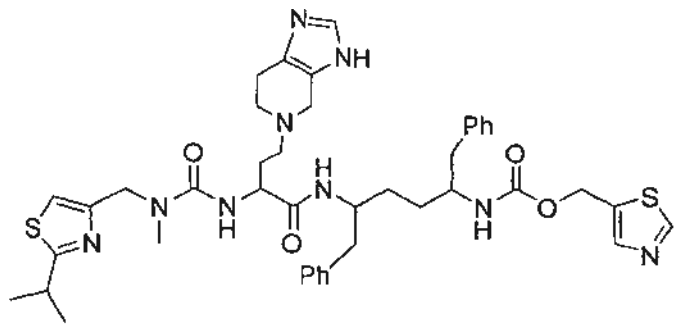


4. El compuesto seleccionado del grupo que consiste en:





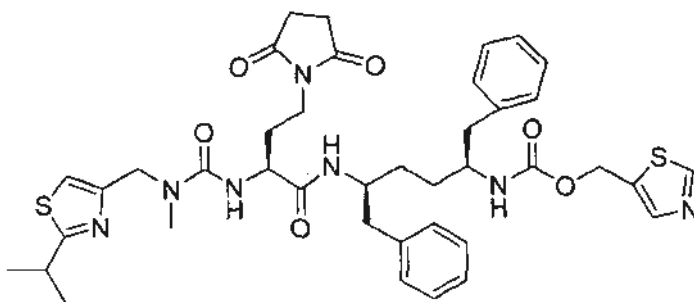




y sales, solvatos, ésteres y/o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo.

5

5. El compuesto que tiene la siguiente estructura:



y sales, solvatos y/o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 5 6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones de 1-5, o una sal, un solvato y/o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, y un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptables, que opcionalmente comprende además al menos un agente terapéutico adicional.
- 10 7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en la que al menos un agente terapéutico adicional es metabolizado por monooxigenasa de citocromo P450, una o más isozimas de P450, en particular por monooxigenasa de citocromo P450 3A4.
- 15 8. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en la que al menos un agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en compuestos de inhibición de proteasa de VIH, inhibidores sin nucleósido de VIH de transcriptasa inversa, inhibidores de nucleósido de VIH de transcriptasa inversa, inhibidores de nucleótido de VIH de transcriptasa inversa, inhibidores de integrasa de VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de entrada, inhibidores de gp120, inhibidores de oxidasa de G6PD y NADH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CCR8, inhibidores de RNasa H, inhibidores de maduración, otros fármacos para tratar VIH, interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de proteasa de VHC NS3, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores de nucleósido o de nucleótido de polimerasa VHC NS5B, inhibidores sin nucleósido de polimerasa VHC NS5B, inhibidores de VHC NS5A, agonistas de TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores VHC IRES, y otros fármacos para tratar VHC y mezclas de los mismos.
- 20 9. La composición de la reivindicación 8, en donde:
- 25 (1) dichos inhibidores de proteasa de VIH se seleccionan del grupo que consiste en amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG 1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, DG17, GS-8374, MK-8122 (PPL- 100), DG35, y AG 1859, SPI-256, TMC 52390, PL-337, SM-322377, SM-309515, GRL-02031, CRS-074, CRS-075, KB-98 y A-790742;
- 30 (2) dichos inhibidores sin nucleósido de VIH de transcriptasa inversa se seleccionan del grupo que consiste en capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+)-calanolida A, calanolida B, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, MIV-160, TMC-120 (dapivirina), TMC-278 (rilpivirina), BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453061, RDEA806, RDEA806, RDEA 427, RDEA 640, IDX 899, ANX-201, R-1206, LOC-dd, IQP-0410 (SJ-3366), YM-215389, YM-228855, CMX-052 y CMX-182;
- 35 (3) dichos inhibidores de nucleósido de VIH de transcriptasa inversa se seleccionan del grupo que consiste en zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvicitabina, alovudina, MIV-210, racivir (\pm -FTC), D-d4FC, fosfazida, tidoxil de fozivudina, apricitibina (AVX754), GS-7340, KP-1461, OBP-601, timina de dioxolano, TMC-254072, INK-20, PPI-801, PPI-802, MIV-410, 4'-Ed4T, B-108, y tidoxil de fosalvudina (anteriormente HDP 99.0003);
- 40 (4) dichos inhibidores de nucleótido de VIH de transcriptasa inversa se seleccionan del grupo que consiste en tenofovir, fumarato de disoproxil y dipivoxil de adefovir;
- (5) dichos inhibidores de integrasa VIH se seleccionan del grupo que consiste en curcumina, derivados de curcumina, ácido quicórico, derivados de ácido quicórico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados de ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados de ácido aurintricarboxílico, éster fenético de ácido cafeico, derivados de éster fenético de ácido cafeico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, L-870810, MK-0518 (raltegravir), elvitegravir (GS-9137), GSK-349572 (S-349572), GSK-265744 (S-265744), GSK-247303 (S-247303), S-1360 (GW810871), 1,5-DCQA, INH-001, INT-349, V-165, RIN-25, BFX-1001, BFX-1002, BFX-1003, RSC-1838, BCH-33040BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048 y BA 011;
- 50 (6) dichos inhibidores de gp41 se seleccionan del grupo que consiste en, enfuvirtida, sifuvirtida, MPI-451936, FB006M, Z-329029 y TRI-1144;
- (7) dicho inhibidor de CXCR4 se selecciona del grupo que consiste en AMD-070, KRH-3955 (CS-3955), AMD-9370, AMD-3451, RPI-MN, MSX-122 y POL-2438;

- (8) dicho inhibidor de entrada se selecciona del grupo que consiste en SP01A, PA-161, SPC3, TNX-355, DES6, SP-10, SP-03, CT-319 y CT-326;
- (9) dicho inhibidor de gp120 se selecciona del grupo que consiste en BMS-488043 y profármacos de BMS-488043, BlockAide/CR, KPC-2 y MNLP62;
- 5 (10) dicho inhibidor de oxidasa G6PD y NADH, es inmunitina;
- (11) dichos inhibidores CCR5 se seleccionan del grupo que consisten en aplaviroc, nifeviroc, vicriviroc (SCH-417690), maraviroc, PRO-140, PRO-542, INCB15050, INCB9471, PF-232798, SCH-532706, GSK-706769, TAK-652, TAK-220, ESN-196, RO-1752, ZM-688523, AMD-887, YM-370749, NIBR-1282, SCH-350634, ZM-688523 y CCR5mAb004;
- 10 (12) dicho inhibidor CCR8 es ZK-756326;
- (13) dicho inhibidor de RNasa H es ODN-93 o ODN-112;
- (14) los inhibidores de maduración se selecciona del grupo que consiste en bevirimat (PA-457), PA-040, MPC-9055 (vicecon, MPI-49839), ACH-100703 y ACH-100706;
- 15 (15) dichos otros fármacos para tratar VIH se seleccionan del grupo que consiste en REP 9, SP-01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (bevirimat), Ampligen, HRG214, Citolin, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 VIH, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, BIT-225, UBT-8147, ITI-367, AFX-400, BL-1050, GRN-139951, GRN-140665, AX-38679, RGB-340638, PPI-367 y ALG 889;
- (16) dichos interferones se seleccionan del grupo que consiste en rIFN-alfa 2b pegilada, rIFN-alfa 2a pegilada, rIFN-alfa 2b, rIFN-alfa 2a, interferón alfa, interferón alfacon-1, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3 (Alferon), interferón-beta, interferón-omega, albinterferón alfa-2b, IFN alfa-2b XL, BLX-883, DA-3021, interferón alfa-2b glucosilado, PEG-Infergen, interferón lambda-1 PEGilado y belerofon;
- 20 (17) dichos análogos de ribavirina se seleccionan del grupo que consiste en ribavirina y taribavirina;
- (18) dichos inhibidores de proteasa VHC NS3 se seleccionan del grupo que consiste en boceprevir (SCH-503034, SCH-7), telaprevir (VX-950), TMC435350, BI-1335, BI-1230, MK-7009, VBY-376, VX-500, BMS-790052, BMS-605339, PHX-1766, AS-101, YH-5258, YH5530, YH5531 y ITMN-191,
- 25 (19) dichos inhibidores de alfa-glucosidasa 1 se seleccionan del grupo que consiste en celgosivir (MX-3253), Miglitol y UT-231B,
- (20) dichos hepatoprotectores se seleccionan del grupo que consiste en IDN-6556, ME 3738, LB-84451, silibilin y MitoQ,
- 30 (21) dichos inhibidores de nucleósido o nucleótido de polimerasa VHC NS5B se seleccionan del grupo que consiste en R1626, R7128 (R4048), IDX 184, IDX-102, BCX-4678, valopicitabina (NM-283) y MK- 0608,
- (22) dichos inhibidores sin nucleósido de polimerasa VHC NS5B se seleccionan del grupo que consiste en PF-868554, VCH-759, VCH-916, JTK-652, MK-3281, VBY-708, VCH-222, A848837, ANA-598, GL60667, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, VCH-796 (nesbuvir), GSK625433, BILN-1941, XTL-2125 y GS-9190,
- 35 (23) dichos inhibidores VHC NS5A se seleccionan del grupo que consiste en AZD-2836 (A-831) y A-689,
- (24) dichos antagonistas TLR-7 se seleccionan del grupo que consiste en ANA-975 y SM-360320;
- (25) dichos inhibidores de ciclofilina se seleccionan del grupo que consiste en DEBIO-025, SCY-635 y NIM811,
- 40 (26) dichos inhibidores VHC IRES son MCI-067, y
- (27) otros fármacos para tratar VHC se seleccionan del grupo que consiste en timosin alfa 1, nitazoxanida (NTZ), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV- 205, tarvacin, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, Bavituximab, MDX-1106 (ONO-4538), Oglufanida y VX- 497 (merimepodib).
- 45

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, para usar en la mejora de la farmacocinética de un fármaco que se metaboliza por monooxigenasa de citocromo P450, que incrementa el nivel en plasma sanguíneo de un fármaco, que es metabolizado por monooxigenasa de citocromo P450, que inhibe la monooxigenasa de citocromo P450, que trata la infección con VIH o que trata una infección con VHC en un paciente.

50

11. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde dicho fármaco que es metabolizado por monooxigenasa de citocromo P450 es un compuesto de inhibición de proteasa VIH, un inhibidor sin nucleósido de VIH de transcriptasa inversa, un inhibidor de nucleósido de VIH de transcriptasa inversa, un inhibidor de nucleótido de VIH de transcriptasa inversa, un inhibidor de integrasa VIH, un inhibidor de gp41, un inhibidor de CXCR4, un inhibidor de entrada, un inhibidor de gp120, un inhibidor de oxidasa G6PD y NADH, un inhibidor de CCR5, un inhibidor de CCR8, un inhibidor de RNasa H, un inhibidor de maduración, cualquier otro fármaco para tratar VIH, un interferón, ribavirina, un análogo de ribavirina, un inhibidor de proteasa VHC NS3, un inhibidor de alfa-glucosidasa 1, un hepatoprotector, un inhibidor de nucleósido o nucleótido de polimerasa VHC NS5B, un inhibidor sin nucleósido de polimerasa VHC NS5B, un inhibidor VHC NS5A, agonista TLR-7, un inhibidor de ciclofilina, un inhibidor de VHC IRES y cualquier otro fármaco para tratar VHC y mezclas de los mismos.

55

60

12. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde se usa dicho compuesto en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en compuestos de inhibición de proteasa VIH, inhibidores sin nucleósido de VIH de transcriptasa inversa, inhibidores de nucleósido de VIH de transcriptasa inversa, inhibidores de nucleótido de VIH de transcriptasa inversa, inhibidores de integrasa

65

VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de entrada, inhibidores de gp120, inhibidores de oxidasa G6PD y NADH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CCR8, inhibidores de RNasa H, inhibidores de maduración, otros fármacos para tratar VIH, interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de proteasa VHC NS3, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores de nucleósido o nucleótido de polimerasa VHC NS5B, inhibidores sin nucleósido de polimerasa VHC NS5A, agonistas de TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores VHC IRES, otros fármacos para tratar VHC y mezclas de los mismos.

13. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde:

- 10 (1) dichos inhibidores de proteasa VIH se seleccionan del grupo que consiste en amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG 1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, DG17, GS-8374, MK-8122 (PPL- 100), DG35, AG 1859, SPI-256, TMC 52390, PL-337, SM-322377, SM-309515, GRL-02031, CRS-074, CRS-075, KB-98 y A-790742;
- 15 (2) dichos inhibidores sin nucleósido de VIH de transcriptasa inversa se selecciona del grupo que consiste en capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+)-calanolida A, calanolida B, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, MIV-160, TMC-120 (dapivirina), TMC-278 (rilpivirina), BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453061, RDEA806, RDEA806, RDEA 427, RDEA 640, IDX 899, ANX-201, R-1206, LOC-dd, IQP-0410 (SJ-3366), YM-215389, YM-228855, CMX-052 y CMX-182;
- 20 (3) dichos inhibidores de nucleósido de VIH de transcriptasa inversa se selecciona del grupo que consiste en, zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvicitabina, alovudina, MIV-210, racivir (\pm -FTC), D-d4FC, fosfazida, tidoxil de fozivudina, apricitibina (AVX754), GS-7340, KP-1461, OBP-601, timina de dioxolano, TMC-254072, INK-20, PPI-801, PPI-802, MIV-410, 4'-Ed4T, B-108 y tidoxil fosalvudina (anteriormente HDP 99.0003);
- 25 (4) dichos inhibidores de nucleótido de VIH de transcriptasa inversa se seleccionan del grupo que consisten en tenofovir, fumarato de disoproxil y dipivoxil de adefovir;
- (5) dichos inhibidores de integrasa VIH se seleccionan del grupo que consiste en curcumina, derivados de curcumina, ácido quicórico, derivados de ácido quicórico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados de ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados de ácido aurintricarboxílico, éster fenético de ácido cafeico, derivados de éster fenético de ácido cafeico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, L-870810, MK-0518 (raltegravir), elvitegravir (GS-9137), GSK-349572 (S-349572), GSK-265744 (S-265744), GSK-247303 (S-247303), S-1360 (GW810871), 1,5-DCQA, INH-001, INT-349, V-165, RIN-25, BFX-1001, BFX-1002, BFX-1003, RSC-1838, BCH-33040BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048 y BA 011;
- 35 (6) dichos inhibidores de gp41 se seleccionan del grupo que consiste en enfuvirtida, sifuvirtida, MPI-451936, FB006M, Z-329029 y TRI-1144;
- (7) dicho inhibidor CXCR4 se selecciona del grupo que consiste en AMD-070, KRH-3955 (CS-3955), AMD-9370, AMD-3451, RPI-MN, MSX-12, y POL-2438;
- (8) dicho inhibidor de entrada se selecciona del grupo que consiste en SP01A, PA-161, SPC3, TNX-355, DES6, SP-10, SP-03, CT-319 y CT-326;
- 40 (9) dicho inhibidor de gp120 se selecciona del grupo que consiste en BMS-488043, profármacos de BMS-488043, BlockAide/CR, KPC-2 y MNLP62;
- (10) dicho inhibidor de oxidasa de G6PD y NADH es inmunitina;
- 45 (11) dichos inhibidores de CCR5 se seleccionan del grupo que consiste en aplaviroc, nifeviroc, vicriviroc (SCH-417690), maraviroc, PRO-140, PRO-542, INCB15050, INCB9471, PF-232798, SCH-532706, GSK-706769, TAK-652, TAK-220, ESN-196, RO-1752, ZM-688523, AMD-887, YM-370749, NIBR-1282, SCH-350634, ZM-688523 y CCR5mAb004;
- (12) dicho inhibidor de CCR8 es ZK-756326;
- (13) dicho inhibidor de RNasa H es ODN-93 o ODN-112;
- 50 (14) los inhibidores de maduración se selecciona del grupo que consiste en bevirimat (PA-457), PA-040, MPC-9055 (vicecon, MPI-49839), ACH-100703 y ACH-100706;
- (15) dichos otros fármacos para tratar VIH se seleccionan del grupo que consiste en REP 9, SP-01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (bevirimat), Ampligen, HRG214, Citolin, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 V1H, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, BIT-225, UBT-8147, ITI-367, AFX-400, BL-1050, GRN-139951, GRN-140665, AX-38679, RGB-340638, PPI-367 y ALG 889;
- 55 (16) dichos interferones se seleccionan del grupo que consiste en rIFN-alfa 2b pegilada, rIFN-alfa 2a pegilada, rIFN-alfa 2b, rIFN-alfa 2a, interferón alfa, interferón alfacon-1, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3 (Alferon), interferón-beta, interferón-omega, albinterferón alfa-2b, IFN alfa-2b XL, BLX-883, DA-3021, interferón alfa-2b glucosilado, PEG-Infergen, interferón lambda-1 PEGilado y belerofon;
- 60 (17) dichos análogos de ribavirina se seleccionan del grupo que consiste en ribavirina y taribavirina;
- (18) dichos inhibidores de proteasa VHC NS3 se seleccionan del grupo que consiste en boceprevir (SCH-503034, SCH-7), telaprevir (VX-950), TMC435350, BI-1335, BI-1230, MK-7009, VBY-376, VX-500, BMS-790052, BMS-605339, PHX-1766, AS-101, YH-5258, YH5530, YH5531 y ITMN-191,
- 65 (19) dichos inhibidores de alfa-glucosidasa 1 se seleccionan del grupo que consiste en celgosivir (MX-3253), Miglitol y UT-231B,
- (20) dichos hepatoprotectores se seleccionan del grupo que consiste en IDN-6556, ME 3738, LB-84451, silibilin

y MitoQ,

(21) dichos inhibidores de nucleósido o nucleótido de polimerasa VHC NS5B se seleccionan del grupo que consiste en R1626, R7128 (R4048), IDX 184, IDX-102, BCX-4678, valopicitabina (NM-283) y MK- 0608,

5 (22) dichos inhibidores sin nucleósido de polimerasa VHC NS5B se seleccionan del grupo que consiste en PF-868554, VCH-759, VCH-916, JTK-652, MK-3281, VBY-708, VCH-222, A848837, ANA-598, GL60667, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, VCH-796 (nesbuvir), GSK625433, BILN-1941, XTL-2125 y GS-9190,

(23) dichos inhibidores VHC NS5A se seleccionan del grupo que consiste en AZD-2836 (A-831) y A-689,

(24) dichos agonistas de TLR-7 se seleccionan del grupo que consiste en ANA-975 y SM-360320;

10 (25) dichos inhibidores de ciclofilina se seleccionan del grupo que consiste en DEBIO-025, SCY-635 y NIM811,

(26) dichos inhibidores VHC IRES son MCI-067, y

(27) otros fármacos para tratar VHC se seleccionan del grupo que consiste en timosin alfa 1, nitazoxanida

15 (NTZ), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV- 205, tarvacin, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, Bavituximab, MDX-1106 (ONO-4538), oglufanida y VX-497 (merimepodib).

14. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, en donde la monooxigenasa de citocromo P450 es monooxigenasa de citocromo P450 3A, en particular monooxigenasa de
20 citocromo P450 3A4.