

# Castillo Grau & Asociados

ABOGADOS

Señores  
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
Bogotá, D.C.

1  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-110008- -00002-0000

Fecha: 2010-12-03 14:49:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI  
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios. 390

Re.: Código 011-378-444  
Expediente No. 10-110.008  
Fase nacional de Solicitud  
de Patente PCT  
**IDENIX PHARMACEUTICALS, INC.**

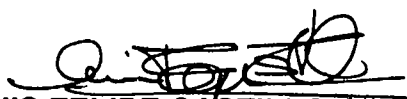
---

En relación con el expediente de la referencia y dando cumplimiento a la última providencia recaída sobre este asunto por medio del presente escrito me permito manifestarles lo siguiente:

1. Acompaño impresos los capítulos descriptivo y reivindicatorio de la presente solicitud.
2. Adjunto una copia Auténtica del poder conferido por mi representada, debidamente legalizado.
3. Acompaño los documentos que acreditan la cesión de los inventores Claude Christophe PARSY – Francois-Rene ALEXANDRE – Dominique SURLERAUX – Michel DEROCK – Frederic LEROY a la sociedad solicitante, debidamente legalizados y oficialmente traducidos.
4. Igualmente acompaño el comprobante de pago de tasas por concepto de exceso de reivindicaciones por valor de 2'834.000.00 recibo No. 103.115.

Renuncio al término faltante de traslado, y les solicito ordenar la publicación del extracto.

De Ustedes Atentamente,

  
**LUIS FELIPE CASTILLO GIBSON**  
T.P. No. 68.995 del C.S.J.

2

## INHIBIDORES MACROCÍCLICOS DE SERINA PROTEASA

### Campo de la Invención

En este documento se proporcionan compuestos macrocíclicos inhibidores de serina proteasa, composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, y procesos para la preparación de los mismos. También se proporcionan métodos para su uso para el tratamiento de una infección por HCV de un hospedero en necesidad de los mismos.

### Antecedentes de la Invención

Se conoce que el virus de hepatitis C (HCV) provoca al menos 80% de la hepatitis después de la transfusiones y una proporción substancial de la hepatitis aguda esporádica (Houghton et al., Science 1989,244, 362-364; Thomas, Curr. Top. Microbiol. Immunol. 2000,25-41). La evidencia preliminar también implica al HCV en muchos casos de hepatitis crónica "idiopática", cirrosis "criptogénica", y probablemente carcinoma hepatocelular no relacionado con otros virus de hepatitis, tales como el virus de hepatitis B (Di Besceglie et al., Scientific American, octubre de 1999, 80-85; Boyer et al., J. Hepatol. 2000, 32,98-112).

El HCV es un virus envuelto que contiene un genoma de ARN de hebra simple de sentido positivo de aproximadamente 9.4 Kb (Kato et al., Proc. Acad. Sci. USA 1990, 87, 9524-9528; Kato, Acta Medica Okayama, 2001, 55, 1333-159). Los genomas virales consisten de una región 5' no traducida (UTR), un marco de lectura abierto largo que codifica un precursor de poliproteína de aproximadamente 3011 aminoácidos, y una UTR 3'. La UTR 5' es la parte mas altamente conservada del genoma del HCV y es importante para el inicio y el control de la traducción de la poliproteína. La traducción del genoma del HCV se inicia por un

mecanismo dependiente de la capucha, conocido como una entrada interna de ribosomas. Este mecanismo involucra el enlazamiento de los ribosomas a una secuencia de ARN conocida como el sitio de entrada interna de ribosomas (IRES). Una estructura pseudonodo se ha determinado recientemente como un elemento estructural esencial del HCV IRES. Las proteínas estructurales virales incluyen una proteína de núcleo capsular (C) y dos glicoproteínas de envoltura, E1 y E2. El HCV también codifica dos proteinasas, una metaloproteinasa codificada por la región NS2-NS3 y una proteinasa de serina codificada en la región NS3. Estas proteinasas se requieren para la escisión de las regiones específicas de la poliproteína precursora en péptidos maduros. El medio carboxilo de la proteína no estructural 5, NS5B, contiene la ARN polimerasa dependiente de ARN. La función de las proteínas no estructurales restantes, NS4A y NS4B, y aquella de NS5A (la media amino terminal de la proteína no estructural 5) permanece desconocida.

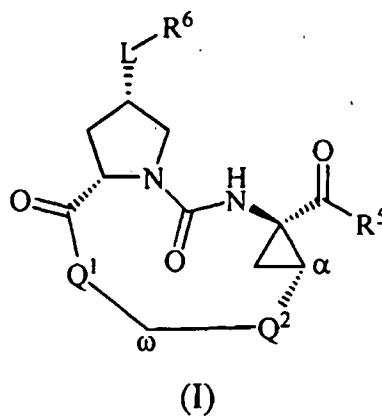
Actualmente, la terapia más efectiva contra el HCV emplea una combinación de alfa-interferona y ribavirina, que lleva a una eficacia sostenida en aproximadamente 40% de los pacientes (Polynard et al., Lancet 1998, 352, 1426-1432). Los resultados clínicos recientes demuestran que la alfa-interferona pegilada es superior a la alfa-interferona no modificada como monoterapia. Sin embargo, aun con los regimenes terapéuticos experimentales que involucran combinaciones de alfa-interferona pegilada y ribavirina, una fracción substancial de pacientes no tienen una reducción sostenida en la carga viral (Manns et al., Lancet 2001, 358, 958-965; Fried et al., N. Engl. J. Med. 2002, 347, 975-982; Hadziyannis et al., Ann. Intern. Med. 2004, 140, 346-365). Por lo tanto, existe una necesidad clara e

insatisfecha para desarrollar terapéuticos efectivos para el tratamiento de la infección por HCV.

### Breve Descripción de la Invención

Aquí se proporcionan compuestos macrocíclicos inhibidores de serina proteasa, composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, y los procesos de preparación de los mismos. También se proporcionan métodos para su uso, para el tratamiento de una infección de HCV en un hospedero en necesidad de los mismos.

En una modalidad, se proporciona aquí un compuesto de Formula I:



o un enantiómero individual, una mezcla racémica, o una mezcla de diastereómeros del mismo; o una sal, solvente, o profármaco del mismo aceptable farmacéuticamente; en donde:

$R^5$  es  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NR}^8\text{R}^9$ ,  $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^8$ ,  $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^9$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^8$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ , o  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ ; en donde:

cada  $R^8$  es independientemente hidrógeno, alquilo de  $\text{C}_{1-6}$ , alquenilo de  $\text{C}_{2-6}$ , alquinilo de  $\text{C}_{2-6}$ , cicloalquilo de  $\text{C}_{3-7}$ , arilo de  $\text{C}_{6-14}$ , heteroarilo, heterociclilo, alquil de  $\text{C}_{1-6}$ -cicloalquileno de  $\text{C}_{3-7}$ ,  $-\text{CH}_2\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$ ,  $-\text{CH}(\text{R}^{8c})\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$ ,  $-\text{CHR}^{8c}\text{CHR}^{8d}-\text{R}^{8a}\text{R}^{8b}$ , o  $-\text{CH}_2\text{CR}^{8c}\text{R}^{8d}\text{R}^{8a}\text{R}^{8b}$ , en donde:

cada  $R^{8a}$ ,  $R^{8c}$ , y  $R^{8d}$  es independientemente hidrógeno,

alquilo de  $C_{1-6}$ , alqueno de  $C_{2-6}$ , alquino de  $C_{2-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo de  $C_{6-14}$ , heteroarilo, heterociclilo, o aril de  $C_{6-14}$ -alquilenos de  $C_{1-6}$ ; y

cada  $R^{8b}$  es independientemente hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$   
 5 alqueno de  $C_{2-6}$ , alquino de  $C_{2-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo de  $C_{6-14}$ , heteroarilo, heterociclilo,  $-S(O)_k R^{11}$ ,  $-S(O)_k N R^{11} R^{12}$ ,  $-C(O) R^{11}$ ,  $-C(O) O R^{11}$ ,  $-C(O) N R^{11} R^{12}$ , o  $-C(=N R^{13}) N R^{11} R^{12}$ ; en donde cada  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ , y  $R^{13}$  es independientemente hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$ , alqueno de  $C_{2-6}$ , alquino de  $C_{2-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo de  $C_{6-14}$ , heteroarilo, o heterociclilo; o  $R^{11}$  y  $R^{12}$  junto con el átomo de N al cual se unen forman heterociclilo; o

$R^{8a}$  y  $R^{8b}$  junto con el átomo de N al cual se unen forman heterociclilo; y

15 cada  $R^9$  es independientemente hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$ , alqueno de  $C_{2-6}$ , alquino de  $C_{2-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo de  $C_{6-14}$ , heteroarilo, o heterociclilo; o

$R^8$  y  $R^9$  junto con el átomo de N al cual se unen forman heterociclilo;

20  $R^6$  es hidrógeno alquilo de  $C_{1-6}$ , alqueno de  $C_{2-6}$ , alquino de  $C_{2-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo de  $C_{6-14}$ , heteroarilo, o heterociclilo;

L es un enlace, alquilenos de  $C_{1-6}$ , cicloalquilenos de  $C_{3-7}$ ,  $C_{2-6}$  alquilenos,  $C_{2-6}$  alquilenos, X, o  $-(C R^{6a} R^{6b})_p X$ ; en donde p es un entero de 1, 2, ó 3;  $R^{6a}$  y  $R^{6b}$  son cada una independientemente hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, o alcoxi; y X es  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-OC(O)O-$ ,  $-C(O)N R^{14}-$ ,  $-C(=N R^{14})N R^{15}-$ ,  $-N R^{14}-$ ,  $-N R^{14}C(O)N R^{15}-$ ,  $-N R^{14}C(=N R^{15})N R^{16}-$ ,  $-N R^{14}S(O)_k N R^{15}-$ ,  $-S(O)_k-$ ,  $-S(O)_k N R^{14}-$ ,  $-P(O)(O R^{14})-$ , o  
 25  $-OP(O)(O R^{14})-$ , donde cada  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ , y  $R^{16}$  es independientemente  
 30

hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$ , alquenilo de  $C_{2-6}$ , alquinilo de  $C_{2-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo de  $C_{6-14}$ , heteroarilo, o heterociclilo;

$Q^1$  es  $-O-$ ,  $-N(R^{17})-$ ,  $-C(R^{18}R^{19})-$ , o  $-CR^{17}(NR^{18}R^{19})-$ ; en  
5 donde:

cada  $R^{17}$  y  $R^{18}$  es independientemente hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$ , alquenilo de  $C_{2-6}$ , alquinilo de  $C_{2-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo de  $C_{6-14}$ , heteroarilo, o heterociclilo; y

cada  $R^{19}$  es independientemente  $-R^{20}$ ,  $-C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)OR^{20}$ ,  $-$   
10  $C(O)NR^{21}R^{22}$ ,  $-C(=NR^{20})NR^{21}R^{22}$ , o  $-S(O)_kR^{20}$ ; donde cada  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ , y  
15  $R^{22}$  es independientemente hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$ , alquenilo de  $C_{2-6}$ , alquinilo de  $C_{2-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo de  $C_{6-14}$ , heteroarilo, o heterociclilo; o  $R^{21}$  y  $R^{22}$  junto con el átomo de N al cual se unen forman heterociclilo; o

15  $R^{18}$  y  $R^{19}$  junto con el átomo de C o N al cual se unen forman cicloalquilo de  $C_{3-7}$  o heterociclilo;

$Q^2$  es alquileno de  $C_{3-9}$ , alquenileno de  $C_{3-9}$ , o alquinileno de  $C_{3-9}$ , cada uno que contiene opcionalmente uno a tres  
heteroátomos en la cadena, seleccionados independientemente de  
20 O, N, y S; y

cada k es independientemente un entero de 1 o 2;

en donde cada alquilo, alquileno, alquenilo, alquenileno, alquinilo, alquinileno, arilo, cicloalquilo, cicloalquileno, heterociclilo, y heteroarilo está substituido opcionalmente con  
25 uno o mas grupos, cada uno seleccionado independientemente de ciano, halo, o nitro; alquilo de  $C_{1-6}$ , alquenilo de  $C_{2-6}$ , alquinilo de  $C_{2-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo de  $C_{6-14}$ , heteroarilo, o heterociclilo, cada uno substituido  
opcionalmente con uno o más, en una modalidad, uno, dos, tres,  
30 o cuatro, substituyentes Q; o  $-C(O)R^a$ ,

$-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^bR^c$ ,  $-C(NR^a)NR^bR^c$ ,  $-OR^a$ ,  $-OC(O)R^a$ ,  $-OC(O)OR^a$ ,  
 $-OC(O)NR^bR^c$ ,  $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ ,  $-OS(O)R^a$ ,  $-OS(O)_2R^a$ ,  $-OS(O)NR^bR^c$ ,  
 $-OS(O)_2NR^bR^c$ ,  $-NR^bR^c$ ,  $-NR^aC(O)R^b$ ,  $-NR^aC(O)OR^b$ ,  $-NR^aC(O)NR^bR^c$ ,  
 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ ,  $-NR^aS(O)R^b$ ,  $-NR^aS(O)_2R^b$ ,  $-NR^aS(O)NR^bR^c$ ,  
5  $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(O)R^b$ , o  $-S(O)_2R^b$ ; en donde cada  $R^a$ ,  $R^b$ ,  
 $R^c$ , y  $R^d$  es independientemente hidrógeno; alquilo de  $C_{1-6}$   
alquenilo de  $C_{2-6}$ , alquinilo de  $C_{2-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo  
de  $C_{6-14}$ , heteroarilo, o heterociclilo, cada uno substituido  
opcionalmente con uno o más, en una modalidad, uno, dos, tres,  
10 o cuatro, substituyentes Q; o  $R^b$  y  $R^c$  junto con el átomo de N al  
cual se unen forman heterociclilo, substituido opcionalmente  
con uno o más, en una modalidad, uno, dos, tres, o cuatro,  
substituyentes Q;

en donde cada Q se selecciona independientemente del  
15 grupo que consiste de ciano, halo, o nitro; alquilo de  $C_{1-6}$   
alquenilo de  $C_{2-6}$ , alquinilo de  $C_{2-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo  
de  $C_{6-14}$ , heteroarilo, o heterociclilo; o  $-C(O)R^e$ ,  
 $-C(O)OR^e$ ,  $-C(O)NR^fR^g$ ,  $-C(NR^e)NR^fR^g$ ,  $-OR^e$ ,  $-OC(O)R^e$ ,  $-OC(O)OR^e$ ,  
 $-OC(O)NR^fR^g$ ,  $-OC(=NR^e)NR^fR^g$ ,  $-OS(O)R^e$ ,  $-OS(O)_2R^e$ ,  $-OS(O)NR^fR^g$ ,  
20  $-OS(O)_2NR^fR^g$ ,  $-NR^fR^g$ ,  $-NR^eC(O)R^f$ ,  $-NR^eC(O)OR^f$ ,  $-NR^eC(O)NR^fR^g$ ,  
 $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$ ,  $-NR^eS(O)R^f$ ,  $-NR^eS(O)_2R^f$ ,  $-NR^eS(O)NR^fR^g$ ,  
 $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$ ,  $-SR^e$ ,  $-S(O)R^e$ , o  $-S(O)_2R^e$ ; en donde cada  $R^e$ ,  $R^f$ ,  
 $R^g$ , y  $R^h$  es independientemente hidrógeno; alquilo de  $C_{1-6}$   
alquenilo de  $C_{2-6}$ , alquinilo de  $C_{2-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo  
25 de  $C_{6-14}$ , heteroarilo, o heterociclilo; o  $R^f$  y  $R^g$  junto con el  
átomo de N al cual se unen forman heterociclilo.

También se proporcionan aquí composiciones farmacéuticas  
que comprenden un compuesto descrito aquí, por ejemplo, un  
compuesto de la fórmula I, que incluye un enantiómero  
30 individual, una mezcla racémica, o una mezcla de diastereómeros

del mismo; o una sal, solvato o profármaco del mismo, aceptable farmacéuticamente; en combinación con uno o más excipientes o portadores aceptables.

Además se proporciona aquí un método para tratar o  
5 prevenir una infección por HCV, el cual comprende administrar a un sujeto una cantidad efectiva terapéuticamente de un compuesto descrito aquí, por ejemplo, un compuesto de fórmula I, que incluye un enantiómero individual, una mezcla racémica, o una mezcla de diastereómeros del mismo; o una sal, solvato, o  
10 profármaco del mismo, aceptable farmacéuticamente.

Adicionalmente, aquí se proporciona un método para tratar, prevenir o aliviar uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno del hígado asociado con una infección por HCV, que comprende administrar a un sujeto una cantidad efectiva  
15 terapéuticamente de un compuesto descrito aquí, por ejemplo, un compuesto de Fórmula I, incluyendo un enantiómero individual, una mezcla racémica, o una mezcla de diastereómeros del mismo; o una sal, solvato, o profármaco del mismo, aceptable farmacéuticamente.

Aquí se proporciona un método para inhibir la replicación de un virus en hospederos, el cual comprende administrar al  
20 hospedero una cantidad efectiva terapéuticamente de un compuesto descrito aquí, por ejemplo, un compuesto de Fórmula I, incluyendo un enantiómero individual, una mezcla racémica, o  
25 una mezcla de diastereómeros del mismo; o una sal, solvato, o profármaco del mismo, aceptable farmacéuticamente.

Aquí se proporciona un método para inhibir la actividad de una serina proteasa, el cual comprende poner en contacto la serina proteasa con un compuesto descrito aquí, por ejemplo, un  
30 compuesto de Fórmula I, incluyendo un enantiómero individua,

una mezcla racémica, o una mezcla de diastereómeros del mismo; o una sal, solvato, o profármaco del mismo aceptable farmacéuticamente.

### Descripción Detallada de la Invención

5 Para facilitar el entendimiento de la descripción establecida aquí, un número de términos se definen a continuación.

Por lo general, la nomenclatura usada aquí y los procedimientos de la química orgánica, la química medicinal, y  
10 la farmacología descritas aquí son aquellos bien conocidos y empleados comúnmente en la técnica. A menos que se defina de otra manera, todos términos científicos usados aquí tienen por lo general el mismo significado que se entiende comúnmente por una persona con experiencia ordinaria en la técnica a la cual  
15 pertenece la descripción. En el caso de que haya una pluralidad de definiciones para un término usado aquí, aquellos en esta sección prevalecen, a menos que se establezca de otra manera.

El término "sujeto" o "individuo" se refiere a un animal, incluyendo, pero no limitados a, un primate (por ejemplo,  
20 humano), vaca, oveja, cabra, caballo, perro, gato, conejo, rata, o ratón. Los términos "sujeto" o "individuo" y "paciente" se usan aquí de manera intercambiable en referencia, por ejemplo, a un sujeto mamífero, tal como y sujeto humano.

El término "hospedero" se requiere a un organismo  
25 unicelular o multicelular en el cual se puede replicar un virus, incluyendo, pero no limitados a, celular, líneas celulares, y animales, tales como humanos.

Los términos "tratar", "tratado" y "tratamiento" están hechos para incluir aliviar o abrogar un trastorno, enfermedad,  
30 o condición, o uno o más de los síntomas asociados con el

trastorno, la enfermedad, o la condición, o aliviar o erradicar la(s) causa(s) del trastorno, la enfermedad, o la condición en si.

Los términos "prevenir", y "prevención" están hechos para incluir un método para retardar y/o imposibilitar el ataque de un trastorno, enfermedad, o condición, y/o sus síntomas acompañantes; impedir que un sujeto adquiriera una enfermedad; o reducir el riesgo de un sujeto para adquirir un trastorno, enfermedad, o condición.

El término "cantidad efectiva terapéuticamente" está hecho para incluir la cantidad de un compuesto que, cuando se administra, es suficiente para evitar el desarrollo de, o aliviar en algún grado, uno o más de los síntomas de la enfermedad, trastorno, o condición que se está tratando. El término "cantidad efectiva terapéuticamente" también se refiere a la cantidad de un compuesto que es suficiente para provocar la respuesta biológica o médica de células, tejidos, sistemas, animales, o humanos, la cual se busca por un investigador, veterinario, doctor en medicina, o clínico.

El término "IC<sub>50</sub>" se refiere a una cantidad, concentración, o dosis de un compuesto, que se requiere para el 50% de inhibición de una respuesta máxima en un ensayo que mide tal respuesta.

El término "portador aceptable farmacéuticamente", "excipiente aceptable farmacéuticamente", "portador aceptable fisiológicamente", o "excipiente aceptable fisiológicamente", se refiere a un material, composición, o vehículo aceptable farmacéuticamente, tal como un líquido, relleno sólido, diluyente, excipiente, solvente, o material de encapsulación. En una modalidad, cada componente es "aceptable

11

farmacéuticamente" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de una formulación farmacéutica, y adecuado para usarse en contacto con células, tejidos, y órganos de humanos y animales, sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alergia, inmunogenicidad, y otros problemas o complicaciones, proporcionales a una relación beneficio/riesgo. Véase, Lippincott Williams y Wilkins: Philadelphia, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5ta Edición, Rowe et al., Eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005; y Handbook of Pharmaceutical Additives, 3ra Edición, Ash and Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2004.

El término "alrededor de" o "aproximadamente" significa un error aceptable para un valor particular cuando se determina por una persona con experiencia ordinaria en la técnica, el cual depende en parte de cómo se mide o se determina el valor. En ciertas modalidades, el término "alrededor de" o "aproximadamente" significa dentro de 1, 2, 3, o 4 desviaciones estándar. En ciertas modalidades, el término "alrededor de" o "aproximadamente" significa dentro del 50%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5%, o 0.05% de un valor o rango dado.

Los términos "ingrediente activo" y "sustancia activa" se refiere a un compuesto, el cual se administra, solo o en combinación, con uno o más excipientes aceptables farmacéuticamente, a un sujeto, para tratar, prevenir, o aliviar uno o más síntomas de una condición, trastorno, o enfermedad. Como se usa aquí, el "ingrediente activo" y la "sustancia activa" pueden ser un isómero activo ópticamente de

un compuesto descrito aquí.

Los términos "fármaco", "agente terapéutico" y "agente quimioterapéutico" se refieren a un compuesto, o una composición farmacéutica del mismo, el cual se administra a un sujeto para tratar, prevenir, o aliviar uno o más síntomas de una condición, trastorno, o enfermedad.

El término "excipiente de control de liberación" se refiere a un excipiente cuya función primaria es modificar la duración o el lugar de liberación de una sustancia activa desde una forma de dosificación, en comparación con una forma de dosificación convencional de liberación inmediata.

El término "excipiente no controlador de la liberación" se refiere a un excipiente cuya función primaria no incluye modificar la duración o el lugar de liberación de una sustancia desde una forma de dosificación en comparación con una forma de dosificación convencional de liberación inmediata.

El término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo saturado monovalente, lineal o ramificado, en donde el alquileo puede estar substituido opcionalmente como se describe aquí. El término "alquilo" también abarca los alquilos tanto lineales y ramificados, a menos que se especifique de otra manera. En ciertas modalidades, el alquilo es un radical hidrocarburo monovalente, saturado, lineal que tiene 1 a 20 ( $C_{1-20}$ ), 1 a 15 ( $C_{1-15}$ ), 1 a 10 ( $C_{1-10}$ ), o 1 a 6 ( $C_{1-6}$ ) átomos de carbono, o un radical hidrocarburo, monovalente, saturado, ramificado de 3 a 20 ( $C_{3-20}$ ), 3 a 15 ( $C_{3-15}$ ), 3 a 10 ( $C_{3-10}$ ), o 3 a 6 ( $C_{3-6}$ ) átomos de carbono. Como se usa aquí, los grupos alquilo de  $C_{1-6}$  lineal y de  $C_{3-6}$  ramificado también se conocen como "alquilo inferior". Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo (incluyendo todas

las formas isoméricas), n-propilo, isopropilo, butilo (incluyendo todas las formas isoméricas), n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo (incluyendo todas las formas isoméricas), y hexilo (incluyendo todas las formas isoméricas).

5 Por ejemplo, alquilo de  $C_{1-6}$  se refiere a un radical hidrocarburo, monovalente, saturado, lineal de 1 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarburo, monovalente, saturado, ramificado, de 3 a 6 átomos de carbono.

El término "alquileno" se refiere a un radical  
10 hidrocarburo divalente, saturado, lineal o ramificado, en donde el alquileno puede estar substituido opcionalmente como se describe aquí. El término "alquileno" abarca tanto alquileno lineal y ramificado, a menos que se especifique de otra manera. En ciertas modalidades, el alquileno es un radical hidrocarburo  
15 divalente, saturado, lineal que tiene 1 a 20 ( $C_{1-20}$ ), 1 a 15 ( $C_{1-15}$ ), o 1 a 10 ( $C_{1-10}$ ) o 1 a 6 ( $C_{1-6}$ ) átomos de carbono, o un radical hidrocarburo divalente, saturado, ramificado de 3 a 20 ( $C_{3-20}$ ), 3 a 15 ( $C_{3-15}$ ), 2 a 10 ( $C_{3-10}$ ), o 3 a 6 ( $C_{3-6}$ ) átomos de carbono. Como se usa aquí, los grupos alquileno de  $C_{1-6}$  lineal o  
20  $C_{3-6}$  ramificado también se conocen como "alquileno inferior". Los ejemplos de grupos alquileno incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, propileno (incluyendo todas las formas isoméricas), n-propileno, isopropileno, butileno (incluyendo todas las formas isoméricas), n-butileno, isobutileno, t-butileno, pentileno (incluyendo todas las formas isoméricas), y  
25 hexileno (incluyendo todas las formas isoméricas). Por ejemplo, alquileno de  $C_{1-6}$  se refiere a un radical hidrocarburo divalente, saturado, lineal, de 1 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarburo divalente, saturado, ramificado de 3 a 6  
30 átomos de carbono.

El término "alquenilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente, lineal o ramificado, el cual contiene uno o más, en una modalidad, uno a cinco, enlaces dobles carbono-carbono. El alquenilo puede estar substituido opcionalmente como se describe aquí. El término "alquenilo" también abarca radicales que tengan las configuraciones "cis" y "trans", o alternativamente las configuraciones "Z" y "E", como se apreciará por aquellas personas con experiencia ordinaria en la técnica. Como se usa aquí, el término "alquenilo" abarca tanto alquenilo lineal y ramificado, a menos que se especifique de otra manera. Por ejemplo, alquenilo de  $C_{2-6}$  se refiere a un radical hidrocarburo monovalente, insaturado, lineal de 2 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente, insaturado, ramificado de 3 a 6 átomos de carbono. En ciertas modalidades, el alquenilo es un radical hidrocarburo monovalente, lineal, de 2 a 20 ( $C_{2-20}$ ), 2 a 15 ( $C_{2-15}$ ), 2 a 10, ( $C_{2-10}$ ), o 2 a 6 ( $C_{2-6}$ ) átomos de carbono, o un radical hidrocarburo monovalente, ramificado de 3 a 20 ( $C_{3-20}$ ), 3 a 15 ( $C_{3-15}$ ), 3 a 19 ( $C_{3-19}$ ), o 3 a 6 ( $C_{3-6}$ ) átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo, propen-1-ilo, propen-2-ilo, alilo, butenilo y 4-metilbutenilo.

El término "alquenileno" se refiere a un radical hidrocarburo divalente, lineal o ramificado, el cual contiene uno o más, en una modalidad, uno a cinco, enlaces dobles carbono-carbono. El alquenileno puede estar substituido opcionalmente como se describe aquí. De manera similar, el término "alquenileno" también abarca los radicales que tienen las configuraciones "cis" y "trans", o alternativamente las configuraciones "E" y "Z". Como se usa aquí, el término

"alquenileno" abarca tanto alquenileno lineal y ramificado, a menos que se especifique de otra manera. Por ejemplo, alquenileno de  $C_{2-6}$  se refiere a un radical hidrocarburo divalente, insaturado, lineal de 2 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarburo divalente, insaturado, ramificado, de 3 a 6 átomos de carbono. En ciertas modalidades, el alquenileno es un radical hidrocarburo divalente, lineal de 2 a 20 ( $C_{2-20}$ ), 2 a 15 ( $C_{2-15}$ ), 2 a 10 ( $C_{2-10}$ ) o 2 a 6 ( $C_{2-6}$ ) átomos de carbono, o un radical hidrocarburo divalente, ramificado, de 3 a 20 ( $C_{3-20}$ ), 3 a 15 ( $C_{3-15}$ ), 3 a 10 ( $C_{3-10}$ ), o 3 a 6 ( $C_{3-6}$ ) átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquenileno incluyen, pero no se limitan a, etenileno, alileno, propenileno, butenileno, y 4-metilbutenileno.

El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente, lineal o ramificado, el cual contiene uno o más, en una modalidad, uno a cinco enlaces triples carbono-carbono. El alquinilo puede estar substituido opcionalmente como se describe aquí. El término "alquinilo" también abarca tanto alquinilo lineal y ramificado, a menos que se especifique de otra manera. En ciertas modalidades, el alquinilo de un radical hidrocarburo monovalente, lineal, de 2 a 20 ( $C_{2-20}$ ), 2 a 15 ( $C_{2-15}$ ), 2 a 10 ( $C_{2-10}$ ), o 2 a 6 ( $C_{2-6}$ ) átomos de carbono, o un radical hidrocarburo monovalente, ramificado, de 3 a 20 ( $C_{3-20}$ ), 3 a 15 ( $C_{3-15}$ ), 3 a 10 ( $C_{3-10}$ ), o 3 a 6 ( $C_{3-6}$ ) átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero no se limitan a, etinilo ( $-C\equiv CH$ ) y propargilo ( $-CH_2C\equiv CH$ ). Por ejemplo, alquinilo de  $C_{2-6}$  se refiere a un radical hidrocarburo monovalente, insaturado, lineal de 2 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente, insaturado, ramificado de 3 a 6 átomos de carbono.

El término "alquinileno" se refiere a un radical hidrocarburo divalente, lineal o ramificado, el cual contiene uno o más, en una modalidad, uno a cinco, enlaces triples carbono-carbono. El alquileno puede estar substituido  
5 opcionalmente como se describe aquí. El término "alquinileno" también abarca tanto alquinileno línea y ramificado, a menos que se especifique de otra manera. En ciertas modalidades, el alquinileno es un radical hidrocarburo divalente, lineal de 2 a 20 ( $C_{2-20}$ ), 2 a 15 ( $C_{2-15}$ ), 2 a 10 ( $C_{2-10}$ ), o 2 a 6 ( $C_{2-6}$ ) átomos de  
10 carbono, o un radical hidrocarburo divalente, ramificado de 3 a 20 ( $C_{3-20}$ ), 3 a 15 ( $C_{3-15}$ ), 3 a 10 ( $C_{3-10}$ ), o 3 a 6 ( $C_{3-6}$ ) átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquileno incluyen, pero no se limitan a etinileno ( $-C\equiv C-$ ) y propargileno ( $-CH_2C\equiv C-$ ). Por ejemplo, alquinileno de  $C_{2-6}$  se refiere a un radical  
15 hidrocarburo divalente, insaturado, lineal de 2 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarburo divalente, insaturado, ramificado, de 3 a 6 átomos de carbono.

El término "cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente, con puente y/o sin puente, saturado, cíclico, el cual puede estar substituido opcionalmente como se  
20 describe aquí. En ciertas modalidades, el cicloalquilo tiene desde 3 a 20 ( $C_{3-20}$ ), de 3 a 15 ( $C_{3-15}$ ), de 3 a 10 ( $C_{3-10}$ ) o de 3 a 7 ( $C_{3-7}$ ) átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, 25 ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, decalinilo, y adamantilo.

El término "cicloalquileno" se refiere a un radical hidrocarburo divalente, con puente y/o sin puente, saturado, cíclico el cual puede estar substituido opcionalmente como se  
30 describe aquí. En ciertas modalidades, el cicloalquileno tiene

de 3 as 20 ( $C_{3-20}$ ), de 3 a 15 ( $C_{3-15}$ ), de 3 a 10 ( $C_{3-10}$ ), o de 3 a 7 ( $C_{3-7}$ ) átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquileno incluyen, pero no se limitan a, ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno, ciclohexileno, cicloheptileno, 5 decalinileno, y adamantileno.

El término "arilo" se refiere a un grupo aromático monocíclico y/o a un grupo aromático monovalente, multicíclico, que contiene al menos un anillo hidrocarbúrico aromático. En ciertas modalidades, el arilo tiene desde 6 a 20 ( $C_{6-20}$ ), de 6 a 10 15 ( $C_{6-15}$ ), o de 6 a 10 ( $C_{6-10}$ ) átomos en el anillo. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, fluorenilo, azulenilo, antrilo, fenantrilo, pirenilo, bifenilo, y terfenilo. Arilo también se refiere a anillos de carbonos bicíclicos o tricíclicos, donde uno de los anillos es 15 aromático y los otros de los cuales pueden ser saturados, insaturados parcialmente, o aromáticos, por ejemplo, dihidronaftilo, indenilo, indanilo, o tetrahidronaftilo (tetralinilo). En ciertas modalidades, el arilo también puede estar substituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q 20 como se describen aquí.

El término "arileno" se refiere a un grupo aromático divalente, monocíclico y/o multicíclico, que contiene al menos un anillo hidrocarburo aromático. En ciertas modalidades, el arileno tiene desde 6 a 20 ( $C_{6-20}$ ), de 6 a 15 ( $C_{6-15}$ ), o de 6 a 10 25 ( $C_{6-10}$ ) átomos en el anillo. Los ejemplos de grupos arileno incluyen, pero no se limitan a, fenileno, naftileno, fluorenileno, azulenileno, antrileno, fenantrileno, pirenileno, bifenileno, y terfenileno. Arileno también se refiere a anillos de carbonos bicíclicos o tricíclicos, donde uno de los anillos 30 es aromático y los otros de los cuales pueden ser saturados,

insaturados o aromáticos, por ejemplo, dihidronaftileno, indenileno, indanileno, o tetrahidro-naftileno (tetralinilo). En ciertas modalidades, el arileno también puede estar sustituido opcionalmente como se describe aquí.

5 El término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático monocíclico y/o un grupo aromático multicíclico que contiene al menos un anillo aromático, en donde al menos un anillo aromático contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de O, Se, y N. cada anillo de un grupo

10 heteroarilo puede contener uno o dos átomos de O, uno dos átomos de S, y uno a cuatro átomos de N, siempre que el número total de heteroátomos en cada anillo sea de cuatro o menos y cada anillo contenga al menos un átomo de carbono. En ciertas modalidades, el heteroarilo tiene desde 5 a 20, de 5 a 15, o de

15 5 a 10 átomos en el anillo. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, y triazinilo.

20 Los ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinilino, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopirano, indolizino, benzofuranilo, isobenzofuranilo, cloromono, coumarino, cinolino, quinoxalino, indazolilo, purino,

25 pirrolopiridinilo, furopiridinilo, tienopiridinilo, dihidroisoindolilo, y tetrahidroquinolino. Los ejemplos de grupos heteroarilo tricíclicos incluyen, pero no se limitan a, carbazolilo, bencindolilo, fenantrolino, acridino, fenantridinilo, y xantenilo. En ciertas modalidades, el

30

19

heteroarilo también puede estar substituido con uno o más substituyentes Q, como se describen aquí.

El término "heterociclilo" o "heterocíclico" se refiere a un sistema de anillo monocíclico, no aromático y/o un sistema de anillo multicíclico que contiene al menos un anillo no aromático, en donde uno o más de los átomos del anillo o aromático son heteroátomos seleccionados independientemente de O, S, o N; y el resto de los átomos del anillo son átomos de carbono. En ciertas modalidades, el grupo heterociclilo o heterocíclico tiene desde 3 a 20, de 3 a 15, de 3 a 10, de 3 a 8, de 4 a 7, o de 5 a 6 átomos en el anillo. En ciertas modalidades, el heterociclilo es un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico, o tetracíclico, el cual puede incluir un sistema de anillos fusionados o con puente, y en el cual, los átomos de nitrógeno y de azufre pueden estar oxidados opcionalmente, los átomos de nitrógeno pueden estar cuaternizados opcionalmente, y algunos anillos pueden estar saturados parcialmente o completamente, o son aromáticos. El heterociclilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono lo cual resulta en la creación de un compuesto estable. Los ejemplos de tales radicales heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, acridinilo, azepinilo, bencimidazolilo, bencindolilo, benzoisoxazolilo, bencisoxazinilo, benzodioxanilo, benzodioxolilo, benzofuranonilo, benzofuranilo, benzonaftofuranilo, benzopiranonilo, benzopiranilo, benztetrahidrofuranilo, benztetrahidrotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, benzotiopiranilo, benzoxazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, p-carbolinilo, carbazolilo,

cromanilo, cromonilo, cinolinilo, coumarinilo,  
decahidroisoquinolinilo, dibenzofuranilo,  
dihidrobencisotiazinilo, dihidrobencisoxazinilo, dihidrofurilo,  
dihidropiranilo, dioxolanilo, dihidropirazinilo,  
5 dihidropiridinilo, dihidropirazolilo, dihidropirimidinilo,  
dihidropirrolilo, dioxolanilo, 1,4-ditiano, furanonilo,  
furanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo,  
imidazopiridinilo, imidazotiazolilo, indazolilo, indolinilo,  
indolizínilo, indolilo, isobenzotetrahidrofuranilo,  
10 isobenzotetrahidrotienilo, isobenzotienilo, isocromanilo,  
isocoumarinilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo,  
isotiazolidinilo, isotiazolilo, isoxazolidinilo, isoxazolilo,  
morfolinilo, naftiridinilo, octahidroindolilo,  
octahidroisoindolilo, oxadiazolilo, oxazolidinonilo,  
15 oxazolidinilo, oxazolopiridinilo, oxazolilo, oxiranilo,  
perimidinilo, fenantridinilo, fenatrolinilo, fenarsazinilo,  
fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo,  
piperazinilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pteridinilo,  
purinilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolilo, piridazinilo,  
20 piridinilo, piridopiridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo,  
pirrolinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo,  
quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofurilo,  
tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo,  
tetrahidropiranilo, tetrahidrotienilo, tetrazolilo,  
25 tiadiazolopirimidinilo, tiadiazolilo, tiamorfolinilo,  
tiazolidinilo, tiazolilo, tienilo, triazinilo, triazolilo, y  
1,3,5-tritiano. En ciertas modalidades, el heterocíclico  
también puede estar substituido opcionalmente con uno o  
márgenes sustituyentes Q, como se describen aquí.

30 El término "alcoxi" se refiere a un radical -OR, en donde

R es, por ejemplo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo, cada uno como se define aquí. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, n-propoxi, 2-propoxi, n-butoxi, isobutoxi, ter-butoxi, ciclohexiloxi, fenoxi, benzoxi, y 2-naftiloxi. En ciertas modalidades, el alcoxi puede estar sustituido opcionalmente como se describe aquí.

El término "acilo" se refiere a un radical -C(O)R, en donde R, es por ejemplo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo, cada uno como se define aquí. los ejemplos de grupos acilo incluyen, pero no se limitan a, acetilo, propionilo, butanoilo, isobutanoilo, pentanoilo, hexanoilo, heptanoilo, octanoilo, nonanoilo, decanoilo, dodecanoilo, tetradecanoilo, hexadecanoilo, octadecanoilo, eicosanoilo, docosanoilo, miristoleoilo, palmitoleoilo, oleoilo, linoleoilo, araquidonoilo, benzoilo, piridinilcarbonilo, y furoilo. En ciertas modalidades, el acilo puede estar sustituido opcionalmente como se describe aquí.

El término "halógeno", "haluro", o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo, y/o yodo.

El término "sustituido opcionalmente" quiere decir que un grupo, tal como un grupo alquilo, alqueno, alquino, alquilenilo, alquino, alquilenilo, cicloalquilo, cicloalquilenilo, arilo, arilenilo, heteroarilo, heterociclilo, alcoxi, o acilo, puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de, por ejemplo, alquilo, alquilenilo, alqueno, alquilenilo, alquino, alquilenilo, cicloalquilo, cicloalquilenilo, arilo arilenilo, heteroarilo, o heterociclilo, cada uno sustituido

opcionalmente con uno o más, en una modalidad, uno dos tres, o cuatro sustituyentes Q, halo ciano (-CN), nitro (-NO<sub>2</sub>), -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -C(NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OR<sup>a</sup>, -OC(O)R<sup>a</sup>, -OC(O)OR<sup>a</sup>, -OC(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>,  
 5 -OC(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OS(O)R<sup>a</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -OS(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>d</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, o -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>R<sup>c</sup>; en donde cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, y R<sup>d</sup> es independientemente hidrógeno; alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>,  
 10 arilo de C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, o heterociclilo, cada uno substituido opcionalmente con uno o más, en una modalidad, uno, dos, tres, o cuatro, substituyentes Q; o R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> junto con el átomo de N al cual se unen forman heterociclilo, substituido opcionalmente con uno o más, en una modalidad, uno, dos, tres,  
 15 o cuatro, substituyentes Q. Como se usa aquí, todos los grupos que pueden estar substituidos, están "substituidos opcionalmente" a menos que se especifique de otra manera.

En una modalidad, cada Q se selecciona independientemente del grupo que consiste de ciano, halo, y nitro; alquilo de C<sub>1-6</sub>,  
 20 alquenilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, arilo de C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, y heterociclilo; y -C(O)R<sup>e</sup>, -C(O)OR<sup>e</sup>, -C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(NR<sup>e</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -OR<sup>e</sup>, -OC(O)R<sup>e</sup>, -OC(O)OR<sup>e</sup>, -OC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -OC(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -OS(O)R<sup>e</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -OS(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>,  
 25 -NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)OR<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>e</sup>C(=NR<sup>h</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>e</sup>S(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>S(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -SR<sup>e</sup>, -S(O)R<sup>e</sup>, y -S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>; en donde cada R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup>, y R<sup>h</sup> es independientemente hidrógeno; alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, arilo de C<sub>6-14</sub>,  
 30 heteroarilo, o heterociclilo; o R<sup>f</sup> y R<sup>g</sup> junto con el átomo de N

al cual se unen forman heterociclilo.

En ciertas modalidades, "activo ópticamente" y "activo enantioméricamente" se refieren a una colección de moléculas, las cuales tienen un exceso enantiomérico de no menos de  
5 aproximadamente 50%, no menos de aproximadamente 70%, no menos de aproximadamente 80%, no menos de aproximadamente 90%, no menos de aproximadamente 91 %, no menos de aproximadamente 92%, no menos de aproximadamente 93%, no menos de aproximadamente 94%, no menos de aproximadamente 95%, no menos de  
10 aproximadamente 96%, no menos de aproximadamente 97%, no menos de aproximadamente 98%, no menos de aproximadamente 99%, no menos de aproximadamente 99.5%, o no menos de aproximadamente 99.8%. En ciertas modalidades, el compuesto comprende aproximadamente 95% o más del enantiómero deseado y  
15 aproximadamente 5% o menos el enantiómero preferido con base en el peso total del racemato en cuestión.

Para describir un compuesto activo ópticamente, se usan los prefijos R y S para denotar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su centro(s) quiral(es). Los símbolos (+)  
20 y (-) se usan para denotar la rotación óptica del compuesto, es decir, la dirección en la cual se gira el plano de la luz polarizada por el compuesto activo ópticamente. El prefijo (-) indica que el compuesto es levo-rotatorio, es decir, que el compuesto gira el plano de la luz polarizada a la izquierda o  
25 en el sentido contrario al movimiento de las manecillas del reloj. El prefijo (+) indica que el compuesto es dextro-rotatorio, es decir, el compuesto hace girar el plano de la luz polarizada a la derecha, o en el sentido del movimiento de las manecillas del reloj. Sin embargo, el signo de la rotación  
30 óptica (+) y (-), no se relaciona con la configuración absoluta

de la molécula, R y S.

El término "solvato" se refiere a un compuesto proporcionado aquí o una sal del mismo, el cual incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un  
5 solvente enlazado por fuerzas intermoleculares no covalentes. Cuando el solvato es agua, el solvato es un hidrato.

### Compuestos

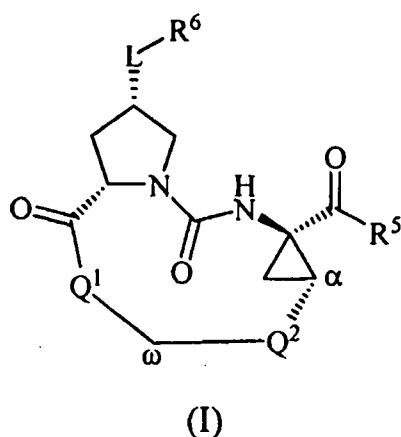
El HCV tiene un genoma de ARN de hebra simple que tiene aproximadamente 9.6 kb de longitud, que codifica una  
10 poliproteína larga que tiene aproximadamente 3010 aminoácidos. Esta poliproteína precursora se procesa entonces en un rango de proteínas estructurales, que incluyen la proteína de núcleo, C, y las glicoproteínas de envoltura, E1 y E2; y las proteínas no estructurales, incluyendo NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, y NS5B,  
15 mediante las peptidasas de señalización del hospedero y dos proteasas virales, NS2-3 y NS3. La proteína NS3 contiene un dominio de proteasa serina similar a tripsina en su N-terminal, en tanto que su dominio C-terminal tiene actividad de helicasa. Debido a su papel en la replicación viral, la serina proteasa  
20 de HCV NS3 ha sido demandada como un fármaco objetivo para desarrollar una nueva terapia anticuerpo-HCV.

Los inhibidores de la proteasa de HCV NS3 que han sido reportados incluyen los péptidos y miméticos de péptido lineales y cíclicos, y moléculas no peptídicas (Llinàs-Brunet  
25 et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998, 8, 17 13- 17 18; Steinkühler et al., Biochemistry 1998, 37, 8899-8905; Patentes Norteamericanas Nos.: 5,538,865; 5,990,276; 6,143,715; 6,265,380; 6,323,180; 6,329,379; 6,410,531; 6,420,380; 6,534,523; 6,608,027; 6,642,204; 6,653,295; 6,727,366; 6,838,475; 6,846,802; 6,867,185;  
30 6,869,964; 6,872,805; 6,878,722; 6,908,901; 6,911,428; 6,995,174;

7,012,066; 7,041,698; 7,091,184; 7,169,760; 7,176,208; 7,208,600;  
Publicaciones de Solicitudes de Patente Norteamericanas Nos.:  
2002/0016294, 2002/0016442; 2002/0032175; 2002/0037998; 2004/0229777;  
2005/0090450; 2005/0153877; 2005/176648; 2006/0046956; 2007/0021330;  
5 2007/0021351; 2007/0049536; 2007/0054842; 2007/0060510; 2007/0060565;  
2007/0072809; 2007/0078081; 2007/0078122; 2007/0093414; 2007/0093430;  
2007/0099825; 2007/0099929; 2007/0105781; WO 98/17679; WO 98/22496; WO  
99/07734; WO 00/09543; WO 00/59929; WO 02/08187; WO 02/08251; WO  
02/08256; WO 02/08198; WO 02/48116; WO 02/48157; WO 02/48172; WO  
10 02/60926; WO 03/53349; WO 03/64416; WO 03/64455; WO 03/64456; WO  
03/66103; WO 03/99274; WO 03/99316; WO 2004/032827; WO 2004/043339; WO  
2005/037214; WO 2005/037860; WO 2006/000085; WO 2006/119061; WO  
2006/122188; WO 2007/001406; WO 2007/014925; WO 2007/014926; WO  
2007/015824, y WO 2007/056120). Sin embargo, la citación de  
15 cualquier referencia de este documento no es una admisión de  
que tal referencia sea la técnica previa para la presente  
descripción.

Aquí se proporcionan compuestos los cuales son útiles para el  
tratamiento de infecciones por HCV, los cuales, en una modalidad, pueden  
20 tener actividad como inhibidores de serina proteasa de HCV. También se  
proporcionan aquí composiciones farmacéuticas que comprenden los  
compuestos, métodos para la preparación de los compuestos, y métodos para  
el uso de los compuestos para el tratamiento de infecciones por HCV en  
hospederos en necesidad del tratamiento.

25 En una modalidad, aquí se proporciona un compuesto de la  
Fórmula I:



o un enantiómero individual, una mezcla racémica, o una mezcla  
5 de diastereómeros del mismo; o una sal, solvato, o profármaco  
del mismo, aceptable farmacéuticamente; en donde:

$R^5$  es  $-OH$ ,  $-NR^8R^9$ ,  $-NHS(O)_2R^8$ ,  $-NHS(O)_2NR^8R^9$ ,  
 $-NHC(O)R^8$ ,  $-NHC(O)NR^8R^9$ ,  $-C(O)R^9$ , o  $-C(O)NR^8R^9$ ; en donde:

10 cada  $R^8$  es independientemente hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$   
alquenilo de  $C_{2-6}$ , alquinilo de  $C_{2-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo  
de  $C_{6-14}$ , heteroarilo, heterociclilo, alquil de  $C_{1-6}$ -  
cicloalquileno de  $C_{3-7}$ ,  $-CH_2NR^{8a}R^{8b}$ ,  $-CH(R^{8c})NR^{8a}R^{8b}$ ,  
 $-CHR^{8c}CHR^{8d}NR^{8a}R^{8b}$ , o  $-CH_2CR^{8c}R^{8d}R^{8a}R^{8b}$ , en donde:

15 cada  $R^{8a}$ ,  $R^{8c}$ , y  $R^{8d}$  es independientemente hidrógeno,  
alquilo de  $C_{1-6}$ , alquenilo de  $C_{2-6}$ , alquinilo de  $C_{2-6}$ ,  
cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo de  $C_{6-14}$ , heteroarilo, heterociclilo,  
o aril de  $C_{6-14}$ -alquileno de  $C_{1-6}$ ; y

20 cada  $R^{8b}$  es independientemente hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$ ,  
alquenilo de  $C_{2-6}$ , alquinilo de  $C_{2-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo  
de  $C_{6-14}$ , heteroarilo, heterociclilo,  $-S(O)_kR^{11}$ ,  
 $-S(O)_kNR^{11}R^{12}$ ,  $-C(O)R^{11}$ ,  $-C(O)OR^{11}$ ,  $-C(O)NR^{11}R^{12}$ , o  
 $-C(=NR^{13})NR^{11}R^{12}$ ; en donde cada  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ , y  $R^{13}$  es  
independientemente hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$ , alquenilo de  $C_{2-6}$ ,  
alquinilo de  $C_{2-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo de  $C_{6-14}$ ,  
25 heteroarilo, o heterociclilo; o  $R^{11}$  y  $R^{12}$  junto con el átomo de  
N al cual se unen forman heterociclilo; o

$R^{8a}$  y  $R^{8b}$  junto con el átomo de N al cual se unen forman  
heterociclilo; y

30 cada  $R^9$  es independientemente hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$ ,  
alquenilo de  $C_{2-6}$ , alquinilo de  $C_{2-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo

de C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, o heterociclilo; o

R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> junto con el átomo de N al cual se unen forman heterociclilo;

R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenilo de C<sub>2-6</sub>,  
5 alquinilo de C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, arilo de C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, o heterociclilo;

L es un enlace, alquilenilo de C<sub>1-6</sub>, cicloalquilenilo de C<sub>3-7</sub>, alquenilenilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilenilo de C<sub>2-6</sub>, X, o -(CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>)<sub>p</sub>X-; en donde o es un entero de 1, 2, ó 3; R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> son cada una  
10 independientemente hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, o alcoxi; y X es -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)O-, -C(O)NR<sup>14</sup>-, -NR<sup>14</sup>C(O)NR<sup>15</sup>-, -C(=NR<sup>14</sup>)NR<sup>15</sup>-, -NR<sup>14</sup>C(=NR<sup>15</sup>)NR<sup>16</sup>-, -NR<sup>14</sup>S(O)<sub>k</sub>NR<sup>15</sup>-, -S(O)<sub>k</sub>-, -S(O)<sub>k</sub>NR<sup>14</sup>-, -P(O)(OR<sup>14</sup>)-, o -OP(O)(OR<sup>14</sup>)-, donde cada  
15 R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, y R<sup>16</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, arilo de C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, o heterociclilo;

Q<sup>1</sup> es -O-, -N(R<sup>17</sup>)-, -C(R<sup>18</sup>R<sup>19</sup>)-, o -CR<sup>17</sup>(NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>)-; en donde:

cada R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo de  
20 C<sub>1-6</sub> alquenilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, arilo de C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, o heterociclilo; y

cada R<sup>19</sup> es independientemente -R<sup>20</sup>, -C(O)R<sup>20</sup>, -C(O)OR<sup>20</sup>, -C(O)NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, -C(=NR<sup>20</sup>)NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, o -S(O)<sub>k</sub>R<sup>20</sup>; donde cada R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, y R<sup>22</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> alquenilo de  
25 C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, arilo de C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, o heterociclilo; o R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> junto con el átomo de N al cual se unen forman heterociclilo; o

R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> junto con el ante de C o N al cual se unen forman cicloalquilo o heterociclilo;

30 Q<sup>2</sup> es alquilenilo de C<sub>3-9</sub>, alquenilenilo de C<sub>3-9</sub>, o alquinilenilo

de C<sub>3-9</sub>, cada uno que contiene uno a tres heteroátomos en la cadena, seleccionados independientemente de O, N, y S; y

cada k es independientemente un entero de 1 o 2;

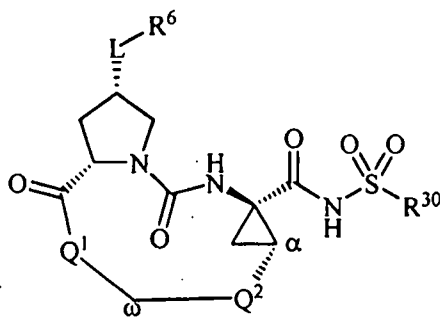
en donde cada alquilo, alquileno, alquenilo, alquenileno, alquinilo, alquinileno, arilo, cicloalquilo, cicloalquileno, heterociclilo, y heteroarilo está substituido opcionalmente con uno o mas grupos, cada uno seleccionado independientemente de ciano, halo, o nitro; alquilo de C<sub>1-6</sub> alquenilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, arilo de C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, o heterociclilo, cada uno substituido opcionalmente con uno o más, en una modalidad, uno, dos, tres, o cuatro, sustituyentes Q; o -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -C(NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OR<sup>a</sup>, -OC(O)R<sup>a</sup>, -OC(O)OR<sup>a</sup>, -OC(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OC(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OS(O)R<sup>a</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -OS(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>d</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, o -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>; en donde cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, y R<sup>d</sup> es independientemente hidrógeno; alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, arilo de C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, o heterociclilo, cada uno substituido opcionalmente con uno o más, en una modalidad, uno, dos, tres, o cuatro, sustituyentes Q; o R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> junto con el átomo de N al cual se unen forman heterociclilo, substituido opcionalmente con uno o más, en una modalidad, uno, dos, tres, o cuatro, sustituyentes Q;

en donde cada Q se selecciona independientemente del grupo que consiste de ciano, halo, o nitro; alquilo de C<sub>1-6</sub> alquenilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, arilo de C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, o heterociclilo; o -C(O)R<sup>e</sup>, -C(O)OR<sup>e</sup>, -C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(NR<sup>e</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -OR<sup>e</sup>, -OC(O)R<sup>e</sup>, -OC(O)OR<sup>e</sup>,

129

$-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{OC}(=\text{NR}^c)\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^e$ ,  $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^e$ ,  $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  
 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ ,  $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{OR}^f$ ,  $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  
 $-\text{NR}^e\text{C}(=\text{NR}^h)\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})\text{R}^f$ ,  $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_2\text{R}^f$ ,  $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  
 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{SR}^e$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^e$ , o  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^e$ ; en donde cada  $\text{R}^e$ ,  $\text{R}^f$ ,  
 5  $\text{R}^g$ , y  $\text{R}^h$  es independientemente hidrógeno; alquilo de  $\text{C}_{1-6}$   
 alqueno de  $\text{C}_{2-6}$ , alquino de  $\text{C}_{2-6}$ , cicloalquilo de  $\text{C}_{3-7}$ , arilo  
 de  $\text{C}_{6-14}$ , heteroarilo, o heterociclilo; o  $\text{R}^f$  y  $\text{R}^g$  junto con el  
 átomo de N al cual se unen forman heterociclilo.

En aun otra modalidad, el compuesto de Fórmula I tiene la  
 10 estructura de la Fórmula II:



(II)

en donde:

$\text{R}^6$ , L,  $\text{Q}^1$ , y  $\text{Q}^2$  son cada una como se define aquí; y

$\text{R}^{30}$  es hidrógeno; alquilo de  $\text{C}_{1-6}$ , alqueno de  $\text{C}_{2-6}$ ,  
 alquino de  $\text{C}_{2-6}$ , cicloalquilo de  $\text{C}_{3-7}$ , arilo de  $\text{C}_{6-14}$ ,  
 20 heteroarilo, heterociclilo, o alquil de  $\text{C}_{1-6}$ -cicloalquilo de  
 $\text{C}_{3-7}$ , cada uno substituido opcionalmente con uno o más  
 substituyentes Q; o  $-\text{CH}_2\text{NR}^{30a}\text{R}^{30b}$ ,  $-\text{CHR}^{30c}\text{NR}^{30a}\text{R}^{30b}$ ,  
 $-\text{CHR}^{30c}\text{CHR}^{30d}\text{NR}^{30a}\text{R}^{30b}$ , o  $-\text{CH}_2\text{CR}^{30c}\text{R}^{30d}\text{NR}^{30a}\text{R}^{30b}$ , en donde:

cada  $\text{R}^{30a}$ ,  $\text{R}^{30c}$ ; y  $\text{R}^{30d}$  es independientemente hidrógeno;  
 25 alquilo de  $\text{C}_{1-6}$ , alqueno de  $\text{C}_{2-6}$ , alquino de  $\text{C}_{2-6}$ ,  
 cicloalquilo de  $\text{C}_{3-7}$ , arilo de  $\text{C}_{6-14}$ , heteroarilo, heterociclilo,  
 o arilo de  $\text{C}_{6-14}$ -alquilo de  $\text{C}_{1-6}$ , cada uno substituido  
 opcionalmente con uno o más substituyentes Q; y

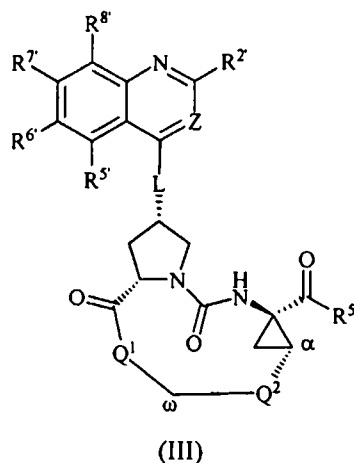
cada  $\text{R}^{30b}$  es independientemente hidrógeno; alquilo de  $\text{C}_{1-6}$ ,  
 30 alqueno de  $\text{C}_{2-6}$ , alquino de  $\text{C}_{2-6}$ , cicloalquilo de  $\text{C}_{3-7}$ , arilo

de C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, o heterociclilo, cada uno substituido  
opcionalmente con uno o más substituyentes Q;  
-S(O)<sub>k</sub>R<sup>11</sup>, -S(O)<sub>k</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(O)R<sup>11</sup>, -C(O)OR<sup>11</sup>, -C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, o  
-C(=NR<sup>13</sup>)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>; en donde cada R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, y R<sup>13</sup> es  
5 independientemente hidrógeno; alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenilo de C<sub>2-6</sub>,  
alquinilo de C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, arilo de C<sub>6-14</sub>,  
heteroarilo, o heterociclilo, cada uno substituido opcionalmente  
con uno o más substituyentes Q; o

R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> junto con el átomo de N al cual se unen forman  
10 heterociclilo, substituido opcionalmente con uno o más  
substituyentes Q; o

R<sup>30a</sup> y R<sup>30b</sup> junto con el átomo de N al cual se unen forman  
heterociclilo o heteroarilo, cada uno substituido opcionalmente  
con uno o más substituyentes Q.

15 En aun otra modalidad, el compuesto de Fórmula I tiene la  
estructura de la Fórmula III:



en donde:

25 R<sup>5</sup>, L, Q<sup>1</sup>, y Q<sup>2</sup> son cada una como se definen aquí; y

Z es CR<sup>3'</sup> o N;

R<sup>2'</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>5'</sup>, R<sup>6'</sup>, R<sup>7'</sup>, y R<sup>8'</sup> son cada una  
independientemente:

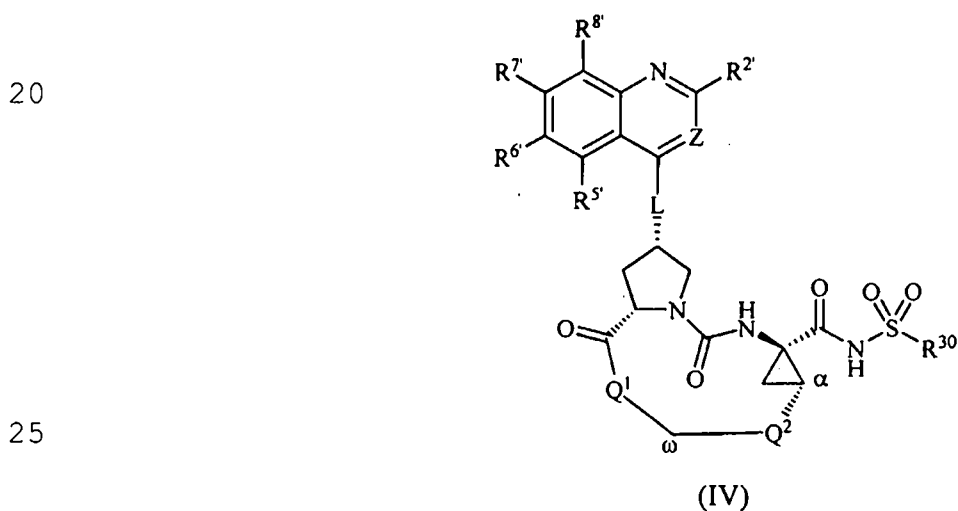
hidrógeno, halo, ciano, trifluorometilo, o nitro;

30 alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub>,

cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, arilo de C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, o heterociclilo, cada uno substituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen aquí; o

5 -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -C(NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OR<sup>a</sup>,  
 -OC(O)R<sup>a</sup>, -OC(O)OR<sup>a</sup>, -OC(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OC(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OS(O)R<sup>a</sup>,  
 -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -OS(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>,  
 -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>d</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>b</sup>,  
 -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, o  
 10 -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>; en donde cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, y R<sup>d</sup> es independientemente  
 hidrógeno; alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub>,  
 cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, arilo de C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, o  
 heterociclilo, cada uno substituido opcionalmente con uno o más  
 substituyentes Q como se describen aquí; o R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> junto con el  
 átomo de N al cual se unen forman heterociclilo, substituido  
 15 opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen  
 aquí.

En aun otra modalidad, el compuesto de Fórmula I tiene la estructura de la Fórmula IV:

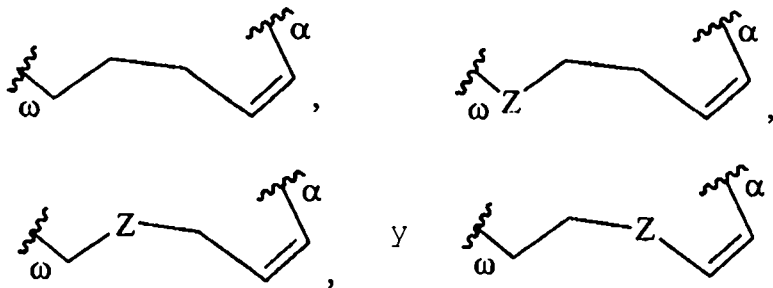


en donde R<sup>30'</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>5'</sup>, R<sup>6'</sup>, R<sup>7'</sup>, R<sup>8'</sup>, L, Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, y Z are cada una como se definen aquí.

En ciertas modalidades, Q<sup>2</sup> es alquileno de C<sub>3-9</sub>. En  
 30 ciertas modalidades, Q<sup>2</sup> es alquenileno de C<sub>3-9</sub>. En ciertas

modalidades,  $Q^2$  es alquenileno de  $C_{3-9}$  que tiene un enlace doble carbono-carbono, ya sea en la configuración cis o trans. En ciertas modalidades,  $Q^2$  es alquenileno de  $C_{3-9}$ , que tiene un enlace doble carbono-carbono en la configuración cis. En 5 ciertas modalidades,  $Q^2$  es alquinieleno de  $C_{3-9}$ .

En ciertas modalidades  $Q^2$  se selecciona del grupo que consiste de:



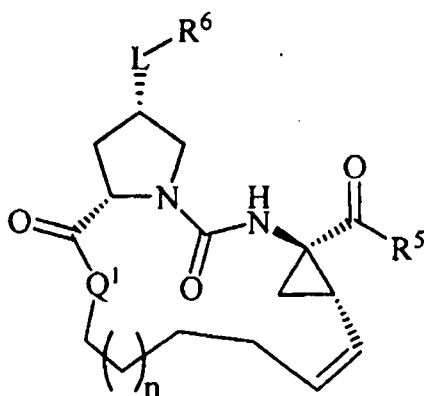
$Z$  es  $-O-$ ,  $-S-$ , o  $-N(R^Z)-$ , en donde  $R^Z$  es hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$ , arilo, heteroarilo, heterociclicilo, 15  $-C(O)R^{Za}$ ,  $-C(O)OR^{Za}$ ,  $-C(O)NR^{Zb}R^{Zc}$ ,  $-S(O)_2NR^{Zb}R^{Zc}$ , o  $-S(O)_2R^{Za}$ ; y

cada  $R^{Za}$ ,  $R^{Zb}$ , y  $R^{Zc}$  es independientemente hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  alquenilo de  $C_{2-6}$ , alquinilo de  $C_{2-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo de  $C_{6-14}$ , heteroarilo, o heterociclicilo; o

20  $R^{Zb}$  y  $R^{Zc}$  junto con el átomo de N al cual se unen forman heterociclicilo o heteroarilo;

en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclicilo está substituido opcionalmente con uno o más substituyentes  $Q$  como se describen aquí.

25 En una modalidad, el compuesto de Fórmula I tiene la estructura de la Fórmula V:



5

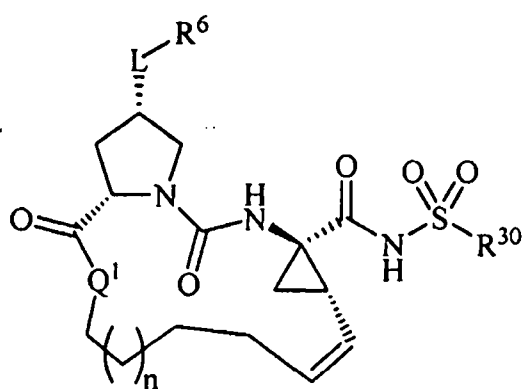
en donde

$R^5$ ,  $R^6$ ,  $L$ , y  $Q^1$  son cada una como se definen aquí; y

$N$  es un entero de 0, 1, 2, 3, 4, o 5.

En aun otra modalidad, el compuesto de Fórmula V tiene la estructura de la Fórmula VI:

10



15

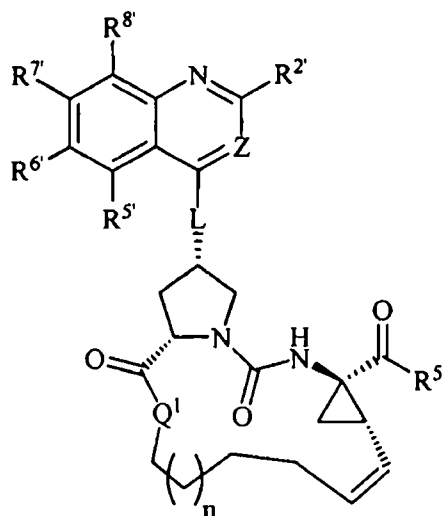
(VI)

en donde  $R^6$ ,  $R^{30}$ ,  $L$ ,  $Q^1$ , y  $n$  son cada una como se definen aquí.

20

En aun otra modalidad, el compuesto de la Fórmula V tiene la estructura de la Fórmula VII:

25



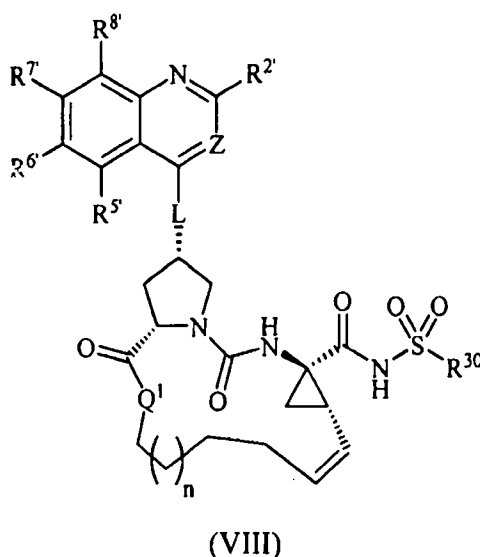
30

(VII)

34

en donde  $R^5$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^{5'}$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{7'}$ ,  $R^{8'}$ ,  $L$ ,  $Q^1$ ,  $Z$  y  $n$ , son cada una como se definen aquí.

En aún otra modalidad, el compuesto de fórmula V tiene la estructura de la fórmula VIII:



10 en donde  $R^{30}$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^{5'}$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{7'}$ ,  $R^{8'}$ ,  $L$ ,  $Q^1$ ,  $Z$  y  $n$ , con cada una como se definen aquí.

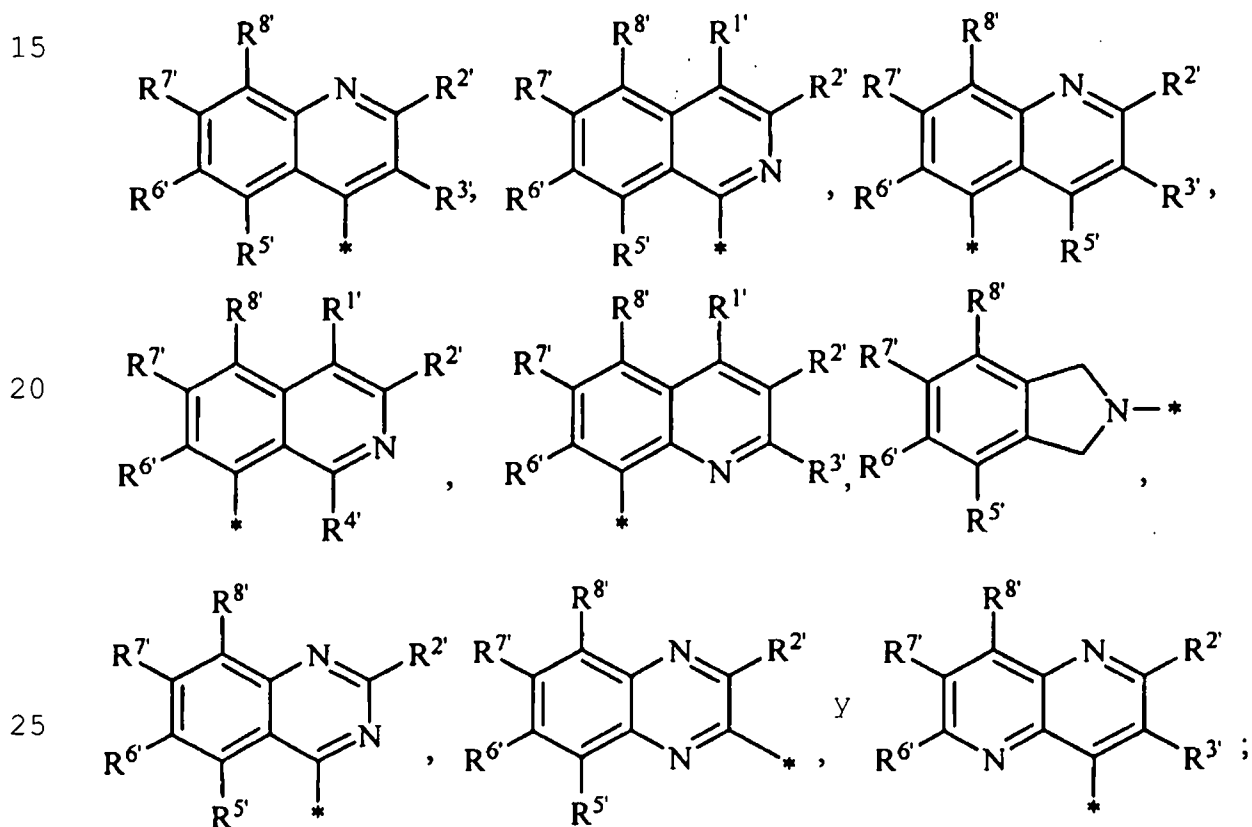
Los grupos  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^{30}$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^{5'}$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{7'}$ ,  $R^{8'}$ ,  $L$ ,  $Q^1$ ,  $Q^2$ , y  $n$  en las Formulas I, II, III, IV, V, VI, VII, y VIII se definen adicionalmente aquí. Todas las combinaciones de las modalidades proporcionadas aquí para tales grupos están dentro del ámbito de esta descripción.

En ciertas modalidades,  $n$  es 0, 1, 2, 3, 4, o 5. En ciertas modalidades,  $n$  es 0. En ciertas modalidades,  $n$  es 1. En ciertas modalidades,  $n$  es 2. En ciertas modalidades,  $n$  es 3. En ciertas modalidades,  $n$  es 4. En ciertas modalidades,  $n$  es 5.

25 En ciertas modalidades,  $R^6$  es hidrógeno. En ciertas modalidades,  $R^6$  es alquilo de  $C_{1-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo de  $C_{6-14}$ , heteroarilo, o heterociclilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes  $Q$ , como se describen aquí. En ciertas modalidades,  $R^6$  es alquilo de  $C_{1-6}$ , sustituido 30 opcionalmente con uno o más sustituyentes  $Q$ . En ciertas

modalidades,  $R^6$  es alquenilo de  $C_{2-6}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas modalidades,  $R^6$  es alquinilo de  $C_{2-6}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas modalidades,  $R^6$  es cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas modalidades,  $R^6$  es arilo de  $C_{6-14}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas modalidades,  $R^6$  es heteroarilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas modalidades,  $R^6$  es heterociclilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q.

En ciertas modalidades,  $R^6$  se selecciona del grupo que consiste de:



en donde:

$R^{2'}$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^{5'}$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{7'}$ , y  $R^{8'}$  are cada una como se definen

30 aquí;

$R^{1'}$  es independientemente:

hidrógeno, halo, ciano, trifluorometilo, o nitro;

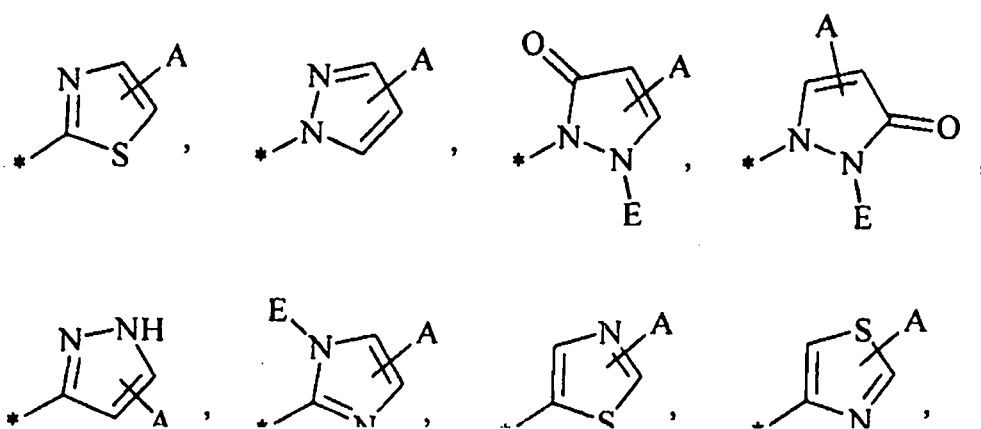
alquilo de  $C_{1-6}$  alqueniilo de  $C_{2-6}$ , alquinilo de  $C_{2-6}$ ,  
cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo de  $C_{6-14}$ , heteroarilo, o  
5 heterociclilo, cada uno substituido opcionalmente con uno o más  
substituyentes Q como se describen aquí; o

$-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^bR^c$ ,  $-C(NR^a)NR^bR^c$ ,  $-OR^a$ ,  
 $-OC(O)R^a$ ,  $-OC(O)OR^a$ ,  $-OC(O)NR^bR^c$ ,  $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ ,  $-OS(O)R^a$ ,  
 $-OS(O)_2R^a$ ,  $-OS(O)NR^bR^c$ ,  $-OS(O)_2NR^bR^c$ ,  $-NR^bR^c$ ,  $-NR^aC(O)R^b$ ,  
10  $-NR^aC(O)OR^b$ ,  $-NR^aC(O)NR^bR^c$ ,  $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ ,  $-NR^aS(O)R^b$ ,  
 $-NR^aS(O)_2R^b$ ,  $-NR^aS(O)NR^bR^c$ ,  $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(O)R^a$ , o  $-S(O)_2R^a$ ; en donde cada  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ , y  $R^d$  es independientemente  
hidrógeno; alquilo de  $C_{1-6}$  alqueniilo de  $C_{2-6}$ , alquinilo de  $C_{2-6}$ ,  
cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo de  $C_{6-14}$ , heteroarilo, o  
15 heterociclilo, cada uno substituido opcionalmente con uno o más  
substituyentes Q como se describen aquí; o  $R^b$  y  $R^c$  junto con el  
átomo de N al cual se unen forman heterociclilo, substituido  
opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen  
aquí; y

20 Cada estrella (\*) representa el punto de unión.

En ciertas modalidades,  $R^{2'}$  es alquilo de  $C_{1-6}$ , alqueniilo  
de  $C_{2-6}$ , alquinilo de  $C_{2-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo de  $C_{6-14}$ ,  
heteroarilo, o heterociclilo, cada uno substituido opcionalmente  
con uno o más substituyentes Q como se describen aquí.

25 En ciertas modalidades,  $R^{2'}$  se selecciona del grupo que  
consiste de:



5

10

15

en donde

cada A es independientemente hidrógeno, halo, ciano, o nitro; alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, arilo de C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, o heterociclilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen aquí; o -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -C(NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OR<sup>a</sup>, -OC(O)R<sup>a</sup>, -OC(O)OR<sup>a</sup>, -OC(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OC(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OS(O)R<sup>a</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -OS(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>d</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, o -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>; en donde cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, y R<sup>d</sup> es independientemente hidrógeno; alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, arilo de C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, o heterociclilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen

aquí; o  $R^b$  y  $R^c$  junto con el átomo de N al cual se unen forman heterociclilo, sustituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen aquí;

5 cada E es independientemente hidrógeno; alquilo de  $C_{1-6}$ , alquenilo de  $C_{2-6}$ , alquinilo de  $C_{2-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo de  $C_{6-14}$ , heteroarilo, o heterociclilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen aquí;

10 o  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^bR^c$ ,  $-C(NR^a)NR^bR^c$ ,  $-OR^a$ ,  $-OC(O)R^a$ ,  $-OC(O)OR^a$ ,  $-OC(O)NR^bR^c$ ,  $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ ,  $-OS(O)R^a$ ,  $-OS(O)_2R^a$ ,  $-OS(O)NR^bR^c$ ,  $-OS(O)_2NR^bR^c$ ,  $-NR^bR^c$ ,  $-NR^aC(O)R^b$ ,  $-NR^aC(O)OR^b$ ,  $-NR^aC(O)NR^bR^c$ ,  $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ ,  $-NR^aS(O)R^b$ ,  $-NR^aS(O)_2R^b$ ,  $-NR^aS(O)NR^bR^c$ ,  $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(O)R^a$ , o  $-S(O)_2R^a$ ; en donde cada  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ , y  $R^d$  es independientemente hidrógeno; alquilo de  $C_{1-6}$ , alquenilo de  $C_{2-6}$ , alquinilo de  $C_{2-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo de  $C_{6-14}$ , heteroarilo, o heterociclilo, cada sustituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen aquí; o  $R^b$  y  $R^c$  junto con el átomo de N al cual se unen forman heterociclilo, sustituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen aquí; y

15 cada estrella (\*) es el punto de unión.

20

En ciertas modalidades, A es hidrógeno, halo, ciano, nitro, alquilo de  $C_{1-6}$ , alquenilo de  $C_{2-6}$ , alquinilo de  $C_{2-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo de  $C_{6-14}$ , heteroarilo, o heterociclilo, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo

25 está sustituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen aquí.

En ciertas modalidades, A es hidrógeno, halo, ciano, o nitro; alquilo de  $C_{1-6}$ , alquenilo de  $C_{2-6}$ , alquinilo de  $C_{2-6}$ , alcoxi de  $C_{1-6}$ , alquilamina de  $C_{1-6}$  (es decir,  $-NR^bR^c$ , donde  $R^b$  es hidrógeno y  $R^c$  es alquilo de  $C_{1-6}$ ), o di(alquil de  $C_{1-6}$ )amino (es decir,  $-NR^bR^c$ , donde  $R^b$  y  $R^c$  son cada

30

una independientemente alquilo de C<sub>1-6</sub>), cada uno substituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen aquí.

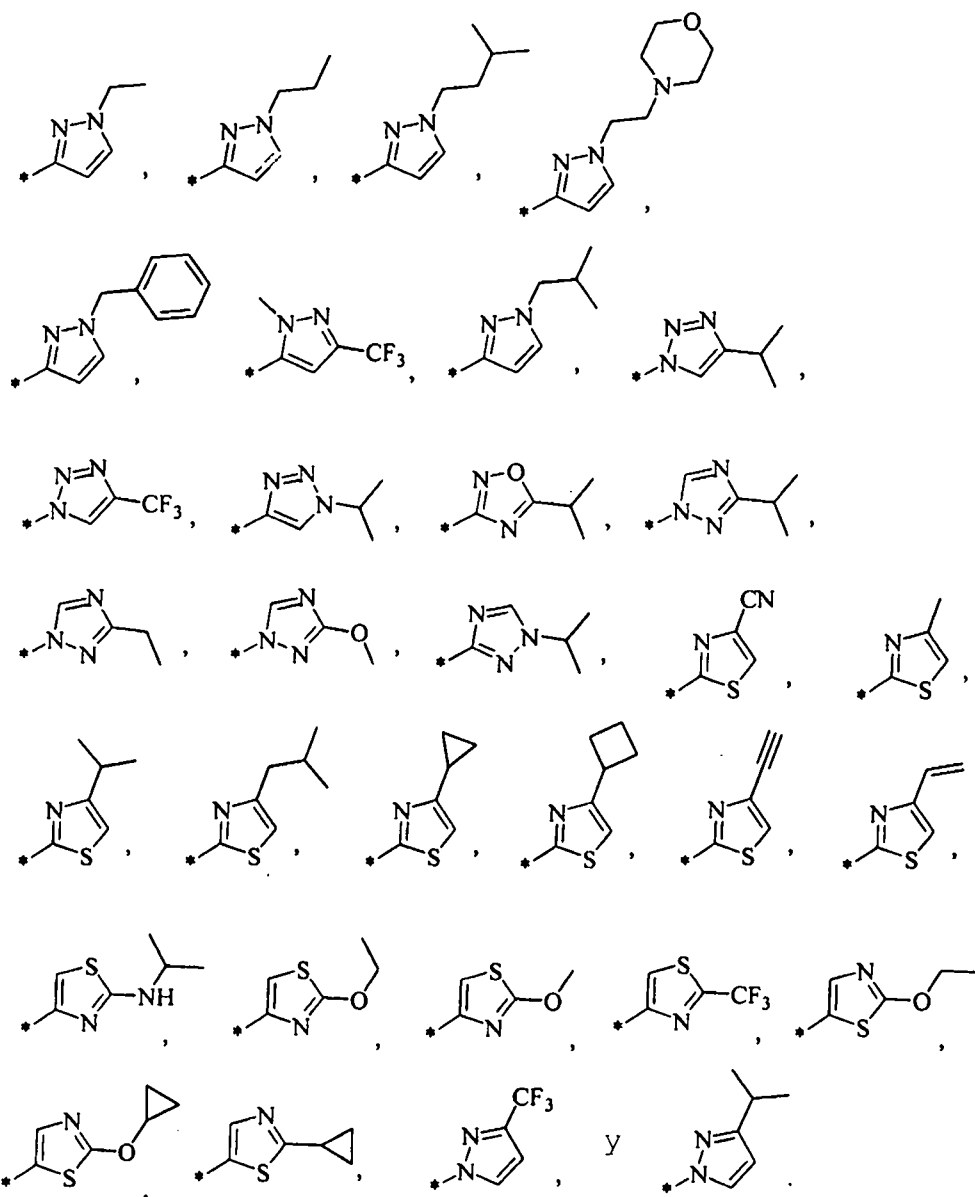
En ciertas modalidades, A es hidrógeno o alquilo de C<sub>1-6</sub> substituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen aquí. En ciertas modalidades, A es hidrógeno. En ciertas modalidades, A es alquilo de C<sub>1-6</sub> substituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen aquí. En ciertas modalidades, A es alquenoilo de C<sub>2-6</sub>, substituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen aquí. En ciertas modalidades, A es alquinoilo de C<sub>2-6</sub>, substituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen aquí. En ciertas modalidades, A es cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, substituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen aquí. En ciertas modalidades, A es arilo de C<sub>6-14</sub>, substituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen aquí. En ciertas modalidades, A es heteroarilo, substituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen aquí. En ciertas modalidades, A es heterociclilo, substituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen aquí. En ciertas modalidades, A es -OR<sup>a</sup>, en donde R<sup>a</sup> es como se define aquí. En ciertas modalidades, A es -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, en donde R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> son cada una como se definen aquí. En ciertas modalidades, A es isopropilamino.

En ciertas modalidades, A es hidrógeno, ciano, fluoro, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, isobutilo, isopentilo, trifluorometilo, etenilo, etinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, bencilo, 2-morfolin-4-il-etilo, metoxi, etoxi, o isopropilamino. En ciertas modalidades, A es hidrógeno, ciano, metilo, isopropilo, isobutilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, etenilo, etinilo, metoxi, etoxi, o isopropilamino.

En ciertas modalidades, E es hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenoilo de C<sub>2-6</sub>, alquinoilo de C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, arilo de C<sub>6-14</sub>, heterociclilo, o heteroarilo, en donde cada alquilo, alquenoilo,

alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo está substituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen aquí. En ciertas modalidades, E es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, isobutilo isopentilo, trifluorometilo, bencilo 2-morfolin-4-iletilo, ciclobutilo etinilo, metoxi, etoxi, o isopropilamino. En ciertas modalidades, E es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo isopropilo, isobutilo, isopentilo bencilo, o 2-morfolin-4-il-etilo.

En ciertas modalidades, R<sup>2'</sup> se selecciona del grupo que consiste de:



En ciertas modalidades, L es un enlace. En ciertas

2/7

modalidades, L es alquileno de  $C_{1-6}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q como se describen aquí.

En ciertas modalidades, L es  $-(CR^{6a}R^{6b})_pX-$ , en donde  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ , X, y p son cada una como se definen aquí. En ciertas modalidades,  $R^{6a}$  y  $R^{6b}$  son cada una independientemente hidrógeno o halo. En ciertas modalidades, L es  $-(CR^{6a}R^{6b})_pO-$ , en donde  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ , y p son cada una como se definen aquí. En ciertas modalidades, L es  $-(CR^{6a}R^{6b})_pC(O)-$ , en donde  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ , y p son cada una como se definen aquí. En ciertas modalidades, L es  $-(CR^{6a}R^{6b})_pC(O)O-$ , en donde  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ , y p son cada una como se definen aquí. En ciertas modalidades, L es  $-(CR^{6a}R^{6b})_pOC(O)-$ , en donde  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ , y o son cada una como se definen aquí. En ciertas modalidades, L es  $-(CR^{6a}R^{6b})_pOC(O)O-$ , en donde  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ , y p son cada una como se definen aquí. En ciertas modalidades, L es  $-(CR^{6a}R^{6b})_pC(O)NR^{14}-$ , en donde  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{14}$ , y p son cada una como se definen aquí. En ciertas modalidades, L es  $-(CR^{6a}R^{6b})_pNR^{14}C(O)-$ , en donde  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{14}$ , y p son cada una como se definen aquí. En ciertas modalidades, L es  $-(CR^{6a}R^{6b})_pNR^{14}C(O)NR^{15}-$ , en donde  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ , y p son cada una como se definen aquí. En ciertas modalidades, L es  $-(CR^{6a}R^{6b})_pC(=NR^{14})NR^{15}-$ , en donde  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ , y p son cada una como se definen aquí. En ciertas modalidades, L es  $-(CR^{6a}R^{6b})_pNR^{14}C(=NR^{15})-$ , en donde  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ , y p son cada una como se definen aquí. En ciertas modalidades, L es  $-(CR^{6a}R^{6b})_pNR^{14}C(=NR^{15})NR^{16}-$ , en donde  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ , y p son cada una como se definen aquí. En ciertas modalidades, L es  $-(CR^{6a}R^{6b})_pS(O)_k-$ , en donde  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ , k, y p son cada una como se definen aquí. En ciertas modalidades, L es  $-(CR^{6a}R^{6b})_pS(O)_kNR^{14}-$ , en donde  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{14}$ , k, y p son cada una como se definen aquí. En ciertas modalidades, L es

42

$-(CR^{6a}R^{6b})_pNR^{14}S(O)_k-$ , en donde  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{14}$ ,  $k$ , y  $p$  son cada una como se definen aquí. En ciertas modalidades,  $L$  es  $-(CR^{6a}R^{6b})_pNR^{14}S(O)_kNR^{15}-$ , en donde  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $k$ , y  $p$  son cada una como se definen aquí. En ciertas modalidades,  $L$  es  $-(CR^{6a}R^{6b})_pP(O)OR^{14}-$ , en donde  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{14}$ ,  $k$ , y  $p$  son cada una como se definen aquí. En ciertas modalidades,  $L$  es  $-(CR^{6a}R^{6b})_pOP(O)OR^{14}-$ , en donde  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{14}$ ,  $k$ , y  $p$  son cada una como se definen aquí.

En ciertas modalidades,  $L$  es  $-(CH_2)_p-$ , en donde  $p$  es como se define aquí. En ciertas modalidades,  $L$  es  $-(CH_2)_pCF_2-$  o  $-CF_2(CH_2)_p-$ , en donde  $p$  es como se define aquí. En ciertas modalidades,  $L$  es  $-CF_2-$ . En ciertas modalidades,  $L$  es  $-(CH_2)_pO-$ , en donde  $p$  es como se define aquí. En ciertas modalidades,  $L$  es  $-(CH_2)_pC(O)-$ , en donde  $p$  es como se define aquí. En ciertas modalidades,  $L$  es  $-(CH_2)_pC(O)O-$ , en donde  $p$  es como se define aquí. En ciertas modalidades,  $L$  es  $-(CH_2)_pOC(O)-$ , en donde  $p$  es como se define aquí. En ciertas modalidades,  $L$  es  $-(CH_2)_pC(O)NR^{14}-$ , en donde  $R^{14}$  y  $p$  son como se definen aquí. En ciertas modalidades,  $L$  es  $-(CH_2)_pNR^{14}C(O)-$ , en donde  $R^{14}$  y  $p$  son como se definen aquí. En ciertas modalidades,  $L$  es  $-(CH_2)_pNR^{14}C(O)NR^{15}-$ , en donde  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ , y  $p$  son como se definen aquí.

En ciertas modalidades,  $p$  es 1. En ciertas modalidades,  $p$  es 2. En ciertas modalidades,  $p$  es 3.

En ciertas modalidades,  $L$  es  $C_{2-6}$  alquenileno, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes  $Q$ . En ciertas modalidades,  $L$  es alquiniileno de  $C_{2-6}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes  $Q$ . En ciertas modalidades,  $L$  es cicloalquileno de  $C_{3-7}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes  $Q$ .

En ciertas modalidades, L es -X-, en donde X es como se define aquí. En ciertas modalidades, L es -O-. En ciertas modalidades, L es -C(O)-. En ciertas modalidades, L es -C(O)O-. En ciertas modalidades, L es -OC(O)-. En ciertas modalidades, L es -OC(O)O-. En ciertas modalidades, L es -C(O)NR<sup>14</sup>-, en donde R<sup>14</sup> es como se define aquí. En ciertas modalidades, L es -C(=NR<sup>14</sup>)NR<sup>15</sup>-, en donde R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son cada una como se definen aquí. En ciertas modalidades, L es -NR<sup>14</sup>-, en donde R<sup>14</sup> es como se define aquí. En ciertas modalidades, L es -NR<sup>14</sup>C(O)-, en donde R<sup>14</sup> es como se define aquí. En ciertas modalidades, L es -NR<sup>14</sup>C(O)NR<sup>15</sup>-, en donde R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son cada una como se definen aquí. En ciertas modalidades, L es -NR<sup>14</sup>C(=NR<sup>15</sup>)-, en donde R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son cada una como se definen aquí. En ciertas modalidades, L es -NR<sup>14</sup>C(=NR<sup>15</sup>)NR<sup>16</sup>-, en donde R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, y R<sup>16</sup> son cada una como se definen aquí. En ciertas modalidades, L es -NR<sup>14</sup>S(O)<sub>k</sub>-, en donde R<sup>14</sup> y k son cada una como se definen aquí. En ciertas modalidades, L es -NR<sup>14</sup>S(O)<sub>k</sub>NR<sup>15</sup>-, en donde k, R<sup>14</sup>, y R<sup>15</sup> son cada una como se definen aquí. En ciertas modalidades, L es -S(O)<sub>k</sub>-, en donde k es como se define aquí. En ciertas modalidades, L es -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>-, en donde R<sup>14</sup> y k son cada una como se definen aquí. En ciertas modalidades, L es -P(O)(OR<sup>14</sup>)-, en donde R<sup>14</sup> es como se define aquí. En ciertas modalidades, L es -OP(O)(OR<sup>14</sup>)-, en donde R<sup>14</sup> es como se define aquí.

En ciertas modalidades, cada R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son independientemente hidrógeno; alquilo de C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, arilo de C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, o heterociclilo, cada uno substituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen aquí. En ciertas modalidades, cada R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> es independientemente hidrógeno; alquilo de C<sub>1-6</sub>, o cicloalquilo de

24

C<sub>3-7</sub>, cada uno substituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen aquí. En ciertas modalidades, R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son hidrógeno.

En ciertas modalidades, R<sup>3'</sup> es hidrógeno. En ciertas modalidades, R<sup>5'</sup> es hidrógeno. En ciertas modalidades, R<sup>3'</sup> y R<sup>5'</sup> son hidrógeno. En ciertas modalidades, R<sup>5'</sup> es metoxi.

En ciertas modalidades, R<sup>6'</sup> es hidrógeno, hidroxilo, ciano, o halo; alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, arilo de C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, o heterociclilo, cada uno substituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen aquí; o -OR<sup>a</sup>, en donde R<sup>a</sup> es alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, arilo de C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, o heterociclilo, cada uno substituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen aquí.

En ciertas modalidades, R<sup>6'</sup> es halo o -OR<sup>a</sup>, en donde R<sup>a</sup> es como se define aquí.

En ciertas modalidades, R<sup>6'</sup> es -OR<sup>a</sup>, en donde R<sup>a</sup> es como se define aquí. En ciertas modalidades, R<sup>a</sup> es alquilo de C<sub>1-6</sub> cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, o arilo de C<sub>6-14</sub>, cada uno substituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen aquí. En ciertas modalidades, R<sup>a</sup> es alquilo de C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, cada uno substituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen aquí. En ciertas modalidades, R<sup>6'</sup> es metoxi. En ciertas modalidades, R<sup>6'</sup> es halo. En ciertas modalidades, R<sup>6'</sup> es cloro. En ciertas modalidades, R<sup>6'</sup> es flúor, En ciertas modalidades, R<sup>6'</sup> es hidrógeno.

En ciertas modalidades, R<sup>7'</sup> es hidrógeno, hidroxilo, ciano, o halo; alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, arilo de C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, o

heterociclilo, cada uno substituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen aquí; o  $-OR^a$ , en donde  $R^a$  es alquilo de  $C_{1-6}$ , alquenilo de  $C_{2-6}$ , alquinilo de  $C_{2-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo de  $C_{6-14}$ , heteroarilo, o heterociclilo, cada uno substituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen aquí.

En ciertas modalidades,  $R^{7'}$  es halo o  $-OR^a$ , en donde  $R^a$  es como se define aquí. En ciertas modalidades,  $R^{7'}$  es  $-OR^a$ , en donde  $R^a$  es como se define aquí. En ciertas modalidades,  $R^a$  es alquilo de  $C_{1-6}$  cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , o arilo de  $C_{6-14}$ , cada uno substituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen aquí. En ciertas modalidades,  $R^a$  es alquilo de  $C_{1-6}$  o cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , cada uno substituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen aquí. En ciertas modalidades,  $R^{7'}$  es metoxi. En ciertas modalidades,  $R^{7'}$  es halo. En ciertas modalidades,  $R^{7'}$  es cloro. En ciertas modalidades,  $R^{7'}$  es flúor. En ciertas modalidades,  $R^{7'}$  es hidrógeno.

En ciertas modalidades,  $R^{6'}$  es  $-OR^a$  y  $R^{7'}$  es hidrógeno, en donde  $R^a$  es como se define aquí. En ciertas modalidades,  $R^{6'}$  es metoxi y  $R^{7'}$  es hidrógeno.

En ciertas modalidades,  $R^{6'}$  es hidrógeno y  $R^{7'}$  es  $-OR^a$ , en donde  $R^a$  es como se define aquí. En ciertas modalidades,  $R^{6'}$  es hidrógeno y  $R^{7'}$  es metoxi.

En ciertas modalidades,  $R^{8'}$  es hidrógeno, hidroxilo, ciano, o halo; alquilo de  $C_{1-6}$ , alquenilo de  $C_{2-6}$ , alquinilo de  $C_{2-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo de  $C_{6-14}$ , heteroarilo, o heterociclilo, cada uno substituido opcionalmente con uno o mas substituyentes Q como se describen aquí; o  $-OR^a$ , en donde  $R^a$  es  $C_{1-6}$ , alquilo, alquenilo de  $C_{2-6}$ , alquinilo de  $C_{2-6}$ , arilo de  $C_{6-14}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , heteroarilo, o heterociclilo, cada uno

substituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen aquí. En ciertas modalidades,  $R^{8'}$  es hidrógeno, halo, o alquilo de  $C_{1-6}$  sustituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen aquí. En ciertas  
5 modalidades,  $R^{8'}$  es hidrógeno.

En ciertas modalidades,  $R^{8'}$  es halo. En ciertas modalidades,  $R^{8'}$  es flúor. En ciertas modalidades,  $R^{8'}$  es cloro. En ciertas modalidades,  $R^{8'}$  es bromo. En ciertas modalidades,  $R^{8'}$  es yodo.

10 En ciertas modalidades,  $R^{5'}$  es alquilo de  $C_{1-6}$ , sustituido opcionalmente con uno o mas substituyentes Q como se describen aquí. En ciertas modalidades,  $R^{8'}$  es metilo.

En ciertas modalidades,  $R^{5'}$  es hidrógeno o metoxi;  $R^{6'}$  es hidrógeno o metoxi;  $R^{7'}$  es hidrógeno, cloro, o metoxi; y  $R^{8'}$  es  
15 hidrógeno, cloro, flúor, bromo, o metilo. En ciertas modalidades,  $R^{5'}$  es metoxi, y  $R^{7'}$  es flúor. En ciertas modalidades,  $R^{6'}$  es metoxi, y  $R^{7'}$  es cloro. En ciertas modalidades,  $R^{6'}$  es metoxi, y  $R^{8'}$  es metilo. En ciertas modalidades,  $R^{7'}$  es metoxi, y  $R^{8'}$  es flúor. En ciertas  
20 modalidades,  $R^{7'}$  es metoxi, y  $R^{8'}$  es cloro. En ciertas modalidades,  $R^{7'}$  es metoxi, y  $R^{8'}$  es bromo. En ciertas modalidades,  $R^{7'}$  es metoxi, y  $R^{8'}$  es metilo.

En ciertas modalidades,  $R^{1'}$  es hidrógeno.

En ciertas modalidades,  $Q^1$  es -O-.

25 En ciertas modalidades,  $Q^1$  es  $-N(R^{17})-$ , en donde  $R^{17}$  es como se define aquí. En una modalidad,  $R^{17}$  es hidrógeno; alquilo de  $C_{1-6}$ , alquenilo de  $C_{2-6}$ , alquinilo de  $C_{2-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo de  $C_{6-14}$ , heteroarilo, o heterociclilo, cada uno substituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como  
30 se describen aquí. En otra modalidad,  $R^{17}$  es hidrógeno; alquilo

2/7

de C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo de C<sub>3-7</sub> cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q como se describen aquí. En aun otra modalidad, R<sup>17</sup> es hidrógeno o alquilo de C<sub>1-6</sub>, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q como se describen aquí. En aun otra modalidad, R<sup>17</sup> es hidrógeno. En aun otra modalidad, R<sup>17</sup> es alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q como se describen aquí. En aun otra modalidad, R<sup>17</sup> es metilo.

En ciertas modalidades, Q<sup>1</sup> es -C(R<sup>18</sup>R<sup>19</sup>)-, en donde R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> son cada una como se definen aquí. En una modalidad, R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> es cada una independientemente hidrógeno; alquilo de C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo de C<sub>3-7</sub> cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q como se describen aquí. En otra modalidad, R<sup>18</sup> es hidrógeno. En aun otra modalidad, R<sup>19</sup> es hidrógeno. En aun otra modalidad, R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> son hidrógeno. En otra modalidad, R<sup>18</sup> es alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q como se describen aquí. En aun otra modalidad, R<sup>19</sup> es alquilo de C<sub>1-6</sub>, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q como se describen aquí. En aun otra modalidad, R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> son cada una independientemente alquilo de C<sub>1-6</sub>, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q como se describen aquí.

En ciertas modalidades, Q<sup>1</sup> es -C(R<sup>18</sup>R<sup>19</sup>)-, en donde R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> junto con el átomo de C al cual se unen, forman cicloalquilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q como se describen aquí.

En ciertas modalidades, Q<sup>1</sup> es -CR<sup>17</sup>(NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>)-, en donde R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, y R<sup>19</sup> son cada como se definen aquí. En una modalidad, R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup> son cada independientemente hidrógeno; alquilo de C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, cada uno sustituido opcionalmente con uno

o más sustituyentes Q como se describen aquí. En otra modalidad,  $R^{17}$  es hidrógeno o alquilo de  $C_{1-6}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q como se describen aquí. En aun otra modalidad,  $R^{17}$  es hidrógeno. En aun otra

5 modalidad,  $R^{17}$  es alquilo de  $C_{1-6}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q como se describen aquí. En aun otra modalidad,  $R^{17}$  es metilo. En una modalidad,  $R^{18}$  es hidrógeno o alquilo de  $C_{1-6}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q como se describen aquí. En aun otra modalidad,

10  $R^{18}$  es hidrógeno. En aun otra modalidad,  $R^{18}$  es alquilo de  $C_{1-6}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q como se describen aquí. En aun otra modalidad,  $R^{18}$  es metilo. En aun otra modalidad,  $R^{17}$  y  $R^{18}$  son hidrógeno.

En ciertas modalidades,  $R^{19}$  es hidrógeno,  $-C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)OR^{20}$ ,  $-C(O)NR^{21}R^{22}$ , o  $-C(=NR^{20})NR^{21}R^{22}$ , en donde  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ , y  $R^{22}$  son cada una como se definen aquí. En ciertas modalidades,  $R^{19}$  es hidrógeno. En ciertas modalidades,  $R^{19}$  es  $-C(O)R^{20}$ , en donde  $R^{20}$  es como se define aquí. En ciertas modalidades,  $R^{19}$  es  $-C(O)NR^{21}R^{22}$ , en donde  $R^{21}$  y  $R^{22}$  son cada una como se definen aquí.

20 En ciertas modalidades,  $R^{19}$  es  $-C(=NR^{20})NR^{21}R^{22}$ , en donde  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ , y  $R^{22}$  son cada una como se definen aquí. En ciertas modalidades,  $R^{21}$  y  $R^{22}$  junto con el átomo de N al cual se unen forman heterociclilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q como se describen aquí.

25 En ciertas modalidades,  $R^{19}$  es  $-C(O)OR^{20}$ , en donde  $R^{20}$  se define aquí. En una modalidad,  $R^{20}$  es alquilo de  $C_{1-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo de  $C_{6-14}$ , heteroarilo, o heterociclilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q como se describen aquí. En aun otra modalidad,

30  $R^{20}$  es alquilo de  $C_{1-6}$ , sustituido opcionalmente con uno o más

49

substituyentes Q como se describen aquí. En aun otra modalidad,  $R^{20}$  es t-butilo. En aun otra modalidad,  $R^{20}$  es arilo de  $C_{6-14}$ , sustituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen aquí. En aun otra modalidad,  $R^{20}$  es bencilo.

5 En ciertas modalidades,  $R^{18}$  y  $R^{19}$  junto con el átomo de N al cual se unen forman heterociclilo, sustituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen aquí.

En ciertas modalidades,  $R^5$  es -OH.

10 En ciertas modalidades,  $R^5$  es  $-NR^8R^9$ , en donde  $R^8$  y  $R^9$  son como se definen aquí. En ciertas modalidades,  $R^8$  y  $R^9$  junto con el átomo de N al cual se unen forman heterociclilo, sustituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen aquí.

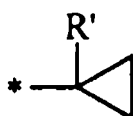
15 En ciertas modalidades,  $R^5$  es  $-NHS(O)_kR^8$ , en donde  $R^8$  y k son cada una como se definen aquí. En ciertas modalidades,  $R^8$  es alquilo de  $C_{1-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo de  $C_{6-14}$ , heteroarilo, heterociclilo, o alquil de  $C_{1-6}$ -cicloalquileno de  $C_{3-7}$ , cada uno sustituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen aquí; o  $-CH_2NR^{8a}R^{8b}$ ,  
20  $-CHR^{8c}CHR^{8d}R^{8a}R^{8b}$ , o  $-CH_2CR^{8c}R^{8d}R^{8a}R^{8b}$ , en donde  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$ ,  $R^{8c}$ , y  $R^{8d}$  son cada una como se definen aquí.

En ciertas modalidades,  $R^8$  es alquilo de  $C_{1-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo de  $C_{6-14}$ , heteroarilo, heterociclilo, o alquil de  $C_{1-6}$ -cicloalquileno de  $C_{3-7}$ , cada uno sustituido  
25 opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen aquí; o  $-CH_2NR^{8a}R^{8b}$ ,  $-CHR^{8c}CHR^{8d}NR^{8a}R^{8b}$ , o  $-CH_2CR^{8c}R^{8d}R^{8a}R^{8b}$ , en donde  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$ ,  $R^{8c}$ , y  $R^{8d}$  son cada una como se definen aquí. En ciertas modalidades,  $R^8$  es alquilo de  $C_{1-6}$ , sustituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se  
30 describen aquí. En ciertas modalidades,  $R^8$  es metilo. En

ciertas modalidades,  $R^8$  es cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes  $Q$  como se describen aquí. En ciertas modalidades,  $R^8$  es ciclopropilo, 1-metilciclopropilo, 1-etinilciclopropilo, ciclobutilo, 5 ciclopentilo o ciclohexilo. En ciertas modalidades,  $R^8$  es arilo de  $C_{6-14}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes  $Q$  como se describen aquí. En ciertas modalidades,  $R^8$  es heteroarilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes  $Q$  como se describen aquí. En ciertas modalidades,  $R^8$  es heterociclilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes  $Q$  como se describen aquí.

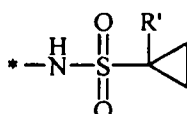
En ciertas modalidades,  $R^8$  es  $-\text{CH}_2\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$ , en donde  $R^{8a}$  y  $R^{8b}$  son cada una como se definen aquí. En ciertas modalidades,  $R^8$  es  $-\text{CHR}^{8c}\text{CHR}^{8d}\text{R}^{8a}\text{R}^{8b}$ , en donde  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$ ,  $R^{8c}$ , y  $R^{8d}$  son cada una como se definen aquí. En ciertas modalidades,  $R^8$  es  $-\text{CH}_2\text{CR}^{8c}\text{R}^{8d}\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$ , en donde  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$ ,  $R^{8c}$ , y  $R^{8d}$  son cada una como se definen aquí.

En ciertas modalidades,  $R^8$  tiene la estructura de



en donde  $R'$  es hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$ , alqueno de  $C_{2-6}$ , alquino de  $C_{2-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo de  $C_{6-14}$ , halógeno, heteroarilo, o heterociclilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes  $Q$  como se describen aquí. En una modalidad,  $R'$  es alquilo de  $C_{1-6}$ . En otra modalidad,  $R'$  es hidrógeno. En aun otra modalidad,  $R'$  es metilo. De aun otra modalidad,  $R'$  es alquino de  $C_{2-6}$ . En aun otra modalidad,  $R'$  es etinilo.

Por lo tanto, cuando  $R^5$  es  $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^8$ ,  $R^5$  tiene la estructura de



en donde R' es como se define aquí. En una modalidad, R' es alquilo de C<sub>1-6</sub>. En otra modalidad, R' es hidrógeno. En aun  
5 otra modalidad, R' es metilo. En aun otra modalidad, R' es alquinilo de C<sub>2-6</sub>. En aun otra modalidad, R' es etinilo.

En ciertas modalidades, R<sup>8a</sup> es hidrógeno; alquilo de C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, arilo de C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, o heterociclilo, cada uno substituido opcionalmente con uno o más  
10 substituyentes Q como se describen aquí. En ciertas modalidades, R<sup>8a</sup> es hidrógeno; alquilo de C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, cada uno substituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen aquí. En ciertas modalidades, R<sup>8a</sup> es hidrógeno. En ciertas modalidades, R<sup>8a</sup> es  
15 alquilo de C<sub>1-6</sub> substituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen aquí. En ciertas modalidades, R<sup>8a</sup> es metilo. En ciertas modalidades, R<sup>8a</sup> es cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, sustituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen aquí. En ciertas  
20 modalidades, R<sup>8a</sup> es arilo de C<sub>6-14</sub>, sustituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen aquí. En ciertas modalidades, R<sup>8a</sup> es heteroarilo, sustituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen aquí. En ciertas modalidades, R<sup>8a</sup> es heterociclilo, sustituido opcionalmente con  
25 uno o más substituyentes Q como se describen aquí.

En ciertas modalidades, R<sup>8b</sup> es hidrógeno; alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, arilo de C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, o heterociclilo cada uno substituido  
opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen  
30 aquí; o  $-S(O)_2R^{11}$ ,  $-S(O)_kNR^{11}R^{12}$ ,  $-C(O)R^{11}$ ,

-C(O)OR<sup>11</sup>, -C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, o -C(=NR<sup>11</sup>)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, en donde R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, y k son cada una como se definen aquí. En ciertas modalidades, R<sup>8b</sup> es hidrógeno; alquilo de C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, cada uno substituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen aquí; o -C(O)R<sup>11</sup>, -C(O)OR<sup>11</sup>, o -C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, en donde R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son cada una como se definen aquí. En ciertas modalidades, R<sup>8b</sup> es hidrógeno. En ciertas modalidades, R<sup>8b</sup> es alquilo de C<sub>1-6</sub>, substituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen aquí. En ciertas modalidades, R<sup>8b</sup> es metilo, etilo o isopropilo. En ciertas modalidades, R<sup>8b</sup> es cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, substituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen aquí. En ciertas modalidades, R<sup>8b</sup> es arilo de C<sub>6-14</sub>, substituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen aquí. En ciertas modalidades, R<sup>8b</sup> es fenilo, substituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q. En ciertas modalidades, R<sup>8b</sup> es aril de C<sub>6-14</sub>-alquilenos de C<sub>1-6</sub>, cada uno substituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen aquí. En ciertas modalidades, R<sup>8b</sup> es bencilo. En ciertas modalidades, R<sup>8b</sup> es -C(O)R<sup>11</sup>, en donde R<sup>11</sup> es como se define aquí. En ciertas modalidades, R<sup>8b</sup> es -C(O)R<sup>11</sup>, y R<sup>11</sup> es alquilo de C<sub>1-6</sub>, substituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen aquí. En ciertas modalidades, R<sup>8b</sup> es acetilo. En ciertas modalidades, R<sup>8b</sup> es -C(O)OR<sup>11</sup>, en donde R<sup>11</sup> es como se define aquí. En ciertas modalidades, R<sup>8b</sup> es -C(O)OR<sup>11</sup>, y R<sup>11</sup> es alquilo de C<sub>1-6</sub>, substituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen aquí. En ciertas modalidades, R<sup>8b</sup> es -C(O)O-t-butilo (Boc). En ciertas modalidades, R<sup>8b</sup> es -C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, en donde R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son cada una como se definen aquí.

En ciertas modalidades,  $R^{8c}$  es hidrógeno; alquilo de  $C_{1-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo de  $C_{6-14}$ , heteroarilo, o heterociclilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q como se describen aquí. En ciertas modalidades,  $R^{8c}$  es hidrógeno; alquilo de  $C_{1-6}$  o cicloalquilo de  $C_{3-7}$  cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q como se describen aquí. En ciertas modalidades,  $R^{8c}$  es hidrógeno. En ciertas modalidades,  $R^{8c}$  es alquilo de  $C_{1-6}$  sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q como se describen aquí. En ciertas modalidades,  $R^{8c}$  es metilo. En ciertas modalidades,  $R^{8c}$  es cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q como se describen aquí. En ciertas modalidades,  $R^{8c}$  es arilo de  $C_{6-14}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q como se describen aquí. En ciertas modalidades,  $R^{8c}$  es heteroarilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q como se describen aquí. En ciertas modalidades,  $R^{8c}$  es heterociclilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q como se describen aquí.

En ciertas modalidades,  $R^{8d}$  es hidrógeno; alquilo de  $C_{1-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo de  $C_{6-14}$ , heteroarilo, o heterociclilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q como se describen aquí. En ciertas modalidades,  $R^{8d}$  es hidrógeno; alquilo de  $C_{1-6}$  o cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q como se describen aquí. En ciertas modalidades,  $R^{8d}$  es hidrógeno. En ciertas modalidades,  $R^{8d}$  es alquilo de  $C_{1-6}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q como se describen aquí. En ciertas modalidades,  $R^{8d}$  es metilo. En ciertas modalidades,  $R^{8d}$  es

cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, sustituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen aquí. En ciertas modalidades, R<sup>8d</sup> es arilo de C<sub>6-14</sub>, sustituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen aquí. En ciertas modalidades, R<sup>8d</sup> es heteroarilo, sustituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen aquí. En ciertas modalidades, R<sup>8d</sup> es heterociclilo, sustituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen aquí.

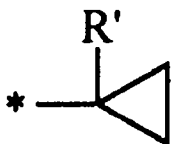
En ciertas modalidades, R<sup>30</sup> es alquilo de C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, arilo de C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, heterociclilo, o alquil de C<sub>1-6</sub>-cicloalquileno de C<sub>3-7</sub>, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen aquí; o -CH<sub>2</sub>NR<sup>30a</sup>R<sup>30b</sup>, -CHR<sup>30c</sup>CHR<sup>30d</sup>NR<sup>30a</sup>R<sup>30b</sup>, o -CH<sub>2</sub>CR<sup>30c</sup>R<sup>30d</sup>R<sup>30a</sup>R<sup>30b</sup>, en donde R<sup>30a</sup>, R<sup>30b</sup>, R<sup>30c</sup>, y R<sup>30d</sup> son cada una como se definen aquí. En ciertas modalidades, R<sup>30</sup> es alquilo de C<sub>1-6</sub>, sustituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen aquí. En ciertas modalidades, R<sup>30</sup> es metilo. En ciertas modalidades, R<sup>30</sup> es cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, sustituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen aquí. En ciertas modalidades, R<sup>30</sup> es ciclopropilo, 1-metilciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexil. En ciertas modalidades, R<sup>30</sup> es arilo de C<sub>6-14</sub>, sustituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen aquí. En ciertas modalidades, R<sup>30</sup> es heteroarilo, sustituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen aquí. En ciertas modalidades, R<sup>30</sup> es heterociclilo, sustituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen aquí.

En ciertas modalidades, R<sup>30</sup> es -CH<sub>2</sub>NR<sup>30a</sup>R<sup>30b</sup>, en donde R<sup>30a</sup> y R<sup>30b</sup> son cada una como se define aquí. En ciertas modalidades,

55

$R^{30}$  es  $-\text{CH}_2\text{CR}^{30c}\text{R}^{30d}\text{R}^{30a}\text{R}^{30b}$ , en donde  $R^{30a}$ ,  $R^{30b}$ ,  $R^{30c}$ , y  $R^{30d}$  son cada una como se definen aquí. En ciertas modalidades,  $R^{30}$  es  $-\text{CHR}^{30c}\text{CHR}^{30d}\text{NR}^{30a}\text{R}^{30b}$ , en donde  $R^{30a}$ ,  $R^{30b}$ ,  $R^{30c}$ , y  $R^{30d}$  son cada una como se definen aquí.

5 En ciertas modalidades,  $R^{30}$  tiene la estructura de



10 en donde  $R'$  es hidrógeno; alquilo de  $\text{C}_{1-6}$ , alqueno de  $\text{C}_{2-6}$ , alquino de  $\text{C}_{2-6}$ , arilo de  $\text{C}_{6-14}$ , cicloalquilo de  $\text{C}_{3-7}$ , heteroarilo, o heterociclilo, cada uno substituido opcionalmente con uno o más substituyentes  $Q$  como se describen aquí. En una modalidad,  $R'$  es alquilo de  $\text{C}_{1-6}$ . En otra modalidad,  $R'$  es hidrógeno. En aun otra modalidad,  $R'$  es metilo. En aun otra modalidad,  $R'$  es alquino de  $\text{C}_{2-6}$ . En aun otra modalidad,  $R'$  es etinilo.

20 En ciertas modalidades,  $R^{30a}$  es hidrógeno; alquilo de  $\text{C}_{1-6}$ , cicloalquilo de  $\text{C}_{3-7}$ , arilo de  $\text{C}_{6-14}$ , heteroarilo, o heterociclilo, cada uno substituido opcionalmente con uno o más substituyentes  $Q$  como se describen aquí. En ciertas modalidades,  $R^{30a}$  es hidrógeno; alquilo de  $\text{C}_{1-6}$  o cicloalquilo de  $\text{C}_{3-7}$ , cada uno substituido opcionalmente con uno o más substituyentes  $Q$  como se describen aquí. En ciertas modalidades,  $R^{30a}$  es hidrógeno. En ciertas modalidades,  $R^{30a}$  es alquilo de  $\text{C}_{1-6}$ , substituido opcionalmente con uno o más substituyentes  $Q$  como se describen aquí. En ciertas modalidades,  $R^{30a}$  es metilo. En ciertas modalidades,  $R^{30a}$  es cicloalquilo de  $\text{C}_{3-7}$ , substituido opcionalmente con uno o más substituyentes  $Q$  como se describen aquí. En ciertas modalidades,  $R^{30a}$  es arilo de  $\text{C}_{6-14}$ , substituido opcionalmente con

uno o más sustituyentes Q como se describen aquí. En ciertas modalidades,  $R^{30a}$  es heteroarilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q como se describen aquí. En ciertas modalidades,  $R^{30a}$  es heterociclilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q como se describen aquí.

En ciertas modalidades,  $R^{30b}$  es hidrógeno; alquilo de  $C_{1-6}$ , alquenilo de  $C_{2-6}$ , alquinilo de  $C_{2-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo de  $C_{6-14}$ , heteroarilo, o heterociclilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q como se describen aquí; o  $-S(O)_kR^{11}$ ,  $-S(O)_kNR^{11}R^{12}$ ,  $-C(O)R^{11}$ ,  $-C(O)OR^{11}$ ,  $-C(O)NR^{11}R^{12}$ , o  $-C(=NR^{11})NR^{12}R^{13}$ , en donde  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ , y k son cada una como se definen aquí. En ciertas modalidades,  $R^{30b}$  es hidrógeno; alquilo de  $C_{1-6}$  o cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q como se describen aquí; o  $-C(O)R^{11}$ ,  $-C(O)OR^{11}$ , o  $-C(O)NR^{11}R^{12}$ , en donde  $R^{11}$  y  $R^{12}$  son cada una como se definen aquí. En ciertas modalidades,  $R^{30b}$  es hidrógeno. En ciertas modalidades,  $R^{30b}$  es alquilo de  $C_{1-6}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q como se describen aquí. En ciertas modalidades,  $R^{30b}$  es metilo, etilo, o isopropilo. En ciertas modalidades,  $R^{30b}$  es cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q como se describen aquí. En ciertas modalidades,  $R^{30b}$  es arilo de  $C_{6-14}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q como se describen aquí. En ciertas modalidades,  $R^{30b}$  es fenilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas modalidades,  $R^{30b}$  es aril de  $C_{6-14}$ -alquilenos de  $C_{1-6}$ , cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q como se describen aquí. En ciertas modalidades,  $R^{30b}$  es bencilo. En ciertas modalidades,  $R^{30b}$  es

-C(O)R<sup>11</sup>, en donde R<sup>11</sup> es como se define aquí. En ciertas modalidades, R<sup>30b</sup> es -C(O)R<sup>11</sup>, y R<sup>11</sup> es alquilo de C<sub>1-6</sub>, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q como se describen aquí. En ciertas modalidades, R<sup>30b</sup> es acetilo. En 5 ciertas modalidades, R<sup>30b</sup> es -C(O)OR<sup>11</sup>, en donde R<sup>11</sup> es como se define aquí. En ciertas modalidades, R<sup>30b</sup> es -C(O)OR<sup>11</sup>, y R<sup>11</sup> es alquilo de C<sub>1-6</sub>, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q como se describen aquí. En ciertas modalidades, R<sup>30b</sup> es -C(O)O-t-butilo (Boc). En ciertas 10 modalidades, R<sup>30b</sup> es -C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, en donde R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son cada una como se definen aquí.

En ciertas modalidades, R<sup>30c</sup> es hidrógeno; alquilo de C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, arilo de C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, o heterociclilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q como se describen aquí. En ciertas modalidades, R<sup>30c</sup> es hidrógeno; alquilo de C<sub>1-6</sub>, 15 o cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q como se describen aquí. En ciertas modalidades, R<sup>30c</sup> es hidrógeno. En ciertas modalidades, R<sup>30c</sup> es alquilo de C<sub>1-6</sub>, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q como se describen aquí. En 20 ciertas modalidades, R<sup>30c</sup> es metilo. En ciertas modalidades, R<sup>30c</sup> es cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q como se describen aquí. En ciertas modalidades, R<sup>30c</sup> es arilo de C<sub>6-14</sub>, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q como se describen aquí. En ciertas modalidades, R<sup>30c</sup> es heteroarilo, 25 sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q como se describen aquí. En ciertas modalidades, R<sup>30c</sup> es heterociclilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q como se describen aquí.

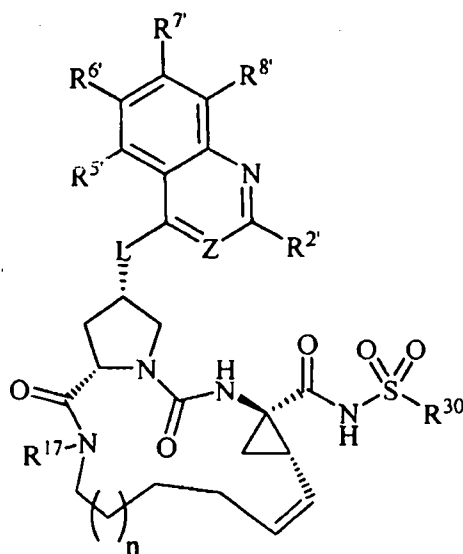
En ciertas modalidades, R<sup>30d</sup> es hidrógeno; alquilo de C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, arilo de C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, o heterociclilo, cada 30 sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q como se describen

aquí. En ciertas modalidades,  $R^{30d}$  es hidrógeno; alquilo de  $C_{1-6}$  o cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , cada uno sustituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen aquí. En ciertas modalidades,  $R^{30d}$  es hidrógeno. En ciertas modalidades,  $R^{30d}$  es alquilo de  $C_{1-6}$ , sustituido  
 5 opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen aquí. En ciertas modalidades,  $R^{30d}$  es metilo. En ciertas modalidades,  $R^{30d}$  es cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , sustituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen aquí. En ciertas modalidades,  $R^{30d}$  es arilo de  $C_{6-14}$ , sustituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen aquí. En ciertas modalidades,  $R^{30d}$  es heteroarilo, sustituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen  
 10 aquí. En ciertas modalidades,  $R^{30d}$  es heterociclilo, sustituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen aquí.

En ciertas modalidades, k es 1. En ciertas modalidades, k es 2.

15 En ciertas modalidades, Z es  $CR^{3'}$ . En ciertas modalidades, Z es CH. En ciertas modalidades, Z es N.

En una modalidad, aquí se proporciona un compuesto de Fórmula (IX):

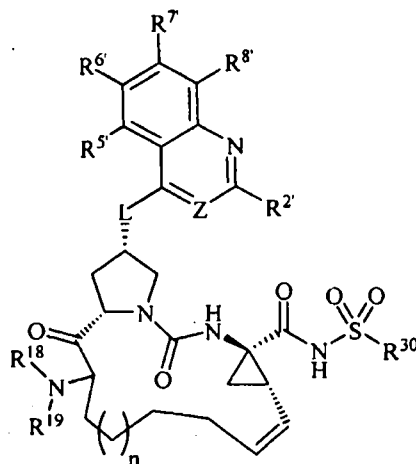


(IX)

en donde  $R^{17}$ ,  $R^{30}$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^{5'}$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{7'}$ ,  $R^{8'}$ ,  $L$ , y  $n$  son cada una como se definen aquí; y Z es CH o N. En una modalidad, L es  
 25 -O-. En otra modalidad,  $R^{17}$  es alquilo de  $C_{1-6}$ . En aun otra  
 30

modalidad,  $R^{17}$  es metilo. En aun otra modalidad,  $R^{17}$  es alquilo de  $C_{1-6}$  y L es -O-. En aun otra modalidad,  $R^{17}$  es metil y L es -O-.

En aun otra modalidad, aquí se proporciona un compuesto  
5 de Fórmula (X):



(X)

10 en donde  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{30}$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^{5'}$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{7'}$ ,  $R^{8'}$ , L, y n son  
15 cada una como se definen aquí; y Z es CH o N. En una modalidad, L es -O-. En otra modalidad,  $R^{18}$  es hidrógeno. En aun otra modalidad,  $R^{18}$  es hidrógeno y L es -O-.

En una modalidad, aquí se proporciona el compuesto de la  
Fórmula IX o X, en donde

20 cada  $R^{17}$  es independientemente hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$ , alquenilo de  $C_{2-6}$ , alquinilo de  $C_{2-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo de  $C_{6-14}$ , heteroarilo, o heterociclilo;

cada  $R^{30}$  es independientemente alquilo de  $C_{1-6}$ , alquenilo de  $C_{2-6}$ , alquinilo de  $C_{2-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo de  $C_{6-14}$ ,  
25 heteroarilo, heterociclilo, o alquil de  $C_{1-6}$ -cicloalquileno de  $C_{3-7}$ , cada uno substituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q; o  $-\text{CH}_2\text{NR}^{30a}\text{R}^{30b}$ ,  $-\text{CHR}^{30c}\text{NR}^{30a}\text{R}^{30b}$ ,  $-\text{CHR}^{30c}\text{CHR}^{30d}\text{NR}^{30a}\text{R}^{30b}$ , o  $-\text{CH}_2\text{CR}^{30c}\text{R}^{30d}\text{NR}^{30a}\text{R}^{30b}$ , en donde:

30 cada  $R^{30a}$ ,  $R^{30c}$ , y  $R^{30d}$  es independientemente hidrógeno; alquilo de  $C_{1-6}$ , alquenilo de  $C_{2-6}$ , alquinilo de  $C_{2-6}$ ,

cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, arilo de C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, heterociclilo, o aril de C<sub>6-14</sub>-alquilenos de C<sub>1-6</sub>, cada uno substituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q; y

5 cada R<sup>30b</sup> es independientemente hidrógeno; alquilo de C<sub>1-6</sub>, alqueno de C<sub>2-6</sub>, alquino de C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, arilo de C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, o heterociclilo, cada uno substituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q; -S(O)<sub>k</sub>R<sup>11</sup>, -S(O)<sub>k</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(O)R<sup>11</sup>, -C(O)OR<sup>11</sup>, -C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, o -C(=NR<sup>13</sup>)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>; en donde cada R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, y R<sup>13</sup> es  
10 independientemente hidrógeno; alquilo de C<sub>1-6</sub>, alqueno de C<sub>2-6</sub>, alquino de C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, arilo de C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, o heterociclilo, cada uno substituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q; o R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> junto con el átomo de N al cual se unen forman heterociclilo,  
15 substituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q; o

R<sup>30a</sup> y R<sup>30b</sup> junto con el átomo de N al cual se unen forman heterociclilo o heteroarilo, cada uno substituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q;

cada R<sup>2'</sup>, R<sup>5'</sup>, R<sup>6'</sup>, R<sup>7'</sup>, y R<sup>8'</sup> es independientemente:

20 hidrógeno, halo, ciano, trifluorometilo, o nitro;

alquilo de C<sub>1-6</sub>, alqueno de C<sub>2-6</sub>, alquino de C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, arilo de C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, o heterociclilo, cada uno substituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q; o

25 -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -C(NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OR<sup>a</sup>, -OC(O)R<sup>a</sup>, -OC(O)OR<sup>a</sup>, -OC(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OC(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OS(O)R<sup>a</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -OS(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>d</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, o  
30 -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>; en donde cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, y R<sup>d</sup> es independientemente

hidrógeno;

alquilo de C<sub>1-6</sub>, alqueniilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, arilo de C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, o heterociclilo, cada uno substituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q como se describen aquí; o R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> junto con el átomo de N al cual se unen forman heterociclilo, sustituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q;

cada L es independientemente un enlace, alquileno de C<sub>1-6</sub>, cicloalquileno de C<sub>3-7</sub>, alquilenilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilenilo de C<sub>2-6</sub>, X, o  $-(CR^{6a}R^{6b})_pX-$ ; en donde p es un entero de 1, 2, ó 3; R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> son cada una independientemente hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, o alcoxi; y X es  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-OC(O)O-$ ,  $-C(O)NR^{14}-$ ,  $-C(=NR^{14})NR^{15}-$ ,  $-NR^{14}-$ ,  $-NR^{14}C(O)NR^{15}-$ ,  $-NR^{14}C(=NR^{15})NR^{16}-$ ,  $-NR^{14}S(O)_kNR^{15}-$ ,  $-S(O)_k$ ,  $-S(O)_kNR^{14}-$ ,  $-P(O)OR^{14}-$ , o  $-OP(O)OR^{14}-$ , donde cada R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, y R<sup>16</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alqueniilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, arilo de C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, o heterociclilo;

cada Z es independientemente CH o N; y

cada n es independientemente un entero de 0, 1, 2, 3, 4, o 5.

En otra modalidad, aquí se proporciona el compuesto de la Fórmula IX o X, en donde:

cada R<sup>17</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, arilo de C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, o heterociclilo;

cada R<sup>30</sup> es independientemente alquilo de C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, arilo de C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, heterociclilo, o alquil de C<sub>1-6</sub>-cicloalquileno de C<sub>3-7</sub>, cada uno substituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q; o  $-CH_2NR^{30a}R^{30b}-$ ,

CHR<sup>30c</sup>R<sup>30a</sup>R<sup>30b</sup>,

-CHR<sup>30c</sup>CHR<sup>30d</sup>NR<sup>30a</sup>R<sup>30b</sup>,

o

-CH<sub>2</sub>CR<sup>30c</sup>R<sup>30d</sup>R<sup>30a</sup>R<sup>30b</sup>, en donde:

5 cada R<sup>30a</sup>, R<sup>30c</sup>, y R<sup>30d</sup> es independientemente hidrógeno; alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, arilo de C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, heterociclilo, o aril de C<sub>6-14</sub>-alquilenos de C<sub>1-6</sub>, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q; y

10 cada R<sup>30b</sup> es independientemente hidrógeno; alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, arilo de C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, o heterociclilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q; -S(O)<sub>k</sub>R<sup>11</sup>, -S(O)<sub>k</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(O)R<sup>11</sup>, -C(O)OR<sup>11</sup>, -C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, o -C(=NR<sup>13</sup>)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>; en donde cada R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, y R<sup>13</sup> es independientemente hidrógeno; alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, arilo de C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, o heterociclilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q; o R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> junto con el átomo de N al cual se unen forman heterociclilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q; o

20 R<sup>30a</sup> y R<sup>30b</sup> junto con el átomo de N al cual se unen forman heterociclilo o heteroarilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q;

cada R<sup>2'</sup>, R<sup>5'</sup>, R<sup>6'</sup>, R<sup>7'</sup>, y R<sup>8'</sup> es independientemente:

hidrógeno, halo, ciano, trifluorometilo, o nitro;

25 alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, arilo de C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, o heterociclilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q; o

30 -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -C(NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OR<sup>a</sup>, -OC(O)R<sup>a</sup>, -OC(O)OR<sup>a</sup>, -OC(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OC(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OS(O)R<sup>a</sup>,

-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -OS(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>,  
 -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>d</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>b</sup>,  
 -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, o  
 -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>; en donde cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, y R<sup>d</sup> es independientemente

5 hidrógeno; alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub>,  
 cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, arilo de C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, o  
 heterociclilo, cada uno substituido opcionalmente con uno o más  
 substituyentes Q como se describen aquí; o R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> junto con el  
 átomo de N al cual se unen forman heterociclilo, sustituido  
 10 opcionalmente con uno o más substituyentes Q;

cada L es independientemente un enlace, X, o  
 -(CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>)<sub>p</sub>X-; en donde p es un entero de 1, 2, ó 3; R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> son  
 cada una independientemente hidrógeno o halo; y X es -O-, -  
 C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)O-, -C(O)NR<sup>14</sup>-, -C(=NR<sup>14</sup>)NR<sup>15</sup>-, -NR<sup>14</sup>-,  
 15 -NR<sup>14</sup>C(O)NR<sup>15</sup>-, -NR<sup>14</sup>C(=NR<sup>15</sup>)NR<sup>16</sup>-, -NR<sup>14</sup>S(O)<sub>k</sub>NR<sup>15</sup>-, -S(O)<sub>k</sub>-, o  
 -S(O)<sub>k</sub>NR<sup>14</sup>-, donde cada R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, y R<sup>16</sup> es independientemente  
 hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub>,  
 cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, arilo de C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, o  
 heterociclilo;

20 cada Z es independientemente CH o N; y

cada n es independientemente un entero de 1, 2, 3, 4, o  
 5.

En aun otra modalidad, aquí se proporciona el compuesto  
 de Fórmula IX o X, en donde:

25 cada R<sup>17</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo de  
 C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, arilo de C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, o  
 heterociclilo;

cada R<sup>30</sup> es independientemente alquilo de C<sub>1-6</sub>  
 cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, arilo de C<sub>6-14</sub>, o alquil de C<sub>1-6</sub>-  
 30 cicloalquileno de C<sub>3-7</sub>, cada uno substituido opcionalmente con

64

uno o más substituyentes Q;

cada  $R^{2'}$  es independientemente arilo de  $C_{6-14}$ , heteroarilo, o heterociclilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q;

5 cada  $R^{5'}$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{7'}$ , y  $R^{8'}$  es independientemente hidrógeno, halo, ciano, metanosulfonamido, alquilo de  $C_{1-6}$  o cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , cada uno sustituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q; o  $-OR^a$ , en donde cada  $R^a$  es independientemente alquilo de  $C_{1-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo  
10 de  $C_{6-14}$ , heteroarilo, o heterociclilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q;

cada L es independientemente un enlace, X, o  $-(CR^{6a}R^{6b})_pX-$ ; en donde p es un entero de 1, 2, ó 3;  $R^{6a}$  y  $R^{6b}$  son cada una independientemente hidrógeno o halo; y X es  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-OC(O)O-$ ,  $-C(O)NR^{14}-$ ,  $-C(=NR^{14})NR^{15}-$ ,  $-NR^{14}-$ ,  
15  $-NR^{14}C(O)NR^{15}-$ ,  $-NR^{14}C(=NR^{15})NR^{16}-$ ,  $-NR^{14}S(O)_kNR^{15}-$ ,  $-S(O)_k-$ , o  $-S(O)_kNR^{14}-$ , donde cada una de  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ , y  $R^{16}$  es independientemente hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$ , alqueno de  $C_{2-6}$ , alquino de  $C_{2-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo de  $C_{6-14}$ ,  
20 heteroarilo, o heterociclilo;

cada Z es independientemente CH o N; y

cada n es independientemente un entero de 1, 2, 3, 4, o 5.

En aun otra modalidad, se proporciona aquí el compuesto  
25 de Fórmula IX o X, en donde:

cada  $R^{17}$  es independientemente alquilo de  $C_{1-6}$  o cicloalquilo de  $C_{3-7}$ ;

cada  $R^{30}$  es independientemente alquilo de  $C_{1-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo de  $C_{6-14}$ , o alquil de  $C_{1-6}$ -  
30 cicloalquileno de  $C_{3-7}$ , cada uno sustituido opcionalmente con

uno o más substituyentes Q;

cada  $R^{2'}$  es independientemente arilo de  $C_{6-14}$ , heteroarilo, o heterociclilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q;

5 cada  $R^{5'}$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{7'}$ , y  $R^{8'}$  es independientemente hidrógeno, halo, ciano, alquilo de  $C_{1-6}$  o cicloalquilo de  $C_{3-7}$  cada uno sustituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q; o  $-OR^a$ , en donde cada  $R^a$  es independientemente alquilo de  $C_{1-6}$  o cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , cada uno sustituido opcionalmente con uno  
10 o más substituyentes Q;

cada L es independientemente  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-OC(O)O-$ ,  $-C(O)NR^{14}-$ , o  $-NR^{14}-$ , donde  $R^{14}$  es hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  o cicloalquilo de  $C_{3-7}$ ;

cada Z es independientemente CH o N; y

15 cada n es independientemente un entero de 1, 2, 3, 4, o 5.

En aun otra modalidad, aquí se proporciona el compuesto de Fórmula IX o X, en donde:

cada  $R^{17}$  es independientemente alquil de  $C_{1-6}$ ;

20 cada  $R^{30}$  es independientemente alquilo de  $C_{1-6}$  o cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , sustituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q;

cada  $R^{2'}$  es independientemente arilo de  $C_{6-14}$ , heteroarilo, o heterociclilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o  
25 más substituyentes Q;

cada  $R^{5'}$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{7'}$ , y  $R^{8'}$  es independientemente halo, ciano, metanosulfonamido, alquilo de  $C_{1-6}$  o cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , cada uno sustituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q; o  $-OR^a$ , en donde cada  $R^a$  es independientemente alquilo de  $C_{1-6}$  o  
30 cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , cada uno sustituido opcionalmente con uno

o más sustituyentes Q;

L es -O-;

cada Z es independientemente CH o N; y

cada n es independientemente un entero de 1, 2, ó 3.

5 En aun otra modalidad, aquí se proporciona el compuesto de Fórmula IX o X, en donde:

cada  $R^{17}$  es independientemente alquilo de  $C_{1-6}$ ;

cada  $R^{30}$  es independientemente alquilo de  $C_{1-6}$  o cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , sustituido opcionalmente con alquilo de  $C_{1-6}$  o alquinilo de  $C_{2-6}$ ;

10 cada  $R^{2'}$  es independientemente arilo de  $C_{6-14}$  o heteroarilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de ciano, flúor, metilo, isopropilo, trifluorometilo, ciclopropilo, 15 ciclobutilo, etenilo, y etinilo;

cada  $R^{5'}$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{7'}$ , y  $R^{8'}$  es independientemente hidrógeno, halo, metanosulfonamido; alquilo de  $C_{1-6}$ , sustituido opcionalmente con uno a tres grupos flúor;  $-OR^a$ , en donde  $R^a$  es alquilo de  $C_{1-6}$ , sustituido opcionalmente con uno a tres grupos flúor;

20 L es -O-;

cada Z es independientemente CH o N; y

cada n es independientemente un entero de 1, 2, ó 3.

25 En aun otra modalidad, aquí se proporciona el compuesto de Fórmula IX o X, en donde:

cada  $R^{17}$  es independientemente metilo o etilo;

cada  $R^{30}$  es independientemente metilo, ciclopropilo, 1-metilciclopropilo, o 1-etinilciclopropilo;

30 cada  $R^{2'}$  es independientemente fenilo, 4-fluorofenilo, 2-isopropilaminotiazol-4-ilo, 2-isopropiltiazol-4-ilo, 2-

trifluorometiltiazol-4-ilo, 4-cianotiazol-2-ilo, 4metiltiazol-2-ilo, 4-trifluorometiltiazol-2-ilo, 4-isopropiltiazol-2-ilo, 4-ciclopropiltiazol-2-ilo, 4-ciclobutiltiazol-2-ilo, 4-eteniltiazol-2-ilo, 4-etiniltiazol- 2-ilo, 3-isopropilpirazol-1-ilo, 3-trifluorometilpirazol-1-ilo, o 5-isopropil-isoxazol-3-ilo;

cada R<sup>5'</sup> es independientemente hidrógeno o metoxi;

cada R<sup>6'</sup> es independientemente hidrógeno, cloro, o metoxi;

cada R<sup>7'</sup> es independientemente hidrógeno, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metanosulfonamido, o cloro;

cada R<sup>8'</sup> es independientemente hidrógeno, metilo, difluorometilo, flúor, cloro, o bromo;

L es -O-;

cada Z es independientemente CH o N; y

cada n es independientemente un entero de 1, 2, ó 3.

En aun otra modalidad, aquí se proporciona el compuesto de Fórmula IX o X, en donde:

cada R<sup>17</sup> es independientemente metilo o etilo;

cada R<sup>30</sup> es independientemente metilo ciclopropilo, 1-metilciclopropilo o 1-etinilciclopropilo;

cada R<sup>2'</sup> es independientemente fenilo 4-fluorofenilo, 2-isopropilaminotiazol-4-ilo, 2-isopropiltiazol-4-ilo, 2-trifluorometiltiazol-4-ilo, 4-cianotiazol-2-ilo 4-metiltiazol-2-ilo, 4-trifluorometiltiazol-2-ilo, 4-isopropiltiazol-2-ilo, 4-ciclopropiltiazol-2-ilo, 4-ciclobutiltiazol-2-ilo, 4-eteniltiazol-2-ilo, 4-etiniltiazol-2-ilo, 3-isopropilpirazol-1-ilo, 3-trifluorometilpirazol-1-ilo o 5-isopropil-isoxazol-3-ilo;

cada R<sup>5'</sup> es independientemente hidrógeno o metoxi;

cada R<sup>6'</sup> es independientemente hidrógeno o metoxi;

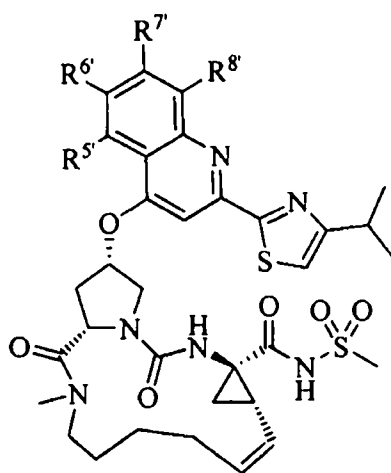
cada  $R^{7'}$  es independientemente hidrógeno, cloro, o metoxi;  
 cada  $R^{8'}$  es independientemente hidrógeno, metilo, flúor,  
 cloro, o bromo;

L es -O-;

5 cada Z es independientemente CH o N; y

cada n es independientemente un entero de 1, 2, ó 3.

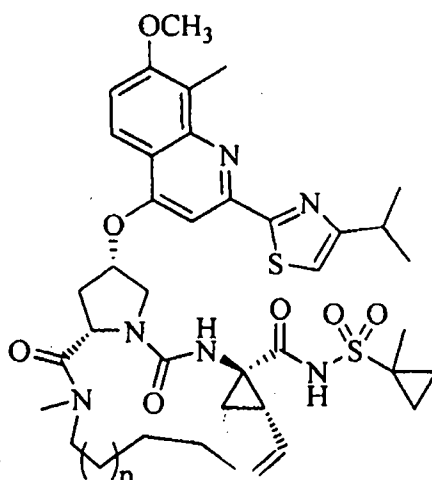
En una modalidad, se proporciona aquí un compuesto  
 seleccionado del grupo que consiste de



- 63a:  $R^{5'} = H$ ,  $R^{6'} = H$ ,  $R^{7'} = OCH_3$ ,  $R^{8'} = H$ ;  
 63b:  $R^{5'} = H$ ,  $R^{6'} = H$ ,  $R^{7'} = OCH_3$ ,  $R^{8'} = CH_3$ ;  
 63c:  $R^{5'} = H$ ,  $R^{6'} = H$ ,  $R^{7'} = OCH_3$ ,  $R^{8'} = F$ ;  
 63d:  $R^{5'} = H$ ,  $R^{6'} = H$ ,  $R^{7'} = OCH_3$ ,  $R^{8'} = Cl$ ;  
 63e:  $R^{5'} = OCH_3$ ,  $R^{6'} = H$ ,  $R^{7'} = OCH_3$ ,  $R^{8'} = H$ ;  
 63f:  $R^{5'} = H$ ,  $R^{6'} = OCH_3$ ,  $R^{7'} = H$ ,  $R^{8'} = CH_3$ ;  
 63g:  $R^{5'} = H$ ,  $R^{6'} = OCH_3$ ,  $R^{7'} = Cl$ ,  $R^{8'} = H$ ; y  
 63h:  $R^{5'} = H$ ,  $R^{6'} = H$ ,  $R^{7'} = OCH_3$ ,  $R^{8'} = Br$ ;

y las sales, solvatos, y profármacos de los mismos,  
 aceptables farmacéuticamente.

En otra modalidad, se proporciona aquí un compuesto  
 25 seleccionado del grupo que consiste de



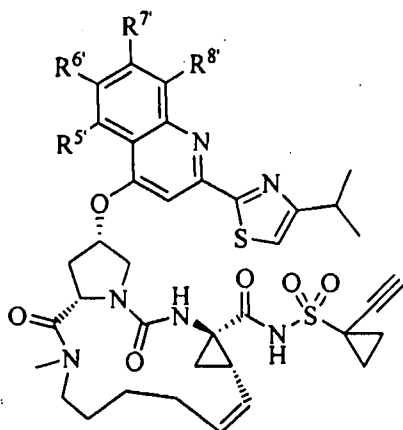
5

76a:  $n = 1$  y76b:  $n = 2$ ;

y las sales, solvatos, y profármacos de los mismos, aceptables farmacéuticamente.

En aun otra modalidad, se proporciona aquí un compuesto  
10 seleccionado del grupo que consiste de

15



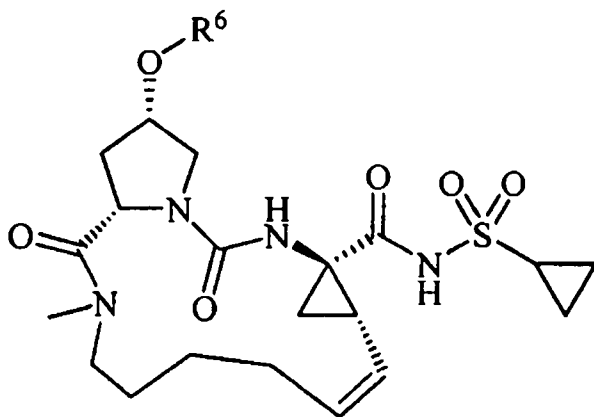
20

- 83a:  $R^5 = H, R^6 = H, R^7 = OCH_3, R^8 = H$ ;  
 83b:  $R^5 = H, R^6 = H, R^7 = OCH_3, R^8 = CH_3$ ;  
 83c:  $R^5 = H, R^6 = H, R^7 = OCH_3, R^8 = F$ ;  
 83d:  $R^5 = H, R^6 = H, R^7 = OCH_3, R^8 = Cl$ ;  
 83e:  $R^5 = OCH_3, R^6 = H, R^7 = OCH_3, R^8 = H$ ;  
 83f:  $R^5 = H, R^6 = OCH_3, R^7 = H, R^8 = CH_3$ ;  
 83g:  $R^5 = H, R^6 = OCH_3, R^7 = Cl, R^8 = H$ ; y  
 83h:  $R^5 = H, R^6 = H, R^7 = OCH_3, R^8 = Br$ ;

y las sales, solvatos, y profármacos de los mismos, aceptables farmacéuticamente.

En aun otra modalidad, el compuesto de la Fórmula I se  
25 selecciona del grupo que consiste de:

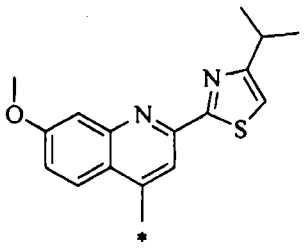
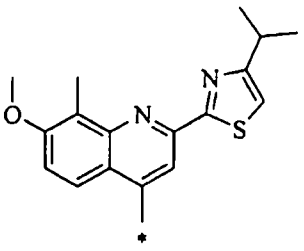
30



y las sales, solvatos, y profármacos de los mismos, aceptables farmacéuticamente;

5

10

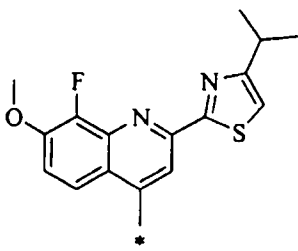
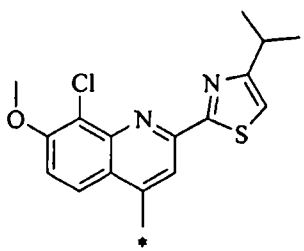
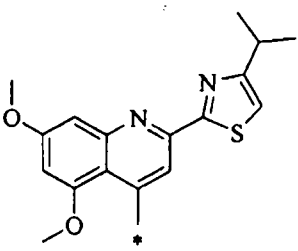
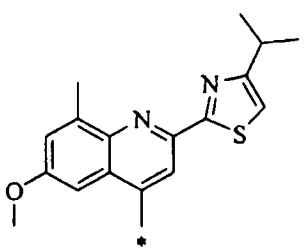
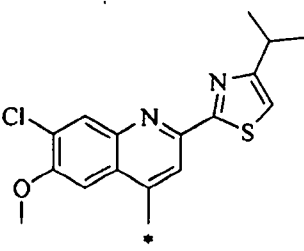
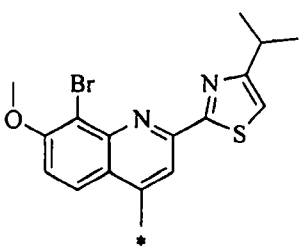
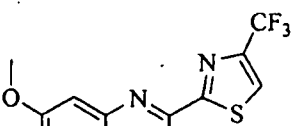
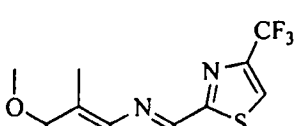
| # de Compuesto | R <sup>6</sup>                                                                     | # de Compuesto | R <sup>6</sup>                                                                       |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 62a            |  | 62b            |  |

15

20

25

30

| # de Compuesto | R <sup>6</sup>                                                                      | # de Compuesto | R <sup>6</sup>                                                                        |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 62c            |  | 62d            |  |
| 62e            |  | 62f            |  |
| 62g            |  | 62h            |  |
| 60a            |  | 60b            |  |

5

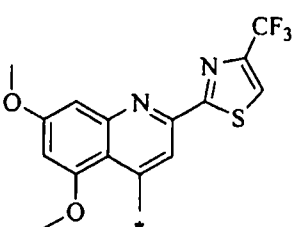
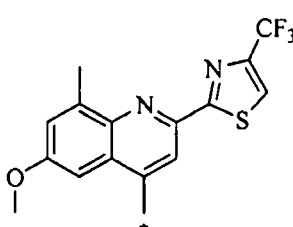
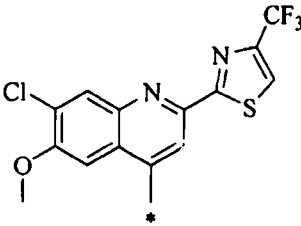
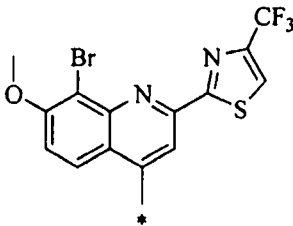
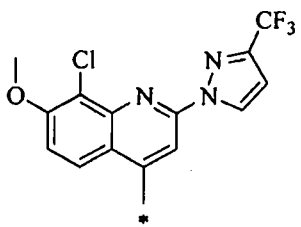
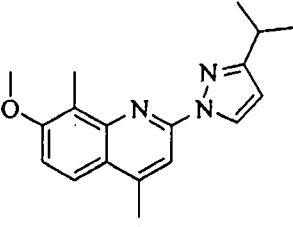
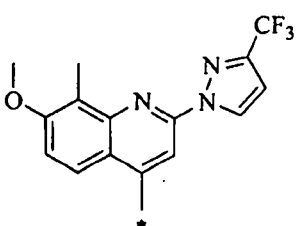
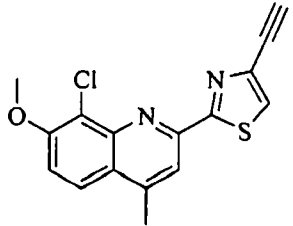
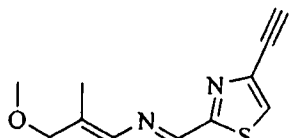
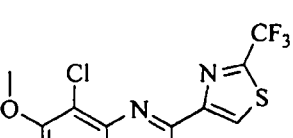
10

15

20

25

30

| # de<br>Compuesto | R <sup>6</sup>                                                                      | # de<br>Compuesto | R <sup>6</sup>                                                                        |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 69e               |  | 69f               |  |
| 69g               |  | 69h               |  |
| 91e               |  | 91f               |  |
| 91g               |  | G <sub>1</sub>    |  |
| G <sub>2</sub>    |  |                   |  |

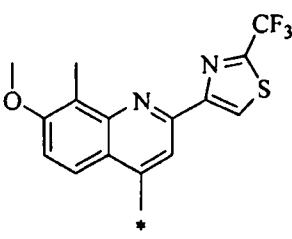
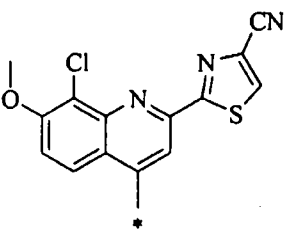
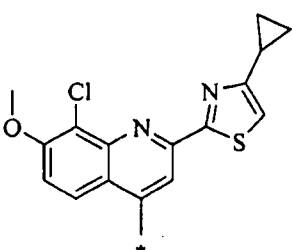
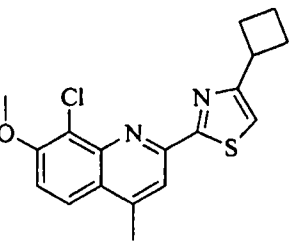
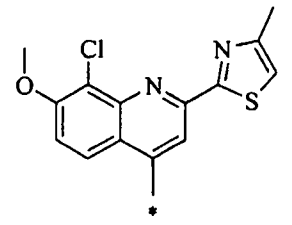
12

5

10

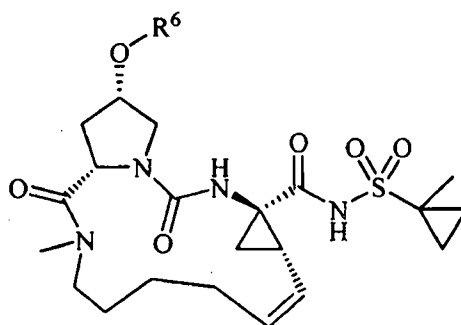
15

20

| # de Compuesto  | R <sup>6</sup>                                                                      | # de Compuesto  | R <sup>6</sup>                                                                        |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| O <sub>3</sub>  |    | T <sub>1</sub>  |    |
| AC <sub>1</sub> |  | AC <sub>2</sub> |  |
| AN              |  |                 |                                                                                       |

En aun otra modalidad, el compuesto de Fórmula I se selecciona del grupo que consiste de:

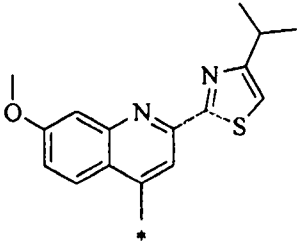
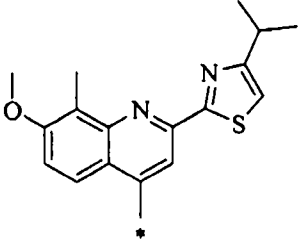
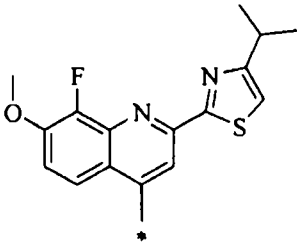
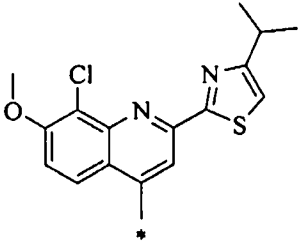
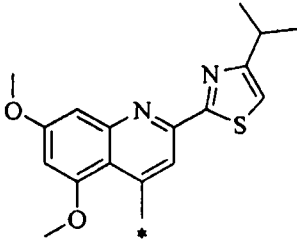
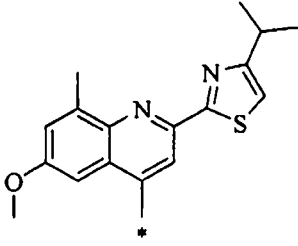
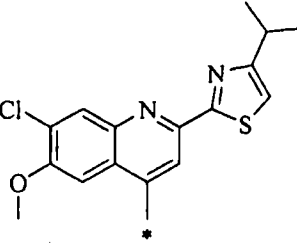
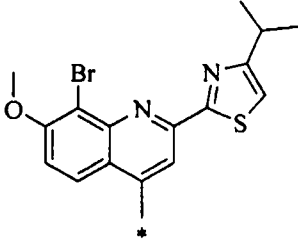
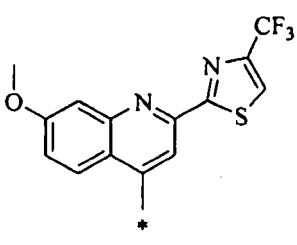
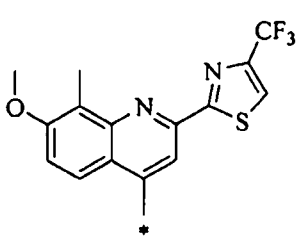
25

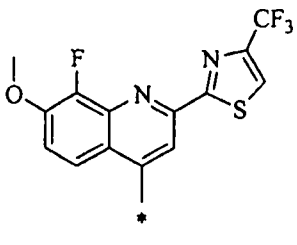
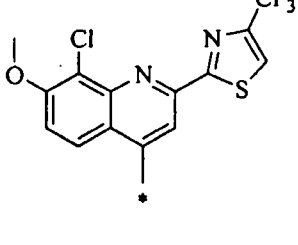


30

y las sales, solvatos, y profármacos de los mismos,

aceptables farmacéuticamente;

| # de Compuesto | R <sup>6</sup>                                                                      | # de Compuesto | R <sup>6</sup>                                                                        |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 56a            |    | 56b            |    |
| 56c            |   | 56d            |   |
| 56e            |  | 56f            |  |
| 56g            |  | 56h            |  |
| 68a            |  | 68b            |  |

| # de Compuesto | R <sup>6</sup>                                                                      | # de Compuesto | R <sup>6</sup>                                                                        |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 68c            |  | 68d            |  |
|                |                                                                                     |                |                                                                                       |

5

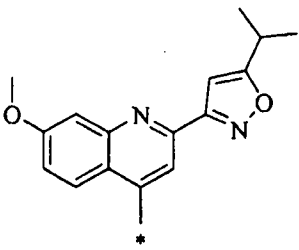
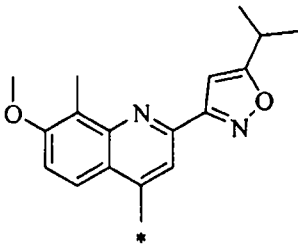
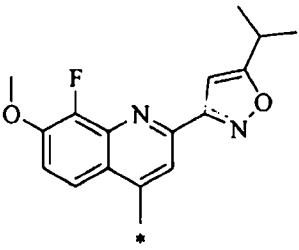
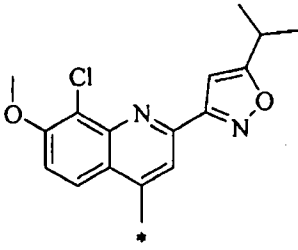
10

15

20

25

30

| # de<br>Compuesto | R <sup>6</sup>                                                                      | # de<br>Compuesto | R <sup>6</sup>                                                                        |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 96a               |  | 96b               |  |
| 96c               |  | 96d               |  |
|                   |  |                   |  |

5

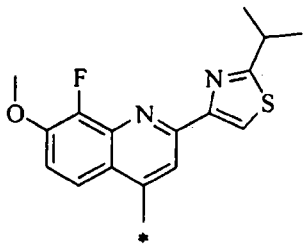
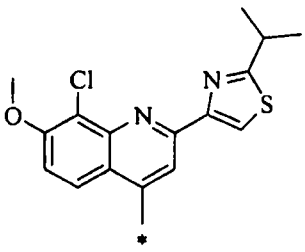
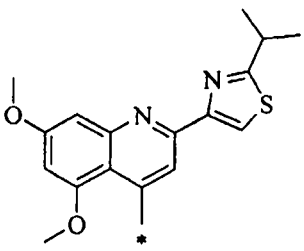
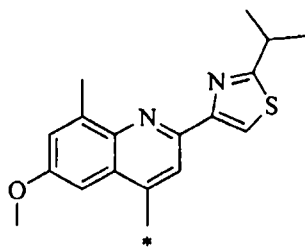
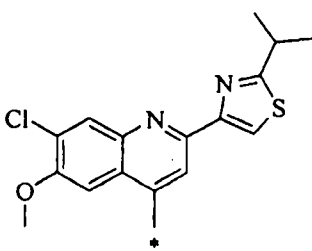
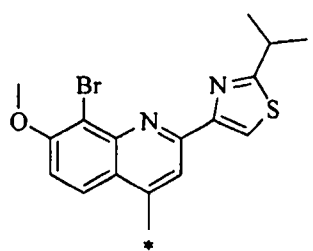
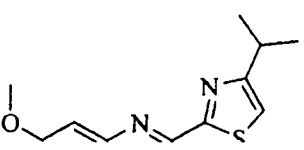
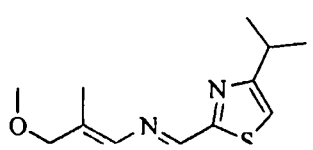
10

15

20

25

30

| # de<br>Compuesto | R <sup>6</sup>                                                                      | # de<br>Compuesto | R <sup>6</sup>                                                                        |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 101c              |  | 101d              |  |
| 101e              |  | 101f              |  |
| 101g              |  | 101h              |  |
| 110a              |  | 110b              |  |

76

5

10

15

20

25

30

| # de Compuesto | R <sup>6</sup> | # de Compuesto | R <sup>6</sup> |
|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 110e           |                | 110f           |                |
| 110g           |                | 110h           |                |
| 121            |                | 122            |                |
| 123            |                | 124            |                |
| 125            |                | 126            |                |

5

10

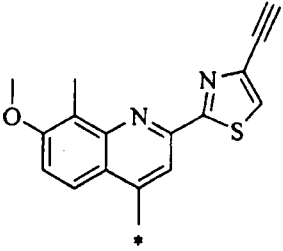
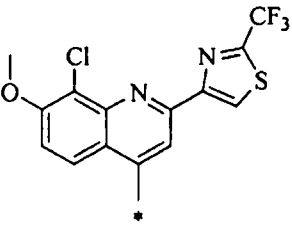
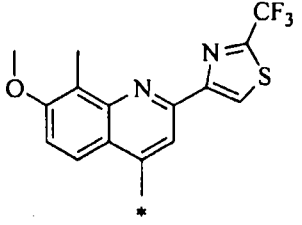
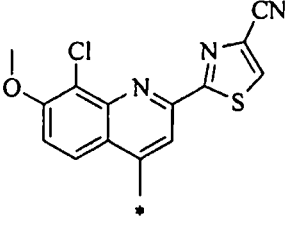
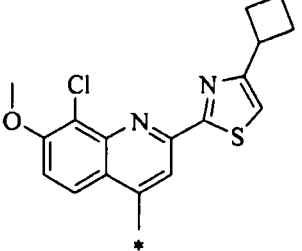
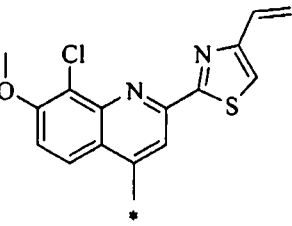
15

20

25

30

| # de Compuesto | R <sup>6</sup> | # de Compuesto | R <sup>6</sup> |
|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 127            |                | 128            |                |
| 129            |                | 130            |                |
| 131            |                | 132            |                |
| 133            |                | 134            |                |
| 135            |                | G <sub>2</sub> |                |

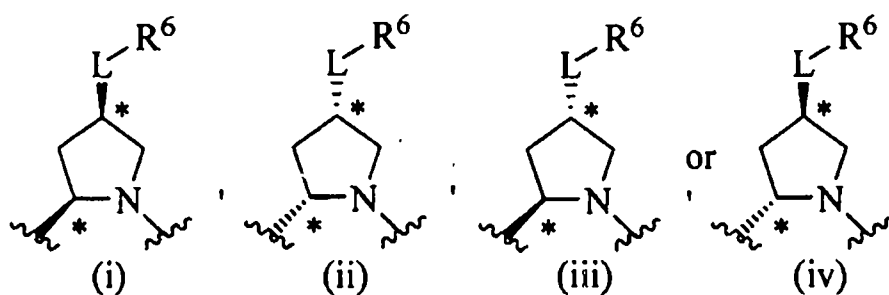
| # de<br>Compuesto     | R <sup>6</sup>                                                                      | # de<br>Compuesto    | R <sup>6</sup>                                                                        |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>G<sub>4</sub></b>  |    | <b>O<sub>2</sub></b> |    |
| <b>O<sub>4</sub></b>  |    | <b>T<sub>2</sub></b> |    |
| <b>AC<sub>3</sub></b> |  | <b>AH</b>            |  |

en donde el símbolo \* indica el punto de unión.

Los compuestos proporcionados aquí tienen la intención de abarcar todos los estereoisómeros posibles, a menos que se especifique la estereoquímica particular. Cuando el compuesto proporcionado aquí contiene un grupo alquenilo o alquenileno, el compuesto puede existir como uno o una mezcla de isómeros geométricos cis/trans (o Z/E). Cuando los isómeros estructurales sean interconvertibles vía una barrera de baja energía, el compuesto puede existir como un tautómero individual o una mezcla de tautómeros. Este puede tener la forma de un tautomerismo de protón en el compuesto que contiene, por ejemplo, un grupo iminio, ceto, y oxima; o el así llamado tautomerismo de valencia en los compuestos que

contienen un radical aromático. Se puede deducir que un compuesto individual puede exhibir más de un tipo de isomerismo.

El radical heterocíclico que se fusiona con el anillo macrocíclico en el compuesto proporcionado aquí contiene dos centros quirales como se indica por los símbolos de estrella. Como resultado, el radical heterocíclico puede existir en cuatro diferentes formas estereoisoméricas, como se muestra abajo, incluyendo dos isómeros cis, (i) y (ii), y dos isómeros trans, (iii) y (iv).



En ciertas modalidades, el radical heterocíclico en el compuesto proporcionado aquí está en una configuración cis, (i), (ii), o una mezcla de los mismos. En ciertas modalidades, el radical heterocíclico en el compuesto proporcionado aquí, está en una configuración cis (i). En ciertas modalidades, el radical heterocíclico en el compuesto proporcionado aquí, está en la configuración cis (ii). En ciertas modalidades, el radical heterocíclico en el compuesto proporcionado aquí, está en la configuración cis (i) y (ii).

En ciertas modalidades, el radical heterocíclico en el compuesto proporcionado aquí, está en la configuración trans, (iii), (iv) o una mezcla de las mismas. En ciertas modalidades, el radical heterocíclico en el compuesto proporcionado aquí, está en la configuración trans, (iii). En ciertas modalidades, el radical heterocíclico en el compuesto proporcionado aquí,

está en la configuración trans (iv). En ciertas modalidades, el radical heterocíclico en el compuesto proporcionado aquí, está en la configuración trans (iii) y (iv).

En ciertas modalidades, el radical heterocíclico en el compuesto proporcionado aquí, está en la configuración (i), (iii), o una mezcla de las mismas. En ciertas modalidades, el radical heterocíclico en el compuesto proporcionado aquí, está en la configuración (i). En ciertas modalidades, el radical heterocíclico en el compuesto proporcionado aquí, está en la configuración (iii). En ciertas modalidades, el radical heterocíclico en el compuesto proporcionado aquí, está en la configuración (i) y (iii).

En ciertas modalidades, el radical heterocíclico en el compuesto proporcionado aquí, está en la configuración (ii), (iv), o una mezcla de las mismas. En ciertas modalidades, el radical heterocíclico en el compuesto proporcionado aquí, está en la configuración (ii). En ciertas modalidades, el radical heterocíclico en el compuesto proporcionado aquí, está en la configuración (iv). En ciertas modalidades, el radical heterocíclico en el compuesto proporcionado aquí, está en la configuración (ii) y (iv).

El radical heterocíclico de una configuración particular puede ser introducido fácilmente seleccionando un material inicial quiral que proporcionará la quiralidad deseada. Por ejemplo, varias 4-hidroxilo prolinas quirales están disponibles comercialmente, incluyendo *trans*-4-hidroxi-D-prolina, *cis*-4-hidroxi-L-prolina, y *trans*-4-L-prolina.

Los compuestos proporcionados aquí, pueden ser enantioméricamente puros, como por ejemplo, un enantiómero individual o un diastereómero individual, o son mezclas

isoméricas, como por ejemplo, una mezcla racémica o una mezcla diastereomérica. En si, una persona con experiencia en la técnica reconocerá que la administración de un compuesto en su forma (R) es equivalente, para los compuestos que experimentan epimerización in vivo, a la administración del compuesto en su forma (S). Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis a partir de precursores adecuados, ópticamente puros, sin tesis asimétrica a partir de materiales iniciales aquérrales, o resolución de una mezcla enantiomérica, por ejemplo, por cromatografía quiral, recristalización, resolución, formación diastereomérica de sales, o derivatización en aductos diastereoméricos seguida por separación.

15 Cuando el compuesto proporcionado aquí contiene una porción ácida o básica, este se puede proporcionar como una sal aceptable farmacéuticamente (Véase, Berge et al., J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19; y "Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use," Stahl y Wermuth, Ed.; Wiley-VCH and VHCA, 20 Zurich, 2002).

Los ácidos adecuados para usarse en la preparación de sales aceptables farmacéuticamente incluyen, pero no se limitan a, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acetilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, 25 ácido L-aspartico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido bórico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido ciclohexanosulfónico, ácido 30 dodecilsulfurico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido

etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico,  
 ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido  
 glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido  
 L-glutámico, ácido  $\alpha$ -oxoglutarico, ácido glicólico, ácido  
 5 hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido  
 yodhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido ( $\pm$ )-DL-láctico, ácido  
 lactobiónico, ácido láurico, ácido maléico, ácido (L)-málico,  
 ácido malónico, ácido ( $\pm$ )-DL-mandélico, ácido metanosulfónico,  
 ácido naftalen-2-sulfónico, ácido naftalen-1,5-disulfónico,  
 10 ácido 1-hidroxietanoico, ácido nicotínico, ácido nítrico,  
 ácido oleico, ácido orótico, ácido palmitico, ácido pantoico,  
 ácido perclórico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido  
 sacárico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido  
 sebáico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico,  
 15 ácido tánico, ácido (+)-tartárico, ácido tiocianico, ácido o-  
 toluenosulfónico, ácido undecilénico, y ácido valérico.

Las bases adecuadas para usarse en la preparación de las  
 sales aceptables farmacéuticamente, incluyendo, pero no  
 limitadas a bases inorgánicas, tales como hidróxido de  
 20 magnesio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, hidróxido  
 de zinc, o hidróxido de sodio; y bases orgánicas, tales como  
 aminas primarias, secundarias, terciarias y cuaternarias,  
 alifáticas y aromáticas, incluyendo L-arginina, benetamina,  
 benzatina, colinal, deanol, dietanolamina, dietilamina,  
 25 dimetilamina, dipropilamina, diisopropilamina, 2-(dietilamino)-  
 etanol, etanolamina, etilamina, etilendiamina, isopropilamina,  
 N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina,  
 morfolina, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, metilamina, piperidina,  
 piperazina, propilamina, pirrolidina, 1-(2-hidroxietil)-  
 30 pirrolidina, piridina, quinuclidina, quinolina, isoquinolina,

aminas secundarias, trietanolamina, trimetilamina, trietilamina, N-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol, y trometamina.

El compuesto proporcionado aquí también puede ser  
5 proporcionado como un profármaco, el cual es un derivado funcional del compuesto, por ejemplo, de Fórmula I y se puede convertir fácilmente en el compuesto principal in vivo. Los profármacos son útiles frecuentemente puesto que, en algunas situaciones, estos pueden ser más fáciles de administrar que el  
10 compuesto principal. Estos pueden, por ejemplo, estar biodisponibles por administración oral en tanto que el compuesto principal no. el profármaco puede tener también solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas sobre el compuesto principal. Un profármaco puede ser convertido en el  
15 fármaco principal mediante varios mecanismos, incluyendo procesos enzimáticos e hidrólisis metabólica. Véase Harper, Progress in Drug Research 1962, 4, 221 -294; Morozowich et al. en "Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and  
Analogos," Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1977;  
20 "Bioreversible Carriers in Drug en Drug Design, Theory and Application," Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1987; "Design of Prodrugs," Burdgaard, Elsevier, 1985; Wang et al., Curr. Pharm. Design 1999, 5, 265-287; Pauletti et al., Adv. Drug. Delivery Rev. 1997, 27, 235-256; Mizen et al., Pharm. Biotech.  
25 1998, 11, 345-365; Gagnault et al., Pract. Med. Chem. 1996, 671-696; Asgharnejad en "Transport Processes in Pharmaceutical Systems," Amidon et al., Ed., Marcell Dekker, 185-218, 2000; Balant et al., Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. 1990, 15, 143-53; Balimane y Sinko, Adv. Drug Delivery Rev. 1999, 39,  
30 183-209; Browne, Clin. Neuropharmacol. 1997, 20, 1-12;

- Bundgaard, Arch. Pharm. Chem. 1979, 86, 1-39; Bundgaard, Controlled Drug Delivery 1987, 17, 179-96; Bundgaard, Adv. Drug Delivery Rev. 1992, 8, 1-38; Fleisher et al., Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 115-130; Fleisher et al., Methods Enzymol. 1985, 112, 360-381; Farquhar et al., J. Pharm. Sci. 1983, 72, 324-325; Freeman et al., J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1991, 875-877; Friis y Bundgaard, Eur. J. Pharm. Sci. 1996, 4, 49-59; Gangwar et al., Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs, 1977, 409-421; Nathwani y Wood, Drugs 1993, 45, 866-94; Sinhababu y Thakker, Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 241-273; Stella et al., Drugs 1985, 29, 455-73; Tan et al., Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 39, 117-151; Taylor, Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 131-148; Valentino y Borchardt, Drug Discovery Today 1997, 2, 148-155; Wiebe y Knaus, Adv. Drug Delivery Rev. 1999, 39, 63-80; y Waller et al., Br. J. Clin. Pharmac. 1989, 28, 497-507.

### Métodos de Síntesis

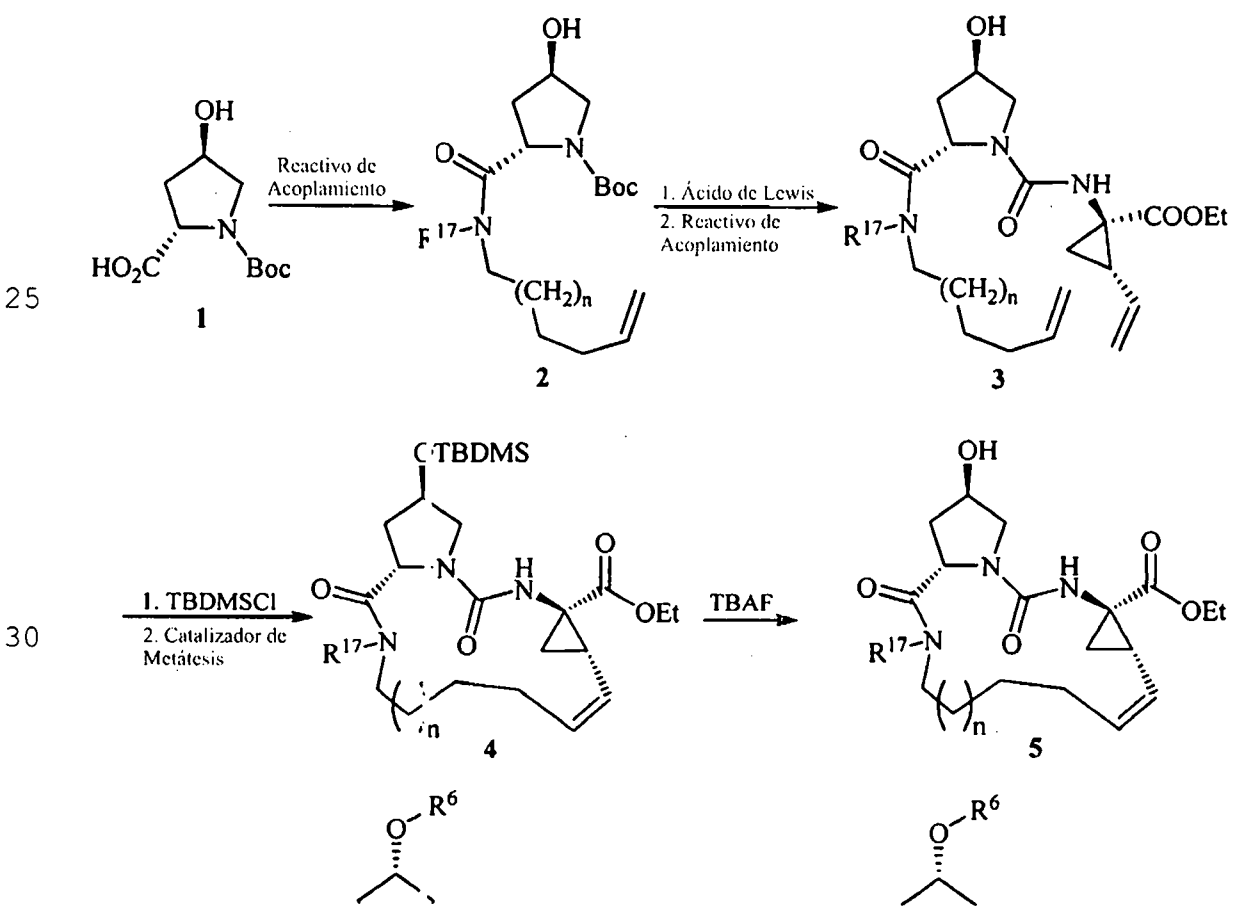
El compuesto proporcionado aquí puede ser preparado, aislado, y obtenido mediante cualquier método conocido por una persona experimentada en la técnica. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula I puede ser preparado como se muestra en el Esquema de Reacción 1.

La 4-hidroxiprolina N-prottegida 1 con una estereoquímica deseada se acopla con una amina con un enlace doble carbono-carbono terminal, para formar la amida 2. el compuesto 2 se convierte entonces en una amina libre eliminando el grupo protector de N en su porción de prolina con un ácido de Lewis, tal como ácido trifluoroacético, seguido por acoplamiento con una ciclopropilamina para dar el compuesto 3, el cual se protege entonces con un grupo protector de hidroxilo, tal como

85

TBDMSCI, y se cicliza en presencia de un catalizador de metátesis para dar el compuesto macrocíclico 4- el grupo protector de hidroxilo del compuesto 4 se elimina para dar el compuesto 5 con un grupo hidroxilo libre. En este punto, se puede introducir una variedad de grupos  $R^6-L$  en la posición del hidroxilo, usando varias químicas, tales como reacciones de acoplamiento para formar éster, carbonato, o carbamato con el grupo hidroxilo o reacciones de sustitución nucleofílica para formar éter, amina, o tioéter. Una reacción de sustitución nucleofílica para formar un enlace de éter se ilustra en el Esquema de Reacción 1. El compuesto 5 reacciona con  $R^6OH$  bajo las condiciones de Mitsunobu, con inversión de la estereoquímica en la posición del grupo hidroxilo para producir el compuesto 6 con oxi como L en la Fórmula I, como se proporciona aquí. El grupo protector de etilo se elimina del grupo carboxilo del compuesto 6 para dar un ácido libre, el cual se acopla fácilmente con una variedad de aminas para formar los inhibidores macrocíclicos de serina proteasa deseados, tales como la sulfonamida 7.

Esquema de Reacción 1



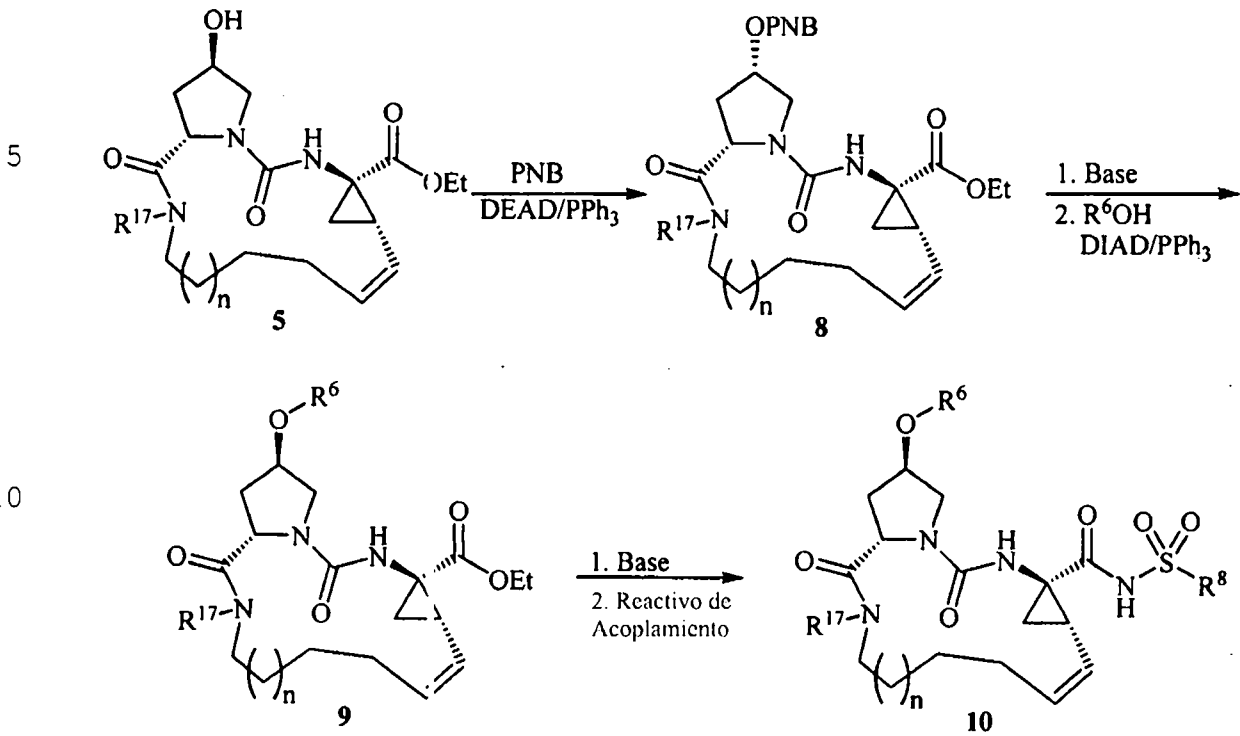
5

Una estrategia alternativa se muestra en el Esquema de Reacción 2, donde la inversión doble de la estereoquímica en la posición del grupo hidroxilo se emplea para retener su estereoquímica original. El compuesto 5 se convierte primero en para-nitrobenzoilo (PNB) éster 8 bajo las condiciones de Mitsunobu, con la primera inversión de la estereoquímica en la posición del grupo hidroxilo. El PNB éster 8 se hidroliza y después se hace reaccionar con  $R^6OH$  bajo las condiciones de Mitsunobu con la segunda inversión de la estereoquímica en la posición del grupo hidroxilo para dar el compuesto 10, con retención de su estereoquímica original en la posición del grupo hidroxilo.

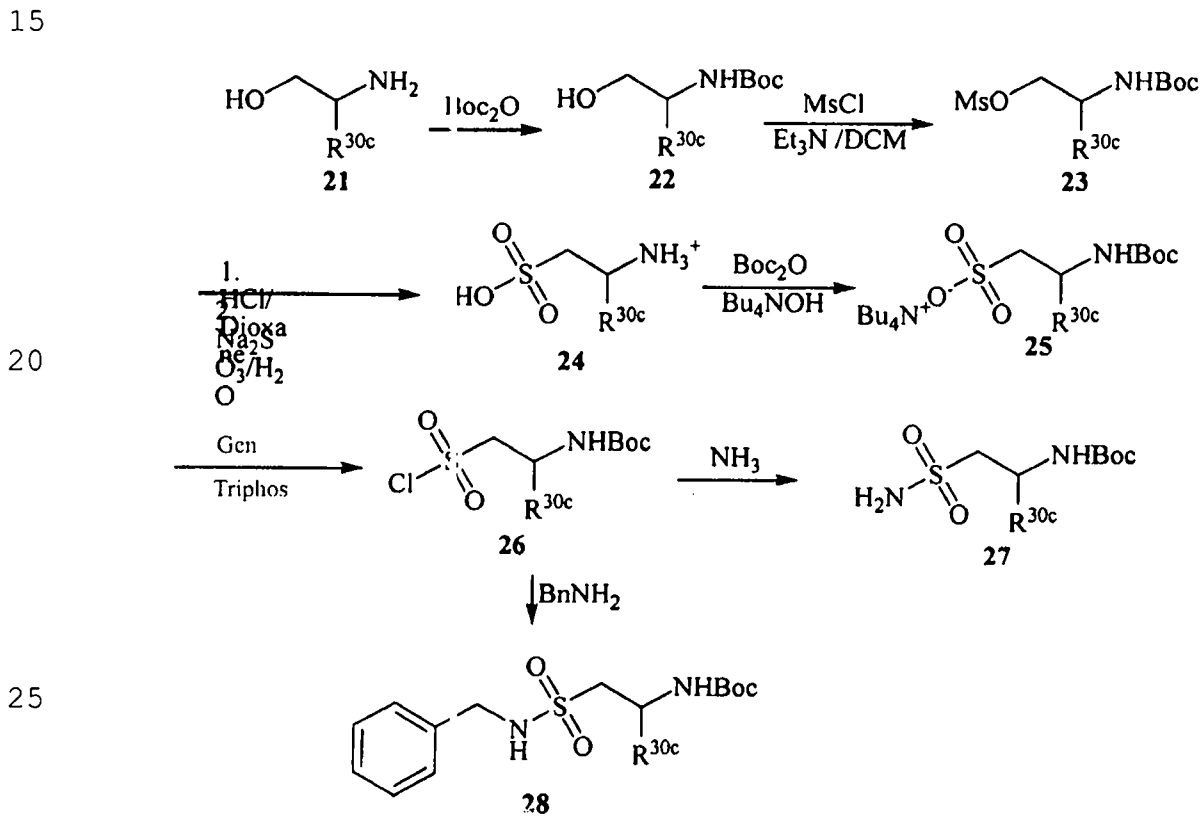
Los materiales iniciales usados en la síntesis de los compuestos proporcionados aquí, están disponibles comercialmente o bien pueden ser preparados fácilmente. Por ejemplo, la beta aminosulfonamida se sintetiza como se muestra en el Esquema de Reacción 3 y los derivados de quinolina se sintetizan como se muestra en el Esquema de Reacción 4, en donde A,  $R^{5'}$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{7'}$ , y  $R^{8'}$  son como se definen aquí.

30

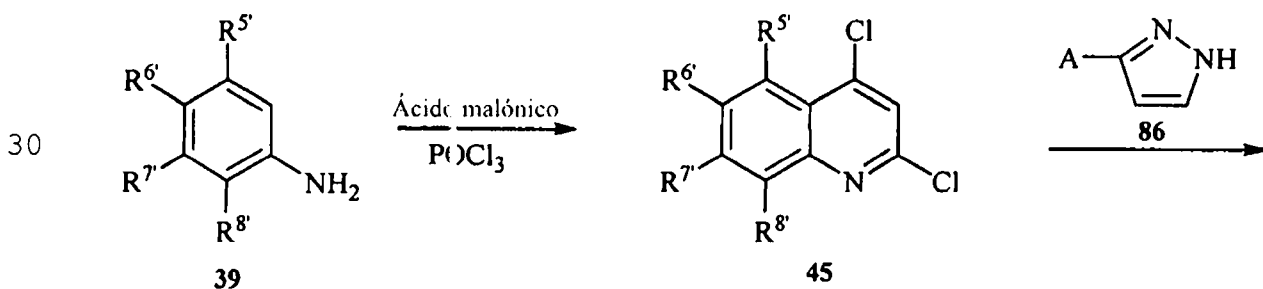
## Esquema de Reacción 2



## Esquema de Reacción 3



## Esquema de Reacción 4

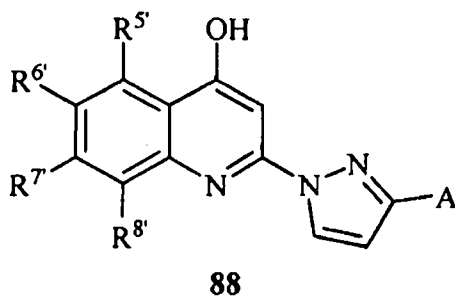


5

Para la síntesis de los derivados de quinolina, las  
10 dicloroquinolinas se preparan vía la condensación de analina 39  
y ácido malónico. La sustitución selectiva del grupo cloro en  
la posición 2 con pirazol 86 da el compuesto 119 en un paso  
único sin un grupo de protección. El cloro en la posición 4 del  
compuesto 119 se convierte entonces a hidroxilina en presencia  
15 de una base, incluyendo, pero no limitadas a NaOH, KOH, HOAC, y  
NaOAc.

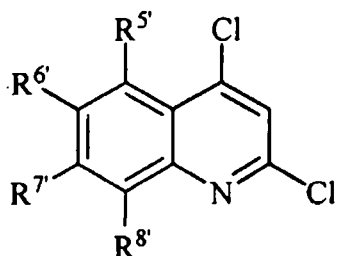
Aquí se proporciona un método para preparar una quinolina  
que tenga una estructura de:

20



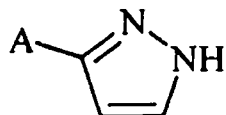
25

el método que comprende el paso (sustitución selectiva)  
de hacer reaccionar una dicloroquinolina que tenga una  
30 estructura de:



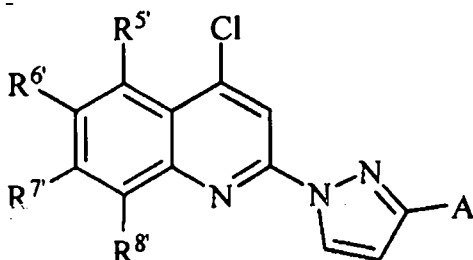
5

con un pirazol que tenga una estructura de



para formar una cloroquinolina que tiene una estructura

10 de:



15 en donde A, R<sup>5'</sup>, R<sup>6'</sup>, R<sup>7'</sup>, y R<sup>8'</sup> son como se definen aquí.

En una modalidad, la sustitución selectiva se realiza en presencia de NaH (1.1 eq.), DMF, y 86 (1.1 eq.) a una temperatura elevada, por ejemplo, 90°C. En otra modalidad, la sustitución selectiva se realiza en presencia de N-etilpirrolidina y DMF a una temperatura elevada, por ejemplo 200°C. En aun otra modalidad, la sustitución selectiva se realiza en presencia de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y DMF a una temperatura elevada, por ejemplo, 110°C. En aun otra modalidad, la sustitución selectiva se realiza en presencia de TEA y ACN a una temperatura elevada. En aun otra modalidad, la sustitución selectiva se realiza en presencia de EtN(iPr)<sub>2</sub>, y dioxano a una temperatura de entre la temperatura ambiente a 140°C. En aun otra modalidad, la sustitución selectiva se realiza en tolueno a una temperatura elevada. En aun otra modalidad, la sustitución selectiva se realiza en ausencia de cualquier

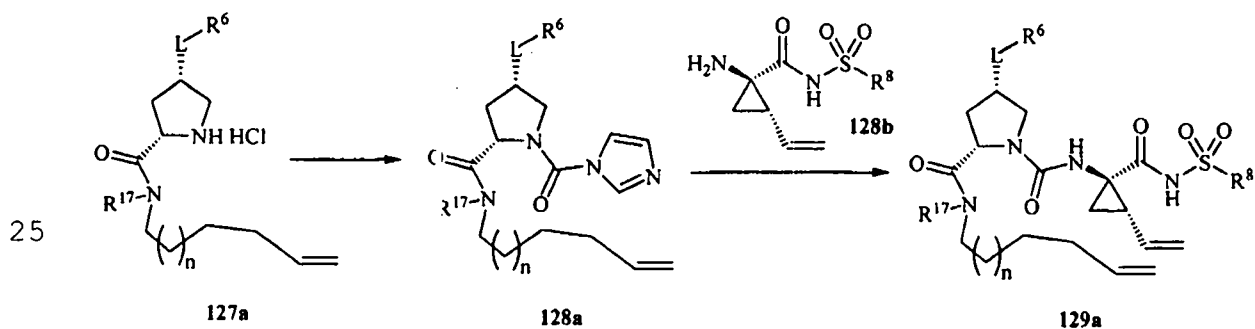
solvente a una temperatura elevada, por ejemplo, 120 °C.

En otra modalidad, el método comprende además el paso de convertir cloro a hidroxilo en presencia de una base. Las bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, NaOH, KOH, NaOAc, y HOAC. En una modalidad, la base es NaOH. En otra modalidad, la base es KOH. En aun otra modalidad, la base es NaOAc. En aun otra modalidad, la base es HOAC.

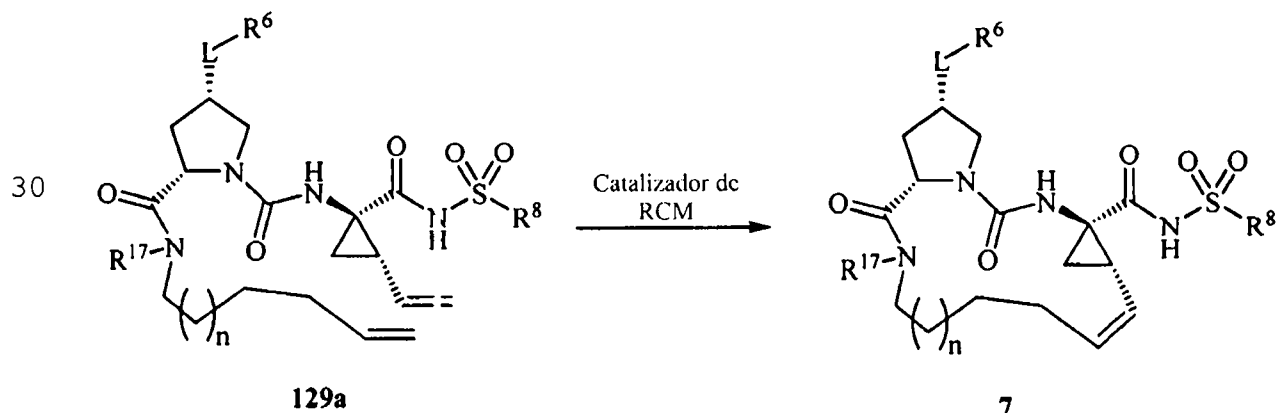
Aquí se proporciona un método para preparar el compuesto 129a. Como se muestra en el Esquema de Reacción 4a, el método comprende los pasos de (a) hacer relacionar el compuesto 127a con CDI para formar el compuesto 128a y (b) acoplar el compuesto 128a con el compuesto 128b para formar el compuesto 129a.

Aquí se proporciona también un método para preparar un inhibidor macrocíclico de serina proteasa proporcionado aquí, por ejemplo, el compuesto 7, como se muestra en el Esquema de Reacción 4b. El método comprende el paso de convertir el compuesto 129a en el compuesto 7, en presencia de un catalizador de metátesis de cierre de anillo (RCM). En una modalidad, el catalizador de CRM es el catalizador de Zhan 1B.

#### Esquema de Reacción 4a



#### Esquema de Reacción 4b



5

**Composiciones Farmacéuticas**

Aquí se proporcionan formulaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto proporcionado aquí como un ingrediente activo, incluyendo un enantiómero individual, una mezcla racémica, o una mezcla de diastereómeros del mismo; o una sal, solvato, o profármaco del mismo, aceptable farmacéuticamente, en combinación con un vehículo, portador, doliente o excipiente aceptable farmacéuticamente, o una mezcla de los mismos. En ciertas modalidades, la composición farmacéutica comprende al menos un excipiente o portador de control de la liberación. En ciertas modalidades, la composición farmacéutica comprende al menos un excipiente o portador de control de no liberación. En ciertas modalidades, la composición farmacéutica comprende al menos uno de los excipientes o portadores de control de liberación y al menos uno de control de no liberación.

El compuesto proporcionado aquí puede ser administrado solo, o en combinación con uno o más de otros compuestos proporcionados aquí, uno o más de otros ingredientes activos. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto proporcionado aquí, pueden ser formuladas en varias formas de dosificación, para administración oral, parenteral, y tópica. Las composiciones farmacéuticas también pueden ser formuladas como formas de dosificación de liberación modificada, incluyendo formas de dosificación de liberación retardada, extendida, prolongada, sostenida, pulsátil, controlada, acelerada y rápida, enfocada, programada, y de retención

92

gástrica. Estas formas de dosificación pueden ser preparadas de acuerdo con los métodos convencionales y las técnicas conocidas por aquellas personas con experiencia en la técnica (Véase, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra; 5 Modified-Release Drug Deliver Technology, Rathbone et al., Eds., Drugs and the Pharmaceutical Science, Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, 2003; Vol. 126).

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en una forma de dosificación para administración 10 oral, la cual comprende un compuesto proporcionado aquí, incluyendo un enantiómero individual, una mezcla racémica, o una mezcla de diastereómeros del mismo; o una sal, solvato, o profármaco del mismo, aceptable farmacéuticamente; y uno o más excipientes o portadores aceptables farmacéuticamente.

15 En otra modalidad, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en una forma de dosificación para administración parenteral, la cual comprende un compuesto proporcionado aquí, incluyendo un enantiómero individual, una mezcla racémica, o una mezcla de diastereómeros del mismo; o una sal, solvato, o 20 profármaco del mismo, aceptable farmacéuticamente; y uno o más excipientes o portadores aceptables farmacéuticamente.

En aun otra modalidad, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en una forma de dosificación para administración tópica, la cual comprende un compuesto proporcionado aquí 25 incluyendo un enantiómero individual, una mezcla racémica, o una mezcla de diastereómeros del mismo; o una sal, solvato, o profármaco del mismo, aceptable farmacéuticamente; y uno o más excipientes o portadores aceptables farmacéuticamente.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí, 30 pueden ser proporcionadas en una forma de dosificación unitaria

o una forma de dosificación múltiple. Una forma de dosificación unitaria, como se usa aquí, se refiere a una unidad físicamente discreta adecuada para la administración a un sujeto o individuo humano y animal, y empacada individualmente como se conoce en la técnica. Cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada del(de los) ingrediente(s) activo(s) suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con los portadores o excipientes farmacéuticos requeridos. Los ejemplos de formas de dosificación unitarias incluyen ampolletas, jeringas, y tabletas o cápsulas empacadas en un recipiente individual para ser administradas en formas de dosificación unitaria segregada. Los ejemplos de formas de dosificación múltiples incluyen, frascos, botellas de tabletas o cápsulas, o botellas de pintas o galones.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí pueden ser administradas en el momento, o en múltiples momentos a intervalos de tiempo. Se entiende que la dosis precisa y la duración del tratamiento pueden variar con la edad, el peso, y la condición del paciente que se trata, y se puede determinar empíricamente usando los protocolos de prueba conocidos o por extrapolación de las pruebas in vivo o in vitro o de los datos de diagnóstico. Se entiende además que para cualquier individuo particular, los regímenes de dosificación deben ser ajustados a través del tiempo de acuerdo con las necesidades del individuo y el juicio profesional de la persona que administra o que supervisa la administración de las formulaciones.

#### **A. Administración Oral**

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí pueden ser proporcionadas como formas de dosificación sólidas, semi-sólidas, o líquidas para administración oral. Como se usa

aquí, la administración oral también incluye administración bucal, lingual, y sublingual. Las formas de dosificación orales incluyen, pero no se limitan a, tabletas, cápsulas, píldoras, comprimidos, grageas, pastillas, bolsitas, aglomerados, goma de mascar medicada, gránulos, polvos a granes, polvos o gránulos efervescentes o no efervescentes, emulsiones, suspensiones, soluciones, obleas, rociadores, elixires, y jarabes. Además de los ingredientes activos, las composiciones farmacéuticas pueden contener uno o más portadores o excipientes aceptables farmacéuticamente, incluyendo, pero no limitados a aglutinantes, rellenos, dolientes, desintegradores, agentes de humectación, lubricantes, agentes de deslizamiento, agentes de coloración, inhibidores de migración de tintes, agentes edulcorantes, y agentes saborizantes.

Los aglutinantes o granuladores imparten cohesión a una tableta para asegurar que la tableta permanezca intacta después de la compresión. Los aglutinantes o granuladores adecuados incluyen, pero no se limitan a, almidones, tales como almidón de maíz, almidón de papa, y almidón pregelatinizado, (por ejemplo, STARCH 1500); gelatina; azúcares, tales como sacarosa, glucosa, dextrosa, melasas, y lactosa; gomas naturales y sintéticas, tales como acacia, ácido alginico, alginatos, extracto de musgo irlandés, goma de panwar, goma ghatti, mucílago de vainas de *Plantago syllium*, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona (PVP), Veegum, arabogalactano de alerce, tragacanto pulverizado, y goma de guar; celulosas, tales como etil celulosa, acetato de celulosa, carboximetil celulosa cálcica, carboximetil celulosa sódica, metil celulosa, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropil metil celulosa

(HPMC); celulosas microcristalinas, tales como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (FMC Corp., Marcus Hook, PA) y mezclas de los mismos. Los rellenos adecuados incluyen, pero no se limitan a talco, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa pulverizada, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pre-gelatinizado, y mezclas de los mismos. El aglutinante y el relleno pueden estar presentes desde aproximadamente 50 a aproximadamente 99% en peso en las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí.

Los diluyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a, fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, lactosa, sorbitol, sacarosa, inositol, celulosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, almidón seco, y azúcar pulverizado. Ciertos diluyentes, tales como manitol, lactosa, sorbitol, sacarosa, de inositol, cuando se presentan en cantidad suficiente, pueden impartir propiedades a algunas tabletas comprimidas que permiten la desintegración en la boca por la masticación. Tales tabletas comprimidas pueden ser usadas como tabletas masticables.

Los desintegradores adecuados incluyen, pero no se limitan a, agar, bentonita, celulosas, tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa; productos de madera; esponja natural; resinas de intercambio de cationes; ácido algínico; gomas, tales como goma guar y Veegum HV; pulpa de cítricos; celulosa reticulada, tales como croscarmelosa; polímeros reticulados, tales como crospovidona; almidones reticulados; carbonato de calcio, celulosa microcristalina, tales como, glicolato de almidón sódico; poliacrilina potásica; almidones, tales como almidón de maíz, almidón de papa, almidón de tapioca, y almidón pre-gelatinizado; arcillas; alginas; y mezclas de los mismos.

96

la cantidad de un desintegrador en las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí, varía con el tipo de la formulación, y es fácilmente discernible por aquellas personas con experiencia ordinaria en la técnica. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí, pueden contener desde aproximadamente 0.5 a aproximadamente 15% o desde aproximadamente 1 a aproximadamente 5% en peso de un desintegrador.

Los lubricantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, estearato de calcio; estearato de magnesio; aceite mineral; aceite mineral ligero; glicerina; sorbitol; manitol; glicoles, tales como behenato de glicerol y polietilenglicol (PEG); ácido esteárico; laurel sulfato de sodio; talco; aceite vegetal hidrogenado, incluyendo aceite de cacahuete, aceite de semillas de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de olivo, aceite de maíz, y aceite de soya; estearato de zinc; oleato de etilo; laureato de etilo; agar, almidón; licopodio; sílice o geles de sílice, tales como AEROSIL® 200 (W.R. Grace Co., Baltimore, MI) y CAB-O-SIL® (Cabot Co. de Boston, MA); y mezclas de los mismos. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí pueden contener aproximadamente 0.1 a aproximadamente 5% en peso de un lubricante.

Los agentes de deslizamiento adecuados incluyen dióxido de silicio coloidal, CAB-O-SIL® (Cabot Co. de Boston, MA); y talco libre de asbestos. Los agentes colorantes incluyen cualquiera de los tintes de FD&C aprobados, certificados, y solubles en agua, y los tintes FD&C insolubles en agua suspendidos en hidrato de alúmina, y las lacas de color y mezclas de los mismos. Una laca de color es la combinación por adsorción de un tinte soluble en agua a un óxido hidroso de un

metal pesado, resultando en una forma insoluble del tinte. Los agentes saborizantes incluyen los sabores naturales extraídos de plantas, tales como frutas, y mezclas sintéticas de compuestos los cuales producen una sensación de sabor agradable, tales como menta y salicilato de metilo. Los agentes edulcorantes incluyen sacarosa, lactosa, manitol, jarabes, glicerina, y edulcorantes artificiales, tales como sacarina y aspartame. Los agentes emulgentes adecuados incluyen gelatina, acacia, tragacanto, bentonita, y surfactantes, tales como monooleato de polioxietilen sorbitan (TWEEN® 20), monooleato de polioxietilen sorbitan 80 (TWEEN® 80), y oleato de trietanolamina. Los agentes de suspensión y de dispersión incluyen carboximetilcelulosa de sodio, pectina, tragacanto, Veegum, acacia, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, y polivinilpirrolidona. Los conservadores incluyen glicerina, metil y propilparabeno, ácido benzoico, benzoato de sodio, y alcohol. Los agentes humectantes incluyen monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitan, monolaurato de dietilenglicol, y polioxietilen lauril éter. Los solventes incluyen glicerina, sorbitol, alcohol etílico, y jarabe. Los ejemplos de líquidos no acuosos utilizados en las emulsiones incluyen aceite mineral y aceite de semillas de algodón. Los ácidos orgánicos incluyen ácido cítrico y ácido tartárico. Las fuentes de dióxido de carbono incluyen bicarbonato de sodio y carbonato de sodio.

Se debe entender que muchos portadores y excipientes pueden servir para varias funciones, aun dentro de la misma formulación.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí pueden ser proporcionadas como tabletas comprimidas, tabletas

trituras, grajeas masticables, tabletas de disolución rápida, tabletas de compresión múltiple, o tabletas de revestimiento entérico, tabletas revestidas con azúcar o revestidas con película. Las tabletas con revestimiento entérico son tabletas comprimidas revestidas con sustancias que resisten la acción del ácido estomacal pero que se disuelven o se desintegran en el intestino, protegiendo así los ingredientes activos contra el ambiente ácido del estomago. Los revestimientos entéricos incluyen, pero no se limitan a, ácidos grasos, grasas, salicilato de fenilo, ceras, goma laca, goma laca amoniaca, y ftalatos de acetato de celulosa. Las tabletas revestidas con azúcar son tabletas comprimidas rodadas por un revestimiento de azúcar, el cual puede ser benéfico para cubrir sabores u olores objetables y para proteger las tabletas contra la oxidación.

Las tabletas revestidas con película son tabletas comprimidas que se cubren con una capa delgada o película de un material soluble en agua. Los revestimientos de película incluyen, pero no se limitan a hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polietilenglicol 4000, y ftalato de acetato de celulosa.

De revestimiento de película imparte las mismas características generales que el revestimiento con azúcar. Las tabletas de compresión múltiple son tabletas comprimidas formadas por más de un ciclo de compresión, de incluyen tabletas en capas, y tableta revestidas por compresión y revestidas en seco.

Las formas de dosificación en tabletas pueden ser preparadas a partir de los ingredientes activos en polvo, en forma cristalina, o granular, solos o en combinación con uno o más portadores o excipientes, descritos aquí, incluyendo aglutinantes, desintegradores, polímeros de liberación controlada, lubricantes, diluyentes, y/o colorantes. Los

99

agentes saborizantes y edulcorantes son especialmente útiles en la formación de tabletas o grajeas masticables.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí se pueden proporcionar como cápsulas suaves o duras, las cuales se pueden fabricar de gelatina, metilcelulosa, almidón, o alginato de calcio. Las cápsulas de gelatina rígida, también conocidas como cápsulas con relleno seco (DFC), consisten de dos secciones, una que se desliza sobre la otra, encerrando así completamente el ingrediente activo. Las cápsulas elásticas suaves (SEC) son cubiertas globulares, suaves, tales como una cubierta de gelatina, las cuales se plastifican mediante la adición de glicerina, sorbitol, o un poliol similar. Las cubiertas de gelatina suave pueden contener un conservador para evitar el crecimiento de microorganismos. Los conservadores adecuados son aquellos que se describen aquí, incluyendo metil y propil parabenos y ácido sórbico. Las formas de dosificación líquidas, semi-sólidas, y sólidas proporcionadas aquí pueden ser encapsuladas en cápsulas. Las formas de dosificación líquidas y semi-sólidas, incluyen soluciones y suspensiones en carbonato de propileno, aceites vegetales, o triglicéridos. Las cápsulas que contienen tales soluciones pueden ser preparadas como se describe en las Patentes Norteamericanas Nos. 4,328,245; 4,409,239; y 4,410,545. Las capsulas también pueden ser revestidas como se conoce por aquellas personas con experiencia en la técnica, con el fin de modificar o sostener la disolución del ingrediente activo.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí pueden ser proporcionadas en formas de dosificación líquidas y semi-sólidas, incluyendo emulsiones, soluciones, suspensiones, elixires, y jarabes. Una emulsión es un sistema dos fases, en

el cual un líquido se dispersa en forma de glóbulos pequeños a través del otro líquido, las cuales pueden ser de aceite en agua o de agua en aceite. Las emulsiones pueden incluir un líquido o solvente no acuoso aceptable farmacéuticamente, un agente de emulsificación, y un conservador. Las suspensiones pueden incluir un agente de suspensión y un conservador aceptables farmacéuticamente. Las soluciones alcohólicas acuosas pueden incluir un acetal aceptable farmacéuticamente, tal como un di(alquilo inferior)acetal de un aldehído de alquilo inferior, por ejemplo, acetaldehído dietil acetal; y un solvente miscible en agua que tenga uno o más grupos hidroxilo, tales como propilenglicol y etanol. Los elixires son soluciones transparentes, endulzadas de hidroalcohólicas. Los jarabes son soluciones acuosas concentradas de un azúcar, por ejemplo, de sacarina, y también pueden contener un conservador. Para una forma de dosificación líquida, por ejemplo, una solución en propilenglicol puede ser diluida con una cantidad suficiente de un portador líquido aceptable farmacéuticamente, por ejemplo agua, para ser medida convenientemente para la administración.

Otras formas de dosificación líquidas o semi-sólidas útiles incluyen, pero no se limitan a, aquellas que contiene el o los ingredientes activos proporcionados aquí, y un mono o polialquilenglicol dialquilado, incluyendo 1,2-dimetoximetano, diglima, tetraclima, polietilenglicol-350-dimetil éter, polietilenglicol-550-dimetil éter, polietilenglicol-750-dimetil éter, en donde 350, 550, y 750 se refiere al peso molecular promedio aproximado del polietilenglicol. Estas formulaciones pueden comprender además uno o más antioxidantes, tales como hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), galato de propilo, vitamina De, hidroquinona,

hidroxicoumarinas, etanolamina, lecitina, catalina, ácido ascórbico, ácido málico, sorbitol ácido fosfórico, bisulfito, metabisulfito de sodio, ácido tiodipropiónico y sus ésteres, y ditiocarbamatos.

5 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí para la administración oral pueden ser proporcionadas también en las forma de liposomas, micelas, microesferas o nanosistemas. Las formas de dosificación miscelares pueden ser preparadas como se describe en la Patente Norteamericana No. 6,350,458.

10 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí pueden ser proporcionadas como granuelos o polvos efervescentes o no efervescentes. Los portadores y excipientes aceptables farmacéuticamente usados en los gránulos o polvos no efervescentes pueden incluir diluyentes, edulcorantes, y  
15 agentes de humectación. Los portadores y excipientes aceptables farmacéuticamente usados en los gránulos o polvos efervescentes pueden incluir ácidos orgánicos y una fuente de dióxido de carbono.

Los agentes colorantes y edulcorantes pueden ser usados  
20 en todas las formas de dosificación de arriba.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí pueden ser formuladas como formas de dosificación de liberación inmediata o modificada, incluyendo formas de liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, enfocada, y  
25 programada.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí pueden ser co-formuladas con otros ingredientes activos los cuales no afectan la acción terapéutica deseada, o con sustancias que complementen la acción deseada.

30 **B. Administración Parenteral**

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí pueden ser administradas parenteralmente por inyección, infusión o implantación, para administración local o sistémica. La administración parenteral, como se usa aquí, incluye la  
5 administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intrasternal, intracraneal, intramuscular, intrasinovial, y subcutánea.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí pueden ser formuladas en cualquier forma de dosificación que  
10 sea adecuada para la administración parenteral, incluyendo soluciones, suspensiones, emulsiones, micelas, liposomas, microesferas, nanosistemas, y formas sólidas adecuadas para soluciones o suspensiones en líquidos antes de la inyección. Tales formas de dosificación pueden ser preparadas de acuerdo  
15 con los métodos convencionales conocidos por aquellas personas experimentadas en la técnica de la ciencia farmacéutica (Véase, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra).

las composiciones farmacéuticas pretendidas para administración parenteral pueden incluir uno o más portadores y  
20 excipientes aceptables farmacéuticamente, incluyendo, pero no limitados a vehículos acuosos, vehículos miscibles en agua, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos o conservadores contra el crecimiento de microorganismos, estabilizadores, mejoradores de solubilidad, agentes isotónicos, agentes  
25 amortiguadores, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y de dispersión, agentes humectantes y emulgentes, agentes de coplejacion, agentes secuestrantes o quelantes, crioprotectores, lioprotectores, agentes de espesamiento, agentes de ajuste de pH, y gases inertes.

30 Los vehículos acuosos adecuados incluyen, pero no se

limitan a, agua, solución salina, solución salina fisiológica o solución salina amortiguada por fosfato (PBS), inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringers, inyección de dextrosa isotónica, inyección de agua estéril, dextrosa de inyección de  
5 Ringers lactada. Los vehículos o acuosos incluyen, pero no se limitan a, aceites fijados de origen vegetal, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semillas de algodón, aceite de olivo, aceite de cacahuete, aceite de menta, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de soya, aceites vegetales hidrogenados,  
10 aceite de soya hidrogenado, y triglicéridos de cadena media de aceite de coro, y aceite de semilla de palma. Los vehículos miscibles en agua incluyen, pero no se limitan a etanol, 1,3-butanodiol, polietilenglicol líquido (por ejemplo, polietilenglicol 300 y polietilenglicol 400), propilenglicol,  
15 glicerina, N-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilacetamida, y dimetil sulfóxido.

Los agentes antimicrobianos o conservadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, fenoles, cresoles, mercuriales, alcohol bencílico, clorobutanol, p-hidroxibenzoatos de metilo y  
20 propilo, timerosal, cloruro de benzalconio (por ejemplo, cloruro de benzetonio), metil y propil parabenos, y ácido sórbico. Los agentes isotónicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, cloruro de sodio, glicerina, y dextrosa. Los agentes amortiguadores adecuados incluyen, pero no se limitan a fosfato  
25 y citrato. Los antioxidantes adecuados son aquellos que se describen aquí, incluyendo bisulfito y metabisulfito de sodio. Los anestésicos locales adecuados incluyen, pero no se limitan a, clorhidrato de procaína. Los agentes de suspensión y de dispersión adecuados son aquellos que se describen aquí,  
30 incluyendo carboximetilcelulosa de sodio,

hidroxipropilmetilcelulosa, y polivinilpirrolidona. Los agentes emulgentes adecuados incluyen aquellos descritos aquí, incluyendo monolaurato de polioxietilen sorbitan, monooleato de polioxietilen sorbitan 80, y oleato de trietanolamina. Los  
5 agentes secuestrantes o quelantes adecuados incluyen, pero no se limitan a EDTA. Los agentes de ajuste de pH adecuados incluyen, pero no se limitan a, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, ácido cítrico, y ácido láctico. Los agentes complejantes adecuados incluyen, pero no se limitan a,  
10 ciclodextrinas, incluyendo  $\alpha$ -ciclodextrina,  $\beta$ -ciclodextrina, hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, sulfobutileter- $\beta$ -ciclodextrina, y sulfobutileter 7- $\beta$ -ciclodextrina (CAPTISOL®, CyDex, Lenexa, KS).

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí  
15 pueden ser formuladas para administración de dosis únicas o múltiples. Las formas de dosificación únicas se empaican en una ampolleta, un frasco, o una jeringa. Las formulaciones parenterales de dosificación múltiple deben contener un agente antimicrobiano en concentraciones bacteriostáticas o  
20 fungiestáticas. Todas las formulaciones parenterales deben ser estériles, como se conoce y se practica de la técnica.

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como soluciones estériles listas para usarse. En otra modalidad, las composiciones farmacéuticas se proporcionan  
25 como productos solubles secos, estériles, que incluyendo polvos liofilizados y tabletas hipodérmicas a ser reconstituídos con un vehiculo antes del uso. En aun otra modalidad, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como suspensiones estériles listas para usarse. En aun otra modalidad, las  
30 composiciones farmacéuticas se proporcionan como productos

insolubles, secos. estériles a ser reconstituidos con un vehículo antes del uso. En aun otra modalidad, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como emulsiones estériles listas para usarse.

5 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí, pueden ser formuladas como formas de dosificación de liberación inmediata o modificada, incluyendo formas de liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, enfocada, y programada.

10 Las formulaciones farmacéuticas pueden ser formuladas como suspensiones, sólidos, semi-sólidos, o líquidos tixotrópicos, para administración como un depósito implantado. En una modalidad las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí se dispersan en una matriz inerte sólida, la cual se rodea  
15 por una membrana polimérica externa que es insoluble en los fluidos corporales pero que permite que el ingrediente activo en las composiciones se difunda.

Las matrices inertes adecuadas incluyen polimetilmetacrilato, polibutylmetacrilato, cloruro de  
20 polivinilo plastificado o no plastificado, nylon plastificado, tereftalato de polietileno plastificado, goma natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, gomas de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de silicona carbonato,  
25 polímeros hidrofílicos, tales como hidrogeles de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, colágeno, alcohol polivinílico reticulado, y acetato de polivinilo reticulado, parcialmente hidrolizado.

Las membranas poliméricas externas adecuadas incluyen  
30 polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno,

copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, gomas de silicona, polidimetil siloxanos, goma de neopreno, polietileno clorado, cloruro de polivinilo, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, tereftalato de polietileno ionomérico, goma de butilo, gomas de epiclorohidrina, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetal de vinilo/alcohol vinílico, y copolímero de etileno/viniloxietanol.

10 **C. Administración Tópica.**

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí pueden ser administradas tópicamente a la piel, los orificios, o la mucosa. La administración tópica, como se usa aquí, incluye la administración (intra)térmica, a las conjuntivas, intracorneal, intraocular, oftálmica, auricular, transdérmica, nasal, vaginal, uretral, respiratoria, y rectal.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí, pueden ser formuladas en cualquier forma de dosificación que sea adecuada para la administración tópica para efecto local o sistémico, incluyendo emulsiones, soluciones, suspensiones, cremas, geles, hidrogeles, ungüentos, polvos para espolvorear, apósitos, elixires, lociones, suspensiones, tinturas, pastas, espumas, películas, aerosoles, irrigaciones, rociadores, supositorios, vendajes, parches dérmicos. La formulación tópica de las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí, también puede comprender liposomas, micelas, microesferas, nanosistemas, y mezclas de los mismos.

Los portadores y excipientes aceptables farmacéuticamente para usarse en las formulaciones tópicas proporcionadas aquí incluyen, pero no se limitan a vehículos, vehículos miscibles

en agua, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos o conservadores contra el crecimiento de microorganismos, estabilizadores, mejoradores de solubilidad, agentes isotónicos, agentes de amortiguamiento, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y de dispersión, agentes humectantes y emulgentes, agentes complejantes, agentes secuestrantes o quelantes, mejoradores de penetración, crioprotectores, lioprotectores, agentes de espesamiento y gases inertes.

10 Las composiciones farmacéuticas también pueden ser administradas tópicamente mediante eletroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis, o inyección con microagujas o sin agujas, tales como POWDERJECT™ (Chiron Corp., Emeryville, CA), y BIOJECT™ (Bioject Medical Technologies Inc., Tualatin, OR).

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí pueden ser proporcionadas en forma de ungüentos, cremas y geles. Los vehículos de ungüentos adecuados incluyen vehículos oleaginosos o hidrocarburos, incluyendo manteca, manteca benzonatada, aceite de olivo, aceite de semillas de algodón, y otros aceites, petrolato blanco; vehículos emulsificables o de absorción, tales como petrolato hidrofílico, sulfato de hidroxistearina, y lanolina anhidra; vehículos removibles por agua, tales como ungüento hidrofílico; vehículos de ungüento solubles en agua, incluyendo polietilenglicol de peso molecular variable; vehículos para emulsión, ya sea emulsiones de agua en aceite (W/O) o emulsiones de aceite en agua, incluyendo alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lanolina, y ácido esteárico (véase, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra). Estos vehículos son emolientes pero por lo

108

general requieren la adición de antioxidantes y conservadores.

Las bases de crema adecuadas pueden ser de aceite en agua o de agua en aceite. Los vehículos para cremas pueden ser lavables por agua, y contienen una fase aceitosa, un emulgente, y una fase acuosa. La fase aceitosa se llama también la fase "interna", la cual por lo general se compone de petrolato y un alcohol graso, tal como alcohol cetílico o estearílico. La fase acuosa usualmente, aunque no necesariamente, excede a la fase aceitosa en volumen, y por lo general contiene un humectante. El emulgente en una formulación de crema puede ser un surfactante no iónico, aniónico, catiónico o anfoterito.

Los geles son sistemas semi-sólidos, del tipo en suspensión. Los geles de fase única contienen macromoléculas orgánicas distribuidas de forma sustancialmente uniforme a través del portador líquido. Los agentes de gelificación adecuados incluyen polímeros de ácido acrílico reticulados, tales como carbómeros, carboxipolialquilenos, CARBOPOL®; polímeros hidrofílicos, tales como óxidos de polietileno, copolímeros de polietileno-polioxipropileno, y alcohol polivinílico; polímeros celulósicos, tales como hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, y gomas de metilcelulosa, tales como tragacanto y goma de xantano; alginato de sodio, y gelatina. Con el fin de preparar un gel uniforme, se pueden agregar agentes de dispersión tales como alcohol o glicerina, o el agente de gelificación puede ser dispersado por trituration, mezclado mecánico y/o agitación.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí, pueden ser administradas rectalmente, uretralmente, vaginalmente, o perivaginalmente en forma de supositorios,

pesarios, catéteres, emplastos o cataplasmas, pastas, polvos, apósitos, cremas, yesos, contraceptivos, ungüentos, soluciones, emulsiones, suspensiones, tampones, geles, espumas, rociadores, o enemas. Estas formas de dosificación pueden ser fabricadas  
5 usando los procesos convencionales que se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra.

Los supositorios rectales, uretrales y vaginales son cuerpos sólidos para inserción en los orificios corporales, los cuales son sólidos a las temperaturas ordinarias, pero se  
10 pueden o se ablandan a la temperatura del cuerpo para liberar el o los ingrediétes activos en los orificios. Los portadores aceptables farmacéuticamente utilizados en los supositorios rectales y vaginales incluyen bases o vehículos, tales como agentes de endurecimiento, los cuales producen y punto de  
15 fusión en la proximidad de la temperatura corporal, cuando se formulan con las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí; y antioxidantes, como se describen aquí, incluyendo bisulfito y metabisulfito de sodio. Los vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a, manteca de cacao (aceite de  
20 teobroma), glicerina-gelatina, carbowax (polietilenglicol), esperma de ballena, parafina, cera blanca y negra, y mezclas apropiadas de mono di y triglicéridos de ácidos grasos, hidrogeles, tales como alcohol polivinílico, metacrilato de hidroxietilo, ácido poliacrílico; gelatina glicerinada. Se  
25 pueden usar combinaciones de varios vehículos. Los supositorios rectales y vaginales pueden ser preparados mediante el método de compresión o moldeado. El peso típico de un supositorio rectal y vaginal es de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 g.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí  
30 pueden ser administradas oftálmicamente en forma de soluciones,

suspensiones, ungüentos, emulsiones, soluciones de formación de gel, polvos para soluciones, geles, insertos oculares, e implantes.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí  
5 pueden ser administradas intranasalmente o mediante inhalación al tracto respiratorio. Las composiciones farmacéuticas pueden ser proporcionadas en forma de un aerosol o solución para administración usando un contenedor presurizado, bombas, rociadores, atomizadores, como por ejemplo un atomizador que  
10 use electrodinámica para producir una niebla fina, o nebulizadores, solos o en combinación con un propelente adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano, o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Las composiciones farmacéuticas también pueden ser proporcionadas como un polvo seco para insuflación,  
15 solo o en combinación con un portador inerte, tal como lactosa o fosfolípidos; y gotas nasales. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, incluyendo quitosan o ciclodextrina.

Las soluciones o suspensiones para usarse en un  
20 recipiente presurizado, bomba, rociador, atomizados, o nebulizador se pueden formular para contener etanol, etanol acuoso, o un agente alternativo adecuado para dispersión, solubilización, o liberación extendida del ingrediente activo proporcionado aquí, un propelente como solvente; y/o un  
25 surfactante, tal como tioleato de sorbitan, ácido oleico, o un ácido oligoláctico.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí pueden ser micronizadas a un tamaño adecuado para la administración por inhalación, tal como aproximadamente 50  
30 micrómetros o menos, o aproximadamente 10 micrómetros o menos.

///

las partículas de tales tamaños pueden ser preparadas usando un método de fracturación conocido por aquellas personas experimentadas en la técnica, tales como molienda en chorro espiral, molienda en chorro de lecho fluidificado, procesamiento por fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión, o secado por rociado.

Las cápsulas, empaques de burbuja y cartuchos para usarse en un inhalador un insuflador pueden ser formuladas para contener una mezcla en polvo de las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí; una base de polvo adecuada, tal como lactosa o almidón; un modificador de desempeño, tal como l-leucina, manitol, o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o en forma de monohidrato. Otros excipientes o portadores incluyen, dextran, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa, y trehalosa. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí para la administración inhalada/intranasal, pueden comprender además, un saborizante adecuado, tal como mentol, o levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí para la administración tópica pueden ser formuladas para ser de liberación inmediata o de liberación modificada, incluyendo, liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, enfocada, y programada.

#### **D. Liberación Modificada**

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí pueden ser formuladas como una forma de dosificación de liberación modificada. Como se usa aquí, el término "liberación modificada" se refiere a una forma de dosificación en la cual,

la velocidad o el lugar de dosificación del(de los) ingrediente(s) activo(s) es diferente al de una forma de dosificación inmediata cuando se administra por la misma ruta. Las formas de dosificación de liberación modificada incluyen

5 formas de dosificación de liberación retardada, extendida, prolongada, sostenida, pulsátil, controlada, acelerada, y rápida, enfocada, programada, y formas de dosificación de retención gástrica. Las composiciones farmacéuticas en formas de dosificación de liberación modificada pueden ser preparadas

10 usando una variedad de dispositivos de liberación modificada y los métodos conocidos por aquellas personas experimentadas en la técnica, incluyendo, pero no limitados a, dispositivos de matriz de liberación controlada, dispositivos osmóticos de liberación controlada, dispositivos de multipartículas de

15 liberación controlada, resinas de intercambio iónico, revestimientos entéricos, revestimientos de capas múltiples, microesferas, liposomas, y combinaciones de los mismos. La velocidad de liberación del(de los) ingrediente(s) activo(s) también se puede modificar variando los tamaños de partícula y

20 el polimorfismo del(de los) ingrediente(s) activo(s).

Los ejemplos de liberación modificada incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en las Patentes Norteamericanas Nos.: 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 4,008,719; 5,674,533; 5,059,595; 5,591,767; 25 5,120,548; 5,073,543; 5,639,476; 5,354,556; 5,639,480; 5,733,566; 5,739,108; 5,891,474; 5,922,356; 5,972,891; 5,980,945; 5,993,855; 6,045,830; 6,087,324; 6,113,943; 6,197,350; 6,248,363; 6,264,970; 6,267,981; 6,376,461; 6,419,961; 6,589,548; 6,613,358; y 6,699,500.

### 30 1. Dispositivos de Matriz de Liberación Controlada

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí en una forma de dosificación de liberación modificada pueden ser fabricados usando un dispositivo de matriz de liberación controlada conocido por aquellas personas con experiencia en la técnica (véase, Takada et al, en "Encyclopedia of Controlled Drug Delivery," Vol. 2, Mathiowitz Ed., Wiley, 1999).

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí en una forma de dosificación de liberación modificada se formulan usando un dispositivo de matriz erosionable, el cual se compone de polímeros que pueden expandir en el agua, son erosionables, o solubles, incluyendo polímeros sintéticos, y los polímeros de formación natural y sus derivados, tales como polisacáridos y proteínas.

Los materiales útiles para formar una matriz erosionable incluyen, pero no se limitan a, quitina, quitosan, dextran, y pululan; goma de agar, goma arábiga, goma de Baraya, goma de semillas de algarrobo, goma de tragacanto, carragenanos, goma ghatti, goma guar, goma de xantano, y escleroglucano; almidones, tales como, dextrina y maltodextrina; coloides hidrofílicos, tales como pectina; fosfatidas, tales como lecitina; alginatos; alginato de propilenglicol; gelatina; y celulósicas, tales como, etil celulosa (EC), metiletil celulosa (MEC), carboximetil celulosa (CMC), CMEC, hidroxietil celulosa (HEC), hidroxipropil celulosa (HPC), acetato de celulosa (CA), propionato de celulosa (CP), butirato de celulosa (CB), butirato de acetato de celulosa (CAB), CAP, CAT, hidroxipropil metil celulosa (HEMC), HPMCP, HPMCAS, trimelitato de acetato de hidroxipropil metil celulosa (HPMCAT), y etilhidroxietilcelulosa (EHEC); polivinil pirrolidona; alcohol polivinílico; acetato de polivinilo, ésteres de glicerol ácido

graso; poliacrilamida, ácido poliacrílico; copolímeros de ácido  
etacrílico o ácido metacrílico (EUDRAGIT®, Rohm America, Inc,  
Piscataway, NJ); poli(2-hidroxietil-metacrilato); polilactidas;  
copolímeros de ácido L-glutámico y etil-L-glutamato;  
5 copolímeros degradables de ácido láctico-ácido glicólico; ácido  
poli-D-(-)-3-hidroxibutírico; y otros derivados de ácido  
acrílico, tales como homopolímeros y copolímeros de metacrilato  
de butilo, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo,  
acrilato de etilo, metacrilato de (2-dimetilaminoetilo, y  
10 cloruro de (trimetilaminoetil)metacrilato.

En otras localidades, las composiciones farmacéuticas se  
formulan con un dispositivo de matriz no erosionable. El o los  
ingredientes activos se disuelven o se dispersan en una matriz  
inerte y se liberan principalmente por difusión a través de la  
15 matriz inerte una vez administrada. Los materiales adecuados  
para usarse como dispositivos de matriz no erosionable  
incluyen, pero no se imitan a, plásticos insolubles, tales como  
polietileno, polipropileno, poliisopreno, poliisobutileno,  
polibutadieno, polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato,  
20 polietileno clorado, cloruro de polivinilo, copolímeros de  
acrilato de metilo-metacrilato de metilo, copolímeros etileno-  
acetato de vinilo, copolímeros de etileno/propileno,  
copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de  
cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno,  
25 etileno y propileno, tereftalato de polietileno ionomérico,  
goma de butilo, gomas de epiclorohidrina, copolímero de  
etileno/alcohol vinílico, terpolímeros de etileno/acetato de  
vinilo/alcohol vinílico, y copolímero de  
etileno/viniloxietanol, cloruro de polivinilo, nylon  
30 plastificado, tereftalato de polietileno plastificado, goma

natural, gomas de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona, y; polímeros hidrofílicos, tales como etil celulosa, acetato de celulosa, crospovidona, y acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado, reticulado; y compuestos  
5 grasos, tales como cera de carnauba, cera microcristalina, y triglicéridos.

En un sistema de matriz de liberación controlada, la cinética de liberación deseada puede ser controlada, por ejemplo, vía el tipo de polímero empleado, la viscosidad del  
10 polímero, los tamaños de partícula, y/o el o los ingredientes activos, la relación de ingredientes activos versus el polímero, y otros excipientes o portadores en la composición.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí en una forma de dosificación de liberación modificada pueden ser  
15 preparadas mediante los métodos conocidos por aquellas personas experimentadas en la técnica, que incluyen compresión directa, granulación en seco o en húmedo seguido por compresión, granulación por fusión seguida por compresión.

## **2. Dispositivos Osmóticos de Liberación Controlada**

20 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí en una forma de dosificación de liberación modificada se pueden fabricar usando dispositivos osmóticos de liberación controlada, incluyendo sistemas de una cámara, sistemas de dos cámaras, tecnología de membranas asimétricas (AMT), y sistemas  
25 de núcleo de extrusión (ESC). En general, tales dispositivos tienen al menos dos componentes: (a), el núcleo, el cual contiene el o los ingredientes activos; y (b) una membrana semipermeable con al menos un orificio de suministro, el cual encapsula el núcleo. La membrana semipermeable controla la  
30 entrada de agua al núcleo desde un ambiente de uso acuoso, para

provocar la liberación del fármaco por extrusión a través del(de los) orificio(s) de suministro.

Además del(ce los) ingrediente(s) activo(s) en el núcleo del dispositivo osmótica incluye opcionalmente un agente osmótico, el cual crea una fuerza de activación para el transporte de agua desde el ambiente de uso hacia el núcleo del dispositivo. Una clase de polímeros hidrofílicos, que se hinchan en el agua, agentes osmóticos, los cuales también se conocen como "osmopolímeros" de "hidrogeles", incluyen, pero no se limitan polímeros de vinilo y acrílico hidrofílicos, polisacáridos tales como alginato de calcio, óxido de polietileno (PEO), polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol (PPG), poli(metacrilato de 2-hidroxietilo), ácido poli(acrílico), ácido poli(metacrílico), polivinilpirrolidona (PVP), PVP reticulado, alcohol polivinílico (PVA), copolímeros de PVA/PVP, copolímeros de PVA/PVP con monómeros hidrofóbicos tales como metacrilato de metilo y acetato de vinilo, poliuretanos hidrofílicos que contienen bloques grandes de PEO, croscarmelosa sódica, carragenano, hidroxipropil celulosa (HEC), hidroxipropil celulosa (HPC), hidroxipropil metil celulosa (HPMC), carboximetil celulosa (CMC) y carboximetil celulosa (CEC), alginato de sodio, policarbofilos, gelatina, goma de xantano, y glicolato de almidón sódico.

La otra clase de agentes osmóticos son los osmogenos, los cuales son capaces de inhibir que el agua afecte un gradiente de presión osmótica a través de la barrera del revestimiento circundante. Los osmogenos adecuados incluyen, pero no se limitan a, sales inorgánicas, tales como sulfato de magnesio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, cloruro de sodio, cloruro de litio, sulfato de potasio, fosfatos de potasio,

carbonato de sodio, sulfito de sodio, sulfato de litio, cloruro de potasio, y sulfato de sodio, azucares, tales como dextrosa, fructosa, glucosa, inositol, lactosa, maltosa, manitol, rafinosa, sorbitol, trehalosa, y xilitol; ácidos orgánicos, tales como ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido maléico, ácido sebácico, ácido sórbico, ácido adípico, ácido edético, ácido glutámico, ácido p-toluenosulfónico, ácido succínico, y ácido tartárico; urea; y mezclas de los mismos.

Los agentes osmóticos con diferentes velocidades de disolución pueden ser empleados para influenciar cuan rápido se suministran inicialmente el o los ingredientes activos desde la forma de dosificación. Por ejemplo, los azucares amorfos tales como MANNOGEN™ EZ (SPI Pharma, Lewes, DE) se puede usar para proporcionar un suministro más rápido durante el primer par de horas para producir rápidamente el efecto terapéutico deseado, y liberar gradualmente y continuamente el resto de la cantidad para mantener el nivel deseado de efecto terapéutico o profiláctico durante un periodo de tiempo prolongado. En este caso, el o los ingredientes activos se liberan a una velocidad tal para reemplazar la cantidad del ingrediente metabolizada y excretada.

El núcleo también puede incluir una amplia variedad de otros excipientes y portadores, tales como se describe aquí, para aumentar el desempeño de la forma de dosificación o para promover la estabilidad o el procesamiento.

Los materiales útiles que forman la membrana semipermeable incluyen varios grados de acrílicos, vinilos, éteres, poliamidas, poliésteres, y derivados celulósicos que son permeables al agua, de insolubles en agua a los pHs

relevantes fisiológicamente, o que son susceptibles de volverse insolubles en agua por alteración química, tal como por reticulación. Los ejemplos de polímeros adecuados útiles par formar el revestimiento, incluyen, acetato de celulosa (CA) 5 plastificado, no plastificado, y reforzado, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, propionato de CA, nitrato de celulosa, butirato de acetato de celulosa (CAB), etil carbamato de CA, CAP, metil carbamato de CA, succinato de CA, trimetilato de acetato de celulosa (CAT), dimetilaminocetato de CA, etil 10 carbonato de Ca, cloroacetato de CA, etil oxalato de Ca, metil sulfonato de Ca, butil sulfonato de CA, p-toluensulfonato de Ca, acetato de agar, triacetato de amilasa, acetato de beta glucano, triacetato de beta glucano, dimetil acetato de acetaldehído, triacetato de goma de semillas de algarroba, 15 etileno hidroxilatado-acetato de vinilo, EC, PEG, PPG, copolímeros de PEG/PPG, PVP, HEC, HPC, CMC, SMECM, HPMC, HPMCP, HPMCAS, HPMCAT, ácidos poli(acrílicos) y ésteres, y ácidos poli(metacrílicos) y ésteres y copolímeros de los mismos, almidón, dextran, dextrina, quitosan, colágeno, gelatina, 20 polialquenos, poliéteres, polisulfonas, polietersulfonas, poliestirenos, haluros de polivinilo, polivinil ésteres y éteres, ceras naturales, y ceras sintéticas.

La membrana semipermeable también puede ser una membrana microporosa hidrofóbica, en donde los poros están llenos 25 substancialmente con un gas y no se humedecen por el medio acuoso pero son permeables al vapor de agua, como se describe en la Patente Norteamericana No. 5,798,119. Tales membranas hidrofóbicas pero permeables al vapor de agua se componen típicamente de poliedros hidrofóbicos tales como polialquenos, 30 polietileno, polipropileno, politetrafluoroetileno, derivados

de ácido poliacrílico, poliéteres, polisulfonas, polietersulfonas, poliestirenos, haluros de polivinilo, fluoruro de polivinilideno, polivinil ésteres y éteres, ceras naturales, y ceras sintéticas.

5 El o los orificios de suministro sobre la membrana semipermeable pueden ser formados después del revestimiento por perforación mecánica o por láser. El o los orificios de suministro también se pueden formar in situ por erosión de un tapón de material soluble en agua o por ruptura de una porción  
10 más delgada de la membrana sobre una muesca en el núcleo. Además los orificios de suministro pueden ser formados durante el proceso de revenimiento, como en el caso de los revestimientos de membrana asimétrica del tipo descrito en las Patentes Norteamericanas Nos. 5,612,059 y 5,698,220.

15 La cantidad total del o de los ingredientes liberados y la velocidad de liberación puede ser modulada substancialmente vía el espesor y la porosidad de la membrana semipermeable, la composición del núcleo, y el número, el tamaño y la posición de los orificios de suministro.

20 Las composiciones farmacéuticas en una forma de dosificación osmótica de liberación controlada puede comprender además excipientes o portadores convencionales adicionales como se describen aquí para promover el desempeño y el procesamiento de la formulación.

25 Las formas de dosificación osmóticas de liberación controlada pueden ser preparadas de acuerdo con los métodos y las técnicas convencionales conocidas por aquellas personas con experiencia en la técnica (véase, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra; Santus y Baker, J. Controlled  
30 Release 1995, 35, 1-21 ; Verma et al., Drug Development and

Industrial Pharmacy 2000, 26, 695-708; Verma et al., J. Controlled Release 2002, 79, 7-27).

En ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí se formulan como formas de dosificación AMT de liberación controlada, las cuales comprenden una membrana osmótica asimétrica que reviste un núcleo que comprende el o los ingredientes activos y otros excipientes o portadores aceptables farmacéuticamente. Véase, la Patente Norteamericana No. 5,612,059 y WO 2002/17918. Las formas ATM de dosificación de liberación controlada pueden ser preparadas de acuerdo con los métodos convencionales y las técnicas conocidas por aquellas personas con experiencia en la técnica, incluyendo compresión directa, granulación en seco, granulación en húmedo y un método de revestimiento por inmersión.

En ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí se formulan como formas de dosificación ESC de liberación controlada, las cuales comprenden una membrana osmótica que reviste un núcleo que comprende el o los ingredientes activos, una hidroxietil celulosa, y otros excipientes o portadores aceptables farmacéuticamente.

### **3. Dispositivos de Liberación Controlada Multiparticuladas**

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí en una forma de dosificación de liberación modificada pueden ser fabricadas como un dispositivo de liberación controlada multiparticulada, la cual comprende una multiplicidad de partículas, gránulos o comprimidos, que varían desde aproximadamente 10  $\mu$ m a aproximadamente 3 mm, aproximadamente 50  $\mu$ m a aproximadamente 2.5 mm, o desde aproximadamente 100  $\mu$ m a aproximadamente 1 mm de diámetro. Tales multiparticulados se

pueden preparar mediante los procesos conocidos por aquellas personas experimentadas en la técnica, incluyendo granulación en seco y húmedo, extrusión/esferonización, compactación por rodillo, congelación por fusión, y núcleos semilla revestidos por rociado. Véase, for example, Multiparticulate Oral Drug Delivery; Marcel Dekker: 1994; y Pharmaceutical Pelletization Technology; Marcel Dekker: 1989.

Otros excipientes o portadores como se describen aquí pueden ser mezclados con las composiciones farmacéuticas para ayudar en el procesamiento y la formación de los multiparticulados. Las partículas resultantes pueden constituir por si mismas el dispositivo multiplarticulado o pueden estar revestidas por varios materiales formadores de películas, tales como polímeros entéricos, polímeros expansibles por agua, y solubles en agua. Los multiparticulados pueden ser procesados adicionalmente como una capsula o tableta.

#### **4. Administración Enfocada**

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí pueden ser formuladas también para ser enfocados a un tejido, receptor, y otras áreas particulares del cuerpo del sujeto o individuo a ser tratado, incluyendo sistemas de administración basados en liposomas, eritrocitos re-sellados, y anticuerpos. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a las Patentes Norteamericanas Nos. 6,316,652; 6,274,552; 6,271,359; 6,253,872; 6,139,865; 6,131,570; 6,120,751; 6,071,495; 6,060,082; 6,043,736; 6,039,975; 6,004,534; 5,985,307; 5,972,366; 5,900,252; 5,840,674; 5,759,542; y 5,709,874.

#### **Métodos de Uso**

Aquí se proporcionan métodos para tratar o prevenir una infección por el virus de hepatitis C en un sujeto o individuo,

los cuales comprenden administrar a un sujeto una cantidad efectiva terapéuticamente de un compuesto proporcionado aquí, incluyendo un enantiómero individual, una mezcla racémica, o una mezcla de diastereómeros del mismo; o una sal, solvato, o profármaco del mismo aceptable farmacéuticamente. En una 5 modalidad, el sujeto es un mamífero. En otra modalidad, el sujeto es un humano.

Adicionalmente, aquí se proporciona un método para inhibir la replicación de un virus en un hospedero, el cual 10 comprende poner en contacto al hospedero con una cantidad efectiva terapéuticamente del compuesto de Fórmula I, incluyendo un enantiómero individual, una mezcla racémica, o una mezcla de diastereómeros del mismo; o una sal, solvato, o profármaco del mismo, aceptable farmacéuticamente. En una 15 modalidad, el hospedero es una célula. En otra modalidad, el hospedero es una célula humana. En aun otra modalidad, el hospedero es un mamífero. En aun otra modalidad, el hospedero es humano.

En ciertas modalidades, la administración de una cantidad 20 efectiva terapéuticamente de un compuesto proporcionado aquí, incluyendo un enantiómero individual, una mezcla racémica, o una mezcla de diastereómeros del mismo; o una sal, solvato, o profármaco del mismo, aceptable farmacéuticamente, resulta en una reducción de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 25 95%, 99% o más en la replicación del virus con relación a un sujeto sin la administración del compuesto, como se determina 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 10 días, 15 días, o 30 días, después de la administración por un método conocido en la técnica, por ejemplo, determinación del título viral.

30 En ciertas modalidades, la administración de una cantidad

efectiva terapéuticamente de un compuesto proporcionado aquí, incluyendo un enantiómero individual, una mezcla racémica, o una mezcla de diastereómeros del mismo; o una sal, solvato, o profármaco del mismo aceptable farmacéuticamente, resulta en 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100 veces o más reducción en la replicación del virus con relación a un sujeto sin la administración del compuesto, cuando se determina 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 10 días, 15 días, o 30 días después de la administración por un método conocido en la técnica.

En ciertas modalidades la administración de una cantidad efectiva terapéuticamente de un compuesto proporcionado aquí, incluyendo un enantiómero individual, una mezcla racémica; o una mezcla de diastereómeros del mismo; o una sal, solvato, o profármaco del mismo aceptable farmacéuticamente, resulta en un 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99% o más de reducción en el título viral con relación a un sujeto sin la administración del compuesto, cuando se determina 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 10 días, 15 días, o 30 días después de la administración por un método conocido en la técnica.

En ciertas modalidades, la administración de una cantidad efectiva terapéuticamente de un compuesto proporcionado aquí, incluyendo un enantiómero individual, una mezcla racémica, o una mezcla de diastereómeros del mismo; o una sal, solvato, o profármaco del mismo, aceptable farmacéuticamente, resulta en 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100 o más veces la reducción en el título viral con relación a un sujeto con la administración del compuesto, cuando se determina 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 10 días, 15 días o 30 días

después de la administración por un método conocido en la técnica.

Además, se proporciona aquí un método para inhibir la replicación de un virus de HCV, el cual comprende poner el  
5 contacto el virus con una cantidad efectiva terapéuticamente de un compuesto proporcionado aquí, que incluye un enantiómero individual, una mezcla racémica, o una mezcla de diastereómeros del mismo; o una sal, solvato, o profármaco del mismo, aceptable farmacéuticamente.

10 En ciertas modalidades, la puesta en contacto con una cantidad efectiva farmacéuticamente de un compuesto proporcionado aquí, incluyendo un enantiómero individual, una mezcla racémica, o una mezcla de diastereómeros del mismo; o una sal, solvato, o profármaco del mismo, aceptable  
15 farmacéuticamente, resulta en un 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99% o más reducción en el título del virus con relación al virus sin tal contacto, cuando se determina 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 10 días, 15 días, o 30 días después del contacto inicial, por un método conocido en la  
20 técnica.

En ciertas modalidades, el contacto del virus con una cantidad efectiva terapéuticamente de un compuesto proporcionado aquí, incluyendo un enantiómero individual, una mezcla racémica, o una mezcla de diastereómeros del mismo; o  
25 una sal, solvato, o profármaco del mismo aceptable farmacéuticamente, resulta en 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, o más veces la reducción en el título viral con relación al virus sin tal contacto, cuando se determina 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 10 días, 15 días, o 30 días  
30 después del contacto inicial, por un método conocido en la

técnica.

También se proporciona aquí un método para tratar, prevenir, o aliviar uno o más síntomas de una enfermedad hepática o un trastorno asociado con una infección por HCV, que  
5 comprende administrar a un sujeto una cantidad efectiva terapéuticamente del compuesto proporcionado aquí, que incluye un enantiómero individual, una mezcla racémica, o una mezcla de diastereómeros del mismo; o una sal, solvato, o profármaco del mismo, aceptable farmacéuticamente. Los ejemplos no limitantes  
10 de enfermedades asociadas con una infección por HCV incluyen hepatitis crónica, cirrosis, hepatocarcinoma, o manifestaciones extra-hepáticas.

Aquí se proporciona un método para inhibir la actividad de una serina proteasa, el cual comprenden poner en contacto la  
15 serina proteasa con una cantidad efectiva de un compuesto proporcionado aquí, que incluye un enantiómero individual, una mezcla racémica, o una mezcla de diastereómeros del mismo; o una sal, solvato, o profármaco del mismo aceptable farmacéuticamente. En una modalidad, la serina proteasa es la  
20 proteasa de hepatitis C NS3.

Dependiendo de la condición, el trastorno, o la enfermedad a ser tratada y la condición del sujeto, un compuesto proporcionado aquí puede ser administrado por las rutas de administración oral, parenteral (por ejemplo,  
25 inyección o infusión intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, intracisternal, inyección subcutánea, o implantes), inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual, o tópica (por ejemplo, transdérmica o local), y puede ser formulado, solo o junto, en unidades de dosificación adecuadas,  
30 con portadores, auxiliares y vehículos aceptables

farmacéuticamente, apropiados para cada ruta de administración.

La dosis puede estar en forma de uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, o más sub-dosis que se administran a intervalos apropiados por día. La dosis o las sub-dosis pueden ser administradas en forma de unidades de dosificación que contienen desde 0.1 a aproximadamente 1000 miligramos, desde aproximadamente 0.1 a aproximadamente 500 miligramos, o desde 0.5 a aproximadamente 100 miligramos del o de los ingredientes activos por unidad de dosificación, y si la condición del paciente lo requiere, la dosis puede, a manera de alternativa, ser administrada como una infusión continua.

En ciertas modalidades, un nivel de dosificación apropiado es de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 100 mg por kg corporal del paciente por día (mg/kg/día), aproximadamente 0.1 a aproximadamente 50 mg/kg por día, aproximadamente 0.01 a aproximadamente 25 mg/kg por día, o aproximadamente 0.05 a aproximadamente 10 mg/kg por día, la cual se puede administrar una dosis individuales o múltiples. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 100 mg/kg por día, aproximadamente 0.05 a aproximadamente 50 mg/kg por día, o aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10 mg/kg por día. Dentro de este rango, la dosis puede ser de aproximadamente 0.01 a 0.1, aproximadamente 0.1 a aproximadamente 1.0, aproximadamente 1.0 a aproximadamente 10, o aproximadamente 10 a aproximadamente 50 mg/kg por día.

#### **Terapia de Combinación**

Los compuestos proporcionados aquí también pueden ser combinados o usados en combinación con otros agentes terapéuticos útiles en el tratamiento y/o la prevención de una

infección de HCV.

Como se usa aquí, el término "en combinación" incluye el uso de una o más de una terapia (por ejemplo, uno o más agentes profilácticos y/o terapéuticos). Sin embargo, el uso del término "en combinación" no restringe el orden en el cual las terapias (por ejemplo, los agentes profilácticos y/o terapéuticos) se administran a un sujeto con una enfermedad o trastorno. Una primera terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico tal como un compuesto proporcionado aquí) puede ser administrada antes (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas, o 12 semanas antes), concomitantemente con, o después de (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas, o 12 semanas después) de la administración de una segunda terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico) al sujeto. La terapia triple también se contempla aquí.

Como se usa aquí, el término "sinérgico" incluye una combinación de un compuesto proporcionado aquí y otra terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico) el cual ha sido o se está usando actualmente para tratar, prevenir, o manejar una enfermedad o trastorno, el cual es más efectivo que los efectos aditivos de las terapias. Un efecto sinérgico de una combinación de terapias (por ejemplo, una combinación de agentes profilácticos o terapéuticos) permite el uso de dosis más bajas de una o más de las terapias y/o la administración

menos frecuente de dichas terapias a un sujeto con un trastorno. La habilidad para utilizar dosis más bajas de una terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico), y/o administrar dicha terapia menos frecuentemente reduce la toxicidad asociada con la administración de dicha terapia a un sujeto sin reducir la eficacia de dicha terapia en la prevención del tratamiento o un trastorno). Además, un efecto sinérgico puede resultar en la eficacia mejorada de los agentes en la prevención o el tratamiento de un trastorno. Finalmente, un efecto sinérgico de una combinación de terapias (por ejemplo, una combinación de agentes profilácticos o terapéuticos) puede evitar o reducir los efectos secundarios adversos o indeseables asociados con cualquier terapia individual.

El compuesto proporcionado aquí puede ser administrado en combinación o alternación con otro agente terapéutico, tal como un agente anti-HCV. En las terapias de combinación, las dosis efectivas de dos o más agentes se administran juntas, en tanto que en las terapias de alternación o de pasos secuenciales, una dosis efectiva de cada agente se administra en serie o secuencialmente. Las dosis proporcionadas dependen de la velocidad de absorción, desactivación y excreción del fármaco así como de otros factores conocidos por aquellas personas con experiencia en la técnica. También se nota que los valores de dosificación también variarían con la severidad de la condición a ser aliviada. Se debe entender además, que para cualquier sujeto particular, los regímenes y los itinerarios de dosificación específicos deben ser ajustados con el tiempo de acuerdo con las necesidades del individuo y el juicio profesional de la persona que administra o que supervisa la

administración de las composiciones.

Se ha reconocido que las variantes resistentes a fármacos de HCV pueden surgir después del tratamiento prolongado con un agente antiviral. La resistencia al fármaco ocurre típicamente debido a la mutación de un gen que codifica una enzima usada en la replicación viral. La eficacia de un fármaco contra la infección viral puede ser prolongada, aumentada, o restablecida administrando el compuesto en combinación o alternación con un segundo, y quizás un tercer compuesto antiviral que induzca una mutación diferente de aquella provocada por el fármaco principal. Alternativamente, la farmacocinética, la biodistribución y otros parámetros del fármaco, pueden ser alterados por tal terapia de combinación o alternación. En general, la terapia de combinación se prefiere típicamente sobre la terapia de alternación puesto que esta induce múltiples tensiones simultáneas sobre el virus.

En ciertas modalidades, el compuesto proporcionado aquí se combina con uno o más agentes seleccionados de entre el grupo que consiste de una interferona, ribavirina, amantadina, una interleucina, un inhibidor de proteasa NS3, un inhibidor de cisterna proteasa, una fenantrenoquinona, una tiazolidina, una benzanilida, un inhibidor de helicasa, un inhibidor de polimerasas, un análogo de nucleótido, una gliotoxina, una cerulenina, una fosforotioato oligodesoxinucleotido antisentido, un inhibidor de traducción dependiente de IRES, y una ribozima.

En ciertas modalidades, el compuesto proporcionado aquí se combina con un inhibidor de HCV proteasa, incluyendo, pero no limitados a, inhibidor de HCV proteasa de Medivir (Medivir/Tibotec): ITMN-191 (InterMune), SCH 503034 (Schering),

VX950 (Vertex); inhibidores de NS3 proteasa basados en substrato como se describen en WO 98/22496; Attwood et al., Antiviral Chemistry and Chemotherapy 1999, 10, 259-273; DE 19914474; WO 98/17679; WO 99/07734; inhibidores de NS3 proteasa no basados en substratos, tales como derivados de 2,4,6-trihidroxi-3-nitro-benzamida (Sudo et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 1997, 238, 643-647), RD3-4082, RD3-4078, SCH 68631, y una fenantrenoquinona (Chu et al., Tetrahedron Letters 1996, 37, 7229-7232); SCH 351633 (Chu et al., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 1999, 9, 1949-1952); Eglin c, un inhibidor potente de serina proteasa (Qasim et al., Biochemistry 1997, 36, 1598-1607).

Otros inhibidores adecuados de proteasa para el tratamiento del HCV incluyen aquellos descritos en, por ejemplo, la Patente Norteamericana No. 6,004,933, la cual describe una clase de inhibidores de cisteína proteasa de HCV endopeptidasa 2.

Los inhibidores adicionales de proteasa NS3 del virus de hepatitis C incluyen aquellos descritos en, por ejemplo, Llinàs-Brunet et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998, 8, 1713-1718; Steinkühler et al., Biochemistry 1998, 37, 8899-8905; Patentes Norteamericanas Nos.: 5,538,865; 5,990,276; 6,143,715; 6,265,380; 6,323,180; 6,329,379; 6,410,531; 6,420,380; 6,534,523; 6,608,027; 6,642,204; 6,653,295; 6,727,366; 6,838,475; 6,845,802; 6,867,185; 6,869,964; 6,872,805; 6,878,722; 6,903,901; 6,911,428; 6,995,174; 7,012,066; 7,041,698; 7,091,184; 7,169,760; 7,176,208; 7,208,600; Publicaciones de Solicitudes de Patente Norteamericanas Nos.: 2002/0016294, 2002/0016442; 2002/0032175; 2002/0037998; 2004/0229777; 2005/0090450; 2005/0153877; 2005/176648;

2006/0046956; 2007/0021330; 2007/0021351; 2007/0049536;  
 2007/0054842; 2007/0060510; 2007/0060565; 2007/0072809;  
 2007/0078081; 2007/0078122; 2007/0093414; 2007/0093430;  
 2007/0099825; 2007/0099929; 2007/0105781; WO 98/17679; WO  
 5 98/22496; WO 99/0734; WO 00/09543; WO 00/59929; WO 02/08187;  
 WO 02/08251; WO 02/08256; WO 02/08198; WO 02/48116; WO  
 02/48157; WO 02/48172; WO 02/60926; WO 03/53349; WO 03/64416;  
 WO 03/64455; WO 03/64456; WO 03/66103; WO 03/99274; WO  
 03/99316; WO 2004/032827; WO 2004/043339; WO 2005/037214; WO  
 10 2005/037860; WO 2006/000085; WO 2006/119061; WO 2006/122188; WO  
 2007/001406; WO 2007/014925; WO 2007/014926; WO 2007/015824, y  
 WO 2007/056120.

Otros inhibidores de proteasa incluyen derivados de  
 tiazolidina, tales como RD-1-6250, RD4 6205, y RD4 6193, los  
 15 cuales muestran inhibición relevante en un ensayo de HPLC en  
 fase invertida con una proteína de fusión NS3/4A y el substrato  
 de NS5A/5B (Sudo et al., Antiviral Research 1996, 32, 9-18);  
 las tiazolidinas y benzanilidas identificadas en Kakiuchi et  
 al., FEBS Lett. 1998, 421, 217-220; Takeshita et al.,  
 20 Analytical Biochemistry 1997, 247, 242-246.

Los inhibidores de helicasa adecuados incluyen, pero no  
 se limitan a, aquellos descritos en la Patente Norteamericana  
 No. 5,633,358; y WO 97/36554.

Los inhibidores de nucleótido polimeraza adecuados  
 25 incluyen, pero no se limitan a, glioxi (Ferrari et al., Journal  
 of Virology 1999, 73, 1649-1654), y el producto natural  
 cerulenina (Lohrann et al., Virology 1998, 249, 108-118).

Los antivirales basados en ARN de interferencia (ARNi)  
 incluyen, pero no se limitan a, antivirales basados en ARN de  
 30 interferencia corto (ARNis), tales como Sima-034 y aquellos

descritos en WO/03/070750, WO 2005/012525, y la Publicación de la Patente Norteamericana No. 2004/0209831.

Los fosforotioato oligodesoxinucleotidos antisentido (S-ODN) adecuados complementarios a la secuencia, que se estrecha en la región no codificante 5' (NCR) del virus HCV incluyen, pero no se limitan a aquellos descritos en Alt et al., Hepatology 1995, 22, 707-717, y los nucleótidos 326-348 que comprenden el extremo 3' del NCR y los nucleótidos 371-388 ubicados en la región codificante del núcleo del HCV ARN (Alt et al., Archives of Virology 1997, 142, 589-599; Galderisi et al., Journal of Cellular Physiology 1999, 181, 251-257);

Los inhibidores adecuados de la traducción dependiente de IRES incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en las Publicaciones de Patentes Japonesas Nos.: JP 08268890 y JP 10101591.

Las ribozimas adecuadas incluyen aquellas descritas en, por ejemplo, las Patentes Norteamericanas Nos. 6,043,07; 5,869,253 y 5,610,054.

Los análogos de nucleósido adecuados incluyen, pero no se limitan a, los compuestos descritos en las Patentes Norteamericanas Nos. 6,660,721; 6,777,395; 6,784,166; 6,846,810; 6,927,291; 7,094,770; 7,105,499; 7,125,855; y 7,202,224; las Publicaciones de Patentes Norteamericanas Nos. 2004/0121980; 2005/0009737; 2005/0038240; y 2006/0040890; WO 99/43691; WO 01/32153; WO 01/60315; WO 01/79246; WO 01/90121, WO 01/92282, WO 02/18404; WO 02/32920, WO 02/48165, WO 02/057425; WO 02/057287; WO 2004/002422, WO 2004/002999, y WO 2004/003000.

Otros compuestos misceláneos que pueden ser usados como segundos agentes incluyen, por ejemplo, 1-amino-

alquilciclohexanos (Patente Norteamericana No. 6,034,134),  
alquil lípidos (Patente Norteamericana No. 5,922,757), vitamina  
D y otros antioxidantes (Patente Norteamericana No. 5,922,757),  
escualano, amantadina, ácidos biliares (Patente Norteamericana  
5 No. 5,846,964), ácido N-(fosfonacetil)-L-aspartico (Patente  
Norteamericana No. 5,830,905), bencenodicarboxamidas (Patente  
Norteamericana No. 5,633,388), derivados de ácido poliadenilico  
(Patente Norteamericana No. 5,496,546), 2',3'-didesoxiinosina  
(Patente Norteamericana No. 5,026,687), bencimidazoles (Patente  
10 Norteamericana No. 5,891,874), extractos de plantas (Patentes  
Norteamericanas Nos. 5,725,859; 5,837,257; y 6,056,961), y  
piperidinas (Patente Norteamericana No. 5,830,905).

En ciertas modalidades, uno o más compuestos  
proporcionados aquí se administran en combinación o alternación  
15 con una interferona anti-virus de hepatitis C, incluyendo, pero  
no limitadas a, INTRON® A (interferon alfa-2b) y PEGASYS®  
(Peginterferon alfa-2a); ROFERON® A (interferon alfa-2a  
recombinante), INFERGEN® (interferon alfacon-1), y PEG-INTRON®  
(interferon alfa-2b pegilado). En una modalidad, el interferon  
anti-virus de hepatitis C es INFERGEN®, IL-29 (PEG-Interferon  
20 lambda), R7025 (Maxy-alpha), BELEROFON®, INTERFERON ALFA ORAL,  
BLX-883 (LOCTERON®), interferon omega, MULTIFERON®, interferona  
de medusa, ALBUFERON®, O REBIF®.

En ciertas modalidades, uno o más compuestos  
25 proporcionados aquí se administran en combinación o alternación  
con un inhibidor de polimerasa anti-virus de hepatitis C, tal  
como ribavirina, viramidina, NM 283 (valopicitabina), PSI-6130,  
R1626, HCV-796, o R7128.

En ciertas modalidades, el uno o más compuestos  
30 proporcionados aquí, se administran en combinación con la

ribavirina y un interferon anti-hepatitis C, tal como INTRON® A (interferon alfa-2b), PEGASYS® (Peginterferon alfa-2a), ROFERON® a (interferon alfa-2a recombinante), INFERGEN® (interferon alfacon-1), y PEG-INTRON® (interferon alfa-2b pegilada).

5 En ciertas modalidades, uno o más compuestos proporcionados aquí, se administran en combinación o alternación con un inhibidor de proteasa anti-virus de hepatitis C, tal como ITMN-191, SCH 503034, VX950 (telaprevir), o el inhibidor de proteasa de HCV Medivir.

10 En ciertas modalidades, uno o más compuestos proporcionados aquí se administran en combinación o alternación con una vacuna anti-virus de hepatitis C, incluyendo, pero no limitados a, TG4040, PEVIPRO™, CGI-5005, HCV/MF59, GV1001, IC41, e INNO0101 (E1)..

15 En ciertas modalidades, uno o más compuestos proporcionados aquí se administran en combinación o alternación con un anticuerpo monoclonal anti-virus de hepatitis C, tales como AB68 o XTL-6865 (anteriormente HepX-C); o un anticuerpo policlonal anti-virus de hepatitis C, tal como cicavir.

20 En ciertas modalidades, uno o más compuestos proporcionados aquí se administran en combinación con un inmunomodulador anti-virus de hepatitis C tal como ZADAXIN® (thimalfasina), NOV-205, u oglufanida.

25 En ciertas modalidades, uno o más compuestos proporcionados aquí se administran en combinación o alternación con NEXAVAR®, doxorubicina, PI-88, amantadina, JBK- 122, VGX-410C, MX-3253 (celgosivir), SUVUS® (BIVN-401 o virostat), PF-03491390 (anteriormente IDN-6556), G126270, UT-231B, DEBIO-025, EMZ702, ACH-0137171, MitoQ, ANA975, AVI-4065, bavituximab  
30 (tarvacin), ALINIA® (nitrazoxanida) o PYN17.

En ciertas modalidades, los compuestos proporcionados aquí pueden ser combinados con uno o más fármacos esteroideos conocido en la técnica, incluyendo, pero no limitados al grupo que incluye aldosterona, beclometasona, betametasona, acetato de deoxicorticosterona, fludrocortisona, hidrocortisona (cortisol), prednisolona, prednisona, metilprednisolona, dexametasona, y triamcinolona.

En ciertas modalidades, los compuestos proporcionados aquí, pueden ser combinados con uno o más agentes antibacterianos conocidos en la técnica, incluyendo, pero no limitados al grupo que incluye, amicacina, amoxicilina, ampicilina, arsferamina, azitromicina, aztreonam, azlocilina, bacitracina, cabenidilina, cefaclor, cefadroxil, cefamandol, cefazolina, cefalexina, cefdinir, cefditoxina, cefepima, cefixima, cefoperazona, cefotaxima, cefoxitina, cefpodoxima, cefprozil, ceftazidima, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona, cefuroxima, cloramfenicol, cilastina, ciprofloxacina, claritromicina, clinadamicina, cloxacilina, colistina, dalfopristina, demeclociclina, dicloxacilina, diritromicina, doxiciclina, eritromicina, enrofloxacina, ertepenen, etambutol, flucloxacilina, fosfomicina, furazolidona, gatifloxacina, geldanamicina, gentamicina, herbimicina, imipenem, isoniazid, canamicina, levofloxacina, lineazolid, lomefloxacina, loracarbef, mafenida, moxifloxacina, meropenem, metronidazol, mezlocilina, minociclina, mupirocina, nafcilina, neomicina, netilmicina, nitrofurantoina, norfloxacina, ofloxacina, oxitettraciclina, penicilina, piperacilina, platensimicina, polimixina B, prontocil, pirazinamida, quinupristina, rifampina, roxitromicina, espectinomina, estreptomina, sulfacetamida, sulfametizol, sulfametoxazol, teicoplanina,

telitromicina, tetraciclina, ticarcilina, tobramicina, trimetoprim, troleandomicina, trovafloxacin, y vancomicina.

En ciertas modalidades, los compuestos proporcionados aquí, pueden ser combinados con uno o más agentes antifúngicos conocidos en la técnica, incluyendo, pero no limitados al grupo que incluye, amorolfina, amfotericina B, anidulafungina, bifonazol, butenafina, butoconazol, caspofungina, ciclopirox, clotrimazol, econazol, fenticonazol, filipina, fluconazol, isoconazol, itraconazol, cetoconazol, micafungin, miconazol, naftifina, natamicina, nistatina, oxiconazol, ravuconazol, posaconazol, rimocadina, sertaconazol, sulconazol, terbinafina, terconazol, tioconazol, y voriconazol.

En ciertas modalidades, los compuestos proporcionados aquí, pueden ser combinados con uno o más anticoagulantes conocidos en la técnica, que incluyen, pero no limitados al grupos que incluye acenocoumarol, argatroban, bivalirudina, lepirudina, fondaparinux, heparina, fenindiona, warfarina, y ximelagatran.

En ciertas modalidades, los compuestos proporcionados aquí, pueden ser combinados con uno o más trombolíticos conocidos en la técnica, incluyendo, pero no limitados al grupo que incluye anistreplasa, reteplasa, t-PA (alteplasa activada), estreptocinasa, tenecteplasa, y urocinasa.

En ciertas modalidades, los compuestos proporcionados aquí, pueden ser combinados con uno o más agentes antiinflamatorios no esteroideos conocidos en la técnica, incluyendo, pero no limitados a, aceclofenac, acetaminofen, amoxicilina, aspirina, azapropazona, benorilato, bromfenac, carprofeno, celecoxib, salicilato de colina, diclofenaco, diflunisal, etodolaco, etoricoxib, fexofenadina, fenbufeno,

fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, ceterolaco, lornoxicam, loxoprofeno, lumiracoxib, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, metamizol, salicilato de metilo, salicilato de magnesio, nabumetona, naproxeno, nimesulida, oxifenbutazona, parecoxib, fenilbutazona, piroxicam, salicilato de salicilo, sulindaco, sulfinpirazona, suprofen, tenoxicam, ácido tiaprofénico, y tolmetina.

En ciertas modalidades, los compuestos proporcionados aquí, pueden ser combinados con uno o más agentes antiplaquetas conocidos en la técnica, incluyendo, pero no limitados a, abciximab, cilostazol, clopidogrel, dipyridamol, ticlopidina, y tirofibrina.

Los compuestos proporcionados aquí, también pueden ser administrados en combinación con otras clases de compuestos, incluyendo, pero no limitados a, inhibidores de la enzima de conversión de endotelina (ECE) tales como, antagonistas del receptor de tromboxano, tales como ifetroban; abridores del canal de potasio; inhibidores de trombina, tales como hirudina; inhibidores del factor de crecimiento; tales como moduladores de la actividad de PDGF; antagonistas del factor de activación de plaquetas (FAF); agentes anti-plaquetas, tales como bloqueadores de GPIIb/IIIa (por ejemplo, abciximab, eptifibatida, y tirofiban), antagonistas de P2Y<sub>1</sub>(AC) (por ejemplo, clopidogrel, ticlopidina y CS-747), y aspirina; anticoagulantes, tales como warfarina; heparinas de bajo peso molecular, tales como enoxaparina; inhibidores del Factor VIIa de Inhibidores del Factor Xa; inhibidores de renina; inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP); inhibidores de vasopectidasa (inhibidores de NEP-ACE doble), tales como

omapatrilato y gemopatrilato; inhibidores de HMG CoA reductasa, tales como pravastatina, lovastatina, atorvastatina, simvastatina, NK-104 (a.k.a. itavastatina, nisvastatina, o nisbastatina), y ZD-4522 (conocido también como rosuvastatina, 5 atavastatina, o visastatina); inhibidores de escualeno sintetasa; fibratos; secuestrantes de ácido filial, tales como muestran; niacina; agentes anti-ateroscleróticos, tales como inhibidores de ACAI; inhibidores de MTP; bloqueadores del canal de calcio, tales como besilato de besilato de amlodipina; 10 activadores del canal de potasio; agentes alfa-adrenérgicos; agentes beta-adrenérgicos, tales como carvedilol y metoprolol; agentes antiarrítmicos; diuréticos, tales como clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, 15 politiazida, benxotiazida, ácido etacrínico, ticrinafeno, clortalidona, furosenida, muzolimina, bumetanida, triamtereno, arnilorida, y espironolactona; agentes trombolíticos, tales como activador de plasminógenos del tejido (tPA), tPA recombinante, estreptocinasa, urocinasa, prourocinasa, y 20 complejo activador de estreptocinasa anisoilada (APSAC); agentes antidiabéticos, tales como biguanidas (por ejemplo, metformina), inhibidores de glucosidasa (por ejemplo, acarbosa), insulinas, meglitinaidas (por ejemplo, repaglinaida), sulfonilureas (por ejemplo, glimepirida, 25 gliburida, y glipizida), tiozolidinedionas (por ejemplo, troglitazona, rosiglitazona, y pioglitazona), y agonistas de PPAR-gamma; antagonistas del receptor de mineralocorticoide, tales como espironolactona y eplerenona; secretogogos de hormona de crecimiento; inhibidores de  $\alpha$ P2; inhibidores de 30 fosfodiesterasa, tales como inhibidores de PDE III (por

ejemplo, cilostazol) y inhibidores de PDE V (por ejemplo, sildenafil, tadalafil, y vardenafil); inhibidores de proteína tirosina cinasa; antiinflamatorios; antiproliferativos, tales como metotrexato, FK506 (tacrolimus), mofetil micofenolato; 5 agentes quimioterapéuticos; inmunosupresores; agentes anticancerígenos y agentes citotóxicos (por ejemplo, agentes alquilantes, tales como, mostaza nitrogenada, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas, etileniminas, y triazenos); antimetabolitos, tales como antagonistas de folato, análogos de 10 purina, y análogos de pirimidina; antibióticos, tales como antraciclinas, bleomicinas; mitomicina, dactinaomicina, y plicamicina; enzimas, tales como L-asparaginasa; inhibidores de farnesil-proteína transferasa; agentes hormonales, tales como glucocorticoides (por ejemplo, cortisona), 15 estrógenos/antiestrógenos, andrógenos/antiandrógenos, progestinas, y antagonistas de la hormona de liberación de la hormona luteinizante, y acetato de octreotida; agentes disruptores de microtubos, tales como ecteinascidinas; agentes estabilizadores de microtubos, tales como paclitaxel, docetaxel, 20 y epotilonas A-F; productos derivados de plantas, tales como vinca alcaloides, epipodofilotoxinas, y taxanos; e inhibidores de topoisomerasa; inhibidores de prenil-proteína transferasa; y ciclosporinas; esteroides, tales como prednisona y dexametasona; fármacos citotóxicos, tales como azatioprina y 25 ciclofosfamida; inhibidores de TNF-alfa, tales como tenidap; anticuerpos anti-TNF o receptores de TNF, tales como etanercept, rapamicina, y leflunimida; e inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2), tales como celecoxib y rofecoxib; y Agente misceláneos tales como, hidroxiurea, procarbazona, 30 mitotano, hexametilmelamina, compuestos de oro, complejos de

coordinación de platino, tales como cisplatina, satraplatina, y carboplatina.

En ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí comprenden además un segundo agente viral como se describe aquí. En una modalidad, el segundo antiviral se selecciona del grupo que consiste de un inteferon, ribavirina, una interleucina, y un inhibidor de NS3 proteasa, un inhibidor de cisteína proteasa, una fenantrenoquinona, una triazolidina, una menzanilida, un inhibidor de helicasa, un inhibidor de polimerasa, un análogo de nucleótido, una gliotoxina, una cerulenina, una fosforotioato oligodesoxinucleotido antisentido, un inhibidor de traducción dependiente de IRES, y una ribozima. En otra modalidad, el segundo agente antiviral es un interferon. En aun otra modalidad, el t interferon se selecciona del grupo que consiste de interferon alfa 2a pegilado, interferon alfacon-1, interferon natural, ALBUFERON®, interferon beta-1a, omega interferon, interferon alfa, interferon gama, interferon tau, interferon delta, e interferon gama-1b.

Los compuestos proporcionados aquí también pueden ser proporcionados como un artículo de fabricación que usa los materiales de empaque bien conocidos por aquellas personas con experiencia en la técnica. Véase, por ejemplo, las Patentes Norteamericanas Nos. 5,323,907; 5,052,558; y 5,033,252. Los ejemplos de materiales de empaque farmacéuticos incluyen, pero no se limitan a, empaques de burbuja, botellas, tubos, inhaladores, bombas, bolsas, ampolletas, recipientes, jeringas, y todos los materiales de empaque adecuados para una formulación seleccionada y un modo de administración y de tratamiento pretendidos.

141

Aquí se proporcionan también estuches, los cuales cuando se usan por los practicantes médicos, pueden simplificar la administración de cantidades apropiadas de ingredientes activos a un sujeto. En ciertas modalidades, el estuche proporcionado aquí incluye un recipiente y una forma de dosificación de un compuesto proporcionado aquí, que incluye un enantiómero individual, una mezcla racémica, o una mezcla de diastereómeros del mismo; o una sal, solvato, o profármaco del mismo, aceptable farmacéuticamente.

10 En ciertas modalidades, el estuche incluye un recipiente que comprende una forma de dosificación del compuesto proporcionado aquí, que incluye un enantiómero individual, una mezcla racémica, o una mezcla de diastereómeros del mismo; o una sal, solvato, o profármaco del mismo, aceptable  
15 farmacéuticamente, en un recipiente que comprende uno o más agentes terapéuticos descritos aquí.

Los estuches o equipos proporcionados aquí, incluyen dispositivos que se usan para administrar los ingredientes activos. Los ejemplos de tales dispositivos incluyen, pero no  
20 se limitan a, jeringas, inyectoros sin agujas, bolsas de goteo, parches, de inhaladores. Los estuches proporcionados aquí también incluyen condones para la administración de los ingredientes activos.

Los estuches o equipos proporcionados aquí incluyen  
25 además vehículos aceptables farmacéuticamente que pueden ser usados para administrar uno o más ingredientes activos. Por ejemplo, si un ingrediente activo se proporciona en una forma sólida que debe ser reconstituida para la administración parenteral, el estuche puede comprender un recipiente sellado  
30 de un vehículo adecuado, en el cual se puede disolver el

ingrediente activo para formar una solución estéril libre de partículas, que es adecuada para la administración parenteral. Los ejemplos de vehículos aceptables farmacéuticamente incluyen, Pero no se limitan a: vehículos acuosos, incluyendo, 5 pero no limitados a, Agua para Inyección USP, Inyección de Cloruro de Sodio, Inyección de Ringers, Inyección de Dextrosa e Inyección de Cloruro de Sodio, de Inyección de Ringers Lactada; vehículos miscibles en agua, incluyendo, pero no limitados a, alcohol etílico, polietilenglicol, y polipropilenglicol; y 10 vehículos no acuosos, incluyendo pero no limitados un aceite de maíz, aceite de semillas de algodón, aceite de cacahuate, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo, y benzoato de bencilo.

La descripción se entenderá adicionalmente mediante los 15 siguientes ejemplos no limitantes.

#### EJEMPLOS

Como se usa aquí, los símbolos y las convenciones usadas en estos procesos, esquemas de reacción y ejemplos, independientemente de si se define específicamente una 20 abreviatura, son consistentes con aquellas usadas en la literatura científica, por ejemplo, the Journal of the American Chemical Society o the Journal of Biological Chemistry. Específicamente, pero sin limitación, las siguientes abreviaciones pueden ser usadas en los ejemplos y en toda la 25 especificación: g (gramos); mg (miligramos); mL (mililitros); pL (microlitros); mM (milimolar); pM (micromolar); Hz (Hertz); MHz (megahertz); nmol (milimoles); eq. (equivalente); hr o hrs (horas); min (minutos); MS (espectrometría de masas); NMR (resonancia magnética nuclear); ESI (ionización por electro- 30 rociado); ACN, (acetonitrilo); CDCl<sub>3</sub> (cloroformo deuterado);

DCE (dicloroetano); DCM (diclorometano); DMF (N,N-dimetilformamida); DMSO (dimetilsulfóxido); DMSO-d<sub>6</sub> (dimetilsulfóxido deuterado); EtOAc (acetato de etilo); MeOH (metanol); THF (tetrahidrofurano); DIPEA (N,N-diisopropiletilamina); TEA (triethylamina); DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; CDI (carbonildiimidazol); EDCI o EDC (N'-etil-N-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida); P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, (pentaóxido de fósforo); TBAF (fluoruro de tetrabutylamonio); TBTU (tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N',N',N',N'-tetrametiluronio); Me (metilo); Et (etilo); iPr, (isopropilo); tBu (ter-butilo); Boc (ter-butoxilcarbonilo); Bn (bencilo); PMB (p-metoxibencilo); TsO (tosilato); DEAD (dietilazodicarboxilato), DIAD (diisopropilazodicarboxilato), PPh<sub>3</sub> (trifenilfosfina), PNBA (ácido p-nitrobenzoico), PNB (p-nitrobenzoilo), y catalizador Zhan IB (cloruro de (1,3-dimesitilimidazolidin-2-il)(5-(N,N-dimetilsulfamoil)-2-isopropoxibenciliden)rutenio(V)).

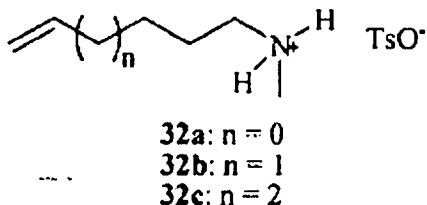
Para todos los siguientes ejemplos, se pueden usar los métodos de desarrollo y purificación estándar conocidos por aquellas personas experimentadas en la técnica. A menos que se indique de otra manera, todas las temperaturas se expresan en °C (grados Centígrados). Todas las reacciones se realizan a la temperatura ambiente a menos que se indique de otra manera. Las metodologías sintéticas ilustradas en los Esquemas de Reacción 4 a 18 tienen la intención de ejemplificar la química aplicable a través del uso de ejemplos específicos y no son indicativas del ámbito de la descripción.

144

Ejemplo 1

Preparación de las sales **32** de tosilato de N-metil- $\omega$ -alquenal-1-amina

5



La síntesis de las sales **32** de tosilato de N-metil- $\omega$ -alquenal-1-amina se muestra en el Esquema 5.

10

*Etapas A:* Preparación de 2,2,2-trifluoro-N-(hex-5-enil)-N-metilacetamida **31a**. Se agregó lentamente hidruro de sodio (dispersión del 60% en aceite mineral, 31.5 g, 1.28 eq.) bajo atmósfera de nitrógeno a una solución de N-metil-2,2,2-trifluoroacetamida (100 g, 1.28 eq.) en DMF (500 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 90 min a 0°C, y luego se agregó gota a gota 6-bromo-1-hexeno (100 g, 1 eq.) durante 45 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió entonces en agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía instantánea sobre gel de sílice para producir el compuesto **31a** como un aceite incoloro en 56% de rendimiento.

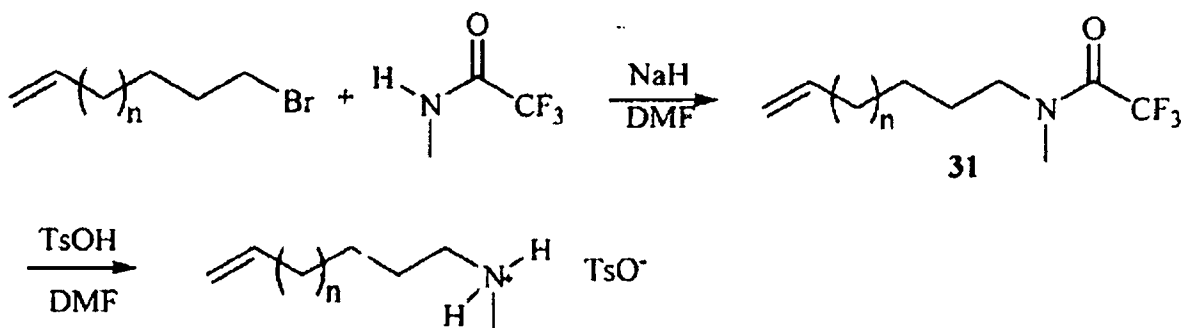
20

25

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  1.27-1.38 (m, 2H), 1.48-1.60 (m, 2H), 2.00-2.06 (m, 2H), 2.93-3.07 (2m, 3H), 3.35-3.40 (m, 2H), 4.92-5.04 (m, 2H), 5.73-5.83 (m, 1H).

Esquema 5

30



5        *Etapla B:* Sal **32a** de tosilato de *N*-metilhex-5-en-1-amina. A temperatura ambiente, el compuesto **31a** (71.88 g, 1 eq.) y ácido *p*-toluen-sulfónico (74.4 g, 1.2 eq.) se disolvieron en MeOH (640 mL). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 7 días. El solvente se removi6 entonces bajo vacio, y el residuo  
10 se recristaliz6 en acetona. El producto se aisl6 mediante filtraci6n, se sec6 sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> para proporcionar el compuesto **32a** como un polvo blanco en 76% de rendimiento.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1.38 (q, *J* = 7.76 Hz, 2H), 1.71 (q, *J* = 7.76 Hz, 2H), 1.99 (q, *J* = 6.98 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.70  
15 (t, *J* = 5.17 Hz, 3H), 2.87-2.93 (m, 2H), 4.92-4.99 (m, 2H), 5.67-5.73 (m, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.76 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 7.76 Hz, 2H), 8.62 (br s, 2H).

*Etapla C:* Sal **32b** de tosilato de *N*-metilhept-5-en-1-amina. El compuesto **32b** se sintetiz6 a partir de 7-bromo-hepteno como  
20 un s6lido blanco en rendimiento cuantitativo, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **32a**.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.38 (q, *J* = 7.76 Hz, 2H), 1.71 (q, *J* = 7.76 Hz, 2H), 1.80 (q, *J* = 6.98 Hz, 2H), 1.99 (q, *J* = 6.98 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.70 (t, *J* = 5.17 Hz, 3H), 2.87-2.93 (m,  
25 2H), 4.92-4.99 (m, 2H), 5.67-5.73 (m, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.76 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 7.76 Hz, 2H), 8.62 (br s, 2H).

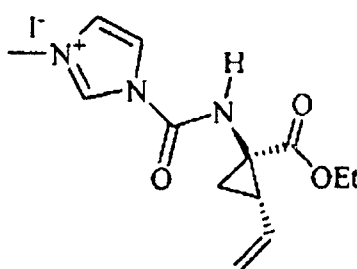
*Etapla D:* sal **32c** de tosilato de *N*-metiloct-5-en-1-amina. El compuesto **32c** se sintetiz6 a partir de 7-bromo-octeno como un polvo blanco en rendimiento cuantitativo, siguiendo el  
30 procedimiento que se describe para el compuesto **32a**.

146

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.38 (q,  $J = 7.76$  Hz, 2H), 1.71 (q,  $J = 7.76$  Hz, 2H), 1.80 (q,  $J = 6.98$  Hz, 2H), 1.90 (q,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 1.99 (q,  $J = 6.98$  Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.70 (t,  $J = 5.17$  Hz, 3H), 2.87-2.93 (m, 2H), 4.92-4.99 (m, 2H), 5.67-5.73 (m, 1H), 7.20 (d,  $J = 7.76$  Hz, 2H), 7.75 (d,  $J = 7.76$  Hz, 2H), 8.62 (brs, 2H).

### Ejemplo 2

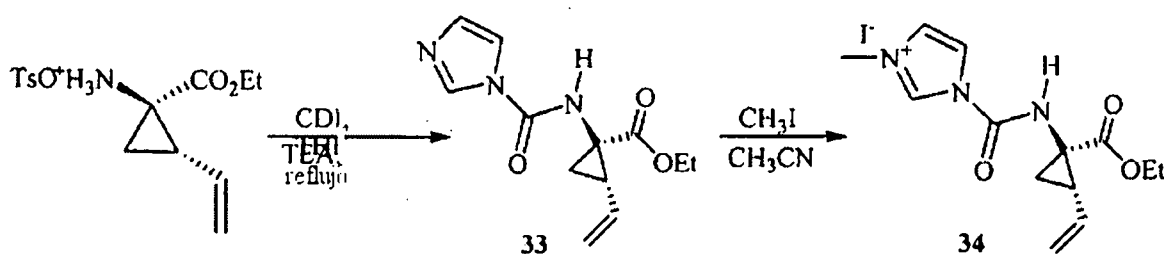
Preparación de yoduro de 1-((1R,2S)-1-(etoxicarbonil)-2-vinilciclopropilcarbamoil)-3-metil-1H-imidazol-3-io



34

La síntesis del yoduro 1-((1R,2S)-1-(etoxicarbonil)-2-vinilciclopropil-carbamoil)-3-metil-1H-imidazol-3-io **34** se muestra en el Esquema 6.

Esquema 6



*Etapa A:* Preparación del 1-(1H-imidazol-1-carboxamido)-2-vinilciclopropancarboxilato de (1R,2S)-etilo **33**. Bajo nitrógeno, la sal de tosilato de 1-amino-2-vinilciclopropancarboxilato de (1R,2S)-etilo (5 g, 1 eq.) y CDI (2.7 g, 1.1 eq.) se disolvieron en THF (50 mL) que contenía TEA (2.3 mL, 1.1 eq.). La mezcla de reacción se sometió entonces a reflujo durante toda la noche. El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM, y se lavó dos

147

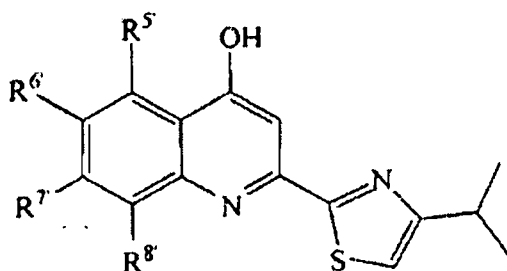
veces con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice para producir el compuesto **33** como un aceite amarillo pálido en 70% de rendimiento.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 1.13 (t, *J* = 7.11 Hz, 3H), 1.54 (dd, *J* = 5.43 y 9.57 Hz, 1H), 1.74 (dd, *J* = 5.43 y 8.28 Hz, 1H), 2.35 (q, *J* = 8.54 Hz, 1H), 4.08-4.13 (q, *J* = 7.11 Hz, 2H), 5.13-5.16 (dd, *J* = 10.41 y 1.84 Hz, 1H), 5.32-5.36 (dd, *J* = 17.13 y 1.73 Hz, 1H), 5.63-5.71 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 9.31 (s, 1H); MS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* = 250.2 (MH<sup>+</sup>).

*Etapas B:* Preparación del yoduro de 1-((1*R*,2*S*)-1-(etoxicarbonil)-2-vinilciclopropil-carbamoil)-3-metil-1*H*-imidazol-3-ilo **34**. Bajo nitrógeno, se agregó yoduro de metilo (1.9 mL, 4 eq.) a una solución del compuesto **33** (2 g, 1 eq.) en ACN (16 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. El solvente se removió bajo presión reducida para producir el compuesto **34** como un aceite amarillo, el cual se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

### Ejemplo 3

Preparación de quinolin-4-oles sustituidos con 2-(4-isopropiltiazol-2-il) **43**



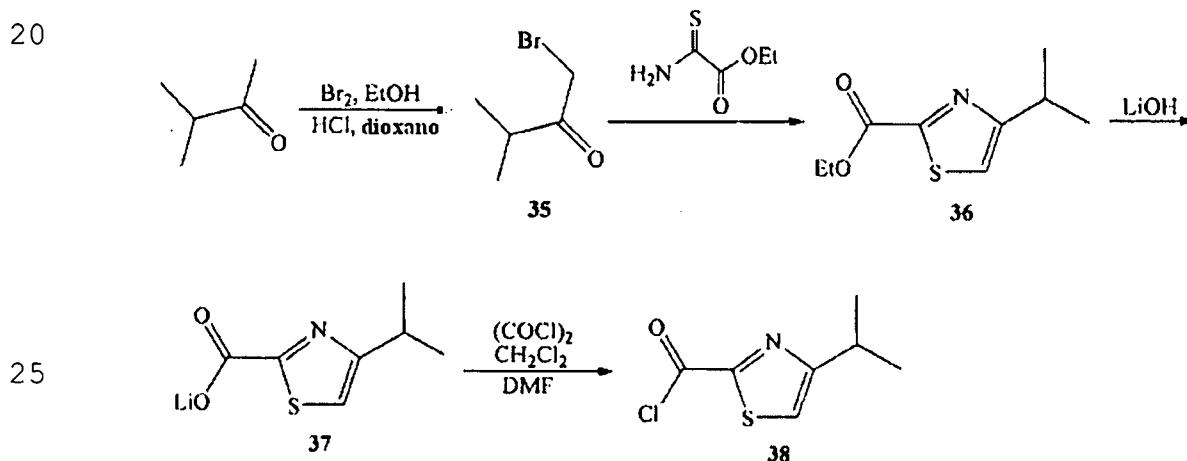
- 43a:** R<sup>5</sup> = H, R<sup>6</sup> = H, R<sup>7</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>8</sup> = H  
**43b:** R<sup>5</sup> = H, R<sup>6</sup> = H, R<sup>7</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>8</sup> = CH<sub>3</sub>  
**43c:** R<sup>5</sup> = H, R<sup>6</sup> = H, R<sup>7</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>8</sup> = F  
**43d:** R<sup>5</sup> = H, R<sup>6</sup> = H, R<sup>7</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>8</sup> = Cl  
**43e:** R<sup>5</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup> = H, R<sup>7</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>8</sup> = H  
**43f:** R<sup>5</sup> = H, R<sup>6</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>7</sup> = H, R<sup>8</sup> = CH<sub>3</sub>  
**43g:** R<sup>5</sup> = H, R<sup>6</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>7</sup> = Cl, R<sup>8</sup> = H  
**43h:** R<sup>5</sup> = H, R<sup>6</sup> = H, R<sup>7</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>8</sup> = Br

Las síntesis de los compuestos **43** se muestran en los Esquemas 7 a 9, donde  $R^{5'}$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{7'}$ , y  $R^{8'}$  en los compuestos **39** a **42** y **45** a **47** son los mismos que se definieron en los compuestos **43**.

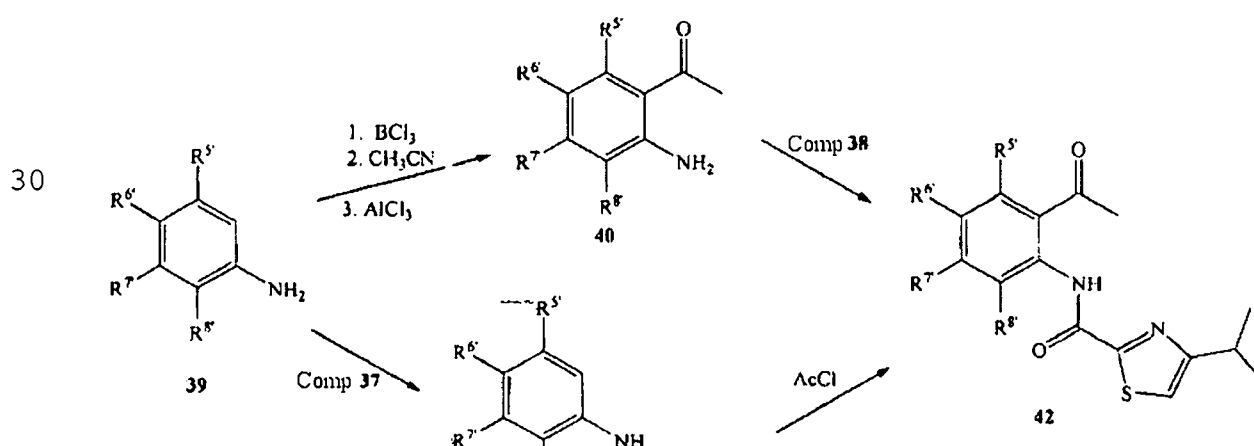
#### Método 1:

*Etapa A:* Preparación de 1-bromo-3-metilbutan-2-ona **35**. A una solución de 3-metil-2-butanona (40.7 g, 1 eq.) en etanol (391 mL) se agregó bromuro (62.4 g, 0.83 eq.) bajo nitrógeno a 0°C durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 4 hrs, se apagó entonces con metabisulfito de sodio acuoso 1M (100 mL) y se extrajo con éter de petróleo (750 mL). La capa orgánica se lavó dos veces con agua (100 mL), dos veces con un bicarbonato acuoso saturado frío, y luego con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró bajo presión reducida. El producto se purificó mediante destilación bajo vacío para producir el compuesto **35** como aceite incoloro en 42% de rendimiento.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1.17 (d,  $J = 6.98$  Hz, 6H), 2.99 (m,  $J = 6.98$  Hz, 1H), 3.99 (s, 2H).

Esquema 7

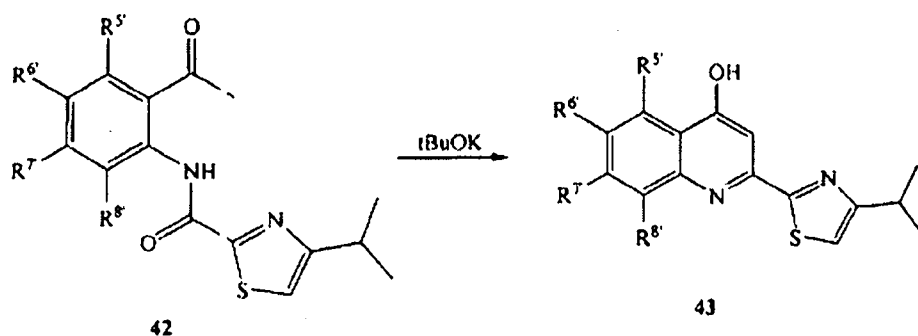


Esquema 8



5

10



14

20

25

Etapa B: Preparación del 4-isopropiltiazol-2-carboxilato de etilo **36**. Una solución del compuesto **35** (3.5 g, 1.25 eq.) y etiltioxamato (2.3 g, 1 eq.) en etanol (40 mL), se calentó a 80°C durante 6 hrs, y luego se enfrió a 0°C. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc, y luego se neutralizó a un pH de 7 con NH<sub>3</sub> (23%). La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y luego se removieron bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice para producir el compuesto **36** como un aceite amarillo en rendimiento cuantitativo.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 1.25 (d, *J* = 6.73 Hz, 6H), 1.31 (t, *J* = 7.24 Hz, 3H), 3.11 (hep, *J* = 6.73 Hz, 1H), 4.35 (q, *J* = 7.24 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H).

30

Etapa C: Preparación del ácido 4-isopropiltiazol-2-carboxílico, sal de litio **37**. A una solución del compuesto **36** (26 g, 1 eq.) en una mezcla de MeOH (78 mL) y THF (260 mL), se agregó hidróxido de litio (2.8 g, 0.9 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche.

Los solventes se removieron entonces bajo presión reducida. El residuo se trituró con éter de petróleo (500 mL), se filtró, se lavó con éter de petróleo, y se secó bajo vacío para producir el compuesto **37** como un sólido beige en 56% de rendimiento.

5  $^1\text{H}$  NMR (OMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  1.21 (d,  $J = 6.73$  Hz, 6H), 2.95 (hep,  $J = 6.73$  Hz, 1H), 7.19 (s, 1H).

*Etapa D:* Preparación del cloruro de 4-isopropiltiazol-2-carbonilo **38**. Se agregó gota a gota cloruro de oxalilo (2.9 g, 1.5 eq.) bajo nitrógeno a 0°C a una suspensión del compuesto **37**  
10 (1.8 g, 1 eq.) en DCM (25 mL) y DMF (50  $\mu\text{L}$ ). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y luego a temperatura ambiente durante 90 min adicionales. La sal de cloruro de litio se removió de la mezcla de reacción a través de filtración. El solvente se removió entonces bajo presión reducida para  
15 proporcionar el compuesto **38** como un aceite amarillo en rendimiento cuantitativo, el cual se almacenó bajo nitrógeno y se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

*Etapa E:* Preparación de la 1-(2-amino-4-metoxifenil)etanona **40a**. Se agregó gota a gota tricloroborano (1M) en DCM (82 mL, 1 eq.) a una solución de meta-anisidina **39a**  
20 (10 g, 1 eq.) en tolueno (56 mL) bajo nitrógeno a 0-5°C durante 1 hr. Después se agitó durante 10 min a 0°C, se agregó ACN (5.2 mL, 1.20 eq.). Después la mezcla de reacción se agitó durante 1  
25 hr adicional a 0°C, se agregó cloruro de aluminio(III) (11.9 g, 1.1 eq.) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 16 hrs. La mezcla de reacción se enfrió entonces a 0°C, y se agregó propan-2-ol (38 mL) durante 10 min, seguido por la adición de agua (110 mL) durante 30 min. La mezcla de reacción  
30 se calentó a 50°C durante 3 hrs. Después de enfriarse a 0°C, se

agregó solución acuosa de hidróxido de sodio (25%). La capa acuosa se extrajo con tolueno (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaOH (25%), salmuera, y se secaron sobre sulfato de sodio. El solvente se removió para producir el  
5 compuesto **40a** como un sólido amarillo en 63% de rendimiento.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  2.52 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.07 (d,  $J = 2.43$ , 1H), 6.23 (dd,  $J = 2.43$  y 8.98 Hz, 1H), 6.43 (br s, 2H), 7.63 (d,  $J = 8.98$  Hz).

Etapa F: Preparación de 1-(2-amino-3-metil-4-metoxifenil)etanona **40b**. El compuesto **40b** se sintetizó a partir  
10 de 3-metoxi-2-metilanilina **39b** como un sólido amarillo en 23% de rendimiento, de acuerdo con el procedimiento que se describe para el compuesto **40a**.

MS (ESI,  $\text{EI}^+$ ):  $m/z = 180$  ( $\text{MH}^+$ ).

Etapa G: Preparación de 1-(2-amino-4-cloro-5-metoxifenil)-etanona **40g**. El compuesto **40g** se sintetizó a partir de  
15 3-clor-4-metoxi-anilina **39g** como un sólido café en 50% de rendimiento, de acuerdo con el procedimiento que se describe para el compuesto **40a**.

20 MS (ESI,  $\text{EI}^+$ ):  $m/z = 200$  ( $\text{MH}^+$ ).

Etapa H: Preparación de *N*-(3,5-dimetoxi-fenil)-4-isopropiltiazol-2-carboxamida **41e**. A una solución agitada del  
25 compuesto **37** (1.38 g, 7.8 mmol) en DCM (50 mL) bajo nitrógeno se agregó cloruro de oxalilo (1.16 g, 9.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. La  
solución se filtró bajo nitrógeno y se lavó con DCM. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se  
disolvió en dioxano (20 mL). Se agregó gota a gota 3,5-dimetoxianilina (1 g, 6.5 mmol) en dioxano (9 mL). La mezcla de  
30 reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. El

solvente se removió bajo presión reducida y el material crudo se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/DCM) para producir el compuesto **41e** como un sólido blanco en 90% de rendimiento.

5  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.35 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 3.14-3.17 (m, 1H), 3.82 (s, 6H), 6.30 (brs, 1H), 6.97 (d,  $J = 2.30$  Hz, 2H), 7.19 (s, 1H); MS (ESI,  $\text{EI}^+$ )  $m/z = 307$  ( $\text{MH}^+$ ).

*Etapas I:* Preparación de *N*-(2-acetil-5-metoxifenil)-4-isopropiltiazol-2-carboxamida **42a**. Bajo nitrógeno, se agregó una solución del compuesto **40a** (3 g, 1 eq.) en 1,4-dioxano (30 mL) a 0°C a una solución del compuesto **38** (4.1 g, 1.2 eq.) en 1,4-dioxano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice para producir el compuesto como un sólido beige **42a** en 75% de rendimiento.

10  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 1.43 (d,  $J = 6.98$  Hz, 6H), 2.65 (s, 3H), 3.26 (hep,  $J = 6.98$  Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 6.69 (dd,  $J = 2.59$  y 8.80 Hz, 1H), 7.2 (d,  $J = 0.84$ , 1H), 7.87 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 8.58 (d,  $J = 2.59$  Hz, 1H), 13.5 (br s, 1H); MS (ESI,  $\text{EI}^+$ ):  $m/z = 319$  ( $\text{MH}^+$ ).

*Etapas J:* Preparación de *N*-(6-acetil-2-metil-3-metoxifenil)-4-isopropiltiazol-2-carboxamida **42b**. El compuesto **42b** se sintetizó a partir del compuesto **40b** y el compuesto **38** como un sólido beige en 66% de rendimiento, de acuerdo con el procedimiento que se describe para el compuesto **42a**.

MS (ESI,  $\text{EI}^+$ ):  $m/z = 333$  ( $\text{MH}^+$ ).

*Etapas K:* Preparación de *N*-(6-acetil-2-fluoro-3-metoxifenil)-4-isopropiltiazol-2-carboxamida **42c**. El compuesto **42c** se sintetizó a partir de 1-(2-amino-3-fluoro-4-

metoxifenil)etanona y el compuesto **38** como un sólido beige en 84% de rendimiento, de acuerdo con el procedimiento que se describe para el compuesto **42a**.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 337 (MH<sup>+</sup>).

5            *Etapa L:* Preparación de *N*-(6-acetil-2-cloro-3-metoxifenil)-4-isopropiltiazol-2-carboxamida **42d**. El compuesto **42d** se sintetizó a partir de 1-(2-amino-3-cloro-4-metoxifenil)etanona y el compuesto **38** como un sólido beige en 80% de rendimiento, de acuerdo con el procedimiento que se describe para el compuesto **42a**.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 1.47 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 3.34-3.41 (quint,  $J$  = 6.90 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 6.86 (d,  $J$  = 8.48 Hz, 1H), 7.64 (d,  $J$  = 8.48 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H); MS (ESI, EI<sup>-</sup>)  $m/z$  = 351 (MH<sup>-</sup>); MS (ESI, EI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 353 (MH<sup>+</sup>).

15            *Etapa M:* Preparación de *N*-(2-acetil-3,5-dimetoxi-fenil)-4-isopropiltiazol-2-carboxamida **42e**. A una suspensión de Et<sub>2</sub>AlCl (1.61 g, 12.04 mmol) en DCM a 0°C se agregó cloruro de acetilo (630 mg, 8.02 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. Se agregó entonces el compuesto **41e** (1.23 g, 4.01 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 90 min. La reacción se vertió en hielo y se agregó DCM. Las capas orgánicas se separaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/DCM) para producir el compuesto **42e** como un sólido blanco en 82% de rendimiento.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  1.41 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.20-3.27 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.27 (d,  $J$  = 2.30, 1H), 7.19 (s, 1H), 8.12 (d,  $J$  = 2.30 Hz, 1H).

30            *Etapa N:* Preparación de *N*-(6-acetil-3-cloro-4-

metoxifenil)-4-isopropiltiazol-2-carboxamida **42g**. El compuesto **42g** se sintetizó a partir de los compuestos **38** y **40g** como un sólido beige en 69% de rendimiento, de acuerdo con el procedimiento que se describe para el compuesto **42a**.

5 MS (ESI, EI<sup>+</sup>):  $m/z = 354$  (MH<sup>+</sup>).

Etapa O: Preparación de 2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-ol **43a**. A una solución del compuesto **42a** (4.312 g, 1 eq.) en *t*BuOH (60 mL) se agregó *t*-butóxido de potasio (3.8 g, 2.5 eq.) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 10 70°C durante 16 hrs, y se enfrió a 0°C y se apagó con MeOH (10 mL) y ácido acético (2.5 mL). El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se trituró en una mezcla de MeOH/agua, se aisló mediante filtración, se lavó con ACN, y luego éter de petróleo para producir el compuesto **43a** como un 15 sólido amarillo en 71%-de rendimiento.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  1.32 (d,  $J = 6.98$  Hz, 6H), 3.14 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 7.06 (br s, 1H), 7.50-7.66 (m, 3H), 8 (d,  $J = 9.05$  Hz, 1H), 11.62 (br s, 1H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>):  $m/z = 301$  (MH<sup>+</sup>).

20 Etapa P: Preparación de 2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-ol **43b**. El compuesto **43b** se sintetizó a partir del compuesto **42b** como un sólido amarillo en 60% de rendimiento, de acuerdo con el procedimiento que se describe para el compuesto **43a**.

25 MS (ESI, EI<sup>+</sup>):  $m/z = 315$  (MH<sup>+</sup>).

Etapa Q: Preparación de 2-(4-isopropiltiazol-2-il)-8-fluoro-7-metoxiquinolin-4-ol **43c**. El compuesto **43c** se sintetizó a partir del compuesto **42c** como un sólido amarillo en 90% de rendimiento, de acuerdo con el procedimiento que se describe 30 para el compuesto **43a**.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 319 (MH<sup>+</sup>).

*Etapa R:* Preparación de 2-(4-isopropiltiazol-2-il)-5,7-dimetoxiquinolin-4-ol **43e**. El compuesto **43e** se sintetizó a partir del compuesto **42e** como un sólido amarillo en 60% de rendimiento, de acuerdo con los procedimientos que se describe para el compuesto **43a**.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  1.37 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 3.15-3.22 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.45 (s, 1H), 7.03 (s, 2H), 7.62 (brs, 1H), 9.55 (s, 1H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 331 (MH<sup>+</sup>).

*Etapa S:* Preparación de 7-cloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-6-metoxiquinolin-4-ol **43g**. El compuesto **43g** se sintetizó a partir del compuesto **42g** como un sólido amarillo en 70% de rendimiento, de acuerdo con los procedimientos que se describe para el compuesto **43a**.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 335 (MH<sup>+</sup>).

*Etapa T:* Preparación de 8-bromo-7-metoxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-quinolin-4-ol **43h**. El compuesto **43h** se sintetizó de acuerdo con los procedimientos que se describe para los compuestos **42a** y **43a** y en WO 2007014919, la descripción de la cual se incorpora en la presente como referencia en su totalidad.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 380 (MH<sup>+</sup>).

Método B:

*Etapa AA:* Preparación de 4-isopropil-2-tributilestananiltiazol **44**. A una solución agitada de 4-isopropiltiazol (9 g, 71 mmol) en THF anhidro (100 mL) a -78°C se agregó nBuLi (40 mL, 99 mmol). La reacción se agitó durante 1 hr y la temperatura llegó a -40°C. La mezcla de reacción se enfrió a -78°C y se agregó cloruro de tri-n-

butilestano (23 g, 71 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 hrs. Se agregó agua y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se dividió entre agua y EtOAc. Las sustancias orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto **44** como un aceite incoloro en 55% de rendimiento.

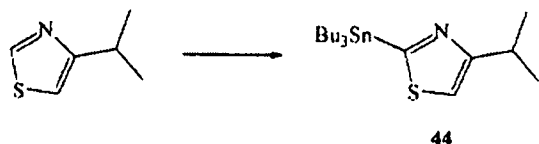
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 0.88-1.62 (m, 27H), 1.40 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 3.17-3.24 (m, 1H).

Etapa AB: Preparación de 2,4,8-tricloro-7-metoxiquinolina **45d**. Una mezcla de clorhidrato de 2-cloro-3-metoxianilina **39d** (15 g, 1 eq.), ácido malónico (12.06 g, 1.5 eq.), y oxocloruro de fósforo (80 mL) se sometió a reflujo durante 16 hrs. La mezcla de reacción se vertió lentamente en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó en una almohadilla de sílice, se extrajo con DCM, para producir el compuesto **45d** como un sólido blanco en 74% de rendimiento.

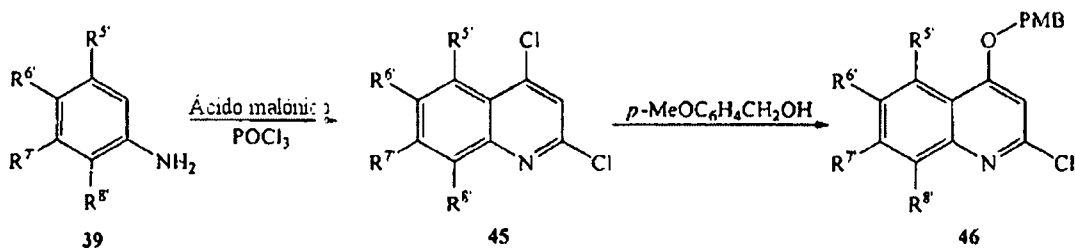
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz) δ 4.10 (s, 3H), 7.43 (t, *J* = 4.88 Hz, 2H), 8.12 (d, *J* = 9.48 Hz, 1H).

Etapa AC: Preparación de 2,4-dicloro-8-metil-7-metoxiquinolina **45b**. El compuesto **45b** se sintetizó a partir de clorhidrato de 2-metil-3-metoxianilina **39b** y ácido malónico como un polvo blanco en 43% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **45d**.

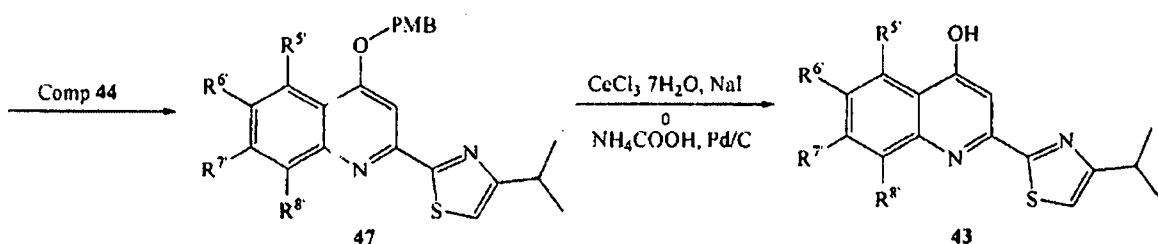
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz) δ 2.62 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 9.02 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 9.02 Hz, 1H).



5



10



Etapa AD: Preparación de 2,4-dicloro-6-metoxi-8-metil-quinolina **45f**. Una mezcla de 4-metoxi-2-metil-anilina **39f** (5 g, 36.45 mmol), ácido malónico (5.68 g, 54.67 mmol) en tricloruro de óxido fosforoso (36 mL), se sometió a reflujo durante 16 hrs. La mezcla de reacción se vertió entonces gota a gota en agua fría (400 mL), se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, se concentró bajo presión reducida, y se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice (DCM) para producir el compuesto **45f** como un sólido beige en 43% de rendimiento.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2.72 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 7.27-7.28 (m, 2H), 7.47 (s, 1H).

25

Etapa AE: Preparación de 2,8-dicloro-7-metoxi-4-(4-metoxibenciloxi)-quinolina **16d**. Se agregó por partes  $\text{NaH}$  (60% en aceite) (670 mg, 1.2 eq.) a una solución agitada de  $p$ -metoxibencilalcohol (2.31 g, 1.2 eq.) y 15-corona-5 (3.32 mL, 1.2 eq.) en DMF anhidro (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El compuesto **45d** (3.66 g,

30

154

1 eq.) en DMF anhidro (25 mL) se agregó entonces y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 hrs. La mezcla de reacción se vertió entonces en agua (300 mL), se extrajo con EtOAC, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/DCM, 50/50) para proporcionar el compuesto **46d** como un sólido amarillo en 38% de rendimiento.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz) δ 3.86 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 5.20 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.53 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 9.41, 1H), 7.42 (d, J = 8.53 Hz, 2H), 8.08 (d, J = 9.41 Hz, 1H).

Etapa AF: Preparación de 2-cloro-8-metil-7-metoxi-4-(4-metoxi-benciloxi)-quinolina **46b**. El compuesto **46b** se sintetizó a partir del compuesto **45b** como un polvo blanco en 50% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **46d**.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz) δ 2.60 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.97 (d, J = 8.57 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.57 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.57 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.57 Hz, 1H).

Etapa AG: Preparación de 2-cloro-6-metoxi-4-(4-metoxibenciloxi)-8-metil-quinolina **46f**. El compuesto **46f** se sintetizó a partir del compuesto **45f** como un sólido blanco en 58% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **46a**.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.68 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.97 (d, J = 9.03 Hz, 2H), 7.15 (dd, J = 3.01 Hz y J = 0.96 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 3.00 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 9.03 Hz, 2H).

158

*Etapa AH:* Preparación de 2-(4-isopropil-tiazol-2-il)-6-metoxi-4-(4-metoxi-benciloxi)-8-metil-quinolina **47f**. El compuesto **44** (100 mg, 0.29 mmol), el compuesto **46f** (242 mg, 0.35 mmol), y carbonato de potasio (48 mg, 0.35 mmol) en DMF anhidro desgasificado se agitaron bajo radiaciones de microondas a 80°C durante 1 hr. El solvente se removió bajo presión reducida y el material crudo se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice (Éter de petróleo/DCM) para producir el compuesto **47f** como un polvo amarillo en 63% de rendimiento.

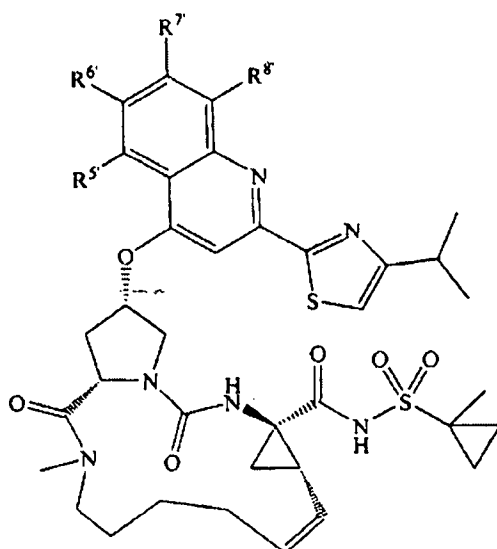
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.40 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.17-3.24 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 5.31 (s, 2H), 6.99 (d, J = 9.10 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.31 (d, J = 2.93 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.10 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H).

*Etapa AI:* Preparación de 4-hidroxi-[2-(4-isopropil-tiazol-2-il)]-6-metoxi-8-metil-quinolina **43f**. El compuesto **47f** (1.23 g, 2.82 mmol), tricloruro de cesio (1.58 g, 4.23 mmol), y yoduro de sodio (423 mg, 2.82 mmol) en ACN (26 mL) se agitaron a 85°C durante 1 hr. La mezcla se filtró entonces a través de celita y el solvente se evaporó. El sólido café obtenido se suspendió en agua, el pH se ajustó a 5 con HCl 1N. La mezcla se extrajo con DCM, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró bajo presión reducida, y se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/DCM) para producir el compuesto **43f** como un sólido café en 55% de rendimiento.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.40 (d, J = 6.91 Hz, 6H), 2.80 (s, 3H), 3.17-3.24 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 7.00 (s, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 9.56 (brs, 1H).

#### Ejemplo 4

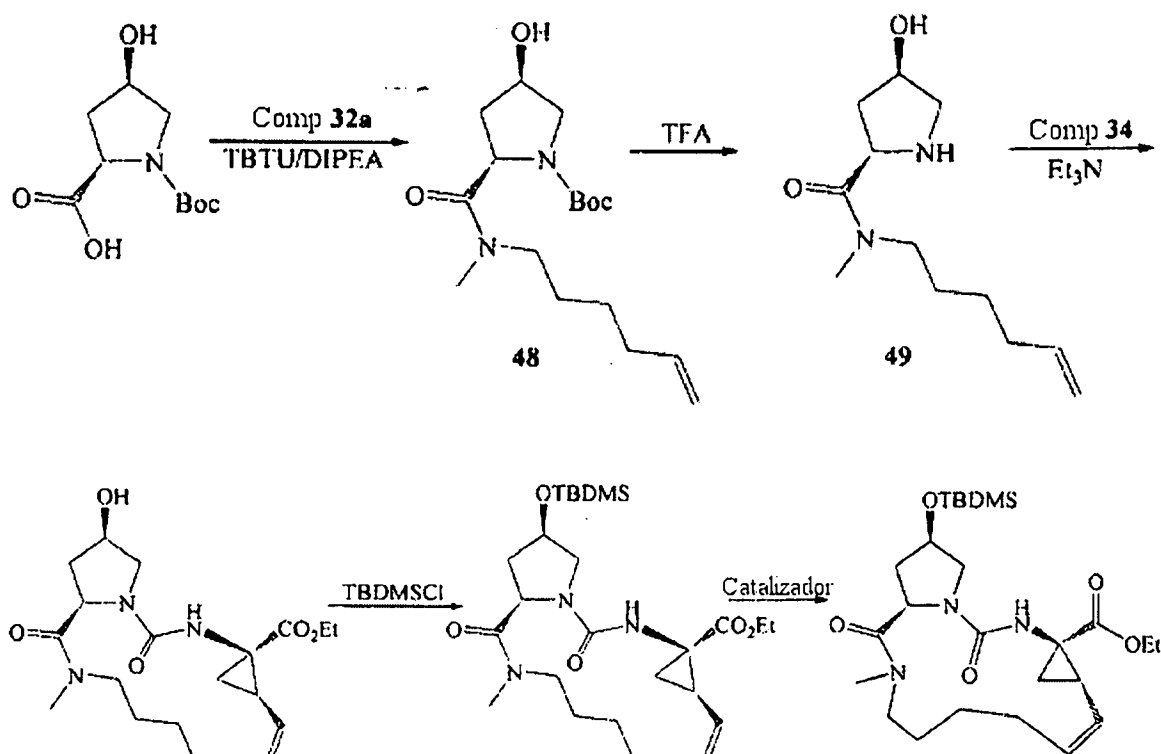
#### Preparación de los Compuestos Macrocíclicos 56



- 56a:**  $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = H$   
**56b:**  $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = CH_3$   
**56c:**  $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = F$   
**56d:**  $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = Cl$   
**56e:**  $R^{5'} = OCH_3, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = H$   
**56f:**  $R^{5'} = H, R^{6'} = OCH_3, R^{7'} = H, R^{8'} = CH_3$   
**56g:**  $R^{5'} = H, R^{6'} = OCH_3, R^{7'} = Cl, R^{8'} = H$   
**56h:**  $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = Br$

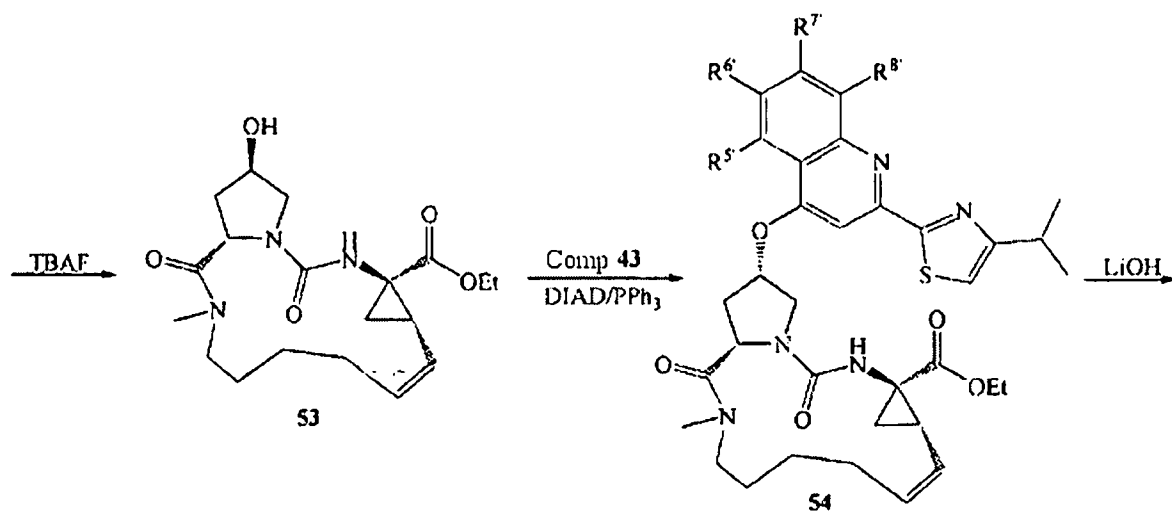
Las síntesis de los compuestos macrocíclicos **56** se ilustran en el Esquema 10, donde  $R^{5'}$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{7'}$ , y  $R^{8'}$  en los compuestos **54** y **55** son los mismos que se definieron en los compuestos **56**.

Esquema 10



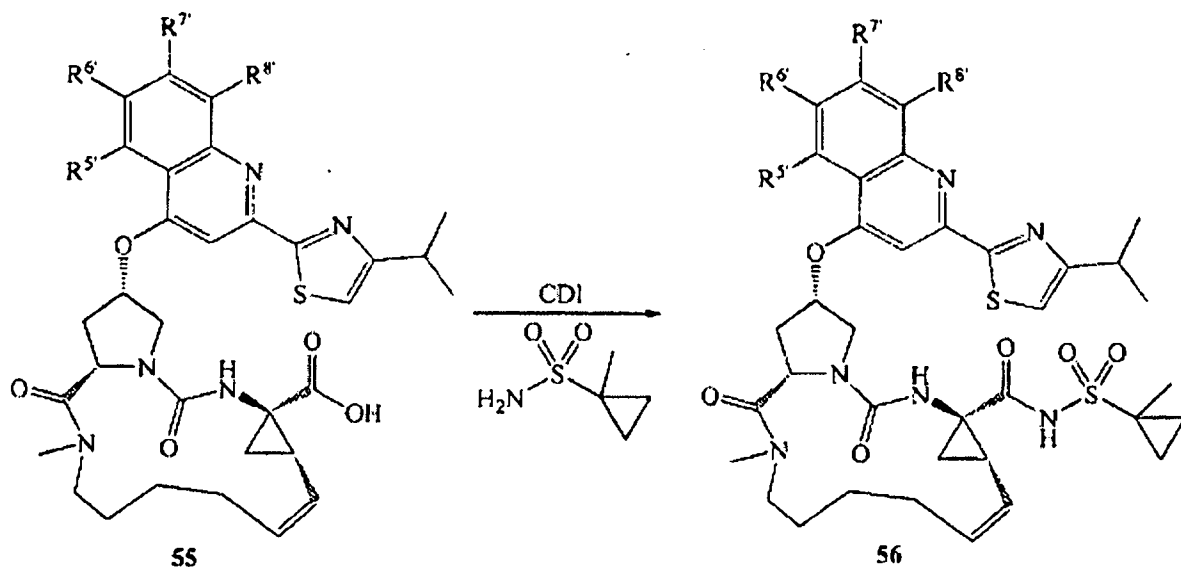
5

10



15

20



25

*Etapa A:* Preparación de 2-(*N*-(hex-5-enil)-*N*-metil-carbamoyl)-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (2*S*,4*R*)-terc-butilo **48**. A una solución fría de *cis-N*-Boc-4-hidroxi-*L*-prolina (10 g. 1 eq.), tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU 15.5 g, 1.12 eq.) y el

30 compuesto **32a** (13.6 g, 1.1 eq.) en DMF (80 mL) que contiene

DIPEA (29.4 mL, 3.9 eq.) se agregó gota a gota bajo nitrógeno a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente, y luego se apagó con agua y se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con salmuera, se  
5 secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice para producir el compuesto **48** como un polvo de color rosa en 95% de rendimiento.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 1.29-1.3 (m, 9H), 1.33-1.55 (m,  
10 4H), 1.70-1.80 (m, 1H), 1.97-2.12 (m, 3H), 2.77-2.97 (m, 3H), 3.15-3.40 (m, 4H), 4.22 (br s, 1H), 4.50-4.62 (m, 1H), 4.90-5.04 (m, 3H), 5.71-5.83 (m, 1H); MS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* = 327 (MH<sup>+</sup>).

*Etapas B:* Preparación de (2*S*,4*R*)-*N*-(hex-5-enil)-4-hidroxi-*N*-metilpirrolidin-2-carboxamida **49**. Se agregó gota a gota ácido  
15 trifluoroacético a una solución del compuesto **48** (1 g, 1 eq.) en DCM (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 3 hrs a temperatura ambiente, y luego el ácido trifluoroacético se removió bajo presión reducida. El residuo se co-evaporó con tolueno para producir el compuesto **49** como un aceite amarillo  
20 pálido en rendimiento cuantitativo.

MS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* = 227 (MH<sup>+</sup>).

*Etapas C:* Preparación del éster etílico **50** de ácido (1*R*)-1-  
{[2(*S*)-(hex-5-enil-metil-carbamoyl)-4(*R*)-hidroxi-pirrolidin-*N*-  
carbonil]amino}-2(*R*)-vinil-ciclopropan-carboxílico. Se agregó  
25 trietilamina (1.3 mL, 3 eq.) a temperatura ambiente bajo nitrógeno a una mezcla del compuesto **34** (0.7 g, 1 eq.) y el compuesto **49** (1.2 g, 1 eq.) en DCM (15 mL). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente y luego se apagó con ácido clorhídrico acuoso 1M. La capa  
30 orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo

presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice para producir el compuesto **50** como un sólido blanco en 70% de rendimiento.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 1.10-1.14 (td, *J* = 7.07 y 2.01 Hz, 3H), 1.15-1.17 (m, 1H), 1.22-1.30 (m, 1H), 1.33-1.41 (m, 2H), 1.42-1.50 (m, 1H), 1.54-1.57 (m, 1H), 1.71-1.79 (m, 1H), 1.97-2.07 (m, 4H), 2.74 (s, 1H), 2.97 (s, 2H), 3.11 (d, *J* = 10.24 Hz, 1H), 3.15-3.21 (m, 1H), 3.43-3.48 (m, 1H), 3.91-4.07 (m, 2H), 4.29-4.30 (m, 1H), 4.65-4.69 (d, *J* = 6.50 Hz, 1H), 4.90-4.96 (m, 3H), 5.00-5.06 (m, 2H), 5.19-5.25 (dd, *J* = 17.04 y 6.50 Hz, 1H), 5.51-5.61 (m, 1H), 5.71-5.83 (m, 1H), 7.08 (s, 1H); MS (ES<sup>-</sup>): *m/z* = 406 (MH<sup>-</sup>).

*Etapa D: Preparación del éster etílico 51 de ácido (1R)-1-{{[2(S)-(hex-5-enil-metil-carbamoyl)-4(R)-terc-butildimetilsililooxi-pirrolidin-N-carbonil]-amino}-2(R)-vinil-ciclopropanocarboxílico.* Bajo atmósfera de nitrógeno, se agregó el cloruro de terc-butildimetilsililo a una solución del compuesto **50** (750 mg, 1 eq.) y TEA (537 µL, 1 eq.) en DCM (6 mL). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente y se apagó con agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice para producir el compuesto **51** en 70% de rendimiento.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 0.03 (s, 6H), 0.83 (s, 9H), 1.09-1.13 (td, *J* = 7.09 y 2.24 Hz, 3H), 1.14-1.18 (m, 1H), 1.21-1.29 (m, 2H), 1.32-1.41 (m, 2H), 1.54-1.57 (m, 2H), 1.80-1.86 (m, 2H), 1.91-2.09 (m, 4H), 2.75 (s, 1H), 2.97 (s, 2H), 3.06-3.19 (m, 2H), 3.47-3.57 (m, 1H), 3.94-4.07 (m, 2H), 4.48-4.52 (m, 1H), 4.66-4.71 (m, 1H), 4.90-5.06 (m, 2H), 5.19-5.25 (dd, *J* =

164

17.24 y 7.39 Hz, 1H), 5.51-5.61 (m, 1H), 5.75-5.83 (m, 1H), 7.12 (s, 1H); MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 522 (MH<sup>+</sup>).

*Etapa E:* Preparación del éster etílico **52** del ácido (Z)-(4R,6S,15S,17R)-2,14-dioxo-13-N-metil-17-terc-

5 butildimetilsililooxi-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]octadec-7-en-4-carboxílico. A una solución del compuesto **51** (708 mg, 1 eq.) en DCE (700 mL) (desgasificado durante 45 min burbujeando nitrógeno), se agregó el catalizador (Catalizador Hoveyda-Grubbs de 2a generación) (6%). La mezcla de reacción se enjuagó  
10 con nitrógeno durante 15 min. Después se sometió a reflujo durante 3 hrs, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se vertió en una almohadilla de sílice y se extrajo con EtOAc y luego con EtOAc/MeOH. El producto crudo se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice para producir el  
15 compuesto **52** como un polvo amarillo en 51% de rendimiento.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  1.05 (s, 6H), 0.85 (s, 9H), 1.01-1.07 (m, 1H), 1.11-1.15 (t,  $J$  = 7.29 Hz, 3H), 1.16-1.21 (m, 1H), 1.22-1.28 (m, 1H), 1.39-1.43 (m, 2H), 1.55-1.59 (m, 1H), 1.63-1.77 (m, 2H), 1.87-2.02 (m, 3H), 2.53-2.60 (m, 1H), 2.89  
20 (s, 3H), 3.02-3.05 (dd,  $J$  = 9.67 y 2.97 Hz, 1H), 3.50-3.53 (dd,  $J$  = 10.04 y 6.01 Hz, 1H), 3.90-3.99 (m, 1H), 4.00-4.11 (m, 1H), 4.28-4.34 (td,  $J$  = 13.20 y 3.04 Hz, 1H), 4.58-4.60 (m, 1H), 4.66-4.69 (dd,  $J$  = 13.20 y 3.04 Hz, 1H), 5.32-5.38 (m, 1H), 5.40-5.47 (m, 1H), 7.04 (s, 1H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 494 (MH<sup>+</sup>).

25 *Etapa F:* Preparación del éster etílico **53** del ácido (Z)-(4R,6S,15S,17R)-2,14-dioxo-17-hidroxi-13-N-metil-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]octadec-7-en-4-carboxílico. Bajo atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente, una solución de TBAF (1M en THF, 1.3 mL, 2 eq.) se agregó gota a gota a una  
30 solución del compuesto **52** (330 mg, 1 eq.) en THF (2 mL). La

mezcla de reacción se agitó durante 2 hrs a temperatura ambiente. El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM, se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice para producir el compuesto **53** como un sólido café en 94% de rendimiento.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 1.02-1.07 (m, 1H), 1.12-1.15 (t, *J* = 6.89 Hz, 3H), 1.20-1.27 (m, 2H), 1.33-1.38 (m, 1H), 1.40-1.43 (dd, *J* = 4.50 y 4.76 Hz, 1H), 1.56-1.59 (dd, *J* = 4.50 y 4.96 Hz, 1H), 1.65-1.69 (m, 1H), 1.73-1.79 (m, 2H), 1.94-2.05 (m, 2H), 2.54-2.66 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 3.07 (d, *J* = 10.32 Hz, 1H), 3.34-3.37 (dd, *J* = 4.97 y 4.90 Hz, 1H), 3.90-3.98 (m, 1H), 4.04-4.12 (m, 1H), 4.29-4.33 (m, 1H), 4.36-4.38 (m, 1H), 4.65-4.68 (dd, *J* = 5.55 y 2.60 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 4.68 Hz, 1H), 5.32-5.37 (m, 1H), 5.40-5.47 (m, 1H), 6.95 (s, 1H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>): *m/z* = 380 (MH<sup>+</sup>).

*Etapas G:* Preparación del éster etílico **54c** del ácido (Z)-(4*R*,6*S*,15*S*,17*S*)-17-[8-fluoro-7-metoxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-*N*-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo-[13.3.0.0]octadec-7-en-4-carboxílico. A una solución el compuesto **53** (240 mg, 1 eq.), el compuesto **43c** (201 mg, 1 eq.), y trifenilfosfina (331 mg, 2 eq) en THF (60 mL) se agregó gota a gota DIAD (249 µL, 2 eq.) bajo nitrógeno a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se evaporó entonces. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice para producir el

compuesto **54c** en 61% de rendimiento.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 680 (MH<sup>+</sup>).

*Etapa H:* Preparación del éster etílico **54a** del ácido (Z)-(4*R*,6*S*,15*S*,17*S*)-17-[7-metoxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-*N*-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]octadec-7-en-4-carboxílico. El compuesto **54a** se sintetizó a partir del compuesto **53** y el compuesto **43a** en 68% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **54c**.

10 MS (ESI, EI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 662 (MH<sup>+</sup>).

*Etapa I:* Preparación del éster etílico **54b** del ácido (Z)-(4*R*,6*S*,15*S*,17*S*)-17-[7-metoxi-8-metil-2-(4-isopropiltiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-*N*-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]octadec-7-en-4-carboxílico. El compuesto **54b** se sintetizó a partir del compuesto **53** y el compuesto **43b** en 42% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **54c**.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 676 (MH<sup>+</sup>)

*Etapa J:* Preparación del éster etílico **54d** del ácido (Z)-(4*R*,6*S*,15*S*,17*S*)-17-[8-cloro-7-metoxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-*N*-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo-[13.3.0.0]octadec-7-en-4-carboxílico. El compuesto **54d** se sintetizó a partir del compuesto **53** y el compuesto **43d** en 48% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **54c**.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 696 (MH<sup>+</sup>).

*Etapa K:* Preparación del éster etílico **54e** del ácido (Z)-(4*R*,6*S*,15*S*,17*S*)-17-[5,7-dimetoxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-*N*-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo-[13.3.0.0]octadec-7-en-4-carboxílico. El

compuesto **54e** se sintetizó a partir del compuesto **53** y el compuesto **43e** en 89% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **54c**.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 693 (MH<sup>+</sup>).

5        *Etapa L:* Preparación del éster etílico **54f** del ácido (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[6-metoxi-8-metil-2-(4-isopropiltiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo-[13.3.0.0]octadec-7-en-4-carboxílico. El compuesto **54f** se sintetizó a partir del compuesto **53** y el  
10 compuesto **43f** como un sólido beige en 60% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **54c**.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 676 (MH<sup>+</sup>).

*Etapa M:* Preparación del éster etílico **54g** del ácido (Z)-  
15 (4R,6S,15S,17S)-17-[7-cloro-6-metoxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo-[13.3.0.0]octadec-7-en-4-carboxílico. El compuesto **54g** se sintetizó a partir del compuesto **53** y el compuesto **43g** como un sólido blanco en 57% de rendimiento,  
20 siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **54c**.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 696 (MH<sup>+</sup>).

*Etapa N:* Preparación del éster etílico **54h** del ácido (Z)-  
25 (4R,6S,15S,17S)-17-[8-bromo-7-metoxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo-[13.3.0.0]octadec-7-en-4-carboxílico. El compuesto **54h** se sintetizó a partir del compuesto **53** y el compuesto **43h** como un sólido beige en 80% de rendimiento,  
siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto  
30 **54c**.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 740 (MH<sup>+</sup>).

*Etapa O:* Preparación del ácido (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[8-fluoro-7-metoxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]octadec-7-en-4-carboxílico **55c**. Una solución del compuesto **54c** (453 mg, 1 eq.) y LiOH (75.8 mg, 5 eq.) en agua/THF se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El THF se evaporó y la capa acuosa se acidificó a un pH = 6 con ácido clorhídrico acuoso 1M. El producto se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice para producir el compuesto **55c** como un polvo blanco en 44% de rendimiento.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 652 (MH<sup>+</sup>).

*Etapa P:* Preparación del ácido (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[7-metoxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo-[13.3.0.0]octadec-7-en-4-carboxílico **55a**. El compuesto **55a** se sintetizó a partir del compuesto **54a** como un sólido blanco en 22% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **55c**.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  1.20-1.26 (m, 2H), 1.28-1.34 (m, 2H), 1.08 (d,  $J$  = 6.77 Hz, 6H), 1.55-1.62 (m, 2H), 1.81-1.86 (t,  $J$  = 7.20 Hz, 1H), 1.90-1.93 (m, 1H), 2.23-2.37 (m, 2H), 2.63 (d,  $J$  = 13.90 Hz, 1H), 2.82-2.90 (m, 1H), 2.96-3.02 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.18-3.25 (m, 1H), 3.79-3.83 (t,  $J$  = 7.79 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.01-4.05 (t,  $J$  = 7.75 Hz, 1H), 4.59-4.65 (td,  $J$  = 14.00 y 2.70 Hz, 1H), 4.89-4.92 (t,  $J$  = 10.50 Hz, 1H), 4.97-5.00 (m, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.48-5.55 (m, 1H), 5.63-5.69 (td,  $J$

= 11.00 y 4.47 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.11-7.14 (dd,  $J$  = 9.20 y 2.40 Hz, 1H), 7.37 (dd,  $J$  = 2.40 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.01 (d,  $J$  = 9.20 Hz, 1H); MS (ESI,  $EI^+$ ):  $m/z$  = 634 ( $MH^+$ ).

Etapa Q: Preparación del ácido (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[7-metoxi-8-metil-2-(4-isopropiltiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]-octadec-7-en-4-carboxílico **55b**. El compuesto **55b** se sintetizó a partir del compuesto **54b** como un sólido blanco en 25% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **55c**.

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  0.84-0.89 (m, 2H), 1.20-1.23 (t,  $J$  = 6.90 Hz, 2H), 1.28-1.34 (m, 2H), 1.40 (d,  $J$  = 6.93 Hz, 6H), 1.56-1.58 (m, 2H), 1.81-1.85 (t,  $J$  = 7.00 Hz, 1H), 1.86-1.93 (m, 1H), 2.21-2.27 (m, 1H), 2.62 (d,  $J$  = 13.20 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.82-2.90 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.17-3.24 (m, 1H), 3.46-3.51 (q,  $J$  = 6.85 Hz, 1H), 3.78-3.82 (t,  $J$  = 7.60 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.59-4.65 (t,  $J$  = 13.29 Hz, 1H), 4.89-4.99 (m, 2H), 5.11 (s, 1H), 5.47-5.54 (m, 1H), 5.63-5.69 (td,  $J$  = 5.54 y 4.45 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.23 (d,  $J$  = 9.20 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.98 (d,  $J$  = 9.20 Hz, 1H); MS (ESI,  $EI^+$ ):  $m/z$  = 648 ( $MH^+$ ).

Etapa R: Preparación de del ácido (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[8-cloro-7-metoxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]-octadec-7-en-4-carboxílico **55d**. El compuesto **55d** se sintetizó a partir del compuesto **54d** como un sólido blanco en 15% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **55c**.

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1.26-1.34 (m, 2H), 1.39-1.41 (d,  $J$  = 6.40 Hz, 6H), 1.55-1.61 (m, 6H), 1.82-1.90 (m, 2H), 2.23-2.36 (m, 1H), 2.63 (d,  $J$  = 14.03 Hz, 1H), 2.81-2.90 (m, 1H), 3.05

(s, 3H), 3.18-3.26 (m, 1H), 3.81-3.86 (t,  $J = 7.68$  Hz, 1H), 4.03-4.05 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.58-4.64 (td,  $J = 13.40$  y 2.34 Hz, 1H), 4.89-4.95 (t,  $J = 10.69$  Hz, 1H), 4.97-5.01 (dd,  $J = 5.01$  y 4.01 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 5.50-5.57 (m, 1H), 5.63-5.70 (td,  $J = 10.81$  y 4.47 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.27 (d,  $J = 9.20$  Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.06 (d,  $J = 9.20$  Hz, 1H); MS (ESI,  $EI^+$ ):  $m/z = 668$  ( $MH^+$ ).

*Etapa S:* Preparación del ácido (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[5,7-dimetoxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]octadec-7-en-4-carboxílico **55e**. El compuesto **55e** se sintetizó a partir del compuesto **54e** como un sólido blanco en 36% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **55c**.

MS (ESI,  $EI^+$ ):  $m/z = 664$  ( $MH^+$ ).

*Etapa T:* Preparación del ácido (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[6-metoxi-8-metil-2-(4-isopropiltiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]-octadec-7-en-4-carboxílico **55f**. El compuesto **55f** se sintetizó a partir del compuesto **54f** como un sólido blanco en 10% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **55c**.

MS (ESI,  $EI^+$ ):  $m/z = 648$  ( $MH^+$ ).

*Etapa U:* Preparación del ácido (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[7-cloro-6-metoxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]-octadec-7-en-4-carboxílico **55g**. El compuesto **55g** se sintetizó a partir del compuesto **54g** como un sólido blanco en 40% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **55c**.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 668 (MH<sup>+</sup>).

Etapa V: Preparación del ácido (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[8-bromo-7-metoxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]-octadec-7-en-4-carboxílico **55h**. El compuesto **55h** se sintetizó a partir del compuesto **54h** como un sólido beige en 90% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **55c**.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 713 (MH<sup>+</sup>).

Etapa W: Preparación de la (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8-fluoro-7-metoxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]octadec-7-en-4-il]carbonil(1-metil-ciclopropil)sulfonamida **56c**. Bajo nitrógeno, una solución del compuesto **55c** (76 mg, 1 eq.) y CDI (37.6 mg, 2 eq.) en THF (6 mL) se calentó bajo radiaciones de microondas a 80°C durante 50 min. Luego se agregó 1-metil-ciclopropilsulfonamida (31.32 mg, 4 eq.) y DBU (35.3 mg, 2 eq.) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó bajo radiaciones de microondas a 80°C durante 90 min adicionales. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice para producir el compuesto **56c** como un sólido blanco en 22% de rendimiento.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  0.86 (m, 2H), 1.09-1.12 (m, 1H), 1.21-1.23 (m, 1H), 1.34 (d,  $J$  = 6.54 Hz, 6H), 1.39 (s, 3H), 1.45-1.58 (m, 5H), 1.83-1.85 (m, 1H), 2.00-2.03 (m, 1H), 2.20-2.25 (m, 2H), 2.55-2.59 (m, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.75-2.80 (m, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.90-2.95 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 3.12-3.18 (m,  $J$  = 6.87 Hz, 1H), 3.49-3.53 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 4.08-4.12 (t,  $J$  = 8.20 Hz, 1H), 4.39-4.45 (t,  $J$  = 12.97 Hz, 1H),

172

4.78-4.83 (t,  $J = 10.45$  Hz, 1H), 4.91-4.95 (m, 1H), 5.52-5.54 (m, 1H), 5.65 (brs, 1H), 7.57-7.60 (m, 3H), 7.86-7.89 (d,  $J = 9.52$  Hz, 1H), 11.70 (s, 1H); MS (ESI,  $EI^+$ ):  $m/z = 769$  ( $MH^+$ ).

Etapa X: Preparación de la (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[7-metoxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo-[13.3.0.0]octadec-7-en-4-il]carbonil(1-metil-ciclopropil)sulfonamida **56a**. El compuesto **56a** se sintetizó a partir del compuesto **55a** como un sólido blanco en 20% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **56c**.

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  0.74 (m, 2H), 1.10-1.22 (m, 3H), 1.32 (d,  $J = 6.51$  Hz, 6H), 1.53 (s, 3H), 1.50-1.64 (m, 6H), 1.73-1.85 (m, 2H), 2.14-2.19 (m, 1H), 2.36-2.37 (m, 1H), 2.51-2.54 (m, 1H), 2.77-2.81 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 3.13-3.15 (m, 1H), 3.69-3.71 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.92-3.97 (m, 1H), 4.51-4.58 (t,  $J = 13.51$  Hz, 1H), 4.81-4.88 (m, 2H), 4.98 (s, 1H), 5.42-5.45 (m, 1H), 5.55-5.60 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.03-7.06 (d,  $J = 8.64$  Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.93 (d,  $J = 8.64$  Hz, 1H), 11.08 (s, 1H); MS (ESI,  $EI^+$ ):  $m/z = 751$  ( $MH^+$ ).

Etapa Y: Preparación de la (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[7-metoxi-8-metil-2-(4-isopropiltiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]octadec-7-en-4-il]carbonil(1-metil-ciclopropil)sulfonamida **56b**. El compuesto **56b** se sintetizó a partir del compuesto **55b** como un sólido blanco en 14% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **56c**.

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  0.82-0.89 (m, 6H), 1.40 (d,  $J = 6.60$  Hz, 6H), 1.53 (s, 3H), 1.65-1.76 (m, 2H), 1.81-1.84 (m, 1H), 1.91-1.95 (m, 2H), 2.19-2.25 (m, 1H), 2.41-2.49 (m, 1H), 2.21-2.25 (m, 1H), 2.59-2.63 (d,  $J = 13.63$  Hz, 1H) 2.70 (s, 3H),

2.86 (d,  $J = 5.52$  Hz, 1H), 2.90-3.03 (m, 2H), 3.06 (s, 3H),  
3.21-3.24 (m, 1H), 3.75-3.79 (t,  $J = 7.60$  Hz, 1H), 4.00 (s,  
3H), 4.60-4.66 (t,  $J = 13.30$  Hz, 1H), 4.89-4.98 (m, 2H), 5.04  
(s, 1H), 5.49-5.53 (m, 1H), 5.61-5.68 (m, 1H), 7.05 (s, 1H),  
5 7.21-7.24 (d,  $J = 9.09$  Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.97-8.00 (d,  $J$   
 $= 9.07$  Hz, 1H), 11.16 (s, 1H); MS (ESI,  $EI^+$ ):  $m/z = 765$  ( $MH^+$ ).

*Etapa Z:* Preparación de (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8-cloro-  
7-metoxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-  
metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]-octadec-7-en-  
10 4-il]carbonil(1-metil-ciclopropil)sulfonamida **56d**. El compuesto  
**56d** se sintetizó a partir del compuesto **55d** como un sólido  
blanco en 15% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se  
describe para el compuesto **56c**.

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 Hz):  $\delta$  0.82 (m, 2H), 1.28 (s, 2H), 1.40 (d,  $J$   
15  $= 6.93$  Hz, 6H), 1.57 (m, 8H), 1.87-1.93 (m, 2H), 2.22-2.24 (m,  
1H), 2.43-2.46 (m, 1H), 2.60 (d,  $J = 13.85$  Hz, 1H), 2.84-2.90  
(m, 1H), 2.97-3.00 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.20-3.23 (m, 1H),  
3.79-3.81 (m, 1H), 4.04-4.06 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.37 (d,  $J$   
 $= 6.93$  Hz, 1H), 4.58-4.66 (t,  $J = 13.85$  Hz, 1H), 4.89-4.95 (m,  
20 2H), 5.06 (s, 1H), 5.52-5.54 (m, 1H), 5.64-5.66 (m, 1H), 7.10  
(s, 1H), 7.21-7.24 (d,  $J = 9.70$  Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.05 (d,  
 $J = 9.70$  Hz, 1H), 11.13 (s, 1H); MS (ESI,  $EI^+$ ):  $m/z = 785$  ( $MH^+$ ).

*Etapa AA:* Preparación de (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[5,7-  
dimetoxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-  
25 metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]octadec-7-en-4-  
il]carbonil(1-metil-ciclopropil)sulfonamida **56e**. El compuesto  
**56e** se sintetizó a partir del compuesto **55e** como un sólido  
blanco en 48% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se  
describe para el compuesto **56c**.

30 MS (ESI,  $EI^+$ ):  $m/z = 781$  ( $MH^+$ ).

Etapa AB: Preparación de (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[6-metoxi-8-metil-2-(4-isopropiltiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]octadec-7-en-4-il]carbonil(1-metil-ciclopropil)sulfonamida **56f**. El compuesto **56f** se sintetizó a partir del compuesto **55f** como un sólido blanco en 23% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **56c**.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 765 (MH<sup>+</sup>).

Etapa AC: Preparación de (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[7-cloro-6-metoxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]octadec-7-en-4-il]carbonil(1-metil-ciclopropil)sulfonamida **56g**. El compuesto **56g** se sintetizó a partir del compuesto **55g** como un sólido blanco en 20% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **56c**.

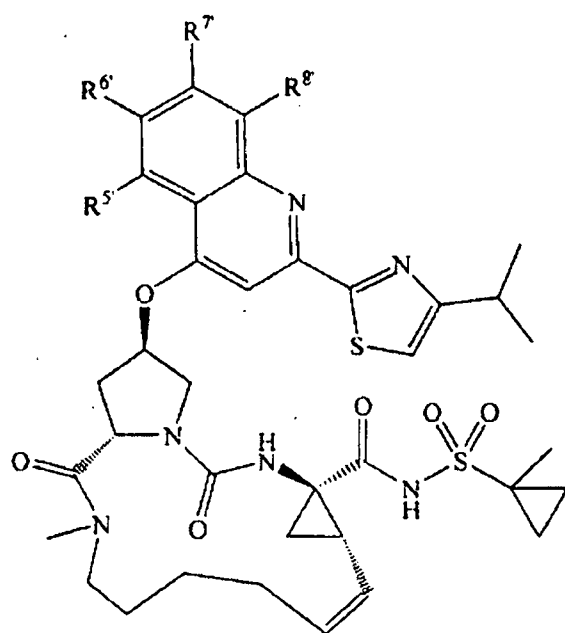
MS (ESI, EI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 785 (MH<sup>+</sup>).

Etapa AD: Preparación de (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8-bromo-7-metoxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]octadec-7-en-4-il]carbonil(1-metil-ciclopropil)sulfonamida **56h**. El compuesto **56h** se sintetizó a partir del compuesto **55h** como un sólido blanco en 18% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **56c**.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 831 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 5

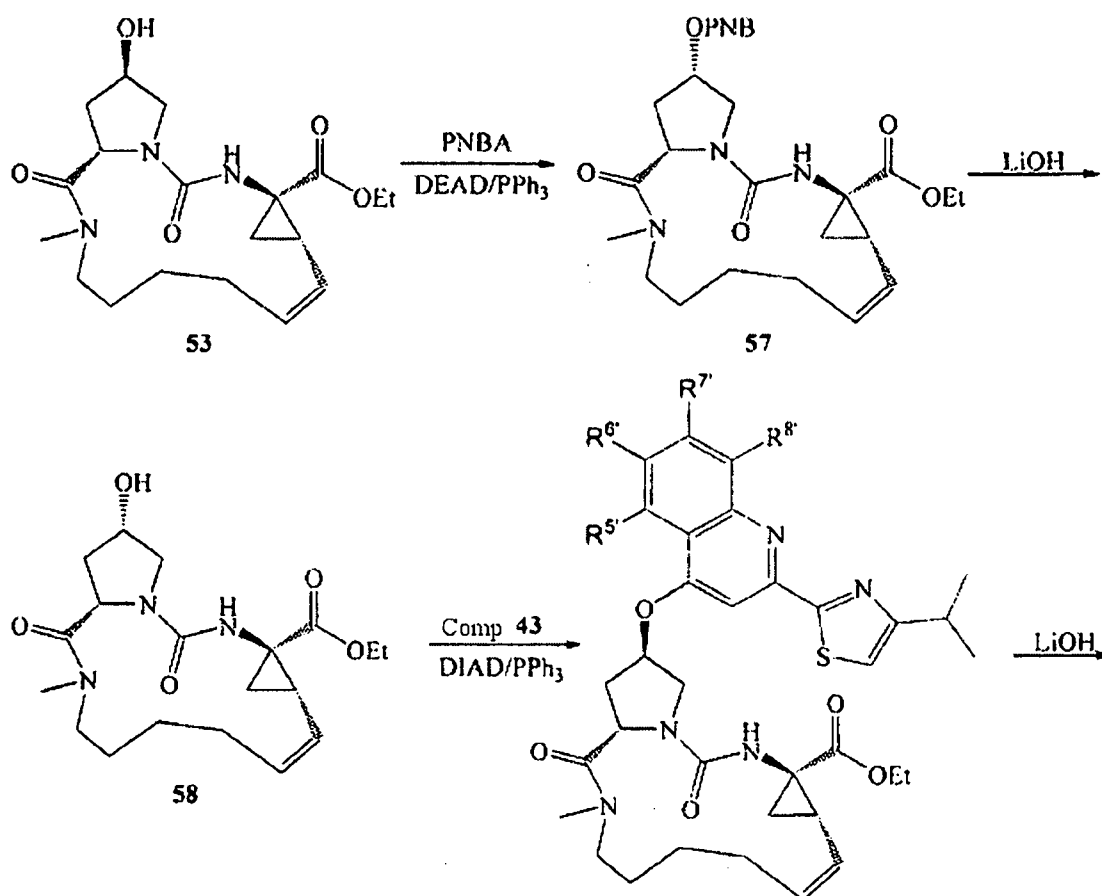
#### Preparación de los Compuestos Macroclícos 61



- 61a:  $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = H$   
 61b:  $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = CH_3$   
 61c:  $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = F$   
 61d:  $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = Cl$   
 61e:  $R^{5'} = OCH_3, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = H$   
 61f:  $R^{5'} = H, R^{6'} = OCH_3, R^{7'} = H, R^{8'} = CH_3$   
 61g:  $R^{5'} = H, R^{6'} = OCH_3, R^{7'} = Cl, R^{8'} = H$   
 61h:  $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = Br$

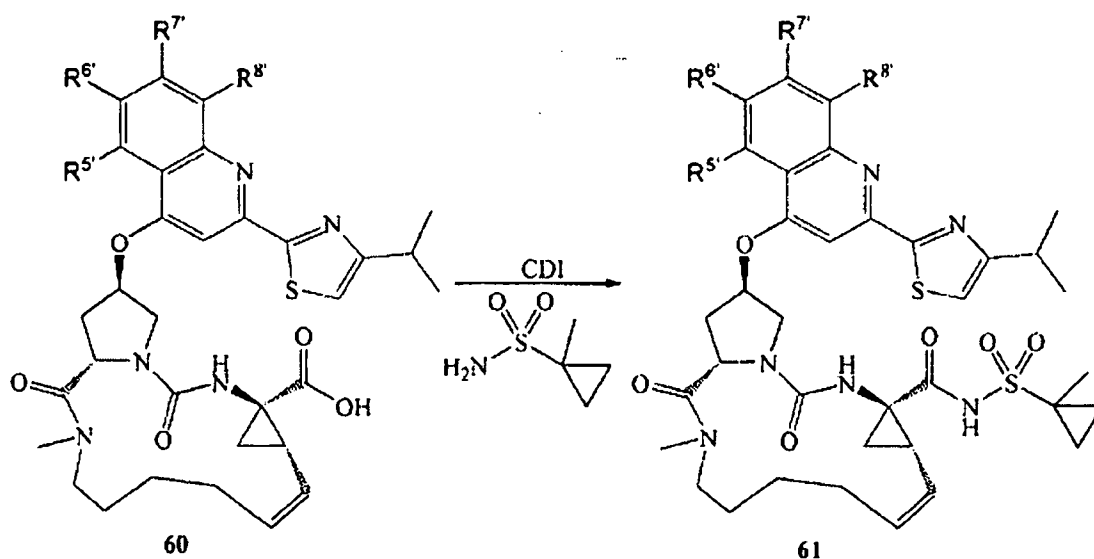
Las síntesis de los compuestos macrocíclicos **61** se ilustran con el compuesto **61d** como se muestra en el Esquema 11, donde  $R^{5'}$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^{7'}$ , y  $R^{8'}$  en los compuestos **59** y **60** son los mismos que se definieron para los compuestos **61**. Los mismos procedimientos también son aplicables a los otros compuestos **61**.

Esquema 11



5

10



15        *Etapa A:* Preparación del éster etílico **57** del ácido (Z)-  
 (4*R*,6*S*,15*S*,17*S*)-2,14-dioxo-13-*N*-metil-17-(4-nitrobenzoiloxi)-  
 1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]octadec-7-en-4-carboxílico. A  
 una solución agitada del compuesto **52** (500 mg, 1 eq.), se  
 agregó ácido 4-nitro-benzóico (290 mg, 1.2 eq.), y  
 20    trietilfosfina (450 mg, 1.2 eq.) en THF seco (10 mL) DEAD (300  
 mg, 1.2 eq.) bajo nitrógeno a 0°C. La mezcla de reacción se  
 agitó durante 3 hrs a temperatura ambiente y se concentró bajo  
 presión reducida. El material crudo se purificó por medio de  
 cromatografía instantánea sobre gel de sílice para producir el  
 25    compuesto **57** en 16% de rendimiento.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 529 (MH<sup>+</sup>).

*Etapa B:* Preparación del éster etílico **58** del ácido (Z)-  
 (4*R*,6*S*,15*S*,17*S*)-2,14-dioxo-17-hidroxi-13-*N*-metil-1,3,13-  
 triazatriciclo[13.3.0.0]octadec-7-en-4-carboxílico. Una solución del  
 30    compuesto **57** (700 mg, 1 eq.) y LiOH (75.8 mg, 5 eq.) en

177

agua/THF se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó. El THF se evaporó y la capa acuosa se acidificó a un pH = 6 con ácido clorhídrico acuoso 1M. El producto se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto **58** en 70% de rendimiento. MS (ESI, EI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 380 (MH<sup>+</sup>).

10        *Etapas C:* Preparación del éster etílico **59d** del ácido (Z)-(4R,6S,15S,17R)-17-[8-cloro-7-metoxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]octadec-7-en-4-carboxílico. El compuesto **59d** se sintetizó a partir del compuesto **58** y el  
15 compuesto **43d** en 50% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **54c**.  
MS (ESI, EI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 696 (MH<sup>+</sup>).

20        *Etapas D:* Preparación del ácido (Z)-(4R,6S,15S,17R)-17-[8-cloro-7-metoxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]-octadec-7-en-4-carboxílico **60d**. El compuesto **60d** se sintetizó a partir del compuesto **59d** como un sólido blanco en 40% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **55c**.

25        <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 1.26-1.34 (m, 4H), 1.33 (d,  $J$  = 6.40 Hz, 6H), 1.41-1.50 (m, 3H), 1.82-1.90 (m, 2H), 1.97-2.01 (m, 1H), 2.23-2.36 (m, 2H), 2.63 (d,  $J$  = 14.03 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.12-3.15 (m, 1H), 3.62-3.65 (d,  $J$  = 11.30 Hz, 1H), 3.77-3.81 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 4.58-4.64 (td,  $J$  = 13.40 y  
30 2.34 Hz, 1H), 4.89-4.95 (t,  $J$  = 10.69 Hz, 1H), 5.25 (s, 1H),

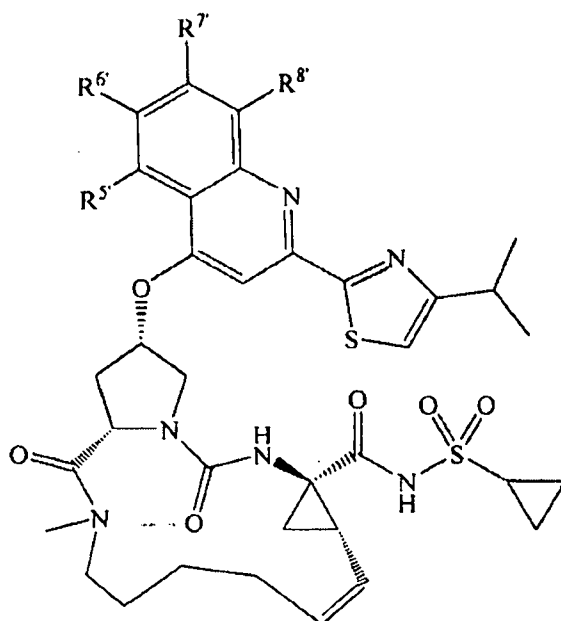
5.44 (m, 1H), 5.65 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.56 (d,  $J = 9.78$ , 1H), 8.17 (d,  $J = 9.78$  Hz, 1H); MS (ESI,  $\text{EI}^+$ ):  $m/z = 668$  ( $\text{MH}^+$ ).

Etapa E: Preparación de (Z)-(4R,6S,15S,17R)-[17-[8-cloro-7-metoxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]octadec-7-en-4-il] carbonil(1-metil-ciclopropil)sulfonamida **61d**. El compuesto **61d** se sintetizó a partir del compuesto **60d** como un sólido blanco en 15% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **56c**.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  0.82 (m, 2H), 1.06-1.09 (t,  $J = 7.50$  Hz, 2H), 1.21-1.26 (m, 2H), 1.34 (d,  $J = 6.93$  Hz, 6H), 1.37 (s, 3H), 1.44-1.59 (m, 5H), 1.85-1.88 (t,  $J = 13.26$  Hz, 1H), 2.16-2.20 (q,  $J = 9.36$  Hz, 1H), 2.22-2.24 (m, 1H), 2.56-2.60 (d,  $J = 13.26$  Hz, 2H), 2.66-2.77 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.12-3.18 (m, 1H), 3.34-3.39 (q,  $J = 7.02$  Hz, 1H), 3.67-3.70 (d,  $J = 10.94$  Hz, 1H), 3.81-3.85 (dd,  $J = 5.53$  y  $4.57$  Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 4.39-4.45 (t,  $J = 13.46$  Hz, 1H), 4.78-4.84 (t,  $J = 9.80$  Hz, 1H), 5.08-5.06 (t,  $J = 7.04$  Hz, 1H), 5.52-5.54 (m, 1H), 5.66-5.68 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.55-7.57 (d,  $J = 9.53$  Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.18 (d,  $J = 9.53$  Hz, 1H), 11.66 (s, 1H); MS (ESI,  $\text{EI}^+$ ):  $m/z = 785$  ( $\text{MH}^+$ ).

### Ejemplo 6

#### Preparación de los Compuestos Macrocíclicos **62**



5

**62a:**  $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = H$   
**62b:**  $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = CH_3$   
**62c:**  $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = F$   
**62d:**  $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = Cl$   
**62e:**  $R^{5'} = OCH_3, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = H$   
**62f:**  $R^{5'} = H, R^{6'} = OCH_3, R^{7'} = H, R^{8'} = CH_3$   
**62g:**  $R^{5'} = H, R^{6'} = OCH_3, R^{7'} = Cl, R^{8'} = H$   
**62h:**  $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = Br$

10

Las síntesis de los compuestos macrocíclicos **62** se ilustran con los compuestos **62b**, **62d**, y **62f**. Los mismos procedimientos también son aplicables a los otros compuestos **62**.

Etapa A: Preparación de (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[7-metoxi-  
 15 8-metil-2-(4-isopropiltiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-  
 2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]octadec-7-en-4-  
 il]carbonil(ciclopropil)sulfonamida **62b**. El compuesto **62b** se  
 sintetizó a partir del compuesto **55b** y ciclopropilsulfonamida  
 como un sólido beige en 52% de rendimiento, siguiendo el  
 procedimiento que se describe para el compuesto **56c**.  
 20

MS (ESI,  $EI^+$ ):  $m/z = 751$  ( $MH^+$ ).

Etapa B: Preparación de (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8-cloro-  
 7-metoxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-  
 metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]octadec-7-en-4-  
 25 il]carbonil(ciclopropil)sulfonamida **62d**. El compuesto **62d** se  
 sintetizó a partir del compuesto **55d** y ciclopropilsulfonamida como  
 un sólido blanco en 15% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se  
 describe para el compuesto **56c**.

MS (ESI,  $EI^+$ ):  $m/z = 771$  ( $MH^+$ ).

30

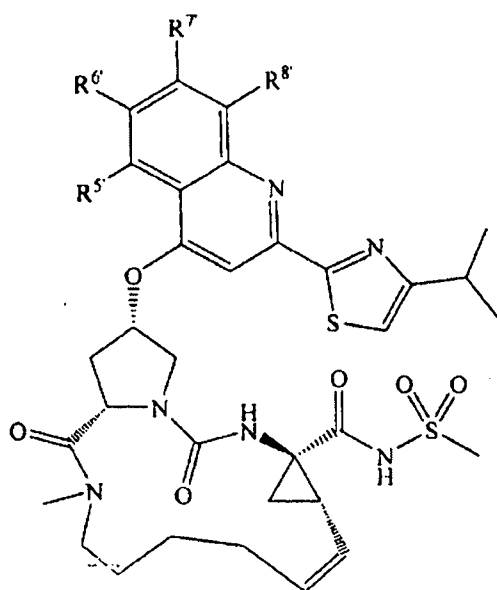
Etapa C: Preparación de (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[6-metoxi-

8-metil-2-(4-isopropiltiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-  
2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]octadec-7-en-4-  
il]carbonil(ciclopropil)sulfonamida **62f**. El compuesto **62f** se  
5 sintetizó a partir del compuesto **55f** y ciclopropilsulfonamida  
como un sólido blanco en 37% de rendimiento, siguiendo el  
procedimiento que se describe para el compuesto **56c**.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 751 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 7

#### Preparación del Compuesto Macrocíclico 63



- 63a: R<sup>5</sup> = H, R<sup>6</sup> = H, R<sup>7</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>8</sup> = H  
63b: R<sup>5</sup> = H, R<sup>6</sup> = H, R<sup>7</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>8</sup> = CH<sub>3</sub>  
63c: R<sup>5</sup> = H, R<sup>6</sup> = H, R<sup>7</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>8</sup> = F  
63d: R<sup>5</sup> = H, R<sup>6</sup> = H, R<sup>7</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>8</sup> = Cl  
63e: R<sup>5</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup> = H, R<sup>7</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>8</sup> = H  
63f: R<sup>5</sup> = H, R<sup>6</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>7</sup> = H, R<sup>8</sup> = CH<sub>3</sub>  
63g: R<sup>5</sup> = H, R<sup>6</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>7</sup> = Cl, R<sup>8</sup> = H  
63h: R<sup>5</sup> = H, R<sup>6</sup> = H, R<sup>7</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>8</sup> = Br

Las síntesis de los compuestos macrocíclicos **63** se  
ilustran con el compuesto **63b**. Los mismos procedimientos  
25 también son aplicables a los demás compuestos **63**.

Preparación de (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[7-metoxi-8-metil-2-  
(4-isopropiltiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-  
dioxo-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]octadec-7-en-4-  
il]carbonil-metilsulfonamida **63b**. El compuesto **63b** se sintetizó  
30 a partir del compuesto **55b** y metansulfonamida como un sólido

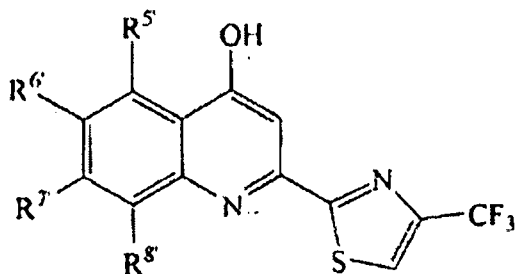
blanco en 24% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **56c**.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 725 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 8

5

### Preparación de las Quinolininas **65** Sustituidas



**65a:** R<sup>5</sup> = H, R<sup>6</sup> = H, R<sup>7</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>8</sup> = H

**65b:** R<sup>5</sup> = H, R<sup>6</sup> = H, R<sup>7</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>8</sup> = CH<sub>3</sub>

**65c:** R<sup>5</sup> = H, R<sup>6</sup> = H, R<sup>7</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>8</sup> = F

**65d:** R<sup>5</sup> = H, R<sup>6</sup> = H, R<sup>7</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>8</sup> = Cl

**65e:** R<sup>5</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup> = H, R<sup>7</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>8</sup> = H

**65f:** R<sup>5</sup> = H, R<sup>6</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>7</sup> = H, R<sup>8</sup> = CH<sub>3</sub>

**65g:** R<sup>5</sup> = H, R<sup>6</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>7</sup> = Cl, R<sup>8</sup> = H

**65h:** R<sup>5</sup> = H, R<sup>6</sup> = H, R<sup>7</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>8</sup> = Br

La síntesis de quinolininas **65** sustituidas, se ilustran más adelante con los compuestos **65b** y **65d**. Los mismos procedimientos también son aplicables a los otros compuestos **65**. Los sustituyentes en los intermediarios **64** son los mismos que en los compuestos **65**.

Preparación de N-(6-acetil-3-metoxi-2-metilfenil)-4-trifluorometiltiazol-2-carboxamida **64b**. El compuesto **64b** se sintetizó a partir de ácido 4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-carboxílico y 1-(2-amino-4-metoxi-3-metilfenil)-etanona como un sólido beige en 74% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **42a**.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.15 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.82 (d, J = 8.55 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.55 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 11.25 (s, 1H).

Preparación de N-(6-acetil-2-cloro-3-metoxifenil)-4-

trifluorometiltiazol-2-carboxamida **64d**. El compuesto **64d** se sintetizó a partir del ácido 4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-carboxílico y 1-(2-amino-3-cloro-4-metoxifenil)-etanona como un sólido beige en 65% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **42a**.

Preparación del 7-metoxi-8-metil-2-(4-trifluorometiltiazol-2-il)-quinolin-4-ol **65b**. El compuesto **65b** se sintetizó a partir del compuesto **64b** como un polvo amarillo en 73% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **43a**.

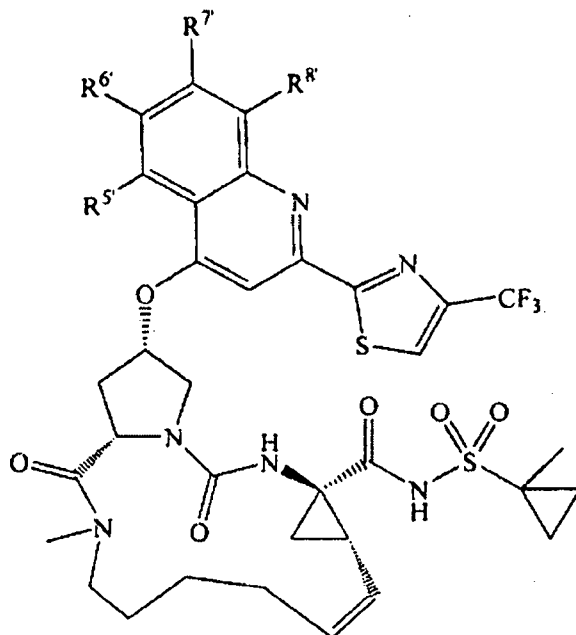
MS (ESI, EI<sup>+</sup>)  $m/z$  = 341 (MH<sup>+</sup>).

Preparación del 8-cloro-7-metoxi-2-(4-trifluorometiltiazol-2-il)-quinolin-4-ol **65d**. El compuesto **65d** se sintetizó a partir del compuesto **64d** como un polvo amarillo en 70% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **43a**.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>)  $m/z$  = 361 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 9

#### Preparación del Compuesto Macrocíclico 68



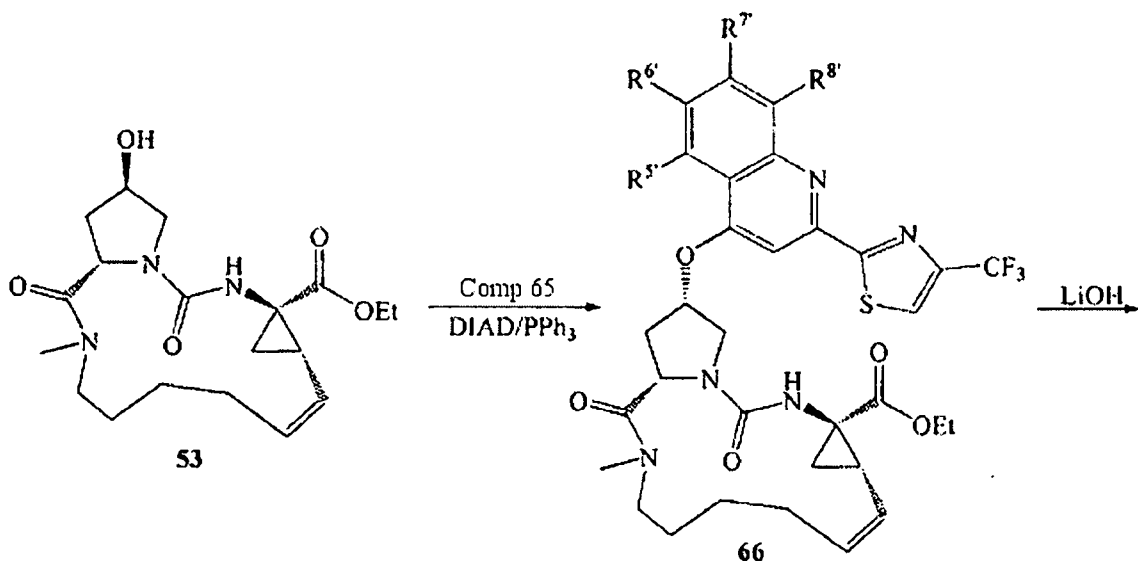
- 68a: R<sup>5</sup> = H, R<sup>6</sup> = H, R<sup>7</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>8</sup> = H  
 68b: R<sup>5</sup> = H, R<sup>6</sup> = H, R<sup>7</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>8</sup> = CH<sub>3</sub>  
 68c: R<sup>5</sup> = H, R<sup>6</sup> = H, R<sup>7</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>8</sup> = F  
 68d: R<sup>5</sup> = H, R<sup>6</sup> = H, R<sup>7</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>8</sup> = Cl  
 68e: R<sup>5</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup> = H, R<sup>7</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>8</sup> = H  
 68f: R<sup>5</sup> = H, R<sup>6</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>7</sup> = H, R<sup>8</sup> = CH<sub>3</sub>  
 68g: R<sup>5</sup> = H, R<sup>6</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>7</sup> = Cl, R<sup>8</sup> = H  
 68h: R<sup>5</sup> = H, R<sup>6</sup> = H, R<sup>7</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>8</sup> = Br

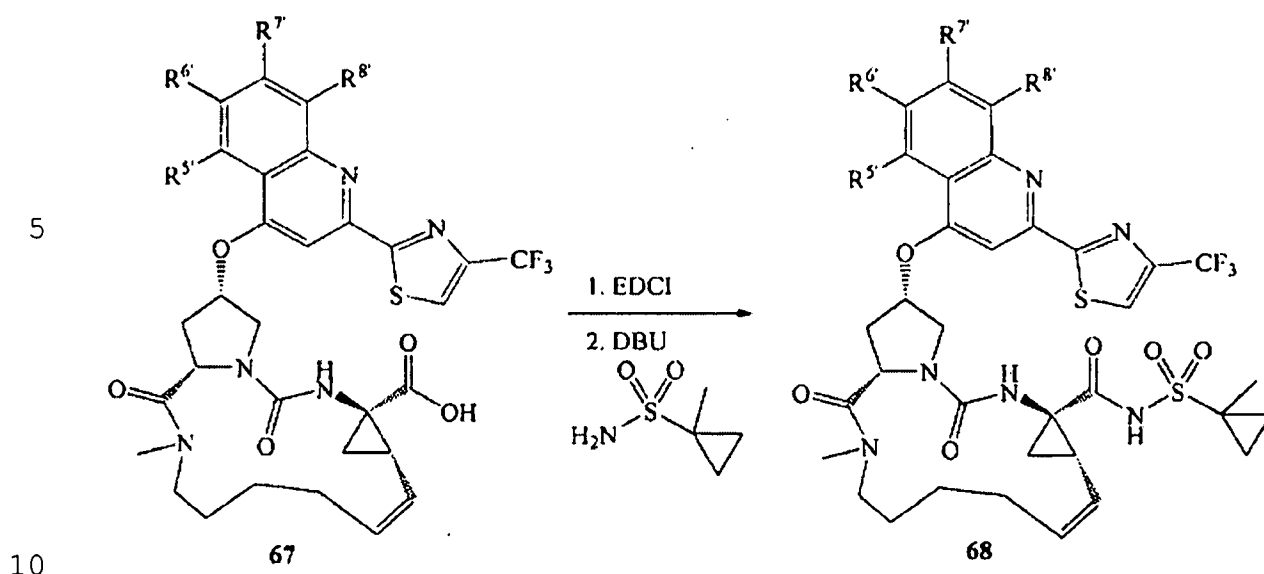
5 La síntesis de los compuestos macrocíclicos **68** se ilustra  
 más adelante con los compuestos **68b** y **68d**, que se muestra en el  
 Esquema 12. Los mismos procedimientos también son aplicables a  
 los demás compuestos macrocíclicos **68**. Los sustituyentes en los  
 intermediarios **66** y **67** son los mismos que en los compuestos **68**.  
 10 Los mismos procedimientos también son aplicables a los demás  
 compuestos **68**.

*Etapa A: Preparación del éster etílico **66b** del ácido (Z)-*  
*(4R,6S,15S,17S)-[17-[7-metoxi-8-metil-2-(4-trifluorometiltiazol-*  
*2-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-*  
 15 *triazatriciclo[13.3.0.0]octadec-7-en-4-il]-carboxílico. El*  
 compuesto **66b** se sintetizó a partir de los compuestos **53** y **65b**  
 como un sólido blanco en 60% de rendimiento, siguiendo el  
 procedimiento que se describe para el compuesto **54c**.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>)  $m/z$  = 702 (MH<sup>+</sup>).

Esquema 12





Etapa B: Preparación del éster etílico **66d** del ácido (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8-cloro-7-metoxi-2-(4-trifluorometitiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]octadec-7-en-4-il] carboxílico. El compuesto **66d** se sintetizó a partir de los compuestos **53** y **65d** como un sólido rosa en 90% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **54c**.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>) m/z = 724 (MH<sup>+</sup>).

Etapa C: Preparación de ácido (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[7-metoxi-8-metil-2-(4-trifluorometitiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]-octadec-7-en-4-il]carboxílico **67b**. El compuesto **67b** se sintetizó a partir del compuesto **66b** como un sólido blanco en 38% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **55c**.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>) m/z = 674 (MH<sup>+</sup>).

Etapa D: Preparación del ácido (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8-cloro-7-metoxi-2-(4-trifluorometitiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]-octadec-7-en-4-il]carboxílico **67d**. El compuesto **67d** se sintetizó a

partir del compuesto **66d** como un sólido blanco en 16% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **55c**.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>)  $m/z$  = 694 (MH<sup>+</sup>).

5        *Etapa E: Preparación de (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[7-metoxi-8-metil-2-(4-trifluorometiltiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]-octadec-7-en-4-il]carbonil(1-metilciclopropil)sulfonamida 68b.* El compuesto **68b** se sintetizó a partir del compuesto **67b** y 1-  
10 metilciclopropilsulfonamida como un sólido blanco en 40% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **56c**. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0.737 (m, 2H), 1.10-1.21 (m, 2H), 1.26-1.33 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.41-1.53 (m, 1H), 1.56-1.65 (m, 1H), 1.71-1.76 (m, 1H), 1.84 (dd,  $J$  = 6.2 y  
15 8.1 Hz, 2H), 2.11 (dt,  $J$  = 5.7 y 13.5 Hz, 1H), 2.36 (dd,  $J$  = 9.3 y 18.9 Hz, 1H), 2.53 (dd,  $J$  = 3.0 y 13.5 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.81 (ddd,  $J$  = 4.7, 12.4 y 17.1 Hz, 1H), 2.90-2.96 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 3.73 (dd,  $J$  = 7.0 y 8.3 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.96 (t,  $J$  = 7.7, 1H), 4.54 (dd,  $J$  = 2.6 y 13.7 Hz, 1H),  
20 4.84 (t,  $J$  = 10.7 Hz, 1H), 4.89 (dd,  $J$  = 5.3 y 8.9 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 5.41 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 5.56 (td,  $J$  = 5.8 y 10.8 Hz, 1H), 7.18 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.94 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 11.12 (s, 1H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>)  $m/z$  = 791 (MH<sup>+</sup>).

25 MS (ESI, EI<sup>+</sup>)  $m/z$  = 791 (MH<sup>+</sup>).

*Etapa F: Preparación de (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8-cloro-7-metoxi-2-(4-trifluorometiltiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]-octadec-7-en-4-il]carbonil(1-metilciclopropil)sulfonamida 68d.* Una solución  
30 del compuesto **67d** (502 mg, 1 eq.) y EDCI (200 mg, 1.4 eq.) en

186

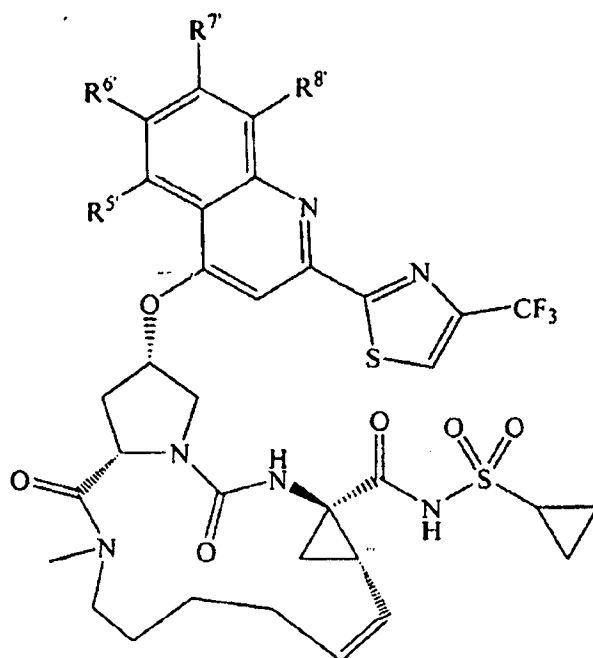
DCM seco (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 hrs. Se agregó entonces DBU (445 mg, 4 eq.) y 1-metilciclopropilsulfonamida (402 mg, 4 eq.) y la mezcla se continuó durante 16 horas. El material crudo se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice para producir el compuesto **68d** como un sólido blanco en 37% de rendimiento.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  0.73-0.81 (m, 2H), 1.10-1.21 (m, 2H), 1.26-1.34 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.42-1.46 (m, 1H), 1.57-1.65 (m, 1H), 1.72-1.76 (m, 1H), 1.86 (dd,  $J = 8.45$  y 6.07 Hz, 2H), 2.13 (dt,  $J = 13.65$  y 5.38 Hz, 1H), 2.36 (dd,  $J = 19.27$  y 9.31 Hz, 1H), 2.51-2.55 (m, 1H), 2.76-2.88 (m, 1H), 2.91-2.98 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 3.76 (dd,  $J = 8.41$  y 6.72 Hz, 1H), 3.97 (t,  $J = 7.80$ , 1H), 4.02 (s, 3H), 4.54 (dd,  $J = 13.75$  y 2.63 Hz, 1H), 4.85 (t,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 4.91 (dd,  $J = 8.91$  y 5 Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 5.42-5.49 (m, 1H), 5.57 (td,  $J = 10.72$  y 5.79 Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.02 (d,  $J = 9.25$  Hz, 1H), 11.05 (s, 1H); MS (ESI,  $\text{EI}^+$ )  $m/z = 811$  ( $\text{MH}^+$ ).

MS (ESI,  $\text{EI}^+$ )  $m/z = 811$  ( $\text{MH}^+$ ).

### Ejemplo 10

#### Preparación del Compuesto Macrocíclico 69



- 69a:  $\text{R}^5 = \text{H}$ ,  $\text{R}^6 = \text{H}$ ,  $\text{R}^7 = \text{OCH}_3$ ,  $\text{R}^8 = \text{H}$   
 69b:  $\text{R}^5 = \text{H}$ ,  $\text{R}^6 = \text{H}$ ,  $\text{R}^7 = \text{OCH}_3$ ,  $\text{R}^8 = \text{CH}_3$   
 69c:  $\text{R}^5 = \text{H}$ ,  $\text{R}^6 = \text{H}$ ,  $\text{R}^7 = \text{OCH}_3$ ,  $\text{R}^8 = \text{F}$   
 69d:  $\text{R}^5 = \text{H}$ ,  $\text{R}^6 = \text{H}$ ,  $\text{R}^7 = \text{OCH}_3$ ,  $\text{R}^8 = \text{Cl}$

5

La síntesis de los compuestos macrocíclicos **69** se ilustra más adelante con el compuesto **69b**. El mismo procedimiento también es aplicable a los demás compuestos macrocíclicos **69**.

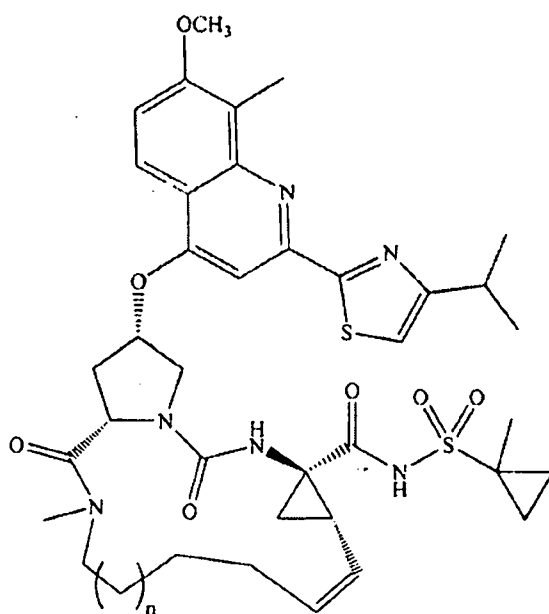
10 Preparación de (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[7-metoxi-8-metil-2-(4-trifluorometiltiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]octadec-7-en-4-il]carbonil(ciclopropil)sulfonamida **69b**. El compuesto **69b** se sintetizó a partir del compuesto **67b** y ciclopropilsulfonamida  
15 como un sólido blanco en 49% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **68d**. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0.78-0.90 (m, 2H), 0.99-1.12 (m, 3H), 1.17-1.24 (m, 3H), 1.26-1.62 (m, 4H), 1.87 (dd, J = 6.1 y 8.5 Hz, 2H), 2.12 (dt, J = 5.8 y 13.5 Hz, 1H), 2.36 (dd, J = 9.3 y 19.2  
20 Hz, 1H), 2.49-2.55 (m, 1H), 2.77-2.95 (m, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.96-4.01 (m, 1H), 4.54 (dd, J = 2.8 y 13.9 Hz, 1H), 4.81-4.89 (m, 2H), 5.02 (s, 1H), 5.42 (qt, J = 7.0 Hz, 1H), 5.57 (td, J = 5.7 y 10.7 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.94 (d, J = 9.3 Hz,  
25 1H), 11.13 (s, 1H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>) m/z = 777 (MH<sup>+</sup>).  
MS (ESI, EI<sup>+</sup>) m/z = 777 (MH<sup>+</sup>).

Preparación de (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8-cloro-7-metoxi-2-(4-trifluorometiltiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]octadec-7-en-4-il]carbonil(ciclopropil)sulfonamida **69d**. El compuesto **69d** se  
30

sintetizó a partir del compuesto **67d** y ciclopropilsulfonamida, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **68d**.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  0.90-0.98 (m, 1H), 1.06-1.19 (m, 2H), 1.23-1.31 (m, 3H), 1.35-1.54 (m, 4H), 1.87-1.94 (m, 1H), 1.95 (dd,  $J = 8.48$  y 6.05 Hz, 2H), 2.21 (dt,  $J = 13.54$  y 5.50 Hz, 1H), 2.58-2.63 (m, 1H), 2.89-2.96 (m, 1H), 2.98-3.04 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.83 (dd,  $J = 8.31$  y 6.76 Hz, 1H), 4-4.05 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.57-4.65 (m, 1H), 4.89-4.94 (m, 1H), 4.95-4.98 (m, 1H), 5.05 (s, 1H), 5.53 (qt,  $J = 6.86$  Hz, 1H), 5.65 (td,  $J = 10.75$  y 5.65 Hz, 1H), 7.31 (d,  $J = 9.27$  Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.09 (d,  $J = 9.27$  Hz, 1H), 11.14 (s, 1H).

### Ejemplo 11

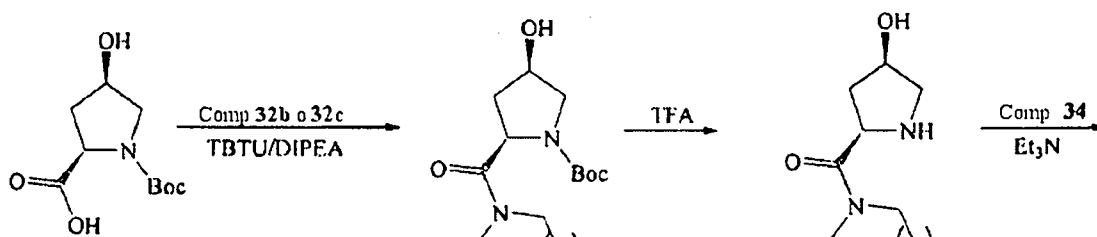
#### Preparación de los Compuestos Macrocíclicos 76



**76a:**  $n = 1$ ;  
**76b:**  $n = 2$ .

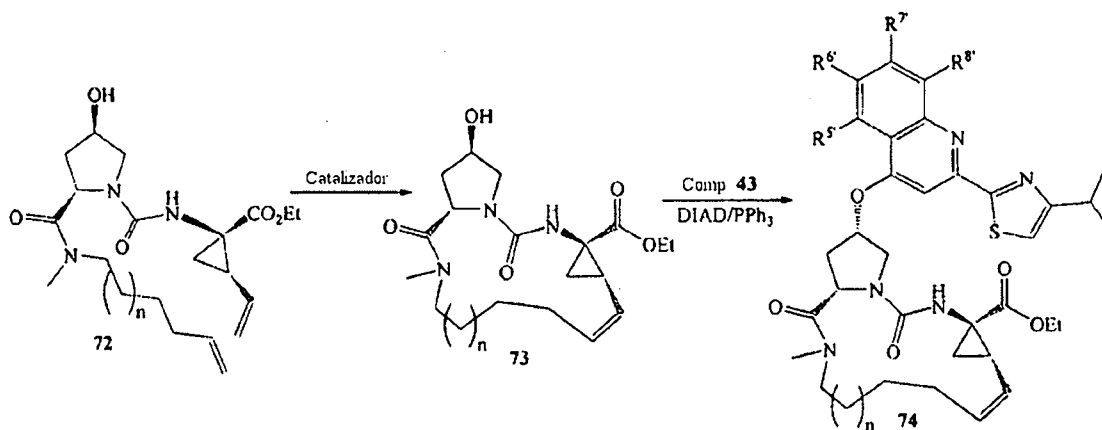
Las síntesis de los compuestos macrocíclicos **76** se muestran en el Esquema 13, donde  $\text{R}^{5'}$ ,  $\text{R}^{6'}$ ,  $\text{R}^{7'}$ , y  $\text{R}^{8'}$  en los compuestos **74** y **75** son los mismos que se definieron en los compuestos **76**.

Esquema 13

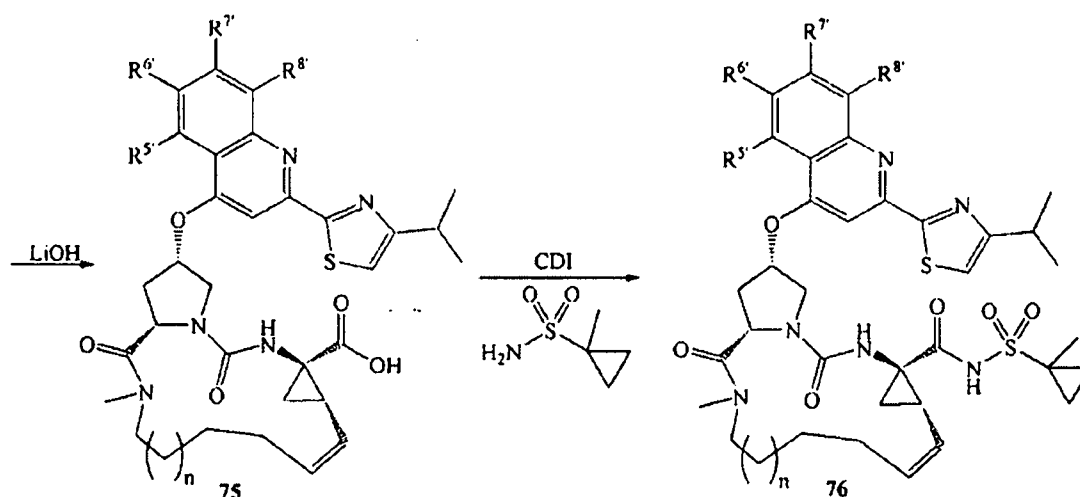


5

10



15



20

Etapa A: Preparación del 2-(*N*-(hept-6-enil)-*N*-metilcarbamoil)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (2*S*,4*R*)-terc-butilo **70a**. El compuesto **70a** se sintetizó a partir del compuesto **32b** y *cis*-*N*-Boc-4-hidroxi-1-prolina como un aceite naranja en rendimiento cuantitativo, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **48**.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  1.29-1.3 (m, 9H), 1.33-1.55 (m, 4H), 1.70-1.80 (m, 1H), 1.97-2.12 (m, 4H), 2.77-2.97 (m, 4H), 3.15-3.40 (m, 4H), 4.22 (br s, 1H), 4.50-4.62 (m, 1H), 4.90-5.04 (m, 3H), 5.71-5.83 (m, 1H).

30

Etapa B: Preparación de (2-(*N*-(oct-6-enil)-*N*-

metilcarbamoil)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (2*S*,4*R*)-  
terc-butilo **70b**. El compuesto **70b** se sintetizó a partir del  
compuesto **32c** y *cis*-*N*-Boc-4-hidroxi-1-prolina como un aceite  
amarillo en rendimiento cuantitativo, siguiendo el  
5 procedimiento que se describe para el compuesto **48**.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 1.29-1.3 (m, 9H), 1.33-1.55 (m, 4H),  
1.70-1.80 (m, 1H), 1.97-2.12 (m, 4H), 2.77-2.97 (m, 4H), 3.01-  
3.10 (m, 2H), 3.15-3.40 (m, 4H), 4.22 (br s, 1H), 4.50-4.62 (m,  
1H), 4.90-5.04 (m, 3H), 5.71-5.83 (m, 1H).

10        *Etapa C:* Preparación de (2*S*,4*R*)-2-*N*-(hept-6-enil)-4-  
hidroxi-*N*-metilpirrolidin-2-carboxamida **71a**. El compuesto **71a**  
se sintetizó a partir del compuesto **70a** como un aceite amarillo  
en 35% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se  
describe para el compuesto **49**.

15 MS (ESI, EI<sup>+</sup>) *m/z* = 241 (MH<sup>+</sup>).

*Etapa D:* Preparación de (2*S*,4*R*)-2-*N*-(oct-6-enil)-4-  
hidroxi-*N*-metilpirrolidin-2-carboxamida **71b**. El compuesto **71b**  
se sintetizó a partir del compuesto **70b** como un aceite amarillo  
en 51% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se  
20 describe para el compuesto **49**.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>) *m/z* = 255 (MH<sup>+</sup>).

*Etapa E:* Preparación del éster etílico **72a** del ácido (1*R*)-  
1-{[2(*S*)-(hept-5-enil-metil-carbamoil)-4(*R*)-hidroxi-pirrolidin-  
*N*-carbonil]amino}-2(*R*)-vinil-ciclopropan-carboxílico. El  
25 compuesto **72a** se sintetizó a partir de los compuestos **34** y **71a**  
como un sólido beige en 38% de rendimiento, siguiendo el  
procedimiento que se describe para el compuesto **50**.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>) *m/z* = 422 (MH<sup>+</sup>).

*Etapa F:* Preparación del éster etílico **72b** del ácido (1*R*)-  
30 1-{[2(*S*)-(oct-5-enil-metil-carbamoil)-4(*R*)-hidroxi-pirrolidin-

*N*-carbonil]amino}-2(*R*)-vinil-ciclopropan-carboxílico. El compuesto **72b** se sintetizó a partir de los compuestos **34** y **71b** como un sólido beige en 48% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **50**.

5 MS (ESI, EI<sup>+</sup>)  $m/z$  = 436 (MH<sup>+</sup>).

*Etapa G*: Preparación del éster etílico **73a** del ácido (*Z*)-(4*R*,6*S*,15*S*,18*R*)-2,15-dioxo-18-hidroxi-14-*N*-metil-1,3,14-triazatriciclo[14.3.0.0]nonadec-7-en-4-carboxílico. El compuesto **73a** se sintetizó a partir del compuesto **72a** como un sólido blanco en 42% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **52**.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>)  $m/z$  = 394 (MH<sup>+</sup>).

*Etapa H*: Preparación del éster etílico **73b** del ácido (*Z*)-(4*R*,6*S*,17*S*,19*R*)-2,16-dioxo-19-hidroxi-15-*N*-metil-1,3,15-triazatriciclo[15.3.0.0]eicos-7-en-4-carboxílico. El compuesto **73b** se sintetizó a partir del compuesto **72b** como un sólido blanco en 71% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **52**.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>)  $m/z$  = 408 (MH<sup>+</sup>).

20 *Etapa I*: Preparación del éster etílico **74a** del ácido (*Z*)-(4*R*,6*S*,16*S*,18*R*)-2,15-dioxo-18-[7-metoxi-8-metil-2-(4-isopropiltiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-14-*N*-metil-1,3,14-triazatriciclo[14.3.0.0]nonadec-7-en-4-carboxílico. El compuesto **74a** se sintetizó a partir de los compuestos **43b** y **73a** como un sólido beige en 89% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **54c**.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>)  $m/z$  = 690 (MH<sup>+</sup>).

*Etapa J*: Preparación del éster etílico **74b** del ácido (*Z*)-(4*R*,6*S*,17*S*,19*R*)-2,16-dioxo-19-[7-metoxi-8-metil-2-(4-isopropiltiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-15-*N*-metil-1,3,15-

triazatriciclo[15.3.0.0]eicos-7-en-4-carboxílico. El compuesto **74b** se sintetizó a partir de los compuestos **43b** y **73b** como un sólido blanco en 93% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **54c**.

5 MS (ESI, EI<sup>+</sup>)  $m/z$  = 704 (MH<sup>+</sup>).

*Etapas K:* Preparación del ácido (Z)-(4R,6S,16S,18R)-2,15-dioxo-18-[7-metoxi-8-metil-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-quinolin-4-iloxi]-14-N-metil-1,3,14-triazatriciclo[14.3.0.0]-nonadec-7-en-4-carboxílico **75a**. El compuesto **75a** se sintetizó a partir del compuesto **74a** como un sólido blanco en 32% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **55c**.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>)  $m/z$  = 662 (MH<sup>+</sup>).

*Etapas L:* Preparación del ácido (Z)-(4R,6S,17S,19R)-2,16-dioxo-19-[7-metoxi-8-metil-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-quinolin-4-iloxi]-15-N-metil-1,3,15-triazatriciclo[15.3.0.0]-nonadec-7-en-4-carboxílico **75b**. El compuesto **75b** se sintetizó a partir del compuesto **74b** como un sólido blanco en 36% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **55c**.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>)  $m/z$  = 676 (MH<sup>+</sup>).

*Etapas M:* Preparación de la (Z)-(4R,6S,16S,18R)-[2,15-dioxo-18-[7-metoxi-8-metil-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-quinolin-4-iloxi]-14-N-metil-1,3,14-triazatriciclo[14.3.0.0]-nonadec-7-en-4-il]carbonil(1-metil-ciclopropil)sulfonamida **76a**. El compuesto **76a** se sintetizó a partir del compuesto **75a** y 1-metil-ciclopropilsulfonamida como un sólido blanco en 12% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **56c**.

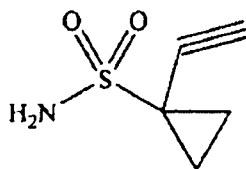
30 MS (ESI, EI<sup>+</sup>)  $m/z$  = 779 (MH<sup>+</sup>).

Etapa N: Preparación de (Z)-(4R,6S,17S,19R)-[2,16-dioxo-19-[7-metoxi-8-metil-2-(4-isopropiltiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-15-N-metil-1,3,15-triazatriciclo[15.3.0.0]nonadec-7-en-4-il]carbonil(1-metil-ciclopropil)sulfonamida **76b**. El compuesto **76b** se sintetizó a partir del compuesto **75b** y 1-metil-ciclopropilsulfonamida como un sólido blanco en 27% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **56c**.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>) m/z = 793 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 12

#### Preparación de la Ciclopropansulfonamida **82**



**82**

La síntesis de la ciclopropansulfonamida **82** se ilustra en el Esquema 14.

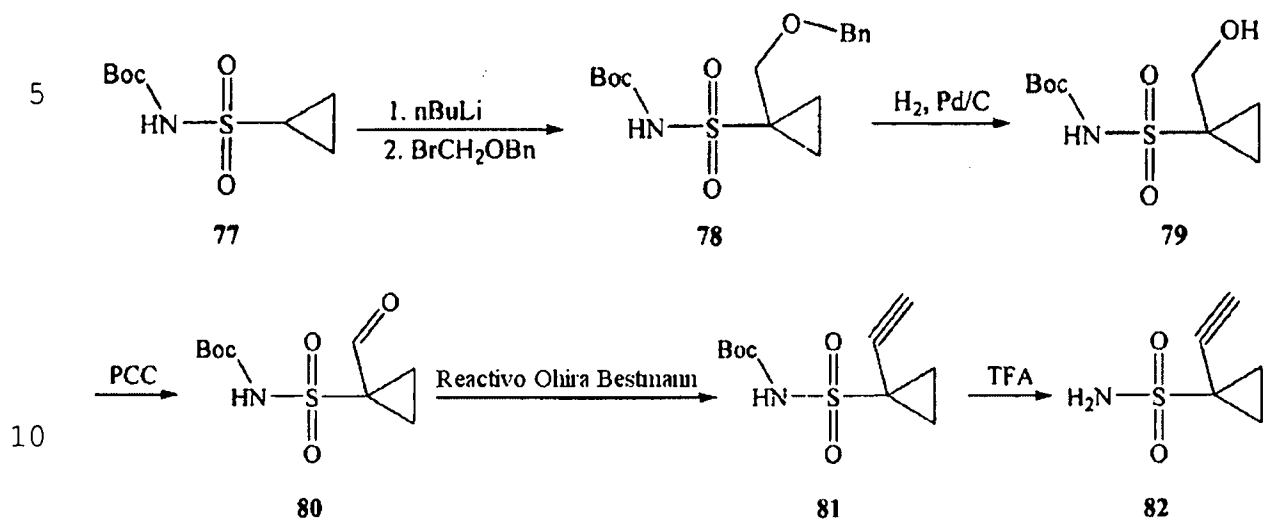
Etapa A: Preparación de la N-Boc-ciclopropansulfonamida **77**. A una solución agitada de ciclopropansulfonamida (10.72 g, 88.6 mmol), TEA (13.9 mL, 100.4 mmol), y (4-dimetilamino)piridina (1.11 g, 9.07 mmol) en DCM (160 mL) se agregó gota a gota una solución de Boc<sub>2</sub>O (21.88 g, 100.4 mmol) en DCM (100 mL) a 0°C durante 30 min. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 hrs. La mezcla se lavó entonces con HCl 1N, agua, y salmuera. Las sustancias orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida, y se trituraron con hexano para producir el compuesto **77** como un polvo blanco en 87% de rendimiento.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 0.92 (td, J = 1.72 Hz y J = 6.40 Hz,

194

2H), 1.49 (s, 9H), 1.59 (td,  $J = 1.72$  y  $6.40$  Hz, 2H), 1.95 (m, 2H).

Esquema 14



Etapa B: Preparación de la N-Boc-1-benciloxi-ciclopropansulfonamida **78**. A una solución agitada del compuesto **77** (500 mg, 2.26 mmol) en THF anhidro (5 mL) a -80°C se agregó gota a gota nBuLi (2.26 mL, 5.65 mmol). La mezcla se agitó a -80°C durante 10 min y bromometilbenceno (271 µL, 3.39 mmol) se agregó gota a gota a -80°C. La mezcla se dejó entonces calentar a -30°C. Se agregó entonces lentamente agua seguido por EtOAc. Las sustancias orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida, y se purificaron por medio de cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/DCM) para producir el compuesto **78** como un polvo blanco en 30% de rendimiento.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.04 (td,  $J = 1.72$  Hz y  $J = 6.40$  Hz, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.73 (td,  $J = 1.72$  y  $6.40$  Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 7.07 (brs, 1H), 7.30-7.38 (m, 5H).

Etapa C: Preparación de la N-Boc-1-hidroximetil-ciclopropansulfonamida **79**. El compuesto **78** (2 g, 5.87 mmol) se hizo reaccionar en un H-Cube® (Thales Technology) con un cartucho de Pd/C al 10% a 20 bares y 50°C. El material crudo se

purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/DCM) para producir el compuesto **79** en 70% de rendimiento.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.09 (t, *J* = 6.32 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.61 (t, *J* = 6.32 Hz, 2H), 3.72 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 8.23 (brs, 1H).

*Etapa D:* Preparación de la *N*-Boc-1-formil-ciclopropansulfonamida **80**. A una solución agitada del compuesto **79** (100 mg, 0.39 mmol) en DCM (2 mL) se agregó clorocromato de piridinio (130 mg, 0.60 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 hrs y se filtró a través de una columna de gel de sílice con DCM, y la solución orgánica se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto **80** en 66% de rendimiento.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.49 (s, 9H), 1.76 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 9.91 (s, 1H).

*Etapa E:* Preparación de la *N*-Boc-1-etinil-ciclopropansulfonamida **81**. A una solución agitada del compuesto **80** (230 mg, 0.92 mmol) en MeOH (5 mL) a 0°C se agregó K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (255 mg, 1.84 mmol), y reactivo Ohira-Bestmann (215 g, 1.10 mmol) (*Tetr. Lett.* **2008**, 49, 4454). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 hrs y se concentró bajo presión reducida. Se agregó agua, EtOAc, y ácido cítrico para llevar el pH a 4-5. Las sustancias orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto **81** en 85% de rendimiento.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.50 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.92 (m, 2H), 2.37 (s, 1H), 7.15 (brs, 1H).

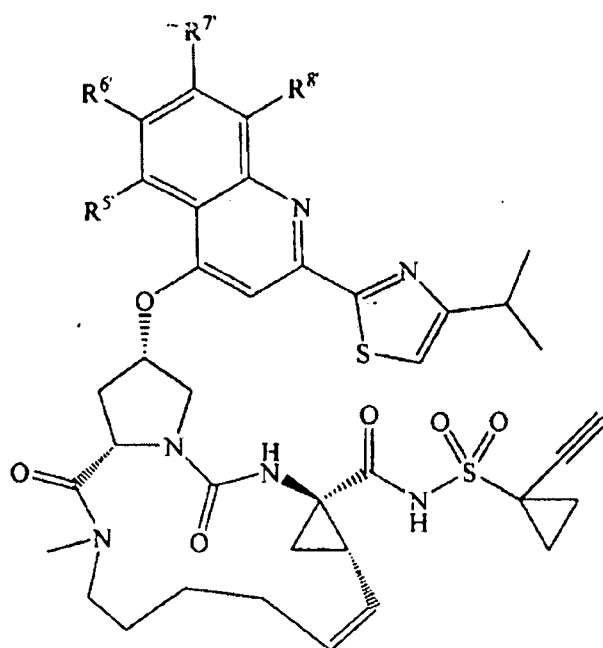
*Etapa F:* Preparación de la 1-etinil-ciclopropansulfonamida **82**. Una mezcla del compuesto **81** (200 mg, 0.81 mmol) y TFA (0.3

mL) en DCM (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 hrs. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el material crudo se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM) para producir el compuesto **82** en 70% de rendimiento.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.43 (td,  $J = 2.90$  y  $4.80$  Hz, 2H), 1.70 (td,  $J = 2.90$  y  $4.80$  Hz, 2H), 2.38 (s, 1H), 4.79 (s, 2H).

### Ejemplo 13

#### Preparación de los Compuestos Macrocíclicos **83**



- 83a:**  $\text{R}^5 = \text{H}$ ,  $\text{R}^6 = \text{H}$ ,  $\text{R}^7 = \text{OCH}_3$ ,  $\text{R}^8 = \text{H}$   
**83b:**  $\text{R}^5 = \text{H}$ ,  $\text{R}^6 = \text{H}$ ,  $\text{R}^7 = \text{OCH}_3$ ,  $\text{R}^8 = \text{CH}_3$   
**83c:**  $\text{R}^5 = \text{H}$ ,  $\text{R}^6 = \text{H}$ ,  $\text{R}^7 = \text{OCH}_3$ ,  $\text{R}^8 = \text{F}$   
**83d:**  $\text{R}^5 = \text{H}$ ,  $\text{R}^6 = \text{H}$ ,  $\text{R}^7 = \text{OCH}_3$ ,  $\text{R}^8 = \text{Cl}$   
**83e:**  $\text{R}^5 = \text{OCH}_3$ ,  $\text{R}^6 = \text{H}$ ,  $\text{R}^7 = \text{OCH}_3$ ,  $\text{R}^8 = \text{H}$   
**83f:**  $\text{R}^5 = \text{H}$ ,  $\text{R}^6 = \text{OCH}_3$ ,  $\text{R}^7 = \text{H}$ ,  $\text{R}^8 = \text{CH}_3$   
**83g:**  $\text{R}^5 = \text{H}$ ,  $\text{R}^6 = \text{OCH}_3$ ,  $\text{R}^7 = \text{Cl}$ ,  $\text{R}^8 = \text{H}$   
**83h:**  $\text{R}^5 = \text{H}$ ,  $\text{R}^6 = \text{H}$ ,  $\text{R}^7 = \text{OCH}_3$ ,  $\text{R}^8 = \text{Br}$

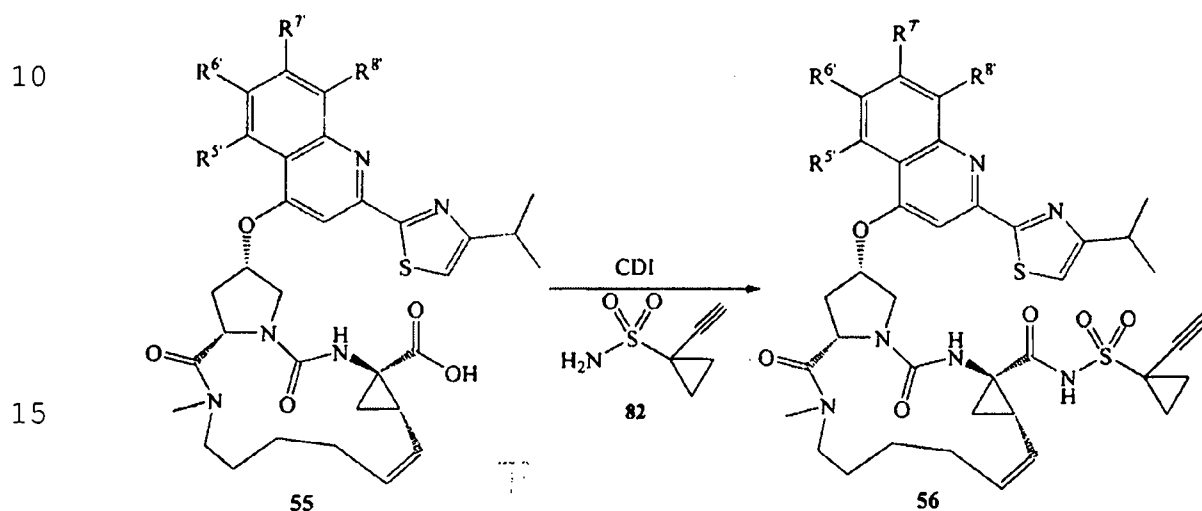
Las síntesis de los compuestos macrocíclicos **83** se ilustran con el compuesto **83b** como se muestra en el Esquema 15, donde  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ , y  $\text{R}^8$  en los compuestos **83** son los mismos que se definieron en los compuestos **56**. Los mismos procedimientos también son aplicables a los demás compuestos **83**.

Preparación de la (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[7-metoxi-8-

metil-2-(4-isopropiltiazol-2-il).quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-  
2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]octadec-7-en-4-  
il]carbonil(1-etinilciclopropil)sulfonamida **83b**. El compuesto  
**83b** se sintetizó a partir de los compuestos **55b** y **82** como un  
sólido blanco en 30% de rendimiento, siguiendo el procedimiento  
que se describe para el compuesto **56c**.

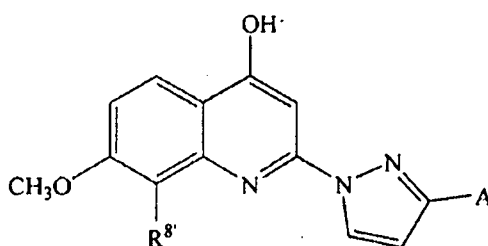
MS (ESI, EI<sup>+</sup>)  $m/z$  = 775 (MH<sup>+</sup>).

Esquema 15



### Ejemplo 14

#### Preparación de las Quinolinas **88** Sustituidas



- 88a:** R<sup>8'</sup> = Cl, A = CF<sub>3</sub>  
**88b:** R<sup>8'</sup> = CH<sub>3</sub>, A = *i*Pr  
**88c:** R<sup>8'</sup> = CH<sub>3</sub>, A = CF<sub>3</sub>  
**88d:** R<sup>8'</sup> = Cl, A = *i*Pr

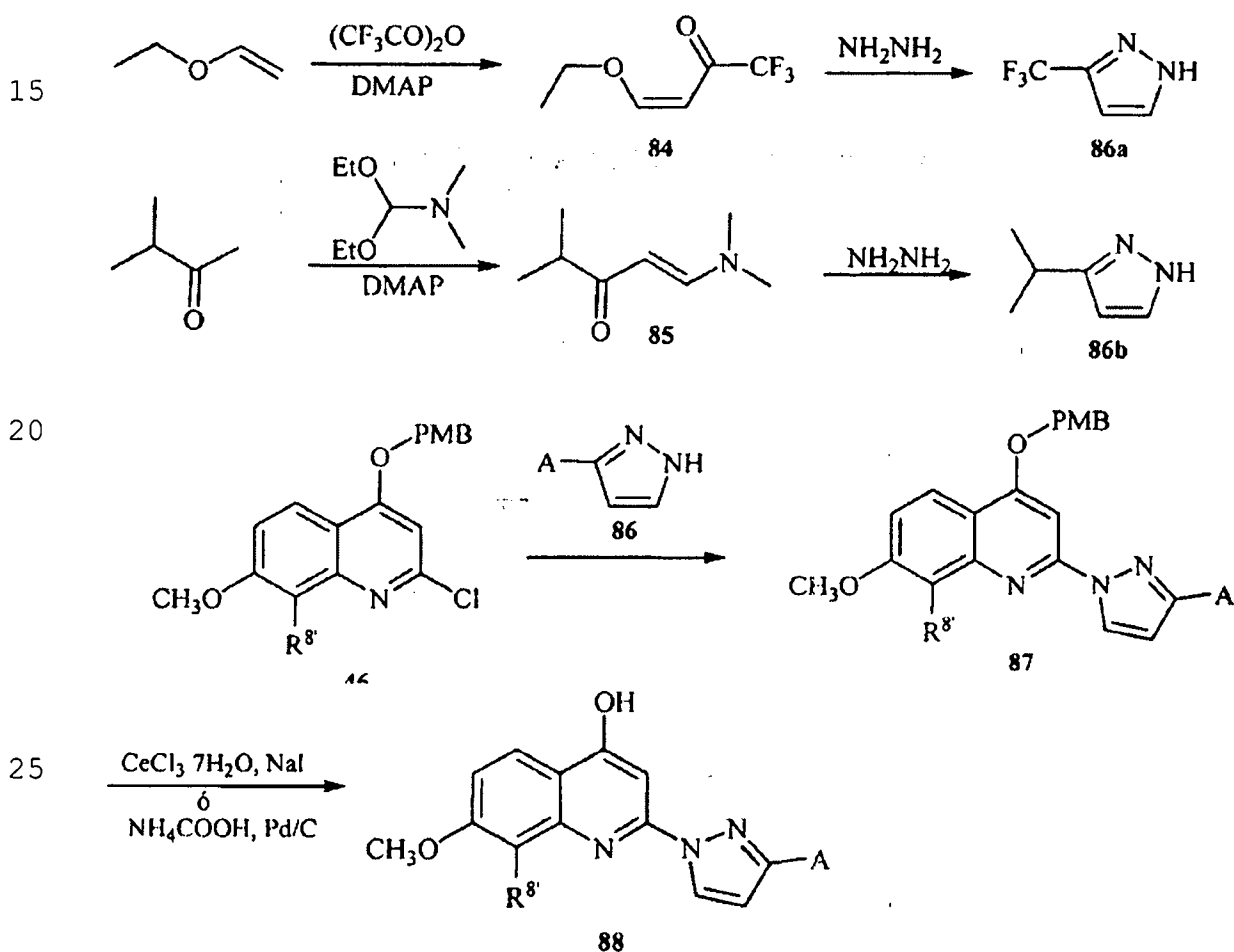
Las síntesis de quinolinas sustituidas se ilustran en el  
Esquema 16, donde R<sup>8'</sup> y A en el compuesto **87** son los mismos que  
se definieron en los compuestos **88**.

Etapa A: Preparación de la 4-etoxi-trifluoro-but-3-en-2-  
ona **84**. Se agregó gota a gota éter etilvinílico (5 g, 1 eq.) a

-10°C y bajo nitrógeno a una solución agitada de anhídrido trifluoroacético (10 mL, 1.05 eq.) y 4-dimetilaminopiridina (80 mg, 0.06 eq.) en DCM (90 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 8 hrs y se dejó calentar a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se vertió entonces en solución fría y acuosa de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto **84** como un aceite café en 87% de rendimiento.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.39-1.43 (t, *J* = 7.04 Hz, 3H), 4.08-4.13 (q, *J* = 7.04 Hz, 2H), 5.86 (d, *J* = 12.40 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 12.40 Hz, 1H).

Esquema 16



*Etapas B:* Preparación del 3-trifluorometil-1H-pirazol **86a**.

A una solución agitada de monocloruro de hidracina (6.62 g, 1.6

199

eq.) en EtOH (300 mL) se agregó gota a gota el compuesto **84** (10.16 g, 1 eq.) en EtOH (200 mL). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 6 hrs y se evaporó hasta sequedad. Se agregó agua y EtOAc al residuo. La capa orgánica se lavó con  
5 agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto **86a** como un sólido café en 86% de rendimiento.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz) δ 6.66 (d, *J* = 2.30 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 2.30 Hz, 1H);

10 <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, MHz) δ 61.41 (s, 3F).

*Etapa C:* Preparación de la 1-dimetilamino-4-metil-pent-1-en-3-ona **85**. La 3-metilbutan-2-ona (2.5 g, 1 eq.) y dietilacetal de dimetilformamida (7.46 mL, 1.5 eq.) se calentaron a 100°C durante 4 días para proporcionar el  
15 compuesto **85** como un aceite viscoso amarillo en 80% de rendimiento., el cual se utilizó directamente sin purificación adicional en la siguiente etapa.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 0.94 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 2.52 (s, 1H), 2.74 (brs, 3H), 3.01 (brs, 3H), 4.96 (d, *J* = 12.97 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 12.97 Hz, 1H).  
20

*Etapa D:* Preparación de 3-isopropil-1*H*-pirazol **86b**. El compuesto **85** (6.6 g, 1 eq.) se agregó gota a gota a una solución agitada de monocloruro de hidrazina (3.2 g, 1 eq.), ácido sulfúrico (1.13 mL) y H<sub>2</sub>O (6 mL). La mezcla de reacción  
25 se agitó a 68°C durante 2 hrs. La mezcla se neutralizó entonces con NaOH 1N y se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto **86b** como un sólido beige en 94% de rendimiento.

30 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 1.17 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 2.87-

2.93 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 7.40 (s, 1H). 1.39-1.43 (t,  $J = 7.04$  Hz, 3H), 4.08-4.13 (q,  $J = 7.04$  Hz, 2H), 5.86 (d,  $J = 12.40$  Hz, 1H), 7.90 (d,  $J = 12.40$  Hz, 1H).

*Etapla E:* Preparación de 8-cloro-7-metoxi-4-(4-metoxi-benciloxi)-2-(3-trifluorometil-1H-pirazol-1-il)-quinolina **87a**. A una solución agitada del compuesto **86a** (821 mg, 1.1 eq.) en DMF anhidro (20 mL) a 0°C se agregó NaH (241 mg, 1.1 eq.) en partes. Después la mezcla de reacción se agitó durante 1 hr a temperatura ambiente, el compuesto **46d** (2 g, 1 eq) se agregó y la mezcla se agitó a 90°C durante 16 hrs. Después la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se agregó EtOAc. La fase orgánica se lavó con HCl (2.5 N), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/DCM, 50/50) para proporcionar el compuesto **65a** como un sólido blanco en 51% de rendimiento. MS (ESI, EI<sup>-</sup>)  $m/z = 461.9$  (MH<sup>-</sup>).

*Etapla F:* Preparación de la 7-metoxi-4-(4-metoxi-benciloxi)-8-metil-2-(3-trifluorometil-1H-pirazol-1-il)-quinolina **87c**. El compuesto **87c** se sintetizó a partir de los compuestos **46b** y **86a** siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **86a**, como un sólido blanco en 19% de rendimiento.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  2.64 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.33 (s, 2H), 6.75 (d,  $J = 2.58$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $J = 8.78$  Hz, 2H), 7.20 (d,  $J = 9.22$  Hz, 1H), 7.48 (d,  $J = 8.78$  Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 8.07 (d,  $J = 9.08$  Hz, 1H), 8.88 (s, 1H).

*Etapla G:* Preparación de 8-cloro-4-hidroxi-7-metoxi-2-(3-trifluorometil-1H-pirazol-1-il)-quinolina **88a**. El compuesto **87** (800 mg, 1 eq.), CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O (965 mg, 1.5 eq.) y NaI (258 mg, 1

207

eq.) en ACN (10 mL) se agitaron a 85°C durante 1 hr bajo radiación con microondas. Se agregó agua y la mezcla se acidificó con HCl 1N a un pH de 5. La mezcla de reacción se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto **86** como un sólido beige en 96% de rendimiento.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 4.02 (s, 3H), 7.07 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 9.11 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 9.11 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>) *m/z* = 343.9 (MH<sup>+</sup>).

*Etapa H:* Preparación de 4-hidroxi-7-metoxi-8-metil-2-(3-isopropil-pirazol-1-il)-quinolina **88b**. Una solución del compuesto **86b** (350 mg, 1 eq.) y el compuesto **46b** (480 mg, 6 eq.) en *N*-metilpirrolidona (5 mL) se calentó a 200°C durante 30 min. Después la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se agregó agua. La mezcla se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/DCM). La recristalización en éter dietílico dio el compuesto **88b** como un sólido blanco en 49% de rendimiento.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz) δ 1.35 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 6.40 (d, *J* = 2.65 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 9.00 Hz, 1H), 8.00 (brs, 1H), 8.23 (d, *J* = 9.00 Hz, 1H), 9.81 (brs, 1H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>) *m/z* = 298 (MH<sup>+</sup>).

*Etapa I:* Preparación de 4-hidroxi-7-metoxi-8-metil-2-(3-trifluorometil-1H-pirazol-1-il)-quinolina **88c**. Una mezcla del compuesto **87c** (885 mg, 1.99 mmol), formiato de amonio (629 mg, 9.98 mmol), y Pd/C (89 mg, 10%p) en EtOH (16 mL) se sometió a

reflujo durante 1 hr. La reacción se filtró entonces a través de celita y se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con DCM y se lavó con agua. Las sustancias orgánicas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, se concentraron bajo presión reducida, y se purificaron por medio de cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc) para producir el compuesto **88c** como un sólido blanco en 93% de rendimiento.

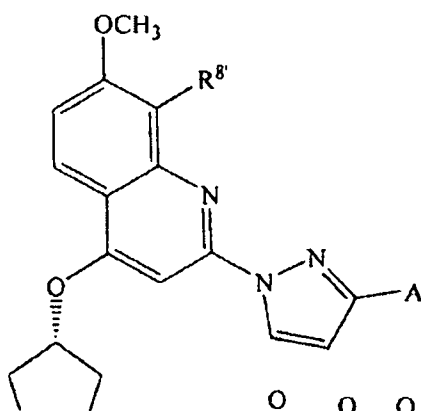
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  2.54 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 7.06 (d,  $J = 2.48$  Hz, 1H), 7.37-7.40 (m, 2H), 8.02 (d,  $J = 9.18$  Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 11.89 (s, 1H).

*Etapa J:* Preparación de 8-cloro-4-hidroxi-7-metoxi-2-(3-isopropil-1H-pirazol-1-il)-quinolina **88d**. Una mezcla del compuesto **46a** (500 mg, 1.37 mmol) y el compuesto **86b** (452 mg, 4.11 mmol) en N-metilpirrolidona (2 mL) se agitó a  $200^\circ\text{C}$  durante 30 min bajo radiación de microondas. Después la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se agregó agua. La mezcla de reacción se extrajo entonces con EtOAc, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, se concentró bajo presión reducida, y se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice (DCM/EtOAc) para producir el compuesto **88d** como un sólido blanco en 35% de rendimiento.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  1.26 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 2.98-3.01 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 6.46 (m, 1H), 7.16 (d, 9.32 Hz, 1H), 7.89 (d,  $J = 9.32$  Hz, 1H), 8.05 (d,  $J = 10.85$  Hz, 1H), 8.60 (m, 1H), 10.69 (s, 1H).

### Ejemplo 15

#### Preparación de los Compuestos Macrocíclicos 91



5

10

Las síntesis de los compuestos macrocíclicos **91** se ilustran en el Esquema 17, donde  $R^{8'}$  y A en los compuestos **89** y **90** son los mismos que se definieron en los compuestos **91**.

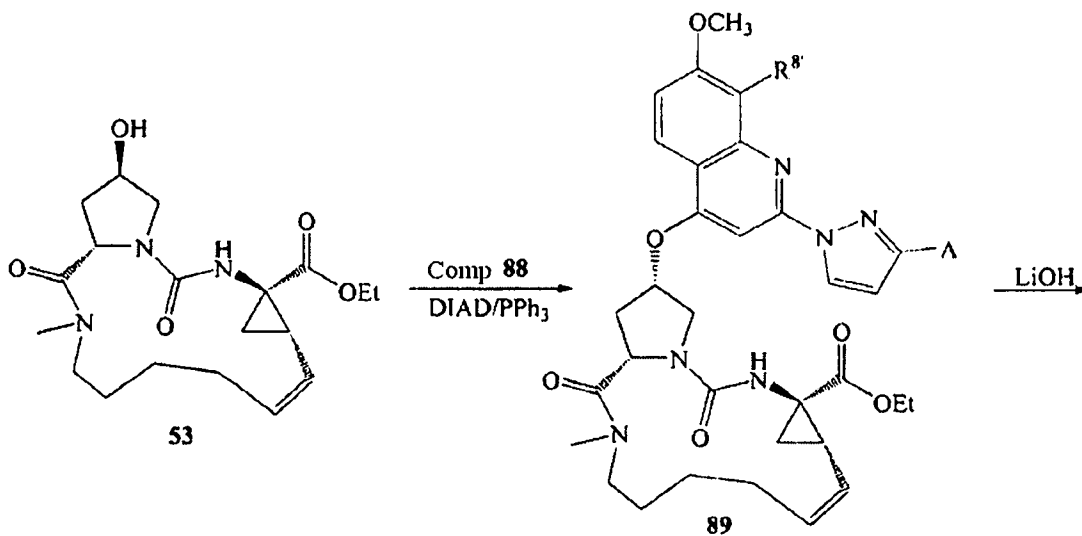
15 Etapa A: Preparación del éster etílico **89a** del ácido (Z)-(4*R*,6*S*,15*S*,17*S*)-17-[8-cloro-7-metoxi-2-(3-trifluorometil-1*H*-pirazol-1-il)quinolin-4-iloxi]-13-*N*-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]octadec-7-en-4-carboxílico. El  
compuesto **89a** se sintetizó a partir de los compuestos **53** y **88a**  
20 como un sólido beige en 40% de rendimiento, siguiendo el  
procedimiento que se describe para el compuesto **54c**.

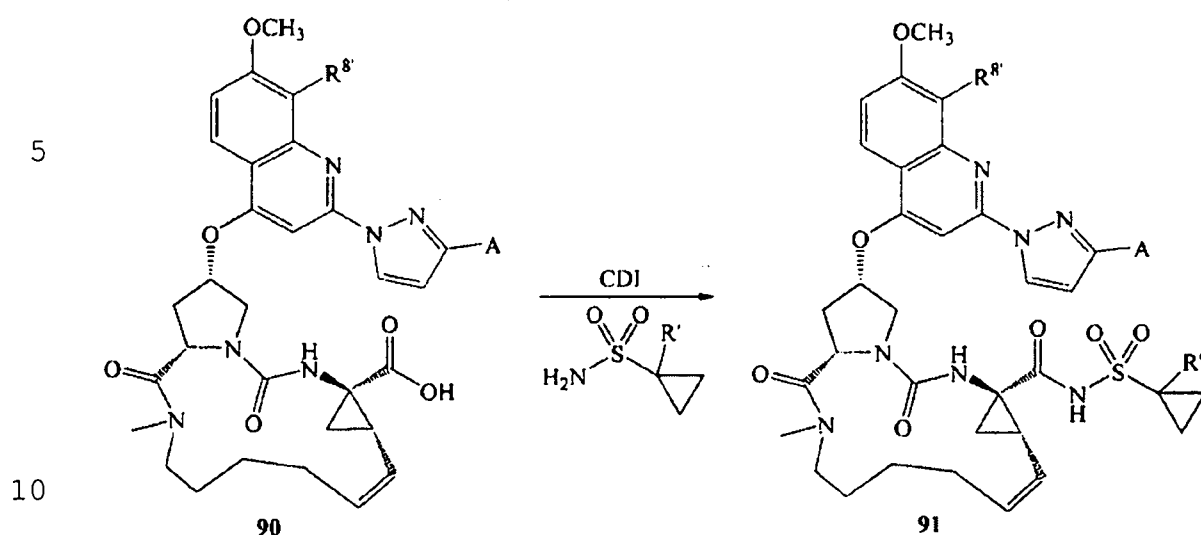
MS (ESI,  $EI^+$ )  $m/z = 705$  ( $MH^+$ ).

Esquema 17

25

30





Etapa B: Preparación del éster etílico **89b** del ácido (Z)-  
(4R,6S,15S,17S)-17-[8-metil-7-metoxi-2-(3-isopropil-1H-pirazol-  
1-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-

15 triazatriciclo[13.3.0.0]-octadec-7-en-4-carboxílico. El  
compuesto **89b** se sintetizó a partir de los compuestos **53** y **88b**  
como una espuma blanca en 50% de rendimiento, siguiendo el  
procedimiento que se describe para el compuesto **54c**.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>) m/z = 659 (MH<sup>+</sup>).

20 Etapa C: Preparación del éster etílico **89c** del ácido (Z)-  
(4R,6S,15S,17S)-17-[7-metoxi-8-metil-2-(3-trifluorometil-1H-  
pirazol-1-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-  
triazatriciclo[13.3.0.0]octadec-7-en-4-carboxílico. El

25 compuesto **89c** se sintetizó a partir de los compuestos **53** y **88c**  
como una espuma café en 80% de rendimiento, siguiendo el  
procedimiento que se describe para el compuesto **54c**.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>) m/z = 685 (MH<sup>+</sup>).

Etapa D: Preparación del éster etílico **89d** del ácido (Z)-  
(4R,6S,15S,17S)-17-[8-cloro-7-metoxi-2-(3-isopropil-1H-pirazol-  
30 1-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-

triazatriciclo[13.3.0.0]octadec-7-en-4-carboxílico. El compuesto **89d** se sintetizó a partir de los compuestos **53** y **88d** como una espuma café en 90% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **54c**.

5 MS (ESI, EI<sup>+</sup>)  $m/z$  = 679 (MH<sup>+</sup>).

*Etapas E:* Preparación del ácido (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[8-cloro-7-metoxi-2-(3-trifluorometil-1H-pirazol-1-il)-quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]octadec-7-en-4-carboxílico **90a**. El

10 compuesto **90a** se sintetizó a partir del compuesto **89a** como un sólido blanco en 77% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **55c**.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>)  $m/z$  = 677 (MH<sup>+</sup>).

*Etapas F:* Preparación del ácido (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[8-metil-7-metoxi-2-(3-isopropil-1H-pirazol-1-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]-octadec-7-en-4-carboxílico **90b**. El compuesto **90b** se sintetizó a partir del compuesto **89b** como un sólido amarillo en 50% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el

20 compuesto **55c**.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>)  $m/z$  = 631 (MH<sup>+</sup>).

*Etapas G:* Preparación del ácido (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[7-metoxi-8-metil-2-(3-trifluorometil-1H-pirazol-1-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]octadec-7-en-4-carboxílico **90c**. El

25 compuesto **90c** se sintetizó a partir del compuesto **89c** como un sólido amarillo pálido en 18% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **55c**.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>)  $m/z$  = 657 (MH<sup>+</sup>).

30 *Etapas H:* Preparación del ácido (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[8-

cloro-7-metoxi-2-(3-isopropil-1H-pirazol-1-il)quinolin-4-  
iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]-  
octadec-7-en-4-carboxílico **90d**. El compuesto **90d** se sintetizó a  
partir del compuesto **89d** como un sólido amarillo pálido en 36%  
5 de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para  
el compuesto **55c**.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>)  $m/z$  = 650 (MH<sup>+</sup>).

*Etapa I:* Preparación de la (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8-  
cloro-7-metoxi-2-(3-trifluorometil-1H-pirazol-1-il)quinolin-4-  
10 iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo-  
[13.3.0.0]octadec-7-en-4-il]carbonil(1-metilciclopropil)-  
sulfonamida **91a**. El compuesto **91a** se sintetizó a partir del  
compuesto **90a** y 1-metilciclopropilsulfonamida como un sólido  
blanco en 12% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se  
15 describe para el compuesto **56c**.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>)  $m/z$  = 794 (MH<sup>+</sup>).

*Etapa J:* Preparación de la (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8-  
metil-7-metoxi-2-(3-isopropil-1H-pirazol-1-il)quinolin-4-  
iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]-  
20 octadec-7-en-4-il]carbonil(1-metilciclopropil)sulfonamida **91b**.  
El compuesto **91b** se sintetizó a partir del compuesto **90b** y 1-  
metilciclopropilsulfonamida como un sólido blanco en 30% de  
rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el  
compuesto **56c**.

25 MS (ESI, EI<sup>+</sup>)  $m/z$  = 748 (MH<sup>+</sup>).

*Etapa K:* Preparación de (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[7-metoxi-  
8-metil-2-(3-trifluorometil-1H-pirazol-1-il)quinolin-4-iloxi]-  
13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo-[13.3.0.0]octadec-  
7-en-4-il]carbonil(1-metilciclopropil)-sulfonamida **91c**. El  
30 compuesto **91c** se sintetizó a partir del compuesto **90c** y 1-

metilciclopropilsulfonamida como un sólido blanco en 9% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **56c**.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>)  $m/z$  = 774 (MH<sup>+</sup>).

5        *Etapa L:* Preparación de (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8-cloro-7-metoxi-2-(3-isopropil-1H-pirazol-1-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]-octadec-7-en-4-il]carbonil-(1-metilciclopropil)sulfonamida **91d**. El compuesto **91d** se sintetizó a partir del compuesto **90d** y 1-metilciclopropilsulfonamida como un sólido blanco  
10 en 28% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **56c**.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>)  $m/z$  = 768 (MH<sup>+</sup>).

*Etapa M:* Preparación de (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8-cloro-7-metoxi-2-(3-trifluorometil-1H-pirazol-1-il)quinolin-4-iloxi]-  
15 13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo-[13.3.0.0]octadec-7-en-4-il]carbonil(ciclopropil)sulfonamida **91e**. El compuesto **91e** se sintetizó a partir del compuesto **90a** y ciclopropilsulfonamida como un sólido beige en 46% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el  
20 compuesto **56c**.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>)  $m/z$  = 780 (MH<sup>+</sup>).

*Etapa N:* Preparación de (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8-metil-7-metoxi-2-(3-isopropil-1H-pirazol-1-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]-octadec-7-en-  
25 4-il]carbonil(ciclopropil)sulfonamida **91f**. El compuesto **91f** se sintetizó a partir del compuesto **90b** y ciclopropilsulfonamida como un sólido blanco en 30% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **56c**.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>)  $m/z$  = 734 (MH<sup>+</sup>).

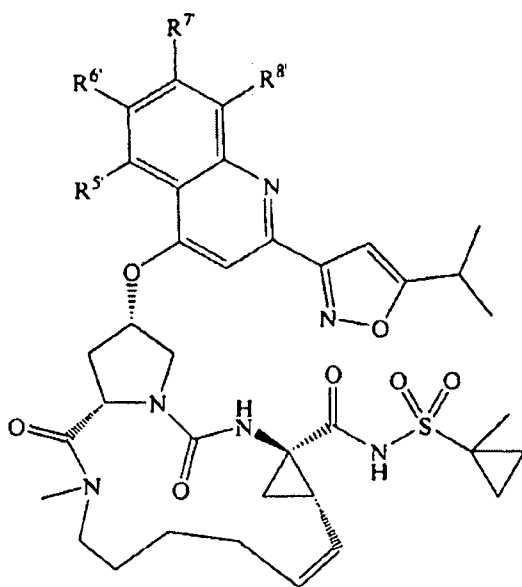
30        *Etapa O:* Preparación de (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[7-metoxi-

8-metil-2-(3-trifluorometil-1H-pirazol-1-il)quinolin-4-iloxi]-  
13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo-[13.3.0.0]octadec-  
7-en-4-il]carbonil(ciclopropil)sulfonamida **91g**. El compuesto  
**91g** se sintetizó a partir del compuesto **90c** y  
5 ciclopropilsulfonamida como un sólido blanco en 46% de  
rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el  
compuesto **56c**.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>)  $m/z$  = 760 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 16

#### Preparación de los Compuestos Macrocíclicos 96



- 96a:** R<sup>5'</sup> = H, R<sup>6'</sup> = H, R<sup>7'</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>8'</sup> = H  
**96b:** R<sup>5'</sup> = H, R<sup>6'</sup> = H, R<sup>7'</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>8'</sup> = CH<sub>3</sub>  
**96c:** R<sup>5'</sup> = H, R<sup>6'</sup> = H, R<sup>7'</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>8'</sup> = F  
**96d:** R<sup>5'</sup> = H, R<sup>6'</sup> = H, R<sup>7'</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>8'</sup> = Cl  
**96e:** R<sup>5'</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>6'</sup> = H, R<sup>7'</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>8'</sup> = H  
**96f:** R<sup>5'</sup> = H, R<sup>6'</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>7'</sup> = H, R<sup>8'</sup> = CH<sub>3</sub>  
**96g:** R<sup>5'</sup> = H, R<sup>6'</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>7'</sup> = Cl, R<sup>8'</sup> = H  
**96h:** R<sup>5'</sup> = H, R<sup>6'</sup> = H, R<sup>7'</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>8'</sup> = Br

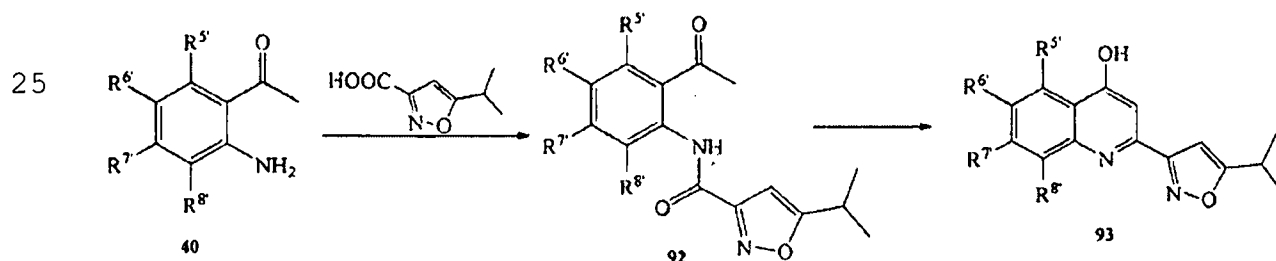
Las síntesis de los compuestos macrocíclicos **96** se  
ilustran con el compuesto **96d** como se muestra en el Esquema 18,  
donde R<sup>5'</sup>, R<sup>6'</sup>, R<sup>7'</sup>, y R<sup>8'</sup> en los compuestos **92** a **96** son los  
mismos que se definieron en los compuestos **56**. Los mismos  
30 procedimientos también son aplicables a los otros compuestos

96.

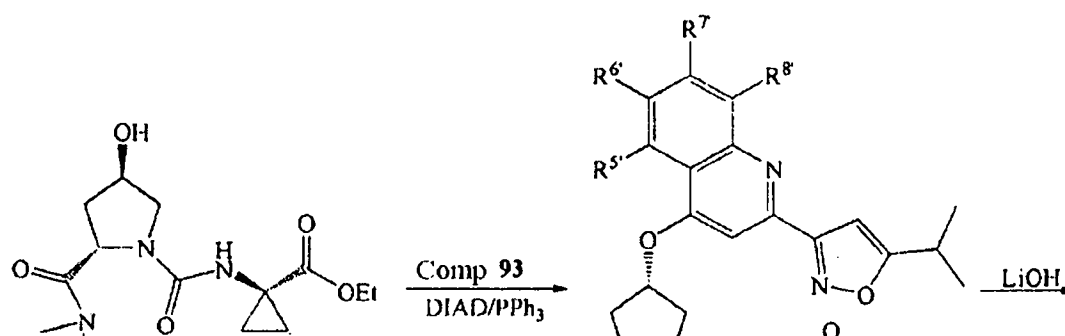
Etapa A: Preparación de N-(6-acetil-2-cloro-3-metoxifenil)-5-isopropilisoxazol-3-carboxamida **92d**. A una solución agitada de ácido 5-isopropilisoxazol-3-carboxílico (3.5 g, 22.6 mmol) en DCM (35 mL) se agregó DMF anhidro (unas cuantas gotas) y cloruro de oxalilo de (3.82 mL, 43.2 mmol) a 0°C bajo nitrógeno. Al final de la fuga de gas, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs y se evaporó. Se agregó dioxano (70 mL) bajo nitrógeno, seguido por una solución de 1-(2-amino-3-cloro-4-metoxi-fenil)-etanona **40d** (4.10 g, 20.6 mmol) en dioxano (15 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 hrs. Luego se agregó NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla se extrajo con EtOAc. Las sustancias orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se trituró en Et<sub>2</sub>O para producir el compuesto **92d** como un sólido café en 60% de rendimiento.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.47 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.76 (brs, 1H), 2.57 (s, 3H), 3.34-3.40 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 6.86 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H).

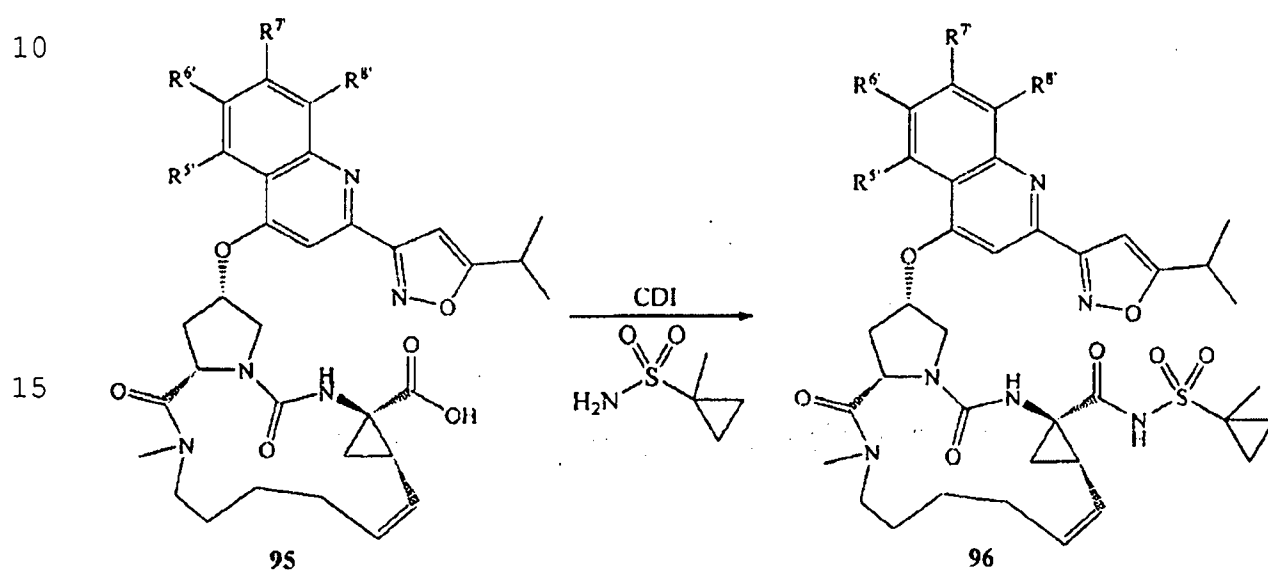
Esquema 18



30



5



Etapa B: Preparación de 8-cloro-2(5-isopropil-isoxazol-3-il)-7-metoxi-quinolin-4-ol **93d**. El compuesto **93d** se sintetizó a partir del compuesto **92d** como un sólido blanco en rendimiento cuantitativo, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **43a**.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.39 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 3.17-3.31 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 6.36 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 7.06 (d,  $J$  = 8.48 Hz, 1H), 8.28 (d,  $J$  = 8.48 Hz, 1H), 9.42 (s, 1H).

Etapa C: Preparación del éster etílico **94d** del ácido (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[8-cloro-7-metoxi-2-(5-isopropilisoxazol-3-il)quinolin-4-iloxij-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]octadec-7-en-4-carboxílico.

El

21

compuesto **94d** se sintetizó a partir de los compuestos **53** y **93d** como un sólido beige en 56% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **54c**.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>)  $m/z$  = 680 (MH<sup>+</sup>).

5        *Etapa D:* Preparación del ácido (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[8-cloro-7-metoxi-2-(5-isopropilisoxazol-3-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]-octadec-7-en-4-carboxílico **95d**. El compuesto **95d** se sintetizó a partir del compuesto **94d** como un sólido blanco en 10% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **55c**.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>)  $m/z$  = 652 (MH<sup>+</sup>).

15        *Etapa E:* Preparación de (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8-cloro-7-metoxi-2-(5-isopropilisoxazol-3-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]octadec-7-en-4-il]carbonil(1-metilciclopropil)sulfonamida **96d**. El compuesto **96d** se sintetizó a partir del compuesto **95d** como un sólido blanco en 16% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **56c**.

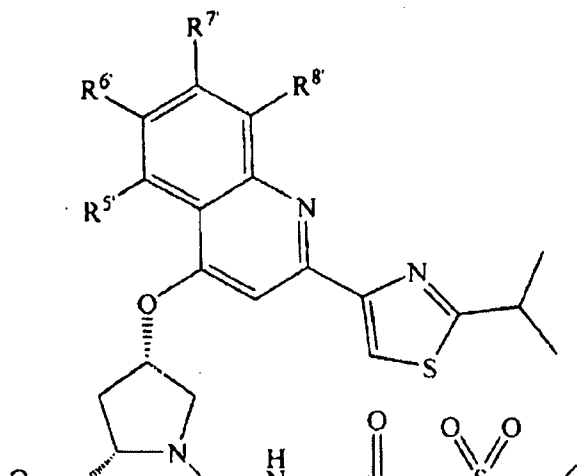
20        MS (ESI, EI<sup>+</sup>)  $m/z$  = 769 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 17

#### Preparación de Los Compuestos Macrocíclicos 101

25

30



5

10

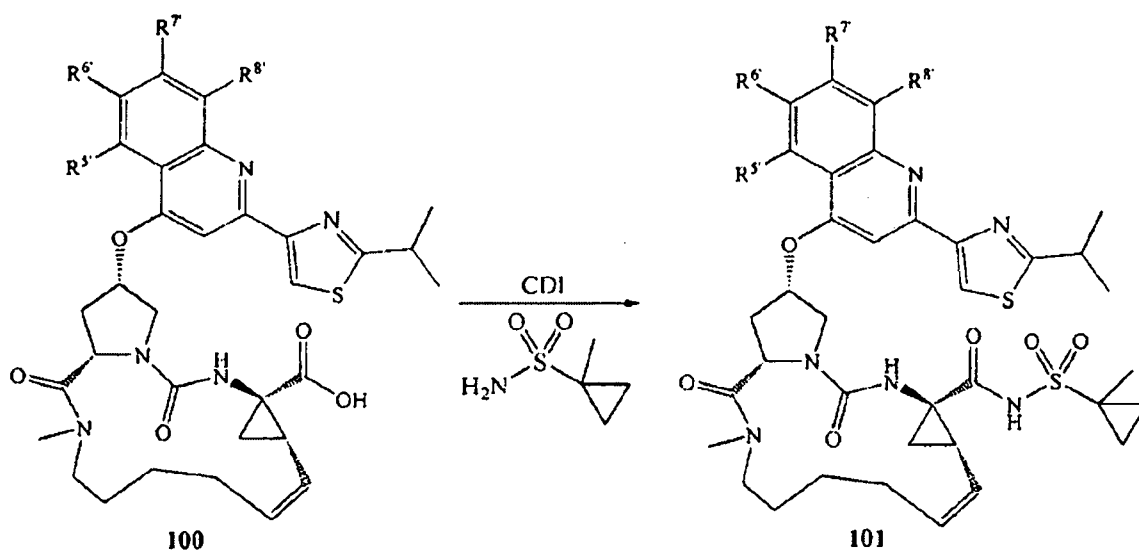
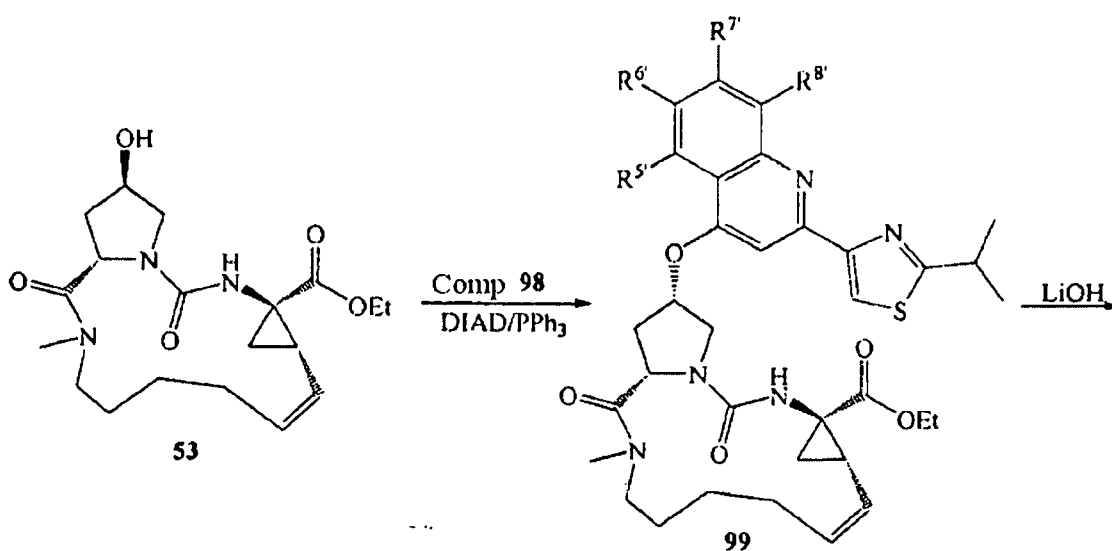
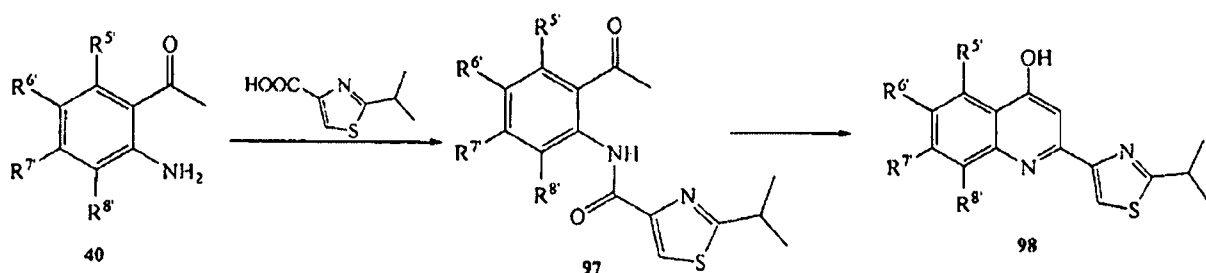
Las síntesis de los compuestos macrocíclicos **101** se ilustran con el compuesto **101d** como se muestra en el Esquema 19, donde R<sup>5'</sup>, R<sup>6'</sup>, R<sup>7'</sup>, y R<sup>8'</sup> en los compuestos **92** a **96** son los mismos que se definieron en los compuestos **56**. Los mismos procedimientos también son aplicables a los demás compuestos **101**.

*Etapas* A: Preparación de N-(6-acetil-2-cloro-3-metoxifenil)-2-isopropiltiazol-4-carboxamida **97d**. A una solución agitada de ácido 2-isopropil-1,3-tiazol-4-carboxílico (3.5 g, 20.4 mmol) en DCM (35 mL) se agregó cloruro de oxalilo de (3.46 mL, 40.9 mmol) con unas cuantas gotas de DMF anhidro a 0°C. Al final de la fuga de gas, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y luego se agitó durante 2 hrs. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se solubilizó en dioxano (70 mL). Una solución de 1-(2-amino-3-cloro-4-metoxi-fenil)-etanona **40d** (3.71 g, 18.6 mmol) en dioxano (15 mL) se agregó entonces lentamente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 hrs. se agregó NaHCO<sub>3</sub>. La

mezcla se extrajo con EtOAc, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se trituró en éter dietílico para producir el compuesto **97b** en 60% de rendimiento.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.47 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 3.34-3.41 (quint,  $J = 6.90$  Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 6.86 (d,  $J = 8.48$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 8.48$  Hz, 1H), 8.07 (s, 1H); MS (ESI,  $\text{EI}^-$ )  $m/z = 351$  ( $\text{MH}^-$ ).

Esquema 19



5        *Etapa B:* Preparación de 8-cloro-2-(2-isopropil-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinolin-4-ol **98d**. El compuesto **97d** (352 mg, 1 mmol) y terc-butóxido de potasio (236 mg, 2.1 mmol) en alcohol terc-butílico (10 mL) se agitaron en un recipiente sellado a 120°C durante 1 hr bajo radiaciones de microondas. La mezcla se  
10        vertió entonces en éter dietílico, se acidificó con HCl 2.5N a un pH de 5 y se extrajo con acetato de etilo, y se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto **98b** en 82% de rendimiento.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.49 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 3.38-3.45  
15        (quint, *J* = 6.90 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 6.70 (brs, 1H), 7.05 (d, *J* = 9.35 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H).

*Etapa C:* Preparación del éster etílico **99d** del ácido (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[8-cloro-7-metoxi-2-(2-isopropiltiazol-4-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-  
20        triazatriciclo[13.3.0.0]octadec-7-en-4-carboxílico. El compuesto **99d** se sintetizó a partir de los compuestos **53** y **98d** como un sólido blanco en 31% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **54c**.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>) *m/z* = 696 (MH<sup>+</sup>).

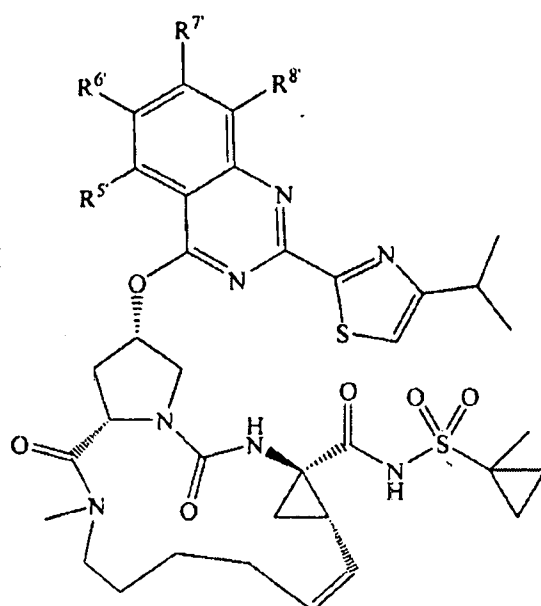
25        *Etapa D:* Preparación del ácido (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[8-cloro-7-metoxi-2-(2-isopropiltiazol-4-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]-octadec-7-en-4-carboxílico **100d**. El compuesto **100d** se sintetizó a partir del compuesto **99d** como un sólido blanco en 47% de rendimiento,  
30        siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto

**55c.**

MS (ESI, EI<sup>+</sup>)  $m/z$  = 668 (MH<sup>+</sup>).

Etapa E: Preparación de (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8-cloro-7-metoxi-2-(2-isopropiltiazol-4-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]octadec-7-en-4-il]carbonil(1-metilciclopropil)sulfonamida **101d**. El compuesto **101d** se sintetizó a partir del compuesto **100d** como un sólido blanco en 38% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **56c**.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>)  $m/z$  = 785 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 18**Preparación de los Compuestos Macrocíclicos **110**

- 110a:** R<sup>5</sup> = H, R<sup>6</sup> = H, R<sup>7</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>8</sup> = H  
**110b:** R<sup>5</sup> = H, R<sup>6</sup> = H, R<sup>7</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>8</sup> = CH<sub>3</sub>  
**110c:** R<sup>5</sup> = H, R<sup>6</sup> = H, R<sup>7</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>8</sup> = F  
**110d:** R<sup>5</sup> = H, R<sup>6</sup> = H, R<sup>7</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>8</sup> = Cl  
**110e:** R<sup>5</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup> = H, R<sup>7</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>8</sup> = H  
**110f:** R<sup>5</sup> = H, R<sup>6</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>7</sup> = H, R<sup>8</sup> = CH<sub>3</sub>  
**110g:** R<sup>5</sup> = H, R<sup>6</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>7</sup> = Cl, R<sup>8</sup> = H  
**110h:** R<sup>5</sup> = H, R<sup>6</sup> = H, R<sup>7</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>8</sup> = Br

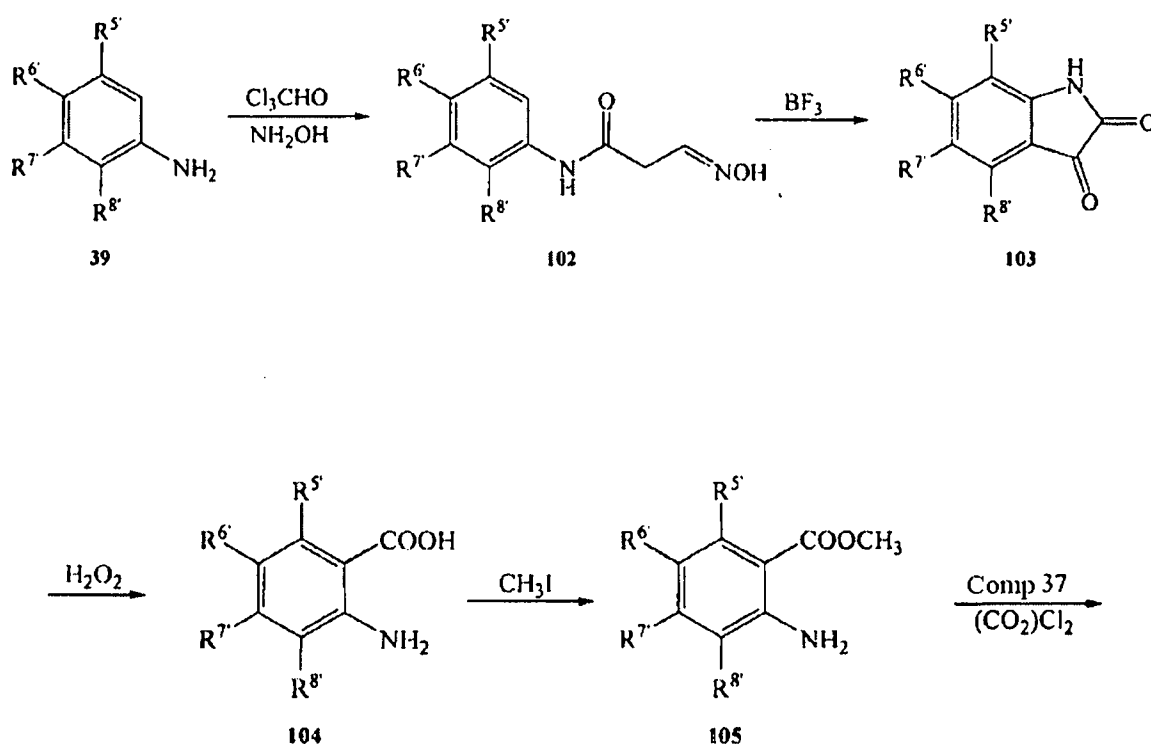
Las síntesis de los compuestos macrocíclicos **110** se ilustran con el compuesto **110d** como se muestra en los Esquemas 20 y 21 donde R<sup>5'</sup>, R<sup>6'</sup>, R<sup>7'</sup>, y R<sup>8'</sup> en los compuestos **102** a **110** son los mismos que se definieron en los compuestos **56**. Los mismos

procedimientos también son aplicables a los demás compuestos 110.

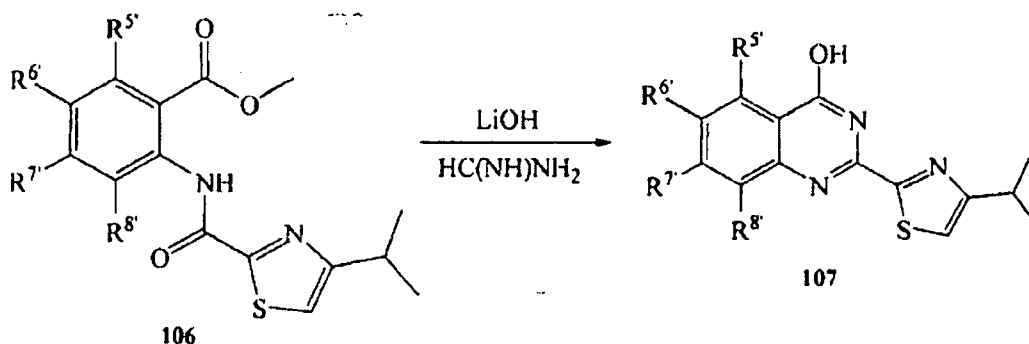
*Etapa A:* Preparación de *N*-(2-cloro-3-metoxifenil)-2-hidroxiimino-acetamida **102d**. A una solución agitada de sulfato de sodio (58.5 g, 412 mmol) en agua (100 mL) se agregó una solución de clorohidrato (9.36 g, 56.6 mmol) en agua (120 mL). Se agregó cloroanisidina **39d** (10 g, 51.5 mmol) seguido por HCl al 37% (20 mL). Se agregó entonces una solución de hidroxilamina (50% en agua, 4.7 mL, 154.5 mmol) en 50 mL y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 90 min. El sólido suspendido se filtró, y se lavó con agua y éter. Las sustancias orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto **102d** como un sólido café.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 3.86 (s, 3H), 6.98 (d, *J* = 8.07 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 8.07 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.07 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 12.43 (s, 1H).

Esquema 20



5



106

107

Etapa B: Preparación de 7-cloro-6-metoxi-1H-indol-2,3-diona **103d**. El compuesto **102d** (10.46 g, 45.74 mmol) se agregó en partes a  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  a  $40^\circ\text{C}$ . La mezcla se calentó entonces a  $90^\circ\text{C}$  durante 3hrs. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en hielo triturado y se extrajo con EtOAc. Las sustancias orgánicas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, se concentraron bajo presión reducida, y se purificaron por medio de cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc). El compuesto obtenido se recrystalizó a partir de EtOH para producir el compuesto **103d** como un sólido café en 63% de rendimiento.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  3.96 (s, 3H), 6.79 (d,  $J = 9.10$  Hz, 1H), 7.52 (d,  $J = 9.10$  Hz, 1H), 11.40 (s, 1H).

Etapa C: Preparación del ácido 2-amino-3-cloro-4-metoxibenzóico **104d**. Una suspensión del compuesto **103d** (6.03 g, 28.52 mmol), NaOH (1.25 g, 31.37 mmol), y NaCl (3.49 g, 59.89 mmol) en agua (60 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se enfrió con hielo. Se agregó  $\text{H}_2\text{O}_2$  gota a gota. La mezcla se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 20 min y a temperatura ambiente durante 3 hrs. La mezcla de reacción se apagó con AcOH glacial, se filtró, y se lavó con agua. El sólido obtenido se disolvió en DCM, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice (DCM/MeOH) para producir el

compuesto **104d** como un sólido naranja en 36% de rendimiento.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  3.85 (s, 3H), 6.41 (d,  $J$  = 9.05 Hz, 1H), 6.77 (brs, 2H), 7.74 (d,  $J$  = 9.05 Hz, 1H), 12.7 (brs, 1H).

*Etapa D:* Preparación del éster metílico **105d** del ácido 2-amino-3-cloro-4-metoxi benzoico. A una solución agitada del compuesto **104d** (1.9 g, 9.6 mmol) en DMF seco (25 mL) se agregó  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.32 g, 9.6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y se agregó yoduro de metilo (0.77 mL, 12.4 mmol). Después 2 hrs a temperatura ambiente, se agregó ácido cítrico acuoso al 5%. La mezcla se extrajo con EtOAc. Las sustancias orgánicas se lavaron con agua, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, se concentraron bajo presión reducida, y se purificaron por medio de cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc) para producir el compuesto **105d** como un sólido beige en 50% de rendimiento.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 3.79 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.23 (d,  $J$  = 9.03 Hz, 1H), 7.75 (d,  $J$  = 9.03 Hz, 1H).

*Etapa E:* Preparación 3-cloro-2-(4-isopropiltiazol-2-carboxamido)-4-metoxibenzoato de metilo **106d**. A una solución agitada del compuesto **37** (758 mg, 4.28 mmol) en DCM seco se agregó cloruro de oxalilo (720  $\mu\text{L}$ , 8.56 mmol) y unas cuantas gotas de DMF a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 2 hrs. La mezcla se filtró, se concentró bajo presión reducida, y se disolvió en dioxano (3 mL). El compuesto **105d** (770 mg, 3.56 mmol) en dioxano (6 mL) se agregó entonces. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 hrs. El solvente se evaporó. Se agregó agua a la mezcla. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. Las sustancias orgánicas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, se concentraron bajo presión

reducida, y se purificaron por medio de cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc) para producir el compuesto **106d** como un sólido amarillo pálido en 92% de rendimiento.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.19 (d, *J* = 6.63 Hz, 6H), 3.09-3.16 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 6.82 (d, *J* = 9.02 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 9.02 Hz, 1H), 9.97 (s, 1H).

*Etapa F:* Preparación de 8-cloro-2-(4-isopropil-tiazol-2-il)-7-metoxi-quinazolin-4-ol **107d**. A una solución agitada del compuesto **106d** (1.32 g, 3.58 mmol) en EtOH/H<sub>2</sub>O (1/1, 10 mL) se agregó LiOH (10.3 mg, 4.29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 2 hrs. Se agregó una solución acuosa de ácido cítrico (5%) y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las sustancias orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se agitó con formamidina (26 mL) a 150°C durante 4 hrs, y la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se vertió en agua, y se extrajo con DCM. Las sustancias orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida, y se purificaron por medio de cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc) para producir el compuesto **107d** como un sólido beige en 58% de rendimiento.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 1.32 (d, *J* = 6.71 Hz, 6H), 3.09-3.15 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 7.42 (d, *J* = 9.03 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 9.03 Hz, 1H), 12.42 (s, 1H).

*Etapa G:* Preparación del éster etílico **108d** del ácido (Z)-(4*R*,6*S*,15*S*,17*S*)-17-[8-cloro-7-metoxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)quinazolin-4-iloxi]-13-*N*-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]octadec-7-en-4-carboxílico. El compuesto **108d** se sintetizó a partir de los compuestos **53** y

220

**107d** como un aceite amarillo en 16% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **54c**.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>)  $m/z$  = 697 (MH<sup>+</sup>).

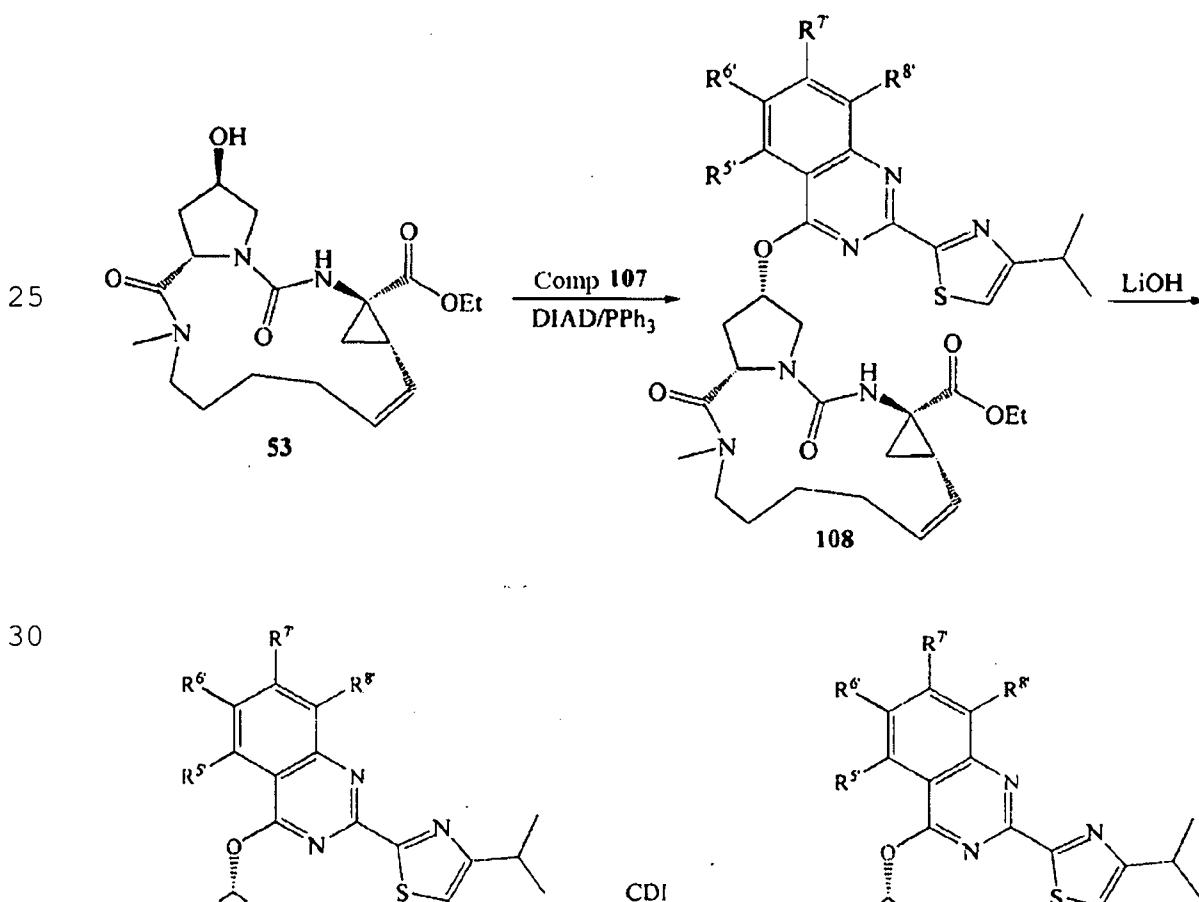
*Etapa H:* Preparación del ácido (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[8-cloro-7-metoxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)quinazolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]-octadec-7-en-4-carboxílico **109d**. El compuesto **109d** se sintetizó a partir del compuesto **108d** como un sólido blanco en 16% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **55c**.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>)  $m/z$  = 669 (MH<sup>+</sup>).

*Etapa I:* Preparación de (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8-cloro-7-metoxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)quinazolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]octadec-7-en-4-il]carbonil(1-metilciclopropil)sulfonamida **110d**. El compuesto **110d** se sintetizó a partir del compuesto **109d** como un sólido blanco en 16% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **56c**.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>)  $m/z$  = 786 (MH<sup>+</sup>).

Esquema 21



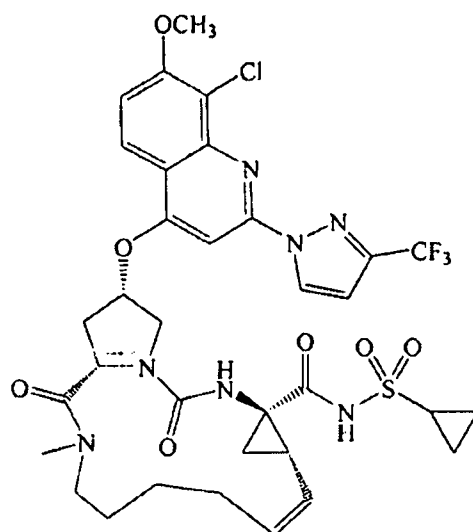
5

**Ejemplo 19**

10

**Preparación del Compuesto Macrocíclico 91e**

15



20

**91e**

La síntesis de compuesto macrocíclico **91e** se ilustra en el Esquema 22.

*Etapas A:* Preparación de 2-metil-4-(8-cloro-7-metoxi-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)quinolin-4-iloxi)-pirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2S,4R)-1-terc-butilo **112**. El compuesto **112** se sintetizó a partir del éster metílico **111** de N-Boc-trans-4-hidroxil-1-prolina y el compuesto **88a** como una espuma beige en 90% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **54c**.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>) m/z = 571 (MH<sup>+</sup>).

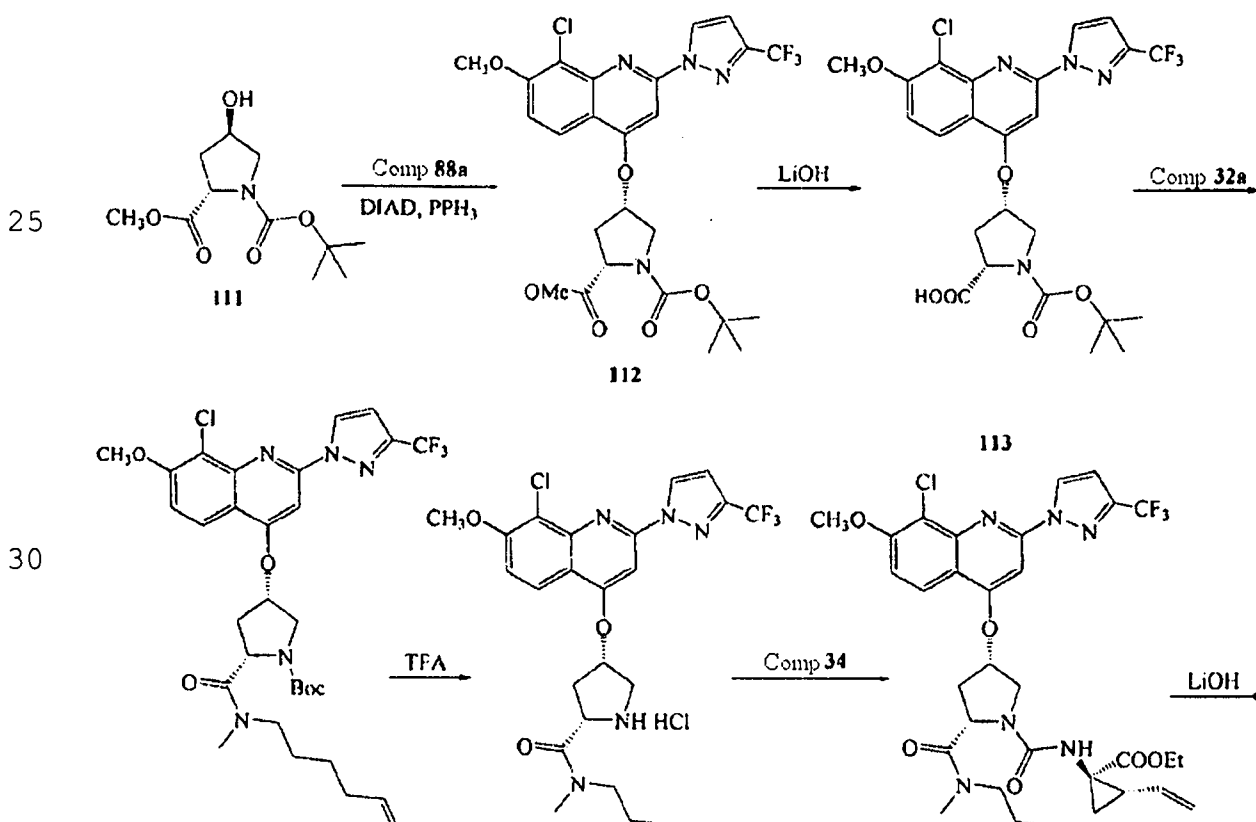
Etapa B: Preparación del ácido (2*S*,4*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(8-cloro-7-metoxi-2-(3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)quinolin-4-iloxi)pirrolidin-2-carboxílico **113**. A una solución agitada del compuesto **112** (650 mg, 1.13 mmol) en THF (12 mL) se agregó LiOH (82 mg, 3.41 mmol) y agua. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 hrs y se acidificó con HCl 1*N* a pH de 5-6. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las sustancias orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto **113** como un sólido rosa en 95% de rendimiento.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>)  $m/z$  = 558 (MH<sup>+</sup>).

Etapa C: Preparación de 4-(8-cloro-7-metoxi-2-(3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)quinolin-4-iloxi)-2-(hex-5-enil(metil)carbamoil)-pirrolidin-1-carboxilato de (2*S*,4*R*)-*terc*-butilo **114**. El compuesto **114** se sintetizó a partir de los compuestos **32a** y **113** como una espuma blanca en 87% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **48**.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>)  $m/z$  = 653 (MH<sup>+</sup>).

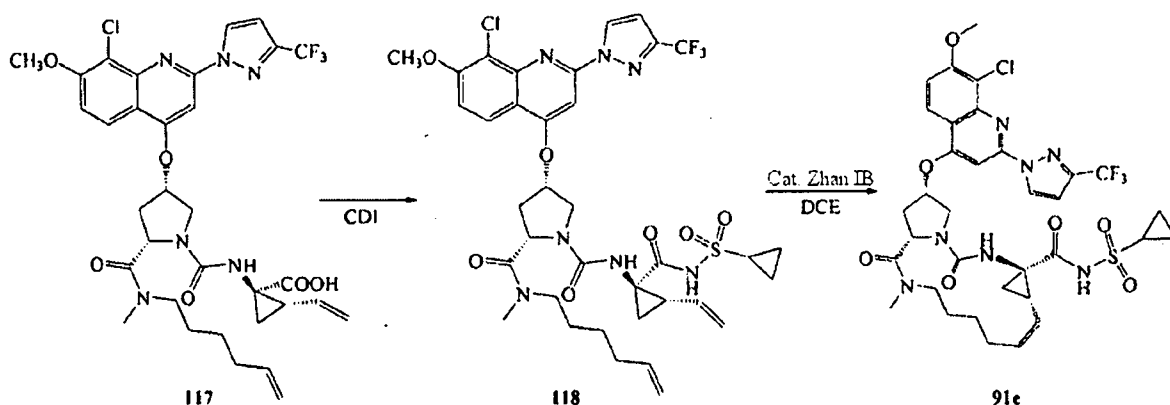
Esquema 22



1223

5

10



*Etapa D:* Preparación de (2*S*,4*S*)-4-(8-cloro-7-metoxi-2-(3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)quinolin-4-iloxi)-*N*-(hex-5-enil)-*N*-metilpirrolidin-2-carboxamida **115**. El compuesto **115** se sintetizó a partir del compuesto **114** como un sólido blanco en rendimiento cuantitativo, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **82**.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>)  $m/z$  = 553 (MH<sup>+</sup>).

*Etapa E:* Preparación de 1-((2*S*,4*S*)-4-(8-cloro-7-metoxi-2-(3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)quinolin-4-iloxi)-2-(hex-5-enil(metil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxamido)-2-vinilciclopropanocarboxilato de (1*R*,2*S*)-etilo **116**. El compuesto **116** se sintetizó a partir de los compuestos **33** y **115** como un sólido blanco en 75% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **50**.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>)  $m/z$  = 734 (MH<sup>+</sup>).

*Etapa F:* Preparación del ácido (1*R*,2*S*)-1-((2*S*,4*S*)-4-(8-cloro-7-metoxi-2-(3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-quinolin-4-iloxi)-2-(hex-5-enil(metil)carbamoil)-pirrolidin-1-

224

carboxamido)-2-vinilciclopropanocarboxílico **117**. El compuesto **117** se sintetizó a partir del compuesto **116** como un sólido blanco en 60% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **55c**.

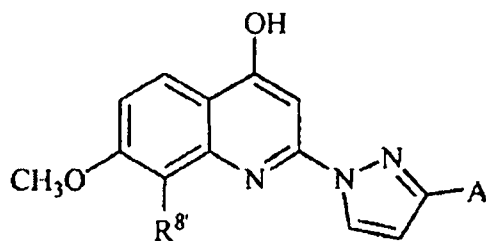
5 MS (ESI, EI<sup>+</sup>)  $m/z$  = 706 (MH<sup>+</sup>).

*Etapa G:* Preparación de (2*S*,4*S*)-4-(8-cloro-7-metoxi-2-(3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)quinolin-4-iloxi)-*N*1-((1*R*,2*S*)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-vinilciclopropil)-*N*2-(hex-5-enil)-*N*2-metilpirrolidin-1,2-dicarboxamida **118**. El compuesto **118** se sintetizó a partir del compuesto **117** y ciclopropilamina como un sólido blanco en 40% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **56c**.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>)  $m/z$  = 809 (MH<sup>+</sup>).

*Etapa H:* Preparación de (Z)-(4*R*,6*S*,15*S*,17*S*)-[17-[8-cloro-7-metoxi-2-(3-trifluorometil-1*H*-pirazol-1-il)quinolin-4-iloxi]-13-*N*-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo-[13.3.0.0]octadec-7-en-4-il]carbonil(ciclopropil)sulfonamida **91e**. A una solución agitada del compuesto **118** (55 mg, 0.07 mmol) en DCE desgasificado (68 ml) a 40°C se agregó catalizador Zhan IB (1 mg, 2% mol). Después la mezcla de reacción se agitó durante 1 hr a 40°C, se agregó un segundo lote de catalizador Zhan IB (0.5 mg). Después la mezcla de reacción se agitó durante 1 hr a 60°C, se agregó un tercer lote de catalizador Zhan IB (0.5 mg). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 16 hrs. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc) para producir el compuesto **91e** como un sólido beige en 40% de rendimiento.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>)  $m/z$  = 780 (MH<sup>+</sup>)

Ejemplo 20Preparación de Quinolininas 88 Sustituidas

88a:  $R^{8'} = CH_3$ ,  $A = CF_3$

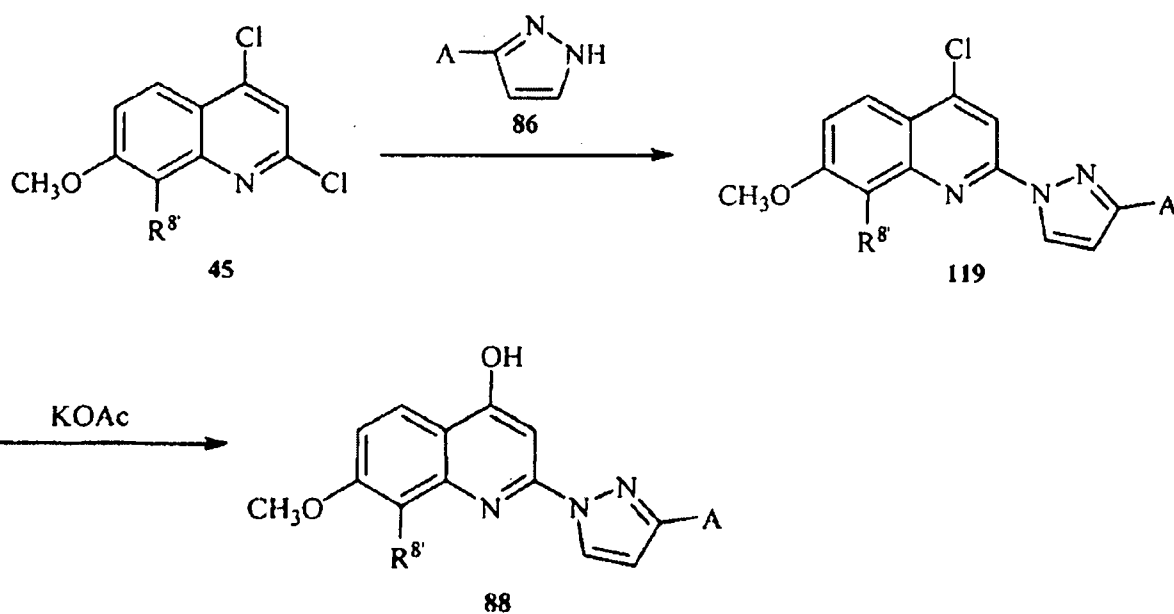
88b:  $R^{8'} = Cl$ ,  $A = CF_3$

88c:  $R^{8'} = Cl$ ,  $A = iPr$

88d:  $R^{8'} = CH_3$ ,  $A = iPr$

Las síntesis de quinolininas sustituidas se ilustran en el Esquema 23 donde  $R^{8'}$  y A en el compuesto **119** son los mismos que se definieron en el compuesto **88**.

Esquema 23



25 Etapa A: Síntesis de 4,8-dicloro-7-metoxi-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)quinolina **119b**. Una mezcla del compuesto **45d** (5 g, 19 mmol) y 3-trifluorometilpirazol **86a** (7.76 g, 57 mmol) se calentó a 120°C durante 4-6 hrs y la reacción se siguió por LCMS y TLC. La mezcla de reacción se

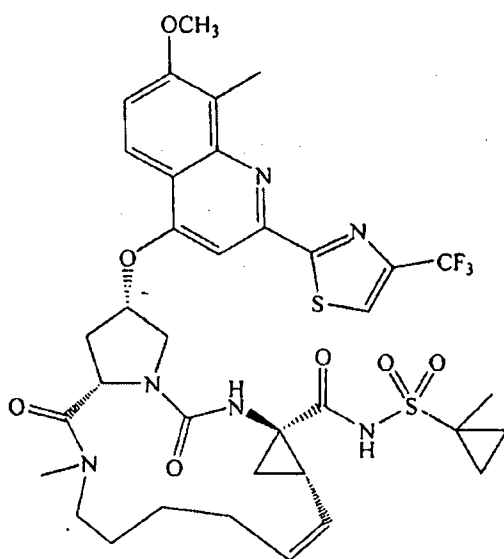
30 purificó mediante columna de gel de sílice (el mono y dipirazol

se separaron) utilizando DCM y heptano como una fase móvil para producir el compuesto **119b** (3.5 g) en 51% de rendimiento.

*Etap* *B*: Síntesis de 8-cloro-7-metoxi-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)quinolin-4-ol **88b**. A una solución del compuesto **119b** (250 mg) en DMSO (2.5 mL) se agregó CH<sub>3</sub>COOK (3 eq.), agua (2 eq.). La mezcla de reacción se calentó a 140°C durante 4 hrs. Después se enfrió a RT, se agregó agua (1 mL) a la mezcla de reacción lentamente bajo agitación. El sólido se filtró y se lavó con agua para producir el compuesto **88b** en >80% de rendimiento. En una reacción separada, cuando se utilizaron 5 eq. de CH<sub>3</sub>COOK, la reacción se completó en 1 hr.

### Ejemplo 21

#### Preparación del Compuesto Macrocíclico **68b**

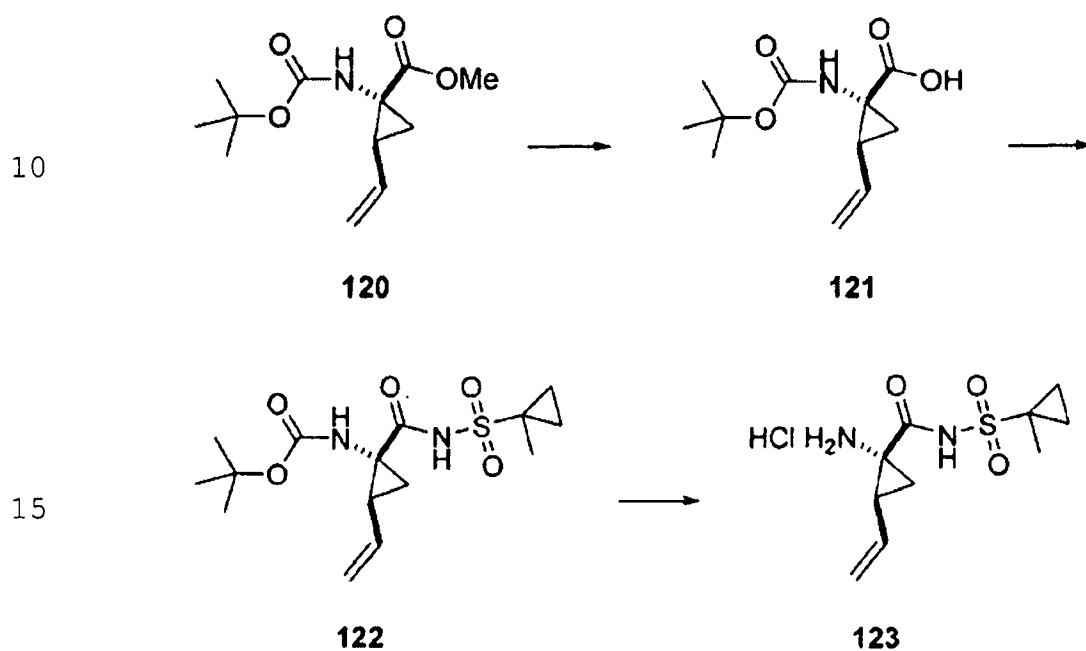


La síntesis del compuesto macrocíclico **68b** se ilustra en los Esquemas 24 y 25.

*Etap* *A*: Síntesis del ácido (1*R*,2*S*)-1-(terc-butoxicarbonilamino)-2-vinilciclopropanocarboxílico **121**. El compuesto **120** (51 g) se disolvió en THF (170 mL) a temperatura ambiente. Se agregó hidróxido de sodio en agua (1.47 eq. en 170 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 hrs, se calentó a 50°C durante 1.5 hrs, y luego se

enfrió antes de neutralizarse con HCl 5M. Después de neutralizarse con HCl 5M, la mezcla de reacción se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró bajo vacío para producir el compuesto **121** (47.7 g) como un aceite amarillo espeso en 99% de rendimiento.

Esquema 24



Etapa B: Síntesis del (1R,2S)-1-(1-metilciclopropilsulfonil-carbamoyl)-2-vinilciclopropilcarbamato de *tert*-butilo **122**. El compuesto **121** (104.6 g) se disolvió en THF (1.0 L) a temperatura ambiente bajo argón. Se agregó CDI (1.5 eq.) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 20 min. Después la mezcla de reacción se enfrió a 4-6°C, se agregó sulfonamida (1.5 eq.), seguido por la adición de DBU (2 eq.). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 64 hrs, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se neutralizó con HCl 1M, y se lavó con salmuera saturada a un pH de 7. Las sustancias orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar un sólido blanquecino en 106.4 g. La cristalización a partir de metanol/agua dio el compuesto **122**

20

25

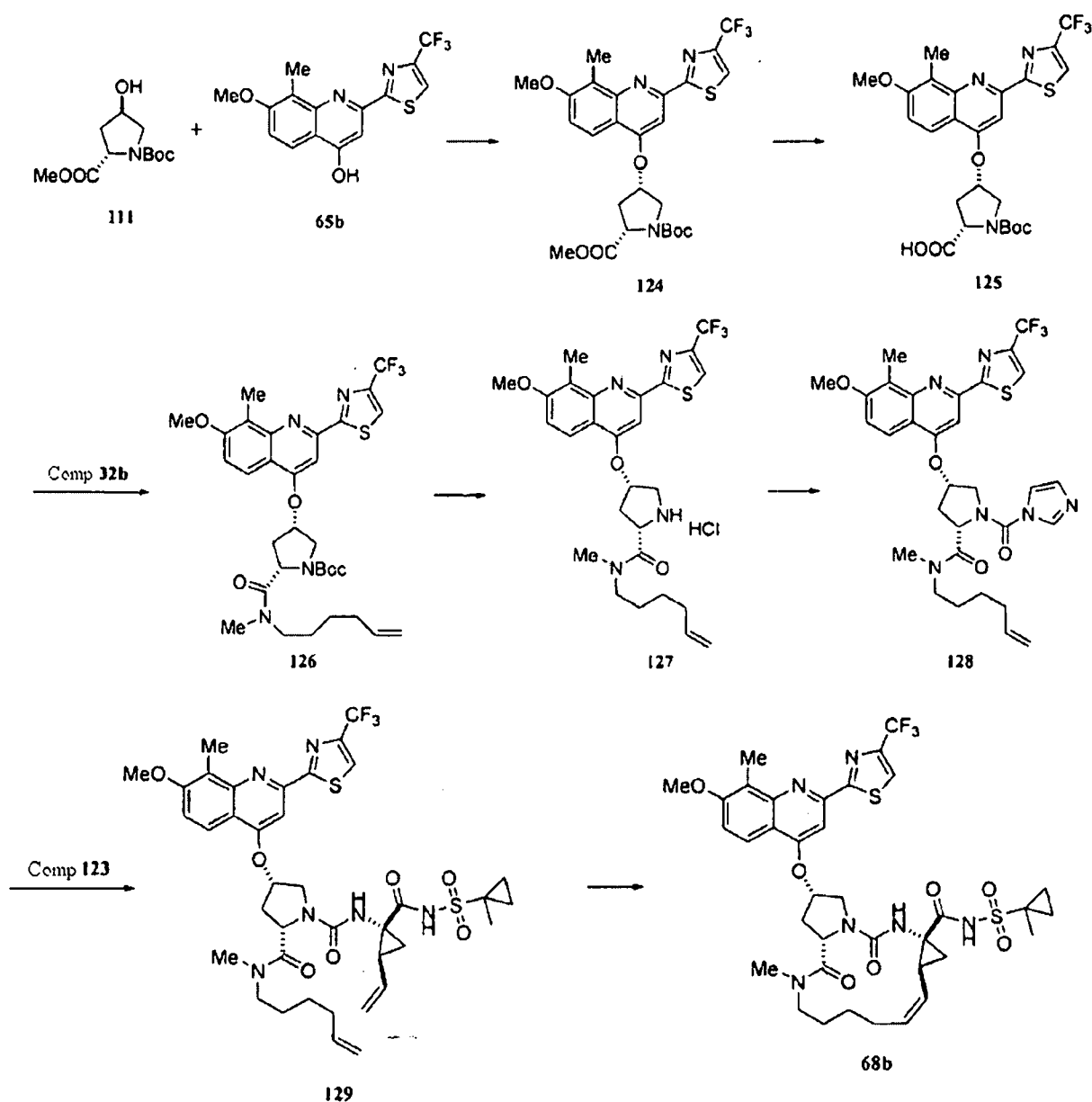
30

(91 g) como un sólido blanco en 77% de rendimiento.

*Etapla C:* Síntesis del clorhidrato de (1*R*,2*S*)-1-amino-*N*-(1-metilciclopropilsulfonil)-2-vinilciclopropanocarboxamida **123**.

El compuesto **122** (51.5 g) se suspendió en metanol (150 mL). Una solución de cloruro de acetilo (3 eq.) en metanol se agregó a la suspensión. La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 3 hrs. La mezcla de reacción se concentró a 45-50°C y se co-evaporó con DCM para proporcionar el compuesto **123** (42.4 g) como un polvo blanco en 102% de rendimiento debido al DCM.

Esquema 25



*Etapla D:* Síntesis de 2-metil-4-(7-metoxi-8-metil-2-(4-

(trifluorometil)thiazol-2-il)quinolin-4-iloxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2*S*,4*S*)-1-terc-butilo **124**. La trifenilfosfina (1.5 eq.) se disolvió en 180 mL de tetrahidrofurano bajo argón. La solución se enfrió a 0-5°C. Se agregó lentamente DIAD (1.5 eq.) durante un período de 15-20 min. El compuesto **65b** (20 g, 1 eq.) se agregó durante 5-10 min a la temperatura de 0-5°C. El compuesto **111** (17.6 g, 1.2 eq.) se agregó, y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Una hora después, la mezcla de reacción se concentró bajo vacío a 40-45°C y la sustancia cruda se trituró con MeOH, TBME, y heptano para producir el compuesto **124** (22.24 g) como un polvo blanco en 67% de rendimiento y 98.7% de pureza.

MS:  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 568.27 [M+H]<sup>+</sup>, 100%;  $m/z$  (ESI<sup>-</sup>) = 626.50 [M+OAc]<sup>-</sup>, 100%.

15        *Etapas E.*        Síntesis del ácido (2*S*,4*S*)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(7-metoxi-8-metil-2-(4-(trifluorometil)-thiazol-2-il)quinolin-4-iloxi)pirrolidin-2-carboxílico **125**. El compuesto **124** (22.24 g) se disolvió en THF (66 mL) a temperatura ambiente. Se agregó agua (66 mL), seguido por hidróxido de litio (5 eq.) en una porción. La mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 3 hrs, se enfrió, se acidificó con HCl 5M, y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró bajo vacío para proporcionar el compuesto **125** (21.33 g) como un polvo blancuzco en 92% de rendimiento (7.5 p% de THF) y 99% de pureza.

MS:  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 554.24 [M+H]<sup>+</sup>, 100%;  $m/z$  (ESI<sup>-</sup>) = 552.37 [M-H]<sup>-</sup>, 100%.

30        *Etapas F:* Síntesis del 2-(hex-5-enil(metil)carbamoil)-4-(7-metoxi-8-metil-2-(4-(trifluorometil)thiazol-2-il)quinolin-4-iloxi)pirrolidin-1-carboxilato de (2*S*,4*S*)-terc-butilo **126**. El

compuesto **125** (21.33 g) se disolvió en DMF anhidro (48 mL) a temperatura ambiente. Se agregó tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (1.25 eq.) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 5 10 min. El compuesto **32b** (1.1 eq.) se agregó y la mezcla de reacción se agitó durante 10-15 min adicionales. Después de enfriarse a 5°C, se agregó diisopropiletilamina (3 eq.). Después de calentarse a temperatura ambiente durante 1 hr, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con 10 salmuera y cloruro de amonio, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró bajo vacío para proporcionar la sustancia cruda **126** (22.09 g) como una espuma naranja. El producto crudo se cristalizó a partir de acetato de etilo y heptano para proporcionar el compuesto **126** (20.8 g) como un polvo blancuzco 15 en 90% de rendimiento y 99% de pureza.

MS:  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 649.43 [M+H]<sup>+</sup>, 100%;  $m/z$  (ESI<sup>-</sup>) = 707.57 [M+OAc]<sup>-</sup>, 100%.

*Etapas G: Síntesis de (2*S*,4*S*)-N-(hex-5-enil)-4-(7-metoxi-8-metil-2-(4-(trifluorometil)thiazol-2-il)quinolin-4-iloxi)-N-* 20 *metilpirrolidin-2-carboxamida 127*. El compuesto **126** (19.92 g) se suspendió en metanol anhidro (120 mL) bajo argón a temperatura ambiente. Por separado se agregó cloruro de acetilo (3 eq.) a metanol anhidro (60 mL) a 10-20°C. Esta solución se agregó a la solución del compuesto **126** a 5°C. La mezcla de 25 reacción se calentó a 40°C durante 3-4 hrs. Después del completamiento de la reacción, la mezcla de reacción se concentró bajo vacío y luego se co-evaporó con 200 mL de diclorometano anhidro. El producto entonces se secó en un horno a vacío a 40-45°C. El compuesto **127** (18.35 g) se recuperó como 30 una espuma amarilla en rendimiento cuantitativo y 100% de

pureza (HPLC).

MS:  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 549.31 [M+H]<sup>+</sup>, 100%;  $m/z$  (ESI<sup>-</sup>) = 607.50 [M+OAc]<sup>-</sup>, 100%.

Etapa H: Síntesis de la (2S,4S)-N-(hex-5-enil)-1-(1H-imidazol-1-carbonil)-4-(7-metoxi-8-metil-2-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)quinolin-4-iloxi)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida **128**. El compuesto **127** (18.35 g) se disolvió en diclorometano anhidro (37 mL) bajo argón. Se agregó 1,1'-carbonildiimidazol (2 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 40 min. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró bajo vacío. El compuesto **128** (19.39 g) se recuperó como una espuma amarilla pálida en 99% de rendimiento en dos etapas y en 98% de pureza (HPLC).

MS:  $m/z$  (ESI<sup>-</sup>): 701.63 [M+OAc]<sup>-</sup>, 100%.

Etapa I: Síntesis de (2S,4S)-N<sup>2</sup>-(hex-5-enil)-4-(7-metoxi-8-metil-2-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)quinolin-4-iloxi)-N<sup>2</sup>-metil-N<sup>1</sup>-((1R,2S)-1-(1-metilciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-vinilciclopropil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida **129**. Los compuestos **128** (18.89 g) y **123** se mezclaron a temperatura ambiente en acetonitrilo anhidro (76 mL) y se calentaron a 65°C hasta que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró entonces bajo vacío para producir una primera espuma naranja (36.21 g). La primera espuma se disolvió en DCM y se lavó repetidamente con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró bajo vacío para proporcionar una segunda espuma naranja (25.08 g). El compuesto **129** (12.2 g) se cristalizó a partir de una solución de la segunda espuma naranja en DCM, acetato de etilo, y heptano como un sólido blanco en 50.8% de rendimiento y 98% de pureza.

MS:  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 819.54 [M+H]<sup>+</sup>, 100%;  $m/z$  (ESI<sup>-</sup>) = 817.60 [M-H]<sup>-</sup>, 100%.

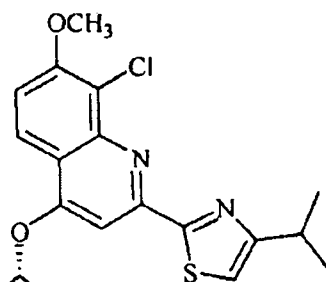
*Etapa J:* Síntesis de ((Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[7-metoxi-8-metil-2-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-quinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triaza-triciclo[13.3.0.0\*4,6\*]-octadec-7-en-4-carbonil)-amida del ácido 1-metil-ciclopropansulfónico **68b**. El compuesto **129** (3.91 g) se disolvió en dicloroetano (980 mL) bajo Ar a temperatura ambiente. La solución se desgasificó con argón y luego se calentó a 73-77°C. Se agregó lentamente catalizador Zhan IB (1%) en dicloroetano a la solución de reacción. A 25 min, se agregó otro 1% del catalizador en DCE. En total, se agregó 8% del catalizador durante 4 hrs y 20 min. La mezcla de reacción se trató con ácido 2-mercaptonicotínico ("MNA") (1 g). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró bajo vacío a ~100 mL, y luego se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso 0.5M. A la fase orgánica separada se agregó MNA (1 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 55-65 min. La mezcla se lavó dos veces con NaHCO<sub>3</sub> acuoso 0.5M, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se filtró. Se agregó carbón vegetal (11 g) a la solución orgánica y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 hrs. La mezcla se concentró bajo vacío a ~10-15 mL y se filtró a través de un tapón de sílice. El sólido crudo se trituro en metanol caliente para proporcionar el compuesto **68b** (1.1 g) como un sólido blancuzco en 30% de rendimiento y 98% de pureza.

MS:  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 791.47 [M+H]<sup>+</sup>, 100%;  $m/z$  (ESI<sup>-</sup>) = 789.57 [M-H]<sup>-</sup>, 100%.

### Ejemplo 22

#### Preparación del Compuesto Macrocíclico **62d**

30



5

La síntesis del compuesto macrocíclico **62d** se ilustra en los Esquemas 26 y 27.

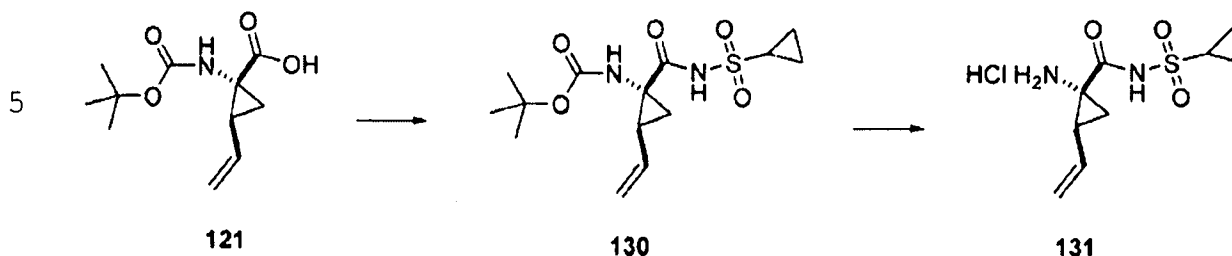
*Etapa A:* Síntesis del (1*R*,2*S*)-1-(ciclopropilsulfonil-carbamoyl)-2-vinilciclopropilcarbamato de *terc*-butilo **130**. El compuesto **121** (47.75 g) se disolvió en THF (480 mL) a temperatura ambiente. Se agregó CDI (1.3 eq.) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 30 min. Después la mezcla de reacción se enfrió a 20°C, se agregó sulfonamida (1.5 eq.), seguido por la adición de DBU (2 eq.). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 15 hrs, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se neutralizó con HCl 5M, y se lavó con salmuera saturada a un pH de 7. Las sustancias orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar un sólido blancuzco en 65 g. La cristalización a partir de metanol/agua dio el compuesto **130** (60.17 g) como un sólido blanco en 87% de rendimiento.

*Etapa B:* Síntesis de clorhidrato de (1*R*,2*S*)-1-amino-*N*-(ciclopropilsulfonil)-2-vinilciclopropanocarboxamida **131**. El compuesto **130** (1 g) se suspendió en metanol (2.5 mL). Una solución de cloruro de acetilo (3 eq.) en metanol se agregó a la suspensión. La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 3 hrs. La mezcla de reacción se concentró a 45-50°C y se co-

234

evaporó con DCM para proporcionar el compuesto **131** (833 mg) como una espuma blanca en 103% de rendimiento debido al DCM.

Esquema 26



Etapa C: Síntesis del 2-metil 4-(8-cloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2*S*,4*S*)-1-terc-butilo **132**. La trifenilfosfina (1.5 eq.) se disolvió en 250 mL de tetrahidrofurano bajo argón. La solución se enfrió a 0-5°C. Se agregó DIAD (1.5 eq.) lentamente durante un período de 15-20 min. El compuesto **56d** (25 g, 1 eq.) se agregó durante 5-10 min a la temperatura de 0-5°C. El compuesto **111** (22.48 g, 1.2 eq.) se agregó, y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Tres horas después, la mezcla de reacción se concentró bajo vacío a 40-45°C y la sustancia cruda se trituró con MeOH, TBME, y heptano para producir el compuesto **132** (30 g) como un polvo blanco en 70% de rendimiento y 98.7% de pureza.

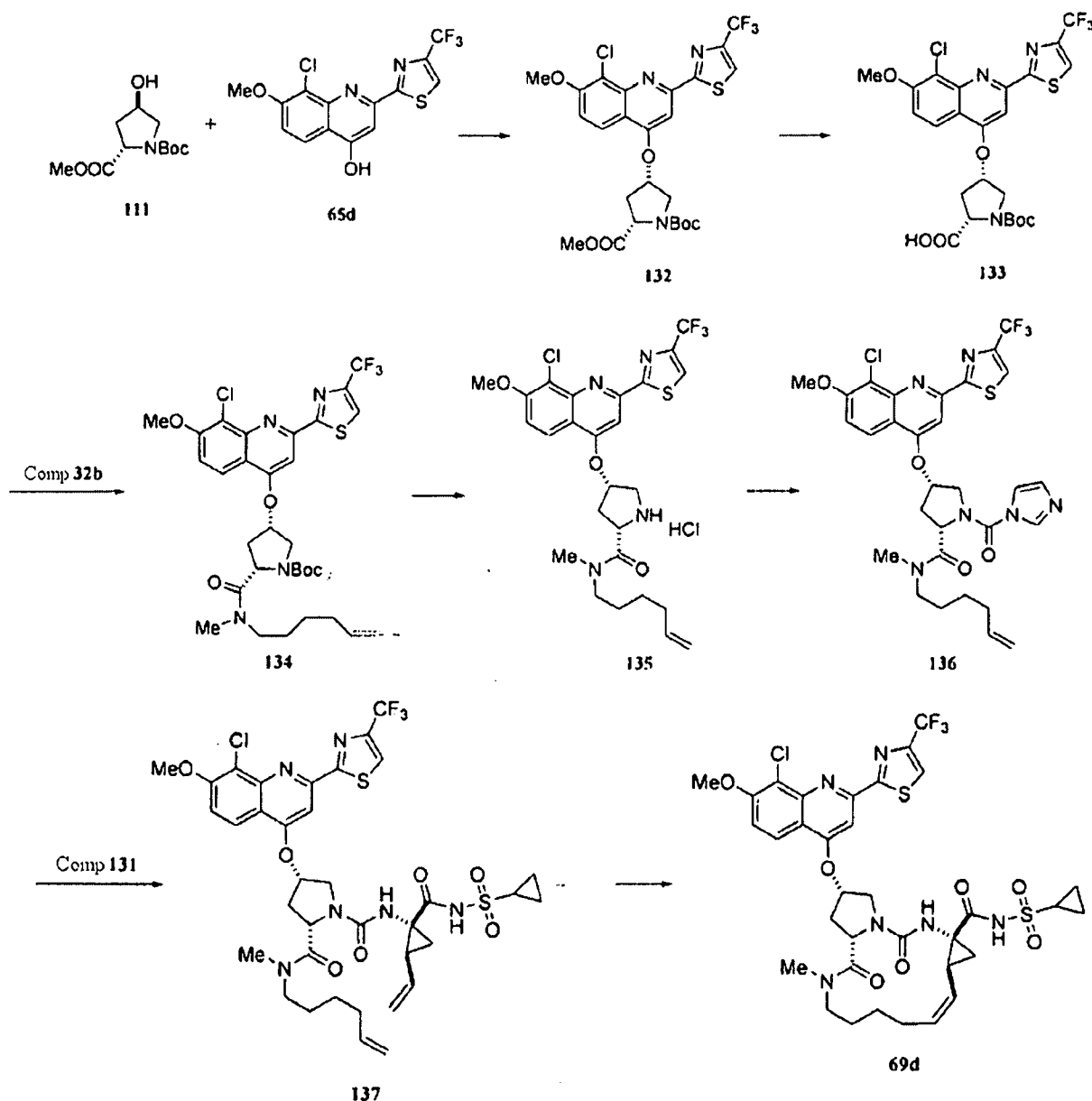
MS:  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 562.35 [M+H]<sup>+</sup>, 100%, 564.31, [M+H]<sup>+</sup>, 35%;  $m/z$  (ESI<sup>-</sup>) = 620.55 [M+OAc]<sup>-</sup>, 100%, 622.55 [M+OAc]<sup>-</sup>, 35%.

Etapa D. Síntesis del ácido (2*S*,4*S*)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(8-cloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi)-pirrolidin-2-carboxílico **133**. El compuesto **132** (20 g) se disolvió en THF (66 mL) a temperatura ambiente. Se agregó agua (66 mL), seguido por hidróxido de litio (5 eq.) en una porción. La mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 3 hrs, se enfrió, se acidificó con 5M HCl, y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró bajo vacío para proporcionar el compuesto **133** (20.57 g) como una espuma amarilla en 99%

de rendimiento y 96-97% de pureza.

MS:  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 548.37 [M+H]<sup>+</sup>, 100%, 550.33, [M+H]<sup>+</sup>, 35%;  $m/z$  (ESI<sup>-</sup>) = 546.49 [M-H]<sup>-</sup>, 100%, 548.52 [M-H]<sup>-</sup>, 35%.

Esquema 27



*Etapas E:* Síntesis del 4-(8-cloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi)-2-(hex-5-enil(metil)carbamoil)-pirrolidin-1-carboxilato de (2*S*,4*S*)-terc-butilo **134**. El compuesto **133** (20.5 g) se disolvió en DMF anhidro (48 mL) a temperatura ambiente. Se agregó tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (1.25 eq.) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. El compuesto **32b** (1.1 eq.) se agregó y la mezcla de

reacción se agitó durante 10-15 min adicionales. Después de enfriarse a 5°C, se agregó diisopropiletilamina (3 eq.). Después de calentarse a temperatura ambiente durante 1 hr, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera y cloruro de amonio, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró bajo vacío para proporcionar la sustancia cruda **134** (22.09 g) como una espuma naranja. El producto crudo se cristalizó a partir de acetato de etilo y heptano para proporcionar el compuesto **134** (20.55 g) como un polvo blanco en 92% de rendimiento y 98% de pureza.

MS:  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 643.48 [M+H]<sup>+</sup>, 100%, 645.48, [M+H]<sup>+</sup>, 35%;  $m/z$  (ESI<sup>-</sup>) = 701.74 [M+OAc]<sup>-</sup>, 100%, 703.71 [M+OAc]<sup>-</sup>, 35%.

*Etapas F:* Síntesis del clorhidrato de (2*S*,4*S*)-4-(8-cloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi)-N-(hex-5-enil)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida **135**. El compuesto **134** (20.37 g) se suspendió en metanol anhidro (120 mL) bajo argón a temperatura ambiente. Por separado se agregó cloruro de acetilo (3 eq.) a metanol anhidro (70 mL) a 10-20°C. Esta solución se agregó a la solución del compuesto **134** a 5°C. La mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 3-4 hrs. Después del completamiento de la reacción, la mezcla de reacción se concentró bajo vacío y luego se co-evaporó con 100 mL de diclorometano anhidro. El producto se secó entonces en un horno a vacío a 40-45°C. El compuesto **135** (19.81 g) se recuperó como una espuma amarilla en rendimiento cuantitativo y 100% de pureza (HPLC).

MS:  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 543.36 [M+H]<sup>+</sup>, 100%, 545.33, [M+H]<sup>+</sup>, 35%;  $m/z$  (ESI<sup>-</sup>) = 601.59 [M+OAc]<sup>-</sup>, 100%, 603.57 [M+OAc]<sup>-</sup>, 35%.

*Etapas G:* Síntesis de la (2*S*,4*S*)-4-(8-cloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi)-N-(hex-5-enil)-

1-(1H-imidazol-1-carbonil)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida **136**.

El compuesto **135** (10 g) se disolvió en diclorometano anhidro (20 mL) bajo argón. Se agregó 1,1'-carbonildiimidazol (2 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 45 min. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró bajo vacío. El compuesto **136** (9.9 g) se recuperó como un espuma blancuzca en 99% de rendimiento y en 98% de pureza (HPLC).

MS:  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 637.54 [M+H]<sup>+</sup>, 100%, 639.56, [M+H]<sup>+</sup>, 35%.

10        *Etapa H:* Síntesis de la (2*S*,4*S*)-4-(8-cloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi)-*N*<sup>1</sup>-((1*R*,2*S*)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2'-vinilciclopropil)-*N*<sup>2</sup>-(hex-5-enil)-*N*<sup>2</sup>-metilpirrolidin-1,2-dicarboxamida **137**. Los compuestos **136** (7.2 g) y **131** se mezclaron a temperatura ambiente en 15 acetonitrilo anhidro (29 mL) y se calentaron a 65°C hasta que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró entonces bajo vacío para producir una primera espuma naranja (14.0 g). La primera espuma se disolvió en DCM y se lavó repetidamente con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró 20 bajo vacío para proporcionar una segunda espuma naranja (9.63 g). El compuesto **137** (4.48 g) se cristalizó a partir de una solución de la segunda espuma naranja en acetona y TBME como un sólido blanco en 49% de rendimiento y 98% de pureza. Un segundo cultivo dio 554 mg adicionales del compuesto **137**, por 25 consiguiente el rendimiento total fue del 55%.

MS:  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 799.61 [M+H]<sup>+</sup>, 100%, 801.57, [M+H]<sup>+</sup>, 35%;  $m/z$  (ESI<sup>-</sup>) = 797.72 [M+OAc]<sup>-</sup>, 100%, 799.71 [M+OAc]<sup>-</sup>, 35%.

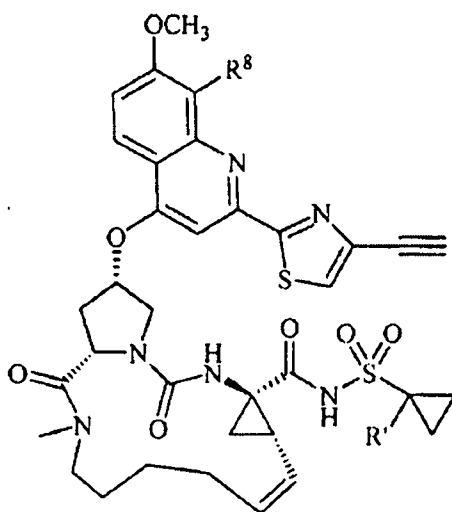
*Etapa I:* Síntesis de la ((*Z*)-(4*R*,6*S*,15*S*,17*S*)-17-[8-cloro-2-(4-isopropil-tiazol-2-il)-7-metoxi-quinolin-4-iloxi]-13-30 metil-2,14-dioxo-1,3,13-triaza-triciclo[13.3.0.0\*4,6\*]-octadec-

7-en-4-carbonil}-amida del ácido ciclopropansulfónico **62d**. El compuesto **137** (5.5 g) se disolvió en dicloroetano (1.375 mL) bajo Ar a temperatura ambiente. La solución se desgasificó con argón y luego se calentó a 73-77°C. El catalizador Zhan IB (1%) en dicloroetano se agregó lentamente a la solución de reacción. A 25 min, se agregó otro 1% del catalizador en DCE. A 45 min, se agregó ácido 2-mercaptonicotínico (0.5 eq.). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró bajo vacío a ~130 mL, y luego se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso 0.5M. A la fase orgánica separada se agregó MNA (0.5 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 55-65 min. La mezcla se lavó dos veces con NaHCO<sub>3</sub> acuoso 0.5M, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se filtró. Se agregó carbón vegetal (5.5 g) a la solución orgánica y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 hrs. La mezcla se concentró bajo vacío a ~10-15 mL y se filtró a través de un tapón de sílice. El sólido crudo se cristalizó a partir de metanol caliente y DCE para proporcionar el compuesto **62d** (2.87 g) como un sólido blanco en 54% de rendimiento y 98% de pureza. Se obtuvo más producto de manera similar a partir del filtrado para proporcionar 487 mg de un sólido blanco. Por consiguiente, el total de rendimiento fue del 63%.

MS:  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 771.54 [M+H]<sup>+</sup>, 100%, 773.79, [M+H]<sup>+</sup>, 35%;  $m/z$  (ESI<sup>-</sup>) = 769.54 [M+OAc]<sup>-</sup>, 100%, 771.61 [M+OAc]<sup>-</sup>, 35%.

### Ejemplo 23

Preparación de los Compuestos Macrocíclicos G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, G<sub>3</sub>, y G<sub>4</sub>



$G_1$  :  $R^8 = Cl$ ,  $R' = H$   
 $G_2$  :  $R^8 = Cl$ ,  $R' = CH_3$   
 $G_3$  :  $R^8 = CH_3$ ,  $R' = H$   
 $G_4$  :  $R^8 = CH_3$ ,  $R' = CH_3$

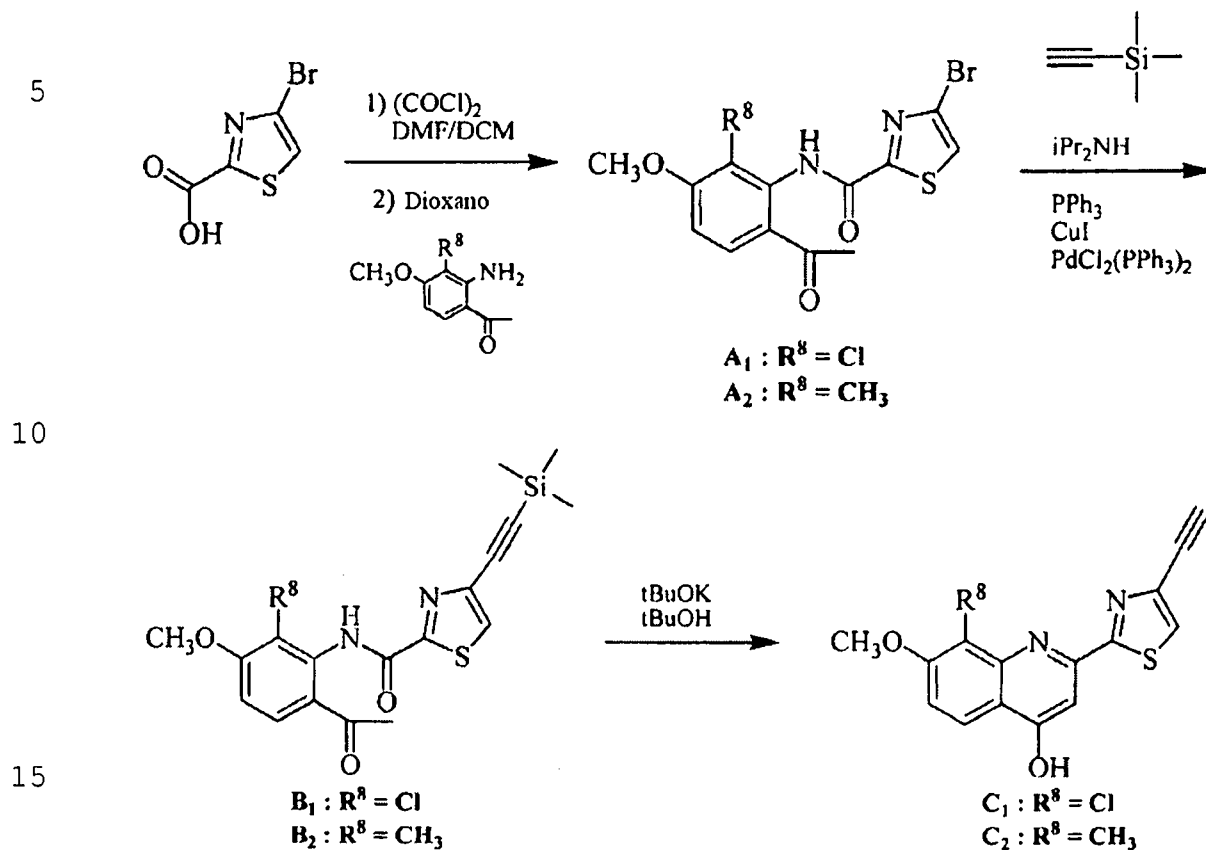
La síntesis de los compuestos macrocíclicos **G1**, **G2**, **G3**, y **G4** se muestra en los Esquemas 28 y 29.

Etapa A: Síntesis de *N*-(6-acetil-2-cloro-3-metoxifenil)-4-bromotiazol-2-carboxamida **A1**. El cloruro de oxalilo (6.77 g, 1.4 eq.) se agregó gota a gota bajo nitrógeno a 0°C a una suspensión de ácido 4-bromotiazol-2-carboxílico (9.52 g, 1.2 eq.) en DCM (310 mL) y DMF (315 µL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y luego a temperatura ambiente durante 90 min adicionales. El solvente se removió entonces bajo presión reducida para proporcionar cloruro ácido utilizado directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. Bajo nitrógeno, una solución de 6-acetil-2-cloro-3-metoxi anilina (7.6 g, 1 eq.) en 1,4-dioxano (310 mL) se agregó a 0°C a una solución de cloruro ácido en 1,4-dioxano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 hrs y el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se trituroó en éter y luego en isopropilacetato para producir el compuesto **A1** en 14% de rendimiento.

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 2.59 (s, 3H), 4 (s, 3H), 6.91

(d,  $J = 8.78$  Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.72 (d,  $J = 8.78$  Hz, 1H), 10.28 (s, 1H).

Esquema 28



Etapa B: Síntesis de la *N*-(6-acetil-2-cloro-3-metoxifenil)-4-(2-trimetilsilil)etnil)tiazol-2-carboxamida **B<sub>1</sub>**.

El compuesto **A<sub>1</sub>** (3 g, 1 eq.), etiniltrimetilsilano (1.6 mL, 1.5 eq.), diisopropilamina (12 mL), trifenilfosfina (0.081 g, 4%), yoduro cobre(I) (0.059 mg, 4%),  $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$  (0.113 g, 2%) se mezclaron conjuntamente y se agitaron a 90°C durante toda la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se agregó éter diisopropílico. El precipitado se recolectó mediante

25 filtración, se lavó con éter diisopropílico y pentano. El sólido se solubilizó en diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto **B<sub>1</sub>** como un sólido café en 93% de rendimiento.

30  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  0.29 (s, 9H), 2.57 (s, 3H), 4 (s, 3H),

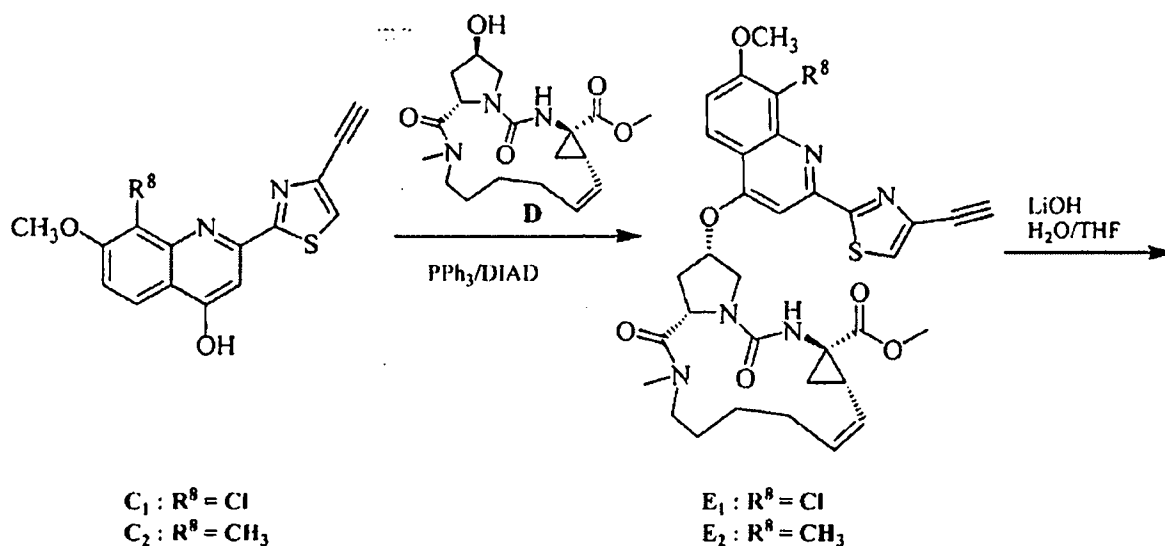
6.91 (d,  $J = 8.91$  Hz, 1H), (d,  $J = 8.65$  Hz, 1H), 7.73 (s, 1H);

MS (ESI,  $\text{EI}^+$ )  $m/z = 407$  ( $\text{MH}^+$ ).

Esquema 29

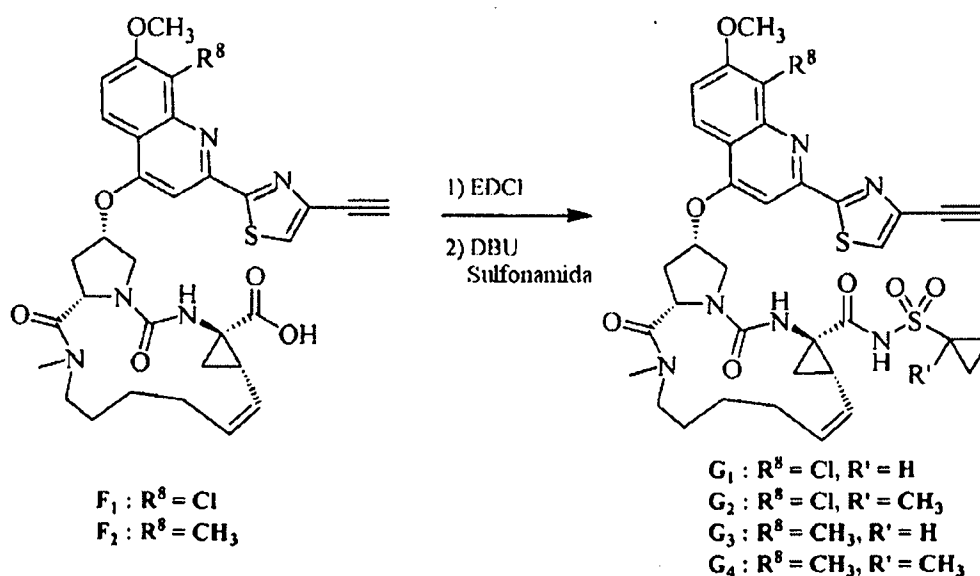
5

10



15

20



Etapa C: Síntesis de 8-cloro-7-metoxi-2-(4-etiniltiazol-2-il)quinolin-4-ol  $\text{C}_1$ . A una solución del compuesto  $\text{B}_1$  (2.94 g, 1 eq.) en terc-butanol (15 mL) se agregó *terc*-butóxido de potasio (1.7 g, 2.1 eq.) y la mezcla se agitó a  $90^\circ\text{C}$  durante 2 hrs. El *terc*-butanol se evaporó *in vacuo* y se agregó agua antes de la acidificación a un pH de 5 mediante la adición de  $\text{HCl}$  1N. El producto se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se trituro en éter diisopropílico y se filtró. El

filtrado se purificó por medio de cromatografía sobre una columna de gel de sílice (metanol/diclorometano) para producir el compuesto **B<sub>1</sub>** como un sólido naranja en 48% de rendimiento.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 3.26 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 6.75 (s, 1H), 7.07 (d, *J* = 9.15Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 9.15Hz, 1H), 9.84 (brs, 1H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>) *m/z* = 316.92 (MH<sup>+</sup>).

*Etapas D:* Síntesis del éster metílico **D** del ácido (Z)-(4*R*,6*S*,15*S*,17*R*)-2,14-dioxo-17-hidroxi-13-*N*-metil-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]octadec-7-en-4-carboxílico. El

compuesto **D** (polvo beige) se sintetizó siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **53**.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.23 (t, *J* = 7.02 Hz, 1H), 1.29-1.38 (m, 1H), 1.49-1.56 (m, 2H), 1.64 (dd, *J* = 8.81 y 5.02 Hz, 1H), 1.69-1.77 (m, 1H), 1.85-1.97 (m, 2H), 2.14-2.20 (m, 1H), 2.34-2.42 (m, 1H), 2.51-2.56 (m, 1H), 2.73-2.84 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.10 (br s, 1H), 4.51-4.61 (m, 2H), 4.97 (t, *J* = 7.49 Hz, 1H), 5.45 (t, *J* = 10.69 Hz, 1H), 5.63 (td, *J* = 10.76 y 5.64 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H).

*Etapas E:* Síntesis del éster metílico **E<sub>1</sub>** del ácido (Z)-(4*R*,6*S*,15*S*,17*S*)-17[8-cloro-7-metoxi-2-(4-etiniltiazol-2-il)-quinolin-4-iloxi]-13-*N*-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]octadec-7-en-4-carboxílico. El

compuesto **E<sub>1</sub>**, una mezcla de diastereoisómeros (aceite café), se sintetizó a partir del compuesto **C<sub>1</sub>** (740 mg, 1 eq.) y el compuesto **D** (850 mg, 1 eq.) siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **54c**. MS (ESI, EI<sup>+</sup>) *m/z* = 664.13 (MH<sup>+</sup>).

*Etapas F:* Síntesis del ácido (Z)-(4*R*,6*S*,15*S*,17*S*)-17[8-cloro-7-metoxi-2-(4-etiniltiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-*N*-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]octadec-7-en-4-

carboxílico **F<sub>1</sub>**. El compuesto **F<sub>1</sub>** (sólido blanco) se sintetizó a partir de compuesto crudo **E<sub>1</sub>** en 16% de rendimiento en dos etapas, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto 55c (purificación mediante HPLC).

5 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ 1.26-1.33 (m, 2H), 1.43-1.47 (m, 2H), 1.54-1.56 (m, 2H), 1.79-1.83 (m, 1H), 1.87-1.93 (m, 1H), 2.2-2.32 (m, 2H), 2.62 (d, *J* = 13.64 Hz, 1H), 2.79-2.87 (m, 1H), 2.99-3.04 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.23 (s, 1H), 3.81-3.85 (m, 1H), 4.05-4.08 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.60 (td, *J* = 13.56 Hz y  
10 *J* = 2.38Hz, 1H), 4.91 (t, *J* = 10.69 Hz, 1H), 4.94-4.98 (m, 1H), 5.39-5.45 (m, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.64 (td, *J* = 10.77 Hz y *J* = 4.68Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 9.30 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 9.30 Hz, 1H).

Etapa G: Síntesis de la (Z)-(4*R*,6*S*,15*S*,17*S*)-[17-[8-cloro-  
15 7-metoxi-2-(4-etiniltiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo-[13.3.0.0]octadec-7-en-4-il]carbonil(1-metil-ciclopropil)sulfonamida **G<sub>2</sub>**. Bajo nitrógeno, una solución del compuesto **F<sub>1</sub>** (140 mg, 1 eq.) y EDCI (82 mg, 2 eq.) en diclorometano seco (5 mL) se agitó a temperatura  
20 ambiente durante 2 hrs. La 1-metil-ciclopropilsulfonamida (116 mg, 4 eq.) y DBU (130 mg, 2 eq.) se agregaron entonces bajo nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó durante 20 hrs adicionales. El diclorometano y el agua se agregaron y se separaron las dos capas. La capa orgánica se lavó con agua  
25 (tres veces) y salmuera, luego se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice para producir el compuesto **G<sub>2</sub>** como un sólido beige en 33% de rendimiento.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0.80-0.84 (m, 2H), 0.86-0.90 (m, 1H),  
30 1.24-1.33 (m, 1H), 1.37-1.42 (m, 2H), 1.50-1.55 (m, 5H), 1.79-

243

1.84 (m, 1H), 1.90-1.94 (m, 2H), 2.15-2.22 (m, 1H), 2.40-2.46 (m, 1H), 2.57-2.63 (m, 1H), 2.82-2.92 (m, 1H), 2.99-3.06 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.24 (s, 1H), 3.80-3.84 (m, 1H), 4.03-4.07 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.61 (td,  $J = 13.77$  y  $2.56$  Hz, 1H),  
5 4.89-4.97 (m, 2H), 5.19 (s, 1H), 5.43-5.49 (m, 1H), 5.64 (td,  $J = 10.73$  y  $5.78$  Hz, 1H), 7.29 (dd,  $J = 9.24$  Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.05 (dd,  $J = 9.24$  Hz, 1H), 11.14 (br s, 1H); MS (ESI,  $EI^+$ ):  $m/z = 766.97$  ( $MH^+$ ).

Etapa H: Síntesis de *N*-(6-acetil-3-metoxi-2-metilfenil)-4-bromotiazol-2-carboxamida **A<sub>2</sub>**. El compuesto **A<sub>2</sub>** (sólido beige) se sintetizó a partir del ácido 4-bromotiazol-2-carboxílico (5 g, 1 eq.) y anilina de 6-acetil-3-metoxi-2-metilo (3.58 g, 1 eq.) en 61% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **A<sub>1</sub>**.

15  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  2.13 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.81 (d,  $J = 8.73$  Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.77 (d,  $J = 8.73$  Hz, 1H), 11.18 (br s, 1H); MS (ESI,  $EI^+$ ):  $m/z = 392$  ( $MNa^+$ ).

Etapa I: Síntesis de la *N*-(6-acetil-3-metoxi-2-metilfenil)-4-(2-trimetilsilil)etnil)tiazol-2-carboxamida **B<sub>2</sub>**.  
20 El compuesto **B<sub>2</sub>** (sólido amarillo) se sintetizó a partir del compuesto **A<sub>2</sub>** (3.9 g, 1 eq.) y etniltrimetilsilano (2.2 mL, 1.5 eq.) en 98% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **B<sub>1</sub>**.

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  0.29 (s, 9H), 2.13 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.81 (d,  $J = 8.73$  Hz, 1H), 7.69 (s, 1H),  
25 7.76 (d,  $J = 8.73$  Hz, 1H), 11.05 (br s, 1H); MS (ESI,  $EI^+$ ):  $m/z = 409$  ( $MNa^+$ ).

Etapa J: Síntesis de 7-metoxi-8-metil-2-(4-etiniltiazol-2-il)quinolin-4-ol **C<sub>2</sub>**. El compuesto **C<sub>2</sub>** (sólido blanco) se  
30 sintetizó a partir del compuesto **B<sub>2</sub>** (3.81 g, 1 eq.) en 21% de

rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **C**<sub>1</sub>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 2.44 (s, 3H), 3.25 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 6.77 (s, 1H), 7.03 (d, *J* = 9.05 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H),  
5 8.25 (d, *J* = 9.05 Hz, 1H), 9.39 (br s, 1H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>): *m/z* = 297 (MH<sup>+</sup>).

*Etap*a K: Síntesis del éster **E**<sub>2</sub> metílico del ácido (Z)-(4*R*,6*S*,15*S*,17*S*)-17[7-metoxi-8-metil-2-(4-etiniltiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-*N*-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]octadec-7-en-4-carboxílico. El  
10 compuesto **E**<sub>2</sub>, se sintetizó la mezcla de diastereoisómeros (espuma amarilla) a partir del compuesto **C**<sub>2</sub> (600 mg, 1 eq.) y el compuesto **D** (768 mg, 1 eq.) siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **54c**.

15 MS (ESI, EI<sup>+</sup>): *m/z* = 644 (MH<sup>+</sup>).

*Etap*a L: Síntesis del ácido (Z)-(4*R*,6*S*,15*S*,17*S*)-17[7-metoxi-8-metil-2-(4-etiniltiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-*N*-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]octadec-7-en-4-carboxílico **F**<sub>2</sub>. El compuesto **F**<sub>2</sub> (sólido blanco) se sintetizó a  
20 partir del compuesto **E**<sub>2</sub> (2.08 g, 1 eq.) siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **55c**.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1.27-1.92 (m, 8H), 2.19-2.25 (m, 1H), 2.28-2.35 (m, 1H), 2.54-2.64 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.83-2.89 (m, 1H), 2.94-3.04 (m, 1H), 3.05 (s, 1H), 3.79-3.83 (m, 1H),  
25 3.99 (s, 3H), 4-4.09 (m, 1H), 4.57-4.65 (m, 1H), 4.89-4.98 (m, 2H), 5.21 (s, 1H), 5.39-5.46 (m, 1H), 5.62-5.69 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 9.25 Hz, 1H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>): *m/z* = 630 (MH<sup>+</sup>).

*Etap*a M: Síntesis de la (Z)-(4*R*,6*S*,15*S*,17*S*)-[17-[8-cloro-7-metoxi-2-(4-etiniltiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-*N*-metil-

30

2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo-[13.3.0.0]octadec-7-en-4-il]carbonil(ciclopropil)sulfonamida **G<sub>1</sub>**. El compuesto **G<sub>1</sub>** (sólido de color crema) se sintetizó a partir del compuesto **F<sub>2</sub>** (63 mg, 1 eq.) y ciclopropilsulfonamida (47 mg, 4 eq.) en 75% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **G<sub>2</sub>** (purificación del compuesto deseado mediante HPLC).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0.90-0.97 (m, 1H), 1.06-1.20 (m, 2H), 1.21-1.35 (m, 1H), 1.37-1.43 (m, 1H), 1.46-1.53 (m, 1H), 1.53-1.73 (m, 4H), 1.86-1.93 (m, 1H), 1.94 (dd, J = 8.48 y 6.05 Hz, 1H), 2.15-2.21 (m, 1H), 2.37-2.45 (m, 1H), 2.57-2.62 (m, 1H), 2.90-2.97 (m, 1H), 3-3.03 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.23 (s, 1H), 3.78-3.82 (m, 1H), 4.02-4.06 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.60 (td, J = 13.68 y 2.60 Hz, 1H), 4.89-4.94 (m, 2H), 5.22 (s, 1H), 5.40-5.47 (m, 1H), 5.64 (td, J = 10.79 y 5.70 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 9.25 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 9.25 Hz, 1H), 11.21 (br s, 1H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>): m/z = 753 (MH<sup>+</sup>).

Etapla N: Síntesis de la (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[7-metoxi-8-metil-2-(4-etinilmiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo-[13.3.0.0]octadec-7-en-4-il]carbonil(ciclopropil)sulfonamida **G<sub>3</sub>**. El compuesto **G<sub>3</sub>** (sólido beige) se sintetizó a partir del compuesto **F<sub>2</sub>** (120 mg, 1 eq.) y ciclopropilsulfonamida (91 mg, 4 eq.) en 35% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **G<sub>2</sub>**.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0.76-1.72 (m, 10H), 1.94 (dd, J = 8.45 y 6.04 Hz, 2H), 2.15-2.22 (m, 1H), 2.39-2.46 (m, 1H), 2.57-2.63 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.84-3.04 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.22 (s, 1H), 3.76-3.80 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.99-4.04 (m, 1H), 4.61 (td, J = 13.45 y 2.65 Hz, 1H), 4.89-4.94 (m, 2H),

5.06 (s, 1H), 5.39-5.46 (m, 1H), 5.64 (td,  $J = 10.78$  y  $5.77$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 9.25$  Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.98 (d,  $J = 9.25$  Hz, 1H), 11.17 (br s, 1H); MS (ESI,  $EI^+$ ):  $m/z = 733$  ( $MH^+$ ).

5        *Etapla O: Síntesis de la (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[7-metoxi-8-metil-2-(4-etiniltiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo-[13.3.0.0]octadec-7-en-4-il]carbonil(1-metilciclopropil)sulfonamida G<sub>4</sub>. El compuesto G<sub>4</sub> (sólido blanco) se sintetizó a partir del compuesto F<sub>2</sub> (150 mg, 1 eq.) y 1-metilciclopropil-sulfonamida (138 mg, 4 eq.) en 8% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto G<sub>2</sub>.*

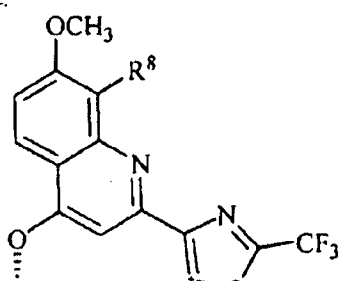
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  0.82-1.38 (m, 4H), 1.53 (s, 3H), 1.55-1.84 (m, 5H), 1.90-1.95 (m, 2H), 2.15-2.21 (m, 1H), 2.41-2.48 (m, 1H), 2.57-2.63 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.83-2.93 (m, 1H), 2.99-3.04 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.22 (s, 1H), 3.77-3.81 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 4-4.04 (m, 1H), 4.58-4.65 (m, 1H), 4.89-4.96 (m, 2H), 5.07 (s, 1H), 5.39-5.46 (m, 1H), 5.61-5.68 (m, 1H), 7.24 (d,  $J = 9.17$  Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.99 (d,  $J = 9.17$  Hz, 1H), 11.12 (br s, 1H); MS (ESI,  $EI^+$ ):  $m/z = 747.21$  ( $MH^+$ ).

25

### Ejemplo 24

#### Preparación de los Compuestos Macrocíclicos Q<sub>1</sub>, O<sub>2</sub>, O<sub>3</sub>, y O<sub>4</sub>

30



248

5

10

La síntesis de los compuestos macrocíclicos **O**<sub>1</sub>, **O**<sub>2</sub>, **O**<sub>3</sub>, y **O**<sub>4</sub> se muestra en los Esquemas 30 y 31.

*Etapa A:* Síntesis del éster etílico **H** del ácido 2-(trifluorometiltiazol)-4-carboxílico. Una solución de 2,2,2-trifluoroacetamida (14.24 g, 1 eq.) y reactivo de Lawesson (30.6 g, 0.6 eq.) en THF (120 mL) se agitó a reflujo durante 18 hrs. La mezcla se enfrió, se agregó bromopiruvato de etilo (16 mL, 1 eq.) y la reacción se sometió a reflujo durante un fin de semana. La reacción se enfrió, se evaporó en vacío, y el material crudo resultante se extrajo con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró para proporcionar un aceite naranja. El aceite se purificó por medio de cromatografía sobre un gel de sílice (éter de petróleo/diclorometano) para producir el compuesto **H** en 40% de rendimiento.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 1.32 (t, *J* = 7.10 Hz, 3H), 4.34 (q, *J* = 7.10 Hz, 2H), 8.9 (s, 1H); <sup>19</sup>F NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 376 MHz): δ -60.29 (s, 3F); MS (ESI, EI<sup>+</sup>): *m/z* = 225.9 (MH<sup>+</sup>).

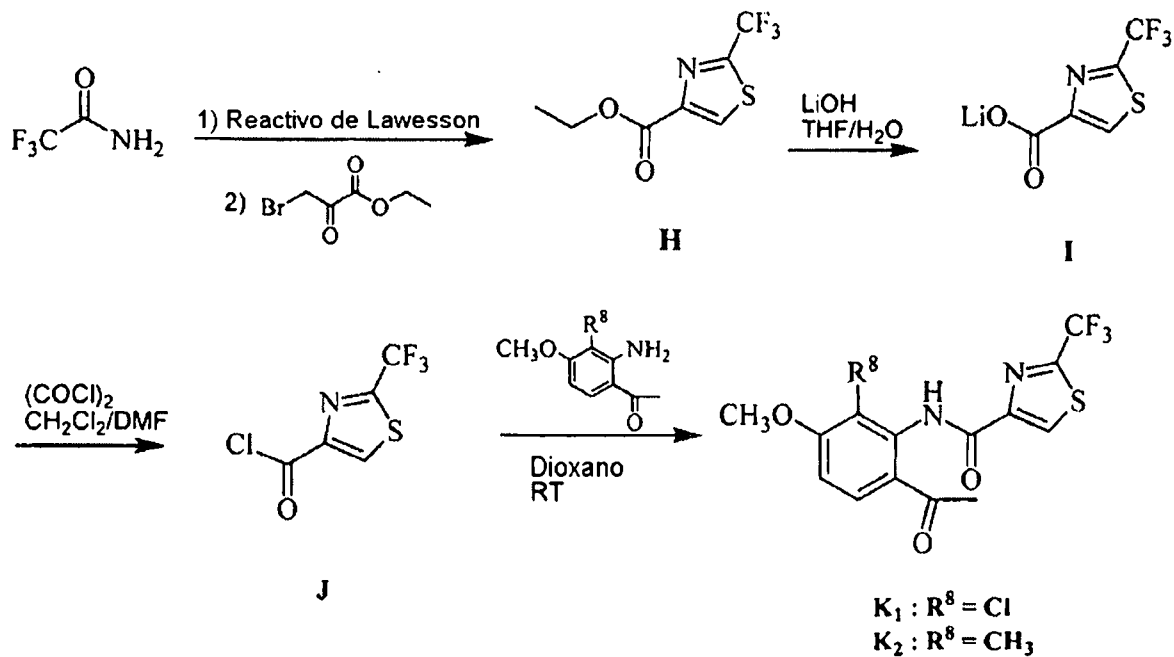
*Etapa B:* Síntesis del 2-(trifluorometil)tiazol-4-carboxilato de litio **I**. El compuesto **I** (sólido rosa) se

sintetizó a partir del compuesto **H** (12.14 g, 1 eq.) en 75% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **37**.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 198 (MH<sup>+</sup>).

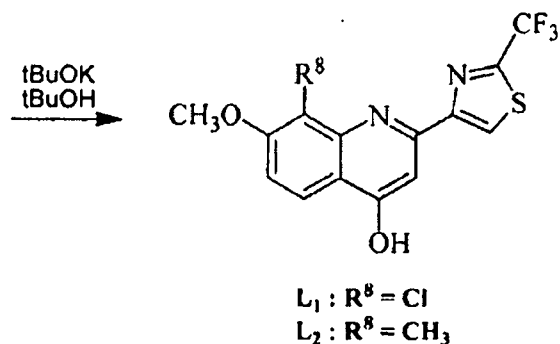
5

Esquema 30



15

20



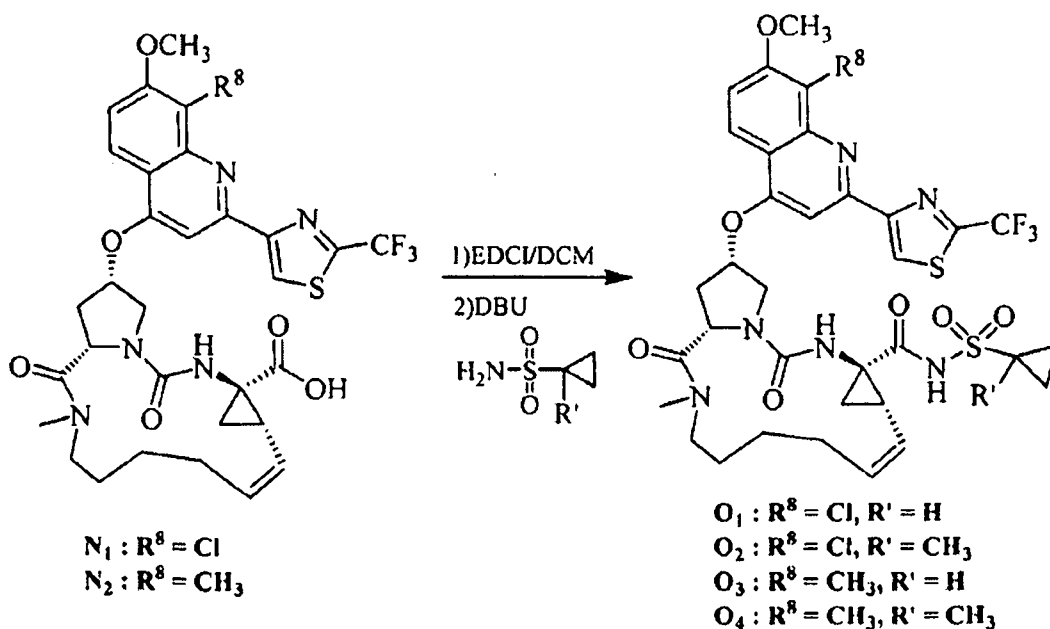
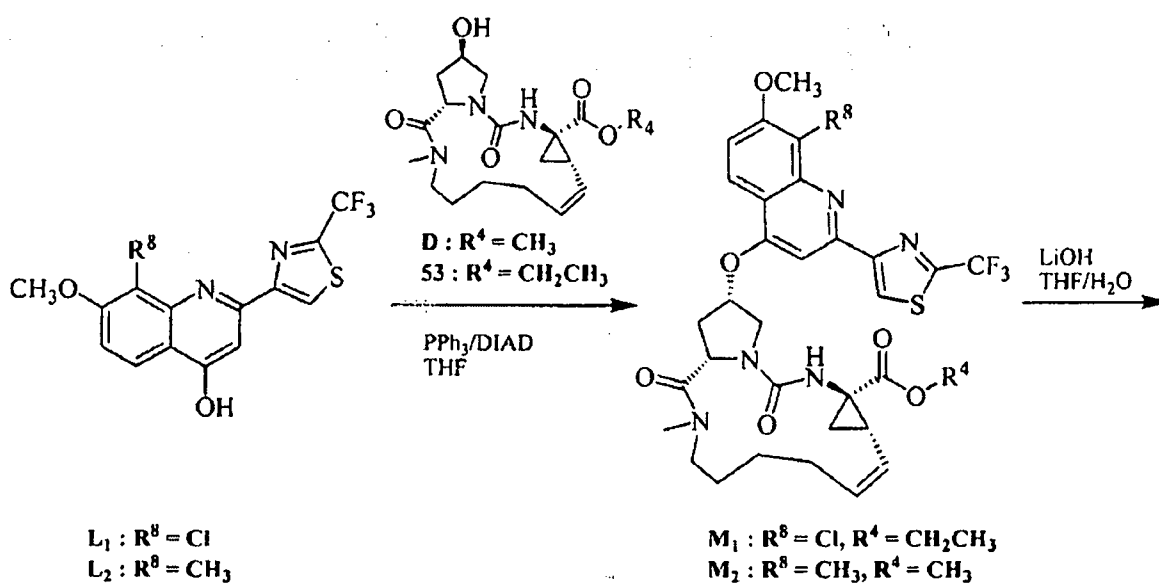
*Etapa C:* Síntesis de la *N*-(6-acetil-2-cloro-3-

metoxifenil)-2-(trifluorometil)thiazol-4-carboxamida **K<sub>1</sub>**. El cloruro de oxalilo de (1.9 mL, 1.4 eq.) se agregó gota a gota bajo nitrógeno a 0°C a una suspensión del compuesto **I** (4 g, 1.2 eq.) en DCM (120 mL) y DMF (unas cuantas gotas). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y luego a temperatura ambiente durante 3 hrs adicionales. El sólido se removió

mediante filtración bajo nitrógeno y el filtrado se evaporó para proporcionar un aceite amarillo. Este aceite se solubilizó en dioxano (30 mL) y se agregó bajo nitrógeno a una solución de anilina de 6-acetil-2-cloro-3-metoxi (3.26 g, 1 eq.) en 1,4-dioxano (60 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El solvente se removió bajo presión reducida, el residuo se solubilizó en diclorometano, se lavó con agua, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró in vacuum. El aceite crudo se trituro en mezcla de MeOH/ $\text{Et}_2\text{O}$  para proporcionar el compuesto **K<sub>1</sub>** como un sólido blanco en 69% de rendimiento.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  2.59 (s, 3H), 4 (s, 3H), 6.90 (d,  $J$  = 8.75 Hz, 1H), 7.70 (d,  $J$  = 8.75 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 10.28 (s, 1H);  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz):  $\delta$  -61.08 (s, 3F).

## Esquema 31



251

5            *Etapa D:* Síntesis del 8-cloro-2-(2-(trifluorometil)-  
tiazol-4-il)-7-metoxiquinolin-4-ol **L<sub>1</sub>**. El compuesto **L<sub>1</sub>** (sólido  
blanco) se sintetizó a partir del compuesto **K<sub>1</sub>** (1 g, 1 eq.) en  
26% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe  
para el compuesto **C<sub>1</sub>**.

10    <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 4.07 (s, 3H), 6.78 (s, 1H),  
7.09 (d, *J* = 9.13 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 9.13 Hz,  
1H), 9.93 (s, 1H); <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz): δ -61.14 (s, 3F);  
MS (ESI, EI<sup>+</sup>): *m/z* = 360.91 (MH<sup>+</sup>).

*Etapa E:* Síntesis del éster etílico **M<sub>1</sub>** del ácido (Z)-  
15 (4*R*,6*S*,15*S*,17*S*)-17[8-cloro-7-metoxi-2-(2-trifluorometiltiazol-  
4-il)quinolin-4-iloxi]-13-*N*-metil-2,14-dioxo-1,3,13-  
triazatriciclo-[13.3.0.0]octadec-7-en-4-carboxílico. El  
compuesto **M<sub>1</sub>**, una mezcla de diastereoisómeros, se sintetizó a  
partir del compuesto **L<sub>1</sub>** (570 mg, 1 eq.) y el compuesto **53** (600  
20 mg, 1 eq.), siguiendo el procedimiento que se describe para el  
compuesto **54c**.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>): *m/z* = 722.04 (MH<sup>+</sup>).

*Etapa F:* Síntesis del ácido (Z)-(4*R*,6*S*,15*S*,17*S*)-17[8-  
cloro-7-metoxi-2-(2-trifluorometiltiazol-4-il)quinolin-4-  
25 iloxi]-13-*N*-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo-  
[13.3.0.0]octadec-7-en-4-carboxílico **N<sub>1</sub>**. El compuesto **N<sub>1</sub>** se  
sintetizó a partir del compuesto **M<sub>1</sub>** (1 eq.), siguiendo el  
procedimiento que se describe para el compuesto **55c**.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1.27-1.60 (m, 6H), 1.81-1.93 (m, 1H),  
30 2.21-2.26 (m, 1H), 2.28-2.35 (m, 1H), 2.59-2.64 (m, 1H), 2.81-

252

2.88 (m, 1H), 3-3.07 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.83-3.87 (m, 1H),  
 4.02-4.07 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.57-4.64 (m, 1H), 4.89-4.94  
 (m, 1H), 4.99-5.02 (m, 1H), 5.22 (s, 1H), 5.50-5.57 (m, 1H),  
 5.65 (td,  $J = 10.75$  y  $4.70$  Hz, 1H), 7.29 (d,  $J = 9.25$  Hz, 1H),  
 5 7.60 (br s, 1H), 8.09 (d,  $J = 9.25$  Hz, 1H), 8.73 (br s, 1H);  $^{19}\text{F}$   
 NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz):  $\delta$  -60.90 (s, 3F); MS (ESI,  $\text{EI}^+$ ):  $m/z =$   
 693.98 ( $\text{MH}^+$ ).

Etapa G: Síntesis de la (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8-cloro-  
 7-metoxi-2-(2-trifluorometiltiazol-4-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-  
 10 metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo-[13.3.0.0]octadec-7-en-  
 4-il]carbonil-(ciclopropil)sulfonamida **O<sub>1</sub>**. El compuesto **O<sub>1</sub>**  
 (sólido blanco) se sintetizó a partir del compuesto **N<sub>1</sub>** (115 mg,  
 1 eq.) en 21% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se  
 describe para el compuesto **G<sub>2</sub>**.

15  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  0.89-0.96 (m, 1H), 1.06-1.17 (m, 1H),  
 1.22-1.29 (m, 2H), 1.38-1.43 (m, 2H), 1.45-1.52 (m, 1H), 1.55-  
 1.69 (m, 1H), 1.88-1.96 (m, 2H), 2.17-2.23 (m, 1H), 2.39-2.46  
 (m, 1H), 2.57-2.63 (m, 1H), 2.80-2.89 (m, 1H), 2.89-2.95 (m,  
 1H), 2.97-3.03 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.60-3.69 (m, 1H), 3.80-  
 20 3.84 (m, 1H), 4-4.04 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.58-4.64 (m, 1H),  
 4.91 (t,  $J = 10.69$  Hz, 1H), 4.96 (dd,  $J = 8.75$  y  $5.10$  Hz, 1H),  
 5.15 (s, 1H), 5.49-5.55 (m, 1H), 5.64 (td,  $J = 10.71$  y  $5.65$  Hz,  
 1H), 7.28 (d,  $J = 9.20$  Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.08 (d,  $J = 9.20$   
 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 11.18 (br s, 1H);  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 376  
 25 MHz):  $\delta$  -60.89 (s, 3F); MS (ESI,  $\text{EI}^+$ ):  $m/z = 797.02$  ( $\text{MH}^+$ ).

Etapa H: Síntesis de la (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8-cloro-  
 7-metoxi-2-(2-trifluorometiltiazol-4-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-  
 metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo-[13.3.0.0]octadec-7-en-  
 4-il]carbonil-(1-metilciclopropil)-sulfonamida **O<sub>2</sub>**. El compuesto  
 30 **O<sub>2</sub>** (sólido blanco) se sintetizó a partir del compuesto **N<sub>1</sub>** (80

mg, 1 eq.) en 19% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **G<sub>2</sub>**.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0.77-0.84 (m, 2H), 1.18-1.26 (m, 2H), 1.33-1.43 (m, 2H), 1.49-1.56 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.64-1.74 (m, 1H), 1.79-1.83 (m, 1H), 1.86-1.94 (m, 2H), 2.17-2.24 (m, 1H), 2.41-2.48 (m, 1H), 2.58-2.63 (m, 1H), 2.83-2.92 (m, 1H), 2.96-3.04 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.80-3.84 (m, 1H), 4-4.04 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.58-4.65 (m, 1H), 4.91 (t, *J* = 10.71 Hz, 1H), 4.98 (dd, *J* = 8.86 y 5.07 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 5.50-5.56 (m, 1H), 5.64 (td, *J* = 10.77 y 5.68 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 11.16 (br s, 1H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>): *m/z* = 811.03 (MH<sup>+</sup>).

*Etapas I:* Síntesis de la N-(6-acetil-3-metoxi-2-metilfenil)-4-(2-trifluorometil)tiazol-4-carboxamida **K<sub>2</sub>**. El compuesto **K<sub>2</sub>** (sólido blanco) se sintetizó a partir del compuesto **J** (5.2 g, 1.2 eq.) y anilina de 6-acetil-3-metoxi-2-metilo (3.6 g, 1 eq.) en 52% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **K<sub>1</sub>**.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 2.01 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.02 (d, *J* = 8.81 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.81 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>): *m/z* = 381 (MNa<sup>+</sup>).

*Etapas J:* Síntesis del 7-metoxi-8-metil-2-(2-trifluorometil-tiazol-4-il)quinolin-4-ol **L<sub>2</sub>**. El compuesto **L<sub>2</sub>** (sólido café) se sintetizó a partir del compuesto **K<sub>2</sub>** (3.76 g, 1 eq.) en 52% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **C<sub>1</sub>** (80°C durante toda la noche).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 2.42 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 6.72 (s, 1H), 7.04 (d, *J* = 9.02 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 9.02 Hz, 1H), 9.45 (br s, 1H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>): *m/z* = 341.06 (MH<sup>+</sup>).

*Etapas K:* Síntesis del éster metílico **M<sub>2</sub>** del ácido (Z)-

254

(4R,6S,15S,17S)-17[7-metoxi-8-metil-2-(2-trifluorometiltiazol-4-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]-octadec-7-en-4-carboxílico. El

compuesto **M<sub>2</sub>**, una mezcla de diastereoisómeros, se sintetizó a partir del compuesto **L<sub>2</sub>** (359 mg, 1 eq.) y el compuesto **D** (400 mg, 1 eq.) en 64% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **54c**.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 688 (MH<sup>+</sup>).

*Etapa L:* Síntesis del ácido (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17[7-metoxi-8-metil-2-(2-trifluorometiltiazol-4-il)quinolin-4-iloxi]-13-S-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]-octadec-7-en-4-carboxílico **N<sub>2</sub>**. El compuesto **N<sub>2</sub>** se sintetizó a partir del compuesto **M<sub>2</sub>** (460 mg, 1 eq.) en 40% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **55c** (purificación por medio de cromatografía en un gel de sílice).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1.26-1.34 (m, 1H), 1.38-1.43 (m, 2H), 1.52-1.69 (m, 2H), 1.82 (dd,  $J$  = 8.12 y 6.26 Hz, 1H), 1.84-1.94 (m, 1H), 2.23 (td,  $J$  = 13.52 y 5.65 Hz, 1H), 2.29-2.36 (m, 1H), 2.61 (td,  $J$  = 13.52 y 3.32 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.82-2.89 (m, 1H), 2.97-3.04 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.80-3.84 (m, 1H), 3.98-4.02 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.61 (td,  $J$  = 13.63 y 2.73 Hz, 1H), 4.91 (t,  $J$  = 10.70 Hz, 1H), 4.98 (dd,  $J$  = 8.97 y 5.22 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.47-5.53 (m, 1H), 5.65 (td,  $J$  = 10.85 y 4.81 Hz, 1H), 7.24 (d,  $J$  = 9.25 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 8 (d,  $J$  = 9.25 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 674 (MH<sup>+</sup>).

*Etapa M:* Síntesis de (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[7-metoxi-8-metil-2-(2-trifluorometiltiazol-4-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo-[13.3.0.0]octadec-7-en-4-il]carbonil-(ciclopropil)sulfonamida **O<sub>3</sub>**. El compuesto **O<sub>3</sub>**

(sólido blanco) se sintetizó a partir del compuesto **N**<sub>2</sub> (100 mg, 1 eq.) y ciclopropil-sulfonamida (72 mg, 4 eq.) en 27% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **G**<sub>2</sub>.

5 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0.88-0.94 (m, 1H), 1.07-1.15 (m, 2H), 1.21-1.29 (m, 2H), 1.33-1.41 (m, 2H), 1.44-1.51 (m, 1H), 1.53-1.72 (m, 2H), 1.87-1.95 (m, 2H), 2.15-2.20 (m, 1H), 2.38-2.46 (m, 1H), 2.56-2.62 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.82-3.03 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.74-3.81 (m, 1H), 3.95-4.02 (m, 4H), 4.58-4.64  
10 (m, 1H), 4.88-4.95 (m, 2H), 5.10-5.13 (m, 1H), 5.44-5.52 (m, 1H), 5.59-5.67 (m, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.49-7.54 (m, 1H), 7.98-8.02 (m, 1H), 8.55-8.59 (m, 1H), 11.16 (br s, 1H); <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz): δ -60.88 (s, 3F); MS (ESI, EI<sup>+</sup>): m/z = 777 (MH<sup>+</sup>).

15 *Etapla N: Síntesis de (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[7-metoxi-8-metil-2-(2-trifluorometiltiazol-4-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo-[13.3.0.0]octadec-7-en-4-il]carbonil-(1-metilciclopropil)sulfonamida O*<sub>4</sub>. El compuesto **O**<sub>4</sub> (sólido blanco) se sintetizó a partir del compuesto **N**<sub>2</sub> (80  
20 mg, 1 eq.) y (1-metilciclopropil)-sulfonamida (64 mg, 4 eq.) en 24% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **G**<sub>2</sub>.

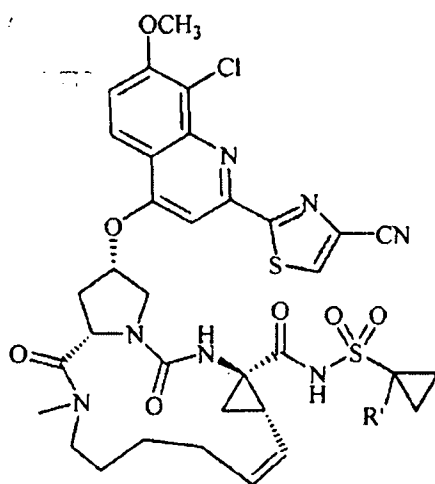
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0.79-0.84 (m, 1H), 0.86-0.90 (m, 1H), 1.20-1.43 (m, 4H), 1.52 (s, 3H), 1.65-1.73 (m, 2H), 1.78-1.83  
25 (m, 1H), 1.90-1.93 (m, 2H), 2.17-2.22 (m, 1H), 2.40-2.48 (m, 1H), 2.57-2.62 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.84-2.94 (m, 1H), 2.95-3.02 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.77-3.81 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.98-4.01 (m, 1H), 4.58-4.66 (m, 1H), 4.91 (t, J = 10.82 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 8.86 y 5.44 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 5.47-5.54  
30 (m, 1H), 5.63 (td, J = 10.67 y 5.85 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 9.24

Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 8.01 (d,  $J = 9.24$  Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 11.16 (br s, 1H);  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz):  $\delta$  -60.88 (s, 3F); MS (ESI,  $\text{EI}^+$ ):  $m/z = 791$  ( $\text{MH}^+$ ).

### Ejemplo 25

#### 5 Preparación de los Compuestos Macrocíclicos $\text{T}_1$ y $\text{T}_2$

10



$\text{T}_1$ :  $\text{R}' = \text{H}$   
 $\text{T}_2$ :  $\text{R}' = \text{CH}_3$

15 La síntesis de los compuestos macrocíclicos  $\text{T}_1$  y  $\text{T}_2$  se muestra en el Esquema 32.

Etapa A: Síntesis del 2-(4-bromotiazol-2-il)-8-cloro-7-metoxi-quinolin-4-ol **P**. El compuesto **P** (sólido amarillo) se sintetizó a partir del compuesto **A<sub>1</sub>** (2 g, 1 eq.) en 92% de  
 20 rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **AE** (80°C durante toda la noche).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  4.06 (s, 3H), 6.73 (s, 1H), 7.07 (d,  $J = 9.10$  Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 8.27 (d,  $J = 9.10$  Hz, 1H), 9.74 (br s, 1H); MS (ESI,  $\text{EI}^+$ ):  $m/z = 372.90$  ( $\text{MH}^+$ ).

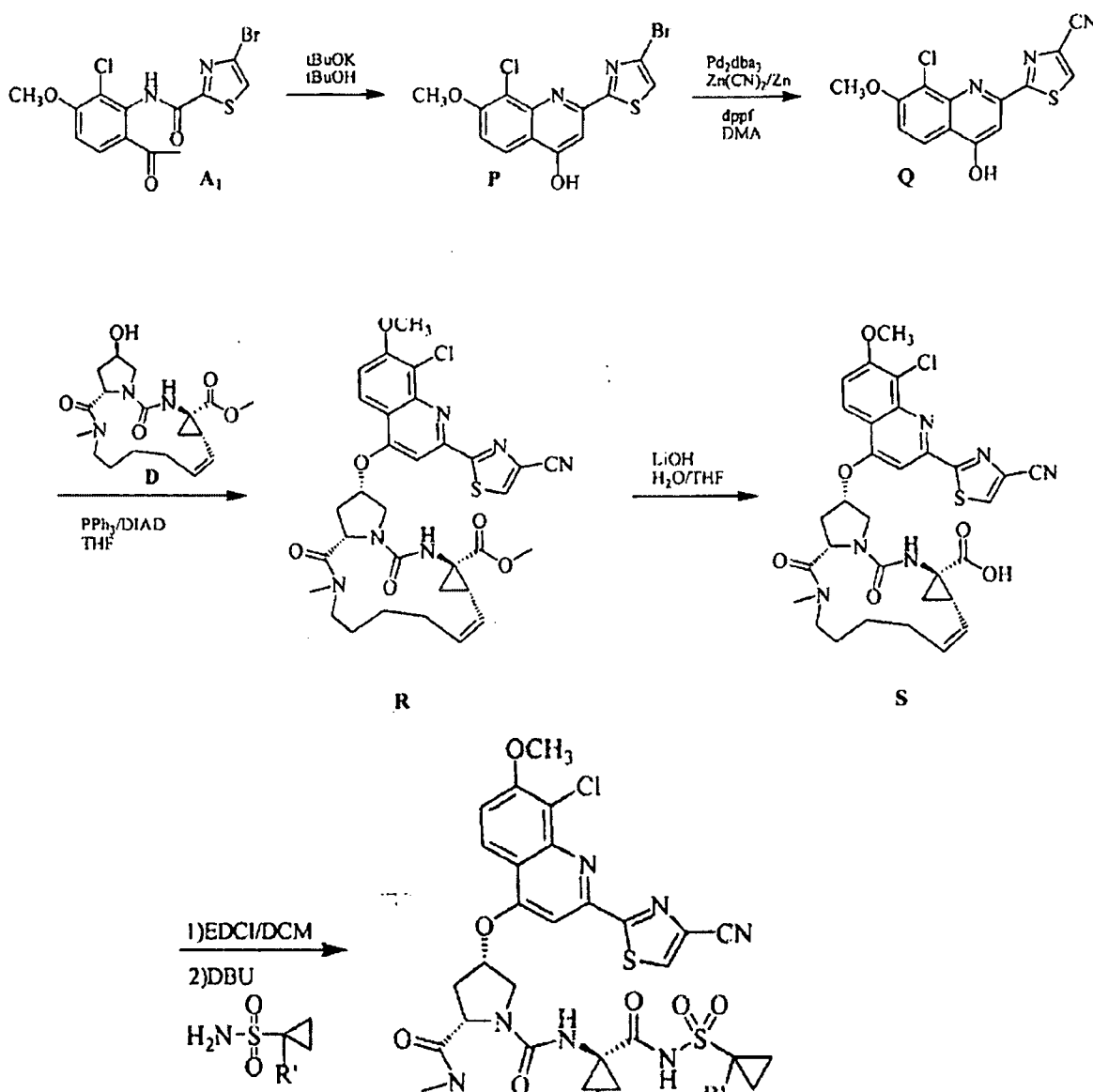
25 Etapa B: Síntesis del 8-cloro-2-(4-cianotiazol-2-il)-7-metoxi-quinolin-4-ol **Q**. El compuesto **P** (286 mg, 1 eq.) en dimetilacetamida desgasificada (10 mL), y Zn (4.5 mg, 0.09 eq.),  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (84 mg, 0.6 eq.),  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  (21 mg, 0.03 eq.), y dppf (26 mg, 0.06 eq.) se calentaron a 110°C bajo microondas  
 30 durante 30 min. Luego, se agregó agua, el precipitado se filtró

y se disolvió en acetato de etilo, se secó, y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía en un gel de sílice para proporcionar el compuesto **Q** como un sólido amarillo en 81% de rendimiento.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 4.07 (s, 3H), 6.79 (br s, 1H), 7.08 (d, *J* = 9.11 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 9.11 Hz, 1H), 9.74 (br s, 1H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>): *m/z* = 318.15 (MH<sup>+</sup>).

*Etapas C: Síntesis del éster metílico R del ácido (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17[8-cloro-7-metoxi-2-(4-cianotiazol-2-il)-quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo-[13.3.0.0]octadec-7-en-4-carboxílico. El compuesto R, una mezcla de diastereoisómeros (sólido beige), se sintetizó a partir del compuesto Q (250 mg, 1 eq.) y el compuesto D (299 mg, 1 eq.), siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **54c**. MS (ESI, EI<sup>+</sup>): *m/z* = 665 (MH<sup>+</sup>).*

Esquema 32



5

*Etapa D:* Síntesis de ácido (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17[8-cloro-7-metoxi-2-(4-cianotiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]octadec-7-en-4-

10 carboxílico **S**. El compuesto **S** (sólido blanco) se sintetizó a partir de compuesto crudo **R** siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **55c**.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 0.83-1.60 (m, 8H), 2.21-2.27 (m, 1H), 2.29-2.36 (m, 1H), 2.58-2.64 (m, 1H), 2.80-2.88 (m, 1H), 3.02-15 3.10 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.87-3.91 (m, 1H), 4.02-4.09 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.56-4.64 (m, 1H), 4.92 (t, J = 10.80 Hz, 1H), 5.02 (dd, J = 8.95 y 4.79 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 5.46-5.52 (m, 1H), 5.66 (td, J = 10.81 y 4.38 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 9.26 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 8.09 (d, J = 9.26 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H);  
20 MS (ESI, EI<sup>+</sup>): m/z = 651.29 (MH<sup>+</sup>).

*Etapa E:* Síntesis de (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8-cloro-7-metoxi-2-(2-cianotiazol-4-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo-[13.3.0.0]octadec-7-en-4-

il]carbonil-(ciclopropil)sulfonamida **T<sub>1</sub>**. El compuesto **T<sub>1</sub>** (sólido amarillo) se sintetizó a partir del compuesto **S** (80 mg, 1 eq.)  
25 en 17% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **G<sub>2</sub>**.

<sup>1</sup>H NMR (Acetona-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 0.83-1.74 (m, 16H), 2.59-2.66 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.13-3.24 (m, 2H), 3.84-3.94 (m, 1H), 4.15  
30 (s, 3H), 4.20-4.30 (m, 1H), 4.61-4.69 (m, 1H), 5.03-5.09 (m,

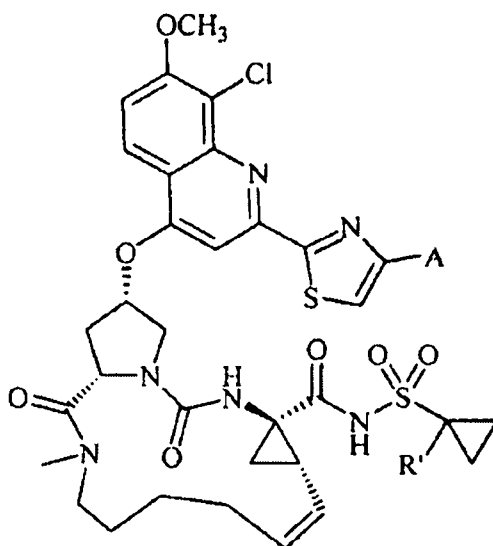
1H), 5.51-5.62 (m, 1H), 5.73-5.83 (m, 1H), 7.65 (d,  $J = 9.35$  Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.27 (d,  $J = 9.35$  Hz, 1H), 8.80 (s, 1H); MS (ESI,  $EI^+$ ):  $m/z = 754.39$  ( $MH^+$ ).

*Etapla F:* Síntesis de (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8-cloro-7-metoxi-2-(2-cianotiazol-4-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo-[13.3.0.0]octadec-7-en-4-il]carbonil-(1-metilciclopropil)sulfonamida **T<sub>2</sub>**. El compuesto **T<sub>2</sub>** (sólido blanco) se sintetizó a partir del compuesto **S** (40 mg, 1 eq.) en 11% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **G<sub>2</sub>**.

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  0.81-1.96 (m, 9H), 2.17-2.24 (m, 3H), 2.41-2.48 (m, 2H), 2.57-2.63 (m, 2H), 2.85-2.90 (m, 1H), 3.01-3.09 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.85-3.89 (m, 1H), 4-4.04 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.57-4.65 (m, 1H), 4.90-4.95 (m, 1H), 4.98-5.02 (m, 1H), 5.03 (s, 1H), 5.46-5.53 (m, 1H), 5.61-5.68 (m, 1H), 7.33 (d,  $J = 9.27$  Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.10 (d,  $J = 9.27$  Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 11.05 (br s, 1H); MS (ESI,  $EI^+$ ):  $m/z = 768.06$  ( $MH^+$ ).

### Ejemplo 26

Preparación de los Compuestos Macrocíclicos **AC<sub>1</sub>**, **AC<sub>2</sub>**, y **AC<sub>3</sub>**



**AC<sub>1</sub>** : A = cPr, R' = H  
**AC<sub>2</sub>** : A = cBu, R' = H  
**AC<sub>3</sub>** : A = cBu, R' = CH<sub>3</sub>

La síntesis de los compuestos macrocíclicos **AC<sub>1</sub>**, **AC<sub>2</sub>**, y **AC<sub>3</sub>** se muestra en el Esquema 33.

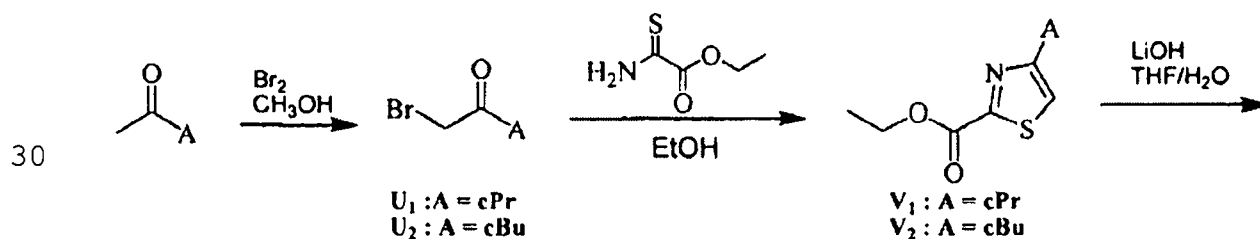
**EtapA A:** Síntesis de 2-bromo-1-ciclopropiletanona **U<sub>1</sub>**. A una solución agitada y enfriada de ciclopropil-metil-cetona (21 g, 1 eq.) en metanol (150 mL) se agregó gota a gota bromo (12.9 mL, 1 eq.). La reacción se dejó continuar (decoloración) por abajo de 10°C. La agitación se continuó a temperatura ambiente durante 1 hr antes de agregar agua (75 mL). Después de unos 15 min adicionales, la mezcla se diluyó con agua (225 mL) y se extrajo con éter etílico (dos veces). Las capas de éter se lavaron con solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10% y salmuera. Las capas orgánicas secas se evaporaron *in vacuo* para producir un aceite naranja crudo, se purificaron mediante destilación para producir el compuesto **U<sub>1</sub>** como un aceite incoloro en 52% de rendimiento.

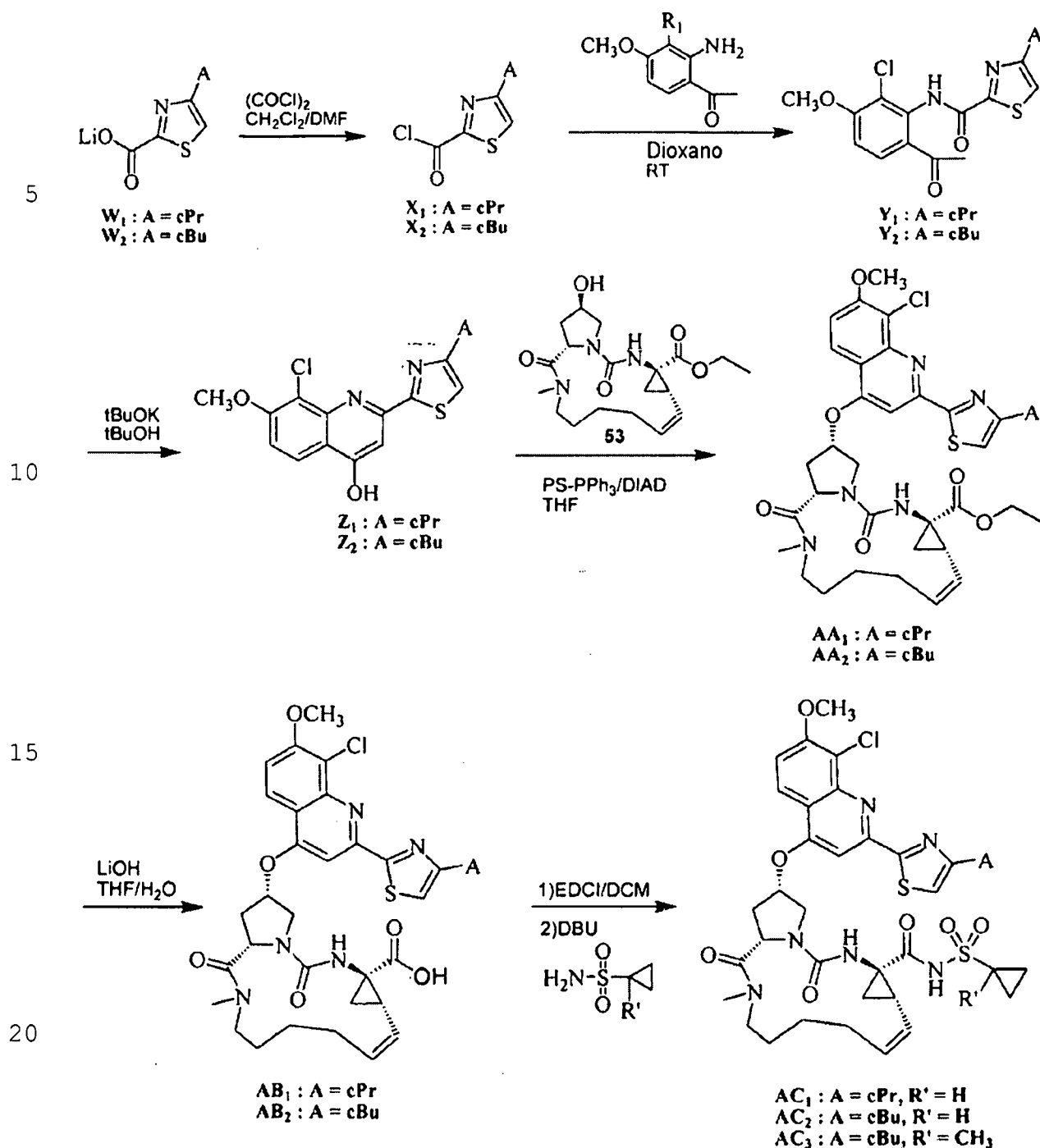
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0.98-1.02 (m, 2H), 1.09-1.13 (m, 2H), 2.15-2.22 (m, 1H), 4 (s, 2H).

**EtapA B:** Síntesis del éster etílico **V<sub>1</sub>** del ácido 4-ciclopropiltiazol-2-carboxílico. El compuesto **V<sub>1</sub>** (aceite café) se sintetizó a partir del compuesto **U<sub>1</sub>** (10 g, 1.25 eq.) en 73% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **36**.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 0.80-0.84 (m, 2H), 0.92-0.97 (m, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.10 Hz, 3H), 2.13-2.20 (m, 1H), 4.34 (q, *J* = 7.10 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>): *m/z* = 198 (MH<sup>+</sup>).

Esquema 33





Etapa C: Síntesis de 4-ciclopropiltiazol-2-carboxilato de litio **W**<sub>1</sub>. El compuesto **W**<sub>1</sub> (sólido café) se sintetizó a partir del compuesto **V**<sub>1</sub> (6 g, 1 eq.) en 91% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **37**.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 0.780-0.80 (m, 2H), 0.81-0.84 (m, 2H), 1.95-2.01 (m, 1H), 7.11 (s, 1H).

Etapa D: Síntesis del cloruro de 4-ciclopropiltiazol-2-carbonil **X**<sub>1</sub>. El compuesto **X**<sub>1</sub> (sólido café) se sintetizó a partir

del compuesto **W<sub>1</sub>** (3 g, 1 eq.) en rendimiento cuantitativo, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **38**.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 170 (MH<sup>+</sup>).

5        *Etapa E:* Síntesis de la *N*-(6-acetil-2-cloro-3-metoxifenil)-4-ciclopropiltiazol-2-carboxamida **Y<sub>1</sub>**. A una solución del compuesto **X<sub>1</sub>** (3.4 g, 1.2 eq.) en dioxano (60 mL) se agregó 6-acetil-2-cloro-3-metoxi-anilina (3.01 g, 1 eq.) en dioxano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda  
10 la noche. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para producir el compuesto **Y<sub>1</sub>** como un sólido café en 66%  
15 de rendimiento.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1-1.06 (m, 4H), 2.08-2.15 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.87 (d,  $J$  = 8.78 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.67 (d,  $J$  = 8.78 Hz, 1H), 10.27 (br s, 1H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 351 (MH<sup>+</sup>).

20        *Etapa F:* Síntesis del 8-cloro-7-metoxi-2-(4-ciclopropiltiazol-2-il)quinolin-4-ol **Z<sub>1</sub>**. El compuesto **Z<sub>1</sub>** (sólido naranja) se sintetizó a partir del compuesto **Y<sub>1</sub>** (3.50 g, 1 eq) en 84% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **AE** (80°C durante toda la noche).

25        <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1.04-1.07 (m, 4H), 2.13-2.18 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 6.75 (s, 1H), 7.06 (d,  $J$  = 9.10 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 8.27 (d,  $J$  = 9.10 Hz, 1H), 9.92 (br s, 1H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 333.13 (MH<sup>+</sup>).

*Etapa G:* Síntesis del éster etílico **AA<sub>1</sub>** del ácido (Z)-  
30 (4R,6S,15S,17S)-17[8-cloro-7-metoxi-2-(4-ciclopropiltiazol-2-

il)quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]octadec-7-en-4-carboxílico. El

compuesto **AA<sub>1</sub>**, una mezcla de diastereoisómeros (sólido de color crema), se sintetizó a partir del compuesto **53** (342 mg, 1 eq.), el compuesto **Z<sub>1</sub>** (300 mg, 1 eq.), y trifenilfosfina auxiliar (1.08 g, 2.2 eq.) en 95% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **54c**.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 694 (MH<sup>+</sup>).

*Etapa H:* Síntesis del ácido (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17[8-cloro-7-metoxi-2-(4-ciclopropiltiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]octadec-7-en-4-carboxílico **AB<sub>1</sub>**. El compuesto **AB<sub>1</sub>** (sólido blanco) se sintetizó a partir del compuesto **AA<sub>1</sub>** (599 mg, 1 eq.) en 15% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **55c**. En este caso, el diastereoisómero puro se purificó por medio de cromatografía (DCM/MeOH).

MS (ESI, EI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 666 (MH<sup>+</sup>).

*Etapa I:* Síntesis de (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8-cloro-7-metoxi-2-(4-ciclopropiltiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo-[13.3.0.0]-octadec-7-en-4-il]carbonil-(ciclopropil)sulfonamida **AC<sub>1</sub>**. El compuesto **AC<sub>1</sub>** (sólido amarillo) se sintetizó a partir del compuesto **AB<sub>1</sub>** (88 mg, 1 eq.) y ciclopropilsulfonamida (64 mg, 4 eq.) en 51% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **G<sub>2</sub>** (purificación mediante HPLC).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0.93-0.97 (m, 2H), 1-1.04 (m, 2H), 1.08-1.17 (m, 2H), 1.37-1.41 (m, 2H), 1.46-1.53 (m, 1H), 1.55-1.69 (m, 4H), 1.87-1.96 (m, 2H), 2.14-2.59 (m, 2H), 2.38-2.45 (m, 1H), 2.58-2.63 (m, 1H), 2.90-3.01 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.78 (dd,  $J$  = 8.26 y 7.03 Hz, 1H), 4.01-4.05 (m, 2H), 4.07 (s,

26f

3H), 4.61 (td,  $J = 13.74$  y  $2.79$  Hz, 1H), 4.88-4.95 (m, 2H), 5.14 (s, 1H), 5.45-5.51 (m, 1H), 5.64 (td,  $J = 10.78$  y  $5.78$  Hz, 1H), 7 (s, 1H), 7.25 (d,  $J = 9.30$  Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 8.04 (d,  $J = 9.30$  Hz, 1H), 1 1.22 (br s, 1H); MS (ESI,  $EI^+$ ):  $m/z =$   
5 769 ( $MH^+$ ).

Etapa J: Síntesis de 2-bromo-1-ciclobutililetanona **U<sub>2</sub>**. El compuesto **U<sub>2</sub>** (aceite amarillo) se sintetizó a partir de ciclobutil-metil-cetona (22 g, 1 eq.) y bromo (11.5 mL, 1 eq.) en 60% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se  
10 describe para el compuesto **U<sub>1</sub>**.

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1.75-1.84 (m, 1H), 1.89-2 (m, 1H), 2.10-2.27 (m, 4H), 3.49-3.57 (m, 1H), 3.82 (s, 2H).

Etapa K: Síntesis del éster etílico **V<sub>2</sub>** del ácido 4-ciclobutiltiazol-2-carboxílico. El compuesto **V<sub>2</sub>** (aceite  
15 amarillo) se sintetizó a partir del compuesto **U<sub>2</sub>** (23.87 g, 1 eq.) y tiooxamato de etilo (21.41 g, 1 eq.) en 64% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **36**.

$^1H$  NMR ( $DMSO-d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  1.32 (t,  $J = 7.12$  Hz, 3H), 1.82-  
20 1.89 (m, 1H), 1.92-2.02 (m, 1H), 2.15-2.33 (m, 4H), 3.65-3.74 (m, 1H), 4.36 (q,  $J = 7.12$  Hz, 2H), 7.76 (d,  $J = 0.64$  Hz, 1H); MS (ESI,  $EI^+$ ):  $m/z = 212$  ( $MH^+$ ).

Etapa L: Síntesis del 4-ciclobutiltiazol-2-carboxilato de litio **W<sub>2</sub>**. El compuesto **W<sub>2</sub>** (sólido beige) se sintetizó a partir  
25 del compuesto **V<sub>2</sub>** (17.5 g, 1 eq.) en 97% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **37**.

$^1H$  NMR ( $DMSO-d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  1.73-1.85 (m, 1H), 1.88-2 (m, 1H), 2.18-2.24 (m, 4H), 3.50-3.61 (m, 1H), 7.14 (s, 1H); MS (ESI,  
30  $EI^+$ ):  $m/z = 184$  ( $MH^+$ ).

265

*Etapa M:* Síntesis del cloruro de 4-ciclobutiltiazol-2-carbonilo **X<sub>2</sub>**. El compuesto **X<sub>2</sub>** se sintetizó a partir del compuesto **W<sub>2</sub>** (5 g, 1 eq.), siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **38**.

5 MS (ESI, EI<sup>+</sup>):  $m/z = 198$  (MH<sup>+</sup>).

*Etapa N:* Síntesis de N-(6-acetil-2-cloro-3-metoxifenil)-4-ciclobutiltiazol-2-carboxamida **Y<sub>2</sub>**. El compuesto **Y<sub>2</sub>** (sólido blanco) se sintetizó a partir del compuesto **X<sub>2</sub>** (5.48 g, 1.2 eq.) en 70% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **Y<sub>1</sub>**.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  1.96-2.12 (m, 2H), 2.34-2.44 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 3.70-3.78 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 6.88 (d,  $J = 8.82$  Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.68 (d,  $J = 8.76$  Hz, 1H), 10.33 (br s, 1H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>):  $m/z = 365$  (MH<sup>+</sup>).

15 *Etapa O:* Síntesis del 8-cloro-7-metoxi-2-(4-ciclobutiltiazol-2-il)quinolin-4-ol **Z<sub>2</sub>**. El compuesto **Z<sub>2</sub>** (sólido beige) se sintetizó a partir del compuesto **Y<sub>2</sub>** (5.68 g, 1 eq.) en 84% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **AE** (80°C durante toda la noche).

20 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  1.87-1.95 (m, 1H), 1.96-2.07 (m, 1H), 2.23-2.35 (m, 4H), 3.67-3.76 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.53 (d,  $J = 9.30$  Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.11 (d,  $J = 9.30$  Hz, 1H), 11.89 (br s, 1H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>):  $m/z = 347$  (MH<sup>+</sup>).

*Etapa P:* Síntesis del éster etílico **AA<sub>2</sub>** del ácido (Z)-(4*R*,6*S*,15*S*,17*S*)-17[8-cloro-7-metoxi-2-(4-ciclobutiltiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-*N*-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]octadec-7-en-4-carboxílico. El compuesto **AA<sub>2</sub>**, una mezcla de diastereoisómeros, se sintetizó a partir del compuesto **Z** (365 mg, 1 eq.) y el compuesto **53** (400 mg, 1 eq.) en 34% de rendimiento, siguiendo el procedimiento

25  
30

que se describe para el compuesto **54c**.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 708 (MH<sup>+</sup>).

*Etapla Q:* Síntesis del ácido (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17[8-cloro-7-metoxi-2-(4-ciclobutiltiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]-octadec-7-en-4-carboxílico **AB<sub>2</sub>**. El compuesto **AB<sub>2</sub>** (sólido blancuzco) se sintetizó a partir del compuesto **AA<sub>2</sub>** en 35% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **55c**.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1.22-1.33 (m, 2H), 1.38-1.42 (m, 2H), 1.52-1.63 (m, 2H), 1.81-1.84 (m, 1H), 1.88-2 (m, 2H), 2.03-2.14 (m, 1H), 2.22-2.36 (m, 4H), 2.40-2.48 (m, 2H), 2.59-2.64 (m, 1H), 2.80-2.88 (m, 1H), 2.97-3.04 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.72-3.83 (m, 2H), 4.03-4.07 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.61 (td,  $J$  = 13.46 y 2.20 Hz, 1H), 4.91 (t,  $J$  = 10.65 Hz, 1H), 4.98 (dd,  $J$  = 8.96 y 4.96 Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 5.49-5.55 (m, 1H), 5.65 (td,  $J$  = 10.65 y 4.55 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.26 (d,  $J$  = 9.25 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.05 (d,  $J$  = 9.25 Hz, 1H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 680.23 (MH<sup>+</sup>).

*Etapla R:* Síntesis de (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8-cloro-7-metoxi-2-(4-ciclobutiltiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo-[13.3.0.0]octadec-7-en-4-il]carbonil-(ciclopropil)sulfonamida **AC<sub>2</sub>**. El compuesto **AC<sub>2</sub>** (sólido blancuzco) se sintetizó a partir del compuesto **AB<sub>2</sub>** (120 mg, 1 eq.) en 24% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **G<sub>2</sub>**.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0.86-0.90 (m, 2H), 0.91-0.97 (m, 1H), 1.06-1.19 (m, 2H), 1.22-1.43 (m, 3H), 1.46-1.69 (m, 3H), 1.88-2 (m, 2H), 2.03-2.15 (m, 1H), 2.19-2.25 (m, 1H), 2.29-2.35 (m, 2H), 2.41-2.46 (m, 3H), 2.58-2.64 (m, 1H), 2.80-2.90 (m, 1H),

2.91-3.02 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.74-3.82 (m, 2H), 4.02-4.07 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.58-4.65 (m, 1H), 4.91 (t,  $J = 10.79$  Hz, 1H), 4.94 (dd,  $J = 8.95$  y  $5.40$  Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 5.48-5.55 (m, 1H), 5.64 (td,  $J = 10.74$  y  $5.66$  Hz, 1H), 7.14 (s, 1H),  
 5 7.26 (d,  $J = 9.24$  Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.05 (d,  $J = 9.24$  Hz, 1H), 11.19 (br s, 1H); MS (ESI,  $EI^+$ ):  $m/z = 783.24$  ( $MH^+$ ).

*Etapas S:* Síntesis de (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8-cloro-7-metoxi-2-(4-ciclobutiltiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo-[13.3.0.0]octadec-7-en-4-il]carbonil-(1-metilciclopropil)sulfonamida **AC<sub>3</sub>**. El compuesto **AC<sub>3</sub>** (sólido blancuzco) se sintetizó a partir del compuesto **AB<sub>2</sub>** (95 mg, 1 eq.) en 27% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **G<sub>2</sub>**.

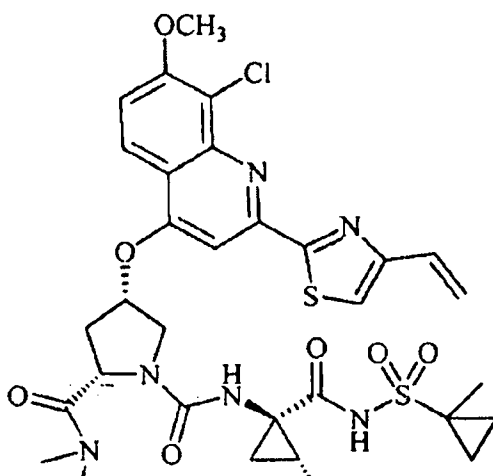
$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  0.79-0.84 (m, 2H), 0.86-0.90 (m, 1H),  
 15 1.22-1.41 (m, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.49-1.75 (m, 3H), 1.80-1.83 (m, 1H), 1.89-2.01 (m, 2H), 2.05-2.15 (m, 1H), 2.17-2.24 (m, 1H), 2.29-2.34 (m, 2H), 2.39-2.48 (m, 3H), 2.58-2.63 (m, 1H), 2.82-2.92 (m, 1H), 2.95-3.04 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.73-3.82 (m, 2H), 4.03-4.06 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.61 (td,  $J = 13.71$  y  
 20 2.41 Hz, 1H), 4.91 (t,  $J = 10.72$  Hz, 1H), 4.96 (dd,  $J = 8.85$  y 5.24 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.47-5.54 (m, 1H), 5.64 (td,  $J = 10.80$  y  $5.79$  Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.25 (d,  $J = 9.25$  Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.05 (d,  $J = 9.25$  Hz, 1H), 11.16 (br s, 1H); MS (ESI,  $EI^+$ ):  $m/z = 797.48$  ( $MH^+$ ).

25

### Ejemplo 27

#### Preparación del Compuesto Macrocíclico **AH**

30



5

La síntesis del compuesto macrocíclico **AH** se muestra en el Esquema 34.

*Etapa A:* Síntesis de *N*-(6-acetil-2-cloro-3-metoxifenil)-4-viniltiazol-2-carboxamida **AD**. Una solución del compuesto **A<sub>1</sub>** (2.10 g, 1 eq.) y estaño de tributilvinilo (2.06 g, 1.2 eq.) en tolueno (55 mL) se desgasificó burbujeando nitrógeno durante 15 min. Luego, se agregó trifenilfosfina (250 mg, 4%) bajo nitrógeno y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante  
15 toda la noche. Después de enfriarse, el solvente se concentró bajo presión reducida y el residuo se trituyó con éter dietílico para producir el compuesto **G** como un polvo beige en 88% de rendimiento.

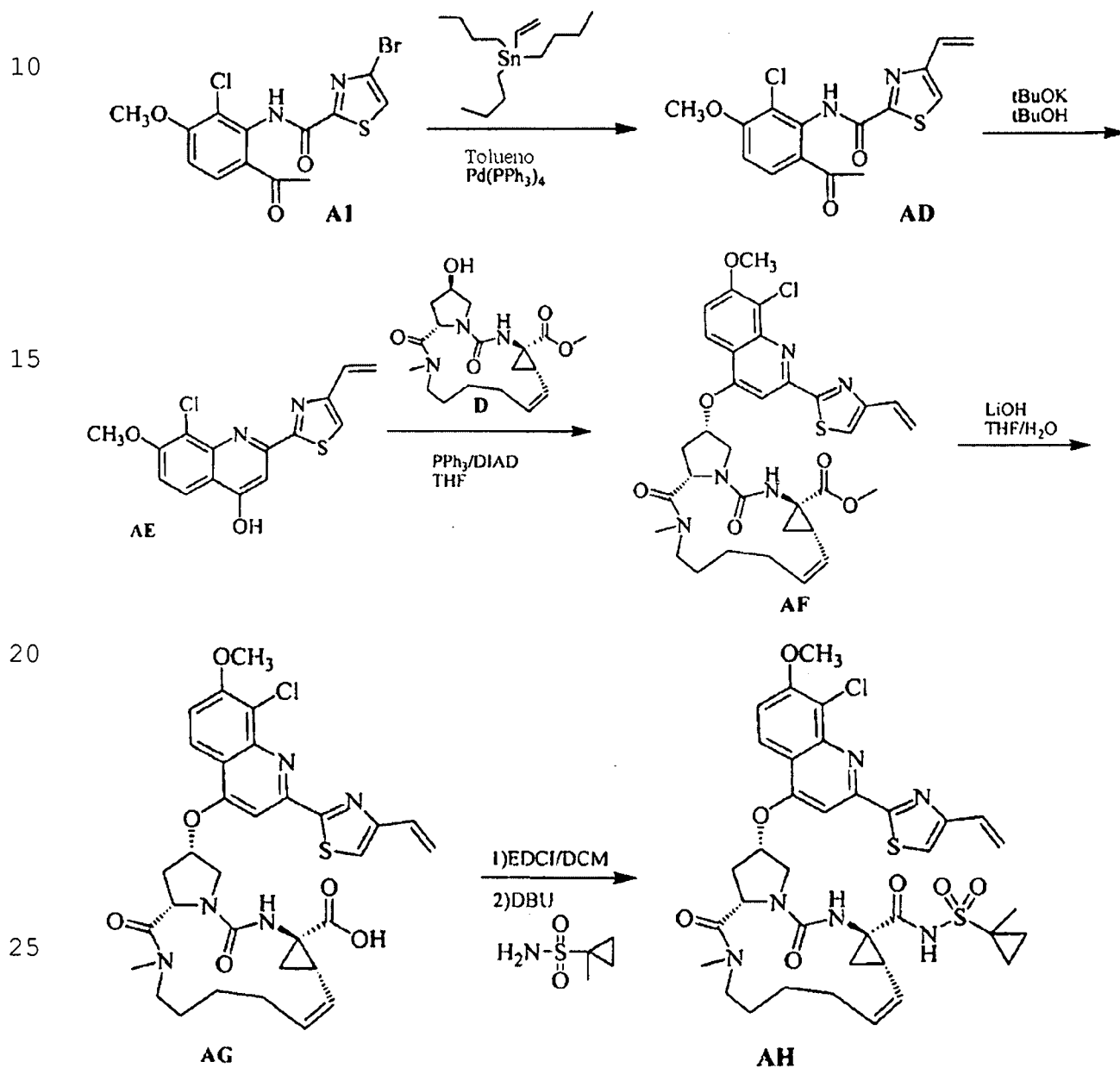
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 2.60 (s, 3H), 4 (s, 3H), 5.5 (dd, *J* = 10.85 y 1.24 Hz, 1H), 6.24 (dd, *J* = 17.26 y 1.24 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J* = 17.34 y 10.78 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.74 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.74 Hz, 1H), 10.45 (br s, 1H).

*Etapa B:* Síntesis de 8-cloro-7-metoxi-2-(4-viniltiazol-2-il)quinolin-4-ol **AE**. Se agregó terc-butoxido de potasio (2.13 g, 2.2 eq.) a una suspensión del compuesto **AD** (2.91 g, 1 eq.) en terc-butanol (30 mL). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 5 hrs. Después de una noche a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con éter dietílico y el precipitado se filtró, se lavó con éter dietílico, y se  
30 solubilizó en agua. El pH se ajustó a 6-7 mediante la adición

de HCl 1N y el precipitado se filtró, se lavó con agua, y se trituro con éter dietílico para producir el compuesto **AE** en 73% de rendimiento.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  4.06 (s, 3H), 5.54 (d,  $J = 10.82$  Hz, 1H), 6.25 (d,  $J = 17.31$  Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.79 (dd,  $J = 17.31$  y  $10.82$  Hz, 1H), 7.06 (d,  $J = 9.10$  Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 8.28 (d,  $J = 9.10$  Hz, 1H), 9.97 (br s, 1H).

Esquema 34



Etapa C: Síntesis del éster metílico **AF** del ácido (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17[8-cloro-7-metoxi-2-(4-viniltiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-

triazatriciclo[13.3.0.0]octadec-7-en-4-carboxílico. El  
compuesto **AF**, una mezcla de diastereoisómeros (polvo blanco),  
se sintetizó a partir del compuesto **D** (2.80 g, 1.2 eq.) y el  
compuesto **AE** (2 g, 1 eq.) en 43% de rendimiento, siguiendo el  
5 procedimiento que se describe para el compuesto **54c**.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 666.37 (MH<sup>+</sup>).

*Etapla D:* Síntesis del ácido (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17[8-  
cloro-7-metoxi-2-(4-viniltiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-  
metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]octadec-7-en-4-  
10 carboxílico **AG**. El compuesto **AG** se sintetizó a partir del  
compuesto **AF** (1.62 g, 1 eq.) en 45% de rendimiento, siguiendo  
el procedimiento que se describe para el compuesto **55c**.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1.24-1.32 (m, 2H), 1.40-1.44 (m, 2H), 1.51-1.58  
(m, 2H), 1.80 (dd,  $J$  = 8.16 y 6.33 Hz, 1H), 1.83-1.91 (m, 1H), 2.2-2.32  
15 (m, 2H), 2.58-2.63 (m, 1H), 2.95-3.01 (m, 1H); 3.03 (s, 3H), 3.81 (dd,  $J$   
= 8.53 y 6.88 Hz, 1H), 4.02-4.06 (m, 1H), 4.07 (s, 3H); 4.59 (td,  $J$  =  
13.50 y 2.70 Hz, 1H), 4.89-4.96 (m, 2H), 5.33 (s, 1H), 5.44 (dd,  $J$  =  
10.82 y 1.44 Hz, 1H), 5.45-5.51 (m, 1H), 5.63 (td,  $J$  = 10.82 y 4.72 Hz,  
1H), 6.16 (dd,  $J$  = 17.34 y 1.31 Hz, 1H), 6.81 (dd,  $J$  = 17.34 y 10.90 Hz,  
20 1H), 7.26 (d,  $J$  = 9.29 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.04 (d,  $J$  =  
9.29 Hz, 1H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 652.14 (MH<sup>+</sup>).

*Etapla E:* Síntesis de (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8-cloro-7-  
metoxi-2-(4-viniltiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-  
dioxo-1,3,13-triazatriciclo-[13.3.0.0]octadec-7-en-4-  
25 il]carbonil(1-metil-ciclopropil)sulfonamida **AH**. El compuesto **AH**  
(polvo blanco) se sintetizó a partir del compuesto **AG** (160 mg,  
1 eq.) y 1-metil-ciclopropilsulfonamida (133 mg, 4 eq.) en 13%  
de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para  
el compuesto **G<sub>2</sub>**.

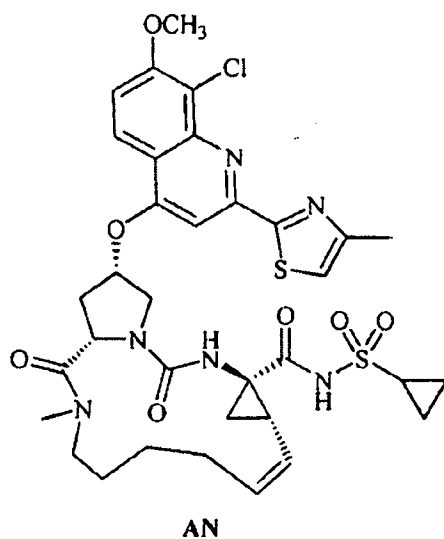
30 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0.79-0.85 (m, 2H), 1.19-1.26 (m, 1H), 1.33-1.41

(m, 2H), 1.53-1.60 (m, 5H), 1.62-1.72 (m, 2H), 1.81-1.85 (m, 1H), 1.92-1.95 (m, 1H), 2.19-2.25 (m, 1H), 2.40-2.47 (m, 1H), 2.58-2.63 (m, 1H), 2.82-2.93 (m, 1H), 2.96-3.04 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.79-3.83 (m, 1H), 4.01-4.05 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.58-4.65 (m, 1H), 4.92 (t,  $J = 10.77$  Hz, 1H), 4.97 (dd,  $J = 8.93$  y  $5.12$  Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 5.46 (dd,  $J = 10.80$  y  $1.21$  Hz, 1H), 5.47-5.54 (m, 1H), 5.61-5.68 (m, 1H), 6.19 (dd,  $J = 17.36$  y  $1.24$  Hz, 1H), 6.83 (dd,  $J = 17.36$  y  $10.87$  Hz, 1H), 7.28 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.06 (d,  $J = 9.25$  Hz, 1H), 11.12 (brs, 1H); MS (ESI,  $EI^+$ ):  $m/z = 769.26$  ( $MH^+$ ).

10

**Ejemplo 28**Preparación del Compuesto Macrocíclico **AN**

15

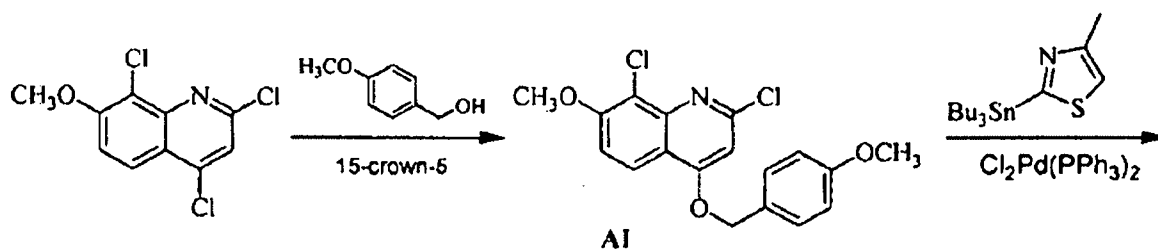


20

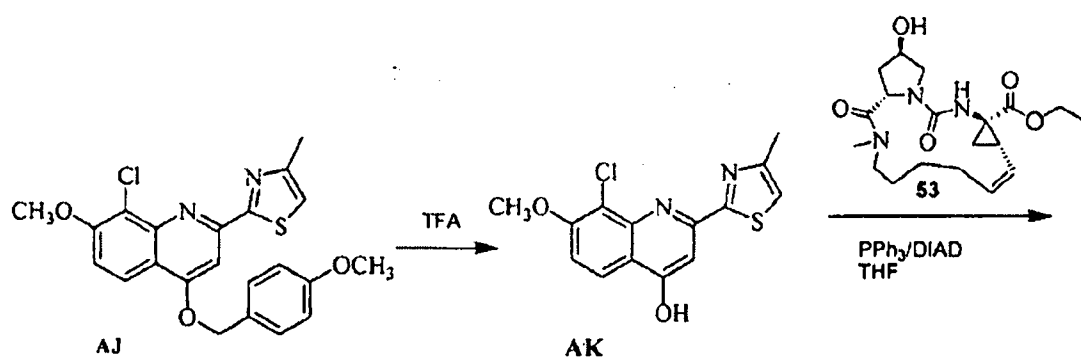
La síntesis del compuesto macrocíclico **AN** se muestra en el Esquema 35.

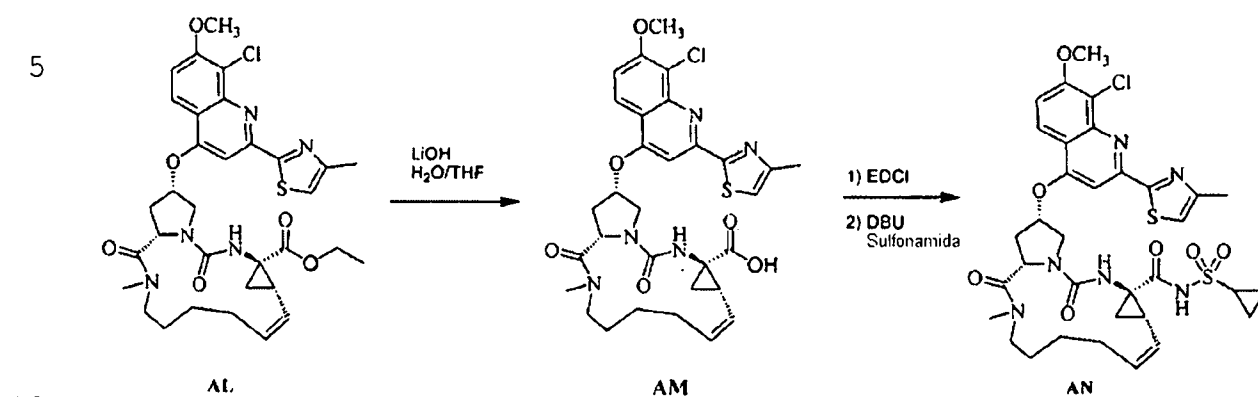
Esquema 35

25



30





Etapa A: Síntesis de 4-(4-metoxibenciloxi)-2,8-dicloro-7-metoxiquinolona **AI**. Se agregó hidruro de sodio (2.74 g, 1.2 eq.) en partes a una solución de alcohol de p-metoxibencilo (8.55 mL, 1.2 eq.) y 15-corona-5 (13.6 mL, 1.2 eq.) en 35 mL de DMF. La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 min, y luego se agregó a una solución de 2,4,8-tricloro-7-metoxiquinolona (15 g, 1 eq.) en DMF (75 mL) a través de una cánula. Después 18 hrs de agitación a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en 500 mL de agua y  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso. Se agregó acetato de etilo (200 mL) y el precipitado se filtró. El filtrado se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice para producir el compuesto **AI** en 56% de rendimiento.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  3.85 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 5.19 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.97 (d,  $J = 8.64$  Hz, 2H), 7.23 (d,  $J = 9.25$  Hz, 1H), 7.41 (d,  $J = 8.64$  Hz, 2H), 8.08 (d,  $J = 9.25$  Hz, 1H); MS (ESI,  $\text{EI}^+$ ):  $m/z = 386.1$  ( $\text{MNa}^+$ ).

Etapa B: Síntesis de 4-(4-metoxibenciloxi)-8-cloro-7-metoxi-2-(4-metiltiazol-2-il)quinolona **AJ**. A una solución del compuesto **AI** (1 g, 1 eq.) y 2-(tributylestanil)-4-metiltiazol (1.28 g, 1.2 eq.) en DMF (14 mL) se agregaron  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (193

mg, 10%) y carbonato de potasio (455 mg, 1.2 eq.) y la mezcla resultante se agitó a 90°C durante toda la noche. La DMF se concentró bajo vacío y se agregó agua y diclorometano. La capa acuosa se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por medio de cromatografía sobre un gel de sílice para producir el compuesto **AJ** como un sólido blanco en 65% de rendimiento.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.57 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 5.33 (s, 2H), 6.98 (d, J = 8.64 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.25 (d, J = 9.25 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.64 Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 8.12 (d, J = 9.25 Hz, 1H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>): m/z = 427.1 (MH<sup>+</sup>).

Etapa C: Síntesis de 8-cloro-7-metoxi-2-(4-metiltiazol-2-il)quinolin-4-ol **AK**. El compuesto **AJ** (750 mg, 1 eq.) en ácido trifluoroacético (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Luego, el ácido se evaporó, se agregó acetato de etilo y se concentró de nuevo en presión reducida. El residuo se trituro en éter dietílico para proporcionar el compuesto **AK** como un sólido blanco en rendimiento cuantitativo.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.59 (d, J = 0.81 Hz, 3H), 4.10 (s, 3H), 7.19 (d, J = 9.25 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 0.81 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 8.36 (d, J = 9.25 Hz, 1H), 10.51 (br s, 1H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>): m/z = 306.93 (MH<sup>+</sup>).

Etapa D: Síntesis del éster etílico **AL** del ácido (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17[8-cloro-7-metoxi-2-(4-metiltiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]octadec-7-en-4-carboxílico. El compuesto **AL**, una mezcla de diastereoisómeros, se sintetizó a partir del compuesto **AK** (365 mg, 1 eq.) y el compuesto **53** (450

mg, 1 eq.) en 40% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **54c**.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 668.08 (MH<sup>+</sup>).

*Etapa E:* Síntesis del ácido (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17[8-cloro-7-metoxi-2-(4-metilmiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]octadec-7-en-4-carboxílico **AM**. El compuesto **AM** se sintetizó a partir del compuesto **AL** (320 mg, 1 eq.) en 11% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **55c**.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub> 400 MHz) δ 1.20-1.55 (m, 6H), 1.75-1.79 (m, 1H), 1.84-1.91 (m, 1H), 2.17-2.28 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.56-2.63 (m, 1H), 2.76-2.84 (m, 1H), 2.97-3.05 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 3.76-3.80 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.08-4.11 (m, 1H), 4.54-4.62 (m, 1H), 4.91-4.98 (m, 2H), 5.41-5.47 (m, 1H), 5.56-5.62 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.25 (d,  $J$  = 9.25 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.05 (d,  $J$  = 9.25 Hz, 1H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 640.06 (MH<sup>+</sup>).

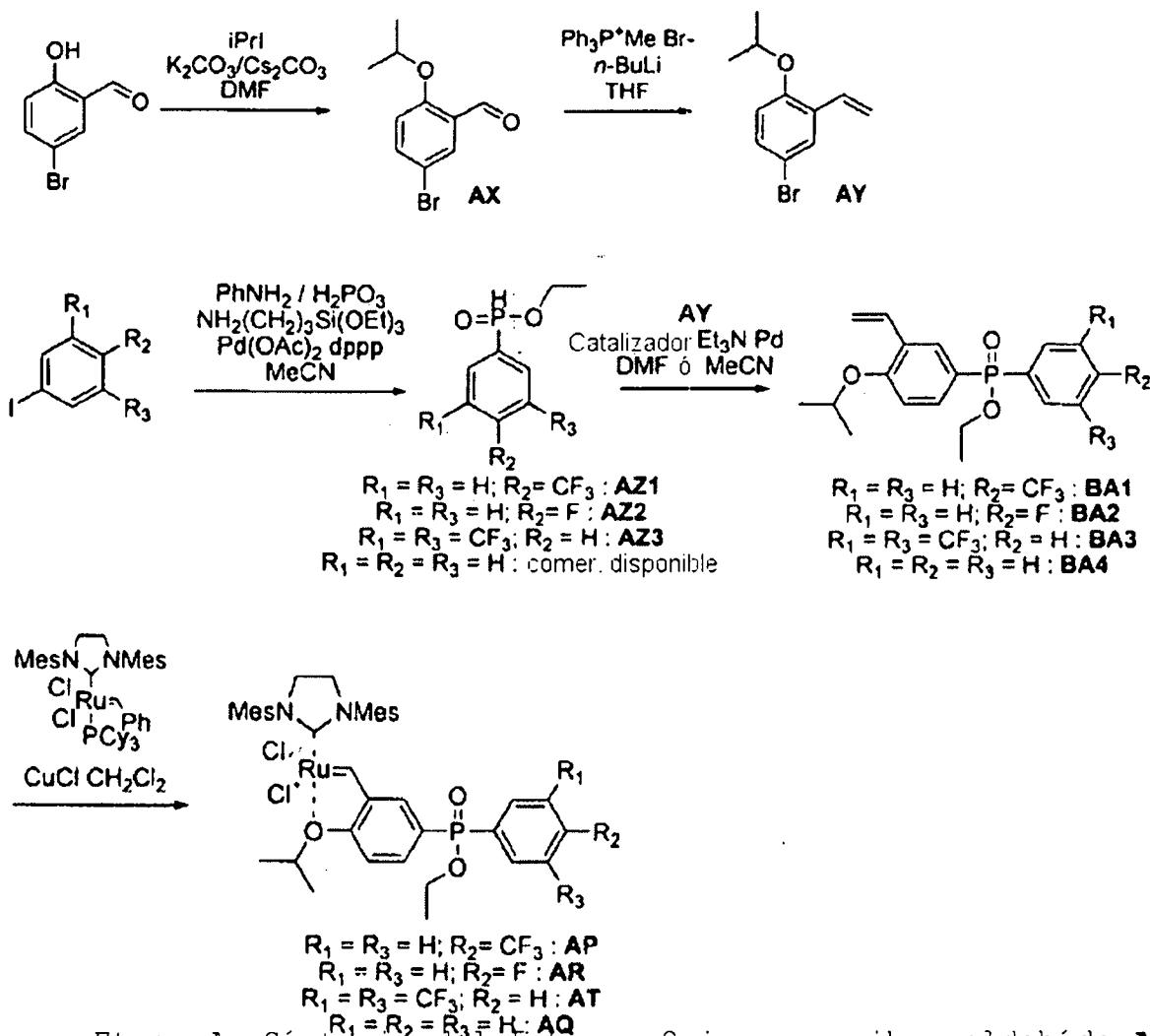
*Etapa F:* Síntesis de (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8-cloro-7-metoxi-2-(4-metiltiazol-4-il)quinolin-4-iloxi]-13-N-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo-[13.3.0.0]octadec-7-en-4-il]carbonil-(ciclopropil)sulfonamida **AN**. El compuesto **AN** (sólido blanco) se sintetizó a partir del compuesto **AM** (34 mg, 1 eq.) y ciclopropilsulfonamida (26 mg, 4 eq.) en 9% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **G2**.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 0.85-0.96 (m, 1H), 1.07-1.17 (m, 2H), 1.2-1.79 (m, 6H), 1.87-1.95 (m, 2H), 2.17-2.24 (m, 1H), 2.36-2.44 (m, 1H), 2.53-2.57 (m, 3H), 2.57-2.62 (m, 1H), 2.81-3 (m, 3H), 3.02-3.05 (m, 3H), 3.75-3.80 (m, 1H), 4.05-4.12 (m, 4H), 4.56-4.64 (m, 1H), 4.87-4.94 (m, 2H), 5.27 (br s, 1H), 5.43-5.50 (m, 1H), 5.59-5.67 (m, 1H), 7.08-7.09 (m, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.03-8.06 (m, 1H), 11.24 (br s, 1H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 743.12 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 29**Síntesis de los Catalizadores DArPhin

Los catalizadores DArPhin, tales como **AP**, **AQ**, **AR**, y **AT**, se prepararon siguiendo los métodos descritos en la presente como se muestra en el Esquema 36.

Esquema 36



**Etapas A:** Síntesis del 5-bromo-2-isopropoxibenzaldehído **AX**.

A una suspensión de carbonato de potasio (34.4 g, 249 mmol) y carbonato de cesio (16.2 g, 50 mmol) en dimetilformamida se agregaron 5-bromosalicaldehído (25.0 g, 124 mmol) y 2-yodopropano (25.0 mL, 249 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, luego a 70°C durante 4 hrs. Las sustancias volátiles se removieron, y el residuo se dividió entre *t*-butiléter metílico y agua. La capa acuosa se extrajo con *t*-butiléter metílico y las fases

orgánicas combinadas se lavaron con agua, hidróxido de sodio, y salmuera, y luego se secó sobre sulfato de magnesio. La concentración a sequedad produjo el compuesto **AX** (30.0 g) como un aceite amarillo pálido en 99% de rendimiento.

5  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1.40 (d,  $J = 6.3$  Hz, 6H), 4.65 (sept.,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 6.89 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.59 (dd,  $J = 9.0$  y 2.7 Hz, 1H), 7.91 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 10.39 (s, 1H).

Etapa B: Síntesis de 4-bromo-1-isopropoxi-2-vinilbenceno **AY**. A una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (41.1 g, 115 mmol) en THF (1.2 L) enfriada a  $-70^\circ\text{C}$ , se agregó *n*-butil-litio (123 mmol, 2.5 M en hexanos). La mezcla se agitó durante unos 10 min adicionales, y luego se dejó calentar hasta  $0^\circ\text{C}$  y agitar a esta temperatura durante 10 min. La mezcla de reacción entonces se enfrió de nuevo a  $-50^\circ\text{C}$ , se agregó y 5-bromo-2-isopropoxibenzaldehído (20.0 g, 82.2 mmol) en solución en THF (5 mL). La mezcla se agitó durante 10 min, luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Se agregó una solución de cloruro de amonio y la mezcla de reacción se diluyó con una mezcla de *t*-butiléter metílico/hexano, se filtró a través de celite, y luego se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se removió *in vacuo* para dar el compuesto **AY** (18.9 g) como un aceite amarillo pálido en 95% de rendimiento.

25  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1.34 (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H), 4.50 (sept.,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 5.27 (dd,  $J = 11.0$  y 1.1 Hz, 1H), 5.71 (dd,  $J = 17.9$  y 1.2 Hz, 1H), 6.75 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.97 (dd,  $J = 17.7$  y 11.2 Hz, 1H), 7.28 (dd,  $J = 8.7$  y 2.5 Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H).

Etapa C: Síntesis del 4-(trifluorometil)fenilfosfinato de etilo **AZ1**. A una solución desgasificada de 4-

30

yodobenzotrifluoruro (4.70 g, 17.2 mmol), hipofosfito de anilinio (3.51 g, 22.1 mmol), y 3-aminopropil-trietoxisilano (4.88 g, 22.1 mmol) en acetonitrilo anhidro (110 mL) se agregaron acetato de paladio (82.5 mg, 0.367 mmol, 2 mol%) y 1,3-bis(difenilfosfino)propano (167 mg, 0.404 mol, 2.2 mol%). La mezcla se calentó bajo reflujo durante 32 hrs, luego se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y ácido clorhídrico (1M) y se dividió. La capa acuosa se extrajo además con acetato de etilo, y los extractos combinados se lavaron con carbonato de hidrógeno sódico acuoso y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. El solvente se removió in vacuo y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna utilizando acetato de etilo al 25-100% en éter de petróleo. La purificación adicional mediante destilación produjo el compuesto **AZ1** (1.14 g) en 28% de rendimiento.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1.35-1.43 (m, 3H), 4.12-4.27 (m, 2H), 7.63 (d,  $J = 570.8$  Hz, 1H), 7.75-7.80 (m, 2H), 7.90-7.94 (m, 2H).

$^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 161.8 MHz):  $\delta$  22.6.

*Etapa D:* Síntesis del [4-(trifluorometil)fenil]-(4-(isopropoxi)-3-vinilfenil)fosfinato de etilo **BA1**. A una solución desgasificada del 4-(trifluorometil)-fenilfosfinato de etilo (1.00 g, 4.20 mmol) y 4-bromo-1-isopropoxi-2-vinilbenceno (921 mg, 3.81 mmol) en DMF (40 mL) se agregó la trietilamina (1.1 mL, 7.62 mmol) y tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (698 mg, 0.762 mmol). La mezcla se calentó a 70°C durante toda la noche. Las sustancias volátiles se removieron in vacuo y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna utilizando acetato de etilo al 5-100% en éter de petróleo para dar el compuesto **BA1** (130 mg) como un aceite verde oscuro en

8.6% de rendimiento.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1.37 (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H), 1.38 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 4.07-4.17 (m, 2H), 4.63 (sept,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 5.31 (dd,  $J = 11.2$  y  $1.1$  Hz, 1H), 5.79 (dd,  $J = 17.7$  y  $1.1$  Hz, 1H), 6.92 (dd,  $J = 8.6$  y  $3.1$  Hz, 1H), 6.99 (dd,  $J = 17.3$  y  $10.8$  Hz, 1H), 7.59-7.66 (m, 1H), 7.67-7.72 (m, 2H), 7.87-7.96 (m, 3H).

$^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 161.8 MHz):  $\delta$  30.7.

Etapa E: Síntesis del dicloruro de 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-4,5-dihidroimidazol-2-iliden[2-(*i*-propoxi-5-(4-trifluorometilfeniletilfosfito))fenil]metilen-rutenio (II) **AP**. Se cargó un catalizador Grubbs de 2a generación (277 mg, 0.326 mmol) y cloruro de cobre (I) en un tubo Schlenk y se desgasificó. Una solución desgasificada de [4-(trifluorometil)fenil]-{4-(isopropoxi)-3-vinilfenil}fosfinato de etilo (130 mg, 0.326 mmol) en diclorometano anhidro (17 mL) se transfirió a través de una cánula a los sólidos, y la mezcla se calentó a  $30^\circ\text{C}$  durante 70 min. El solvente se removió in vacuo y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna utilizando acetato de etilo al 20-66% en éter de petróleo para dar el compuesto **AP** (115 mg) como un polvo verde en 41% de rendimiento.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1.26 (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H), 1.39 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 2.38 (br s) y 2.45 (br s) (18H), 4.07-4.16 (m, 2H), 4.19 (br s, 4H), 4.93 (sept.,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 6.88 (br dd,  $J = 8.5$  y  $2.0$  Hz, 1H), 7.05 (br s, 4H), 7.27-7.47 (m, 3H), 7.86-7.99 (m, 3H), 16.4 (br s, 1H).

$^{13}\text{P}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 161.8 MHz):  $\delta$  29.0.

Etapa F: Síntesis de fenil-{4-(isopropoxi)-3-vinilfenil}fosfinato de etilo **BA4**. A una mezcla desgasificada

de fenilfosfinato de etilo (1.87 g, 11.0 mmol) y 4-bromo-1-isopropoxi-2-vinilbenceno (2.43 g, 10.0 mmol) en acetonitrilo (66 mL) se agregó la trietilamina (3.1 mL, 22.0 mmol), acetato de paladio (112 mg, 0.5 mmol), y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (277 mg, 0.5 mmol). La mezcla se desgasificó adicionalmente y se calentó a 68°C durante 24 hrs. Las sustancias volátiles se removieron in vacuo, y la sustancia cruda se purificó mediante cromatografía de columna utilizando acetato de etilo al 50-80% en éter de petróleo para dar el compuesto **BA4** (3.74 g) en 87% de rendimiento.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1.36 (d,  $J = 5.7$  Hz, 6H), 1.37 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 4.15-4.05 (m, 2H), 4.62 (sept,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 5.28 (dd,  $J = 11.2$  y 1.4 Hz, 1H), 5.78 (dd,  $J = 17.7$  y 1.4 Hz, 1H), 6.91 (dd,  $J = 8.45$  y 3.0 Hz, 1H), 6.99 (dd,  $J = 17.9$  y 1.4 Hz, 1H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.47-7.55 (m, 1H), 7.63 (ddd,  $J = 11.7$ , 8.5 y 2.0 Hz, 1H), 7.79 (dd,  $J = 12.3$  y 1.4 Hz, 1H), 7.81 (dt,  $J = 12.3$  y 1.4 Hz, 1H), 7.90 (dd,  $J = 12.4$  y 2.0 Hz, 1H).

$^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 161.8 MHz):  $\delta$  32.61.

Etapa G: Síntesis del dicloruro de 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-4,5-dihidroimidazol-2-iliden[2-(*i*-propoxi-5-(feniletilfosfito))fenil]metilen-rutenio (II) **AQ**. Se cargó un catalizador Grubbs de segunda generación (2.00 g, 2.36 mmol) y cloruro de cobre (I) (233 mg, 2.36 mmol) en un tubo Schlenk y se desgasificaron. Una solución desgasificada de fenil-{4-(isopropoxi)-3-vinilfenil}fosfinato de etilo (778 mg, 2.36 mmol) en diclorometano anhidro (120 mL) se transfirió a través de una cánula a los sólidos, y la mezcla se calentó a 30°C durante 60 min. El solvente se removió in vacuo y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna utilizando acetato

280

de etilo al 40-100% en éter de petróleo para dar el compuesto **AQ** (775 mg) en 41% de rendimiento.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1.27 (d,  $J = 6.1$  Hz, 6H), 1.37 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 2.39 (br s) y 2.47 (br s) (18H), 3.98-4.17 (m, 2H), 4.18 (br s, 4H), 4.93 (sept.,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.05 (s, 4H), 7.32 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 7.42-7.57 (m, 3H), 7.77 (dd,  $J = 12.3$  y 7.2 Hz, 2H), 7.94-8.08 (m, 1H), 16.43 (s, 1H).

$^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 161.8 MHz):  $\delta$  30.79.

10      *Etapa H: Síntesis del 4-fluorofenilfosfinato de etilo **AZ2**.*

A una mezcla desgasificada de 4-fluoro-1-yodo-benceno (25.0 g, 112.6 mmol), hipofosfito de anilinio (21.5 g, 135.1 mmol) y 3-aminopropil-trietoxisilano (24.9 g, 135.1 mmol) en acetonitrilo anhidro (750 mL) se agregaron acetato de paladio (560 mg, 2.48 mmol) y 1,3-bis(difenilfosfino)propano (1.02 g, 2.48 mmol). La mezcla se calentó bajo reflujo durante toda la noche, luego se enfrió a temperatura ambiente, y las sustancias volátiles se removieron *in vacuo*. El residuo se diluyó con acetato de etilo y ácido clorhídrico (1M) y se dividió. La capa acuosa se extrajo además con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron con carbonato de hidrógeno sódico acuoso y salmuera. Las sustancias volátiles se removieron *in vacuo*, luego el residuo se purificó mediante cromatografía de columna utilizando acetato de etilo al 50-100% en éter de petróleo, que proporciona el compuesto **AZ2** (10.1 g) como un aceite naranja oscuro en 48% de rendimiento.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1.84 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 4.08-4.24 (m, 2H), 7.20 (td,  $J = 8.7$  y 2.5 Hz, 2H), 7.58 (d,  $J = 566.6$  Hz, 1H), 7.74-7.85 (m, 2H).

30       $^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 161.8 MHz):  $\delta$  23.62 ( $J = 566.8$  Hz).

Etapa I: Síntesis de (4-fluorofenil)-[4-{isopropoxi}-3-vinilfenil]-fosfinato de etilo **BA2**. A una mezcla desgasificada de 4-fluoro-fenilfosfinato (2.07 g, 11.0 mmol) y 4-bromo-1-isopropoxi-2-vinilbenceno (2.43 g, 10.0 mmol) en acetonitrilo (66 mL) se agregaron trietilamina (3.1 mL, 22.0 mmol), acetato de paladio (112 mg, 0.5 mmol), y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (277 mg, 0.5 mmol). La mezcla se calentó a 68°C durante 24 hrs. Las sustancias volátiles se removieron in vacuo, y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna utilizando acetato de etilo al 40-80% en éter de petróleo para dar 2.84 g del compuesto **BA2** en 82% de rendimiento.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1.36 (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H), 1.38 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 4.02-4.15 (m, 2H), 4.62 (sept.,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 5.29 (dd,  $J = 11.2$  y 1.1 Hz, 1H), 5.78 (dd,  $J = 17.7$  y 1.4 Hz, 1H), 6.91 (dd,  $J = 8.7$  y 3.0 Hz, 1H), 6.99 (dd,  $J = 17.4$  y 10.9 Hz, 1H), 7.12 (td,  $J = 8.8$  y 2.5 Hz, 2H), 7.61 (ddd,  $J = 11.7$ , 8.6 y 1.9 Hz, 1H), 7.75-7.84 (m, 2H), 7.88 (dd,  $J = 12.5$  y 1.9 Hz, 1H).

$^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 161.8 MHz):  $\delta$  30.71.

Etapa J: Síntesis del dicloruro de 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-4,5-dihidroimidazol-2-iliden[2-(i-propoxi-5-((4-fluoro-fenil)etilfosfito))fenil]metilen-rutenio (II) **AR**. Se cargó un catalizador Grubbs de segunda generación (2.00 g, 2.36 mmol) y cloruro de cobre (I) (233 mg, 2.36 mmol) en un tubo Schlenk y se desgasifica. Una solución desgasificada de fenil-{4-(isopropoxi)-3-vinilfenil}fosfinato de etilo (822 mg, 2.36 mmol) en diclorometano anhidro (120 mL) se transfirió a través de una cánula a los sólidos, y la mezcla se calentó a 30°C durante 60 min. El solvente se removió in vacuo y el residuo se

purificó mediante cromatografía de columna utilizando acetato de etilo al 30-60% en éter de petróleo para dar el compuesto **AR** (552 mg) en 29% de rendimiento.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1.27 (d,  $J = 6.1$  Hz, 6H), 1.37 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 2.39 (br s) y 2.45 (br s) (18H), 3.98-4.15 (m, 2H), 4.19 (br s, 4H), 4.93 (sept.,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.05 (br s, 4H), 7.15 (dt,  $J = 8.6$  y  $2.2$  Hz, 2H), 7.29 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 7.72-7.81 (m, 2H), 7.91-7.99 (m, 1H), 16.44 (s, 1H).

$^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 161.8 MHz):  $\delta$  29.94.

10        *Etapa K:*        Síntesis        del        3,5-bis(trifluorometil)-  
fenilfosfinato de etilo **AZ3**. A una solución desgasificada de 1-  
yodo-3,5-bistrifluorometilbenceno (10.0 g, 29.4 mmol),  
hipofosfito de anilinio (5.62 g, 35.3 mmol) y 3-aminopropil-  
trietoxisilano (7.81 g, 35.3 mmol) en acetonitrilo anhidro (200  
15 mL) se agregaron acetato de paladio (132 mg, 0.588 mmol, 2  
mol%) y 1,3-bis(difenilfosfino)propano (267 mg, 0.647 mol, 2.2  
mol%). La mezcla se calentó bajo reflujo durante toda la noche,  
luego se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato  
de etilo y ácido clorhídrico (1M), y se dividió. La capa acuosa  
20 se extrajo además con acetato de etilo y los extractos  
combinados se lavaron con carbonato de hidrógeno sódico acuoso  
y salmuera, y se secaron sobre sulfato de sodio. Las sustancias  
volátiles se removieron *in vacuo*, y el residuo se purificó  
mediante cromatografía de columna utilizando acetato de etilo  
25 al 30-70% en éter de petróleo para dar el compuesto **AZ3** (4.65  
g) como un aceite turbio en 52% de rendimiento.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1.45 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 4.18-4.35 (m, 2H), 7.69 (d,  $J = 579.6$  Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.27 (s, 1H).

$^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 161.8 MHz):  $\delta$  19.59 ( $J = 580.6$  Hz).

30        *Etapa L:*        Síntesis        de        [3,5-bis(trifluorometil)fenil]-{4-

(isopropoxi)-3-vinilfenil}fosfinato de etilo **BA3**. A una solución desgasificada de 3,5-bis(trifluorometil)-fenilfosfinato de etilo (3.33 g, 15.24 mmol) y 4-bromo-1-isopropoxi-2-vinilbenceno (3.33 mg, 13.8 mmol) en DMF (25 mL) se  
5 agregó la trietilamina (3.85 mL, 27.6 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (2.53 g, 2.76 mmol). La mezcla se calentó en un baño de aceite a 70°C durante toda la noche. Las sustancias volátiles se removieron *in vacuo* y la mezcla se purificó mediante cromatografía de columna con  
10 acetato de etilo al 20-70% en éter de petróleo para dar el compuesto **BA3** (185 mg) como un aceite en 2.8% de rendimiento.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1.38 (dd,  $J = 6.1$  y  $1.4$  Hz, 6H) traslape 1.41 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 4.11-4.21 (m, 2H), 4.65 (sept,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 5.33 (dd,  $J = 11.2$  Hz y  $1.4$  Hz, 1H), 5.80 (dd,  $J = 17.9$  y  $1.2$  Hz, 1H), 6.96  
15 (dd,  $J = 8.6$  y  $3.0$  Hz, 1H) traslape 7.00 (dd,  $J = 18.0$  y  $11.4$  Hz, 1H), 7.63 (ddd,  $J = 11.9$ ,  $11.9$  y  $2.0$  Hz, 1H), 7.90 (dd,  $J = 12.7$  y  $2.1$  Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.25 (s, 1H),

$^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 161.8 MHz):  $\delta$  28.59.

Etapa M: Síntesis de dicloruro de 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-4,5-dihidroimidazol-2-iliden[2-(*i*-propoxi-5-(3,5-bis(trifluorometil)feniletilfosfito))fenil]metilen-rutenio (II) **AT**. Se cargó un catalizador Grubbs de segunda generación (326 mg, 0.384 mmol), y cloruro de cobre (I) (38 mg, 0.384 mmol) en un tubo Schlenk y se desgasificó. Una solución  
25 desgasificada de [3,5-bis(trifluorometil)fenil]-{4-(isopropoxi)-3-vinilfenil}-fosfinato de etilo (179 mg, 0.384 mmol) en diclorometano anhidro (20 mL) se transfirió a través de una cánula a los sólidos, y la mezcla se calentó a 30°C durante 70 min. El solvente se removió *in vacuo* y el residuo se  
30 purificó mediante cromatografía de columna con acetato de etilo

al 20-80% en éter de petróleo para dar el compuesto A (185 mg) como un polvo verde en 52% de rendimiento.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1.26 (dd,  $J = 6.0$  y  $4.0$  Hz, 6H), 1.43 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 2.41 (br s) y 2.44 (br s) (18 H), 4.07-4.25 (m, 2H) traslape  
5 4.20 (br s, 4H), 4.94 (sept.,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 6.91 (dd,  $J = 8.5$  y  $2.4$  Hz, 1H), 7.06 (br s, 4H), 7.29 (dd,  $J = 11.9$  y  $1.7$  Hz, 1H), 8.02 (br s, 1H), 8.03 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 16.40 (s, 1H).

$^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 161.8 MHz):  $\delta$  26.33.

### Ejemplo 30

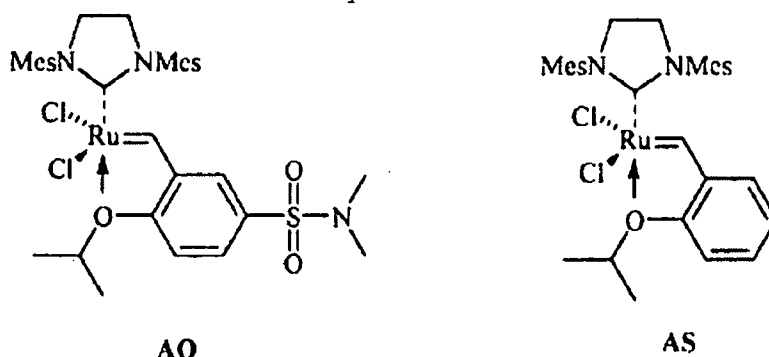
10

#### Metátesis de Cierre de Anillo

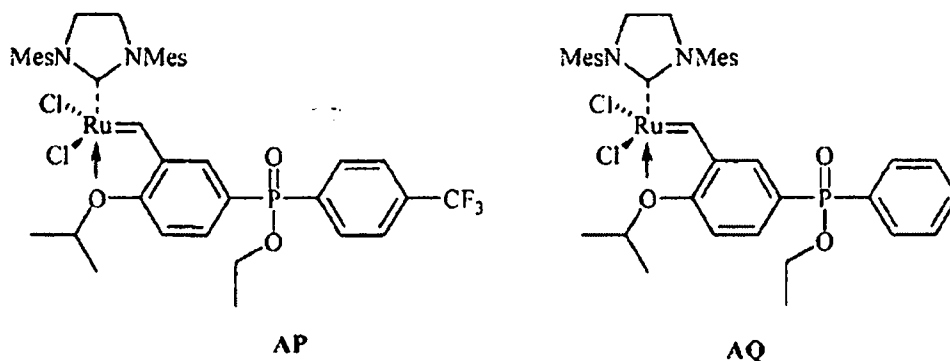
La actividad catalítica de **AP**, **AQ**, **AR**, y **AT**, junto con **AO** y **AS**, como se muestra en el Esquema 37, se evaluaron utilizando substratos de olefina como se muestra en el Esquema 38.

Esquema 37

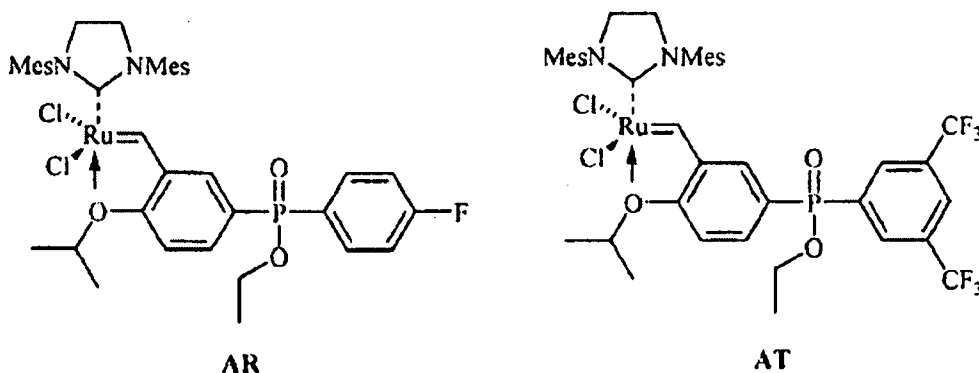
15



20

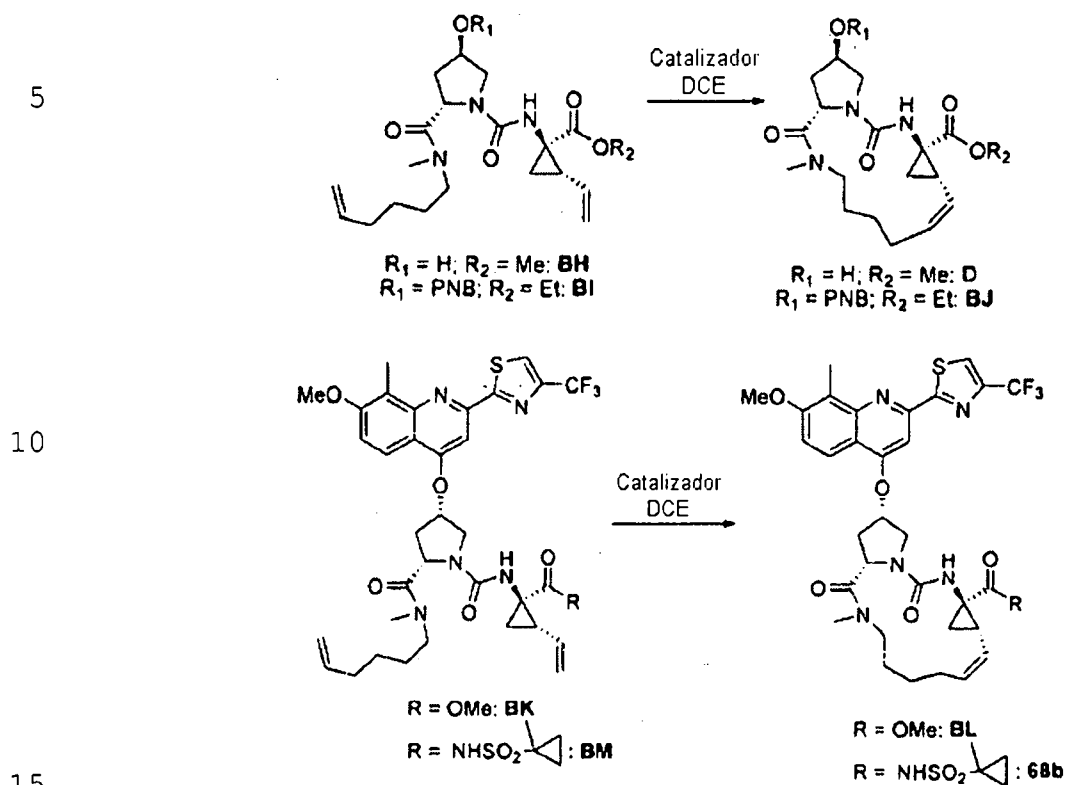


25



30

Esquema 38

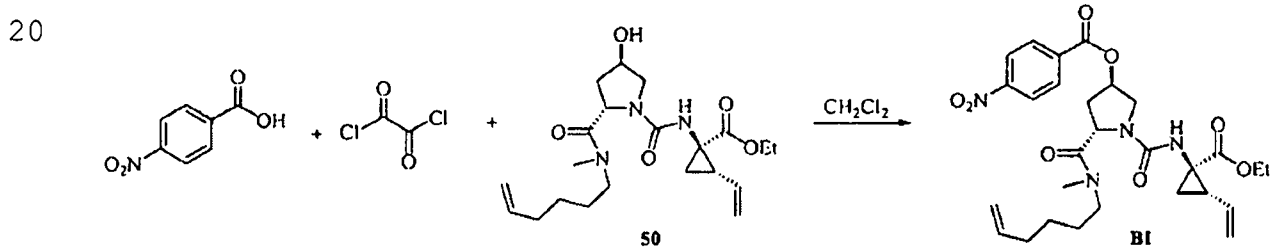


### Síntesis de Substratos

#### Síntesis de los Compuestos **BH** y **BI**

El compuesto **BI** se sintetizó de acuerdo con Esquema 39.

Esquema 39



25 Preparación del 4-nitrobenzoato de (3R,5S)-1-((1R,2S)-1-(etoxicarbonil)-2-vinilciclopropil-carbamoyl)-5-(hex-5-enil(metil)carbamoyl)pirrolidin-3-ilo **BI**. A una solución de ácido 4-nitrobenzónico (3.1 g, 1.5 eq) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (61 mL) se agregaron gota a gota 3.1 mL de cloruro de oxalilo (3 eq), seguido por 60  $\mu\text{L}$  DMF. La mezcla de reacción se agitó a

30 temperatura ambiente durante 2 hrs y se concentraron *in vacuo*.

Una solución del sólido resultante en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) se agregó gota a gota a una solución del compuesto **50** (5.0 g, 1 eq) y trietilamina (3.4 mL, 2 eq) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs, y luego se lavó con agua y una solución saturada acuosa de carbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron hasta sequedad. La recristalización con TBME dio el compuesto **BI** como un polvo amarillo, y el filtrado se sometió a cromatografía instantánea utilizando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  como un líquido de agotamiento, que proporciona un total de 6.42 g del compuesto **BI** en 93% de rendimiento.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.23 (m, 3H), 1.36-1.61 (m, 5H), 1.69 (m, 1H), 1.86 (td,  $J = 5.1$  y  $7.8$  Hz, 1H), 2.05-2.19 (m, 3H), 2.35-2.50 (m, 2H), 2.95 y 3.15 (2s, rotámeros, 3H), 3.21 y 3.80 (2m, rotámeros, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 4.09 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 4.94-5.00 (m, 1H), 5.05 (br d,  $J = 10.3$  Hz, 2H), 5.10 (dd,  $J = 1.30$  y  $10.2$  Hz, 1H), 5.27 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 5.68-5.84 (m, 3H), 8.20 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 8.31 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H).

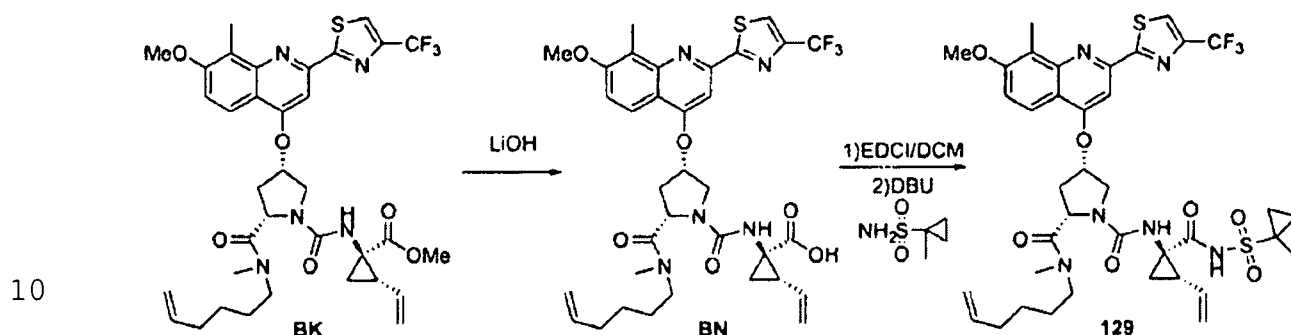
El compuesto **BH** (polvo blanco) se sintetizó utilizando el mismo procedimiento que el compuesto **50**.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.34-1.46 (m, 2H), 1.49-1.57 (m, 3H), 1.70 (s, 2H), 1.86 (td,  $J = 8.0$  y  $5.4$  Hz, 1H), 2.03-2.28 (m, 6H), 2.92 y 3.11 (2s, rotámeros, 3H), 3.27-3.44 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.79 (m,  $J = 5.1$  y  $4.5$  Hz, 1H), 4.71 (br s, 1H), 4.90-4.97 (m, 1H), 4.97-5.05 (m, 1H), 5.09 (dd,  $J = 10.3$  y  $1.5$  Hz, 1H), 5.20 (br s, 1H), 5.27 (dd,  $J = 17.1$  y  $1.0$  Hz, 1H), 5.67-5.85 (m, 2H).

Síntesis de los Compuestos **BK** y **BM**

Los compuestos **BK** y **BM** se prepararon de acuerdo con el Esquema 40.

Esquema 40



Etapa A: Preparación del 1-((2*S*,4*S*)-2-(hex-5-enil(metil)carbamoil)-4-(7-metoxi-8-metil-2-(4-(trifluorometil)thiazol-2-il)quinolin-4-iloxi)pirrolidin-1-carboxamido)-2-vinilciclopropanocarboxilato de (1*R*,2*S*)-metilo **BK**. El compuesto **BK** (sólido amarillo) se sintetizó utilizando el mismo procedimiento que el compuesto **116**, comenzando a partir de los compuestos **111** y **65b**.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.18-1.45 (m, 4H), 1.48-1.58 (m, 1H), 1.81-1.90 (m, 2H), 2.05 (m,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 2.21 (se,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 2.27-2.36 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.88 y 3.00 (2s, rotámeros, 3H), 3.06-3.14 y 3.20-3.29 (2m, rotámeros, 1H), 3.33-3.42 y 3.49-3.58 (2m, rotámeros, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.92 (td,  $J = 10.1$  y 3.8 Hz, 1H), 3.98 y 3.99 (2s, rotámeros, 3H), 4.06-4.13 (m, 1H), 4.83-5.03 (m, 3H), 5.10 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 5.14 (dd,  $J = 10.3$  y 1.2 Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 5.26-5.34 (m, 1H), 5.40-5.46 (m, 1H), 5.58-5.80 (m, 2H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.45 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.05 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H); MS (ESI,  $\text{EI}^+$ )  $m/z = 716.2$  ( $\text{MH}^+$ ).

Etapa B: Preparación del ácido (1*R*,2*S*)-1-((2*S*,4*S*)-2-(hex-

5-enil(metil)carbamoil)-4-(7-metoxi-8-metil-2-(4-(trifluorometil)thiazol-2-il)quinolin-4-iloxi)pirrolidin-1-carboxamido)-2-vinilciclopropanocarboxílico **BN**. El compuesto **BN** (sólido amarillo) se sintetizó en rendimiento cuantitativo a partir del compuesto **BK** (4.30 g, 1 eq.) y LiOH (290 mg, 2 eq.), siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **AC**.

MS (ESI, EI<sup>+</sup>)  $m/z$  = 702.4 (MH<sup>+</sup>).

Etapa C: Preparación de (2S,4S)-N<sup>2</sup>-(hex-5-enil)-4-(7-metoxi-8-metil-2-(4-(trifluorometil)thiazol-2-il)quinolin-4-iloxi)-N<sup>2</sup>-metil-N<sup>1</sup>-((1R,2S)-1-(1-metilciclopropilsulfonyl-carbamoil)-2-vinilciclopropil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida **129**. El compuesto **129** (sólido blanco) se sintetizó a partir del compuesto **BN** (4.22 g, 1 eq.) y metilciclopropilsulfonamida (3.25 g, 4 eq.) en 31% de rendimiento, siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto **G2**.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 0.74-0.86 (m, 2H), 1.11-1.21 (m, 2H), 1.30-1.40 (m, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.60-1.68 (m, 3H), 1.78 (q,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 1.88-1.94 (m, 1H), 2.00-2.08 (m, 1H), 2.22 (q,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 2.33 (dd,  $J$  = 14.0 y 2.1 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.78-2.82 (m, 1H), 2.87 y 2.97 (2s, rotámeros, 3H), 3.15-3.36 (m, 1H), 3.58-3.68 (m, 1H), 3.90-4.01 (m, 5H), 4.82-4.91 (m, 1H), 4.92-5.01 (m, 2H), 5.11 (d,  $J$  = 10.2 Hz, 1H), 5.25-5.35 (m, 2H), 5.46-5.51 (m, 1H), 5.54-5.76 (m, 2H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.46 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.02 (t,  $J$  = 10.1 Hz, 1H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>)  $m/z$  = 819.2 (MH<sup>+</sup>).

#### Metátesis del Cierre de Anillo

Todas las reacciones se realizaron en 1,2-dicloroetano a 0.005 M con burbujeo de N<sub>2</sub> a través de la mezcla de reacción.

289

Para los substratos representados en el Esquema 38, la escala típica de la reacción fue de 200-250 mg. El catalizador se agregó en solución en 0.5 mL de DCE, en la mezcla pre-calentada de reacción. La conversión de material de partida se siguió a través de TLC y/o HPLC. Los productos se aíslan después cromatografía instantánea (nota: el compuesto **BJ** se agitó con carbón vegetal y se filtró en celite antes de la purificación).

Los resultados experimentales de la actividad catalítica para los diferentes catalizadores, se listan en las Tablas 1 a 4, respectivamente.

Síntesis del 6-hidroxi-9-metil-3,8-dioxo-1a,2,3,5,6,7,7a,8,9,10,11,12,13,15a-tetradecahidro-1H-ciclopropa[m]pirrolo[1,2-c][1,3,6]triazaciclotetradecin-1a-carboxilato de (1aR,6R,7aS,15aS,Z)-metilo **D**.

TABLA 1. Compuesto D

| Elemento | Catalizador | Temperatura | Carga del Catalizador | Rendimiento aislado | Tiempo (hr) |
|----------|-------------|-------------|-----------------------|---------------------|-------------|
| 1        | AO          | 80°C        | 2% + 1% (1.5 hr)      | 51%                 | 2.5         |
| 2        | AP          | 80°C        | 2% + 2% (1.5 hr)      | 44%                 | 3.0         |
| 3        | AQ          | 80°C        | 2% + 1% (1.5 hr)      | 56%                 | 2.5         |
| 4        | AR          | 80°C        | 2% + 1% (1.5 hr)      | 47%                 | 2.5         |
| 5        | AS          | 80°C        | 2% + 1% (1.5 hr)      | 50%                 | 2.5         |
| 6        | AT          | 80°C        | 2% + 2% (1.5 hr)      | 53%                 | 3.0         |

Síntesis del 9-metil-6-(4-nitrobenzoiloxi)-3,8-dioxo-1a,2,3,5,6,7,7a,8,9,10,11,12,13,15a-tetradecahidro-1H-ciclopropa[m]pirrolo[1,2-c][1,3,6]triazaciclotetradecin-1a-carboxilato de (1aR,6R,7aS,15aS,Z)-metilo **BJ**.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.27-1.35

(m, 1H), 1.37-1.47 (m, 1H), 1.49-1.62 (m, 1H), 1.66-1.79 (m, 3H), 1.87 (br t,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 2.26-2.47 (m, 2H), 2.60 (br d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.51 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 3.94 (dd,  $J = 9.8$  y  $5.3$  Hz, 1H), 4.06-4.16 (m, 1H), 4.18-4.27 (m, 1H), 4.57 (td,  $J = 13.2$  y  $3.0$  Hz, 1H), 5.00 (s, 3H), 5.00-5.05 (m, 1H), 5.48 (t,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 5.60-5.68 (m, 1H), 5.72 (br s, 1H), 8.20 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 8.31 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H).

TABLA 2. Compuesto BJ

| Elemento | Catalizador | Temperatura | Carga del Catalizador          | Rendimiento aislado | Tiempo (hr) |
|----------|-------------|-------------|--------------------------------|---------------------|-------------|
| 1        | AO          | 80°C        | 2% + 2% (20 min)               | 65%                 | 0.67        |
| 2        | AP          | 80°C        | 2% + 2% (20 min) + 1% (40 min) | 78%                 | 1.0         |
| 3        | AT          | 80°C        | 2% + 2% (20 min)               | 75%                 | 0.67        |

Síntesis del 6-(7-metoxi-8-metil-2-(4-(trifluorometil)-tiazol-2-il)quinolin-4-iloxi)-9-metil-3,8-dioxo-1a,2,3,5,6,7,7a,8,9,10,11,12,13,15a-tetradecahidro-1H-ciclopropa[m]pirrolo[1,2-c][1,3,6]triazaciclotetradecin-1a-carboxilato de (1aR,6S,7aS,15aS,Z)-metilo **BL**.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1.29-1.44 (m, 2H), 1.50-1.62 (m, 2H), 1.66 (s, 1H), 1.68-1.78 (m, 2H), 1.88 (td,  $J = 13.5$  y  $2.5$  Hz, 1H), 2.15-2.23 (m, 1H), 2.40 (dd,  $J = 9.9$  y  $9.5$  Hz, 1H), 2.58 (td,  $J = 13.7$  y  $3.5$  Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.97 (td,  $J = 13.3$  y  $8.4$  Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.74-3.80 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.07 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 4.62 (td,  $J = 13.4$  y  $2.9$  Hz, 1H), 4.95 (br t,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 5.41-5.53 (m, 2H), 5.65 (s,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 7.25 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.02 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H). MS (ESI,  $\text{EI}^+$ ):  $m/z = 687.98$  ( $\text{MH}^+$ ).

TABLA 3. Compuesto BL

| Elemento | Catalizador | Temperatura | Carga del Catalizador      | Rendimiento aislado | Tiempo (hr) |
|----------|-------------|-------------|----------------------------|---------------------|-------------|
| 1        | AO          | 80°C        | 2% + 2% (1 hr) + 2% (2 hr) | 51%                 | 3.5         |
| 2        | AP          | 80°C        | 2% + 2% (1 hr) + 2% (2 hr) | 49%                 | 3.5         |
| 3        | AQ          | 80°C        | 2% + 2% (1 hr) + 2% (2 hr) | 49%                 | 3.5         |
| 4        | AR          | 80°C        | 2% + 2% (1 hr) + 2% (2 hr) | 48%                 | 3.5         |

5

Síntesis de (Z)-(4*R*,6*S*,15*S*,17*S*)-[17-[7-metoxi-8-metil-2-(4-trifluorometiltiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-*N*-metil-2,14-dioxo-1,3,13-triazatriciclo[13.3.0.0]octadec-7-en-4-il]-carbonil(1-metilciclopropil)sulfonamida **68b**.

10

**TABLA 4. Compuesto 68b**

| Elemento | Catalizador | Temperatura | Carga del Catalizador                | Rendimiento aislado | Tiempo (hr) |
|----------|-------------|-------------|--------------------------------------|---------------------|-------------|
| 1        | AO          | 60°C        | 2% + 2% (45 m) + 2% (2 h)            | 79%                 | 4.0         |
| 2        | AP          | 60°C        | 2% + 2% (45 m) + 2% (2 h) + 2% (3 h) | 45%                 | 24.0        |
| 3        | AQ          | 60°C        | 2% + 2% (45 m) + 2% (2 h) + 2% (3 h) | 63%                 | 24.0        |
| 4        | AR          | 60°C        | 2% + 2% (45 m) + 2% (2 h) + 2% (3 h) | 30%                 | 24.0        |
| 5        | AS          | 60°C        | 2% + 2% (45 m) + 2% (2 h) + 2% (3 h) | 60%                 | 24.0        |
| 6        | AT          | 60°C        | 2% + 2% (45 m) + 2% (2 h) + 2% (3 h) | 53%                 | 24.0        |

15

20

**Ejemplo 31**

**Ensayo con Proteasa de HCV**

25

30

*Procedimiento general:* La medición del efecto inhibidor de los compuestos en la actividad de la proteasa HCV, se realizó con el kit para Ensayo con Proteasa HCV SensoLyte™ 620 de AnaSpec, Inc. (San Jose, CA) según las condiciones descritas por el proveedor utilizando 1.2 nM de proteasa HCV NS3-NS4A, la cual se obtuvo de acuerdo con Taremi et al. (*Protein Science*, **1998**, 7, 2143-2149). Los compuestos se analizaron a una variedad de concentraciones en amortiguador de ensayo que contenía una concentración final de DMSO del 5%. Se permitió

que las reacciones continuaran durante 60 min a temperatura ambiente y las mediciones de fluorescencia se registraron con un Espectrofluorímetro Tecan Infinity. Los valores  $IC_{50}$  se determinaron a partir del por ciento de inhibición versus datos de concentración utilizando un análisis de regresión no lineal, sigmoideo, basado en cuatro parámetros con el programa informático Tecan Magellan.

### Ejemplo 32

#### Ensayo con Replicón de HCV

10        *Procedimiento general:* Se cultivaron células Huh-7 que contenían el replicón subgenómico Con1 de HCV (células GS4.1) en Medio Eagle Modificado de Dulbecco (DMEM) suplementado con suero bovino fetal (FBS) al 10%, 2 mM de L-glutamina, 110 mg/L de piruvato de sodio, aminoácidos no esenciales 1X, 100 U/mL de penicilina-estreptomicina, y 0.5 mg/mL de G418 (Invitrogen).  
15        Para un análisis de respuesta a la dosis, las células se sembraron en placas de 96 pozos a  $7.5 \times 10^3$  células/pozo en un volumen de 50  $\mu$ L, y se incubaron a 37°C/5% de  $CO_2$ . Tres horas después de la preparación de cultivos en placas, se agregaron  
20        50  $\mu$ L de diez diluciones en series dobles de compuestos (concentración más alta, 75  $\mu$ M), y los cultivos celulares se incubaron a 37°C/5% de  $CO_2$  en la presencia de DMSO al 0.5%. Alternativamente, los compuestos se analizaron a una concentración única de 15  $\mu$ M. En todos los casos, las células  
25        Huh-7 que carecen del replicón de HCV sirvieron como un control negativo. Las células se incubaron en la presencia de los compuestos durante 72 hr después de las cuales se monitoreó la expresión de la proteína NS4A en los mismos mediante un enzimoimmunoanálisis (ELISA). Para esto, las placas se fijaron  
30        entonces durante 1 min con acetona/metanol (1:1, v/v) se

lavaron dos veces con solución salina amortiguada con fosfato (PBS), Tween 20 al 0.1% se bloquearon durante 1 hr a temperatura ambiente con amortiguador de TNE que contenía FBS al 10% y luego se incubaron durante 2 hr a 37°C con el anticuerpo A-236 monoclonal de ratón anti-NS4A (ViroGen) diluido en el mismo amortiguador. Después de lavar tres veces con PBS, Tween 20 al 0.1%, las células se incubaron 1 hr a 37°C con conjugado de G-peroxidasa de inmunoglobulina anti-ratón en TNE, FBS al 10%. Después de lavar como se describe anteriormente, la reacción se desarrolló con O-fenilendiamina (Zymed). La reacción se detuvo después de 30 min con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2 N, y la absorbancia se leyó a 492 nm utilizando un espectrofotómetro Sunrise Tecan. Los valores EC<sub>50</sub> se determinaron a partir del % de inhibición versus datos de concentración utilizando un análisis de regresión no lineal sigmoide, basado en cuatro parámetros con el programa informático Tecan Magellan. Al seleccionar a una sola concentración, los resultados se expresaron como % de inhibición a 15 µM.

Para una evaluación de citotoxicidad, las células CS4.1 se trataron con los compuestos como se describe anteriormente y la viabilidad celular se monitoreó utilizando el Ensayo de Proliferación Celular de Una Solución Cell Titer 96 Aqueous (Promega). Los valores CC<sub>50</sub> se determinaron a partir del % de citotoxicidad versus datos de concentración con el programa informático Tecan Magellan como se describe anteriormente.

Los resultados biológicos se resumen en la Tabla 5, en donde A representa un valor más pequeño que 1 µM, y B representa un valor entre 1 µM a 10 µM, C representa un valor entre 10 µM a 75 µM y D representa un valor mayor de 75 µM.

TABLA 5

| Compuesto |           | IC <sub>50</sub><br>(μM) | EC <sub>50</sub><br>(μM) | CC <sub>50</sub><br>(μM) |
|-----------|-----------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 5         | 56a       | A                        | A                        | D                        |
|           | 56b       | A                        | A                        | D                        |
|           | 56c       | A                        | A                        | D                        |
|           | 56d       | A                        | A                        | D                        |
|           | 56e       | A                        | B                        | D                        |
|           | 56f       | A                        | A                        | D                        |
|           | 56g       | A                        | A                        | D                        |
|           | 56h       | A                        | A                        | D                        |
| 10        | 62b       | A                        | A                        | D                        |
|           | 62d       | A                        | A                        | D                        |
|           | 62f       | A                        | A                        | D                        |
|           | 63b       | A                        | B                        | D                        |
|           | 68b       | A                        | A                        | D                        |
|           | 68d       | A                        | A                        | D                        |
| 15        | 69b       | A                        | A                        | D                        |
|           | 69d       | A                        | A                        | C                        |
|           | 76a       | B                        | B                        | D                        |
|           | 76b       | A                        | B                        | D                        |
|           | 83b       | A                        | A                        | D                        |
|           | 91a       | A                        | A                        | D                        |
|           |           |                          |                          |                          |
| 20        | Compuesto | IC <sub>50</sub><br>(μM) | EC <sub>50</sub><br>(μM) | CC <sub>50</sub><br>(μM) |
|           | 91b       | A                        | A                        | C                        |
|           | 91c       | A                        | A                        | D                        |
|           | 91d       | A                        | A                        | D                        |
|           | 91e       | A                        | A                        | D                        |
|           | 91f       | A                        | A                        | D                        |
|           | 91g       | A                        | A                        | D                        |
|           | 96d       | A                        | B                        | D                        |
|           | 101d      | A                        | A                        | D                        |
|           | 110d      | A                        | A                        | D                        |
| 25        | G1        | A                        | A                        | C                        |
|           | G2        | A                        | A                        | C                        |
|           | G3        | A                        | A                        | C                        |
|           | G4        | A                        | A                        | C                        |
|           | O1        | A                        | A                        | C                        |
|           | O2        | A                        | A                        | C                        |
|           | O3        | A                        | A                        | C                        |
|           | O4        | A                        | A                        | D                        |
|           | T1        | A                        | A                        | C                        |
|           | T2        | A                        | A                        | D                        |
| 30        | AC1       | A                        | A                        | C                        |

5

**Ejemplo 33**

Actividad Antiviral en un Ensayo con el Replicón del Genotipo 1b

10        Los compuestos se analizaron en un ensayo con el replicón  
del genotipo 1b como se describe en el Ejemplo 32 y los  
resultados se resumen en la Tabla 6, en donde A representa un  
valor más pequeño que 1  $\mu$ M, y B representa un valor entre 1  $\mu$ M  
a 10  $\mu$ M, C representa un valor entre 10  $\mu$ M a 75  $\mu$ M y D  
15        representa un valor mayor de 75  $\mu$ M.

**TABLA 6**

| Comp. No. | EC <sub>50</sub> | CC <sub>50</sub> |
|-----------|------------------|------------------|
| 56b       | A                | C                |
| 56d       | A                | >C               |
| 62d       | A                | C                |
| 68b       | A                | C                |
| 69b       | A                | D                |
| 91e       | A                | C                |

20

**Ejemplo 34**

Actividad Antiviral en un Ensayo con un Virus Infeccioso del

25

Genotipo 2a

Los compuestos se analizaron en un ensayo con un virus  
infeccioso del genotipo 2a del HCV y los resultados se resumen  
en la Tabla 7, en donde A representa un valor más pequeño que 1  
 $\mu$ M, y B representa un valor entre 1  $\mu$ M a 10  $\mu$ M, C representa un  
30        valor entre 10  $\mu$ M a 75  $\mu$ M y D representa un valor mayor de 75

µM.

TABLA 7

| Comp. No. | EC <sub>50</sub> |
|-----------|------------------|
| 56b       | B                |
| 56d       | A                |
| 62d       | A                |
| 68b       | A                |
| 69b       | A                |
| 91e       | A                |

Ejemplo 35

Perfil de Resistencia

Los compuestos se evaluaron contra tres proteasas mutantes R155Q, A156S, y D168A, como se resume en la Tabla 8, en donde en donde A representa un valor más pequeño que 1, y B representa un valor entre 1 a 10, C representa un valor mayor de 10. El doble del cambio en la actividad inhibidora se determinó midiendo la relación de la actividad inhibidora de un compuesto contra una enzima mutante sobre la actividad inhibidora del mismo compuesto contra una enzima no mutante. La actividad inhibidora se determinó utilizando el procedimiento que se describe en el Ejemplo 31.

TABLA 8

| Comp. No. | Cambio al Doble |       |       |
|-----------|-----------------|-------|-------|
|           | R155Q           | A156S | D168A |
| 56b       | A               | A     | C     |
| 56d       | A               | A     | C     |
| 62d       | A               | A     | C     |
| 91e       | A               | A     | C     |

Ejemplo 36

Generación de Stocks o Reservas del Virus JFH-1 Recombinante

El virus HCV de JFH-1 recombinante utilizado en el ensayo

con infección *in vitro* de HCV, se generó mediante la transfección de células HPC con ARN de JFH-1 producido mediante transcripción *in vitro*. La plantilla del ADN de JFH-1 se derivó sintéticamente utilizando información de secuencia derivada del  
5 Acceso NCBI # AB047639 (Wakita, et al., Nat. Med. **2005**, 11:791-796). Fuente: DNA2.0, Menlo Park, CA.

El ADNc para el clon del HCV de JFH-1 se sintetizó mediante DNA2.0 y contiene un promotor T7 para dirigir la transcripción del ARN genómico del JFH-1. Este plásmido se  
10 amplificó utilizando el kit Plasmid Midi de Alta Velocidad (Qiagen) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Treinta microgramos de ADN purificado se digirieron durante toda la noche a 37°C con 300 U de XbaI. El ADN digerido funciona como una plantilla para la transcripción *in vitro* del  
15 ARN genómico del JFH-1 utilizando el kit MEGAScript T7 (Ambion) como se instruye por el fabricante. El producto del ARN de JFH-1 se re-suspendió a 1 µg/µL en solución de almacenamiento de ARN (Ambion). La calidad del ARN de JFH-1 se verificó mediante electroforesis con gel de agarosa (1.2% de E-gel) antes de la  
20 electroporación.

Se preparó un medio de crecimiento completo para células Huh-7 y HPC (medio Huh-7) como sigue: DMEM (que contiene glucosa, L-glutamina y piruvato de sodio), FBS al 10%, 100 IU/mL de penicilina, 100 µg/mL de estreptomicina, 2 mM de  
25 GlutaMAX, 1% de aminoácidos no esenciales de 1%. Las células HPC subconfluentes se trataron con tripsina-EDTA, se recolectaron con medio Huh-7, y se centrifugaron a 1,500 rpm durante 5 min a 4°C en una centrífuga Allegra 6R (Beckman Coulter) en un tubo cónico de 50 mL. Las células se enjuagaron  
30 entonces dos veces re-suspendiendo las células en 50 mL de PBS

y centrifugando a 1,500 rpm durante 5 min a 4°C.

El ARN de JFH-1 se electroporó en células HPC utilizando un kit Hybaid OptiBuffer de Thermo Scientific (que contiene solución amortiguadora A, solución B y los compuestos C y D).

5 Después del lavado, las células HPC se re-suspenden en el amortiguador A OptiBuffer a  $1 \times 10^7$  células/mL, y 400  $\mu$ L ( $4 \times 10^6$  células) se transfirió a un tubo de microcentrífuga libre de RNasa de 1.5 mL y se centrifugó suavemente a 2,000 rpm en una centrífuga Microfuge 18 (Beckman Coulter) a temperatura  
10 ambiente durante 5 minutos. Durante esta etapa de centrifugación, el medio de electroporación se preparó mezclando 2.5 mL de solución B de OptiBuffer con 1 vial del compuesto C de OptiBuffer (5.5 mg de ATP), 1 vial del compuesto D de OptiBuffer (7.7 mg de glutatona) y 2.5 mL de agua  
15 esterilizada en autoclave. Después de aspirar el sobrenadante, la pellet de células se re-suspendió en 400  $\mu$ L del medio de electroporación. El ARN de JFH-1 (8  $\mu$ g) se agregó a las células re-suspendidas, después de lo cual las mismas se transfirieron a un tubo de 0.4 cm y se sometieron a electroporación en un  
20 módulo de electroporación GenePulser XCell de Bio-Rad con una pulsación única a 960  $\mu$ f, 270 V y resistencia máxima. Una transfección falsa, sin ARN, se sometió a electroporación como un control negativo. El medio de crecimiento (600  $\mu$ L) se agregó inmediatamente al tubo. Las células se transfirieron entonces  
25 en un tubo cónico de 15 mL que contenía 3.4 mL de medio Huh-7. Se sembraron aproximadamente  $1.2 \times 10^5$  células en cada pozo de una placa Corning Costar de 6 pozos y se incubaron a 37°C con CO<sub>2</sub> al 5%.

Cuando fueron confluentes, las células HPC transfectadas  
30 se trataron con tripsina y se dividieron 1:5 en nuevas placas

de 6 pozos. En el día 5 y 14 post-transfección, el medio acondicionado se recolectó de los cultivos, se removió el resto de las células mediante centrifugación a 2,000 rpm durante 10 min en una centrifuga de mesa (Beckman Coulter Allegra 6R con rotor GH3.8) y el medio se filtró a través de un filtro de con jeringa en la superior de 0.2  $\mu\text{m}$ . Las células transfectadas también se fijaron para inmunohistoquímica y se lisaron para uno análisis de inmunotransferencia.

El virus HCV de JFH-1 recombinante se amplificó de la manera descrita por (Zhong, et al., *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. **2005**, 102:9294-9299). Las células HPC se dividieron a una confluencia del 10% en matraces de 225  $\text{cm}^2$  y se infectaron con 1 mL de medio de cultivo celular transfectado (descrito anteriormente) 5 hrs post-sembrado. 5 días post-infección (p.i.), los cultivos se dividieron 1:2 en matraces nuevos de 225  $\text{cm}^2$ . La mitad del medio de cultivo inicial se trasladó a los cultivos divididos para facilitar la amplificación del virus. El día 10 p.i., el medio acondicionado se recolectó de los matraces de 225  $\text{cm}^2$ , se centrifugó a 2,000 rpm durante 10 min en una centrifuga de mesa y se filtró a través de una unidad con frasco superior de filtro de esterilización MF75 (0.45  $\mu\text{m}$ ). Se almacenaron alícuotas de dos mililitros de este stock o reserva de virus a  $-80^\circ\text{C}$  para un uso futuro.

### Ejemplo 37

#### 25      HCV en Ensayo ELISA Núcleo de Infección *in vitro*

El ensayo ELISA núcleo para infección *in vitro* de HCV mide la capacidad de un compuesto de análisis para inhibir la replicación de un HCV infeccioso (cepa JFH-1; genotipo 2a) en cultivo celular. Recientemente, se encontró que un modelo de infección *in vitro* identificado por Wakita et al. (*Nat. Med.*

30

2005, 11:791-796) se replica en el gen I inducible con ácido retinóico carente de (RIG-I) ó agrupación de diferenciación de líneas celulares del hepatoma por Huh-7 positivo al (CD)-81. Se desarrolló este modelo para determinar la eficacia de los  
5 compuestos antivirales contra un virus infeccioso *in vitro* utilizando células productoras del HCV (HPC), un sub-linaje de células derivadas de Huh-7 de marca registrada, capaz de propagar el virus HCV de JFH-1. La lectura del ensayo es la cuantificación de la proteína núcleo de HCV mediante ELISA  
10 días post-infección con el virus JFH-1 y el tratamiento con un compuesto de análisis.

Se sembraron placas Corning Costar de noventa y seis pozos con células HPC a una densidad de  $3.0 \times 10^3$  células por pozo en 50  $\mu$ L del medio Huh-7. Las soluciones base o stock de los  
15 compuestos hechos de manera reciente en medio Huh-7 (DMEM (que contiene glucosa, L-glutamina y piruvato de sodio), FBS al 10%, 100 IU/mL de penicilina, 100  $\mu$ g/mL de estreptomicina, 2 mM de GlutaMAX, 1% de aminoácidos no esenciales de MEM) como un stock 2X. Se prepararon siete diluciones adicionales de fármacos  
20 triples de los stocks o soluciones base 2X en el medio Huh-7. Al menos 4 horas después de que se sembraron las células HPC, el medio en las placas de cultivo de 96 pozos, se aspiró y 50  $\mu$ L de cada dilución de fármaco y 50  $\mu$ L de HCV de JFH-1 se agregó a cada pozo.

25 A las 16 hrs posteriores al tratamiento e infección, el inóculo o vacuna del virus se removió mediante aspiración. Los cultivos se trataron a las mismas concentraciones finales del fármaco diluido 1X en el medio Huh-7 a un volumen final de 200  $\mu$ L. Las células se incubaron en la presencia del fármaco  
30 durante 4 días adicionales a 37°C/CO<sub>2</sub> al 5%.

El medio se removió de las placas mediante aspiración. Las células se fijaron con 250  $\mu$ L de acetona:metanol 1:1 durante 90 segundos, se lavaron una vez en PBS y luego tres veces con solución de lavado de KPL 1X. Las placas de ensayo se bloquearon entonces con 150  $\mu$ L/pozo de FBS al 10%-TNE (50 mM de Tris-HCl (pH 7.5; Sigma), 100 mM de NaCl, 1 mM de EDTA con FBS al 10%) durante 1 hr a temperatura ambiente. Las células se lavaron tres veces con solución de lavado de KPL 1X y se incubaron con 100  $\mu$ L/pozos de mAb núcleo anti-hepatitis C (1 mg/mL de stock diluido 1:500 en FBS al 10%-TNE) durante 2 horas a 37°C. Las células se lavaron tres veces con solución de lavado de KPL 1X y se incubaron con 100  $\mu$ L/pozos de anticuerpo anti-ratón de HRP-cabra (diluido 1:2,500 en FBS al 10%-TNE) durante 1 hr a 37°C.

Se preparó una solución OPD utilizando 1 tableta de OPD + 12 mL de amortiguador de citrato/fosfato (16 mM de ácido cítrico, 27 mM de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ) más 5  $\mu$ L de  $\text{H}_2\text{O}_2$  al 30% por placa. Las células se lavaron tres veces con solución de lavado de KPL 1X y se desarrolló con 100  $\mu$ L/pozo de solución OPD durante 30 minutos en la oscuridad a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con 100  $\mu$ L/pozo de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  2N, y la absorbancia se midió a  $A_{490}$  nm en un contador multi-etiqueta Victor<sup>3</sup> V 1420 (Perkin Elmer). Los valores  $\text{EC}_{50}$  para cada compuesto se calcularon a partir de las curvas de respuesta a la dosis de las ecuaciones de ajuste óptimo resultantes determinadas mediante el programa Microsoft Excel y XLfit 4.1. El control negativo para la inhibición de la replicación del virus fueron células HPC sin tratar infectadas con la cepa del virus HCV de JFH-1. El control negativo de ELISA fueron células HPC no infectadas, sin tratar. El control positivo de ELISA fueron células HPC sin

tratar, infectadas con la cepa del virus HCV de JFH-1.

### Ejemplo 38

#### Ensayo con Citotoxicidad de MTS

El ensayo de citotoxicidad mide la viabilidad de las  
5 células después del tratamiento con un compuesto de análisis  
durante 5 días. La lectura del ensayo es la bio-reducción del  
compuesto de tetrazolio MTS amarillo a un producto de formazan  
púrpura. Esta conversión se media a través de NADPH o NADH y es  
directamente proporcional al número de células vivas en un  
10 cultivo.

Se sembraron placas Corning Costar de noventa y seis pozos  
con células HPC a una densidad de  $3.0 \times 10^3$  células por pozo en  
un medio Huh-7 de 50  $\mu$ L. Las soluciones stock de los compuestos  
se hicieron recientemente en el medio Huh-7 como stocks 2X. Se  
15 prepararon siete diluciones triples de fármaco adicionales de  
los stocks 2X en el medio Huh-7 para un total de 8 diluciones.

Al menos 4 horas después se sembraron células HPC, se  
agregaron 50  $\mu$ L de cada dilución de fármaco a los cultivos. 16 hrs  
post-tratamiento, el medio existente se removió mediante  
20 aspiración. Los cultivos se trataron a las mismas  
concentraciones finales de fármaco diluido a 1X en medio Huh-7  
a un volumen final de 100  $\mu$ L. Las células se incubaron durante  
4 días adicionales a 37°C/CO<sub>2</sub> al 5% en la presencia del  
fármaco.

Después de 5 días de tratamiento, el ensayo con  
25 proliferación de células Aqueous One Solution de CellTiter 96®  
se realizó agregando 20  $\mu$ L de solución de MTS a cada pozo. Las  
placas se incubaron entonces a 37°C/CO<sub>2</sub> al 5% durante 3 horas.  
Las placas se leyeron a A<sub>490</sub> nm en un contador multietiqueta  
30 Victor<sup>3</sup> V 1420 (Perkin Elmer) y las concentraciones de CC<sub>50</sub> se

determinaron utilizando el programa Microsoft Excel y XLfit 4.1. El control positivo para la muerte celular: pozos de cultivo que contenían solamente medio Huh-7. El control negativo para la muerte celular: pozos de células que contenían 5 células HPC no infectadas, sin tratar.

### Ejemplo 39

#### Ensayo de Inmunotransferencia Western para Infección in vitro de HCV

Este ensayo mide la capacidad de un compuesto de análisis para inhibir la replicación de la cepa HCV de JFH-1 en el cultivo celular. La lectura del ensayo es la cuantificación del NS3 HCV o proteína núcleo mediante inmunotransferencia 5 días post-infección con el virus JFH-1 y tratamiento con fármacos. Controles negativos: células HPC no infectadas, sin tratar. 15 Controles positivos: células HPC sin tratar, infectadas con la capa del virus HCV de JFH-1.

Se sembraron placas Corning Costar de veinticuatro pozos con células HPC a una densidad de  $1.5 \times 10^4$  células por pozo en 0.8 mL en medio Huh-7 (DMEM (que contiene glucosa, L-glutamina y piruvato de sodio), FBS al 10%, 100 IU/mL de penicilina, 100 20  $\mu\text{g/mL}$  de estreptomicina, 2 mM de GlutaMAX, aminoácidos no esenciales de MEM al 1%). Las soluciones base o stock de los compuestos hechos recientemente en el medio Huh-7 como stocks 10X. Se prepararon cuatro diluciones adicionales de fármacos 25 quintuples de los stocks o soluciones base 10X en el medio Huh-7 para un total de 5 diluciones.

Al menos 3 hrs después de que las células HPC se sembraron, 100  $\mu\text{L}$  de cada dilución de fármaco y se agregaron 100  $\mu\text{L}$  de HCV de JFH-1 a cada pozo. 16 posteriores al 30 tratamiento e infección, se removió el inóculo mediante

aspiración. Los cultivos se trataron a las mismas concentraciones finales del fármaco diluido 1X en el medio Huh-7 a un volumen final de 1 mL. Las células se incubaron en la presencia del fármaco durante 4 días adicionales a 37°C/CO<sub>2</sub> al 5%.

El medio se removió de las placas mediante aspiración y las células se lavaron con 1 mL de PBS. Después de remover el PBS, se agregó 100 µL/pozo del amortiguador muestra de SDS (50 mM de Tris-HCl, pH 7.5, SDS ultrapuro al 2%, glicerol al 10%, azul de bromofenol al 0.01%, DTT 0.1 M). Las muestras se recolectaron en tubos de microfuga libres de RNasa, se incubaron a 95°C durante 5-10 minutos y se centrifugaron a velocidad máxima durante 2 min en una centrífuga Eppendorf 5415D.

Para preparar la Inmunotransferencia Western, se cargaron quince microlitros de cada muestra en cada línea de un gel de Tris-glicina de poliacrilamida al 4-20% en un Módulo de Transferencia XCell II (Invitrogen); 6 µL del estándar de proteína preteñida SeeBluePlus2 en una línea. Cada gel se corrió a 125 V durante 1.5 hrs en un amortiguador de corrida Novex SDS (Tris 1X/glicina/SDS) (Invitrogen). Cada gel se transfirió en una membrana de nitrocelulosa iBlot utilizando el aparato iBlot (Invitrogen) de acuerdo con el protocolo del fabricante. La membrana se enjuagó en PBST (Sigma) y luego se bloqueó con 6 mL de amortiguador de bloqueo (5% (p/v) de leche sin grasa en solución de PBST) a temperatura ambiente durante 1 hora con oscilación. Cada inmunotransferencia se incubó en 6 mL de amortiguador de bloqueo que contenía mAb muroideo de HCV NS3 (1:500; ViroGen Corp.) y Ab de IgG muroidea anti-GAPDH (1:1,000,000; Calbiotech) o mAb anti-núcleo (1:500; Affinity

BioReagents) durante toda la noche a 4°C con oscilación. Después de 3 lavados de diez minutos en PBST a temperatura ambiente con oscilación cada inmunotransferencia se incubó con 6 mL de amortiguador de bloqueo (5% (p/v) de leche sin grasa en solución de PBST) que contenía Ab anti-ratón de asno conjugado con HRP (1:5,000) durante 1 hora a temperatura ambiente con oscilación. Cada inmunotransferencia se lavó como se describe anteriormente y luego se expuso a 5 mL del substrato del kit de substrato SuperSignal West Dura (Pierce) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Las inmunotransferencias se expusieron entonces utilizando el dispositivo que registra imágenes (imager) Fluorochem 5,500 (Alpha Innotech).

La replicación del virus se cuantificó determinando las densidades de banda del NS3 y proteínas núcleo utilizando el programa ImageQuant 5.2. El fondo (la densidad determinada dentro del NS3 o región núcleo con células transfectadas en falso), se substrajo de las densidades de banda de NS3, núcleo, y GAPDH. Cada NS3 corregido o valor núcleo se normalizó entonces al correspondiente valor del GAPDH corregido para la misma muestra. El valor  $EC_{50}$ , el cual es la concentración de un compuesto de análisis que redujo la producción de NS3 ó proteína núcleo al 50%, se determinó para cada compuesto utilizando el programa Microsoft Excel y XLfit 4.1. Cada determinación del valor  $EC_{50}$  se realizó por duplicado.

25

\* \* \* \* \*

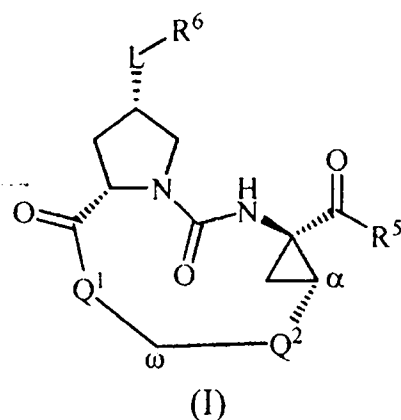
Los ejemplos establecidos se proporcionan a aquellos expertos en la técnica con una revelación y descripción completa de cómo hacer y utilizar las modalidades reivindicadas, y no se pretende que limiten el alcance de lo que se da a conocer en la presente. Se pretende que las

30

modificaciones que son obvias para las personas expertas en la técnica estén dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones. Todas las publicaciones, patentes, y solicitudes de patente citadas en esta especificación, se  
5 incorporan en la presente como referencia como si cada publicación, patente o solicitud de patente se indicara específica e individualmente se incorporara en la presente como referencia.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



o un enantiómero individual, una mezcla racémica, o una mezcla de diastereómeros del mismo; o una sal, solvato, o profármaco del mismo, aceptable farmacéuticamente; caracterizado porque:

15  $R^5$  es  $-OH$ ,  $-NR^8R^9$ ,  $-NHS(O)_2R^8$ ,  $-NHS(O)_2NR^8R^9$ ,  $-NHC(O)R^8$ ,  $-NHC(O)NR^8R^9$ ,  $-C(O)R^9$ , o  $-C(O)NR^8R^9$ ; en donde:

cada  $R^8$  es independientemente hidrogeno, alquilo de  $C_{1-6}$ , alquenilo de  $C_{2-6}$ , alquinilo de  $C_{2-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo de  $C_{6-14}$ , heteroarilo, heterociclilo, alquilo de  $C_{1-6}$ -  
20 cicloalquileno de  $C_{3-7}$ ,  $-CH_2NR^{8a}R^{8b}$ ,  $-CH(R^{8c})NR^{8a}R^{8b}$ ,  $-CHR^{8c}CHR^{8d}NR^{8a}R^{8b}$ , o  $-CH_2CR^{8c}R^{8d}NR^{8a}R^{8b}$ , en donde:

cada una de  $R^{8a}$ ,  $R^{8c}$ , y  $R^{8d}$  es independientemente hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$ , alquenilo de  $C_{2-6}$ , alquinilo de  $C_{2-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo de  $C_{6-14}$ , heteroarilo, heterociclilo,  
25 o aril de  $C_{6-14}$ -alquileno de  $C_{1-6}$ ; y

cada  $R^{8b}$  es independientemente hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$ , alquenilo de  $C_{2-6}$ , alquinilo de  $C_{2-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo de  $C_{6-14}$ , heteroarilo, heterociclilo,  $-S(O)_kR^{11}$ ,  
30  $-S(O)_kNR^{11}R^{12}$ ,  $-C(O)R^{11}$ ,  $-C(O)OR^{11}$ ,  $-C(O)NR^{11}R^{12}$ , o

$-C(=NR^{13})NR^{11}R^{12}$ ; en donde cada  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ , y  $R^{13}$  es independientemente hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$ , alquenilo de  $C_{2-6}$ , alquinilo de  $C_{2-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo de  $C_{6-14}$ , heteroarilo, o heterociclilo; o  $R^{11}$  y  $R^{12}$  junto con el átomo de N al cual se unen forman heterociclilo; o

$R^{8a}$  y  $R^{8b}$  junto con el átomo de N al cual se unen forman heterociclilo; y

cada  $R^9$  es independientemente hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$ , alquenilo de  $C_{2-6}$ , alquinilo de  $C_{2-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo de  $C_{6-14}$ , heteroarilo, o heterociclilo; o

$R^8$  y  $R^9$  junto con el átomo de N al cual se unen forman heterociclilo;

$R^6$  es hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$ , alquenilo de  $C_{2-6}$ , alquinilo de  $C_{2-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo de  $C_{6-14}$ , heteroarilo, o heterociclilo;

L es un enlace, alquileno de  $C_{1-6}$ , cicloalquileno de  $C_{3-7}$ , alquencileno de  $C_{2-6}$ , alquinileno de  $C_{2-6}$ , X, o  $-(CR^{6a}R^{6b})_pX-$ ; en donde p es un entero de 1, 2, o 3;  $R^{6a}$  y  $R^{6b}$  son cada una independientemente hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, o alcoxi; y X es  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-OC(O)O-$ ,  $-C(O)NR^{14}-$ ,  $-NR^{14}-$ ,  $-NR^{14}C(O)NR^{15}-$ ,  $-C(=NR^{14})NR^{15}-$ ,  $-NR^{14}C(=NR^{15})NR^{16}-$ ,  $-S(O)_k-$ ,  $-S(O)_kNR^{14}-$ ,  $-NR^{14}S(O)_kNR^{15}-$ ,  $-P(O)(OR^{14})-$ , o  $-OP(O)(OR^{14})-$ , donde cada  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ , y  $R^{16}$  es independientemente hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$ , alquenilo de  $C_{2-6}$ , alquinilo de  $C_{2-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo de  $C_{6-14}$ , heteroarilo, o heterociclilo; y cada k es independientemente un entero de 1 o 2;

$Q^1$  es  $-O-$ ,  $-N(R^{17})-$ ,  $-C(R^{18}R^{19})-$ , o  $-CR^{17}(NR^{18}R^{19})-$ ; en donde:

cada  $R^{17}$  y  $R^{18}$  es independientemente hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$ , alquenilo de  $C_{2-6}$ , alquinilo de  $C_{2-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo de  $C_{6-14}$ , heteroarilo, o heterociclilo; y

cada  $R^{19}$  es independientemente  $-R^{20}$ ,  $-C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)OR^{20}$ ,  $-C(O)NR^{21}R^{22}$ ,  $-C(=NR^{20})NR^{21}R^{22}$ , o  $-S(O)_kR^{20}$ ; donde cada  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ , y  $R^{22}$  es independientemente hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$ , alquenilo de  $C_{2-6}$ , alquinilo de  $C_{2-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo de  $C_{6-14}$ , heteroarilo, o heterociclilo; o  $R^{21}$  y  $R^{22}$  junto con el átomo de N al cual se unen forman heterociclilo; o

$R^{18}$  y  $R^{19}$  junto con el átomo de C o N al cual se unen forman cicloalquilo de  $C_{3-7}$  o heterociclilo;

$Q^2$  es alquilenilo de  $C_{3-9}$ , alquenilenilo de  $C_{3-9}$ , o alquinilenilo de  $C_{3-9}$ , cada uno que contiene opcionalmente uno a tres heteroátomos en la cadena, seleccionados independientemente de O, N, y S; y

cada  $k$  es independientemente un entero de 1 o 2;

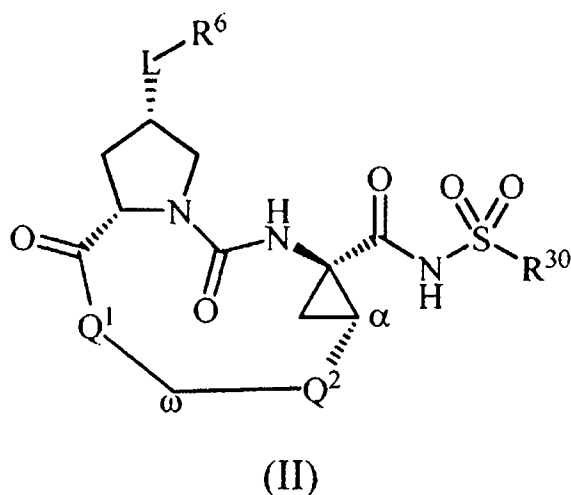
en donde cada alquilo, alquilenilo, alquenilo, alquenilenilo, alquinilo, alquinilenilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilenilo, heterociclilo, y heteroarilo está sustituido opcionalmente con uno o mas grupos, cada uno seleccionado independientemente de ciano, halo, o nitro; alquilo de  $C_{1-6}$ , alquenilo de  $C_{2-6}$ , alquinilo de  $C_{2-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo de  $C_{6-14}$ , heteroarilo, o heterociclilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o mas sustituyentes Q; o

$-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^bR^c$ ,  $-C(NR^a)NR^bR^c$ ,  $-OR^a$ ,  $-OC(O)R^a$ ,  $-OC(O)OR^a$ ,  $-OC(O)NR^bR^c$ ,  $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ ,  $-OS(O)R^a$ ,  $-OS(O)_2R^a$ ,  $-OS(O)NR^bR^c$ ,  $-OS(O)_2NR^bR^c$ ,  $-NR^bR^c$ ,  $-NR^aC(O)R^b$ ,  $-NR^aC(O)OR^b$ ,  $-NR^aC(O)NR^bR^c$ ,  $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ ,  $-NR^aS(O)R^b$ ,  $-NR^aS(O)_2R^b$ ,  $-NR^aS(O)NR^bR^c$ ,  $-NR^aS(O)NR^bR^c$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(O)R^a$ , o  $-S(O)R^a$ ; en donde cada  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  y  $R^d$  es independientemente hidrógeno; alquilo de

C<sub>1-6</sub>, alqueno de C<sub>2-6</sub>, alquino de C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, arilo de C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, o heterociclilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o mas sustituyentes Q; o R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> junto con el átomo de N al cual se unen forman heterociclilo, sustituido opcionalmente con uno o mas sustituyentes Q;

en donde cada Q se selecciona independientemente del grupo que consiste de ciano, halo, o nitro; alquilo de C<sub>1-6</sub>, alqueno de C<sub>2-6</sub>, alquino de C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, arilo de C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, o heterociclilo; o -C(O)R<sup>e</sup>, -C(O)OR<sup>e</sup>, -C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(NR<sup>e</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -OR<sup>e</sup>, -OC(O)R<sup>e</sup>, -OC(O)OR<sup>e</sup>, -OC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -OC(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -OS(O)R<sup>e</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -OS(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)OR<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>e</sup>C(=NR<sup>h</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>e</sup>S(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>S(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -SR<sup>e</sup>, -S(O)R<sup>e</sup>, o -S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>; en donde cada R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup>, y R<sup>h</sup> es independientemente hidrógeno; alquilo de C<sub>1-6</sub>, alqueno de C<sub>2-6</sub>, alquino de C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, arilo de C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, o heterociclilo; o R<sup>f</sup> y R<sup>g</sup> junto con el átomo de N al cual se unen forman heterociclilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura de la Formula II:



caracterizado porque:

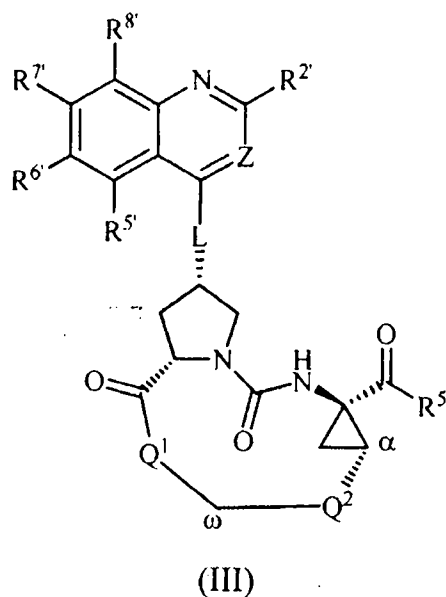
$R^{30}$  es hidrógeno; alquilo de  $C_{1-6}$ , alqueno de  $C_{2-6}$ , alquino de  $C_{2-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo de  $C_{6-14}$ , heteroarilo, heterociclilo, o alquilo de  $C_{1-6}$ -cicloalqueno de  $C_{3-7}$ , cada uno sustituido opcionalmente con uno o más  
 5 sustituyentes Q; o  $-CH_2NR^{30a}R^{30b}$ ,  $-CHR^{30c}NR^{30a}R^{30b}$ ,  $-CHR^{30c}CHR^{30d}NR^{30a}R^{30b}$ , o  $-CH_2CR^{30c}R^{30d}NR^{30a}R^{30b}$ , en donde:

cada  $R^{30a}$ ,  $R^{30c}$ , y  $R^{30d}$  es independientemente hidrógeno; alquilo de  $C_{1-6}$ , alqueno de  $C_{2-6}$ , alquino de  $C_{2-6}$ ,  
 10 cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo de  $C_{6-14}$ , heteroarilo, heterociclilo, o arilo de  $C_{6-14}$ -alqueno de  $C_{1-6}$ , cada uno sustituido opcionalmente con uno o mas sustituyentes Q; y

cada  $R^{30b}$  es independientemente hidrógeno; alquilo de  $C_{1-6}$ , alqueno de  $C_{2-6}$ , alquino de  $C_{2-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo  
 15 de  $C_{6-14}$ , heteroarilo, o heterociclilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o mas sustituyentes Q; o  $-S(O)_kR^{11}$ ,  $-S(O)_kNR^{11}R^{12}$ ,  $-C(O)R^{11}$ ,  $-C(O)OR^{11}$ ,  $-C(O)NR^{11}R^{12}$ , o  $-C(=NR^{13})NR^{11}R^{12}$ ; en donde  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ , y  $R^{13}$  son cada una independientemente hidrógeno; alquilo de  $C_{1-6}$ , alqueno de  $C_{2-6}$ ,  
 20 alquino de  $C_{2-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo de  $C_{6-14}$ , heteroarilo, o heterociclilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o mas sustituyentes Q; o  $R^{11}$  y  $R^{12}$  junto con el átomo de N al cual se unen forman heterociclilo, sustituido opcionalmente con uno o mas sustituyentes Q; o

25  $R^{30a}$  y  $R^{30b}$  junto con el átomo de N al cual se unen forman heterociclilo o heteroarilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q.

3. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura de la Fórmula III:



caracterizado porque,

Z es CR<sup>3'</sup> o N; y

R<sup>2'</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>5'</sup>, R<sup>6'</sup>, R<sup>7'</sup>, y R<sup>8'</sup> son cada una

15 independientemente:

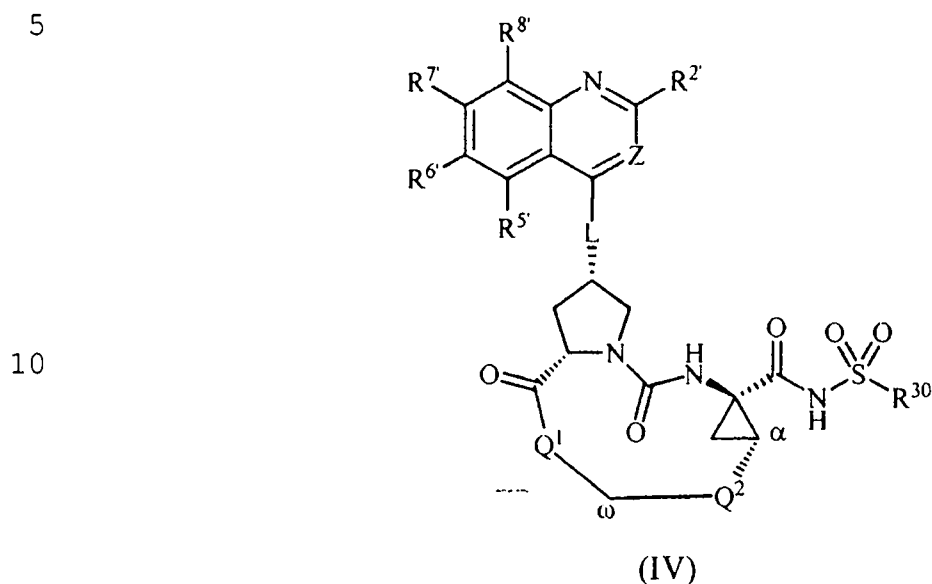
hidrógeno, halo, ciano, trifluorometilo, o nitro;

alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub>,  
cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, arilo de C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, o  
heterociclilo, cada uno substituido opcionalmente con uno o más  
20 substituyentes Q; o

-C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -C(NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OR<sup>a</sup>,  
-OC(O)R<sup>a</sup>, -OC(O)OR<sup>a</sup>, -OC(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OC(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OS(O)R<sup>a</sup>,  
-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -OS(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>,  
-NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>d</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>b</sup>,  
25 -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, o  
-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>; en donde cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, y R<sup>d</sup> es independientemente  
hidrógeno; o alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub>,  
6, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, arilo de C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, o  
heterociclilo, cada uno substituido opcionalmente con uno o más  
30 substituyentes Q; o R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> junto con el átomo de N al cual se

unen forman heterociclilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q.

4. El compuesto de la reivindicación 2, que tiene la estructura de la Fórmula IV:



caracterizado porque,

15 Z es CR<sup>3'</sup> o N; y

R<sup>2'</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>5'</sup>, R<sup>6'</sup>, R<sup>7'</sup>, y R<sup>8'</sup> son cada una independientemente:

hidrógeno, halo, ciano, trifluorometilo, o nitro;

20 alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, arilo de C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, o heterociclilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q; o

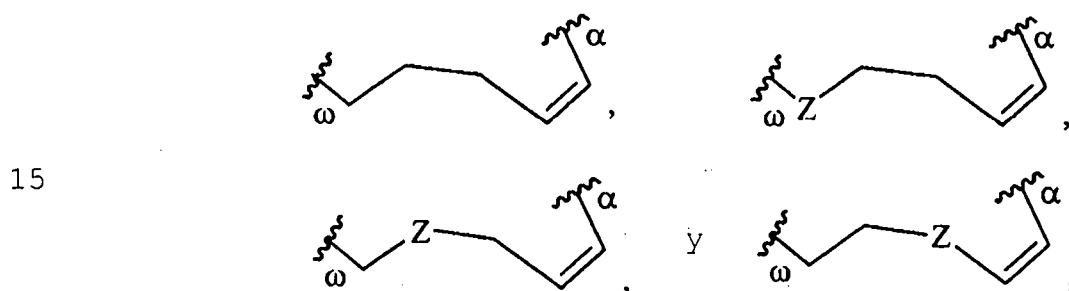
25 -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -C(NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OR<sup>a</sup>,  
 -OC(O)R<sup>a</sup>, -OC(O)OR<sup>a</sup>, -OC(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OC(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OS(O)R<sup>a</sup>,  
 -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -OS(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>,  
 -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>d</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>b</sup>,  
 -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, o  
 30 -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>; en donde cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, y R<sup>d</sup> es independientemente hidrógeno; o alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, arilo de C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, o

heterociclilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q; o  $R^b$  y  $R^c$  junto con el átomo de N al cual se unen forman heterociclilo, sustituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q.

5 5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque  $Q^2$  es alquileo de  $C_{3-9}$ .

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque  $Q^2$  es alquenileno de  $C_{3-9}$  o alquinileno de  $C_{3-9}$ .

10 7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque  $Q^2$  se selecciona del grupo que consiste de:



20  $Z^1$  es  $-O-$ ,  $-S-$ , o  $-N(R^Z)-$ , donde  $R^Z$  es hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$ , arilo, heteroarilo, heterociclilo,  $-C(O)R^{Za}$ ,  $-C(O)OR^{Za}$ ,  $-C(O)NR^{Zb}R^{Zc}$ ,  $-S(O)_2NR^{Zb}R^{Zc}$ , o  $-S(O)_2R^{Za}$ ; y

$R^{Za}$ ,  $R^{Zb}$ , y  $R^{Zc}$  son cada una independientemente hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  alquenilo de  $C_{2-6}$ , alquinilo de  $C_{2-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo de  $C_{6-14}$ , heteroarilo, o heterociclilo; o

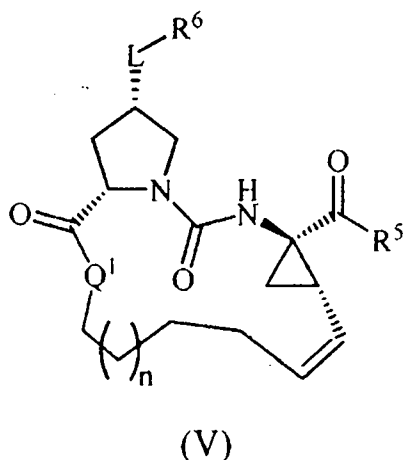
25  $R^{Zb}$  y  $R^{Zc}$  junto con el átomo de N al cual se unen forman heterociclilo o heteroarilo;

en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo está sustituido opcionalmente con uno o más substituyentes Q, cada

30 Q seleccionada independientemente del grupo que consiste de

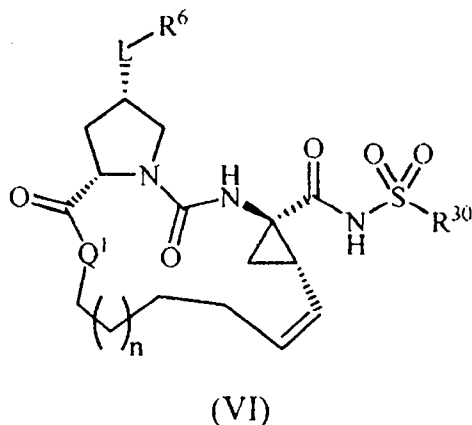
ciano, halo, oxo, nitro, alquilo de  $C_{1-6}$ , alqueniilo de  $C_{2-6}$ , alquinilo de  $C_{2-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo de  $C_{6-14}$ , heteroarilo, o heterocicclilo; o  $-C(O)R^e$ ,  $-C(O)OR^e$ ,  $-C(O)NR^fR^g$ ,  $-C(NR^e)NR^fR^g$ ,  $-OR^e$ ,  $-OC(O)R^e$ ,  $-OC(O)OR^e$ ,  $-OC(O)NR^fR^g$ ,  $-OC(=NR^e)NR^fR^g$ ,  $-OS(O)R^e$ ,  $-OS(O)_2R^e$ ,  $-OS(O)NR^fR^g$ ,  $-OS(O)_2NR^fR^g$ ,  $-NR^fR^g$ ,  $-NR^eC(O)R^f$ ,  $-NR^eC(O)OR^f$ ,  $-NR^eC(O)NR^fR^g$ ,  $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$ ,  $-NR^eS(O)R^f$ ,  $-NR^eS(O)_2R^f$ ,  $-NR^eS(O)NR^fR^g$ ,  $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$ ,  $-SR^e$ ,  $-S(O)R^e$ , y  $-S(O)_2R^e$ ; en donde cada  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$ , y  $R^h$  es independientemente hidrógeno; alquilo de  $C_{1-6}$ , alqueniilo de  $C_{2-6}$ , alquinilo de  $C_{2-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo de  $C_{6-14}$ , heteroarilo, o heterocicclilo; o  $R^f$  y  $R^g$  se enlazan para formar heterocicclilo, junto con el átomo de N al cual se unen.

8. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura de la Fórmula V:



caracterizado porque,  $n$  es un entero de 0, 1, 2, 3, 4, ó 5.

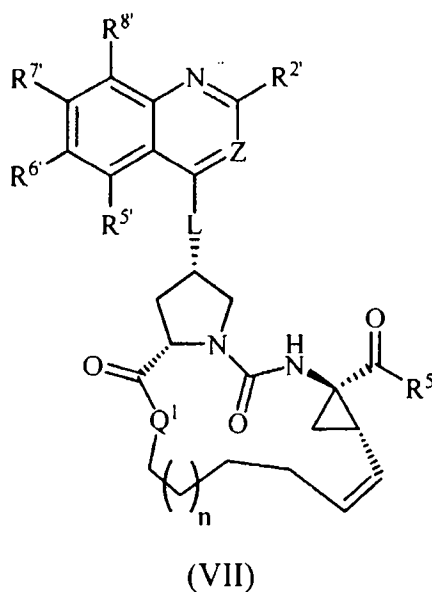
9. El compuesto de la reivindicación 2, que tiene la estructura de la Fórmula VI:



caracterizado porque, n es un entero de 0, 1, 2, 3, 4, ó

5.

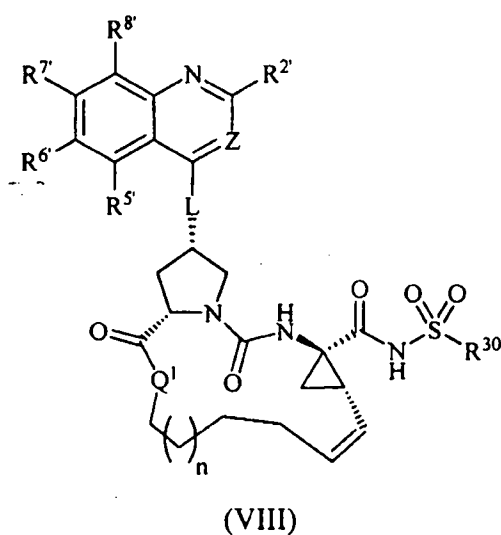
10. El compuesto de la reivindicación 3, que tiene la estructura de la Fórmula VII:



15 caracterizado porque, n es un entero de 0, 1, 2, 3, 4, o

5.

11. El compuesto de la reivindicación 4, que tiene la fórmula VIII



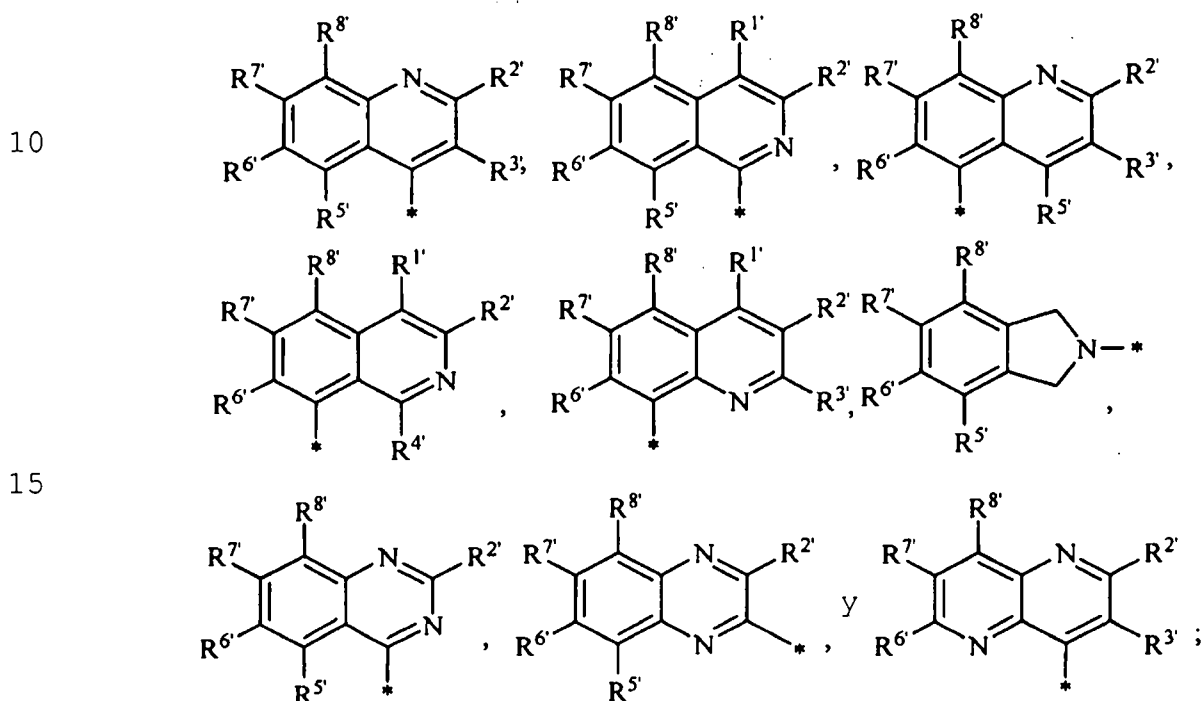
caracterizado porque n es un entero de 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, y 5 a 9, caracterizado porque, R<sup>6</sup> es alquilo de C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, arilo de C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, o

heterociclilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q.

13. El compuesto de la reivindicación 12, caracterizado porque, R<sup>6</sup> es arilo de C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, o heterociclilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q.

14. El compuesto de la reivindicación 12, caracterizado porque, R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste de



en donde

20 cada R<sup>1'</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>5'</sup>, R<sup>6'</sup>, R<sup>7'</sup>, y R<sup>8'</sup> es independientemente:

hidrógeno, halo, ciano, trifluorometilo, o nitro;

alquilo de C<sub>1-6</sub> alquenilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, arilo de C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, o 25 heterociclilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q; o

30 -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -C(NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OR<sup>a</sup>,  
 -OC(O)R<sup>a</sup>, -OC(O)OR<sup>a</sup>, -OC(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OC(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OS(O)R<sup>a</sup>,  
 -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -OS(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>,  
 -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>d</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>b</sup>,

$-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ ,  $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ ,  $-\text{SR}^a$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ , o  
 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ ; en donde cada  $\text{R}^a$ ,  $\text{R}^b$ ,  $\text{R}^c$ , y  $\text{R}^d$  es independientemente  
 hidrógeno; o alquilo de  $\text{C}_{1-6}$ , alqueniilo de  $\text{C}_{2-6}$ , alquinilo de  $\text{C}_{2-6}$ ,  
 cicloalquilo de  $\text{C}_{3-7}$ , arilo de  $\text{C}_{6-14}$ , heteroarilo, o  
 heterociclilo, cada uno substituido opcionalmente con uno o más  
 substituyentes Q; o  $\text{R}^b$  y  $\text{R}^c$  junto con el átomo de N al cual se  
 unen forman heterociclilo, substituido opcionalmente con uno o  
 más substituyentes Q.

15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1  
 a 4, caracterizado porque  $\text{Q}^1$  es  $-\text{O}-$ .

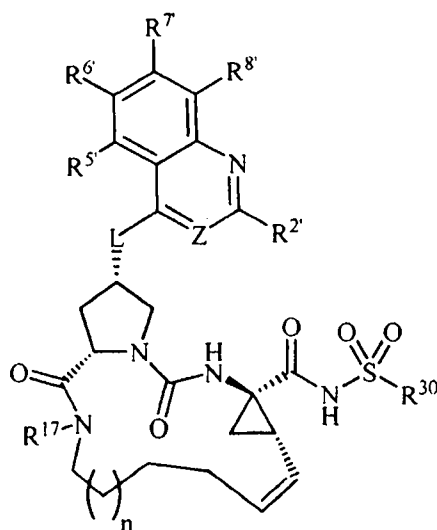
16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1  
 a 14, caracterizado porque  $\text{Q}^1$  es  $-\text{C}(\text{R}^{18}\text{R}^{19})-$ .

17. El compuesto de la reivindicación 16, caracterizado  
 porque  $\text{R}^{18}$  y  $\text{R}^{19}$  son cada una independientemente, hidrógeno,  
 alquilo de  $\text{C}_{1-6}$  o cicloalquilo de  $\text{C}_{3-7}$ , cada uno substituido  
 opcionalmente con uno o más substituyentes Q.

18. El compuesto de la reivindicación 16, caracterizado  
 porque  $\text{R}^{18}$  y  $\text{R}^{19}$  son hidrógeno.

19. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1  
 a 14, caracterizado porque  $\text{Q}^1$  es  $-\text{N}(\text{R}^{17})-$ .

20. El compuesto de la reivindicación 11, caracterizado  
 porque, tiene la estructura de la Fórmula IX:



(IX)

21. El compuesto de la reivindicación 19 o 20, caracterizado porque  $R^{17}$  es hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$ , alquenilo de  $C_{2-6}$ , alquinilo de  $C_{2-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo de  $C_{6-14}$ , heterociclilo, o heteroarilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q.

22. El compuesto de la reivindicación 21, caracterizado porque  $R^{17}$  es hidrógeno; alquilo de  $C_{1-6}$ , o cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q.

23. El compuesto de la reivindicación 21, caracterizado porque  $R^{17}$  es hidrógeno o metilo.

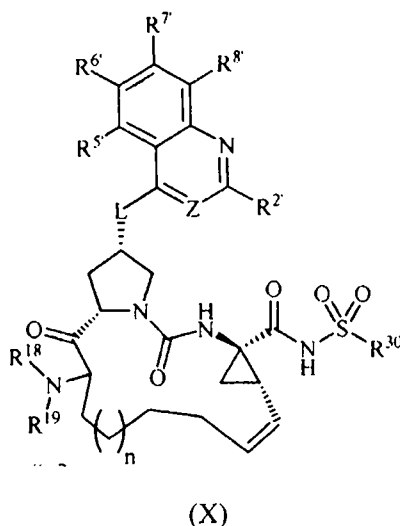
24. El compuesto de la reivindicación 21, caracterizado porque  $R^{17}$  es metilo.

25. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque  $Q^1$  es  $-CR^{17}(NR^{18}R^{19})-$ .

26. El compuesto de la reivindicación 25, caracterizado porque  $R^{17}$  y  $R^{18}$  son cada una independientemente hidrógeno: alquilo de  $C_{1-6}$ , o cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q.

27. El compuesto de la reivindicación 25, caracterizado porque  $R^{17}$  es hidrógeno.

28. El compuesto de la reivindicación 11, caracterizado porque tiene la estructura de la Fórmula X:



(X)

29. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 25 a 28, caracterizado porque  $R^{18}$  es hidrógeno o metilo.

30. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 25 a 29, caracterizado porque  $R^{19}$  es hidrógeno,  $-C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)OR^{20}$ ,  $-C(O)NR^{21}R^{22}$ , o  $-C(=NR^{20})NR^{21}R^{22}$ .

31. El compuesto de la reivindicación 30, caracterizado porque  $R^{19}$  es  $-C(O)OR^{20}$ .

32. El compuesto de la reivindicación 30 o 31, caracterizado porque  $R^{20}$  es alquilo de  $C_{1-6}$ , alquenilo de  $C_{2-6}$ , alquinilo de  $C_{2-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo de  $C_{6-14}$ , heterociclilo, o heteroarilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q.

33. El compuesto de la reivindicación 32, caracterizado porque  $R^{20}$  es alquilo de  $C_{1-6}$ .

34. El compuesto de la reivindicación 32, caracterizado porque  $R^{20}$  es t-butilo.

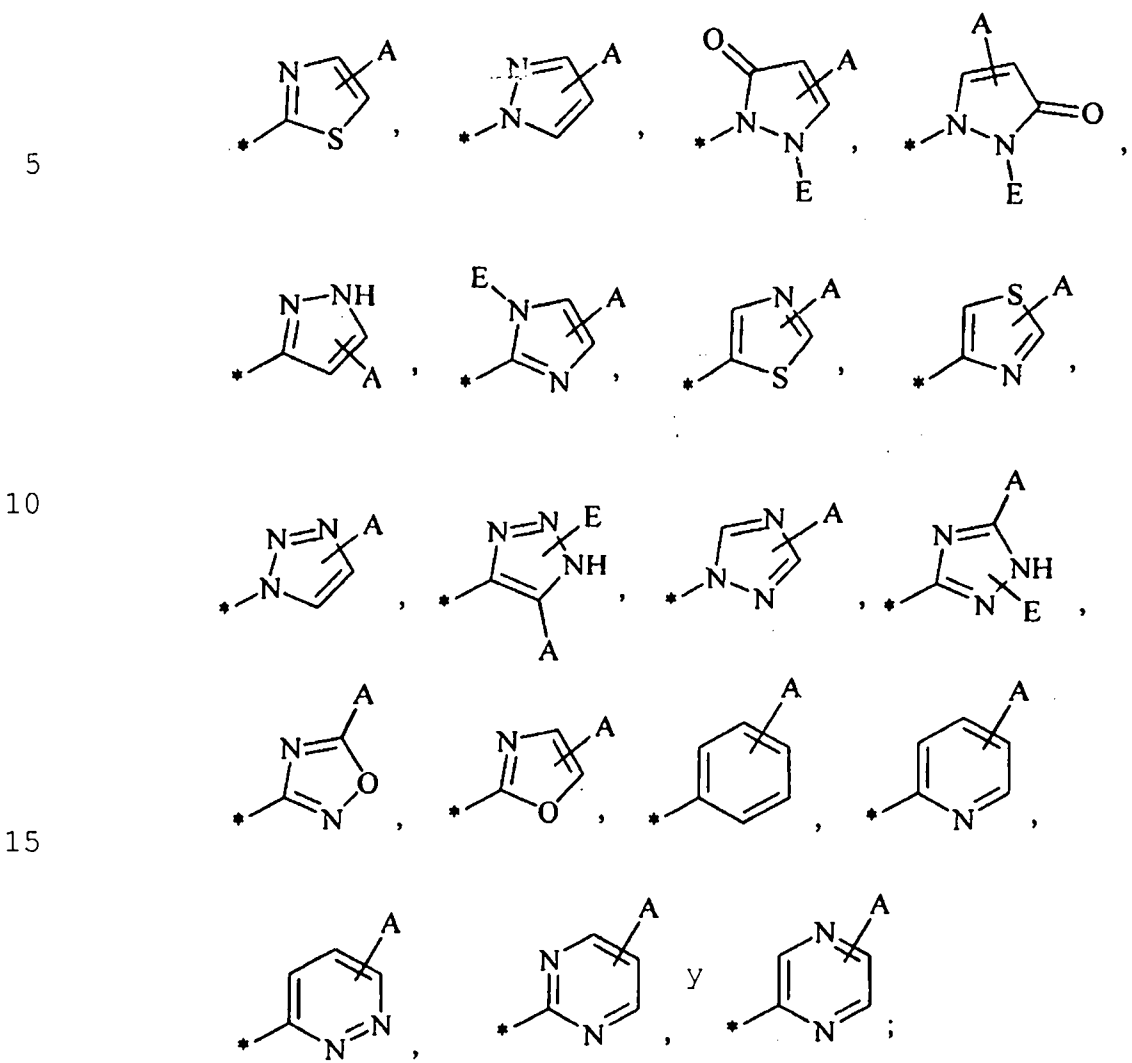
35. El compuesto de la reivindicación 32, caracterizado porque  $R^{20}$  es arilo de  $C_{6-14}$ .

36. El compuesto de la reivindicación 32, caracterizado porque  $R^{20}$  es bencilo.

37. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, 10, 11, y 14 a 36, caracterizado porque  $R^{2'}$  es alquilo de  $C_{1-6}$ , alquenilo de  $C_{2-6}$ , alquinilo de  $C_{2-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo de  $C_{6-14}$ , heterociclilo o heteroarilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q.

38. El compuesto de la reivindicación 37, caracterizado porque  $R^{2'}$  es arilo de  $C_{6-14}$ , heterociclilo o heteroarilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q.

39. El compuesto de la reivindicación 37, caracterizado porque R<sup>2'</sup> se selecciona del grupo que consiste de:



en donde

20 cada A es independientemente hidrógeno, halo, ciano, o nitro; alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, arilo de C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, o heterociclilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q; o

25 -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -C(NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OR<sup>a</sup>, -OC(O)R<sup>a</sup>, -OC(O)OR<sup>a</sup>, -OC(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OC(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OS(O)R<sup>a</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -OS(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>d</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, o -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>; en donde cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>,

30 R<sup>c</sup>, y R<sup>d</sup> es independientemente hidrógeno; alquilo de C<sub>1-6</sub>,

alqueno de C<sub>2-6</sub>, alquino de C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, arilo de C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, o heterociclilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q; o R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> junto con el átomo de N al cual se unen forman heterociclilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q; y

cada E es independientemente hidrógeno; alquilo de C<sub>1-6</sub>, alqueno de C<sub>2-6</sub>, alquino de C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, arilo de C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, o heterociclilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q; o

10 -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -C(NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OR<sup>a</sup>, -OC(O)R<sup>a</sup>, -OC(O)OR<sup>a</sup>, -OC(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OC(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OS(O)R<sup>a</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -OS(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>d</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, o -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>; en donde  
15 cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, y R<sup>d</sup> es independientemente hidrógeno; alquilo de C<sub>1-6</sub>, alqueno de C<sub>2-6</sub>, alquino de C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, arilo de C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, o heterociclilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q; o R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> junto con el átomo de N al cual se unen forman  
20 heterociclilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q.

40. El compuesto de la reivindicación 39, caracterizado porque A es hidrógeno, halo, ciano, o nitro; alquilo de C<sub>1-6</sub>, alqueno de C<sub>2-6</sub>, alquino de C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, arilo de C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, o heterociclilo; cada uno sustituido  
25 opcionalmente con uno o más sustituyentes Q.

41. El compuesto de la reivindicación 39, caracterizado porque A es hidrógeno o alquilo de C<sub>1-6</sub>, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q.

30 42. El compuesto de la reivindicación 39, caracterizado

porque A es hidrógeno, metilo, trifluorometilo, etilo, n-propilo, isopropilo, isobutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, etenilo, etinilo.

43. El compuesto de la reivindicación 39, caracterizado porque A es isopropilo.

44. El compuesto de la reivindicación 39, caracterizado porque A es trifluorometilo.

45. El compuesto de la reivindicación 39, caracterizado porque A es  $-NR^bR^c$ .

46. El compuesto de la reivindicación 39, caracterizado porque A es isopropilamino.

47. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 39 a 46, caracterizado porque E es hidrógeno o ciano; alquilo de  $C_{1-6}$ , alquenilo de  $C_{2-6}$ , alquinilo de  $C_{2-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo de  $C_{6-14}$ , heterociclilo, o heteroarilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q.

48. El compuesto de la reivindicación 47, caracterizado porque E es hidrógeno o metilo.

49. El compuesto de la reivindicación 47, caracterizado porque E es hidrógeno.

50. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, 10, 11, y 14 a 49, caracterizado porque  $R^{7'}$  es hidrógeno, ciano, o halo; alquilo de  $C_{1-6}$ , alquenilo de  $C_{2-6}$ , alquinilo de  $C_{2-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo de  $C_{6-14}$ , heteroarilo, o heterociclilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q; o  $-OR^a$ , en donde  $R^a$  es hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$ , alquenilo de  $C_{2-6}$ , alquinilo de  $C_{2-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo de  $C_{6-14}$ , heteroarilo, o heterociclilo; cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q.

51. El compuesto de la reivindicación 50, caracterizado

porque  $R^{7'}$  es hidrógeno, halo, o  $-OR^a$ .

52. El compuesto de la reivindicación 50, caracterizado porque  $R^{7'}$  es  $-OR^a$ .

53. El compuesto de la reivindicación 51 o 52, caracterizado porque  $R^a$  es alquilo de  $C_{1-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , o arilo de  $C_{6-14}$ , cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q.

54. El compuesto de la reivindicación 53, caracterizado porque  $R^a$  es alquilo de  $C_{1-6}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q.

55. El compuesto de la reivindicación 53, caracterizado porque  $R^{7'}$  es metoxi, difluorometoxi, o trifluorometoxi.

56. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, 10, 11, y 14 a 49, caracterizado porque  $R^{7'}$  es metanosulfonamido.

57. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, 10, 11, y 14 a 56, caracterizado porque  $R^{8'}$  es hidrógeno, hidroxilo, ciano, o halo; alquilo de  $C_{1-6}$ , alqueno de  $C_{2-6}$ , alquino de  $C_{2-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo de  $C_{6-14}$ , heteroarilo, o heterociclilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q; o  $-OR^a$ , en donde  $R^a$  es alquilo de  $C_{1-6}$ , alqueno de  $C_{2-6}$ , alquino de  $C_{2-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo de  $C_{6-14}$ , heteroarilo, o heterociclilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q.

58. El compuesto de la reivindicación 57, caracterizado porque  $R^{8'}$  es hidrógeno, halo, o alquilo de  $C_{1-6}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q.

59. El compuesto de la reivindicación 57, caracterizado porque  $R^{8'}$  es metilo.

60. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, 10, 11, y 14 a 59, caracterizado porque  $R^{6'}$  es hidrógeno, ciano, o halo; alquilo de  $C_{1-6}$ , alqueno de  $C_{2-6}$ , alquino de  $C_{2-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo de  $C_{6-14}$ , heteroarilo, o heterociclilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q; o  $-OR^a$ , en donde  $R^a$  es alquilo de  $C_{1-6}$ , alqueno de  $C_{2-6}$ , alquino de  $C_{2-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , arilo de  $C_{6-14}$ , heteroarilo, o heterociclilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q.

61. El compuesto de la reivindicación 60, caracterizado porque  $R^{6'}$  es hidrógeno, halo o  $-OR^a$ .

62. El compuesto de la reivindicación 61, caracterizado porque  $R^a$  es alquilo de  $C_{1-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , o arilo de  $C_{6-14}$ .

63. El compuesto de la reivindicación 61, caracterizado porque  $R^{6'}$  es metoxi.

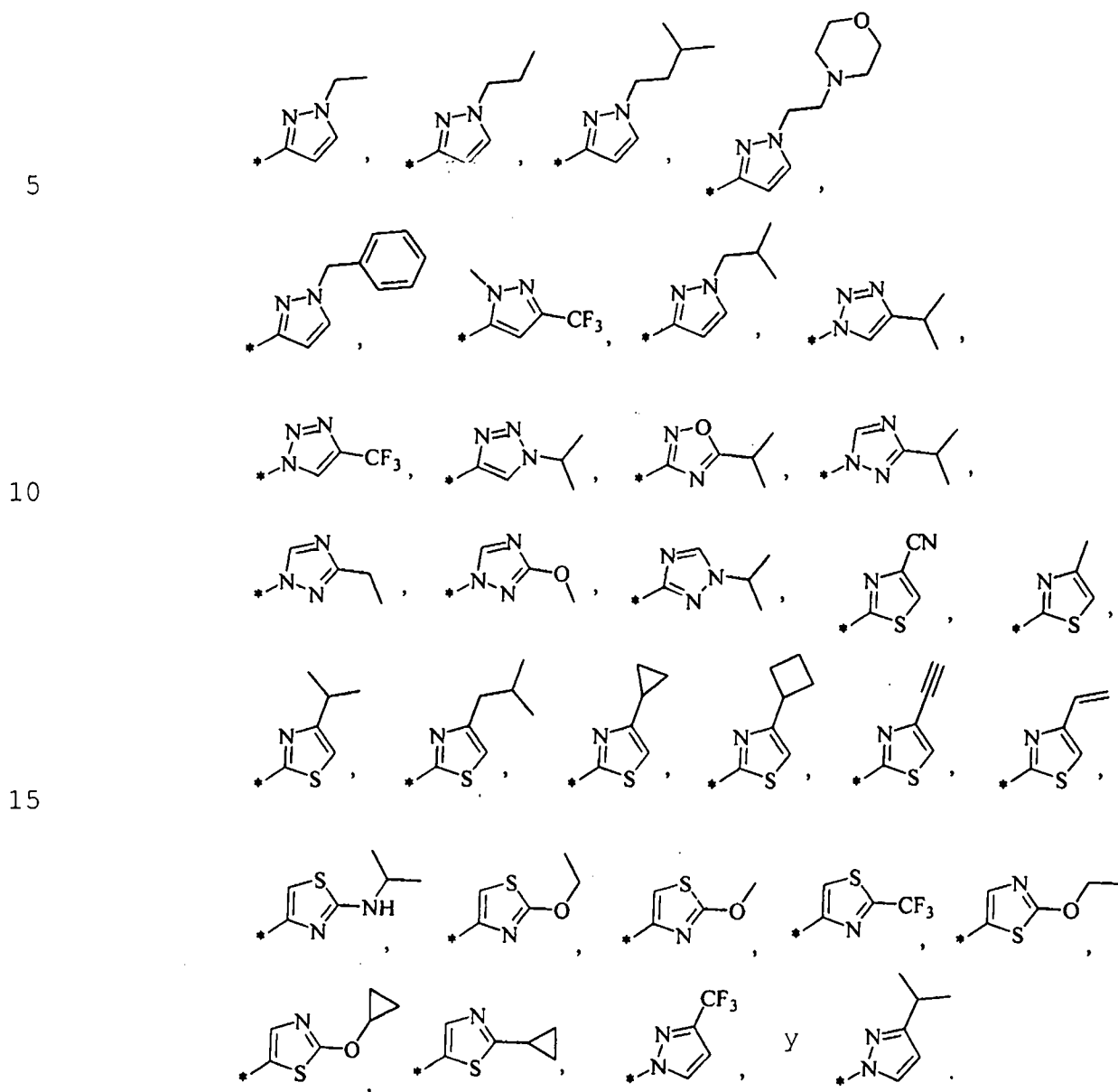
64. El compuesto de la reivindicación 61, caracterizado porque  $R^{6'}$  es cloro.

65. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, 10, 11, y 14 a 64, caracterizado porque  $R^{5'}$  es hidrógeno o  $-OR^a$ .

66. El compuesto de la reivindicación 65, caracterizado porque  $R^{5'}$  es metoxi.

67. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, 10, 11, y 14 a 66, caracterizado porque  $R^{3'}$  es hidrógeno.

68. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, 10, 11, y 14 a 36, caracterizado porque  $R^{2'}$  se selecciona del grupo que consiste de:



69. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 68, caracterizado porque L es un enlace; alquilenos de  $C_{1-6}$ , o cicloalquilenos de  $C_{3-7}$ , cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q; o  $-O-$ ,  $-(CH_2)_p-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-(CH_2)_pC(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-C(O)NR^{14}$ ,  $-C(=NR^{14})NR^{15}-$ ,  $-NR^{14}-$ ,  $-S(O)_k-$ , o  $-S(O)_kNR^{15}-$ ; en donde p es un entero de 1, 2, ó 3.

70. El compuesto de la reivindicación 69, caracterizado porque L es un enlace.

71. El compuesto de la reivindicación 69, caracterizado porque L es  $-O-$  o  $-NR^{14}-$ .

72. El compuesto de la reivindicación 69, caracterizado porque L es alquileo de  $C_{1-6}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q.

73. El compuesto de la reivindicación 69, caracterizado porque L es metileno.

74. El compuesto de la reivindicación 69, caracterizado porque L es etileno.

75. El compuesto de la reivindicación 69, caracterizado porque L es  $-(CH_2)_p-$ .

76. El compuesto de la reivindicación 69, caracterizado porque L es  $-(CH_2)_pCF_2-$ .

77. El compuesto de la reivindicación 69, caracterizado porque L es  $-CF_2-$ .

78. El compuesto de la reivindicación 69, caracterizado porque L es  $-C(O)-$ .

79. El compuesto de la reivindicación 69, caracterizado porque L es  $-C(O)O-$ .

80. El compuesto de la reivindicación 69, caracterizado porque L es  $-C(O)NR^{14}-$ .

81. El compuesto de la reivindicación 71 u 80, caracterizado porque  $R^{14}$  es hidrógeno o alquilo de  $C_{1-6}$ .

82. El compuesto de la reivindicación 69, caracterizado porque L es  $-C(O)NH-$ .

83. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 82, caracterizado porque n es 1, 2, o 3,

84. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 5 a 8, 10, y 12 a 83, caracterizado porque,  $R^5$  es  $-OH$ .

85. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 5 a 8, 10, y 12 a 83, caracterizado porque  $R^5$  es  $-NR^7S(O)_kR^8$ .

86. El compuesto de la reivindicación 85, caracterizado porque  $R^8$  es alquilo de  $C_{1-6}$ , arilo de  $C_{6-14}$ , o cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q; o  $-CH_2NR^{8a}R^{8b}$ ,  $-CHR^{8c}CHR^{8d}NR^{8a}R^{8b}$ , o

5  $-CH_2CR^{8c}R^{8d}NR^{8a}R^{8b}$ .

87. El compuesto de la reivindicación 85, caracterizado porque  $R^8$  es cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q.

88. El compuesto de la reivindicación 85, caracterizado

10 porque  $R^8$  es metilo, ciclopropilo, 1-metilciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

89. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2, 4 a 7, 9, y 11 a 88, caracterizado porque  $R^{30}$  es alquilo de  $C_{1-6}$ , arilo de  $C_{6-14}$ , o cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , cada uno sustituido

15 opcionalmente con uno o más sustituyentes Q; o  $-CH_2NR^{30a}R^{30b}$ ,  $-CHR^{30c}CHR^{30d}NR^{30a}R^{30b}$ , o  $-CH_2CR^{30c}R^{30d}NR^{30a}R^{30b}$ .

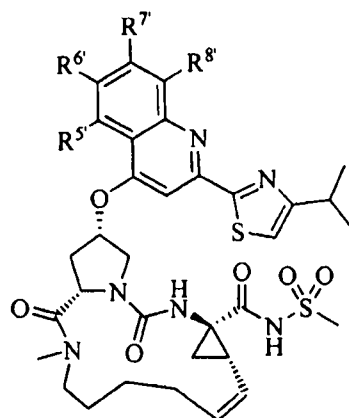
90. El compuesto de la reivindicación 89, caracterizado porque  $R^{30}$  es cicloalquilo de  $C_{3-7}$  substituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q.

20 91. El compuesto de la reivindicación 89, caracterizado porque  $R^{30}$  es ciclopropilo, 1-metilciclopropilo, 1-etinilciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

92. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, 10, 11, y 15 a 91, caracterizado porque Z es CH.

25 93. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, 10, 11, y 15 a 91, caracterizado porque Z es N.

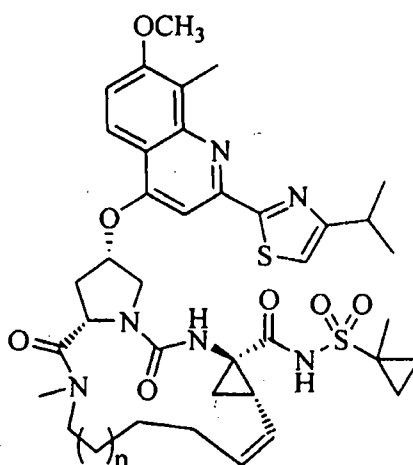
94. El compuesto de la reivindicación 4, caracterizado porque se selecciona del grupo que consiste de



- 63a:  $R^5 = H, R^6 = H, R^7 = OCH_3, R^8 = H$ ;  
 63b:  $R^5 = H, R^6 = H, R^7 = OCH_3, R^8 = CH_3$ ;  
 63c:  $R^5 = H, R^6 = H, R^7 = OCH_3, R^8 = F$ ;  
 63d:  $R^5 = H, R^6 = H, R^7 = OCH_3, R^8 = Cl$ ;  
 63e:  $R^5 = OCH_3, R^6 = H, R^7 = OCH_3, R^8 = H$ ;  
 63f:  $R^5 = H, R^6 = OCH_3, R^7 = H, R^8 = CH_3$ ;  
 63g:  $R^5 = H, R^6 = OCH_3, R^7 = Cl, R^8 = H$ ; y  
 63h:  $R^5 = H, R^6 = H, R^7 = OCH_3, R^8 = Br$ ;

y las sales, solvatos, y profármacos del mismo, aceptables farmacéuticamente.

95. El compuesto de la reivindicación 4, caracterizado porque se selecciona del grupo que consiste de

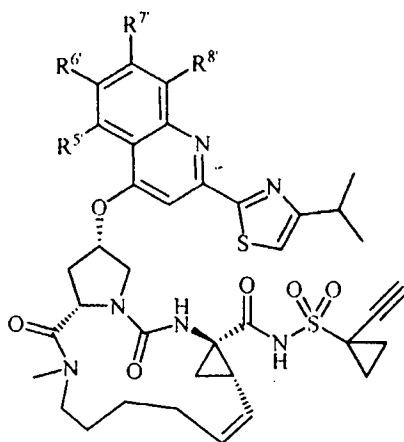


76a:  $n = 1$  y

76b:  $n = 2$ ;

y las sales, solvatos, y profármacos del mismo, aceptables farmacéuticamente.

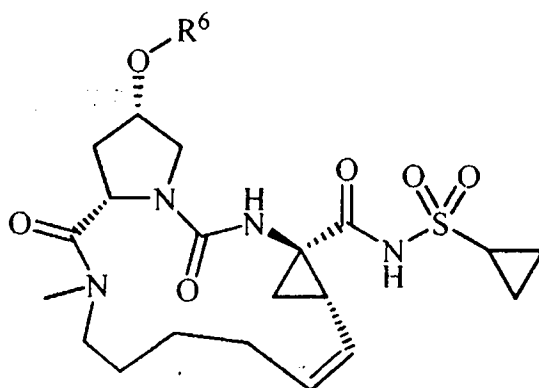
96. El compuesto de la reivindicación 4, caracterizado porque se selecciona del grupo que consiste de



- 83a: R<sup>5</sup> = H, R<sup>6</sup> = H, R<sup>7</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>8</sup> = H;  
 83b: R<sup>5</sup> = H, R<sup>6</sup> = H, R<sup>7</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>8</sup> = CH<sub>3</sub>;  
 83c: R<sup>5</sup> = H, R<sup>6</sup> = H, R<sup>7</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>8</sup> = F;  
 83d: R<sup>5</sup> = H, R<sup>6</sup> = H, R<sup>7</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>8</sup> = Cl;  
 83e: R<sup>5</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup> = H, R<sup>7</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>8</sup> = H;  
 83f: R<sup>5</sup> = H, R<sup>6</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>7</sup> = H, R<sup>8</sup> = CH<sub>3</sub>;  
 83g: R<sup>5</sup> = H, R<sup>6</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>7</sup> = Cl, R<sup>8</sup> = H; y  
 83h: R<sup>5</sup> = H, R<sup>6</sup> = H, R<sup>7</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>8</sup> = Br;

y las sales, solvatos, y profármacos del mismo,  
 aceptables farmacéuticamente.

97. El compuesto de la reivindicación 4, caracterizado  
 porque se selecciona del grupo que consiste de



y las sales, solvatos, y profármacos del mismo,  
 aceptables farmacéuticamente.

5

10

15

20

25

30

| # de Compuesto | R <sup>6</sup> | # de Compuesto | R <sup>6</sup> |
|----------------|----------------|----------------|----------------|
|                |                |                |                |
|                |                |                |                |
|                |                |                |                |
| 62c            |                | 62d            |                |
| 62e            |                | 62f            |                |
|                |                |                |                |
|                |                |                |                |
|                |                |                |                |
| 69e            |                | 69f            |                |
| 69g            |                | 69h            |                |
| 91e            |                | 91f            |                |
| 91g            |                | G <sub>I</sub> |                |

332

5

10

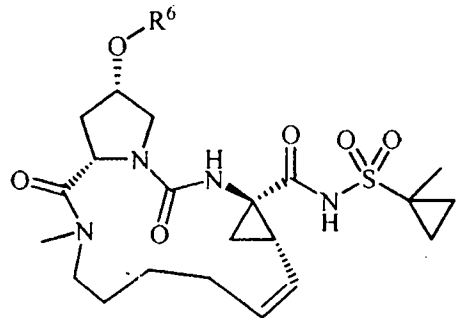
15

20

| # de<br>Compuesto | R <sup>6</sup> | # de<br>Compuesto | R <sup>6</sup> |
|-------------------|----------------|-------------------|----------------|
| O <sub>3</sub>    |                | T <sub>1</sub>    |                |
| AC <sub>1</sub>   |                | AC <sub>2</sub>   |                |
| AN                |                |                   |                |

98. El compuesto de la reivindicación 4, caracterizado porque se selecciona del grupo que consiste de:

25



30

y las sales, solvatos, y profármacos del mismo,

aceptables farmacéuticamente;

5

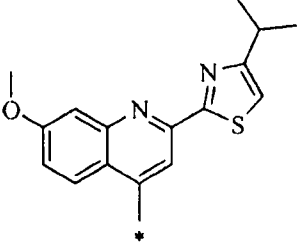
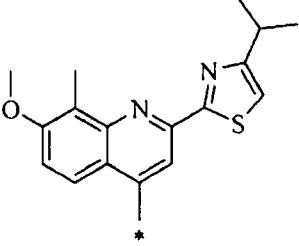
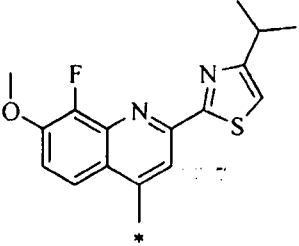
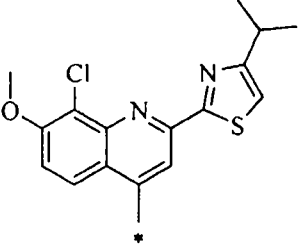
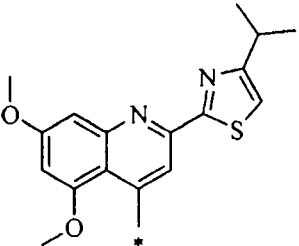
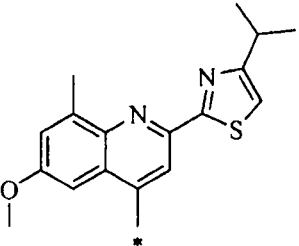
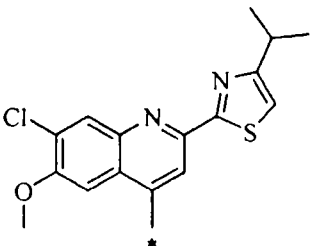
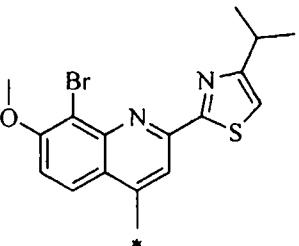
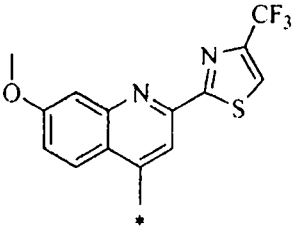
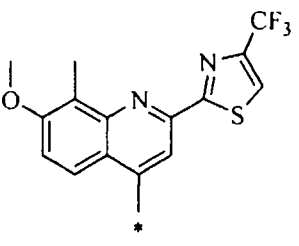
10

15

20

25

30

| # de<br>Compuesto | R <sup>6</sup>                                                                      | # de<br>Compuesto | R <sup>6</sup>                                                                        |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 56a               |    | 56b               |    |
| 56c               |  | 56d               |  |
| 56e               |  | 56f               |  |
| 56g               |  | 56h               |  |
| 68a               |  | 68b               |  |

334

5

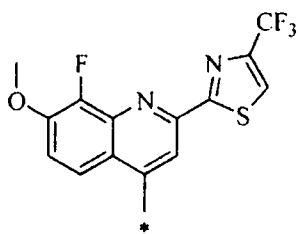
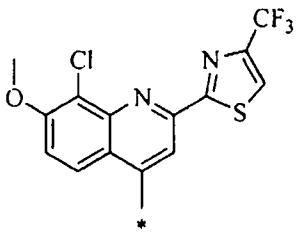
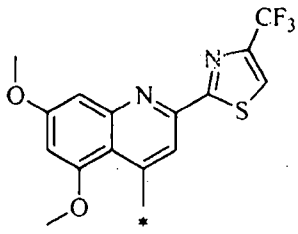
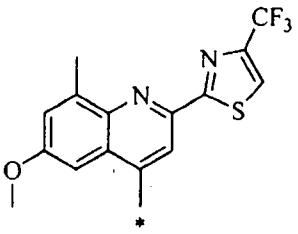
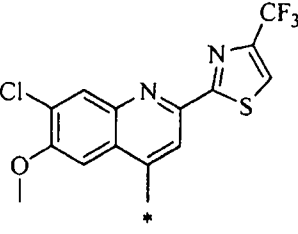
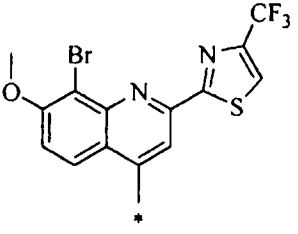
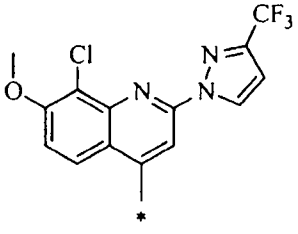
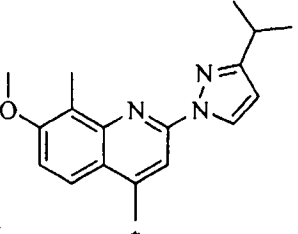
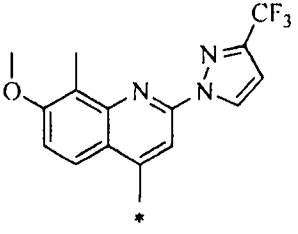
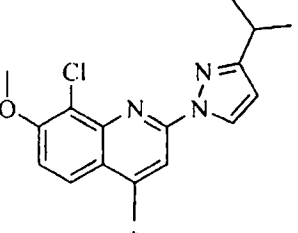
10

15

20

25

30

| # de<br>Compuesto | R <sup>6</sup>                                                                      | # de<br>Compuesto | R <sup>6</sup>                                                                        |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 68c               |    | 68d               |    |
| 68e               |  | 68f               |  |
| 68g               |  | 68h               |  |
| 91a               |  | 91b               |  |
| 91c               |  | 91d               |  |

5

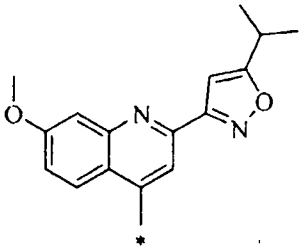
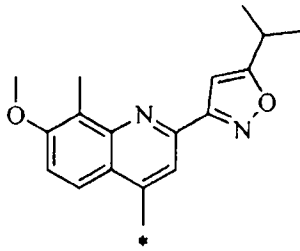
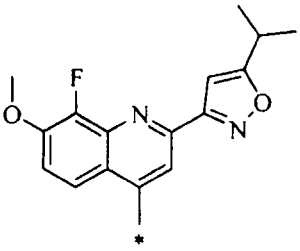
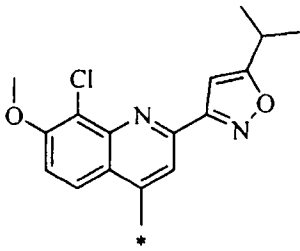
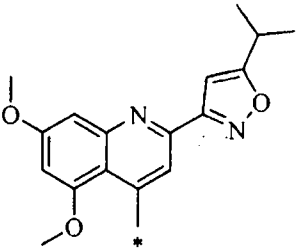
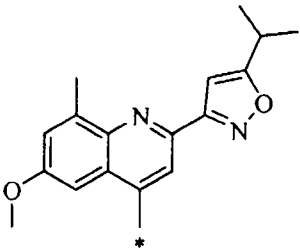
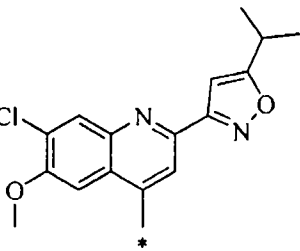
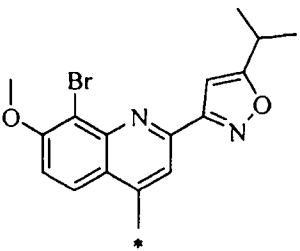
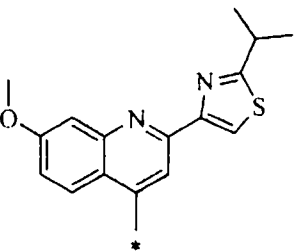
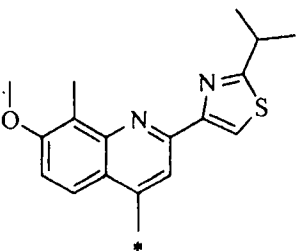
10

15

20

25

30

| # de<br>Compuesto | R <sup>6</sup>                                                                      | # de<br>Compuesto | R <sup>6</sup>                                                                        |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 96a               |   | 96b               |   |
| 96c               |  | 96d               |  |
| 96e               |  | 96f               |  |
| 96g               |  | 96h               |  |
| 101a              |  | 101b              |  |

5

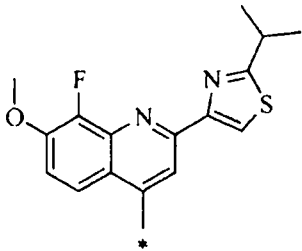
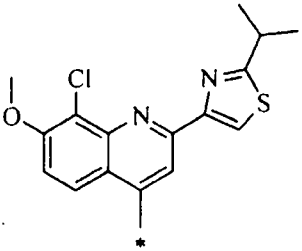
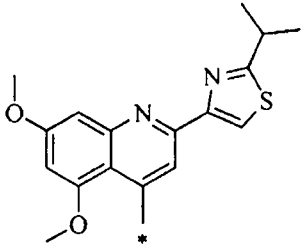
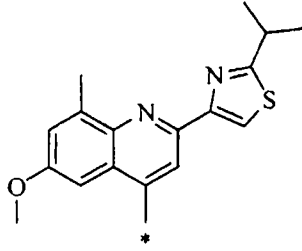
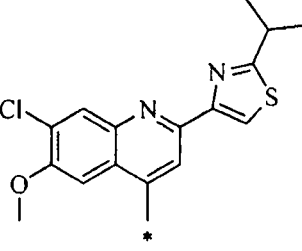
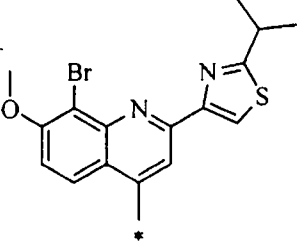
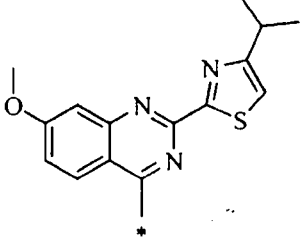
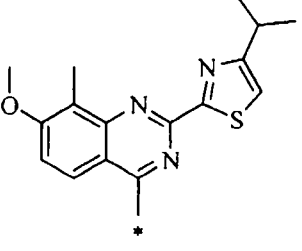
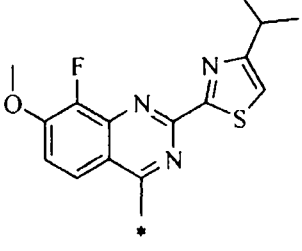
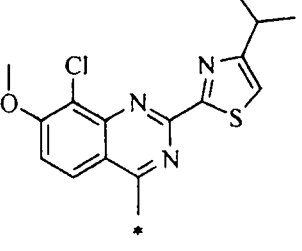
10

15

20

25

30

| # de<br>Compuesto | R <sup>6</sup>                                                                      | # de<br>Compuesto | R <sup>6</sup>                                                                        |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 101c              |    | 101d              |    |
| 101e              |  | 101f              |  |
| 101g              |  | 101h              |  |
| 110a              |  | 110b              |  |
| 110c              |  | 110d              |  |

5

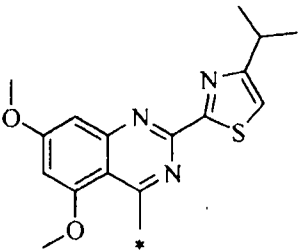
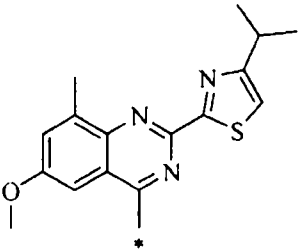
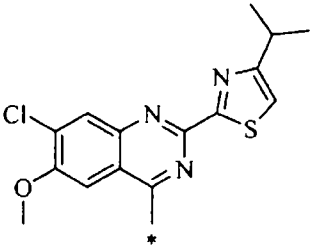
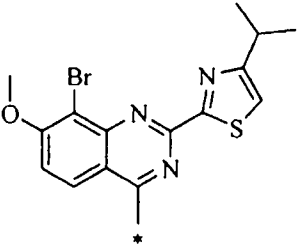
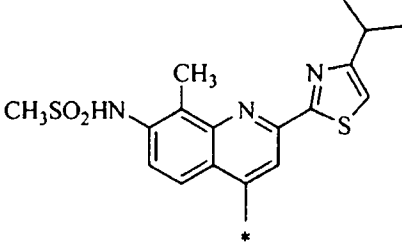
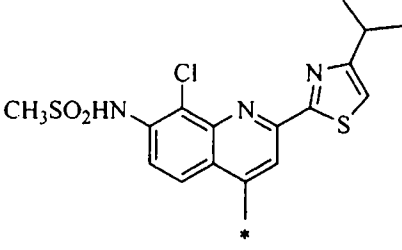
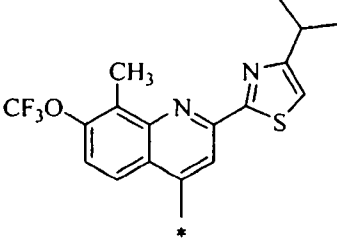
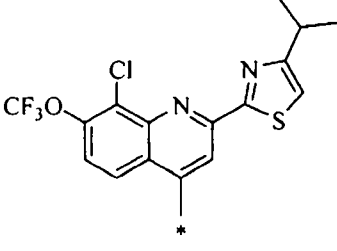
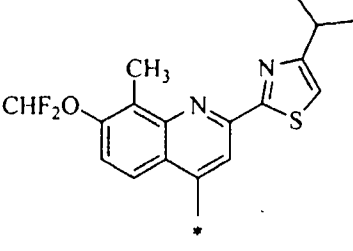
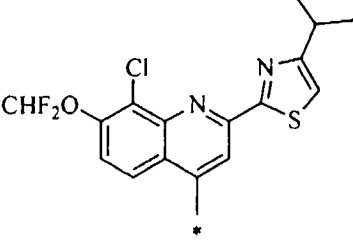
10

15

20

25

30

| # de<br>Compuesto | R <sup>6</sup>                                                                      | # de<br>Compuesto | R <sup>6</sup>                                                                        |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 110e              |    | 110f              |    |
| 110g              |  | 110h              |  |
| 121               |  | 122               |   |
| 123               |  | 124               |   |
| 125               |  | 126               |   |

5

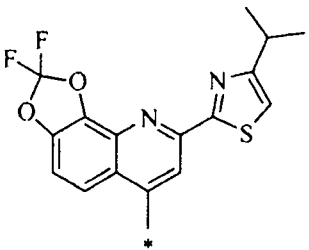
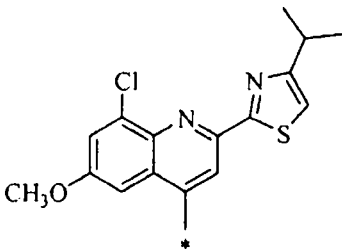
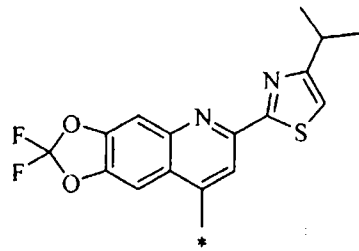
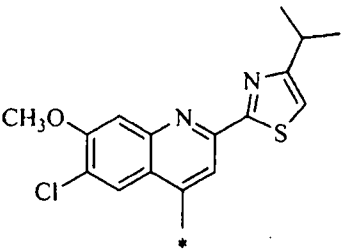
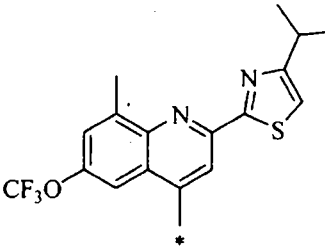
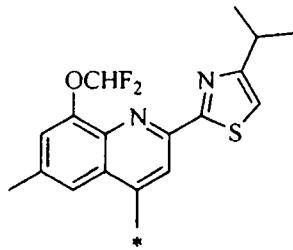
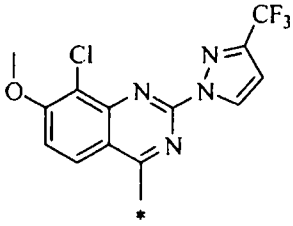
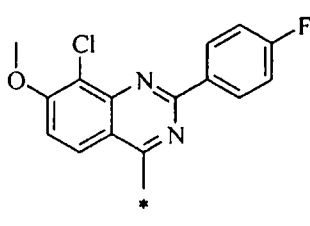
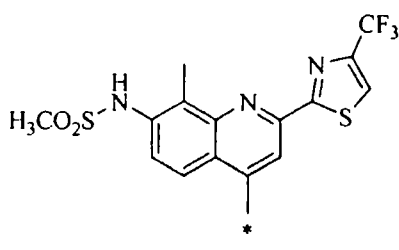
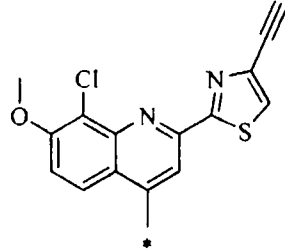
10

15

20

25

30

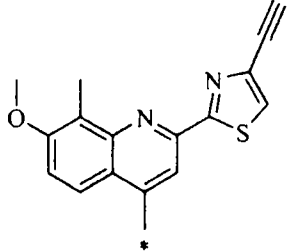
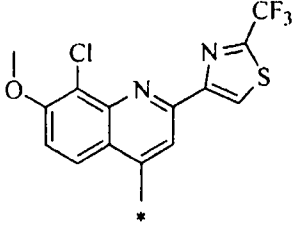
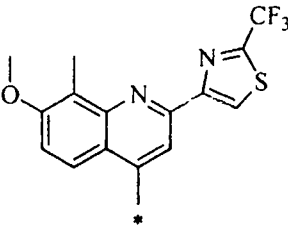
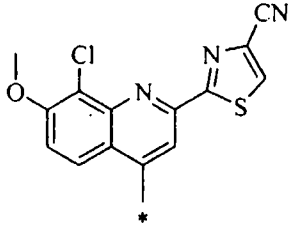
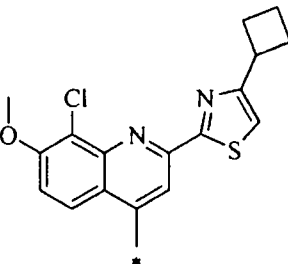
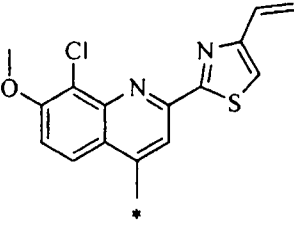
| # de<br>Compuesto | R <sup>6</sup>                                                                      | # de<br>Compuesto | R <sup>6</sup>                                                                        |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 127               |    | 128               |     |
| 129               |   | 130               |    |
| 131               |  | 132               |  |
| 133               |  | 134               |  |
| 135               |  | G <sub>2</sub>    |  |

5

10

15

20

| # de<br>Compuesto     | R <sup>6</sup>                                                                      | # de<br>Compuesto    | R <sup>6</sup>                                                                        |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>G<sub>4</sub></b>  |   | <b>O<sub>2</sub></b> |   |
| <b>O<sub>4</sub></b>  |  | <b>T<sub>2</sub></b> |  |
| <b>AC<sub>3</sub></b> |  | <b>AH</b>            |  |

en donde el símbolo \* indica el punto de unión.

99. Una composición farmacéutica, caracterizada porque  
25 comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1  
a 98, y uno o más portadores aceptables farmacéuticamente.

100. La composición farmacéutica de la reivindicación 99,  
caracterizada porque comprende además un segundo agente  
antiviral.

30 101. La composición farmacéutica de la reivindicación

100, caracterizada porque el segundo agente antiviral se selecciona del grupo que consiste del grupo que consiste de un interferon, ribavirina, una interleucina, un inhibidor de proteasa de NS3, un inhibidor de cisteína proteasa, una fenantrenoquinona, una tiazolidina, una benzanilida, un inhibidor de helicasa, un inhibidor de polimerasa, un análogo de nucleótido, una liotoxina, acerulenina, un fosforotioato oligodesoxinucleotido, un inhibidor de traducción dependiente de IRES, y una ribozima.

10 102. La composición farmacéutica de la reivindicación 100, caracterizada porque el segundo agente antiviral es un interferon.

103. La composición farmacéutica de la reivindicación 102, caracterizada porque el interferon selecciona del grupo que consiste de interferon alfa 2a pegilado, interferon alfacon-1, interferon natural, albuferon, interferon beta-la, omega interferon, interferon alfa, interferon gama, interferon tau, interferon delta, de interferon gama-1b.

20 104. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 99 a 103, caracterizada porque la composición se fórmula para la administración de dosis individuales.

105. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 99 a 104, caracterizada porque la composición se fórmula como una forma de dosificación oral, parenteral, o intravenosa.

106. La composición farmacéutica de la reivindicación 105, caracterizada porque la forma de dosificación oral es una tableta o capsula.

30 107. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 99 a 106, caracterizada porque el compuesto se

administra en una dosis de aproximadamente 0.5 miligramos a aproximadamente 1,000 miligramos diarios.

108. Un método para tratar o prevenir una infección por HCV, caracterizado porque comprende administrar el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 98 o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 99 a 107.

109. Un método para tratar, prevenir, o aliviar uno o más síntomas de una enfermedad hepática o un trastorno asociado con una infección por HCV, que comprende administrar el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 98 o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 99 a 107.

110. El método de la reivindicación 108 o 109, caracterizado porque el método comprende administrar un segundo agente antiviral, en combinación o alternación.

111. El método de la reivindicación 110, caracterizado porque el segundo agente antiviral se selecciona del grupo que consiste de interferon, ribavirina, una interleucina, un inhibidor de proteasa de NS3, un inhibidor de cisteína proteasa, una fenantrenoquinona, una tiazolidina, una benzanilida, un inhibidor de helicasa, un inhibidor de polimerasa, un análogo de nucleótido, una liotoxina, acerulenina, un fosforotioato oligodesoxinucleotido, un inhibidor de traducción dependiente de IRES, y una ribozima.

112. El método de la reivindicación 110, caracterizado porque el segundo agente viral es un interferon.

113. El método de la reivindicación 112, caracterizado porque el interferon se selecciona del grupo que consiste de interferon alfa 2a pegilado, interferon alfacon-1, interferon natural, albuferon, interferon beta-1a, omega interferon, interferon alfa, interferon gama, interferon tau, interferon

delta, de interferon gama-1b.

114. Un método para inhibir la replicación de un virus en un hospedero, el cual se caracteriza porque comprende poner en contacto al hospedero con el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 98 o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 99 a 107.

115. El método de la reivindicación 114, caracterizado porque el hospedero es un humano.

116. El método de la reivindicación 114, caracterizado porque el hospedero es una célula.

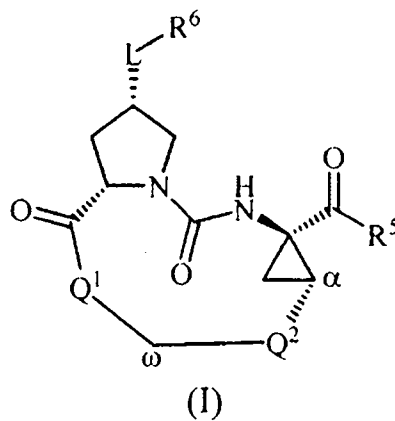
117. Un método para inhibir la replicación de un virus, el cual, se caracteriza porque comprende poner en contacto el virus con el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 98 o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 99 a 107.

118. Un método para inhibir la actividad de una serina proteasa, el cual, se caracteriza porque comprenden poner en contacto la proteasa con el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 98 o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 99 a 107.

119. El método de la reivindicación 118, caracterizado porque la serina proteasa es una HCV NS3 proteasa.

**RESUMEN DE LA INVENCIÓN**

Aquí se proporcionan compuestos macrocíclicos inhibidores de serina proteasa, por ejemplo, de la Fórmula (I), composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, y procesos para la preparación de los mismos. También se proporcionan los métodos para su uso, para el tratamiento de una infección por HCV en un hospedero en necesidad del mismo.



344

*The Commonwealth of Massachusetts*

William Francis Galvin  
Secretary of the Commonwealth

**APOSTILLE**

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

*This public document*

2. has been signed by: Cynthia B. Gagne

3. acting in the capacity of: Notary Public

4. bears the seal/stamp of: Cynthia B. Gagne

*whose commission expires on:* September 17, 2010

Certified

5. at: Boston, Massachusetts

on the: 14 September, 2010

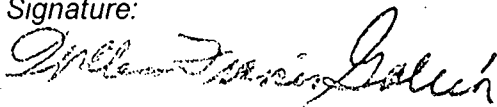
7. by: the Secretary of the Commonwealth

8. No.: 1479413

9. Seal/stamp:

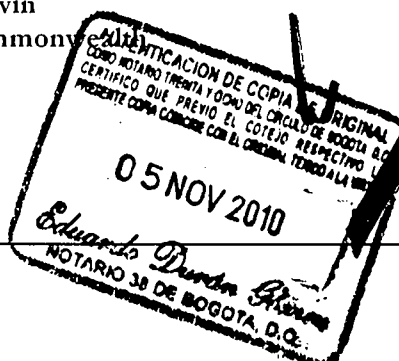
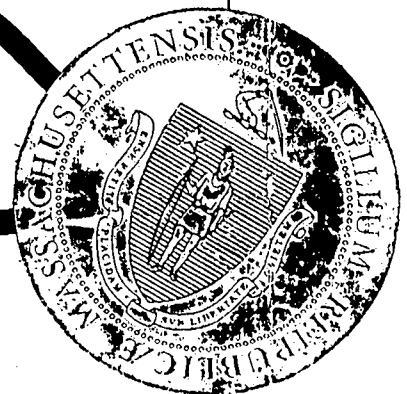
Great Seal of the Commonwealth

10. Signature:



William Francis Galvin

Secretary of the Commonwealth



**Castillo Grau & Associates**

LAW OFFICES  
P.O. BOX 251473  
BOGOTA, COLOMBIA

**FOR PATENTS AND TRADE MARKS IN  
COLOMBIA**

**PODER GENERAL****GENERAL POWER OF ATTORNEY**

1 Applicant's name

(1) **IDENIX PHARMACEUTICALS, INC.**

2 Applicant's Address

domiciliado en (2)  
**60 Hampshire Street Cambridge,  
MA 02139**

3 Leave blank

nombra al Dr. (3) **Germán Castillo Grau y o  
Adriana Castillo Gibsone y o Luis Felipe Castillo  
Gibsone**

4 Date

5 Applicant's signature

The applicant's signature must be attested by a Notary Public through the NOTARIAL CERTIFICATE: in the "(Individual)", when the signer is a natural person; and in the "(Corporations)", when is a legal one. The Notary's signature must then be legalized by a Colombian Consular Officer.

La firma del solicitante debe ser atestada por un Notario Público por medio de la DECLARACION NOTARIAL: en la "(Individual)", cuando el firmante es una persona natural; y en la de "(Sociedades)", cuando es una persona jurídica. La firma del Notario deberá ser legalizada por el Consulado Colombiano.

Con oficinas en la Carrera 13 N° 37-43 Piso 12 en Bogotá, Colombia como sus representantes con poder especial amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades Colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en primera o segunda instancia, la obtención de Patentes de Invención, Registro de Marcas, de Modelos y de Dibujos Industriales, de Nombres Comerciales y Ensenas, lo mismo que trasposos, extensiones, renovaciones, cambios de nombre, registro de licencias de explotación y registro de licencias de uso referentes a tales actuaciones, a cuyo efecto les faculta para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, solicitar la aplicación de medidas cautelares, aceptar en nuestro nombre y representación la Cesión de derechos de invención y de patente de invención que se nos haga por cualquier persona, abonar todos los impuestos, cuotas y pagos determinados por la ley, recibir todos los documentos y valores dando el descargo respectivo, llenar cualesquiera otros requisitos, desistir y tomar en fin todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses y en caso de presentarse oposiciones para que intervengan como demandantes o como demandados, con todas las demás facultades legales necesarias. Este poder comprende además las facultades de recibir, desistir, transigir, comprometer, sustituir, revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extra-judiciales.

Dado y firmado en (4) **Agosto 10, 2010  
Cambridge, MA**

(1) **IDENIX PHARMACEUTICALS, INC.**  
**60 Hampshire Street  
Cambridge, MA 02139**

domiciled in (2)

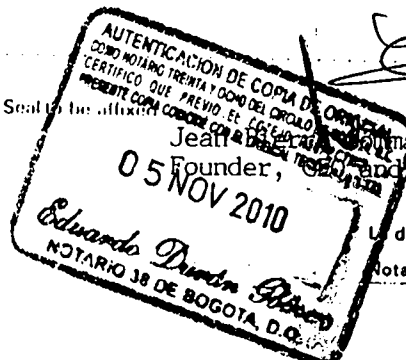
hereby appoint Dr. (3) **Germán Castillo Grau  
and or Adriana Castillo Gibsone and/or Luis Felipe  
Castillo Gibsone**

With offices at Carrera 13 N° 37-43 Piso 12 in Bogotá Colombia as our representatives with special, ample and sufficient power to obtain from the offices and Colombian authorities, administrative, judicial and police, in first or in second instance, Privileged Patents of Invention, Registration of Trade Marks, of Models and Industrial Drawings, of Commercial Names and ensigns, as well as assignments, extensions, renewals, changes of name, registration of licences of exploitation and of licences of use referring to said actions, who are empowered to take before said authorities all of the necessary steps for the purposes indicated, to file applications, to formulate descriptions, corrections, protests, declarations, appeals and claims, apply for precautionary measures, to accept on our behalf and representation the assignment of rights of invention and titles of invention that may be done to us by any person, to pay all taxes, quotas and payments prescribed by law, to receive all the documents and proceeds giving the respective acquittance or receipt; to fulfill any other requisites to desist and take in fact any other measures that may be deemed conducive to the safeguard of our interests, and in case oppositions are presented to intervene as complainant and defendant, with all necessary legal faculties. This power of attorney includes the faculties to receive, desist, compromise, transact substitute it in all or in part, to revoke substitutions, to receive notifications and to appoint extra-judicial or judicial attorneys.

Given and signed in (4) **August 10, 2010  
Cambridge, MA**

(5)

Corporate Seal to be affixed



**Jean Paul Meddossi  
Founder, President and Chairman**

U declaración Notarial a la vuelta.

Notarial acknowledgement on other side.

DECLARACION NOTARIAL

(Individual)

A los .10. días del mes. Agosto. de 19. 2010  
comparecí . . . personalmente ante mí, Notario Público Jean-Pierre Sommadossi . . .

a quien(es) doy fé de conocer y me consta que es (son) la(s) persona(s) descrita(s) y firmante(s) del documento que precede, declarando ante mí que otorga(n) el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

El Notario Público,

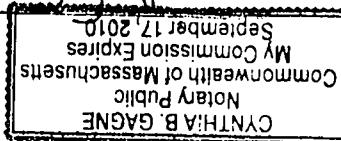
NOTARIAL CERTIFICATE

(Individual)

On this .10<sup>th</sup> day of August 2010 . . . personally appeared before me, a Notary Public . . . Jean-Pierre Sommadossi . . .

to me known, and known to me to be the person(s) described in and who executed the foregoing document, and he (they) duly acknowledged to me that he (they) executed same for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public.



(Sociedades)

El infrascrito Notario Certifica: que la firma que antecede y dice . . . Jean-Pierre Sommadossi . . .

es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de . . . Fundador y Presidente CEO . . . de IDENIX PHARMACEUTICALS, INC. . .

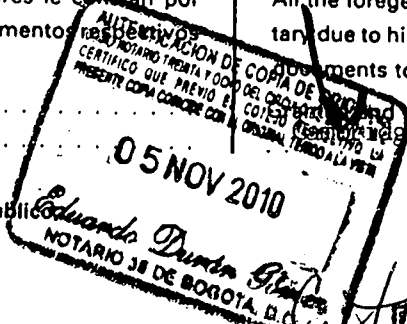
que tiene facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía está domiciliada en . . . 60 Hampshire Street . . . Cambridge, MA 02139 . . .

y actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de . . . Delaware . . .

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos . . . y de todo ello da fé.

Dado y firmado en . . . Cambridge, MA . . .

El Notario Público



(Con legalización Consular)

(Corporations)

The undersigned Notary Public certifies; that the preceding signature reading . . . Jean-Pierre Sommadossi . . .

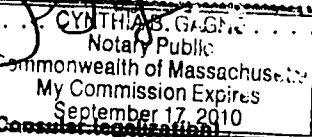
is authentic; that the signer at present fills the post of . . . Founder, CEO and Chairman . . . of IDENIX PHARMACEUTICALS, INC. . .

and that he is empowered to grant this power; and that said company is domiciled in . . . 60 Hampshire Street . . . Cambridge, MA 02139 . . .

and actually exists and is organized in accordance with the laws of . . . Delaware . . .

All the foregoing facts are known to the Notary due to his having examined the respective documents to which he, the Notary attests.

Notary Public.



(With Consular Legalization)

11 993  
348

**APOSTILLE**

*(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)*

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by W. Montgomery

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of U.S. Patent and Trademark Office

**Certified**

5. at Washington, D.C.

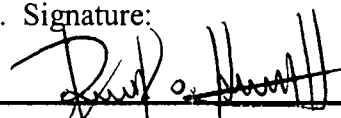
6. the seventeenth of August, 2010

7. by Assistant Authentication Officer, United States Department of State

8. No. 10038978-3

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

  
\_\_\_\_\_  
Patrick O. Hatchett

Colombia  
#2

A 1809007



# THE UNITED STATES OF AMERICA

**TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:**

**UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE**

**United States Patent and Trademark Office**

August 09, 2010

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE  
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON  
AUGUST 1, 2008.**

By Authority of the  
Under Secretary of Commerce for Intellectual Property  
and Director of the United States Patent and Trademark Office



*W. Montgomery*  
**W. MONTGOMERY**  
Certifying Officer

## PATENT ASSIGNMENT

Electronic Version v1.1  
Stylesheet Version v1.1

SUBMISSION TYPE: NEW ASSIGNMENT

NATURE OF CONVEYANCE: ASSIGNMENT

## CONVEYING PARTY DATA

| Name                    | Execution Date |
|-------------------------|----------------|
| Dominique Surleraux     | 07/16/2008     |
| Christophe Claude Parsy | 04/21/2008     |

## RECEIVING PARTY DATA

|                 |                              |
|-----------------|------------------------------|
| Name:           | Idenix Pharmaceuticals, inc. |
| Street Address: | 60 Hampshire Street          |
| City:           | Cambridge                    |
| State/Country:  | MASSACHUSETTS                |
| Postal Code:    | 02139                        |

## PROPERTY NUMBERS Total: 1

| Property Type       | Number   |
|---------------------|----------|
| Application Number: | 61026086 |

## CORRESPONDENCE DATA

Fax Number: (858)314-1150  
*Correspondence will be sent via US Mail when the fax attempt is unsuccessful.*  
Phone: 858-314-1200  
Email: eabaclic@jonesday.com  
Correspondent Name: Lin Yu  
Address Line 1: 222 Est 41st Street  
Address Line 2: JONES DAY  
Address Line 4: New York, NEW YORK 10017-6702

ATTORNEY DOCKET NUMBER: 417451-888163

NAME OF SUBMITTER: Lin Yu

Total Attachments: 3  
source=11874-163-888\_RecordFrmCvrSht\_Assignments#page1.tif  
source=11874-163-888\_RecordFrmCvrSht\_Assignments#page2.tif

500610623

PATENT  
REEL: 021332 FRAME: 0526

CH \$40.00 61026086

351

**PATENT**  
**REEL: 021332 FRAME: 0527**

**RECORDATION FORM COVER SHEET  
PATENTS ONLY**

To the Director of the U.S. Patent and Trademark Office: Please record the attached documents or the new address(es) below.

**1. Name of conveying party(ies)**(1) SURLERAUX, Dominique; and (2) PARSY,  
Christophe Claude**2. Name and address of receiving party(ies)**

Name: Idenix Pharmaceuticals, Inc.

Address: 60 Hampshire Street, Cambridge, MA 02139

Additional name(s) of conveying party(ies) attached? ☐ Yes ☒ No**3. Nature of conveyance/Execution Date(s):**

1) July 16, 2008, 2) April 21,

Execution Date(s) 2008☒ Assignment☐ Merger☐ Security Agreement☐ Change of Name☐ Joint Research Agreement☐ Government Interest Assignment☐ Executive Order 9424, Confirmatory License☐ Other \_\_\_\_\_Additional name(s) & address(es) attached? ☐ Yes ☒ No**4. Application or patent number(s):**☐ This document is being filed together with a new application.A. Patent Application No.(s)  
61/026,086

B. Patent No.(s)

Additional numbers attached? ☐ Yes ☒ NO**5. Name and address to whom correspondence concerning document should be mailed:**Name: Jones DayAddress: 222 East 41<sup>st</sup> StreetCity: New YorkState: NY Zip: 10017-6702Phone Number: 858-314-1200Fax Number: 858-314-1150Email Address: eabacig@jonesday.com**6. Total number of applications and patents involved: 1****7. Total fee (37 CFR 1.21(h) & 3.41) \$ 40.00**☐ Authorized to be charged by credit card☐ Authorized to be charged to deposit account☒ Enclosed – will be paid via EPAS☐ None required (government interest not affecting title)**8. Payment Information**

a. Credit Card Last 4 Numbers \_\_\_\_\_

Expiration Date \_\_\_\_\_

b. Deposit Account Number 50-3013

Authorized User Name \_\_\_\_\_

**9. Signature:**August 1, 2008

Signature

Date

By: Lin Yu, Ph.D. (Reg. No. 57,083)For: Dale L. Rieger (Reg. No. 43,045)

Name of Person Signing

Total number of pages including cover sheet, attachments, and document:

3Documents to be recorded (including cover sheet) should be faxed to (571) 273-0140, or mailed to:  
Mail Stop Assignment Recordation Services, Director of the USPTO, P.O. Box 1450, Alexandria, V.A. 22313-1450

ASSIGNMENT

WHEREAS, I, DOMINIQUE SURLERAUX, a citizen of Belgium, residing at Rue de la scaillee 13, 1440 Wauthier-Braino, Belgium, ASSIGNOR, am an inventor of the invention in MACROCYCLIC SERINE PROTEASE INHIBITORS V for which I have executed a provisional application for a Patent of the United States

Which is identified by Jones Day docket no. 11874-163-888

Which was filed on February 4, 2008, Application No. 61/026,086

and WHEREAS, IDENIX PHARMACEUTICALS, INC., located at 60 Hampshire Street, Cambridge, MA 02139, ASSIGNEE, is desirous of obtaining my entire right, title and interest in, to and under the said invention and the said application:

NOW, THEREFORE, in consideration of good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged, I, the said ASSIGNOR, have sold, assigned, transferred and set over, and by these presents do hereby sell, assign, transfer and set over, unto the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, my entire right, title and interest in, to and under the said invention, and the said United States provisional application and all applications claiming priority thereto under 35 U.S.C. §119(e) and divisions, renewals and continuations thereof, and all Patents of the United States which may be granted thereon and all reissues and extensions thereof; and all applications for industrial property protection, including, without limitation, all applications for patents, utility models, and designs which may hereafter be filed for said invention in any country or countries foreign to the United States, together with the right to file such applications and the right to claim for the same the priority rights derived from said United States application under the Patent Laws of the United States, the International Convention for the Protection of Industrial Property, or any other international agreement or the domestic laws of the country in which any such application is filed, as may be applicable; and all forms of industrial property protection, including, without limitation, patents, utility models, inventors' certificates and designs which may be granted for said invention in any country or countries foreign to the United States and all extensions, renewals and reissues thereof;

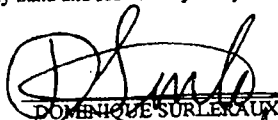
AND I HEREBY authorize and request the Commissioner for Patents and any Official of any country or countries foreign to the United States, whose duty it is to issue patents or other evidence or forms of industrial property protection on applications as aforesaid, to issue the same to the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, in accordance with the terms of this instrument.

AND I HEREBY covenant and agree that I have full right to convey the entire interest herein assigned, and that I have not executed, and will not execute, any agreement in conflict herewith.

AND I HEREBY further covenant and agree that I will communicate to the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, any facts known to me respecting said invention, and testify in any legal proceeding, sign all lawful papers, execute all divisional, continuing, reissue and foreign applications, make all rightful oaths, and generally do everything possible to aid the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, to obtain and enforce proper protection for said invention in all countries.

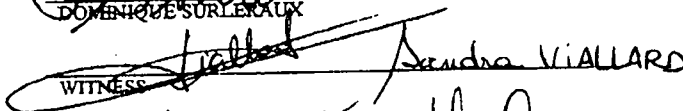
IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal the day and year set opposite my respective signature.

Date July 16, 2008

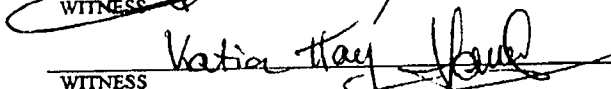
  
DOMINIQUE SURLERAUX

L.S.

Date July 16, 2008

  
WITNESS Sandra ViALLARD

Date July 16<sup>th</sup>, 2008

  
WITNESS Katica Hay

354

# ASSIGNMENT

WHEREAS, I, CHRISTOPHE CLAUDE PARSY, a citizen of France, residing at 6 Rue des Cedres, 34830 Jacou, France, ASSIGNOR, am an inventor of the invention in MACROCYCLIC SERINE PROTEASE INHIBITORS V for which I have executed a provisional application for a Patent of the United States

☒ Which is identified by Jones Day docket no. 11874-163-888

☒ Which was filed on February 4, 2008, Application No. 61/026,086

and WHEREAS, IDENIX PHARMACEUTICALS, INC., located at 60 Hampshire Street, Cambridge, MA 02139, ASSIGNEE, is desirous of obtaining my entire right, title and interest in, to and under the said invention and the said application:

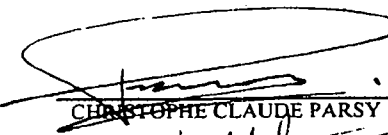
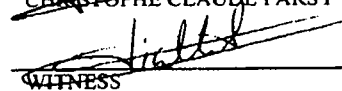
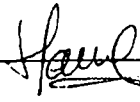
NOW, THEREFORE, in consideration of good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged, I, the said ASSIGNOR, have sold, assigned, transferred and set over, and by these presents do hereby sell, assign, transfer and set over, unto the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, my entire right, title and interest in, to and under the said invention, and the said United States provisional application and all applications claiming priority thereto under 35 U.S.C. §119(e) and divisions, renewals and continuations thereof, and all Patents of the United States which may be granted thereon and all reissues and extensions thereof; and all applications for industrial property protection, including, without limitation, all applications for patents, utility models, and designs which may hereafter be filed for said invention in any country or countries foreign to the United States, together with the right to file such applications and the right to claim for the same the priority rights derived from said United States application under the Patent Laws of the United States, the International Convention for the Protection of Industrial Property, or any other international agreement or the domestic laws of the country in which any such application is filed, as may be applicable; and all forms of industrial property protection, including, without limitation, patents, utility models, inventors' certificates and designs which may be granted for said invention in any country or countries foreign to the United States and all extensions, renewals and reissues thereof;

AND I HEREBY authorize and request the Commissioner for Patents and any Official of any country or countries foreign to the United States, whose duty it is to issue patents or other evidence or forms of industrial property protection on applications as aforesaid, to issue the same to the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, in accordance with the terms of this instrument.

AND I HEREBY covenant and agree that I have full right to convey the entire interest herein assigned, and that I have not executed, and will not execute, any agreement in conflict herewith.

AND I HEREBY further covenant and agree that I will communicate to the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, any facts known to me respecting said invention, and testify in any legal proceeding, sign all lawful papers, execute all divisional, continuing, reissue and foreign applications, make all rightful oaths, and generally do everything possible to aid the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, to obtain and enforce proper protection for said invention in all countries.

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal the day and year set opposite my respective signature.

|      |                                 |        |                                                                                      |                  |
|------|---------------------------------|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Date | <u>21<sup>st</sup> of April</u> | , 2008 |  | L.S.             |
|      |                                 |        | CHRISTOPHE CLAUDE PARSY                                                              |                  |
| Date | <u>April 21</u>                 | , 2008 |  | Sandrine ULLMANN |
|      |                                 |        | WITNESS                                                                              |                  |
| Date | <u>April 21<sup>st</sup></u>    | , 2008 |   | Paul             |
|      |                                 |        | WITNESS                                                                              | Katia Tracy      |

353

TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 11.993 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS, hecha por Maria Mercedes Uricoechea, traductora/intérprete oficial según Res. 10607 del 31 de diciembre de 1981, expedida por el Ministerio de Justicia. Bogotá, 17 de noviembre de 2010.

Documento de CESIÓN de (INVENTOR) A IDENIX PHARMACEUTICALS, INC. Legalizaciones subsiguientes.

Exp. Jones Day No. 11874-163-888

CESION

POR CUANTO, Yo, **DOMINIQUE SURLERAUX**, de nacionalidad belga, residente en Rue de la scaillee 13, 1440 Wauthier-Braine, Bélgica, el CEDENTE, soy el inventor de la invención

**INHIBIDORES V MACROCÍCLICOS DE LA SERINA PROTEASA**

[MACROCYCLIC PROTEASE INHIBITORS V] para la cual he elevado una solicitud de patente para una Patente de Estados Unidos:

identificada por Jones Day, bajo el Expediente No. 11874-163-888  
radicada el 4 de febrero de 2008, Solicitud No. 61/026,086.

Y POR CUANTO, **IDENIX PHARMACEUTICALS, INC.**, situada en: 60 Hampshire Street, Cambridge, MA 02139, Idesea obtener el derecho, título e interés completos en y bajo dicha invención y en dicha solicitud:

AHORA Y POR CONSIGUIENTE, por un pago bueno y oneroso, cuyo recibo se acusa aquí, yo dicho CEDENTE, he vendido, cedido, transferido y entregado y por medio de este documento vendo, cedo, transfiero y entrego a dicha CESIONARIA, a sus sucesores, representantes legales y cesionarios, mi derecho, título e interés completos en y bajo dicha solicitud y en dicha solicitud provisional U.S. y en todas las solicitudes que reclamen prioridad a ellas bajo el Título 35, Sección (119)(e) del U.S.C. y divisiones, renovaciones y continuaciones de la misma, y todas las Patentes de los Estados Unidos que puedan otorgarse sobre las mismas y todas las re-expediciones y prórrogas de la misma: y todas las solicitudes

Maria Mercedes Uricoechea  
Traductora y/o Intérprete  
Resolución 10607 del 31 de diciembre de 1981  
Ministerio de Justicia

de protección de propiedad industrial, incluidas, sin limitación, todas las solicitudes de patentes, modelos de utilidad y diseños que puedan presentarse en adelante para dicha invención en cualquier país o países fuera de los Estados Unidos, junto con el derecho de presentar dichas solicitudes y el derecho de reclamar para las mismas los derechos de prioridad que se deriven de dicha solicitud U.S. bajo las Leyes de Patente de los Estados Unidos, la Convención Internacional para la Protección de Propiedad Industrial, o cualquier otro acuerdo internacional o leyes nacionales del país donde se presente cualquier dicha solicitud, según sea el caso; y todas las formas de protección de propiedad industrial, incluidos sin limitación, patentes, modelos de utilidad, certificados de inventores y diseños que puedan otorgarse para dicha invención en cualquier país o países fuera de los Estados Unidos y todas las extensiones, renovaciones y re-expediciones de la misma; y

Y POR LA PRESENTE autorizo y solicito al Comisionado de Patentes y a cualquier Funcionario en cualquier país o países fuera de los Estados Unidos, cuyo deber sea el de expedir patentes u otra evidencia o formas de protección de propiedad industrial sobre las solicitudes como ya se dijo, expedir las mismas a dicha CESIONARIA, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, de conformidad con los términos y condiciones de este documento.

Y POR LA PRESENTE convengo y acuerdo que tengo el pleno derecho de traspasar el interés completo que se cede en este documento y que no he celebrado, ni celebraré ningún otro acuerdo que entre en conflicto con ello.

Y POR LA PRESENTE, convengo y acuerdo además que comunicaremos a dicha CESIONARIA, a sus sucesores, representantes legales y cesionarios, los hechos que yo conozca referentes a dicha invención y que daré testimonio en cualquier acción legal, firmaré todos los documentos legales, haré todas las solicitudes de división, continuación, re-expedición y extranjeras, haré todos los juramentos de rigor, en general, haré todo lo que sea posible para ayudar a dicha CESIONARIA, a sus sucesores, representantes legales y cesionarios con el fin

 **María Mercedes Uricoechea T.**  
Traductor Instrumentada  
Resolución 10607/81 - Ministerio

957

de obtener y hacer cumplir la debida protección de dicha invención en todos los países.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, firmo y hago estampar el sello al frente de mi firma.

Fecha: 16 de julio de 2008

FIRMA: DOMINIQUE SURLEREAUX

Fecha: 16 de julio de 2008

(Firma Ilegible) TESTIGO

Fecha: 16 de julio de 2008

(Firma Ilegible) TESTIGO

\*\*\*\*\*

 **María Mercedes Uricechea T.**  
Traductora Juramentada  
Resolución 1961781-Minjusticia

CESION

POR CUANTO, Yo, **CHRISTOPHE CLAUDE PARSY**, de nacionalidad francesa, residente en 6 Rue des Cedres, 34830 Jacou, Francia, el CEDENTE, soy el inventor de la invención

**INHIBIDORES V MACROCÍCLICOS DE LA SERINA PROTEASA**

[MACROCYCLIC PROTEASE INHIBITORS V] para la cual he elevado una solicitud de patente para una Patente de Estados Unidos:

- ☒ identificada por Jones Day, bajo el Expediente No. 11874-163-888
- ☒ radicada el 4 de febrero de 2008, Solicitud No. 61/026,086.

Y POR CUANTO, **IDENIX PHARMACEUTICALS, INC.**, situada en: 60 Hampshire Street, Cambridge, MA 02139, desea obtener el derecho, título e interés completos en y bajo dicha invención y en dicha solicitud:

AHORA Y POR CONSIGUIENTE, por un pago bueno y oneroso, cuyo recibo se acusa aquí, yo dicho CEDENTE, he vendido, cedido, transferido y entregado y por medio de este documento vendo, cedo, transfiero y entrego a dicha CESIONARIA, a sus sucesores, representantes legales y cesionarios, mi derecho, título e interés completos en y bajo dicha solicitud y en dicha solicitud provisional U.S. y en todas las solicitudes que reclamen prioridad a ellas bajo el Título 35, Sección (119(e) del U.S.C. y divisiones, renovaciones y continuaciones de la misma, y todas las Patentes de los Estados Unidos que puedan otorgarse sobre las mismas y todas las re-expediciones y prórrogas de la misma; y todas las solicitudes de protección de propiedad industrial, incluidas, sin limitación, todas las solicitudes de patentes, modelos de utilidad y diseños que puedan presentarse en adelante para dicha invención en cualquier país o países fuera de los Estados Unidos, junto con el derecho de presentar dichas solicitudes y el derecho de reclamar para las mismas los derechos de prioridad que se deriven de dicha solicitud U.S. bajo las Leyes de Patente de los Estados Unidos, la Convención Internacional para la Protección de Propiedad Industrial o cualquier otro acuerdo internacional o leyes

 **María Mercedes Uricechea T.**  
Traducida y juramentada  
Resolución 1060/78 Ministerio

359

nacionales del país donde se presente cualquier dicha solicitud, según sea el caso; y todas las formas de protección de propiedad industrial, incluidos sin limitación, patentes, modelos de utilidad, certificados de inventores y diseños que puedan otorgarse para dicha invención en cualquier país o países fuera de los Estados Unidos y todas las extensiones, renovaciones y re-expediciones de la misma; y

Y POR LA PRESENTE autorizo y solicito al Comisionado de Patentes y a cualquier Funcionario en cualquier país o países fuera de los Estados Unidos, cuyo deber sea el de expedir patentes u otra evidencia o formas de protección de propiedad industrial sobre las solicitudes como ya se dijo, expedir las mismas a dicha CESIONARIA, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, de conformidad con los términos y condiciones de este documento.

Y POR LA PRESENTE convengo y acuerdo que tengo el pleno derecho de traspasar el interés completo que se cede en este documento y que no he celebrado, ni celebraré ningún otro acuerdo que entre en conflicto con ello.

Y POR LA PRESENTE, convengo y acuerdo además que comunicaremos a dicha CESIONARIA, a sus sucesores, representantes legales y cesionarios, los hechos que yo conozca referentes a dicha invención y que daré testimonio en cualquier acción legal, firmaré todos los documentos legales, haré todas las solicitudes de división, continuación, re-expedición y extranjeras, haré todos los juramentos de rigor, en general, haré todo lo que sea posible para ayudar a dicha CESIONARIA, a sus sucesores, representantes legales y cesionarios con el fin de obtener y hacer cumplir la debida protección de dicha invención en todos los países.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, firmo y hago estampar el sello al frente de mi firma.

Fecha: 21 de abril de 2008

FIRMA: CHRISTOPHE CLAUDE PARSY

Fecha: 21 de abril de 2008

(Firma ilegible) TESTIGO

Fecha: 21 de abril de 2008

(Firma ilegible) TESTIGO

  
**María Mercedes Uricoechea T.**  
Traductora Juramentada  
Resolución 06617/81 Minjusticia

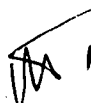
\*\*\*\*\*

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE EE.UU.  
Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos

PORTADA FORMULARIO DE REGISTRO  
SOLO PATENTES

Al Director de la Oficina de Marcas y Patentes de EE.UU.  
Sírvese registrar los documentos originales adjuntos o copia de los mismos

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Nombre de/los cedente(s):<br><br>(1) SURLERAUX Dominique; y<br>(2) PARSY Christophe Claude<br><br>¿Se adjunta(n) otro(s) nombre(s)? <input checked="" type="checkbox"/> No                                                                                                                            | 2. Nombre y dirección de la(s) parte(s) receptora(s)<br><br>Nombre: <u>Idenix Pharmaceuticals, Inc.</u><br><br>Dirección: <u>60 Hampshire Street,</u><br><u>Cambridge, MA 02139</u>                                         |
| 3. Naturaleza del traspaso:<br><br><input checked="" type="checkbox"/> Cesión<br><br>Fechas de firmas: (1) <u>16 de Julio de 2008;</u> y<br>(2) <u>21 de abril de 2008.</u>                                                                                                                              | ¿Se adjuntan nombres adicionales? <input checked="" type="checkbox"/> No                                                                                                                                                    |
| 4. No(s) de la solicitud o No(s) de la(s) patente(s):<br><br>No. Solicitud de Patente <u>61/026,086</u><br><br>¿Se adjunta(n) más número(s)? <input checked="" type="checkbox"/> No                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                             |
| 5. Nombre y dirección a quien se le debe enviar la correspondencia referente al documento:<br><br>Jones Day<br><br>Dirección : 222 East 41st Street<br><br>Ciudad: New York,<br>Estado: NY Zip 10017-6702<br>Tel: <u>858-314-1200</u><br>Fax: <u>858-314-1150</u><br>Email: <u>eabaclic@jonesday.com</u> | 6. Número de Solicitudes y patentes: 1<br><br>7. Total comisión (37 CFR 3.41): 40.00<br><br><input checked="" type="checkbox"/> Adjunto – se pagará via EPAS.<br><br>8. Número de cuenta de depósito:<br><br><u>50-3013</u> |
| 9. Declaración y firma<br><br>(por) Lin Yu, Ph.D (Reg. No. 57,083)<br>Para: Dale L. Rieger (Reg No. 43,045)<br><br>Número total de páginas incluida esta portada: 3                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                             |

 **María Mercedes Uriceochea T.**  
Traduccion Juramentada  
Resolución 1060/08: Minjusticia

367

CESION DE PATENTE

Versión Electrónica v1.1

Versión en hoja v1.1

|                                                                                     |                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| TIPO DE ENTREGA                                                                     | NUEVA CESIÓN                                                         |
| NATURALEZA DEL TRASPASO                                                             | CESIÓN                                                               |
| INFORMACIÓN DE LOS CEDENTES:                                                        |                                                                      |
| Nombre                                                                              | Fecha                                                                |
| Dominique Surleraux                                                                 | 07/16/2008                                                           |
| Christophe Claude Parsy                                                             | 04/21/2008                                                           |
| CESIONARIA:                                                                         |                                                                      |
| NOMBRE.                                                                             | IDENIX PHARMAEUTICALS, INC                                           |
| DIRECCION                                                                           | 60 Hampshire Street                                                  |
| CIUDAD                                                                              | Cambridge                                                            |
| ESTADO                                                                              | MASSACHUSETTS                                                        |
| CODIGO POSTAL                                                                       | 02139                                                                |
| NÚMEROS DE PROPIEDAD: 1                                                             |                                                                      |
| SOLICITUD No.                                                                       | 61026086                                                             |
| INFORMACIÓN PARA CORRESPONDENCIA                                                    |                                                                      |
| No. de FAX                                                                          | (858) 314-1150                                                       |
| <i>La correspondencia será enviada por correo cuando no se pueda hacer por fax.</i> |                                                                      |
| Teléfono:                                                                           | 858-314-1128                                                         |
| e-mail                                                                              | <a href="mailto:eabaclic@jonesday.com">eabaclic@jonesday.com</a>     |
| Nombre                                                                              | Lin Yu                                                               |
| Dirección                                                                           | 222 East 41st, Street<br>JONES DAY<br>New York, NEW YORK 10017-6702. |
| Número Exp. Abogado                                                                 | 417451-888163                                                        |
| Nombre del remitente:                                                               | LIN YU                                                               |
| Adjuntos: 3                                                                         |                                                                      |

 **Maria Mercedes Uriceochea T.**  
Traductora Juramentada  
Resolución 1661781-1/Minjusticia

362

LEGALIZACIONES

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA  
A TODOS A QUIENES LLEGUE EL PRESENTE

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos

09 de agosto de 2010.

EL PRESENTE CERTIFICA QUE LA ADJUNTA ES UNA COPIA FIEL TOMADA DE LOS ARCHIVOS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO REGISTRADO EL 01 DE AGOSTO DE 2008.

Por autoridad del

Subsecretario de Comercio de Propiedad Intelectual y  
Director de la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos.

(FIRMA) W. MONTGOMERY – Oficial de Certificaciones

SELLO DORADO DE OBLEA

\*\*\*\*\*

 **Maria Mercedes Uricoechea T.**  
**Traductora Juramentada**  
**Resolución 064778-08**

363

## APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América

### **Este documento público**

2. fue suscrito por W. Montgomery  
3. quien actúa en capacidad de Oficial de Certificaciones.  
4. lleva el sello de: Oficina de Marcas y Patentes

### **SE CERTIFICA**

5. en Washington D.C. 6. Fecha; el 17 de agosto de 2010  
7. por el Oficial Asistente de Autenticaciones, Departamento de Estado de los EE.UU.  
8. No. 10038978-3  
9. Sello en relieve 10. Firma

**PATRICK O. HATCHETT**

---

LA ANTERIOR ES UNA TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA DE LA CUAL SE DEJA COPIA EN LOS ARCHIVOS DE LA CALLE 84 NO. 18-38 OF. 201. PARA SU CONFRONTACIÓN. TEL. 623 3301.

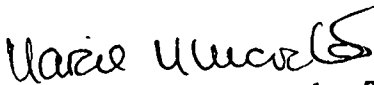
MARIA MERCEDES URICOECHEA T.

C.C. 41.319,274 BOGOTA

TRADUCTORA/INTERPRETE OFICIAL

RES. 10607 DEL 31 DE DBRE/81, MINJUSTICIA

FIN DE LA TRADUCCIÓN NO. 11.993

  
**Maria Mercedes Uricoechea T.**  
Traductora Juramentada  
Resolución 10607/81 MINJUSTICIA

11.974 26

**APOSTILLE**

*(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)*

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by W. Montgomery

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of U.S. Patent and Trademark Office

**Certified**

5. at Washington, D.C.

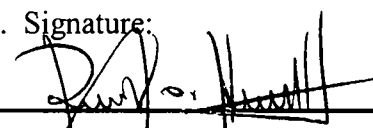
6. the seventeenth of August, 2010

7. by Assistant Authentication Officer, United States Department of State

8. No. 10038978-2

9. Seal/Stamp

10. Signature:

  
\_\_\_\_\_  
Patrick O. Hatchett

A 1809007



# THE UNITED STATES OF AMERICA

**TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:**

**UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE**

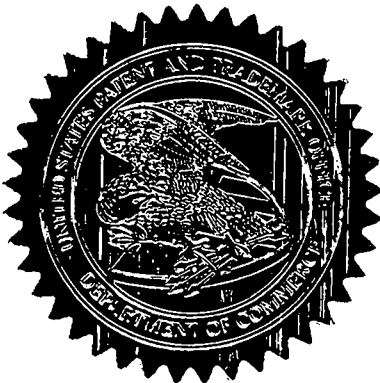
**United States Patent and Trademark Office**

August 09, 2010

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE  
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON  
OCTOBER 1, 2008.**

By Authority of the

Under Secretary of Commerce for Intellectual Property  
and Director of the United States Patent and Trademark Office



*W. Montgomery*  
W. MONTGOMERY  
Certifying Officer

368

## PATENT ASSIGNMENT

Electronic Version v1.1  
Stylesheet Version v1.1

SUBMISSION TYPE: NEW ASSIGNMENT

NATURE OF CONVEYANCE: ASSIGNMENT

## CONVEYING PARTY DATA

| Name                    | Execution Date |
|-------------------------|----------------|
| Christophe Claude Parsy | 09/02/2008     |
| Francois-Rene Alexandre | 08/28/2008     |
| Dominique Surleraux     | 08/28/2008     |
| Michel Derock           | 08/28/2008     |
| Frederic Leroy          | 08/28/2008     |

## RECEIVING PARTY DATA

|                 |                              |
|-----------------|------------------------------|
| Name:           | Idenix Pharmaceuticals, Inc. |
| Street Address: | 60 Hampshire Street          |
| City:           | Cambridge                    |
| State/Country:  | MASSACHUSETTS                |
| Postal Code:    | 02139                        |

## PROPERTY NUMBERS Total: 1

| Property Type       | Number   |
|---------------------|----------|
| Application Number: | 61083867 |

## CORRESPONDENCE DATA

Fax Number: (858)314-1150  
*Correspondence will be sent via US Mail when the fax attempt is unsuccessful.*  
Phone: 858-314-1200  
Email: lrraymond@jonesday.com  
Correspondent Name: Lin Yu  
Address Line 1: 222 East 41st Street  
Address Line 2: Jones Day  
Address Line 4: New York, NEW YORK 10017-6702

ATTORNEY DOCKET NUMBER: 417451-888184

NAME OF SUBMITTER: Lin Yu

PATENT

REEL: 021619 FRAME: 0213

500664347

CH \$40.00 61083867

369

**Total Attachments: 5**

source=11874-184-888\_Assignment#page1.tif

source=11874-184-888\_Assignment#page2.tif

source=11874-184-888\_Assignment#page3.tif

source=11874-184-888\_Assignment#page4.tif

source=11874-184-888\_Assignment#page5.tif

**ASSIGNMENT**

WHEREAS, I, CHRISTOPHE CLAUDE PARSY, a citizen of France, residing at 6 Rue des Cedres, 34830 Jacou, France, ASSIGNOR, am an inventor of the invention in MACROCYCLIC SERINE PROTEASE INHIBITORS V for which I have executed a provisional application for a Patent of the United States

- ☒ Which is identified by Jones Day docket no. 11874-184-888
- ☒ Which was filed on July 25, 2008, Application No. 61/083,867

and WHEREAS, IDENIX PHARMACEUTICALS, INC., located at 60 Hampshire Street, Cambridge, MA 02139, ASSIGNEE, is desirous of obtaining my entire right, title and interest in, to and under the said invention and the said application:

NOW, THEREFORE, in consideration of good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged, I, the said ASSIGNOR, have sold, assigned, transferred and set over, and by these presents do hereby sell, assign, transfer and set over, unto the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, my entire right, title and interest in, to and under the said invention, and the said United States provisional application and all applications claiming priority thereto under 35 U.S.C. §119(e) and divisions, renewals and continuations thereof, and all Patents of the United States which may be granted thereon and all reissues and extensions thereof; and all applications for industrial property protection, including, without limitation, all applications for patents, utility models, and designs which may hereafter be filed for said invention in any country or countries foreign to the United States, together with the right to file such applications and the right to claim for the same the priority rights derived from said United States application under the Patent Laws of the United States, the International Convention for the Protection of Industrial Property, or any other international agreement or the domestic laws of the country in which any such application is filed, as may be applicable; and all forms of industrial property protection, including, without limitation, patents, utility models, inventors' certificates and designs which may be granted for said invention in any country or countries foreign to the United States and all extensions, renewals and reissues thereof;

AND I HEREBY authorize and request the Commissioner for Patents and any Official of any country or countries foreign to the United States, whose duty it is to issue patents or other evidence or forms of industrial property protection on applications as aforesaid, to issue the same to the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, in accordance with the terms of this instrument.

AND I HEREBY covenant and agree that I have full right to convey the entire interest herein assigned, and that I have not executed, and will not execute, any agreement in conflict herewith.

AND I HEREBY further covenant and agree that I will communicate to the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, any facts known to me respecting said invention, and testify in any legal proceeding, sign all lawful papers, execute all divisional, continuing, reissue and foreign applications, make all rightful oaths, and generally do everything possible to aid the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, to obtain and enforce proper protection for said invention in all countries.

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal the day and year set opposite my respective signature.

Date 2<sup>nd</sup> of Sept 2008

CHRISTOPHE CLAUDE PARSY

L.S.

WITNESS

WITNESS

Hay Kalia

Fontaine Carole

ASSIGNMENT

WHEREAS, I, FRANÇOIS-RENE ALEXANDRE, a citizen of France, residing at Residence Occitanie, 200 avenue du Major Flandre, 34090 Montpellier, France, ASSIGNOR, am an inventor of the invention in MACROCYCLIC SERINE PROTEASE INHIBITORS V for which I have executed a provisional application for a Patent of the United States

- ☒ Which is identified by Jones Day docket no. 11874-184-888  
☒ Which was filed on July 25, 2008, Application No. 61/083,867

and WHEREAS, IDENIX PHARMACEUTICALS, INC., located at 60 Hampshire Street, Cambridge, MA 02139, ASSIGNEE, is desirous of obtaining my entire right, title and interest in, to and under the said invention and the said application:

NOW, THEREFORE, in consideration of good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged, I, the said ASSIGNOR, have sold, assigned, transferred and set over, and by these presents do hereby sell, assign, transfer and set over, unto the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, my entire right, title and interest in, to and under the said invention, and the said United States provisional application and all applications claiming priority thereto under 35 U.S.C. §119(e) and divisions, renewals and continuations thereof, and all Patents of the United States which may be granted thereon and all reissues and extensions thereof; and all applications for industrial property protection, including, without limitation, all applications for patents, utility models, and designs which may hereafter be filed for said invention in any country or countries foreign to the United States, together with the right to file such applications and the right to claim for the same the priority rights derived from said United States application under the Patent Laws of the United States, the International Convention for the Protection of Industrial Property, or any other international agreement or the domestic laws of the country in which any such application is filed, as may be applicable; and all forms of industrial property protection, including, without limitation, patents, utility models, inventors' certificates and designs which may be granted for said invention in any country or countries foreign to the United States and all extensions, renewals and reissues thereof;

AND I HEREBY authorize and request the Commissioner for Patents and any Official of any country or countries foreign to the United States, whose duty it is to issue patents or other evidence or forms of industrial property protection on applications as aforesaid, to issue the same to the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, in accordance with the terms of this instrument.

AND I HEREBY covenant and agree that I have full right to convey the entire interest herein assigned, and that I have not executed, and will not execute, any agreement in conflict herewith.

AND I HEREBY further covenant and agree that I will communicate to the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, any facts known to me respecting said invention, and testify in any legal proceeding, sign all lawful papers, execute all divisional, continuing, reissue and foreign applications, make all rightful oaths, and generally do everything possible to aid the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, to obtain and enforce proper protection for said invention in all countries.

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal the day and year set opposite my respective signature.

Date 23/08, 2008  
28<sup>th</sup> of August

FRANÇOIS-RENE ALEXANDRE

U.S.

WITNESS

WITNESS

372

ASSIGNMENT

WHEREAS, I, DOMINIQUE SURLERAUX, a citizen of Belgium, residing at Rue de la scaille 13, 1440 Wauthier-Braine, Belgium, ASSIGNOR, am an inventor of the invention in MACROCYCLIC SERINE PROTEASE INHIBITORS V for which I have executed a provisional application for a Patent of the United States

- ☒ Which is identified by Jones Day docket no. 11874-184-888
- ☒ Which was filed on July 25, 2008, Application No. 61/083,867

and WHEREAS, IDENIX PHARMACEUTICALS, INC., located at 60 Hampshire Street, Cambridge, MA 02139, ASSIGNEE, is desirous of obtaining my entire right, title and interest in, to and under the said invention and the said application:

NOW, THEREFORE, in consideration of good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged, I, the said ASSIGNOR, have sold, assigned, transferred and set over, and by these presents do hereby sell, assign, transfer and set over, unto the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, my entire right, title and interest in, to and under the said invention, and the said United States provisional application and all applications claiming priority thereto under 35 U.S.C. §119(c) and divisions, renewals and continuations thereof, and all Patents of the United States which may be granted thereon and all reissues and extensions thereof; and all applications for industrial property protection, including, without limitation, all applications for patents, utility models, and designs which may hereafter be filed for said invention in any country or countries foreign to the United States, together with the right to file such applications and the right to claim for the same the priority rights derived from said United States application under the Patent Laws of the United States, the International Convention for the Protection of Industrial Property, or any other international agreement or the domestic laws of the country in which any such application is filed, as may be applicable; and all forms of industrial property protection, including, without limitation, patents, utility models, inventors' certificates and designs which may be granted for said invention in any country or countries foreign to the United States and all extensions, renewals and reissues thereof;

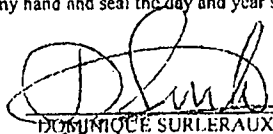
AND I HEREBY authorize and request the Commissioner for Patents and any Official of any country or countries foreign to the United States, whose duty it is to issue patents or other evidence or forms of industrial property protection on applications as aforesaid, to issue the same to the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, in accordance with the terms of this instrument.

AND I HEREBY covenant and agree that I have full right to convey the entire interest herein assigned, and that I have not executed, and will not execute, any agreement in conflict herewith.

AND I HEREBY further covenant and agree that I will communicate to the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, any facts known to me respecting said invention, and testify in any legal proceeding, sign all lawful papers, execute all divisional, continuing, reissue and foreign applications, make all rightful oaths, and generally do everything possible to aid the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, to obtain and enforce proper protection for said invention in all countries.

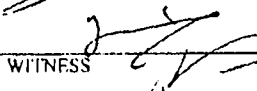
IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal the day and year set opposite my respective signature.

Date 9/8/08, 2008

  
DOMINIQUE SURLERAUX

U.S.

WITNESS

  
GENEVIÈVE FAURIS

WITNESS

**ASSIGNMENT**

WHEREAS, I, MICHEL DEROCK, a citizen of Belgium, residing at 21 Rue du Passage 75, 34070 Montpellier, France, ASSIGNOR, am an inventor of the invention in MACROCYCLIC SERINE PROTEASE INHIBITORS V for which I have executed a provisional application for a Patent of the United States

- ☒ Which is identified by Jones Day docket no. 11874-184-888
- ☒ Which was filed on July 25, 2008, Application No. 61/083,867

and WHEREAS, IDENIX PHARMACEUTICALS, INC., located at 60 Hampshire Street, Cambridge, MA 02139, ASSIGNEE, is desirous of obtaining my entire right, title and interest in, to and under the said invention and the said application:

NOW, THEREFORE, in consideration of good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged, I, the said ASSIGNOR, have sold, assigned, transferred and set over, and by these presents do hereby sell, assign, transfer and set over, unto the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, my entire right, title and interest in, to and under the said invention, and the said United States provisional application and all applications claiming priority thereto under 35 U.S.C. §119(e) and divisions, renewals and continuations thereof, and all Patents of the United States which may be granted thereon and all reissues and extensions thereof; and all applications for industrial property protection, including, without limitation, all applications for patents, utility models, and designs which may hereafter be filed for said invention in any country or countries foreign to the United States, together with the right to file such applications and the right to claim for the same the priority rights derived from said United States application under the Patent Laws of the United States, the International Convention for the Protection of Industrial Property, or any other international agreement or the domestic laws of the country in which any such application is filed, as may be applicable; and all forms of industrial property protection, including, without limitation, patents, utility models, inventors' certificates and designs which may be granted for said invention in any country or countries foreign to the United States and all extensions, renewals and reissues thereof;

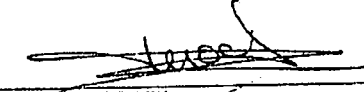
AND I HEREBY authorize and request the Commissioner for Patents and any Official of any country or countries foreign to the United States, whose duty it is to issue patents or other evidence or forms of industrial property protection on applications as aforesaid, to issue the same to the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, in accordance with the terms of this instrument.

AND I HEREBY covenant and agree that I have full right to convey the entire interest herein assigned, and that I have not executed, and will not execute, any agreement in conflict herewith.

AND I HEREBY further covenant and agree that I will communicate to the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, any facts known to me respecting said invention, and testify in any legal proceeding, sign all lawful papers, execute all divisional, continuing, reissue and foreign applications, make all rightful oaths, and generally do everything possible to aid the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, to obtain and enforce proper protection for said invention in all countries.

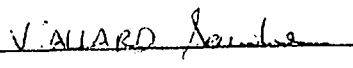
IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal the day and year set opposite my respective signature.

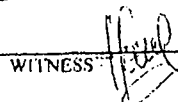
Date 28 AUGUST 2008

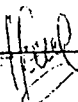
  
MICHEL DEROCK

L.S.

  
WITNESS

  
VALLARD *Scribe*

  
WITNESS

  
Hoy Valtic

ASSIGNMENT

WHEREAS, I, FREDERIC LEROY, a citizen of France, residing at Rue de la Font du Loup, 34725 Jonquieres, France, ASSIGNOR, am an inventor of the invention in MACROCYCLIC SERINE PROTEASE INHIBITORS V for which I have executed a provisional application for a Patent of the United States

☒ Which is identified by Jones Day docket no. 11874-184-888

☒ Which was filed on July 25, 2008, Application No. 61/083,867

and WHEREAS, IDENIX PHARMACEUTICALS, INC., located at 60 Hampshire Street, Cambridge, MA 02139, ASSIGNEE, is desirous of obtaining my entire right, title and interest in, to and under the said invention and the said application:

NOW, THEREFORE, in consideration of good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged, I, the said ASSIGNOR, have sold, assigned, transferred and set over, and by these presents do hereby sell, assign, transfer and set over, unto the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, my entire right, title and interest in, to and under the said invention, and the said United States provisional application and all applications claiming priority thereto under 35 U.S.C. §119(e) and divisions, renewals and continuations thereof, and all Patents of the United States which may be granted thereon and all reissues and extensions thereof; and all applications for industrial property protection, including, without limitation, all applications for patents, utility models, and designs which may hereafter be filed for said invention in any country or countries foreign to the United States, together with the right to file such applications and the right to claim for the same the priority rights derived from said United States application under the Patent Laws of the United States, the International Convention for the Protection of Industrial Property, or any other international agreement or the domestic laws of the country in which any such application is filed, as may be applicable; and all forms of industrial property protection, including, without limitation, patents, utility models, inventors' certificates and designs which may be granted for said invention in any country or countries foreign to the United States and all extensions, renewals and reissues thereof;

AND I HEREBY authorize and request the Commissioner for Patents and any Official of any country or countries foreign to the United States, whose duty it is to issue patents or other evidence or forms of industrial property protection on applications as aforesaid, to issue the same to the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, in accordance with the terms of this instrument.

AND I HEREBY covenant and agree that I have full right to convey the entire interest herein assigned, and that I have not executed, and will not execute, any agreement in conflict herewith.

AND I HEREBY further covenant and agree that I will communicate to the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, any facts known to me respecting said invention, and testify in any legal proceeding, sign all lawful papers, execute all divisional, continuing, reissue and foreign applications, make all rightful oaths, and generally do everything possible to aid the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, to obtain and enforce proper protection for said invention in all countries.

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal the day and year set opposite my respective signature.

Date August 28 .2008

FREDERIC LEROY

L.S.

WITNESS

WITNESS

375

TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 11.994 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS, hecha por Maria Mercedes Uricoechea, traductora/intérprete oficial según Res. 10607 del 31 de diciembre de 1981, expedida por el Ministerio de Justicia. Bogotá, 17 de noviembre de 2010.

Documento de CESIÓN de **(INVENTORES)** A **IDENIX PHARMACEUTICALS, INC.** Legalizaciones subsiguientes.

Exp. Jones Day No. 11874-184-888

CESION

POR CUANTO, Yo, **CHRISTOPHE CLAUDE PARSY**, de nacionalidad francesa, residente en 6 Rue des Cedres, 34830 Jacou, Francia, el CEDENTE, soy el inventor de la invención

**INHIBIDORES V MACROCÍCLICOS DE LA SERINA PROTEASA**

[*MACROCYCLIC PROTEASE INHIBITORS V*] para la cual he elevado una solicitud de patente para una Patente de Estados Unidos:

- ☒ identificada por Jones Day, bajo el Expediente No. 11874-184-888
- ☒ radicada el 4 de febrero de 2008, Solicitud No. 61/083,867.

Y POR CUANTO, **IDENIX PHARMACEUTICALS, INC.**, situada en: 60 Hampshire Street, Cambridge, MA 02139, desea obtener el derecho, título e interés completos en y bajo dicha invención y en dicha solicitud:

AHORA Y POR CONSIGUIENTE, por un pago bueno y oneroso, cuyo recibo se acusa aquí, yo dicho CEDENTE, he vendido, cedido, transferido y entregado y por medio de este documento vendo, cedo, transfiero y entrego a dicha CESIONARIA, a sus sucesores, representantes legales y cesionarios, mi derecho, título e interés completos en y bajo dicha solicitud y en dicha solicitud provisional U.S. y en todas las solicitudes que reclamen prioridad a ellas bajo el Título 35, Sección (119(e) del U.S.C. y divisiones, renovaciones y continuaciones de la misma, y todas las Patentes de los Estados Unidos que puedan otorgarse sobre las mismas y todas las re-expediciones y prórrogas de la misma; y todas las solicitudes

1

 **María Mercedes Uricoechea T**  
**Traductora Juramentada**  
Resolución 10607/81 Ministerio

376

de protección de propiedad industrial, incluidas, sin limitación, todas las solicitudes de patentes, modelos de utilidad y diseños que puedan presentarse en adelante para dicha invención en cualquier país o países fuera de los Estados Unidos, junto con el derecho de presentar dichas solicitudes y el derecho de reclamar para las mismas los derechos de prioridad que se deriven de dicha solicitud U.S. bajo las Leyes de Patente de los Estados Unidos, la Convención Internacional para la Protección de Propiedad Industrial, o cualquier otro acuerdo internacional o leyes nacionales del país donde se presente cualquier dicha solicitud, según sea el caso; y todas las formas de protección de propiedad industrial, incluidos sin limitación, patentes, modelos de utilidad, certificados de inventores y diseños que puedan otorgarse para dicha invención en cualquier país o países fuera de los Estados Unidos y todas las extensiones, renovaciones y re-expediciones de la misma; y

Y POR LA PRESENTE autorizo y solicito al Comisionado de Patentes y a cualquier Funcionario en cualquier país o países fuera de los Estados Unidos, cuyo deber sea el de expedir patentes u otra evidencia o formas de protección de propiedad industrial sobre las solicitudes como ya se dijo, expedir las mismas a dicha CESIONARIA, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, de conformidad con los términos y condiciones de este documento.

Y POR LA PRESENTE convengo y acuerdo que tengo el pleno derecho de traspasar el interés completo que se cede en este documento y que no he celebrado, ni celebraré ningún otro acuerdo que entre en conflicto con ello.

Y POR LA PRESENTE, convengo y acuerdo además que comunicaremos a dicha CESIONARIA, a sus sucesores, representantes legales y cesionarios, los hechos que yo conozca referentes a dicha invención y que daré testimonio en cualquier acción legal, firmaré todos los documentos legales, haré todas las solicitudes de división, continuación, re-expedición y extranjeras, haré todos los juramentos de rigor, en general, haré todo lo que sea posible para ayudar a dicha CESIONARIA, a sus sucesores, representantes legales y cesionarios con el fin

 **María Mercedes Unicoechea T**  
**Traductora Juramentada**  
Resolución 10607/81 Ministerio  
2

347

de obtener y hacer cumplir la debida protección de dicha invención en todos los países.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, firmo y hago estampar el sello al frente de mi firma.

Fecha: 2 de septiembre de 2008

FIRMA: CHRISTOPHE CLAUDE PARSY

(Firma ilegible) TESTIGO

(Firma ilegible) TESTIGO

\*\*\*\*\*

 **María Mercedes Uricoechea T**  
**Traductora Juramentada**  
Resolución 10607/81 Ministerio 3

378

Exp. Jones Day No. 11874-184-888

CESION

POR CUANTO, Yo, **FRANCOIS RENE ALEXANDRE**, de nacionalidad francesa, residente en: Residence Occitanie, 200 avenue du Major Flandre, 34090, Montpellier, France, el CEDENTE, soy el inventor de la invención

**INHIBIDORES V MACROCÍCLICOS DE LA SERINA PROTEASA**

[MACROCYCLIC PROTEASE INHIBITORS V] para la cual he elevado una solicitud de patente para una Patente de Estados Unidos:

identificada por Jones Day, bajo el Expediente No. 11874-184-888

radicada el 4 de febrero de 2008, Solicitud No. 61/083,867.

Y POR CUANTO, **IDENIX PHARMACEUTICALS, INC**, situada en: 60 Hampshire Street, Cambridge, MA 02139, Idesea obtener el derecho, título e interés completos en y bajo dicha invención y en dicha solicitud:

AHORA Y POR CONSIGUIENTE, por un pago bueno y oneroso, cuyo recibo se acusa aquí, yo dicho CEDENTE, he vendido, cedido, transferido y entregado y por medio de este documento vendo, cedo, transfiero y entrego a dicha CESIONARIA, a sus sucesores, representantes legales y cesionarios, mi derecho, título e interés completos en y bajo dicha solicitud y en dicha solicitud provisional U.S. y en todas las solicitudes que reclamen prioridad a ellas bajo el Título 35, Sección 119(e) del U.S.C. y divisiones, renovaciones y continuaciones de la misma, y todas las Patentes de los Estados Unidos que puedan otorgarse sobre las mismas y todas las re-expediciones y prórrogas de la misma; y todas las solicitudes de protección de propiedad industrial, incluidas, sin limitación, todas las solicitudes de patentes, modelos de utilidad y diseños que puedan presentarse en adelante para dicha invención en cualquier país o países fuera de los Estados Unidos, junto con el derecho de presentar dichas solicitudes y el derecho de reclamar para las mismas los derechos de prioridad que se deriven de dicha solicitud U.S. bajo las Leyes de Patente de los Estados Unidos, la Convención Internacional para la Protección de Propiedad Industrial, o cualquier otro acuerdo internacional o leyes

Maria Mercedes Uricechea T  
Traductora Juramentada  
Resolución 10607/81

779

nacionales del país donde se presente cualquier dicha solicitud, según sea el caso; y todas las formas de protección de propiedad industrial, incluidos sin limitación, patentes, modelos de utilidad, certificados de inventores y diseños que puedan otorgarse para dicha invención en cualquier país o países fuera de los Estados Unidos y todas las extensiones, renovaciones y re-expediciones de la misma; y

Y POR LA PRESENTE autorizo y solicito al Comisionado de Patentes y a cualquier Funcionario en cualquier país o países fuera de los Estados Unidos, cuyo deber sea el de expedir patentes u otra evidencia o formas de protección de propiedad industrial sobre las solicitudes como ya se dijo, expedir las mismas a dicha CESIONARIA, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, de conformidad con los términos y condiciones de este documento.

Y POR LA PRESENTE convengo y acuerdo que tengo el pleno derecho de traspasar el interés completo que se cede en este documento y que no he celebrado, ni celebraré ningún otro acuerdo que entre en conflicto con ello.

Y POR LA PRESENTE, convengo y acuerdo además que comunicaremos a dicha CESIONARIA, a sus sucesores, representantes legales y cesionarios, los hechos que yo conozca referentes a dicha invención y que daré testimonio en cualquier acción legal, firmaré todos los documentos legales, haré todas las solicitudes de división, continuación, re-expedición y extranjeras, haré todos los juramentos de rigor, en general, haré todo lo que sea posible para ayudar a dicha CESIONARIA, a sus sucesores, representantes legales y cesionarios con el fin de obtener y hacer cumplir la debida protección de dicha invención en todos los países.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, firmo y hago estampar el sello al frente de mi firma.

Fecha: 28 de agosto, 2008  
(Firma Ilegible) TESTIGO

(Firma Ilegible) TESTIGO

FIRMA: **FRANCOIS RENE ALEXANDRE**

 **Maria Mercedes Uricoechea T**  
**Traductora Juramentada**  
**Resolución 10607/81 Minjusticia**

320

Exp. Jones Day No. 11874-184-888

CESION

POR CUANTO, Yo, **DOMINIQUE SURLERAUX**, de nacionalidad belga, residente en: Rue de la scaille 13, 1440 Wauthier-Braine, Belgium, el CEDENTE, soy el inventor de la invención

**INHIBIDORES V MACROCÍCLICOS DE LA SERINA PROTEASA**

[MACROCYCLIC PROTEASE INHIBITORS V] para la cual he elevado una solicitud de patente para una Patente de Estados Unidos:

identificada por Jones Day, bajo el Expediente No. 11874-184-888  
radicada el 4 de febrero de 2008, Solicitud No. 61/083,867.

Y POR CUANTO, **IDENIX PHARMACEUTICALS, INC.**, situada en: 60 Hampshire Street, Cambridge, MA 02139, Idesea obtener el derecho, título e interés completos en y bajo dicha invención y en dicha solicitud:

AHORA Y POR CONSIGUIENTE, por un pago bueno y oneroso, cuyo recibo se acusa aquí, yo dicho CEDENTE, he vendido, cedido, transferido y entregado y por medio de este documento vendo, cedo, transfiero y entrego a dicha CESIONARIA, a sus sucesores, representantes legales y cesionarios, mi derecho, título e interés completos en y bajo dicha solicitud y en dicha solicitud provisional U.S. y en todas las solicitudes que reclamen prioridad a ellas bajo el Título 35, Sección 119(e) del U.S.C. y divisiones, renovaciones y continuaciones de la misma, y todas las Patentes de los Estados Unidos que puedan otorgarse sobre las mismas y todas las re-expediciones y prórrogas de la misma; y todas las solicitudes de protección de propiedad industrial, incluidas, sin limitación, todas las solicitudes de patentes, modelos de utilidad y diseños que puedan presentarse en adelante para dicha invención en cualquier país o países fuera de los Estados Unidos, junto con el derecho de presentar dichas solicitudes y el derecho de reclamar para las mismas los derechos de prioridad que se deriven de dicha solicitud U.S. bajo las Leyes de Patente de los Estados Unidos, la Convención Internacional para la Protección de Propiedad Industrial, o cualquier otro acuerdo internacional o leyes

 **María Mercedes Uricoechea T**  
**Traductora Juramentada**  
Resolución 10607/81 Minjusticia 6

281

nacionales del país donde se presente cualquier dicha solicitud, según sea el caso; y todas las formas de protección de propiedad industrial, incluidos sin limitación, patentes, modelos de utilidad, certificados de inventores y diseños que puedan otorgarse para dicha invención en cualquier país o países fuera de los Estados Unidos y todas las extensiones, renovaciones y re-expediciones de la misma; y

Y POR LA PRESENTE autorizo y solicito al Comisionado de Patentes y a cualquier Funcionario en cualquier país o países fuera de los Estados Unidos, cuyo deber sea el de expedir patentes u otra evidencia o formas de protección de propiedad industrial sobre las solicitudes como ya se dijo, expedir las mismas a dicha CESIONARIA, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, de conformidad con los términos y condiciones de este documento.

Y POR LA PRESENTE convengo y acuerdo que tengo el pleno derecho de traspasar el interés completo que se cede en este documento y que no he celebrado, ni celebraré ningún otro acuerdo que entre en conflicto con ello.

Y POR LA PRESENTE, convengo y acuerdo además que comunicaremos a dicha CESIONARIA, a sus sucesores, representantes legales y cesionarios, los hechos que yo conozca referentes a dicha invención y que daré testimonio en cualquier acción legal, firmaré todos los documentos legales, haré todas las solicitudes de división, continuación, re-expedición y extranjeras, haré todos los juramentos de rigor, en general, haré todo lo que sea posible para ayudar a dicha CESIONARIA, a sus sucesores, representantes legales y cesionarios con el fin de obtener y hacer cumplir la debida protección de dicha invención en todos los países.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, firmo y hago estampar el sello al frente de mi firma.

Fecha: 28 de agosto, 2008

FIRMA: DOMINIQUE SURLEREAUX

(Firma Ilegible) TESTIGO

(Firma Ilegible) TESTIGO

 **María Mercedes Uricoechea T**  
**Traductora Juramentada**  
Resolución 10607/81 Minjusticia

382

Exp. Jones Day No. 11874-184-888

CESION

POR CUANTO, Yo, **MICHAEL DEROCK**, de nacionalidad belga, residente en 21 Rue du Passage 75, 34070 Montpellier, France, el CEDENTE, soy el inventor de la invención

**INHIBIDORES V MACROCÍCLICOS DE LA SERINA PROTEASA**

[MACROCYCLIC PROTEASE INHIBITORS V] para la cual he elevado una solicitud de patente para una Patente de Estados Unidos:

- ☒ identificada por Jones Day, bajo el Expediente No. 11874-184-888
- ☒ radicada el 4 de febrero de 2008, Solicitud No. 61/083,867.

Y POR CUANTO, **IDENIX PHARMACEUTICALS, INC.**, situada en: 60 Hampshire Street, Cambridge, MA 02139, desea obtener el derecho, título e interés completos en y bajo dicha invención y en dicha solicitud:

AHORA Y POR CONSIGUIENTE, por un pago bueno y oneroso, cuyo recibo se acusa aquí, yo dicho CEDENTE, he vendido, cedido, transferido y entregado y por medio de este documento vendo, cedo, transfiero y entrego a dicha CESIONARIA, a sus sucesores, representantes legales y cesionarios, mi derecho, título e interés completos en y bajo dicha solicitud y en dicha solicitud provisional U.S. y en todas las solicitudes que reclamen prioridad a ellas bajo el Título 35, Sección (119)(e) del U.S.C. y divisiones, renovaciones y continuaciones de la misma, y todas las Patentes de los Estados Unidos que puedan otorgarse sobre las mismas y todas las re-expediciones y prórrogas de la misma; y todas las solicitudes de protección de propiedad industrial, incluidas, sin limitación, todas las solicitudes de patentes, modelos de utilidad y diseños que puedan presentarse en adelante para dicha invención en cualquier país o países fuera de los Estados Unidos, junto con el derecho de presentar dichas solicitudes y el derecho de reclamar para las mismas los derechos de prioridad que se deriven de dicha solicitud U.S. bajo las Leyes de Patente de los Estados Unidos, la Convención Internacional para la Protección de Propiedad Industrial, o cualquier otro acuerdo internacional o leyes

Maria Mercedes Uricoechea T 8  
Traductora Juramentada  
Resolución 10607/81 MINSUR

383

nacionales del país donde se presente cualquier dicha solicitud, según sea el caso; y todas las formas de protección de propiedad industrial, incluidos sin limitación, patentes, modelos de utilidad, certificados de inventores y diseños que puedan otorgarse para dicha invención en cualquier país o países fuera de los Estados Unidos y todas las extensiones, renovaciones y re-expediciones de la misma; y

Y POR LA PRESENTE autorizo y solicito al Comisionado de Patentes y a cualquier Funcionario en cualquier país o países fuera de los Estados Unidos, cuyo deber sea el de expedir patentes u otra evidencia o formas de protección de propiedad industrial sobre las solicitudes como ya se dijo, expedir las mismas a dicha CESIONARIA, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, de conformidad con los términos y condiciones de este documento.

Y POR LA PRESENTE convengo y acuerdo que tengo el pleno derecho de traspasar el interés completo que se cede en este documento y que no he celebrado, ni celebraré ningún otro acuerdo que entre en conflicto con ello.

Y POR LA PRESENTE, convengo y acuerdo además que comunicaremos a dicha CESIONARIA, a sus sucesores, representantes legales y cesionarios, los hechos que yo conozca referentes a dicha invención y que daré testimonio en cualquier acción legal, firmaré todos los documentos legales, haré todas las solicitudes de división, continuación, re-expedición y extranjeras, haré todos los juramentos de rigor, en general, haré todo lo que sea posible para ayudar a dicha CESIONARIA, a sus sucesores, representantes legales y cesionarios con el fin de obtener y hacer cumplir la debida protección de dicha invención en todos los países.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, firmo y hago estampar el sello al frente de mi firma.

Fecha: 28 de agosto de 2008

FIRMA: MICHAEL DEROCK

(Firma ilegible) TESTIGO

(Firma ilegible) TESTIGO

 **María Mercedes Uricoechea T.**  
Traductora Juramentada 9  
Resolución 10607/81 Minjusticia

CESION

POR CUANTO, Yo, **FREDERIC LEROY**, de nacionalidad francesa, residente en: Rue de la Font du Loup, 34725 Jonquiere, Frances, el CEDENTE, soy el inventor de la invención

**INHIBIDORES V MACROCÍCLICOS DE LA DE SERINA PROTEASA**

[MACROCYCLIC PROTEASE INHIBITORS V] para la cual he elevado una solicitud de patente para una Patente de Estados Unidos:

- ☒ identificada por Jones Day, bajo el Expediente No. 11874-184-888
- ☒ radicada el 4 de febrero de 2008, Solicitud No. 61/083,867.

Y POR CUANTO, **IDENIX PHARMACEUTICALS, INC.**, situada en: 60 Hampshire Street, Cambridge, MA 02139, desea obtener el derecho, título e interés completos en y bajo dicha invención y en dicha solicitud:

AHORA Y POR CONSIGUIENTE, por un pago bueno y oneroso, cuyo recibo se acusa aquí, yo dicho CEDENTE, he vendido, cedido, transferido y entregado y por medio de este documento vendo, cedo, transfiero y entrego a dicha CESIONARIA, a sus sucesores, representantes legales y cesionarios, mi derecho, título e interés completos en y bajo dicha solicitud y en dicha solicitud provisional U.S. y en todas las solicitudes que reclamen prioridad a ellas bajo el Título 35, Sección (119(e) del U.S.C. y divisiones, renovaciones y continuaciones de la misma, y todas las Patentes de los Estados Unidos que puedan otorgarse sobre las mismas y todas las re-expediciones y prórrogas de la misma; y todas las solicitudes de protección de propiedad industrial, incluidas, sin limitación, todas las solicitudes de patentes, modelos de utilidad y diseños que puedan presentarse en adelante para dicha invención en cualquier país o países fuera de los Estados Unidos, junto con el derecho de presentar dichas solicitudes y el derecho de reclamar para las mismas los derechos de prioridad que se deriven de dicha solicitud U.S. bajo las Leyes de Patente de los Estados Unidos, la Convención Internacional para la Protección de Propiedad Industrial, o cualquier otro acuerdo internacional o Ley

*Maria Mercedes Uricechea*  
Traductora Juramentada  
Resolución 10607/81 Ministerio 10

385

nacionales del país donde se presente cualquier dicha solicitud, según sea el caso; y todas las formas de protección de propiedad industrial, incluidos sin limitación, patentes, modelos de utilidad, certificados de inventores y diseños que puedan otorgarse para dicha invención en cualquier país o países fuera de los Estados Unidos y todas las extensiones, renovaciones y re-expediciones de la misma; y

Y POR LA PRESENTE autorizo y solicito al Comisionado de Patentes y a cualquier Funcionario en cualquier país o países fuera de los Estados Unidos, cuyo deber sea el de expedir patentes u otra evidencia o formas de protección de propiedad industrial sobre las solicitudes como ya se dijo, expedir las mismas a dicha CESIONARIA, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, de conformidad con los términos y condiciones de este documento.

Y POR LA PRESENTE convengo y acuerdo que tengo el pleno derecho de traspasar el interés completo que se cede en este documento y que no he celebrado, ni celebraré ningún otro acuerdo que entre en conflicto con ello.

Y POR LA PRESENTE, convengo y acuerdo además que comunicaremos a dicha CESIONARIA, a sus sucesores, representantes legales y cesionarios, los hechos que yo conozca referentes a dicha invención y que daré testimonio en cualquier acción legal, firmaré todos los documentos legales, haré todas las solicitudes de división, continuación, re-expedición y extranjeras, haré todos los juramentos de rigor, en general, haré todo lo que sea posible para ayudar a dicha CESIONARIA, a sus sucesores, representantes legales y cesionarios con el fin de obtener y hacer cumplir la debida protección de dicha invención en todos los países.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, firmo y hago estampar el sello al frente de mi firma.

Fecha: 28 de agosto de 2008

FIRMA: FREDERIC LEROY

(Firma ilegible) TESTIGO

(Firma ilegible) TESTIGO

 **María Mercedes Uricoechea T.**  
**Traductora Juramentada**  
**Resolución 10607/81 Minjusticia**  
**11**

386

CESION DE PATENTE

Versión Electrónica v1.1  
Versión en hoja v1.1

|                                                                                     |                                                                    |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------|
| TIPO DE ENTREGA                                                                     | NUEVA CESIÓN                                                       |            |
| NATURALEZA DEL TRASPASO                                                             | CESIÓN                                                             |            |
| INFORMACIÓN DE LOS CEDENTES:                                                        |                                                                    |            |
|                                                                                     | Nombre                                                             | Fecha      |
|                                                                                     | Christophe Claude Parsy                                            | 09/02/2008 |
|                                                                                     | Francois-Rene Alexandre                                            | 08/28/2008 |
|                                                                                     | Dominique Surleraux                                                | 08/28/2008 |
|                                                                                     | Michael Derock                                                     | 08/28/2008 |
|                                                                                     | Frederic Leroy                                                     | 08/28/2008 |
| CESIONARIA:                                                                         |                                                                    |            |
| NOMBRE.                                                                             | IDENIX PHARMAEUTICALS, INC                                         |            |
| DIRECCION                                                                           | 60 Hampshire Street                                                |            |
| CIUDAD                                                                              | Cambridge                                                          |            |
| ESTADO                                                                              | MASSACHUSETTS                                                      |            |
| CODIGO POSTAL                                                                       | 02139                                                              |            |
| NÚMEROS DE PROPIEDAD: 1                                                             |                                                                    |            |
| SOLICITUD No.                                                                       | 61083867                                                           |            |
| INFORMACIÓN PARA CORRESPONDENCIA                                                    |                                                                    |            |
| No. de FAX                                                                          | (858) 314-1150                                                     |            |
| <i>La correspondencia será enviada por correo cuando no se pueda hacer por fax.</i> |                                                                    |            |
| Teléfono:                                                                           | 858-314-1200                                                       |            |
| e-mail                                                                              | <a href="mailto:irraymond@jonesday.com">irraymond@jonesday.com</a> |            |
| Nombre                                                                              | Lin Yu                                                             |            |
| Dirección                                                                           | 222 East 41st, Street                                              |            |
|                                                                                     | JONES DAY                                                          |            |
|                                                                                     | New York, NEW YORK 10017-6702.                                     |            |
| Número Exp. Abogado                                                                 | 417451-888184                                                      |            |
| Nombre del remitente:                                                               | LIN YU                                                             |            |
| Adjuntos: 5                                                                         |                                                                    |            |

*Maria Mercedes Unicoechea T*  
Traductora Juramentada  
Resolución 10607/81 Min. 12

LEGALIZACIONES

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA  
A TODOS A QUIENES LLEGUE EL PRESENTE

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos

09 de agosto de 2010.

EL PRESENTE CERTIFICA QUE LA ADJUNTA ES UNA COPIA FIEL TOMADA DE LOS ARCHIVOS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO REGISTRADO EL 01 DE AGOSTO DE 2008.

Por autoridad del

Subsecretario de Comercio de Propiedad Intelectual y  
Director de la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos.

(FIRMA) W. MONTGOMERY – Oficial de Certificaciones

SELLO DORADO DE OBLEA

\*\*\*\*\*

Maria Mercedes Uricoechea T  
Traductora Juramentada<sup>13</sup>  
Resolución 10607/8 - Ministerio de

378

## APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América

### Este documento público

2. fue suscrito por W. Montgomery  
3. quien actúa en capacidad de Oficial de Certificaciones.  
4. lleva el sello de: Oficina de Marcas y Patentes

### SE CERTIFICA

5. en Washington D.C. 6. Fecha; el 17 de agosto de 2010  
7. por el Oficial Asistente de Autenticaciones, Departamento de Estado de los EE.UU.  
8. No. 10038978-2  
9. Sello en relieve 10. Firma

**PATRICK O. HATCHETT**

---

LA ANTERIOR ES UNA TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA DE LA CUAL SE DEJA COPIA EN LOS ARCHIVOS DE LA CALLE 84 NO. 18-38 OF. 201. PARA SU CONFRONTACIÓN. TEL. 623 3301.

MARIA MERCEDES URICOECHEA T.

C.C. 41.319,274 BOGOTA

TRADUCTORA/INTERPRETE OFICIAL

RES. 10607 DEL 31 DE DBRE/81, MINJUSTICIA

FIN DE LA TRADUCCIÓN NO. 11.994

*Maria Mercedes Uricoechea T*  
Maria Mercedes Uricoechea T  
Traductora Juramentada  
Resolución 10607/81 Minus 14-12

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-110008-00002-0000

Fecha 2010-12-03 14:49:05  
Tra. 11 PATENTE IYII  
Act. 444 RESPUESTA REQUE

Dep. 2020 DIR NUEVAS CR  
Eve. 378 FASE NACIONAL I  
Folios: 390

390

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 103,115  
FECHA : DICIEMBRE 3 DE 2010

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE               | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | Vr. PAGO     |
|---------------------------|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|--------------|
| CASTILLO GRAU Y ASOCIADOS | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 396422832 | 03/12/2010 | 2,834,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO    | TOTAL CONCEPTO                        |
|-------|-------------|-------------|---------------------------------------|
| 109   | 50005-01-01 | SOLICITUDES | *** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL |
|       |             |             | TOTAL : \$ 2,834,000.00               |

DOS MILLONES OCHOCIENTOS TREINTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_