Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PRO
DIRECCIÓN DE NUEV

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-155041- -00000-0000

Fecha: 2012-09-10 16:32:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

TITULO: COMPUESTOS DE SILILO TRICÍCLICOS FUSIONADOS Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES VIRALES.

SOLICITANTE: MERCK SHARP & DOHME CORP.

DIRECCIÓN: 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 E.U.A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 10 de Septiembre de 2012

P2012/000074

OLARTEM

OLARTE MOURE & AS(

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-155041- -00000-0000

Fecha: 2012-09-10 16:32:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2012/000074**

SOLICITUD DE:

(1)

[X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2)

SOLICITANTE (71)

Nombre: MERCK SHARP & DOHME CORP

Dirección: 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907, U.S.A.

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense
Lugar de Constitución: Estados Unidos

Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Carrera 5 No. 34-03
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [x] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número 79.782.747 Btá
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNATA

Dirección: VER PAGINA ADJUNATA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNATA

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/US2011/027117 Fecha Marzo 04, 2011

Publicación Internacional No. WO 2011/112429 Fecha Septiembre 15, 2011

(6) **Título (54)** **COMPUESTOS DE SILILO TRICÍCLICOS FUSIONADOS Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES VIRALES.**

Clasificación Internacional (51) C07F 7/08; A61K 31/695; A61P 31/14.

Prioridad **SI** [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	Marzo 09, 2010	61/312.016
US	Agosto 09, 2010	61/371.935

(9) **Cómprobante de pago No.** 12- **Fecha** _____

ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12 x 12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

STUART ROSENBLUM

2000 Galloping Hill Road,

Kenilworth, NJ 07033,

Estados Unidos de América

Nacionalidad: Estadounidense

OLEG B. SELYUTIN

2000 Galloping Hill Road,

Kenilworth, NJ 07033, USA.

Estados Unidos de América

Nacionalidad: Estadounidense

MICHAEL WONG

2000 Galloping Hill Road,

Kenilworth, NJ 07033,

Estados Unidos de América

Nacionalidad: Canadiense

WENSHENG YU

2000 Galloping Hill Road,

Kenilworth, NJ 07033,

Estados Unidos de América

Nacionalidad: China

QINGBEI ZENG

2000 Galloping Hill Road,

Kenilworth, NJ 07033,

Estados Unidos de América

Nacionalidad: China

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0083974

Bogotá D.C., Agosto 15 de 2012 - 16:23:28

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	493223360	15/08/2012	4.250.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	590.000.00	590.000.00
				$590.000.00

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-155041- -00000-0000

Fecha: 2012-09-10 16:32:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia:	Fecha: _____/ _____/ _____/ AAAA MM DD	Recorrido:
Tipo de Radicación; Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐		
Radicador:		Planilla:

ID	*No. Radicación*	*Consecutivo*	*Item*
1	1		
2	12-155041-0		
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	*Unidad de Conservación*
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	*Soporte Documental*
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
~~13~~	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
10	Otro

Observaciones:

Anexan CD

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

ADMISIÓN

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-155041- -00000-0000

Fecha: 2012-09-10 16:32:13 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 4

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

WK 11657662

ESCRITURA PUBLICA NUMERO: (0 0 2 6) CERO CERO VEINTISEIS. ----------

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital, República de Colombia, a los Quince ----- (15) días del mes de Enero ---- del año dos mil diez --- (2010), ante mi MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA ----------NOTARIA(O) CUARENTA Y SEIS (46) DEL CIRCULO DE BOGOTA, se otorgó la escritura pública que se consigna en los siguientes términos: ----------

2 Copias

18 ENE 2010

CLASE(S) DE ACTO: PROTOCOLIZACION POR CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA, JAMES IAN RAISBECK LLINAS, JUAN GUILLERMO MOURE PEREZ, Y NATALIA CASTRO VELEZ ----------

C.C. Nos. 79.782.747, 79.376.996, 80.412.281 Y 52.008.577.----

---

Compareció **CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA**, mayor de edad, vecino de Bogotá, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.782.747, de estado civil casado con sociedad conyugal vigente, **JAMES IAN RAISBECK LLINAS** mayor de edad, vecino de ésta ciudad, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.376.996, de estado civil casado con sociedad conyugal vigente, **JUAN GUILLERMO MOURE PEREZ**, mayor de edad, vecino de Bogotá, identificado con la cédula de ciudadanía número 80.412.281, de estado civil casado con sociedad conyugal vigente y **NATALIA CASTRO VELEZ**, mayor de edad, vecina de Bogotá, identificada con la cédula de ciudadanía número 52.008.577, de estado civil casada con sociedad conyugal vigente, obrando en sus propios nombres y dijeron:----------

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

PRIMERO.- Que presentan para su protocolización y custodia en los archivos de ésta notaría, bajo el número y lugar que a ésta escritura corresponda, en cuatro (4) folios autenticados, un poder, y sus traducciones el cual es del siguiente tenor: --
PODER GENERAL.----------
El suscrito, MERCK SHARP & DOHME, CORP domiciliado en 126 East Lincoln, Avenue Rahway, NJ 07065-0907 United States of America nombramos por el presente a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro, nuestros representantes legales con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales en materia de patentes, los cuales quedan a su vez facultados para representarnos ante las autoridades de cualquier jerarquía de la República de Colombia, la república de Bolivia, La República del Ecuador, la Republica del Perú y la Republica Bolivariana de Venezuela ya sean administrativas, judiciales o de policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales; elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y reconvenciones, formular descripciones, enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento, allanarse a la pretensión, percibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al

WK 11657663

otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que expresa la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses- ----------

Firma X (ilegible) Mark R. Daniel, Managing Counsel, Patents.-

Fecha November 19 2009 ----------

Ciudad País: Rahway, NJ, USA.----------

Certificación Notarial- ----------

En esta fecha, November 19 ----------

El notario Público suscrito Certifica: ----------

1: Que Mark R. Daniel mayor de edad y domiciliado 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065, USA suscribió el documento que antecede ----------

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de Managing Counsel, Patents of MERCK SHARP & DOHME CORP, ----------

3. Que MERCK SHARP & DOHME con sede principal en 126 East Lincoln Avenue Rahway, NJ 07065-0907, United States of America esta legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden el objeto social. --

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legitima.----------

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2,3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos. (Sigue texto sin traducir)----------

Traducción oficial de un documento cuyo original está en

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

inglés.----------

APOSTILLA

(Convención de la Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Distrito de Columbia Estados Unidos de América------

El presente documento público----------

2. ha sido firmado Por: Violet Burgess----------

3. Actuando en calidad de: Notario Público de New Jersey. ---

4. Lleva el sello/ estampilla de: Violet Burgess, Notario.- ----

Certificado

5 En: ----------Trenton, New Jersey

6. El: ----------25 de noviembre de 2009

7. Por:---------- R. David Rousseau, Tesorero de New Jersey

8. Bajo el No.: ----------A380889

9. Sello/ estampilla: "El Gran Sello del Estado de New Jersey"

10. Firma: ----------(Firmado)

Certificación: ----------

Certifico que la presente es una traducción auténtica y completa del inglés al español del documento adjunto, la cual he elaborado según mi leal saber y entender.----------

Documento: "Apostilla" ----------

Fecha:11 de Diciembre de 2009.----------

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes (Sello y firma digital debidamente registrados ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia).- ----------

Licencia # 376 de 1993, expedida por el Ministerio de Justicia.

Dirección Carrera 15 # 99-13 Of. 411, Bogotá D.C.----------

Teléfonos (571) 218 23 08 (571) 623 29 25.- ----------

E-mail: treser1@yahoo.com----------

Traducción # 14-278.- ----------

SEGUNDO.- Que solicita a la señora Notaria la incorporación de dichos documentos al protocolo de ésta notaría para que de

WK 11657664

su tenor se expidan las copias que más adelante se soliciten ----------

---

La notaría advierte a los interesados que la protocolización de documentos no da mayor fuerza o autenticidad de la que tienen dichos documentos.-----

---

Esta escritura pública fue firmada fuera del Despacho Notarial, de conformidad con el artículo 12 del Decreto 2.148 de 1.983. -

---

Se advirtió a los otorgantes de esta escritura de la obligación que tienen de leer la totalidad de su texto, a fin de verificar la exactitud de todos los datos en ella consignados, con el fin de aclarar, modificar o corregir lo pertinente antes de firmarla, la firma de la misma demuestra su aprobación total del texto, en consecuencia, la notaria no asume ninguna responsabilidad por errores o inexactitudes establecidas con posterioridad a la firma de (el, los) otorgante(s) y de la notaría, en tal caso, este (os) debe(n) ser corregidos mediante el otorgamiento de una nueva escritura, suscrita por todos los que intervinieron en la inicial y sufragada por los mismos (articulo 35, decreto ley 960 de 1970).- ----------

ADVERTENCIA, OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION.- Leído el presente instrumento por el (los) compareciente (s) y advertido (s) sobre las formalidades legales, lo aprueban y firman conmigo y ante mí la(el) Notaria(o) quién lo autoriza. A los otorgantes se les advirtió finalmente que una vez firmado el presente instrumento, La(el) Notaria(o) no aceptará correcciones o modificaciones sino en la forma y casos

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

previstos por la Ley. ---Se utilizaron las hojas de papel Notarial Nos .WK 11657662, WK 11657663, WK 11657664 Y WK 11657665. ---

DERECHOS LEGALES: $ 42.860.oo. ----------

RESOLUCIONES 9306 Y 9500 DE 2008 ----------

IVA $ 11.682.oo. ----------

CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

C.C.No. 79.782.747 Bta

TEL: 6017700

JAMES IAN RAISBECK LLINAS

C.C.No. 79.376.996 Bta

TEL: 6017700

JUAN GUILLERMO MOURE PEREZ

C.C.No. 80112281

TEL: 6017700

NATALIA CASTRO VELEZ,

C.C.No. 52008.517

TEL: 6017700

Traducción oficial de un documento cuyo original está en inglés

Apostilla:

APOSTILLA:

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País:	Estados Unidos de América
El presente documento público	
2. Ha sido firmado por:	Violet Burgess
3. Actuando en calidad de:	Notario Público de New Jersey
4. Lleva el sello/estampilla de:	Violet Burgess , Notario
Certificado	
5. En:	Trenton, New Jersey
6. El:	25 de noviembre de 2009
7. Por:	R. David Rousseau, Tesorero de New Jersey
8. Bajo el No.:	A380889
9. Sello / estampilla:	"El Gran Sello del Estado de New Jersey"
10. Firma:	(Firmado)

Certificado No. 115832008
Verifique este certificado por internet en:
https://www1.state.nj.us/TYTR-StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp

Certificación:
Certifico que la presente es una traducción auténtica y completa del inglés al español del documento adjunto, la cual he elaborado según mi leal saber y entender.
Documento: "Apostilla"
Fecha: 11 de diciembre de 2009.
Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes (Sello y firma digital debidamente registrados ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia)
Licencia # 376 de 1993, expedida por el Ministerio de Justicia.
Dirección: Carrera 15 # 99-13 Of. 411, Bogotá, D.C.
Teléfonos: (571) 218 2308, (571) 623 2925.
E-mail: traseser1@yahoo.com
Traducción # 14-278

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2009 DIC 19 A 12:07

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

003841

Jorge Sierra
QUIEN FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

The undersigned **General Power**

El suscrito, **Poder General**

MERCK SHARP & DOHME CORP

domiciled in

domiciliado en

126 East Lincoln, Avenue Rahway, NJ 07065-0907
United States of America

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** , legal representatives with faculties to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents in patent matters, who at the same time have the faculty to represent us before the administrative, judicial or police authorities of any hierarchy of the Republic of Colombia, the Republic of Bolivia, the Republic of Ecuador, the Republic of Peru, and the Bolivarian Republic of Venezuela, to initiate before said authorities all the necessary actions to accomplish said purposes and to intervene in all instances, grades and procedural levels; to file and prosecute applications, declarations, complaints, to claim, counterclaim, answer claims and counterclaims; to draw up specifications; to make amendments; oppositions and all types of objections and writings of any nature; cancellations and administrative injunction proceedings; to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive documents and monies; act as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to request preliminary injunctions of any nature, settle, make arrangements, to submit to arbitrators, to desist from claims or procedures, to accept claims, to collect, to ratify legal proceedings subscribed before the appointment and/or presentation of this Power, substitute or delegate the legal representation and other acts prescribed by law, in short, with all such further powers as may be required; to comply with all other requirements and, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests.

nombramos por el presente a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro**, nuestros representantes legales con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales en materia de patentes, los cuales quedan a su vez facultados para representarnos ante las autoridades de cualquier jerarquía de la República de Colombia, la República de Bolivia, la República del Ecuador, la República del Perú y la República Bolivariana de Venezuela, ya sean administrativas, judiciales o de policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales; elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y reconvenciones; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento, allanarse a la pretensión, percibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que exprese la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses.

NOTARIA CUARENTA Y SEIS
DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.

Signature/Firma: X
Mark R. Daniel, Managing Counsel, Patents

Date/Fecha: November 17, 2009

City,Country/Ciudad,País: Rahway, NJ, USA

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification	**Certificación Notarial**
On this date, November 17 2009	En esta fecha,
The undersigned Notary Public certifies:	el Notario Público suscrito certifica:
1. That Mark R. Daniel	1. Que
of legal age and domiciled in 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065, USA.	mayor de edad y domiciliado
signed the foregoing document.	suscribió el documento que antecede.
2. That the grantor has executed the foregoing document as Managing Counsel, Patents of MERCK SHARP & DOHME CORP.	2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de de
3. That MERCK SHARP & DOHME CORP, having its principal place of business located in 126 East Lincoln, Avenue Rahway, NJ 07065-0907, United States of America is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the General Power is granted are within the scope of its corporate purposes.	4. Que con sede principal ubicada en está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.
4. That the grantor has the authority to execute the General Power and that his/her representation is legal.	4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.
5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s): Corporate Resolution No. 5 – Patent Matters adopted November 3, 2009	5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

Violet Burgess
NOTARY PUBLIC (Signature):

VIOLET BURGESS
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires May 30, 2012

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
   VIOLET BURGESS
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
   NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
   VIOLET BURGESS, NOTARY

CERTIFIED

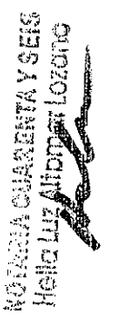
5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 25TH DAY OF NOVEMBER 2009
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO: A380889

9. SEAL/STAMP:



10. SIGNATURE





Certificate Number: 115832008
Verify this certificate at
https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp


REPÚBLICA DE COLO

WK 11657665

ESTA HOJA HACE PARTE DE LA ESCRITURA PUBLICA NUMERO: (0026) DE FECHA: 15 DE ENERO DE 2.010. - - - -

NOTARIA CUARENTA Y SEIS (46) DE BOGOTA

REFERENTE A LA PROTOCOLIZACION DE CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA, JAMES IAN RAISBECK LLINAS, JUAN GUILLERMO MOURE PEREZ, Y NATALIA CASTRO VELEZ.- ----------

MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA

NOTARIA(O) CUARENTA Y SEIS (46) DE BOGOTA

redb.

María Eugenia Rojas de Urueta NOTARIA Notaría Cuarenta y Seis de Bogotá D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA 46

Copia Tercera (3ª)

Fotocopia de la Escritura Pública No. 26

de fecha 15 de Enero de 2010

Tomada de su original que expido en

Siete (7) hojas útiles de papel común autorizado (Decreto 1343 de 1970) con destino a

Interesado

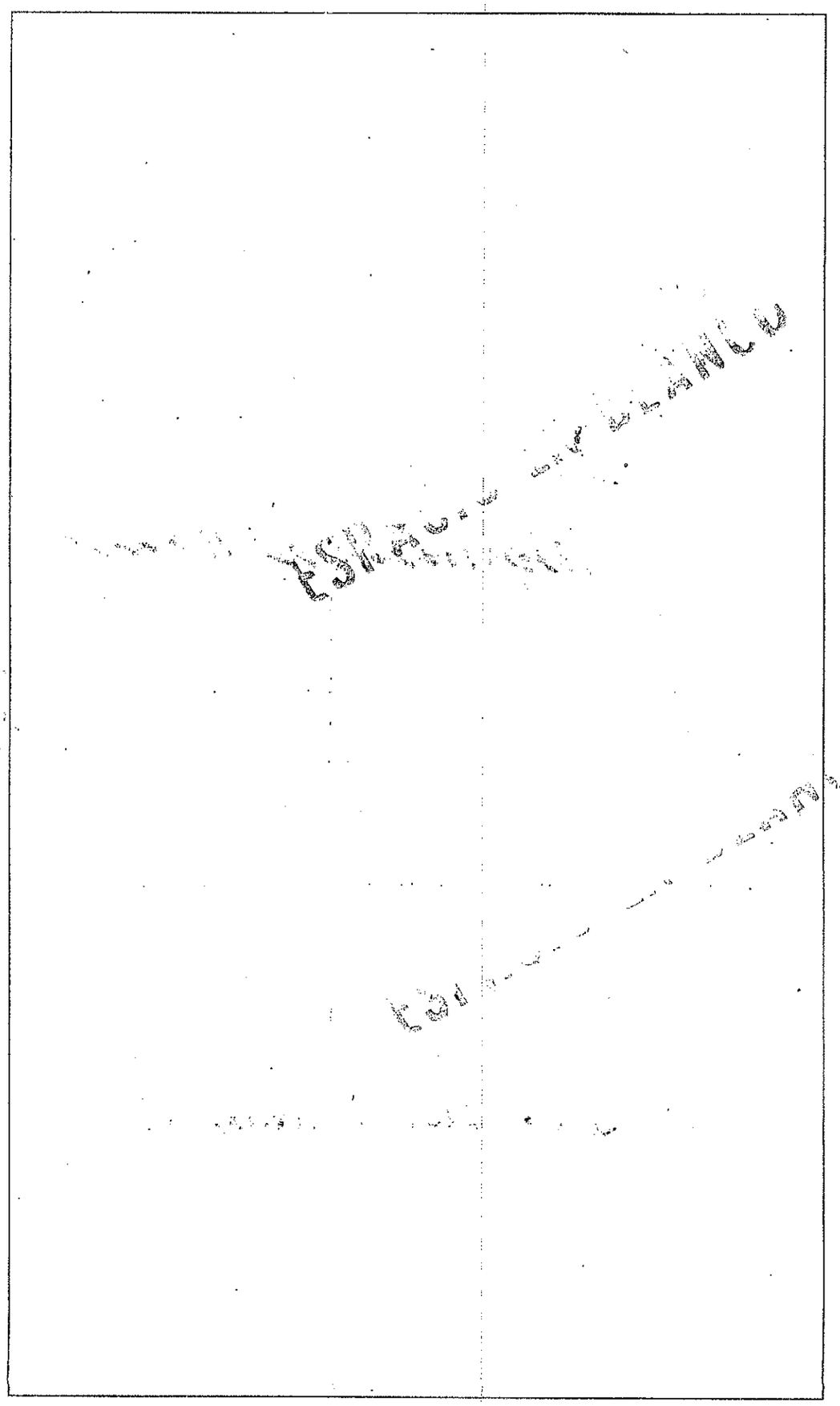
Dado en Bogotá, D.C., a 10 MAR. 2010

La Notaria Cuarenta y Seis de Bogotá, D.C.

Hebella Luz Alvarez Lozano

REPUBLICA DE COLOMBIA Hebella Luz Alvarez Lozano Notaria 46 BOGOTA D.C.

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
15 September 2011 (15.09.2011)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2011/112429 A1

(51) International Patent Classification:
C07F 7/08 (2006.01) *A61P 31/14* (2006.01)
A61K 31/695 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2011/027117

(22) International Filing Date:
4 March 2011 (04.03.2011)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/312,016 9 March 2010 (09.03.2010) US
61/371,935 9 August 2010 (09.08.2010) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **SCHERING CORPORATION** [US/US]; 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033 (US).

(72) Inventors; and

(71) Applicants *(for NZ, US only)*: **NAIR, Anilkumar Gopinadhan** [US/US]; 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033 (US). **KEERTIKAR, Kerry, M.** [US/US]; 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033 (US). **KIM, Seong Heon** [KR/US]; 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033 (US). **KOZLOWSKI, Joseph, A.** [US/US]; 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033 (US). **ROSENBLUM, Stuart** [US/US]; 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033 (US). **SELYUTIN, Oleg, B.** [US/US]; 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033 (US). **WONG, Michael** [CA/US]; 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033 (US). **YU, Wensheng** [CN/US]; 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033 (US). **ZENG, Qingbei** [CN/US]; 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033 (US).

(74) Agent: **BERGMAN, Jeffrey, P.**; Merck Sharp & Dohme Corp., 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

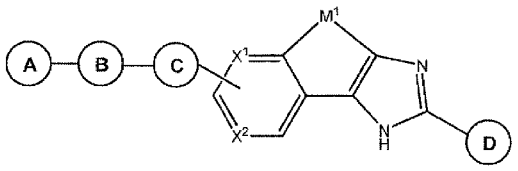
— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))*

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

— *with sequence listing part of description (Rule 5.2(a))*

(54) **Title**: FUSED TRICYCLIC SILYL COMPOUNDS AND METHODS OF USE THEREOF FOR THE TREATMENT OF VIRAL DISEASES



(I)

(57) **Abstract**: The present invention relates to novel Fused Tricyclic Silyl Compounds of Formula (I): and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein A, B, C, D, M^1, X^1 and X^2 are as defined herein. The present invention also relates to compositions comprising at least one Fused Tricyclic Silyl Compound, and methods of using the Fused Tricyclic Silyl Compounds for treating or preventing HCV infection in a patient.

WO 2011/112429 A1

FUSED TRICYCLIC SILYL COMPOUNDS AND METHODS OF USE THEREOF FOR THE TREATMENT OF VIRAL DISEASES

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to novel Fused Tricyclic Silyl Compounds, compositions comprising at least one Fused Tricyclic Silyl Compound, and methods of using the Fused Tricyclic Silyl Compounds for treating or preventing HCV infection in a patient.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Hepatitis C virus (HCV) is a major human pathogen. A substantial fraction of these HCV-infected individuals develop serious progressive liver disease, including cirrhosis and hepatocellular carcinoma, which are often fatal. HCV is a (+)-sense single-stranded enveloped RNA virus that has been implicated as the major causative agent in non-A, non-B hepatitis (NANBH), particularly in blood-associated NANBH (BB-NANBH) (see, International Publication No. WO 89/04669 and European Patent Publication No. EP 381 216). NANBH is to be distinguished from other types of viral-induced liver disease, such as hepatitis A virus (HAV), hepatitis B virus (HBV), delta hepatitis virus (HDV), cytomegalovirus (CMV) and Epstein-Barr virus (EBV), as well as from other forms of liver disease such as alcoholism and primary biliar cirrhosis.

It is well-established that persistent infection of HCV is related to chronic hepatitis, and as such, inhibition of HCV replication is a viable strategy for the prevention of hepatocellular carcinoma. Current therapies for HCV infection include α-interferon monotherapy and combination therapy comprising α-interferon and ribavirin. These therapies have been shown to be effective in some patients with chronic HCV infection, but suffer from poor efficacy and unfavorable side-effects and there are currently efforts directed to the discovery of HCV replication inhibitors that are useful for the treatment and prevention of HCV related disorders.

Current research efforts directed toward the treatment of HCV includes the use of antisense oligonucleotides, free bile acids (such as ursodeoxycholic acid and chenodeoxycholic acid) and conjugated bile acids (such as tauroursodeoxycholic acid). Phosphonoformic acid esters have also been proposed as potentially useful for the treatment of various viral infections, including HCV. Vaccine development, however, has been

hampered by the high degree of viral strain heterogeneity and immune evasion and the lack of protection against reinfection, even with the same inoculum.

In light of these treatment hurdles, the development of small-molecule inhibitors directed against specific viral targets has become a major focus of anti-HCV research. The determination of crystal structures for NS3 protease, NS3 RNA helicase, NS5A, and NS5B polymerase, with and without bound ligands, has provided important structural insights useful for the rational design of specific inhibitors.

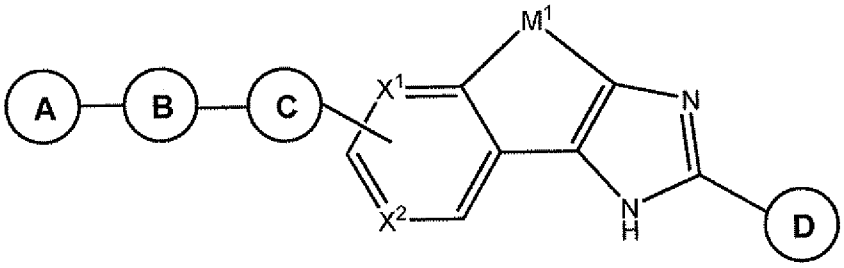
Recent attention has been focused toward the identification of inhibitors of HCV NS5A. HCV NS5A is a 447 amino acid phosphoprotein which lacks a defined enzymatic function. It runs as 56kd and 58kd bands on gels depending on phosphorylation state (Tanji, *et al. J. Virol.* 69:3980-3986 (1995)). HCV NS5A resides in replication complex and may be responsible for the switch from replication of RNA to production of infectious virus (Huang, Y, *et al., Virology* 364:1-9 (2007)).

Multicyclic HCV NS5A inhibitors have been reported. See U.S. Patent Publication Nos. US20080311075, US20080044379, US20080050336, US20080044380, US20090202483 and US2009020478. HCV NS5A inhibitors having fused tricyclic moieties are disclosed in International Patent Publication Nos. WO 10/065681, WO 10/065668, and WO 10/065674.

Other HCV NS5A inhibitors and their use for reducing viral load in HCV infected humans have been described in U.S. Patent Publication No. US20060276511.

SUMMARY OF THE INVENTION

In one aspect, the present invention provides Compounds of Formula (I)



(I)

and pharmaceutically acceptable salts thereof,

wherein:

A is –alkylene-N(R^7)(R^{11}), –alkylene-N(R^{16})(R^{11}), 4 to 7- membered monocyclic heterocycloalkyl, 4 to 7-membered monocyclic heterocycloalkenyl, 7 to 11- membered bicyclic heterocycloalkyl or R^{15}, wherein said 4 to 7- membered monocyclic

heterocycloalkyl group, said 4 to 7-membered monocyclic heterocycloalkenyl group, said 7 to 11- membered bicyclic heterocycloalkyl group or said R^{15} group can be optionally fused to a 3 to 7-membered cycloalkyl group, a 4 to 7-membered heterocycloalkyl group or an aryl group; and wherein said 4 to 7- membered monocyclic heterocycloalkyl group, said 4 to 7-membered monocyclic heterocycloalkenyl group, said 7 to 11- membered bicyclic heterocycloalkyl group or R^{15}group can be optionally and independently substituted on one or more ring nitrogen atoms with R^4, and on one or more ring carbon atoms with R^{12}, such that two R^{12} groups on the same ring carbon atom, together with the carbon atom to which they are attached, can join to form a spirocyclic 3 to 7-membered cycloalkyl group or a spirocyclic 4 to 7-membered heterocycloalkyl group;

B is 5-membered monocyclic heteroarylene group or a 9-membered bicyclic heteroarylene group containing at least one nitrogen atom, wherein said 5-membered monocyclic heteroarylene group and said 9-membered bicyclic heteroarylene group can be optionally fused to a benzene, pyridine or pyrimidine ring, and wherein said 5-membered monocyclic heteroarylene group or its fused counterpart and said 9-membered bicyclic heteroarylene group or it's fused counterpart, can be optionally and independently substituted on one or more ring nitrogen atoms with R^6 and on one or more ring carbon atoms with R^{12};

C is a bond, $-C(R^5)=C(R^5)-$, $-C\equiv C-$, phenylene, monocyclic heteroarylene or bicyclic heteroarylene, wherein said phenylene group, said monocyclic heteroarylene group or said bicyclic heteroarylene group can be optionally and independently substituted on one or more ring nitrogen atoms with R^6 and on one or more ring carbon atoms with R^{12};

D is –alkylene-$N(R^7)(R^{11})$, –alkylene-$N(R^{16})(R^{11})$, 4 to 7- membered monocyclic heterocycloalkyl, 4 to 7-membered monocyclic heterocycloalkenyl, 7 to 11- membered bicyclic heterocycloalkyl or R^{15}, wherein said 4 to 7- membered monocyclic heterocycloalkyl group, said 4 to 7-membered monocyclic heterocycloalkenyl group, said 7 to 11- membered bicyclic heterocycloalkyl group or said R^{15} group can be optionally fused to a 3 to 7-membered cycloalkyl group, a 4 to 7-membered heterocycloalkyl group or an aryl group; and wherein said 4 to 7- membered monocyclic heterocycloalkyl group, said 4 to 7-membered monocyclic heterocycloalkenyl group, said 7 to 11- membered bicyclic heterocycloalkyl group or R^{15}group can be optionally and independently substituted on one or more ring nitrogen atoms with R^4, and on one or more ring carbon atoms with R^{12}, such that two R^{12} groups on the same ring carbon atom, together with the carbon atom to which

they are attached, can join to form a spirocyclic 3 to 7-membered cycloalkyl group or a spirocyclic 4 to 7-membered heterocycloalkyl group;

M^1 is a bond, $-C(R^7)_2-$, -O-, $-N(R^6)-$, $-S(O)_2-$ $-C(R^2)=C(R^2)-$, $-C(R^2)=N-$, $-N=C(R^2)-$, $-C(R^7)_2-O-$, $-O-C(R^7)_2-$, $-C(R^7)_2-N(R^6)-$ or $-N(R^6)-C(R^7)_2-$, such that two vicinal R^7 groups of M^1, together with the carbon atoms to which they are attached, can optionally join to form a 3- to 7-membered cycloalkyl group, a 3- to 7-membered heterocycloalkyl group or a 5- to 6-membered heteroaryl group;

X^1 is $-C(R^5)-$ or -N-;

X^2 is $-C(R^5)-$ or -N-;

each occurrence of R^1 is independently C_1-C_6 alkyl, -alkylene-O-(C_1-C_6 alkyl), C_1-C_6 haloalkyl, 3- to 7-membered cycloalkyl, 4- to 7-membered heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl, wherein said 3- to 7-membered cycloalkyl group, said 4- to 7-membered heterocycloalkyl group, said aryl group or said heteroaryl group can be optionally substituted with up to three groups, which can be the same or different, and are selected from C_1-C_6 alkyl, 3- to 7-membered cycloalkyl, 4- to 7-membered heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, halo, C_1-C_6 haloalkyl, $-Si(R^{13})_3$, -CN, $-OR^3$, $-N(R^3)_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^3$, $-C(O)N(R^3)_2$, $-NHC(O)R^{10}$, $-NHC(O)NHR^3$, $-NHC(O)OR^3$, $-OC(O)R^{10}$, $-SR^3$ and $-S(O)_2R^{10}$;

each occurrence of R^2 is independently H, C_1-C_6 alkyl, $-C_1$-C_6 haloalkyl, 3 to 7-membered cycloalkyl, 4 to 7-membered heterocycloalkyl, C_1-C_6 hydroxyalkyl, -OH, -O-(C_1-C_6 alkyl), halo, -CN, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 alkyl), $-N(C_1$-C_6 alkyl)$_2$, $-NHC(O)-(C_1$-C_6 alkyl), $-C(O)NH-(C_1$-C_6 alkyl), $-C(O)N(C_1$-C_6 alkyl)$_2$, or $-Si(R^{13})_3$;

each occurrence of R^3 is independently H, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, $-C_1$-C_6 alkylene-$OC(O)(C_1$-C_6 alkyl), C_1-C_6 hydroxyalkyl, 3 to 7-membered cycloalkyl, 4 to 7-membered heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl wherein said 3- to 7-membered cycloalkyl group, said 4- to 7-membered heterocycloalkyl group, said aryl group or said heteroaryl group can be optionally and independently substituted with up to three groups independently selected from -OH, halo, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, $-NH(C_1$-C_6 alkyl) and $-N(C_1$-C_6 alkyl)$_2$;

each occurrence of R^4 is independently H, $-C_1$-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, $-[C(R^7)_2]_qN(R^6)_2$, $-C(O)R^1$, $-C(O)-[C(R^7)_2]_qN(R^6)_2$, $-C(O)-[C(R^7)_2]_q-R^1$, $-C(O)-[C(R^7)_2]_qN(R^6)C(O)-R^1$, $-C(O)[C(R^7)_2]_qN(R^6)SO_2-R^1$, $-C(O)-[C(R^7)_2]_qN(R^6)C(O)O-R^1$, $-C(O)-[C(R^7)_2]_qC(O)O-R^1$ or -alkylene-$N(R^6)-[C(R^7)_2]_q-N(R^6)-C(O)O-R^1$;

each occurrence of R^5 is independently H, C_1-C_6 alkyl, -Si(R^{13})$_3$, 3- to 7-membered cycloalkyl, 4- to 7-membered heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl;

each occurrence of R^6 is independently H, C_1-C_6 alkyl, 3- to 7-membered cycloalkyl, 4 to 7-membered heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl, wherein said 3- to 7-membered cycloalkyl group, said 4- to 7-membered heterocycloalkyl group, said aryl group or said heteroaryl group can be optionally and independently substituted with up to two R^8 groups, and wherein two R^6 groups that are attached to a common nitrogen atom, together with the nitrogen atom to which they are attached, can optionally join to form a 4- to 7-membered heterocycloalkyl group;

each occurrence of R^7 is independently H, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, -alkylene-O-(C_1-C_6 alkyl), silylalkyl, 3- to 7-membered cycloalkyl, 4 to 7-membered heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl, wherein said 3- to 7-membered cycloalkyl group, said 4- to 7-membered heterocycloalkyl group, said aryl group or said heteroaryl group can be optionally and independently substituted with up to three R^8 groups, and wherein two geminal R^7 groups, together with the common carbon atom to which they are attached, can optionally join to form -C(=O)-, -C(=S)-, -C(=NH)-, -C(=N-OH)-, -C(=N-C_1-C_6 alkyl)-, -C(=N-O-C_1-C_6 alkyl)-, -C(=N-(3 to 7-membered cycloalkyl))-, -C(=N-O-(3- to 7-membered cycloalkyl))-, -C(=N-(4 to 7-membered heterocycloalkyl))-, -C(=N-O-(4- to 7-membered heterocycloalkyl))-, a 3 to 7-membered cycloalkyl group or a 4- to 7-membered heterocycloalkyl group, such that no two adjacent -C(R^7)$_2$- groups can join to form a –C(=O)-C(=O)-, -C(=S)-C(=S)-, -C(=O)-C(=S)- or –C(=S)-C(=O)- group;

each occurrence of R^8 is independently H, C_1-C_6 alkyl, halo, -C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 hydroxyalkyl, -OH, -C(O)NH-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, -O-(C_1-C_6 alkyl), -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkyl), -N(C_1-C_6 alkyl)$_2$ and -NHC(O)-(C_1-C_6 alkyl) or –Si(R^{13})$_3$;

each occurrence of R^{10} is independently C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, 3 to 7-membered cycloalkyl, 4 to 7-membered heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl;

each occurrence of R^{11} is independently H, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, -[C(R^7)$_2$]$_q$N(R^6)$_2$, -C(O)R^1, -C(O)-[C(R^7)$_2$]$_q$N(R^6)$_2$, -C(O)-[C(R^7)$_2$]$_q$N(R^6)C(O)-R^1, -C(O)-[C(R^7)$_2$]$_q$N(R^6)C(O)O-R^1, -C(O)-[C(R^7)$_2$]$_q$C(O)O-R^1, -C(O)[C(R^7)$_2$]$_q$N(R^6)SO_2-R^1 or -alkylene-N(R^6)-[C(R^7)$_2$]$_q$-N(R^6)-C(O)O-R^1;

each occurrence of R^{12} is H, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, 3 to 7-membered cycloalkyl, 4 to 7-membered heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, halo, -CN, -OR^3, -N(R^3)$_2$, -C(O)R^{10}, -C(O)OR^3, -C(O)N(R^3)$_2$, -NHC(O)R^{10}, -NHC(O)NHR^3, -NHC(O)OR^3, -

$OC(O)R^{10}$, $-SR^3$, $-S(O)_2R^{10}$ or $Si(R^{13})_3$ and wherein two R^{12} groups together with the carbon atom(s) to which they are attached, can optionally join to form a 5 to 7-membered cycloalkyl or 4- to 7-membered heterocycloalkyl ring;

each occurrence of R^{13} is independently selected from C_1-C_6 alkyl, 3- to 7-membered cycloalkyl, 4- to 7-membered heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, C_1-C_6 haloalkyl, -CN and $-OR^3$, wherein two R^{13} groups, together with the silicon atom to which they are attached, can optionally join to form a 4- to 7-membered silicon-containing heterocycloalkyl ring;

each occurrence of R^{15} is independently a monocyclic 5- to 7-membered silylheterocycloalkyl ring or a bicyclic 7- to 11-membered bicyclic silylheterocycloalkyl ring wherein said silylheterocycloalkyl rings contains as heteroatom ring members:

(i) one $-Si(R^{13})_2-$;

(ii) one $-N(R^4)-$; and

(iii) one optional and additional heteroatom ring member elected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur,

and wherein an R^{15} group can be optionally and independently substituted on one or two ring carbon atoms with R^{12};

each occurrence of R^{16} is independently:

(i) C_1-C_6 alkyl substituted with $-Si(R^{13})_3$;

(ii) 3 to 7-membered cycloalkyl substituted with $-Si(R^{13})_3$;

(iii) 4 to 7-membered heterocycloalkyl substituted with $-Si(R^{13})_3$;

(iv) phenyl substituted with $-Si(R^{13})_3$;

(v) 6-membered heteroaryl substituted with $-Si(R^{13})_3$, wherein said heteroaryl has one or two ring nitrogen atoms and no other ring heteroatoms; or

(vi) $-(CH_2)_r-R^{17}$,

and wherein when R^{16} is said 3 to 7-membered cycloalkyl group, said 4- to 7-membered heterocycloalkyl group, said phenyl group or said heteroaryl group, then R^{16} can be optionally substituted with up to three groups, which can be the same or different, and are selected from C_1-C_6 alkyl, halo, -C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 hydroxyalkyl, -OH, $-C(O)NH-(C_1$-C_6 alkyl), $-C(O)N(C_1$-C_6 alkyl)$_2$, $-O-(C_1$-C_6 alkyl), $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 alkyl), $-N(C_1$-C_6 alkyl)$_2$ and $-NHC(O)-(C_1$-C_6 alkyl);

each occurrence of R^{17} is independently:

(i) a 5- to 7-membered silylcycloalkyl ring having one -Si(R^{13})$_2$- ring member; or

(ii) a 5- to 7-membered silylheterocycloalkyl ring having one -Si(R^{13})$_2$- ring member, and one to two heteroatom ring members, which can be the same or different, and are selected from the group consisting of nitrogen, oxygen, and sulfur, such that the -Si(R^{13})$_2$- group must be bonded only to ring carbon atoms; or

(iii) a 7- to 11-membered bicyclic silylheterocycloalkyl ring having one -Si(R^{13})$_2$- ring member, and one to three heteroatom ring members, which can be the same or different, and are selected from the group consisting of nitrogen, oxygen, and sulfur.

and wherein an R^{17} group can be optionally and independently substituted on one or two ring carbon atoms with up to two R^{12} groups;

each occurrence of q is independently an integer ranging from 1 to 4; and

each occurrence of r is independently an integer ranging from 0 to 6,

wherein at least one of A and D is R^{15} or –alkylene-N(R^{16})(R^{11}).

The Compounds of Formula (I) (also referred to herein as the "Fused Tricyclic Silyl Compounds") and pharmaceutically acceptable salts thereof can be useful, for example, for inhibiting HCV viral replication or replicon activity, and for treating or preventing HCV infection in a patient. Without being bound by any specific theory, it is believed that the Fused Tricyclic Silyl Compounds inhibit HCV viral replication by inhibiting HCV NS5A.

Accordingly, the present invention provides methods for treating or preventing HCV infection in a patient, comprising administering to the patient an effective amount of at least one Fused Tricyclic Silyl Compound.

The details of the invention are set forth in the accompanying detailed description below.

Although any methods and materials similar to those described herein can be used in the practice or testing of the present invention, illustrative methods and materials are now described. Other embodiments, aspects and features of the present invention are either further described in or will be apparent from the ensuing description, examples and appended claims.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention relates to novel Fused Tricyclic Silyl Compounds, compositions comprising at least one Fused Tricyclic Silyl Compound, and methods of using the Fused Tricyclic Silyl Compounds for treating or preventing HCV infection in a patient.

Definitions and Abbreviations

The terms used herein have their ordinary meaning and the meaning of such terms is independent at each occurrence thereof. That notwithstanding and except where stated otherwise, the following definitions apply throughout the specification and claims. Chemical names, common names, and chemical structures may be used interchangeably to describe the same structure. If a chemical compound is referred to using both a chemical structure and a chemical name and an ambiguity exists between the structure and the name, the structure predominates. These definitions apply regardless of whether a term is used by itself or in combination with other terms, unless otherwise indicated. Hence, the definition of "alkyl" applies to "alkyl" as well as the "alkyl" portions of "hydroxyalkyl," "haloalkyl," "-O-alkyl," etc...

As used herein, and throughout this disclosure, the following terms, unless otherwise indicated, shall be understood to have the following meanings:

A "patient" is a human or non-human mammal. In one embodiment, a patient is a human. In another embodiment, a patient is a chimpanzee.

The term "effective amount" as used herein, refers to an amount of Fused Tricyclic Silyl Compound and/or an additional therapeutic agent, or a composition thereof that is effective in producing the desired therapeutic, ameliorative, inhibitory or preventative effect when administered to a patient suffering from a viral infection or virus-related disorder. In the combination therapies of the present invention, an effective amount can refer to each individual agent or to the combination as a whole, wherein the amounts of all agents administered are together effective, but wherein the component agent of the combination may not be present individually in an effective amount.

The term "preventing," as used herein with respect to an HCV viral infection or HCV-virus related disorder, refers to reducing the likelihood of HCV infection.

The term "alkyl," as used herein, refers to an aliphatic hydrocarbon group having one of its hydrogen atoms replaced with a bond. An alkyl group may be straight or branched and contain from about 1 to about 20 carbon atoms. In one embodiment, an alkyl group contains from about 1 to about 12 carbon atoms. In different embodiments, an alkyl group contains from 1 to 6 carbon atoms (C_1-C_6 alkyl) or from about 1 to about 4 carbon atoms (C_1-C_4 alkyl). Non-limiting examples of alkyl groups include methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl, neopentyl, isopentyl, n-hexyl, isohexyl and neohexyl. An alkyl group may be unsubstituted or substituted by one or more substituents which may be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of halo, alkenyl, alkynyl, aryl, cycloalkyl, cyano, hydroxy, -O-alkyl, -O-aryl, -alkylene-O-alkyl, alkylthio, $-NH_2$, -NH(alkyl), $-N(alkyl)_2$, -NH(cycloalkyl), -O-C(O)-alkyl, -O-C(O)-aryl, -O-C(O)-cycloalkyl, -C(O)OH and –C(O)O-alkyl. In one embodiment, an alkyl group is linear. In another embodiment, an alkyl group is branched. Unless otherwise indicated, an alkyl group is unsubstituted.

The term "alkenyl," as used herein, refers to an aliphatic hydrocarbon group containing at least one carbon-carbon double bond and having one of its hydrogen atoms replaced with a bond. An alkenyl group may be straight or branched and contain from about 2 to about 15 carbon atoms. In one embodiment, an alkenyl group contains from about 2 to about 12 carbon atoms. In another embodiment, an alkenyl group contains from about 2 to about 6 carbon atoms. Non-limiting examples of alkenyl groups include ethenyl, propenyl, n-butenyl, 3-methylbut-2-enyl, n-pentenyl, octenyl and decenyl. An alkenyl group may be unsubstituted or substituted by one or more substituents which may be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of halo, alkenyl, alkynyl, aryl, cycloalkyl, cyano, hydroxy, -O-alkyl, -O-aryl, -alkylene-O-alkyl, alkylthio, $-NH_2$, -NH(alkyl), $-N(alkyl)_2$, -NH(cycloalkyl), -O-C(O)-alkyl, -O-C(O)-aryl, -O-C(O)-cycloalkyl, -C(O)OH and –C(O)O-alkyl. The term "C_2-C_6 alkenyl" refers to an alkenyl group having from 2 to 6 carbon atoms. Unless otherwise indicated, an alkenyl group is unsubstituted.

The term "alkynyl," as used herein, refers to an aliphatic hydrocarbon group containing at least one carbon-carbon triple bond and having one of its hydrogen atoms replaced with a bond. An alkynyl group may be straight or branched and contain from about 2 to about 15 carbon atoms. In one embodiment, an alkynyl group contains from

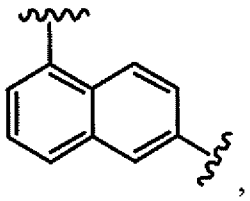
about 2 to about 12 carbon atoms. In another embodiment, an alkynyl group contains from about 2 to about 6 carbon atoms. Non-limiting examples of alkynyl groups include ethynyl, propynyl, 2-butynyl and 3-methylbutynyl. An alkynyl group may be unsubstituted or substituted by one or more substituents which may be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of halo, alkenyl, alkynyl, aryl, cycloalkyl, cyano, hydroxy, -O-alkyl, -O-aryl, -alkylene-O-alkyl, alkylthio, $-NH_2$, -NH(alkyl), $-N(alkyl)_2$, -NH(cycloalkyl), -O-C(O)-alkyl, -O-C(O)-aryl, -O-C(O)-cycloalkyl, -C(O)OH and –C(O)O-alkyl. The term "C_2-C_6 alkynyl" refers to an alkynyl group having from 2 to 6 carbon atoms. Unless otherwise indicated, an alkynyl group is unsubstituted.

The term "alkylene," as used herein, refers to an alkyl group, as defined above, wherein one of the alkyl group's hydrogen atoms has been replaced with a bond. Non-limiting examples of alkylene groups include $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$ and $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$. In one embodiment, an alkylene group has from 1 to about 6 carbon atoms. In another embodiment, an alkylene group is branched. In another embodiment, an alkylene group is linear. In one embodiment, an alkylene group is $-CH_2-$. The term "C_1-C_6 alkylene" refers to an alkylene group having from 1 to 6 carbon atoms.

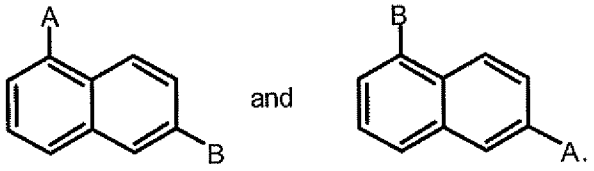
The term "aryl," as used herein, refers to an aromatic monocyclic or multicyclic ring system comprising from about 6 to about 14 carbon atoms. In one embodiment, an aryl group contains from about 6 to about 10 carbon atoms. An aryl group can be optionally substituted with one or more "ring system substituents" which may be the same or different, and are as defined herein below. In one embodiment, an aryl group can be optionally fused to a cycloalkyl or cycloalkanoyl group. Non-limiting examples of aryl groups include phenyl and naphthyl. In one embodiment, an aryl group is phenyl. Unless otherwise indicated, an aryl group is unsubstituted.

The term "arylene," as used herein, refers to a bivalent group derived from an aryl group, as defined above, by removal of a hydrogen atom from a ring carbon of an aryl group. An arylene group can be derived from a monocyclic or multicyclic ring system comprising from about 6 to about 14 carbon atoms. In one embodiment, an arylene group contains from about 6 to about 10 carbon atoms. In another embodiment, an arylene group is a naphthylene group. In another embodiment, an arylene group is a phenylene group. An arylene group can be optionally substituted with one or more "ring system substituents" which may be the same or different, and are as defined herein below. An arylene group is

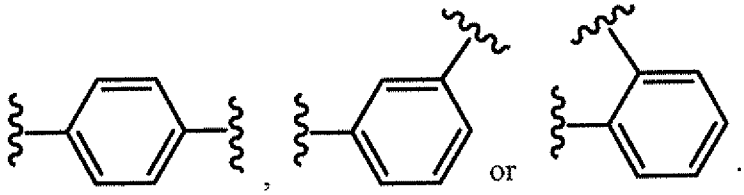
divalent and either available bond on an arylene group can connect to either group flanking the arylene group. For example, the group "A-arylene-B," wherein the arylene group is:



is understood to represent both:



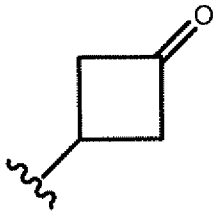
In one embodiment, an arylene group can be optionally fused to a cycloalkyl or cycloalkanoyl group. Non-limiting examples of arylene groups include phenylene and naphthalene. In one embodiment, an arylene group is unsubstituted. In another embodiment, an arylene group is:



Unless otherwise indicated, an arylene group is unsubstituted.

The term "cycloalkyl," as used herein, refers to a non-aromatic mono- or multicyclic ring system comprising from about 3 to about 10 ring carbon atoms. In one embodiment, a cycloalkyl contains from about 5 to about 10 ring carbon atoms. In another embodiment, a cycloalkyl contains from about 3 to about 7 ring atoms. In another embodiment, a cycloalkyl contains from about 5 to about 6 ring atoms. The term "cycloalkyl" also encompasses a cycloalkyl group, as defined above, which is fused to an aryl (*e.g.*, benzene) or heteroaryl ring. Non-limiting examples of monocyclic cycloalkyls include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl and cyclooctyl. Non-limiting examples of multicyclic cycloalkyls include 1-decalinyl, norbornyl and adamantyl. A cycloalkyl group can be optionally substituted with one or more "ring system substituents" which may be the same or different, and are as defined herein below. In one embodiment, a cycloalkyl group is unsubstituted. The term "3 to 7-membered cycloalkyl" refers to a cycloalkyl group having from 3 to 7 ring carbon atoms. Unless otherwise indicated, a cycloalkyl group is unsubstituted. A ring carbon atom of a cycloalkyl group may be functionalized as a

carbonyl group. An illustrative example of such a cycloalkyl group (also referred to herein as a "cycloalkanoyl" group) includes, but is not limited to, cyclobutanoyl:



The term "cycloalkenyl," as used herein, refers to a non-aromatic mono- or multicyclic ring system comprising from about 4 to about 10 ring carbon atoms and containing at least one endocyclic double bond. In one embodiment, a cycloalkenyl contains from about 4 to about 7 ring carbon atoms. In another embodiment, a cycloalkenyl contains 5 or 6 ring atoms. Non-limiting examples of monocyclic cycloalkenyls include cyclopentenyl, cyclohexenyl, cyclohepta-1,3-dienyl, and the like. A cycloalkenyl group can be optionally substituted with one or more "ring system substituents" which may be the same or different, and are as defined herein below. A ring carbon atom of a cycloalkyl group may be functionalized as a carbonyl group. In one embodiment, a cycloalkenyl group is cyclopentenyl. In another embodiment, a cycloalkenyl group is cyclohexenyl. The term "4 to 7-membered cycloalkenyl" refers to a cycloalkenyl group having from 4 to 7 ring carbon atoms. Unless otherwise indicated, a cycloalkenyl group is unsubstituted.

The term "halo," as used herein, means –F, -Cl, -Br or -I.

The term "haloalkyl," as used herein, refers to an alkyl group as defined above, wherein one or more of the alkyl group's hydrogen atoms has been replaced with a halogen. In one embodiment, a haloalkyl group has from 1 to 6 carbon atoms. In another embodiment, a haloalkyl group is substituted with from 1 to 3 F atoms. Non-limiting examples of haloalkyl groups include $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$ and $-CCl_3$. The term "C_1-C_6 haloalkyl" refers to a haloalkyl group having from 1 to 6 carbon atoms.

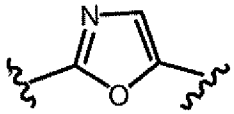
The term "hydroxyalkyl," as used herein, refers to an alkyl group as defined above, wherein one or more of the alkyl group's hydrogen atoms has been replaced with an –OH group. In one embodiment, a hydroxyalkyl group has from 1 to 6 carbon atoms. Non-limiting examples of hydroxyalkyl groups include $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$ and $-CH_2CH(OH)CH_3$. The term "C_1-C_6 hydroxyalkyl" refers to a hydroxyalkyl group having from 1 to 6 carbon atoms.

The term "heteroaryl," as used herein, refers to an aromatic monocyclic or multicyclic ring system comprising about 5 to about 14 ring atoms, wherein from 1 to 4 of

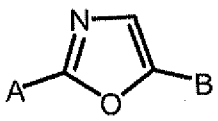
the ring atoms is independently O, N or S and the remaining ring atoms are carbon atoms. In one embodiment, a heteroaryl group has 5 to 10 ring atoms. In another embodiment, a heteroaryl group is monocyclic and has 5 or 6 ring atoms. In another embodiment, a heteroaryl group is bicyclic. A heteroaryl group can be optionally substituted by one or more "ring system substituents" which may be the same or different, and are as defined herein below. A heteroaryl group is joined via a ring carbon atom, and any nitrogen atom of a heteroaryl can be optionally oxidized to the corresponding N-oxide. The term "heteroaryl" also encompasses a heteroaryl group, as defined above, which is fused to a benzene ring. Non-limiting examples of heteroaryls include pyridyl, pyrazinyl, furanyl, thienyl, pyrimidinyl, pyridone (including N-substituted pyridones), isoxazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, furazanyl, pyrrolyl, triazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, quinoxalinyl, phthalazinyl, oxindolyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, imidazo[2,1-b]thiazolyl, benzofurazanyl, indolyl, azaindolyl, benzimidazolyl, benzothienyl, quinolinyl, imidazolyl, benzimidazolyl, thienopyridyl, quinazolinyl, thienopyrimidyl, pyrrolopyridyl, imidazopyridyl, isoquinolinyl, benzoazaindolyl, 1,2,4-triazinyl, benzothiazolyl and the like, and all isomeric forms thereof. The term "heteroaryl" also refers to partially saturated heteroaryl moieties such as, for example, tetrahydroisoquinolyl, tetrahydroquinolyl and the like. In one embodiment, a heteroaryl group is a 5-membered heteroaryl. In another embodiment, a heteroaryl group is a 6-membered heteroaryl. In another embodiment, a heteroaryl group comprises a 5- to 6-membered heteroaryl group fused to a benzene ring. Unless otherwise indicated, a heteroaryl group is unsubstituted.

The term "heteroarylene," as used herein, refers to a bivalent group derived from an heteroaryl group, as defined above, by removal of a hydrogen atom from a ring carbon or ring heteroatom of a heteroaryl group. A heteroarylene group can be derived from a monocyclic or multicyclic ring system comprising about 5 to about 14 ring atoms, wherein from 1 to 4 of the ring atoms are each independently O, N or S and the remaining ring atoms are carbon atoms. A heteroarylene group can be optionally substituted by one or more "ring system substituents" which may be the same or different, and are as defined herein below. A heteroarylene group is joined via a ring carbon atom or by a nitrogen atom with an open valence, and any nitrogen atom of a heteroarylene can be optionally oxidized to the corresponding N-oxide. The term "heteroarylene" also encompasses a heteroarylene group, as defined above, which is fused to a benzene ring. Non-limiting examples of heteroarylenes include pyridylene, pyrazinylene, furanylene, thienylene, pyrimidinylene,

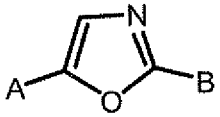
pyridonylene (including those derived from N-substituted pyridonyls), isoxazolylene, isothiazolylene, oxazolylene, oxadiazolylene, thiazolylene, pyrazolylene, thiophenylene, furazanylene, pyrrolylene, triazolylene, 1,2,4-thiadiazolylene, pyrazinylene, pyridazinylene, quinoxalinylene, phthalazinylene, oxindolylene, imidazo[1,2-a]pyridinylene, imidazo[2,1-b]thiazolylene, benzofurazanylene, indolylene, azaindolylene, benzimidazolylene, benzothienylene, quinolinylene, imidazolylene, benzimidazolylene, thienopyridylene, quinazolinylene, thienopyrimidylene, pyrrolopyridylene, imidazopyridylene, isoquinolinylene, benzoazaindolylene, 1,2,4-triazinylene, benzothiazolylene and the like, and all isomeric forms thereof. The term "heteroarylene" also refers to partially saturated heteroarylene moieties such as, for example, tetrahydroisoquinolylene, tetrahydroquinolylene, and the like. A heteroarylene group is divalent and either available bond on a heteroarylene ring can connect to either group flanking the heteroarylene group. For example, the group "A-heteroarylene-B," wherein the heteroarylene group is:



is understood to represent both:



and

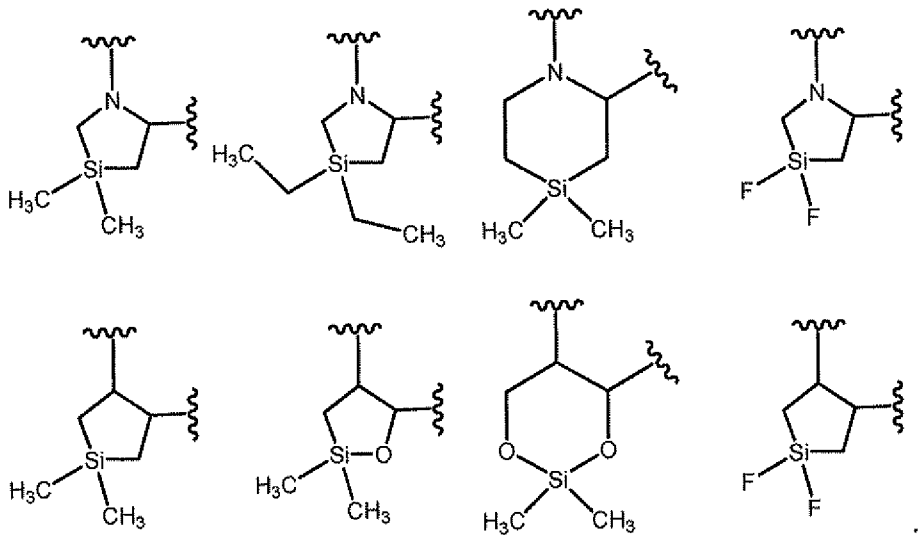


.

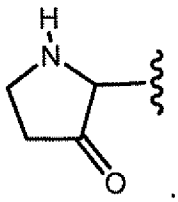
In one embodiment, a heteroarylene group is a monocyclic heteroarylene group or a bicyclic heteroarylene group. In another embodiment, a heteroarylene group is a monocyclic heteroarylene group. In another embodiment, a heteroarylene group is a bicyclic heteroarylene group. In still another embodiment, a heteroarylene group has from about 5 to about 10 ring atoms. In another embodiment, a heteroarylene group is monocyclic and has 5 or 6 ring atoms. In another embodiment, a heteroarylene group is bicyclic and has 9 or 10 ring atoms. In another embodiment, a heteroarylene group is a 5-membered monocyclic heteroarylene. In another embodiment, a heteroarylene group is a 6-membered monocyclic heteroarylene. In another embodiment, a bicyclic heteroarylene group comprises a 5 or 6-membered monocyclic heteroarylene group fused to a benzene ring. Unless otherwise indicated, a heteroarylene group is unsubstituted.

The term "heterocycloalkyl," as used herein, refers to a non-aromatic saturated monocyclic or multicyclic ring system comprising 3 to about 11 ring atoms, wherein from 1 to 4 of the ring atoms are independently O, S, N or Si, and the remainder of the ring atoms

are carbon atoms. A heterocycloalkyl group can be joined via a ring carbon, ring silicon atom or ring nitrogen atom. In one embodiment, a heterocycloalkyl group is monocyclic and has from about 3 to about 7 ring atoms. In another embodiment, a heterocycloalkyl group is monocyclic has from about 4 to about 7 ring atoms. In another embodiment, a heterocycloalkyl group is bicyclic and has from about 7 to about 11 ring atoms. In still another embodiment, a heterocycloalkyl group is monocyclic and has 5 or 6 ring atoms. In one embodiment, a heterocycloalkyl group is monocyclic. In another embodiment, a heterocycloalkyl group is bicyclic. There are no adjacent oxygen and/or sulfur atoms present in the ring system. Any –NH group in a heterocycloalkyl ring may exist protected such as, for example, as an -N(BOC), -N(Cbz), -N(Tos) group and the like; such protected heterocycloalkyl groups are considered part of this invention. The term "heterocycloalkyl" also encompasses a heterocycloalkyl group, as defined above, which is fused to an aryl (*e.g.*, benzene) or heteroaryl ring. A heterocycloalkyl group can be optionally substituted by one or more "ring system substituents" which may be the same or different, and are as defined herein below. The nitrogen or sulfur atom of the heterocycloalkyl can be optionally oxidized to the corresponding N-oxide, S-oxide or S,S-dioxide. Non-limiting examples of monocyclic heterocycloalkyl rings include oxetanyl, piperidyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiazolidinyl, 1,4-dioxanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, delta-lactam, delta-lactone, silacyclopentane, silapyrrolidine and the like, and all isomers thereof. Non-limiting illustrative examples of a silyl-containing heterocycloalkyl group include:



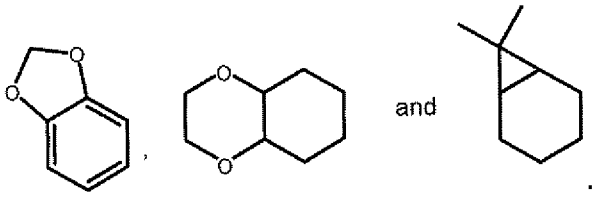
A ring carbon atom of a heterocycloalkyl group may be functionalized as a carbonyl group. An illustrative example of such a heterocycloalkyl group is:



In one embodiment, a heterocycloalkyl group is a 5-membered monocyclic heterocycloalkyl. In another embodiment, a heterocycloalkyl group is a 6-membered monocyclic heterocycloalkyl. The term "3 to 7-membered monocyclic cycloalkyl" refers to a monocyclic heterocycloalkyl group having from 3 to 7 ring atoms. The term "4 to 7-membered monocyclic cycloalkyl" refers to a monocyclic heterocycloalkyl group having from 4 to 7 ring atoms. The term "7 to 11-membered bicyclic heterocycloalkyl" refers to a bicyclic heterocycloalkyl group having from 7 to 11 ring atoms. Unless otherwise indicated, an heterocycloalkyl group is unsubstituted.

The term "heterocycloalkenyl," as used herein, refers to a heterocycloalkyl group, as defined above, wherein the heterocycloalkyl group contains from 4 to 10 ring atoms, and at least one endocyclic carbon-carbon or carbon-nitrogen double bond. A heterocycloalkenyl group can be joined via a ring carbon or ring nitrogen atom. In one embodiment, a heterocycloalkenyl group has from 4 to 7 ring atoms. In another embodiment, a heterocycloalkenyl group is monocyclic and has 5 or 6 ring atoms. In another embodiment, a heterocycloalkenyl group is bicyclic. A heterocycloalkenyl group can optionally substituted by one or more ring system substituents, wherein "ring system substituent" is as defined above. The nitrogen or sulfur atom of the heterocycloalkenyl can be optionally oxidized to the corresponding N-oxide, S-oxide or S,S-dioxide. Non-limiting examples of heterocycloalkenyl groups include 1,2,3,4- tetrahydropyridinyl, 1,2-dihydropyridinyl, 1,4-dihydropyridinyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, 1,4,5,6-tetrahydropyrimidinyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, 2-imidazolinyl, 2-pyrazolinyl, dihydroimidazolyl, dihydrooxazolyl, dihydrooxadiazolyl, dihydrothiazolyl, 3,4-dihydro-2H-pyranyl, dihydrofuranyl, fluoro-substituted dihydrofuranyl, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptenyl, dihydrothiophenyl, dihydrothiopyranyl, and the like and the like. A ring carbon atom of a heterocycloalkenyl group may be functionalized as a carbonyl group. In one embodiment, a heterocycloalkenyl group is a 5-membered heterocycloalkenyl. In another embodiment, a heterocycloalkenyl group is a 6-membered heterocycloalkenyl. The term "4 to 7-membered heterocycloalkenyl" refers to a heterocycloalkenyl group having from 4 to 7 ring atoms. Unless otherwise indicated, a heterocycloalkenyl group is unsubstituted.

The term "ring system substituent," as used herein, refers to a substituent group attached to an aromatic or non-aromatic ring system which, for example, replaces an available hydrogen on the ring system. Ring system substituents may be the same or different, each being independently selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, -alkylene-aryl, -arylene-alkyl, -alkylene-heteroaryl, -alkenylene-heteroaryl, -alkynylene-heteroaryl, -OH, hydroxyalkyl, haloalkyl, -O-alkyl, -O-haloalkyl, -alkylene-O-alkyl, -O-aryl, -O-alkylene-aryl, acyl, -C(O)-aryl, halo, $-NO_2$, -CN, $-SF_5$, -C(O)OH, -C(O)O-alkyl, -C(O)O-aryl, -C(O)O-alkylene-aryl, -S(O)-alkyl, $-S(O)_2$-alkyl, -S(O)-aryl, $-S(O)_2$-aryl, -S(O)-heteroaryl, $-S(O)_2$-heteroaryl, -S-alkyl, -S-aryl, -S-heteroaryl, -S-alkylene-aryl, -S-alkylene-heteroaryl, $-S(O)_2$-alkylene-aryl, $-S(O)_2$-alkylene-heteroaryl, $-Si(alkyl)_2$, $-Si(aryl)_2$, $-Si(heteroaryl)_2$, -Si(alkyl)(aryl), -Si(alkyl)(cycloalkyl), -Si(alkyl)(heteroaryl), cycloalkyl, heterocycloalkyl, -O-C(O)-alkyl, -O-C(O)-aryl, -O-C(O)-cycloalkyl, $-C(=N-CN)-NH_2$, $-C(=NH)-NH_2$, -C(=NH)-NH(alkyl), $-N(Y_1)(Y_2)$, -alkylene-$N(Y_1)(Y_2)$, $-C(O)N(Y_1)(Y_2)$ and $-S(O)_2N(Y_1)(Y_2)$, wherein Y_1 and Y_2 can be the same or different and are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, aryl, cycloalkyl, and –alkylene-aryl. "Ring system substituent" may also mean a single moiety which simultaneously replaces two available hydrogens on two adjacent carbon atoms (one H on each carbon) on a ring system. Examples of such moiety are methylenedioxy, ethylenedioxy, $-C(CH_3)_2-$ and the like which form moieties such as, for example:



The term "silylalkyl," as used herein, refers to an alkyl group as defined above, wherein one or more of the alkyl group's hydrogen atoms has been replaced with a $-Si(R^x)_3$ group, wherein each occurrence of R^x is independently C_1-C_6 alkyl, phenyl or a 3- to 6-membered cycloalkyl group. In one embodiment, a silylalkyl group has from 1 to 6 carbon atoms. In another embodiment, a silyl alkyl group contains a $-Si(CH_3)_3$ moiety. Non-limiting examples of silylalkyl groups include $-CH_2-Si(CH_3)_3$ and $-CH_2CH_2-Si(CH_3)_3$.

The term "substituted" means that one or more hydrogens on the designated atom is replaced with a selection from the indicated group, provided that the designated atom's

normal valency under the existing circumstances is not exceeded, and that the substitution results in a stable compound. Combinations of substituents and/or variables are permissible only if such combinations result in stable compounds. By "stable compound' or "stable structure" is meant a compound that is sufficiently robust to survive isolation to a useful degree of purity from a reaction mixture, and formulation into an efficacious therapeutic agent.

The term "in substantially purified form," as used herein, refers to the physical state of a compound after the compound is isolated from a synthetic process (*e.g.*, from a reaction mixture), a natural source, or a combination thereof. The term "in substantially purified form," also refers to the physical state of a compound after the compound is obtained from a purification process or processes described herein or well-known to the skilled artisan (*e.g.*, chromatography, recrystallization and the like), in sufficient purity to be characterizable by standard analytical techniques described herein or well-known to the skilled artisan.

It should also be noted that any carbon as well as heteroatom with unsatisfied valences in the text, schemes, examples and tables herein is assumed to have the sufficient number of hydrogen atom(s) to satisfy the valences.

When a functional group in a compound is termed "protected", this means that the group is in modified form to preclude undesired side reactions at the protected site when the compound is subjected to a reaction. Suitable protecting groups will be recognized by those with ordinary skill in the art as well as by reference to standard textbooks such as, for example, T. W. Greene *et al*, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1991), Wiley, New York.

When any substituent or variable (*e.g.*, alkyl, R^6, R^a, etc.) occurs more than one time in any constituent or in Formula (I), its definition on each occurrence is independent of its definition at every other occurrence, unless otherwise indicated.

As used herein, the term "composition" is intended to encompass a product comprising the specified ingredients in the specified amounts, as well as any product which results, directly or indirectly, from combination of the specified ingredients in the specified amounts.

Prodrugs and solvates of the compounds of the invention are also contemplated herein. A discussion of prodrugs is provided in T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in *Bioreversible Carriers in Drug Design,* (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical

Association and Pergamon Press. The term "prodrug" means a compound (*e.g.*, a drug precursor) that is transformed *in vivo* to provide a Fused Tricyclic Silyl Compound or a pharmaceutically acceptable salt or solvate of the compound. The transformation may occur by various mechanisms (*e.g.*, by metabolic or chemical processes), such as, for example, through hydrolysis in blood.

For example, if a Fused Tricyclic Silyl Compound or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the compound contains a carboxylic acid functional group, a prodrug can comprise an ester formed by the replacement of the hydrogen atom of the acid group with a group such as, for example, (C_1–C_8)alkyl, (C_2-C_{12})alkanoyloxymethyl, 1-(alkanoyloxy)ethyl having from 4 to 9 carbon atoms, 1-methyl-1-(alkanoyloxy)-ethyl having from 5 to 10 carbon atoms, alkoxycarbonyloxymethyl having from 3 to 6 carbon atoms, 1-(alkoxycarbonyloxy)ethyl having from 4 to 7 carbon atoms, 1-methyl-1-(alkoxycarbonyloxy)ethyl having from 5 to 8 carbon atoms, N-(alkoxycarbonyl)aminomethyl having from 3 to 9 carbon atoms, 1-(N-(alkoxycarbonyl)amino)ethyl having from 4 to 10 carbon atoms, 3-phthalidyl, 4-crotonolactonyl, gamma-butyrolacton-4-yl, di-N,N-(C_1-C_2)alkylamino(C_2-C_3)alkyl (such as β-dimethylaminoethyl), carbamoyl-(C_1-C_2)alkyl, N,N-di (C_1-C_2)alkylcarbamoyl-(C_1-C_2)alkyl and piperidino-, pyrrolidino- or morpholino(C_2-C_3)alkyl, and the like.

Similarly, if a Fused Tricyclic Silyl Compound contains an alcohol functional group, a prodrug can be formed by the replacement of the hydrogen atom of the alcohol group with a group such as, for example, (C_1-C_6)alkanoyloxymethyl, 1-((C_1-C_6)alkanoyloxy)ethyl, 1-methyl-1-((C_1-C_6)alkanoyloxy)ethyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonyloxymethyl, N-(C_1-C_6)alkoxycarbonylaminomethyl, succinoyl, (C_1-C_6)alkanoyl, α-amino(C_1-C_4)alkyl, α-amino(C_1-C_4)alkylene-aryl, arylacyl and α-aminoacyl, or α-aminoacyl-α-aminoacyl, where each α-aminoacyl group is independently selected from the naturally occurring L-amino acids, -P(O)(OH)$_2$, -P(O)(O(C_1-C_6)alkyl)$_2$ or glycosyl (the radical resulting from the removal of a hydroxyl group of the hemiacetal form of a carbohydrate), and the like.

If a Fused Tricyclic Silyl Compound incorporates an amine functional group, a prodrug can be formed by the replacement of a hydrogen atom in the amine group with a group such as, for example, R-carbonyl-, RO-carbonyl-, NRR'-carbonyl- wherein R and R' are each independently (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_7) cycloalkyl, benzyl, a natural α-aminoacyl, —C(OH)C(O)OY^1 wherein Y^1 is H, (C_1-C_6)alkyl or benzyl,

—$C(OY^2)Y^3$ wherein Y^2 is (C_1-C_4) alkyl and Y^3 is (C_1-C_6)alkyl; carboxy (C_1-C_6)alkyl; amino(C_1-C_4)alkyl or mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylaminoalkyl; $-C(Y^4)Y^5$ wherein Y^4 is H or methyl and Y^5 is mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino morpholino; piperidin-1-yl or pyrrolidin-1-yl, and the like.

Pharmaceutically acceptable esters of the present compounds include the following groups: (1) carboxylic acid esters obtained by esterification of the hydroxy group of a hydroxyl compound, in which the non-carbonyl moiety of the carboxylic acid portion of the ester grouping is selected from straight or branched chain alkyl (*e.g.*, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, t-butyl, sec-butyl or n-butyl), alkoxyalkyl (*e.g.*, methoxymethyl), aralkyl (*e.g.*, benzyl), aryloxyalkyl (for example, phenoxymethyl), aryl (*e.g.*, phenyl optionally substituted with, for example, halogen, C_{1-4}alkyl, -O-(C_{1-4}alkyl) or amino); (2) sulfonate esters, such as alkyl- or aralkylsulfonyl (for example, methanesulfonyl); (3) amino acid esters (*e.g.*, L-valyl or L-isoleucyl); (4) phosphonate esters and (5) mono-, di- or triphosphate esters. The phosphate esters may be further esterified by, for example, a C_{1-20} alcohol or reactive derivative thereof, or by a 2,3-di (C_{6-24})acyl glycerol.

One or more compounds of the invention may exist in unsolvated as well as solvated forms with pharmaceutically acceptable solvents such as water, ethanol, and the like, and it is intended that the invention embrace both solvated and unsolvated forms. "Solvate" means a physical association of a compound of this invention with one or more solvent molecules. This physical association involves varying degrees of ionic and covalent bonding, including hydrogen bonding. In certain instances the solvate will be capable of isolation, for example when one or more solvent molecules are incorporated in the crystal lattice of the crystalline solid. "Solvate" encompasses both solution-phase and isolatable solvates. Non-limiting examples of solvates include ethanolates, methanolates, and the like. A "hydrate" is a solvate wherein the solvent molecule is water.

One or more compounds of the invention may optionally be converted to a solvate. Preparation of solvates is generally known. Thus, for example, M. Caira *et al*, *J. Pharmaceutical Sci.*, 93(3), 601-611 (2004) describe the preparation of the solvates of the antifungal fluconazole in ethyl acetate as well as from water. Similar preparations of solvates, hemisolvate, hydrates and the like are described by E. C. van Tonder *et al*, *AAPS PharmSciTechours.* , 5(1), article 12 (2004); and A. L. Bingham *et al*, *Chem. Commun.*, 603-604 (2001). A typical, non-limiting, process involves dissolving the inventive compound in desired amounts of the desired solvent (organic or water or mixtures thereof)

at a higher than room temperature, and cooling the solution at a rate sufficient to form crystals which are then isolated by standard methods. Analytical techniques such as, for example IR spectroscopy, show the presence of the solvent (or water) in the crystals as a solvate (or hydrate).

The Fused Tricyclic Silyl Compounds can form salts which are also within the scope of this invention. Reference to a Fused Tricyclic Silyl Compound herein is understood to include reference to salts thereof, unless otherwise indicated. The term "salt(s)", as employed herein, denotes acidic salts formed with inorganic and/or organic acids, as well as basic salts formed with inorganic and/or organic bases. In addition, when a Fused Tricyclic Silyl Compound contains both a basic moiety, such as, but not limited to a pyridine or imidazole, and an acidic moiety, such as, but not limited to a carboxylic acid, zwitterions ("inner salts") may be formed and are included within the term "salt(s)" as used herein. In one embodiment, the salt is a pharmaceutically acceptable (*i.e.*, non-toxic, physiologically acceptable) salt. In another embodiment, the salt is other than a pharmaceutically acceptable salt. Salts of the Compounds of Formula (I) may be formed, for example, by reacting a Fused Tricyclic Silyl Compound with an amount of acid or base, such as an equivalent amount, in a medium such as one in which the salt precipitates or in an aqueous medium followed by lyophilization.

Exemplary acid addition salts include acetates, ascorbates, benzoates, benzenesulfonates, bisulfates, borates, butyrates, citrates, camphorates, camphorsulfonates, fumarates, hydrochlorides, hydrobromides, hydroiodides, lactates, maleates, methanesulfonates ("mesylates"), naphthalenesulfonates, nitrates, oxalates, phosphates, propionates, salicylates, succinates, sulfates, tartarates, thiocyanates, toluenesulfonates (also known as tosylates) and the like. In one embodiment, a compound of formula (I) is present as its dihydrochloride salt. In another embodiment, a compound of formula (I) is present as its dimesylate salt. Additionally, acids which are generally considered suitable for the formation of pharmaceutically useful salts from basic pharmaceutical compounds are discussed, for example, by P. Stahl *et al*, Camille G. (eds.) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.* (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge *et al, Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson *et al, The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; and in *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. on their website). These disclosures are incorporated herein by reference thereto.

Exemplary basic salts include ammonium salts, alkali metal salts such as sodium, lithium, and potassium salts, alkaline earth metal salts such as calcium and magnesium salts, salts with organic bases (for example, organic amines) such as dicyclohexylamine, t-butyl amine, choline, and salts with amino acids such as arginine, lysine and the like. Basic nitrogen-containing groups may be quarternized with agents such as lower alkyl halides (*e.g.*, methyl, ethyl, and butyl chlorides, bromides and iodides), dialkyl sulfates (*e.g.*, dimethyl, diethyl, and dibutyl sulfates), long chain halides (*e.g.*, decyl, lauryl, and stearyl chlorides, bromides and iodides), aralkyl halides (*e.g.*, benzyl and phenethyl bromides), and others.

All such acid salts and base salts are intended to be pharmaceutically acceptable salts within the scope of the invention and all acid and base salts are considered equivalent to the free forms of the corresponding compounds for purposes of the invention.

Diastereomeric mixtures can be separated into their individual diastereomers on the basis of their physical chemical differences by methods well-known to those skilled in the art, such as, for example, by chromatography and/or fractional crystallization. Enantiomers can be separated by converting the enantiomeric mixture into a diastereomeric mixture by reaction with an appropriate optically active compound (*e.g.*, chiral auxiliary such as a chiral alcohol or Mosher's acid chloride), separating the diastereomers and converting (*e.g.*, hydrolyzing) the individual diastereomers to the corresponding pure enantiomers. Sterochemically pure compounds may also be prepared by using chiral starting materials or by employing salt resolution techniques. Also, some of the Fused Tricyclic Silyl Compounds may be atropisomers (*e.g.*, substituted biaryls) and are considered as part of this invention. Enantiomers can also be directly separated using chiral chromatographic techniques.

It is also possible that the Fused Tricyclic Silyl Compounds may exist in different tautomeric forms, and all such forms are embraced within the scope of the invention. For example, all keto-enol and imine-enamine forms of the compounds are included in the invention.

All stereoisomers (for example, geometric isomers, optical isomers and the like) of the present compounds (including those of the salts, solvates, hydrates, esters and prodrugs of the compounds as well as the salts, solvates and esters of the prodrugs), such as those which may exist due to asymmetric carbons on various substituents, including enantiomeric forms (which may exist even in the absence of asymmetric carbons), rotameric forms,

atropisomers, and diastereomeric forms, are contemplated within the scope of this invention. If a Fused Tricyclic Silyl Compound incorporates a double bond or a fused ring, both the cis- and trans-forms, as well as mixtures, are embraced within the scope of the invention.

Individual stereoisomers of the compounds of the invention may, for example, be substantially free of other isomers, or may be admixed, for example, as racemates or with all other, or other selected, stereoisomers. The chiral centers of the present invention can have the S or R configuration as defined by the *IUPAC* 1974 Recommendations. The use of the terms "salt", "solvate", "ester", "prodrug" and the like, is intended to apply equally to the salt, solvate, ester and prodrug of enantiomers, stereoisomers, rotamers, tautomers, positional isomers, racemates or prodrugs of the inventive compounds.

In the Compounds of Formula (I), the atoms may exhibit their natural isotopic abundances, or one or more of the atoms may be artificially enriched in a particular isotope having the same atomic number, but an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number predominantly found in nature. The present invention is meant to include all suitable isotopic variations of the compounds of generic Formula I. For example, different isotopic forms of hydrogen (H) include protium (^{1}H) and deuterium (^{2}H). Protium is the predominant hydrogen isotope found in nature. Enriching for deuterium may afford certain therapeutic advantages, such as increasing *in vivo* half-life or reducing dosage requirements, or may provide a compound useful as a standard for characterization of biological samples. Isotopically-enriched Compounds of Formula (I) can be prepared without undue experimentation by conventional techniques well known to those skilled in the art or by processes analogous to those described in the Schemes and Examples herein using appropriate isotopically-enriched reagents and/or intermediates. In one embodiment, a Compound of Formula (I) has one or more of its hydrogen atoms replaced with deuterium.

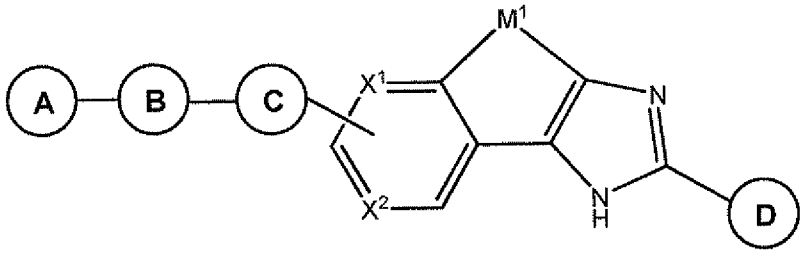
Polymorphic forms of the Fused Tricyclic Silyl Compounds, and of the salts, solvates, hydrates, esters and prodrugs of the Fused Tricyclic Silyl Compounds, are intended to be included in the present invention.

The following abbreviations are used below and have the following meanings: Ac is acyl; AcOH is acetic acid; BF_3•OEt_2 is boron trifluoride etherate; BOC or Boc is *tert*-butyloxycarbonyl; Boc_2O is Boc anhydride; Boc-Pro-OH is Boc protected proline; L-Boc-Val-OH is Boc protected L-valine; n-BuLi is n-butyllithium; dba is dibenzylideneacetone; DCM is dichloromethane; DIPEA is diisopropylethylamine; DME is dimethoxyethane;

DMF is *N,N*-dimethylformamide; dppf is diphenylphosphinoferrocene; DMSO is dimethylsulfoxide; EtOAc is ethyl acetate; Et_2O is diethyl ether; Et_3N is triethylamine; HATU is O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate; $Hg(OAc)_2$ is mercuric acetate; HPLC is high performance liquid chromatography; HRMS is high resolution mass spectrometry; KOAc is potassium acetate; Lawesson's Reagent is 2,4-Bis(4-methoxyphenyl)-1,3-dithiadiphosphetane-2,4-disulfide; LCMS is liquid chromatography/mass spectrometry; LRMS is low resolution mass spectrometry; mCPBA is m-chloroperbenzoic acid; MeOH is methanol; MTBE is *tert*-butylmethyl ether; NBS is N-bromosuccinimide; NH_4OAc is ammonium acetate; $Pd(PPh_3)_4$ is tetrakis(triphenylphosphine) palladium(0); $PdCl_2(dppf)_2$ is [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloro palladium(II); $PdCl_2(dppf)_2 \cdot CH_2Cl_2$ is [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene] dichloro palladium(II) complex with dichloromethane; $pinacol_2B_2$ is bis(pinacolato)diboron; PPTS is pyridinium p-toluene sulfonate; RPLC is reverse-phase liquid chromatography; SEM-Cl is 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl chloride; TBAF is tetrabutylammonium fluoride; TBAI is tetrabutylammonium iodide; TBDMSCl is *tert*-butyldimethylsilyl chloride; TFA is trifluoroacetic acid; THF is tetrahydrofuran; TLC is thin-layer chromatography; XPhos is 2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl; and Z-Pro-OH is *N*-Benzyloxycarbonyl-L-proline.

The Compounds of Formula (I)

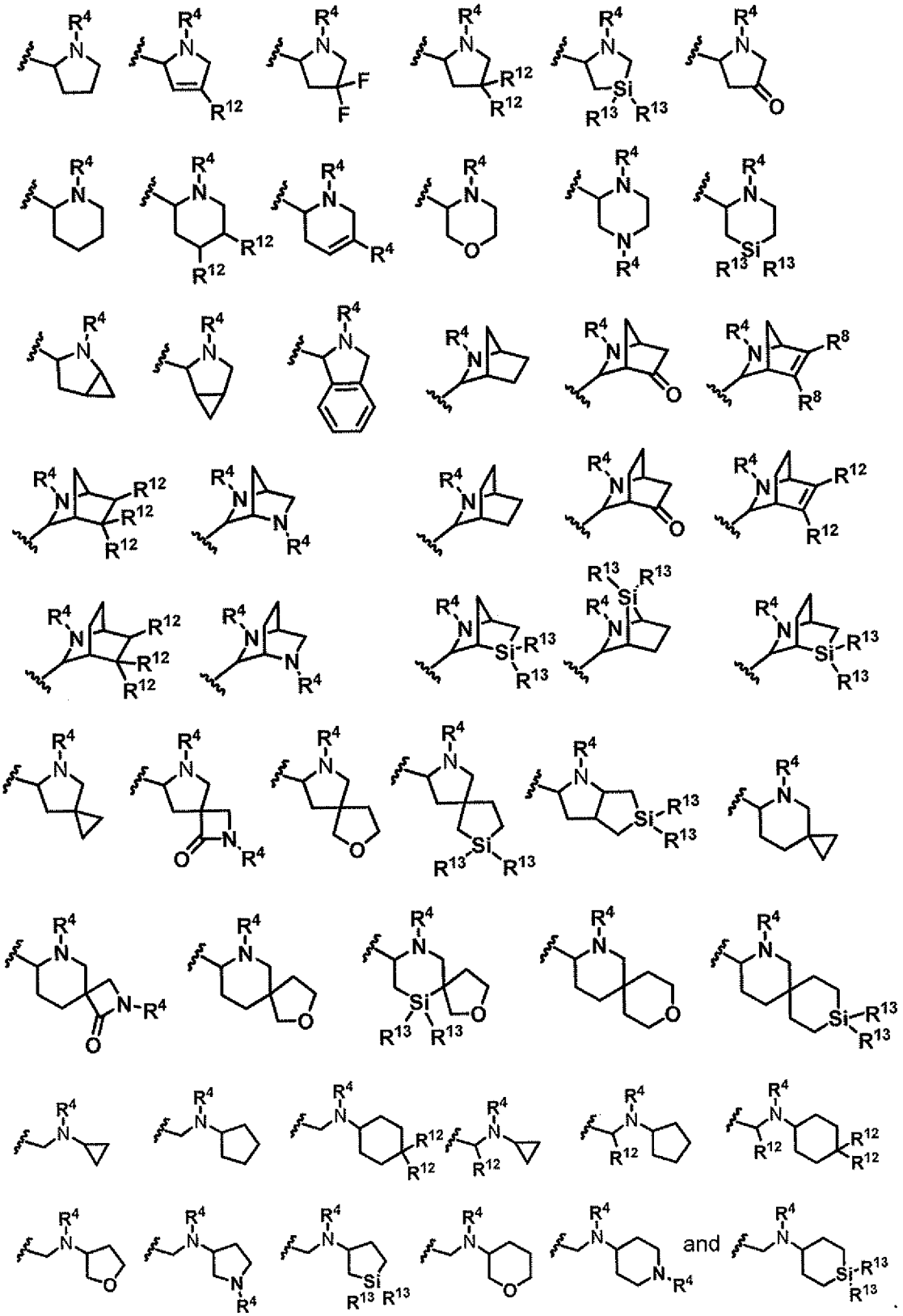
The present invention provides Fused Tricyclic Silyl Compounds of Formula (I):



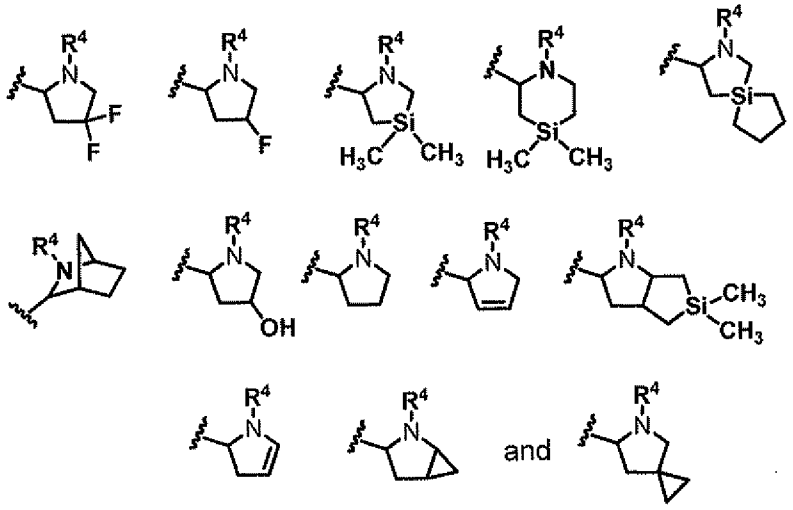
(I)

and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein A, B, C, D, M^1, X^1 and X^2 are defined above for the Compounds of Formula (I).

In one embodiment, for the Compounds of Formula (I), A is selected from:

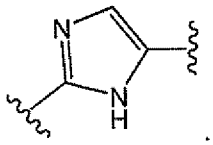


In another embodiment, for the Compounds of Formula (I), A is selected from:



In one embodiment, for the Compounds of Formula (I), B is a 5-membered monocyclic heteroarylene.

In another embodiment, for the Compounds of Formula (I), B is:



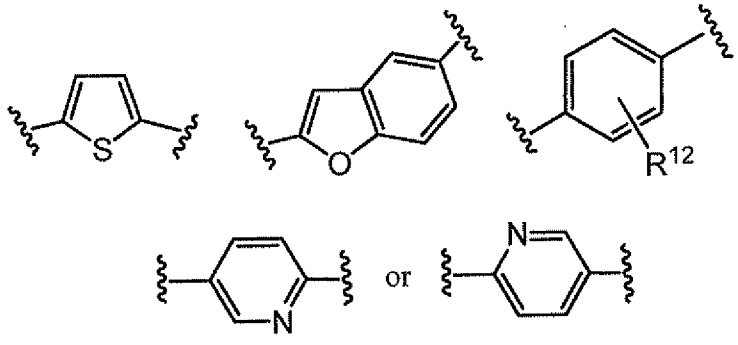
In another embodiment, for the Compounds of Formula (I), C is a monocyclic heteroarylene.

In still another embodiment, for the Compounds of Formula (I), C is a 6-membered monocyclic heteroarylene.

In another embodiment, for the Compounds of Formula (I), C is a 5-membered monocyclic heteroarylene.

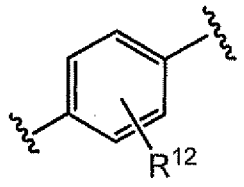
In another embodiment, for the Compounds of Formula (I), C is a bicyclic heteroarylene.

In yet another embodiment, for the Compounds of Formula (I), C is



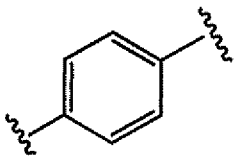
, wherein R^{12} is a single ring substituent selected from halo, 3- to 7-membered cycloalkyl, 5- or 6-membered heteroaryl, -O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 hydroxyalkyl) and -O-(C_1-C_6 alkylene)-OC(O)-(C_1-C_6 alkyl).

In a further embodiment, for the Compounds of Formula (I), C is:

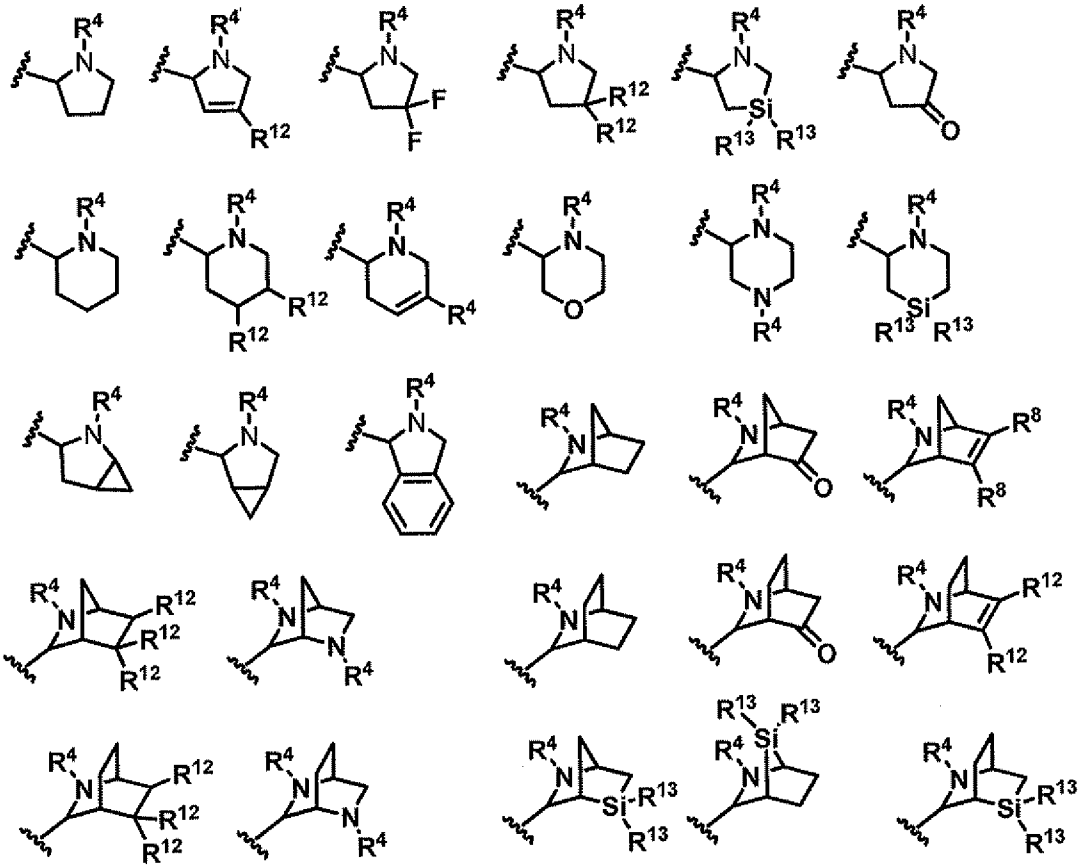


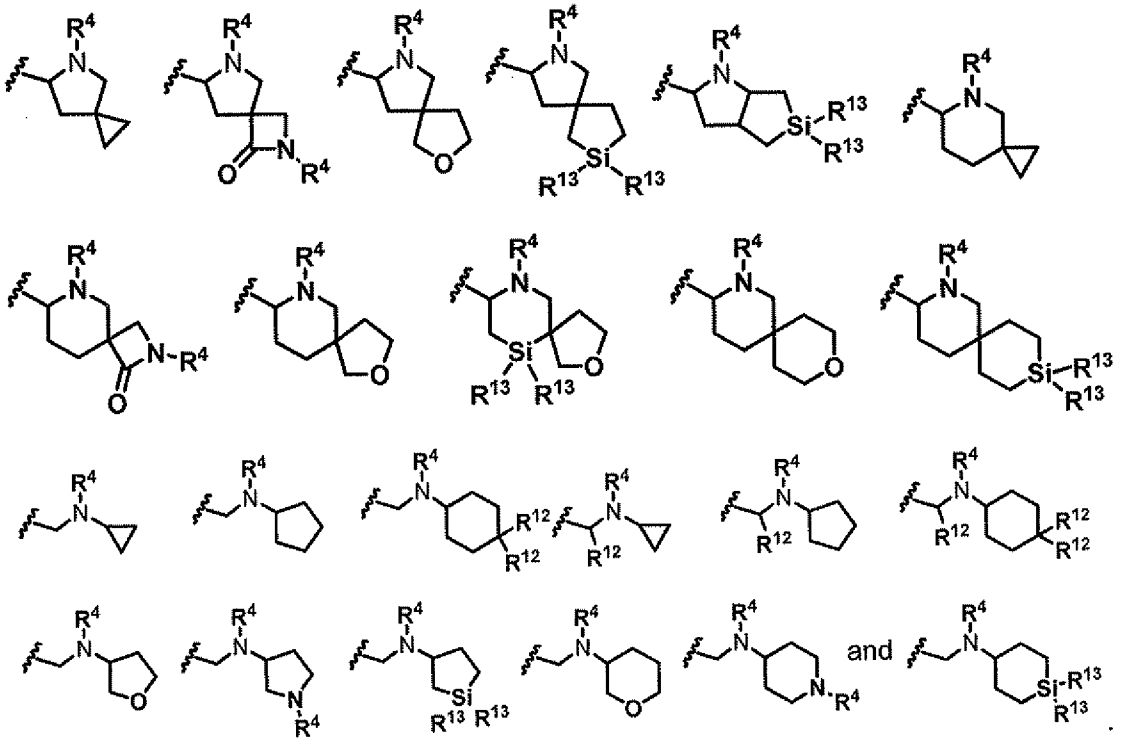
wherein R^{12} is an optional ring substituent selected from F, $-OCH_3$, pyridyl, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2OC(O)CH_3$, cyclopropyl and thiophenyl.

In another embodiment, for the Compounds of Formula (I), C is:

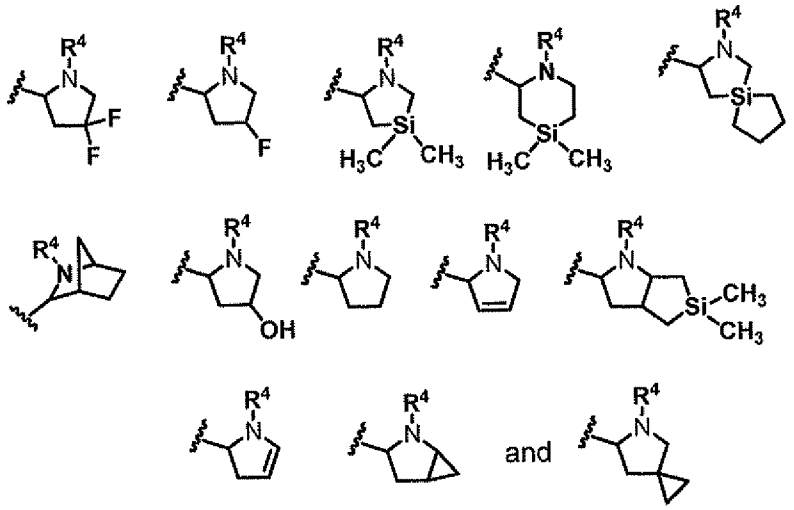


In one embodiment, for the Compounds of Formula (I), D is selected from:

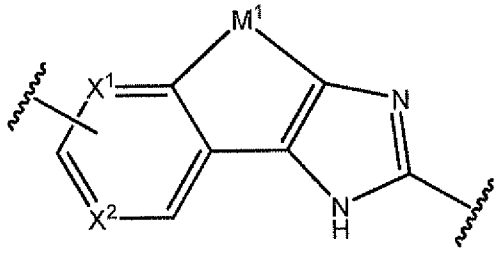




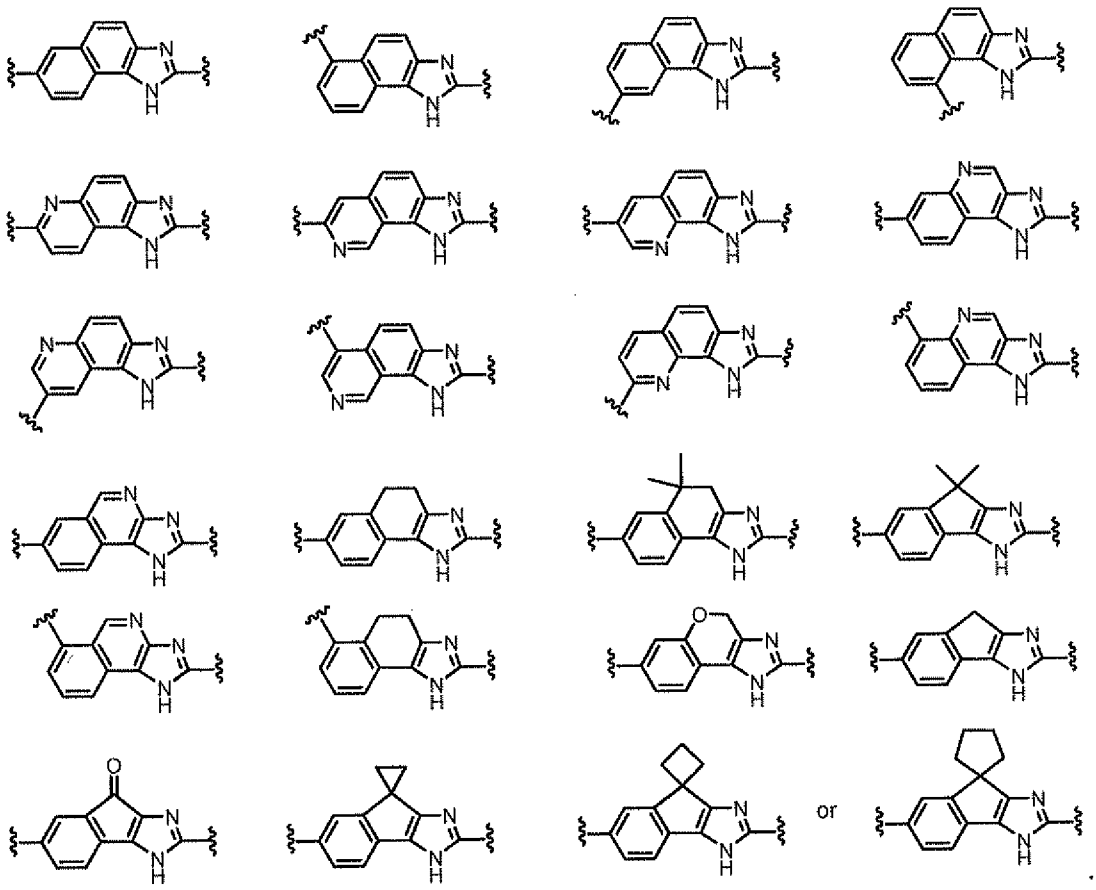
In another embodiment, for the Compounds of Formula (I), D is selected from:



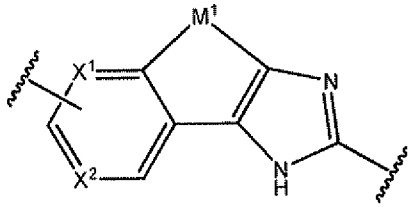
In one embodiment, for the Compounds of Formula (I), the group:



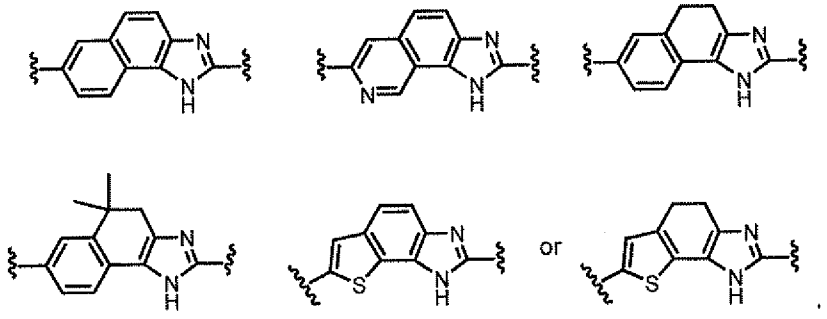
has the structure:



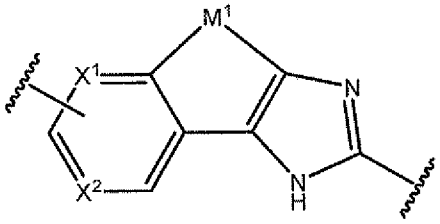
In another embodiment, for the Compounds of Formula (I), the group:



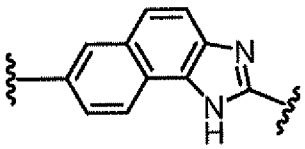
has the structure:



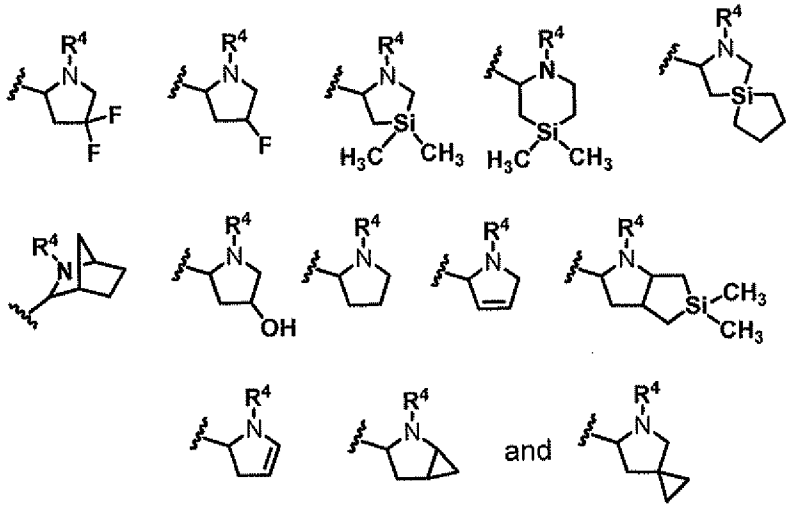
In another embodiment, for the Compounds of Formula (I), the group:



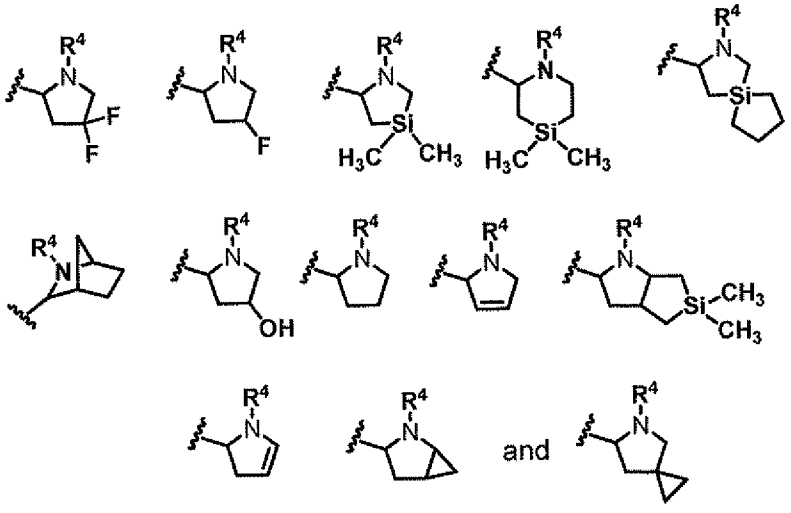
has the structure:



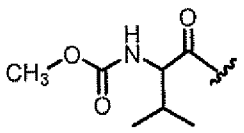
In one embodiment, for the Compounds of Formula (I), A and D are each independently selected from:



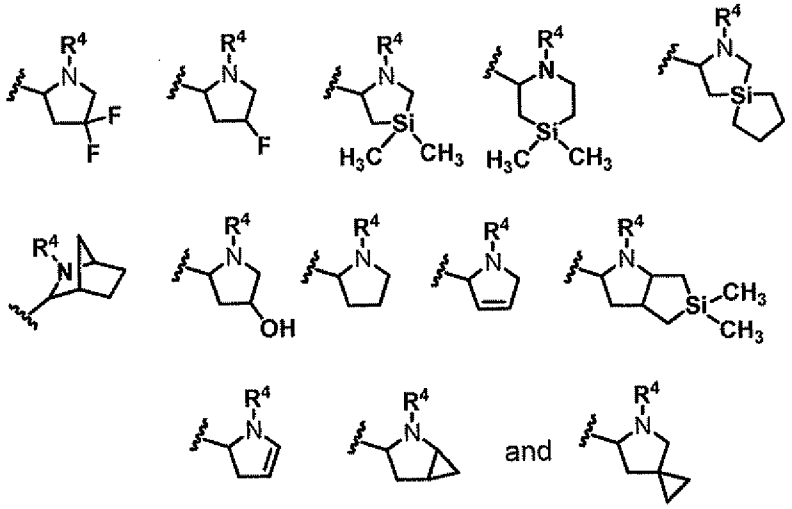
In a further embodiment, for the Compounds of Formula (I), A and D are each selected from:



and each occurrence of R^4 is



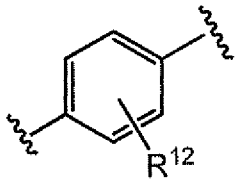
In one embodiment, for the Compounds of Formula (I), A and D are each independently selected from:



;

B is a 5-membered monocyclic heteroarylene;

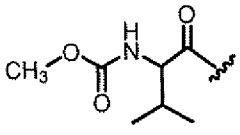
C is:



,

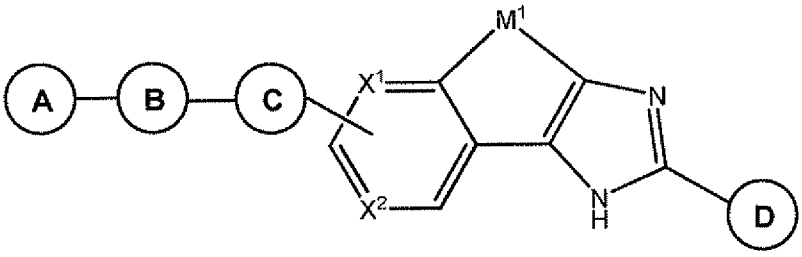
wherein R^{12} is an optional ring substituent selected from F, $-OCH_3$, pyridyl, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2OC(O)CH_3$, cyclopropyl and thiophenyl; and

each occurrence of R^4 is



.

In one embodiment, the Compounds of Formula (I) have the formula (Ia):



(Ia)

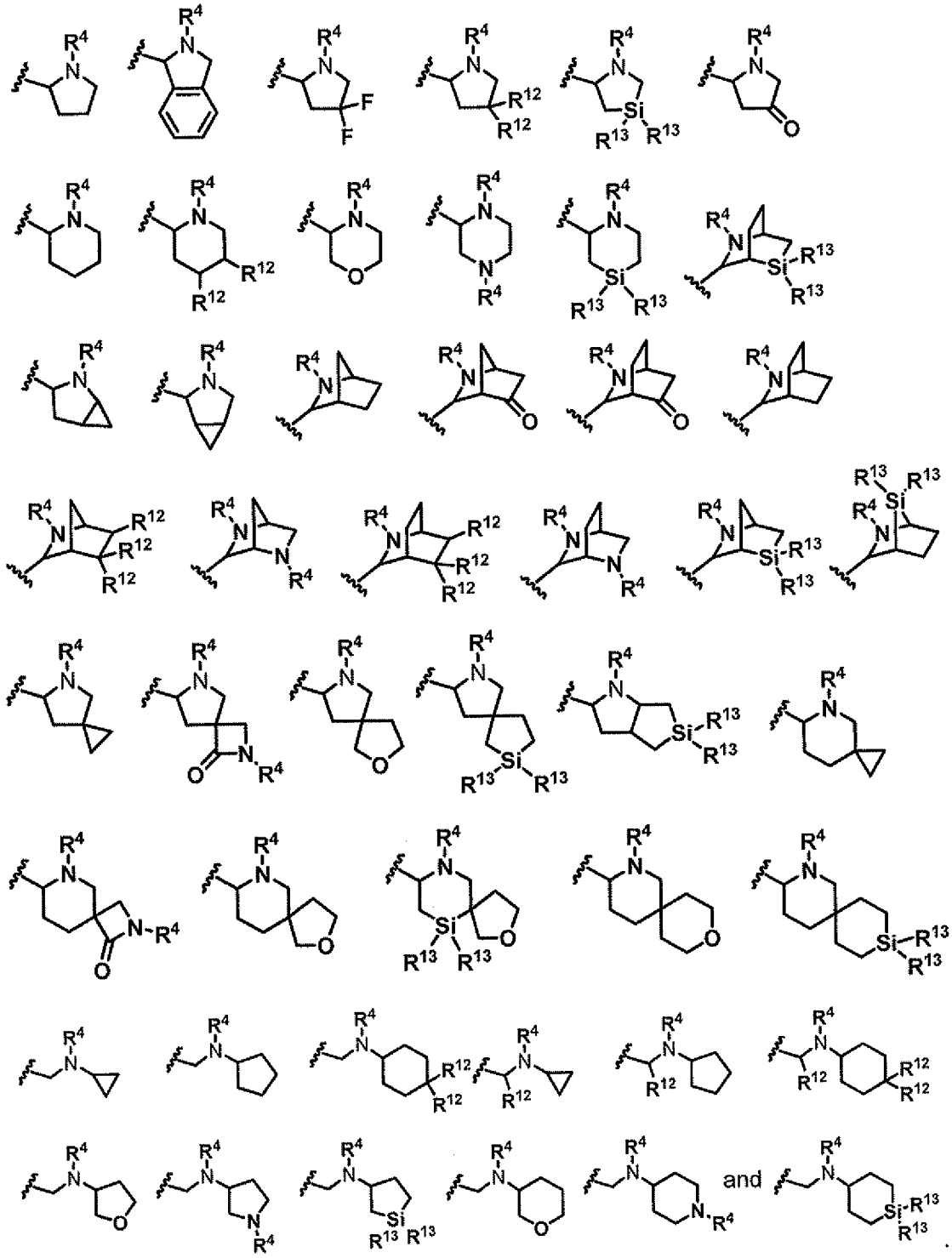
and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

A is –alkylene-N(R^7)(R^{11}), –alkylene-N(R^{16})(R^{11}), 4 to 7- membered monocyclic heterocycloalkyl, 7 to 11- membered bicyclic heterocycloalkyl or R^{15}, wherein said 4 to 7-membered monocyclic heterocycloalkyl group, said 7 to 11- membered bicyclic heterocycloalkyl group or said R^{15} group can be optionally fused to a 3 to 7-membered cycloalkyl group, a 4 to 7-membered heterocycloalkyl group or an aryl group; and wherein said 4 to 7- membered monocyclic heterocycloalkyl group, said 7 to 11- membered bicyclic heterocycloalkyl group or R^{15}group can be optionally and independently substituted on one or more ring nitrogen atoms with R^4, and on one or more ring carbon atoms with R^{12}, such that two R^{12} groups on the same ring carbon atom, together with the carbon atom to which they are attached, can join to form a spirocyclic 3 to 7-membered cycloalkyl group or a spirocyclic 4 to 7-membered heterocycloalkyl group;

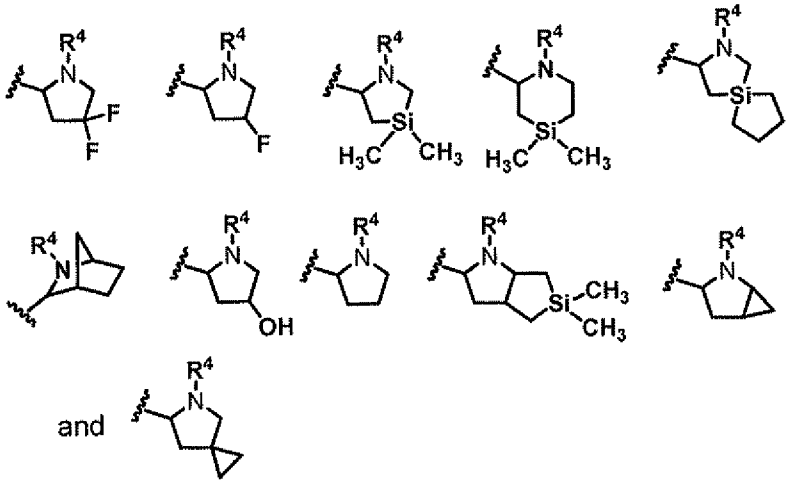
D is –alkylene-N(R^7)(R^{11}), –alkylene-N(R^{16})(R^{11}), 4 to 7- membered monocyclic heterocycloalkyl, 7 to 11- membered bicyclic heterocycloalkyl or R^{15}, wherein said 4 to 7-membered monocyclic heterocycloalkyl group, said 7 to 11- membered bicyclic heterocycloalkyl group or said R^{15} group can be optionally fused to a 3 to 7-membered cycloalkyl group, a 4 to 7-membered heterocycloalkyl group or an aryl group; and wherein said 4 to 7- membered monocyclic heterocycloalkyl group, said 7 to 11- membered bicyclic heterocycloalkyl group or R^{15}group can be optionally and independently substituted on one or more ring nitrogen atoms with R^4, and on one or more ring carbon atoms with R^{12}, such that two R^{12} groups on the same ring carbon atom, together with the carbon atom to which they are attached, can join to form a spirocyclic 3 to 7-membered cycloalkyl group or a spirocyclic 4 to 7-membered heterocycloalkyl group; and

C, M^1, X^1 and X^2 are defined above for the Compounds of Formula (I).

In one embodiment, for the Compounds of Formula (Ia), A is selected from:



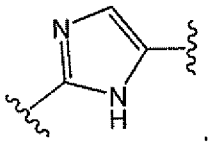
In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ia), A is selected from:



In one embodiment, for the Compounds of Formula (Ia), B is a 5-membered monocyclic heteroarylene group containing at least one nitrogen atom, wherein said 5-membered monocyclic heteroarylene group can be optionally fused to a benzene, pyridine or pyrimidine ring, and wherein said 5-membered monocyclic heteroarylene group or its fused counterpart, can be optionally and independently substituted on one or more ring nitrogen atoms with R^6 and on one or more ring carbon atoms with R^{12}.

In one embodiment, for the Compounds of Formula (Ia), B is a 5-membered monocyclic heteroarylene.

In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ia), B is:



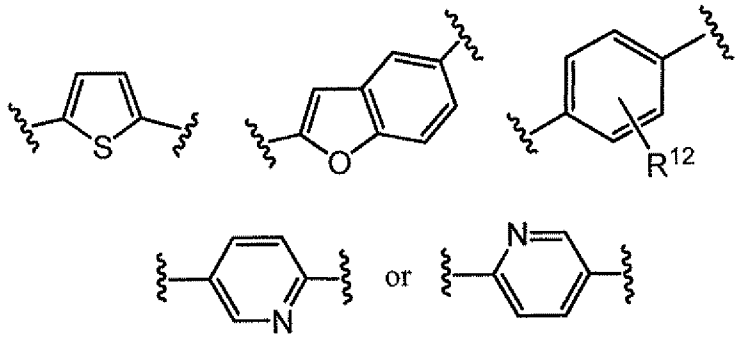
In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ia), C is a monocyclic heteroarylene.

In still another embodiment, for the Compounds of Formula (Ia), C is a 6-membered monocyclic heteroarylene.

In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ia), C is a 5-membered monocyclic heteroarylene.

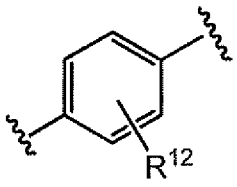
In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ia), C is a bicyclic heteroarylene.

In yet another embodiment, for the Compounds of Formula (Ia), C is



, wherein R^{12} is an optional ring substituent selected from halo, 3- to 7-membered cycloalkyl, 5- or 6-membered heteroaryl, -O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 hydroxyalkyl) and -O-(C_1-C_6 alkylene)-OC(O)-(C_1-C_6 alkyl).

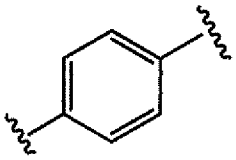
In a further embodiment, for the Compounds of Formula (Ia), C is:



,

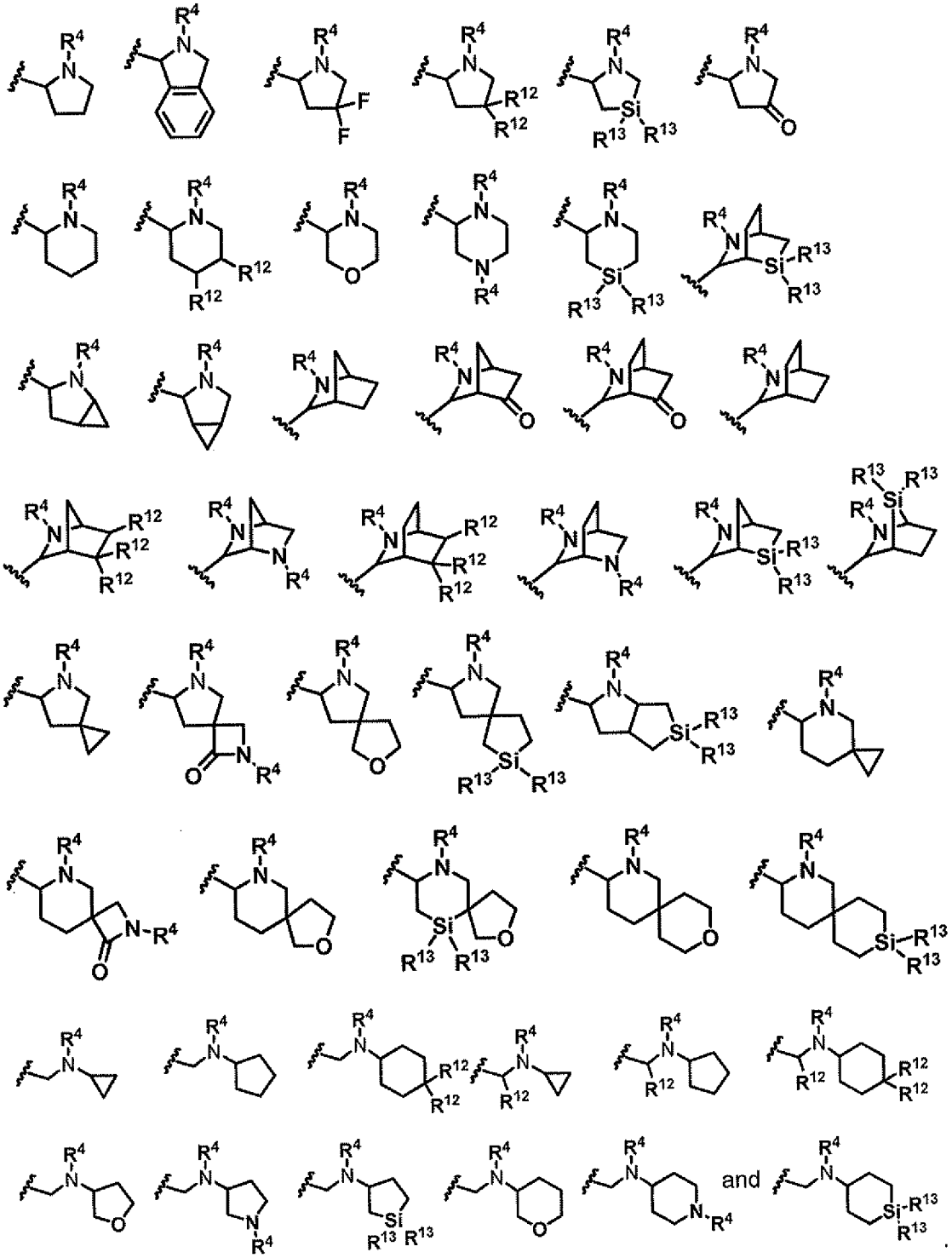
wherein R^{12} is an optional ring substituent selected from F, -OCH_3, pyridyl, -OCH_2CH_2OH, -$OCH_2CH_2OC(O)CH_3$, cyclopropyl and thiophenyl.

In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ia), C is:

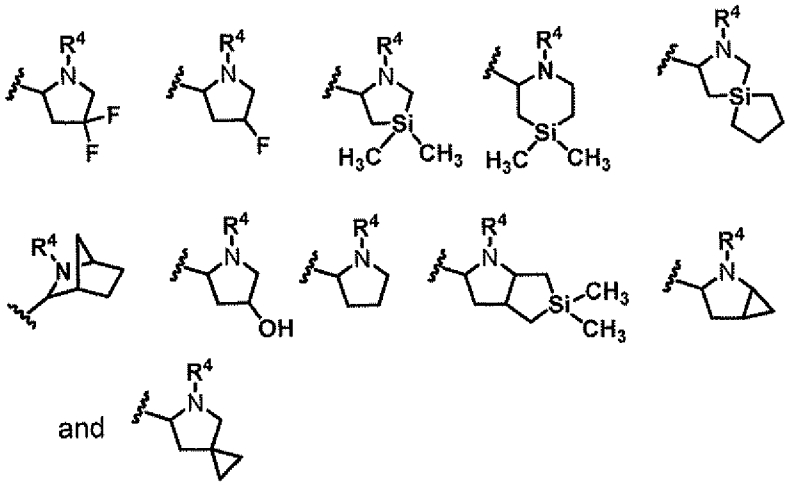


.

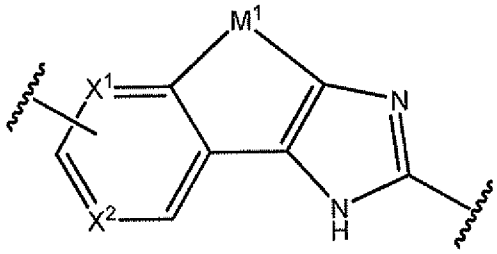
In one embodiment, for the Compounds of Formula (Ia), D is selected from:



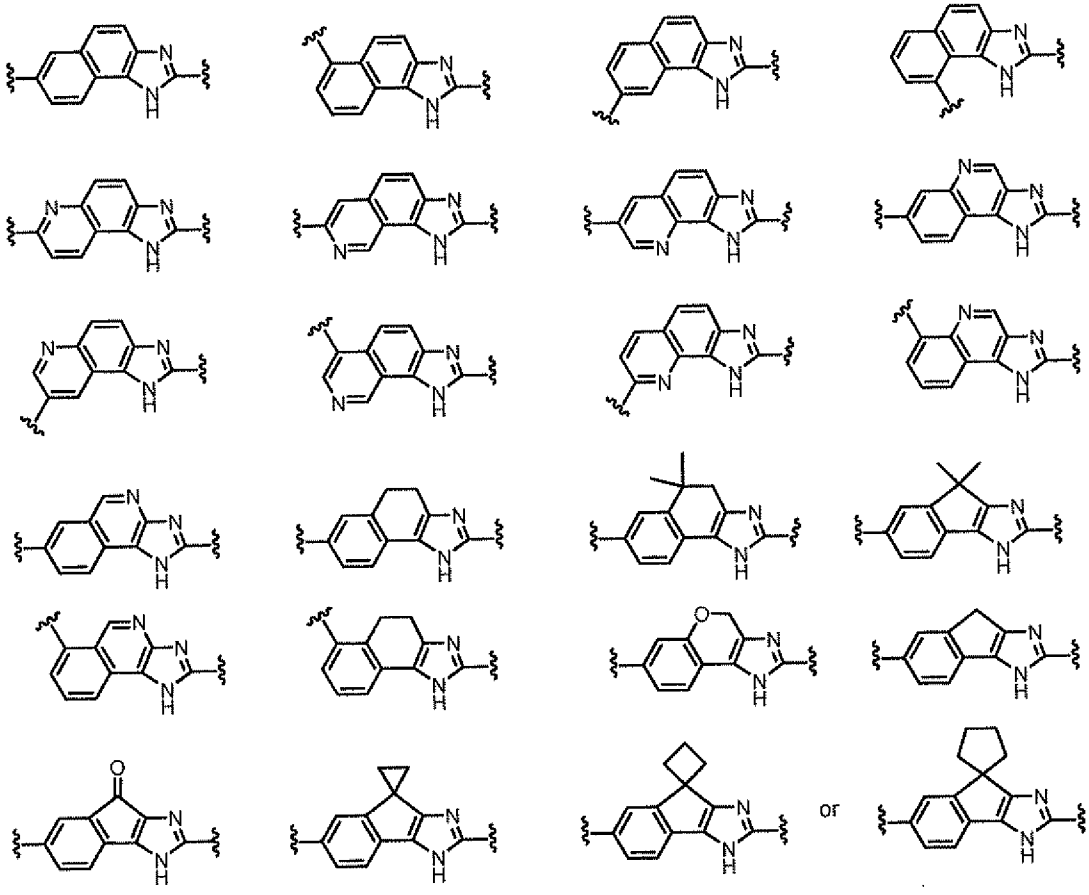
In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ia), D is selected from:



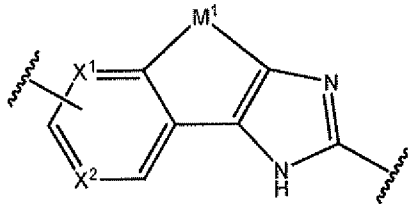
In one embodiment, for the Compounds of Formula (Ia), the group:



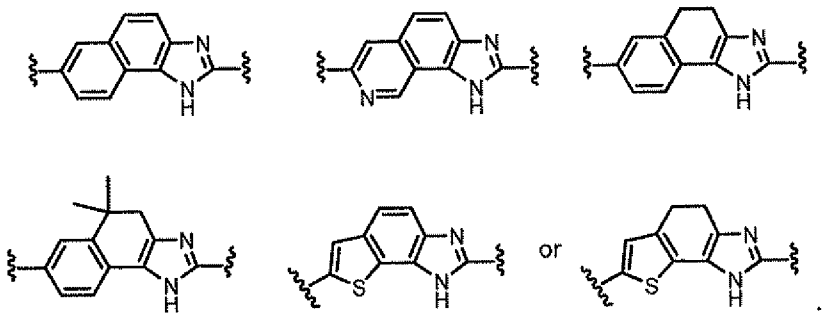
has the structure:



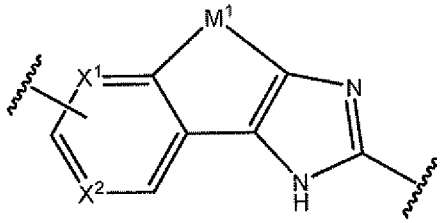
In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ia), the group:



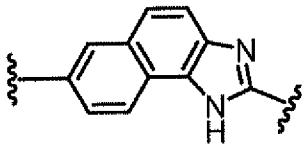
has the structure:



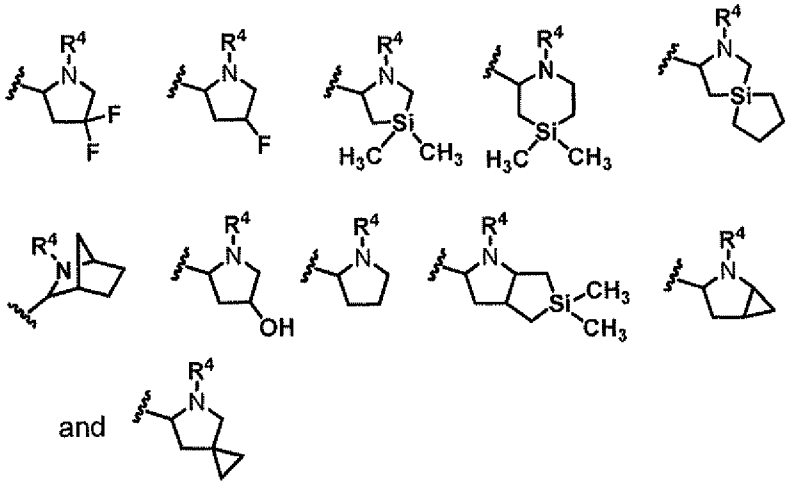
In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ia), the group:



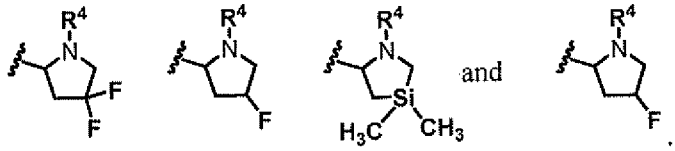
has the structure:



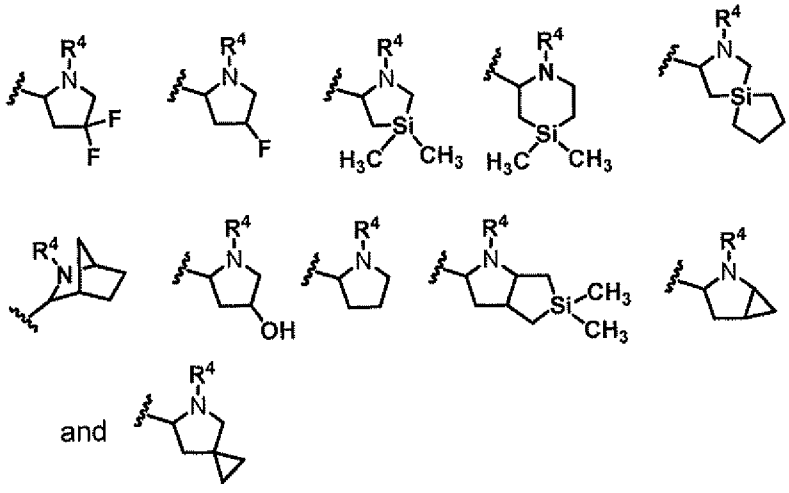
In one embodiment, for the Compounds of Formula (Ia), A and D are each independently selected from:



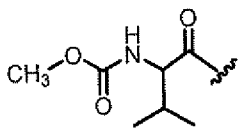
In a further embodiment, for the Compounds of Formula (Ia), A and D are each independently selected from:



In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ia), A and D are each selected from:



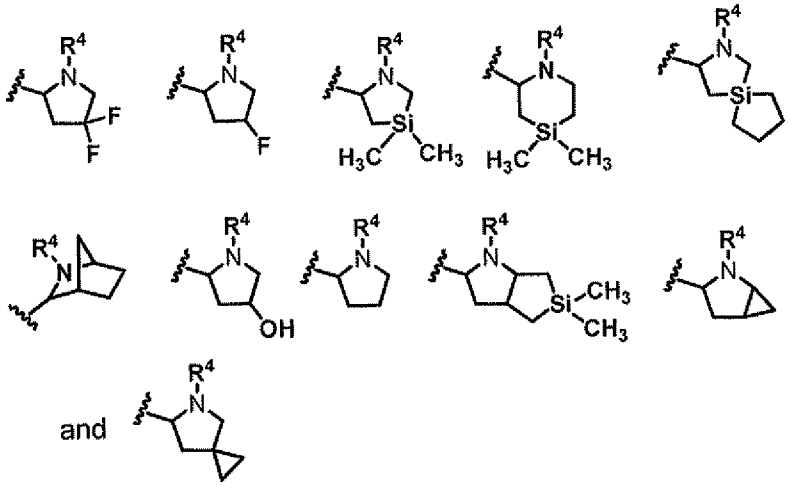
and each occurrence of R^4 is



In one embodiment, for the Compound of Formula (Ia), A and D are each independently a 4 to 7- membered monocyclic heterocycloalkyl, 7 to 11- membered bicyclic

heterocycloalkyl or R^{15}, wherein said 4 to 7- membered monocyclic heterocycloalkyl group or said R^{15} group can be optionally fused to a 3 to 7-membered cycloalkyl group, a 4 to 7-membered heterocycloalkyl group or an aryl group; and wherein said 4 to 7- membered monocyclic heterocycloalkyl group can be optionally and independently substituted on one or more ring nitrogen atoms with R^4, and on one or more ring carbon atoms with R^{12}, such that two R^{12} groups on the same ring carbon atom, together with the carbon atom to which they are attached, can join to form a spirocyclic 3 to 7-membered cycloalkyl group, or a spirocyclic 4 to 7-membered heterocycloalkyl group; wherein at least one of A and D is R^{15}.

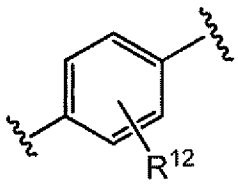
In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ia), A and D are each independently selected from:



;

B is a 5-membered monocyclic heteroarylene;

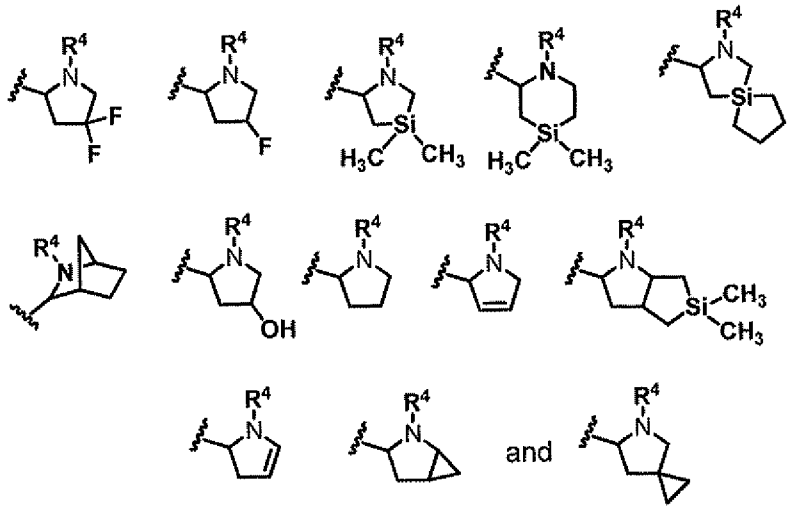
C is:



,

wherein R^{12} is an optional ring substituent selected from F, $-OCH_3$, pyridyl, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2OC(O)CH_3$, cyclopropyl and thiophenyl.

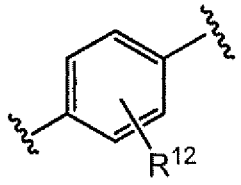
In one embodiment, for the Compounds of Formula (Ia), A and D are each independently selected from:



;

B is a 5-membered monocyclic heteroarylene;

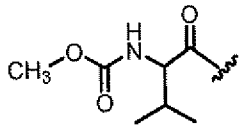
C is:



,

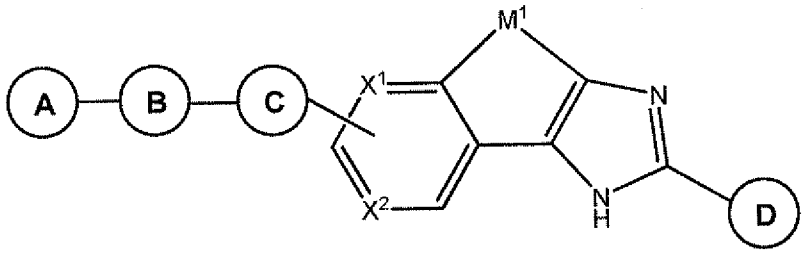
wherein R^{12} is an optional ring substituent selected from F, -OCH_3, pyridyl, -OCH_2CH_2OH, -$OCH_2CH_2OC(O)CH_3$, cyclopropyl and thiophenyl; and

each occurrence of R^4 is



.

In another embodiment, the Compounds of Formula (I) have the formula (Ib):



(Ib)

and pharmaceutically acceptable salts thereof,

wherein A, C, D, M^1, X^1 and X^2 are defined above for the Compounds of Formula (Ia) and B is 5-membered monocyclic heteroarylene group containing at least one nitrogen atom, wherein said 5-membered monocyclic heteroarylene group can be optionally fused to

a benzene, pyridine or pyrimidine ring, and wherein said 5-membered monocyclic heteroarylene group or its fused counterpart, can be optionally and independently substituted on one or more ring nitrogen atoms with R^6 and on one or more ring carbon atoms with R^{12}.

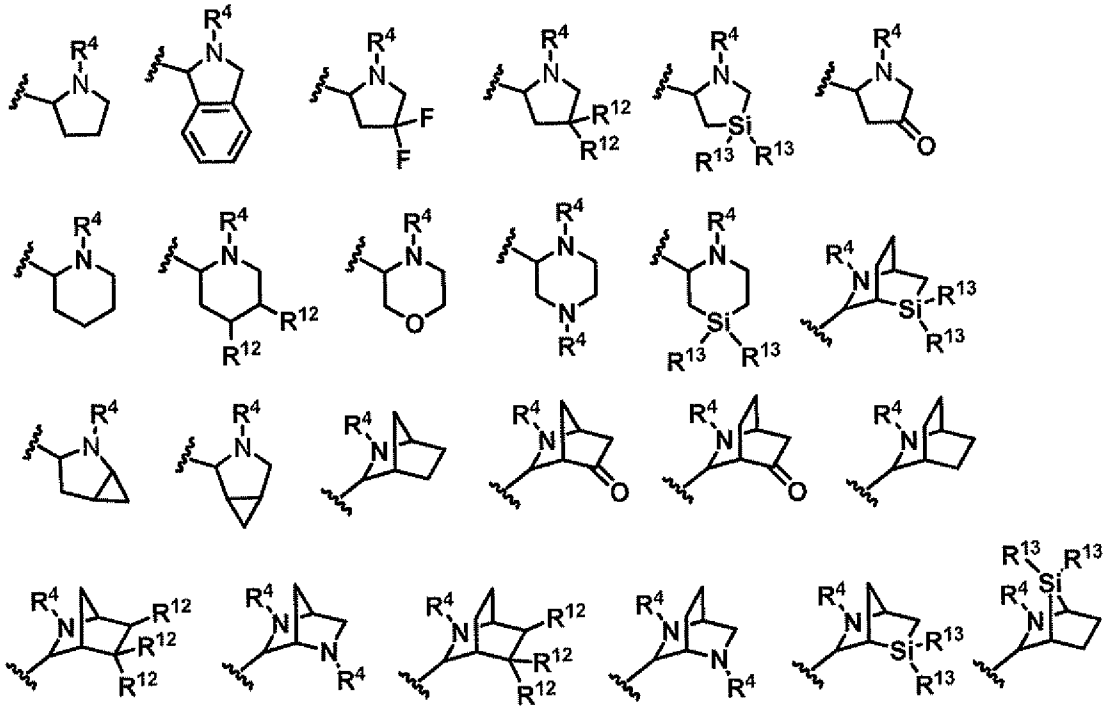
In one embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), A is –alkylene-$N(R^7)(R^{11})$.

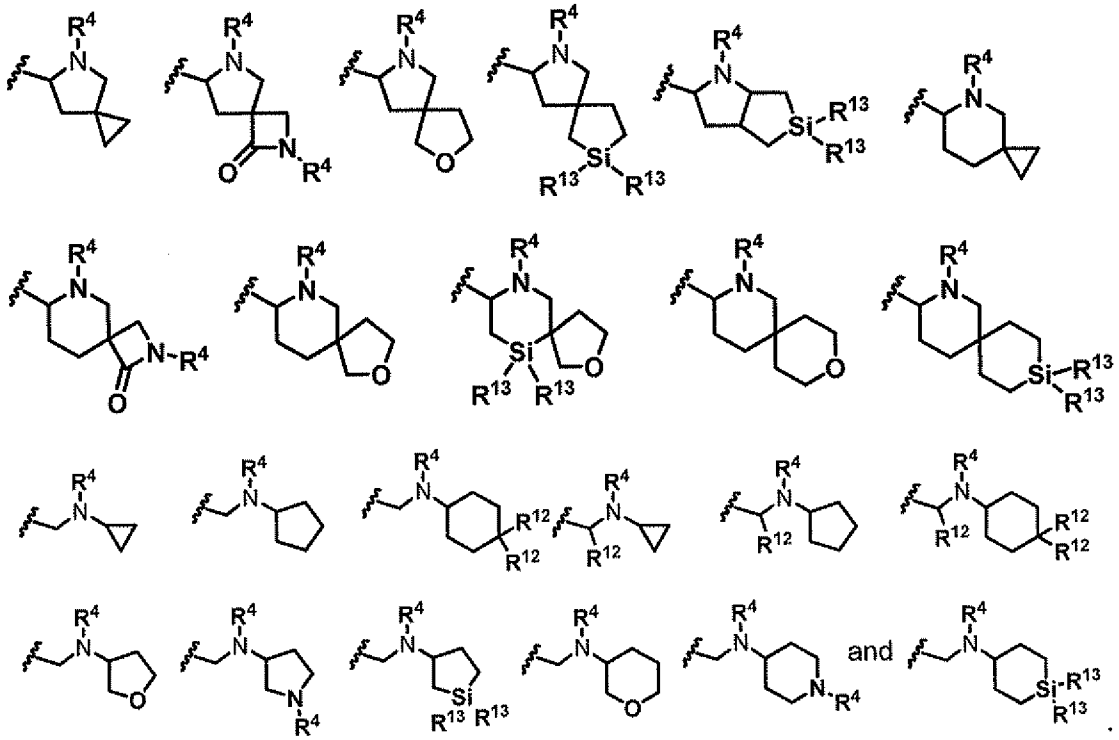
In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), A is –alkylene-$N(R^{16})(R^{11})$.

In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), A is a 4 to 7-membered heterocycloalkyl.

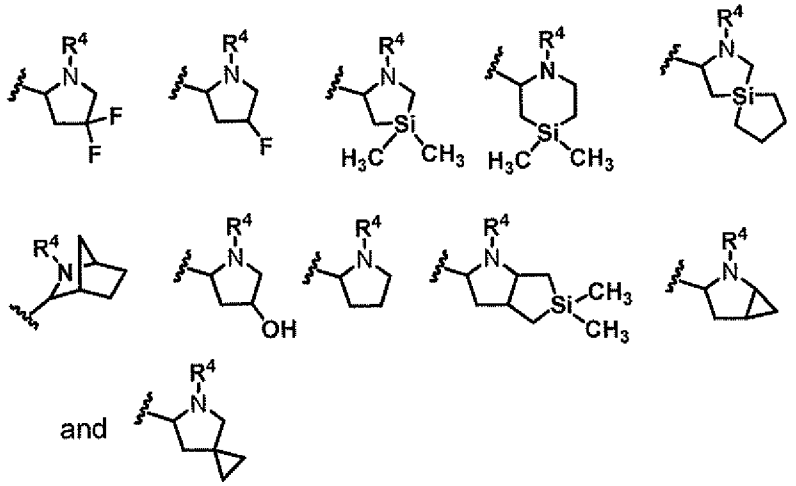
In still another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), A is R^{15}.

In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), A is selected from:

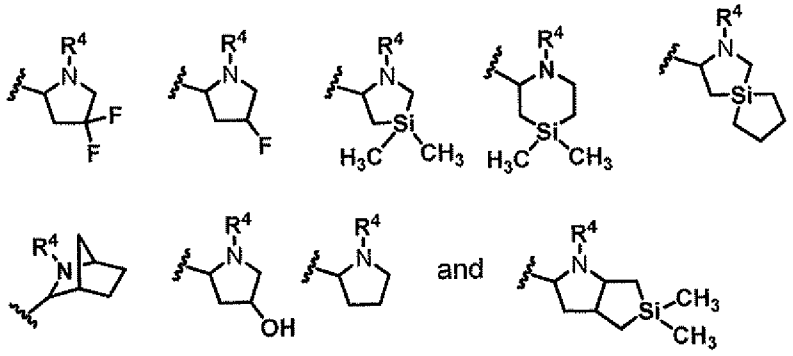




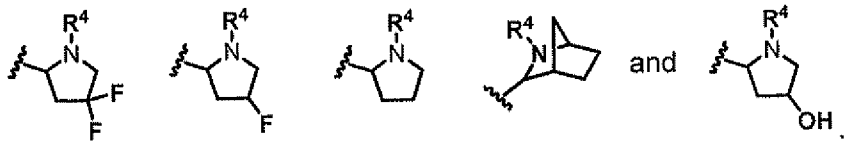
In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), A is selected from:



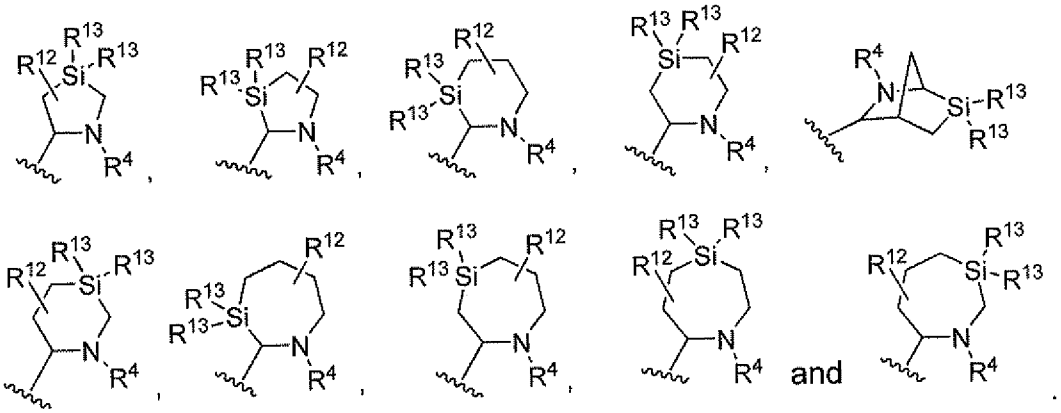
In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), A is selected from:



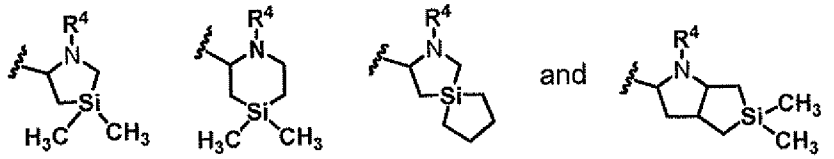
In still another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), A is selected from:



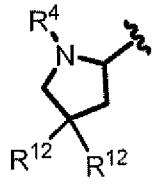
In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), A is selected from:



In yet another embodiment A is selected from:

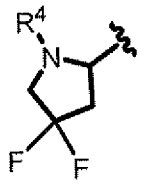


In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), A is

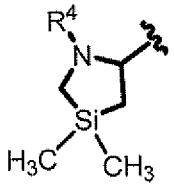


, wherein each occurrence of R^{12} is independently H or F.

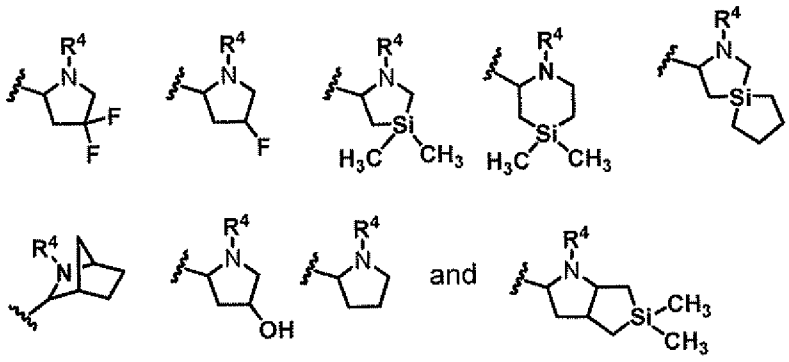
In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), A is



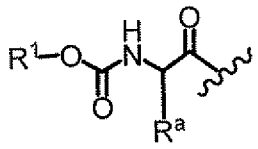
In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), A is



In a further embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), A is selected from:

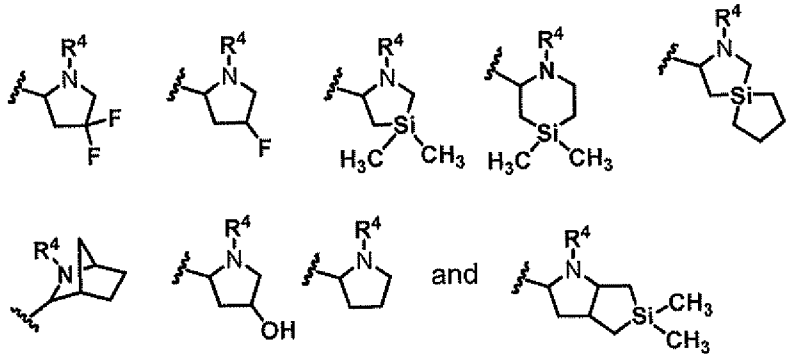


and R^4 is:

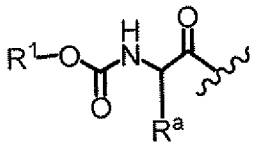


, wherein R^1 is H, alkyl, haloalkyl, 3 to 7- membered cycloalkyl, 4 to 7-membered heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl and R^a is alkyl, haloalkyl, silylalkyl, 3 to 7-membered cycloalkyl or 4 to 7- membered heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl.

In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), A is selected from:

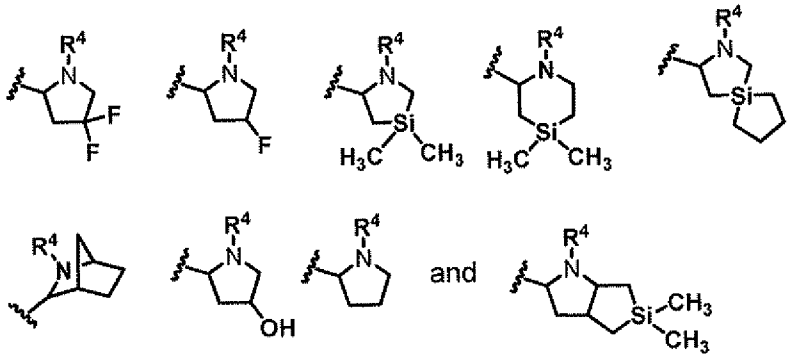


and R^4 is:

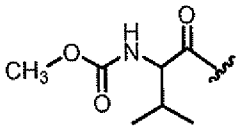


, wherein R^a is H, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, t-butyl, cyclopropyl, $-CH_2CH_2Si(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2CF_3$, pyranyl, benzyl or phenyl, and R^1 is methyl, ethyl or isopropyl.

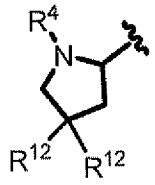
In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), A is selected from:



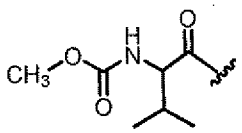
and R^4 is:



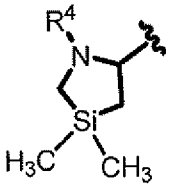
In yet another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), A is:

 , wherein each occurrence of R^{12} is independently H or F;

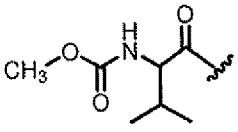
and R^4 is



In yet another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), A is:



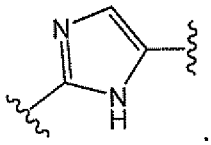
and R^4 is



In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), A is –alkylene-N(alkyl)-C(O)-CH(alkyl)-NHC(O)O-alkyl, –alkylene-N(cycloalkyl)-C(O)-CH(alkyl)-NHC(O)O-alkyl, –alkylene-N(cycloalkyl)-C(O)-CH(cycloalkyl)-NHC(O)O-alkyl, –alkylene-N(cycloalkyl)-C(O)-CH(aryl)-NHC(O)O-alkyl or –alkylene-N(cycloalkyl)-C(O)-CH(heteroaryl)-NHC(O)O-alkyl.

In one embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), B is a 5-membered monocyclic heteroarylene.

In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), B is:



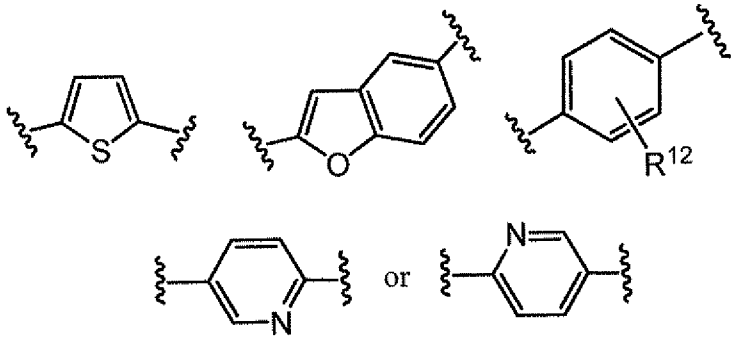
In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), C is a monocyclic heteroarylene.

In still another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), C is a 6-membered monocyclic heteroarylene.

In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), C is a 5-membered monocyclic heteroarylene.

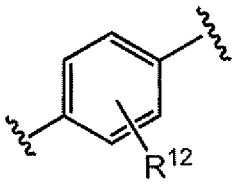
In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), C is a bicyclic heteroarylene.

In yet another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), C is



, wherein R^{12} is an optional ring substituent selected from halo, 3- to 7-membered cycloalkyl, 5- or 6-membered heteroaryl, -O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 hydroxyalkyl) and -O-(C_1-C_6 alkylene)-OC(O)-(C_1-C_6 alkyl).

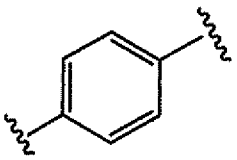
In a further embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), C is:



,

wherein R^{12} is an optional ring substituent selected from F, -OCH_3, pyridyl, -OCH_2CH_2OH, -$OCH_2CH_2OC(O)CH_3$, cyclopropyl and thiophenyl.

In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), C is:



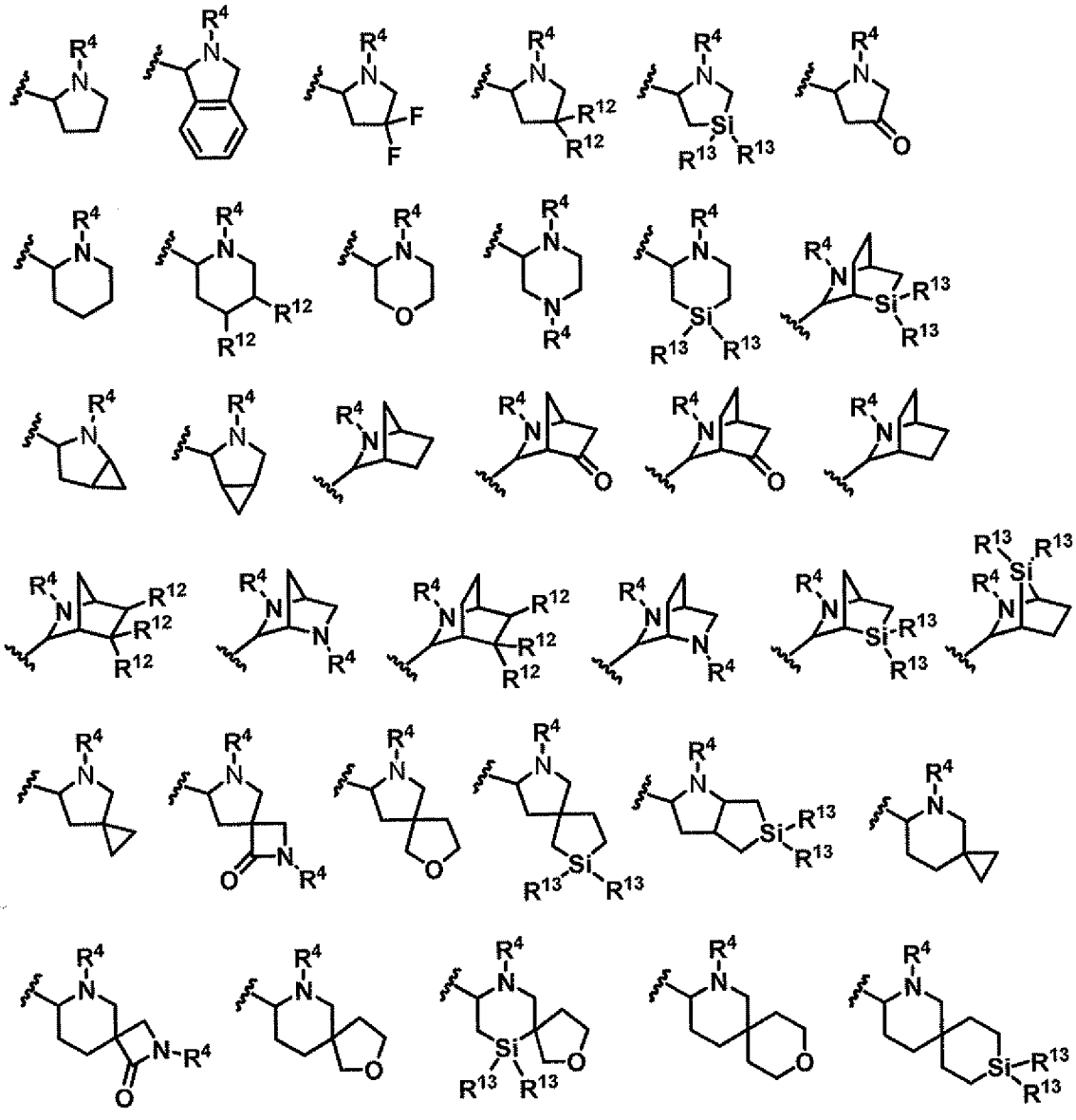
In one embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), D is –alkylene-$N(R^7)(R^{11})$.

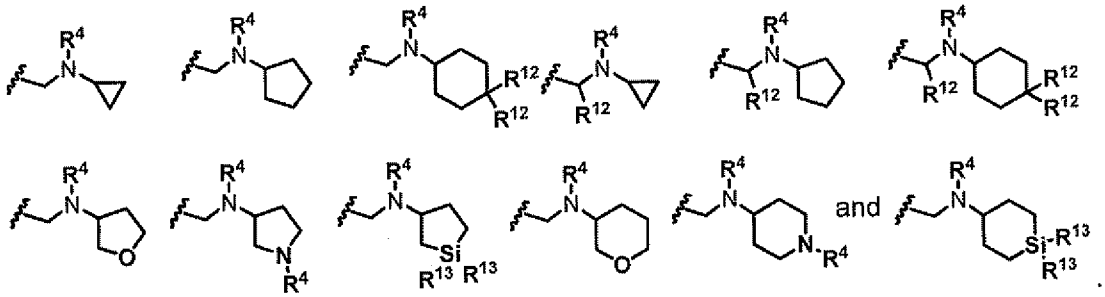
In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), D is –alkylene-$N(R^{16})(R^{11})$.

In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), D is a 4 to 7-membered heterocycloalkyl.

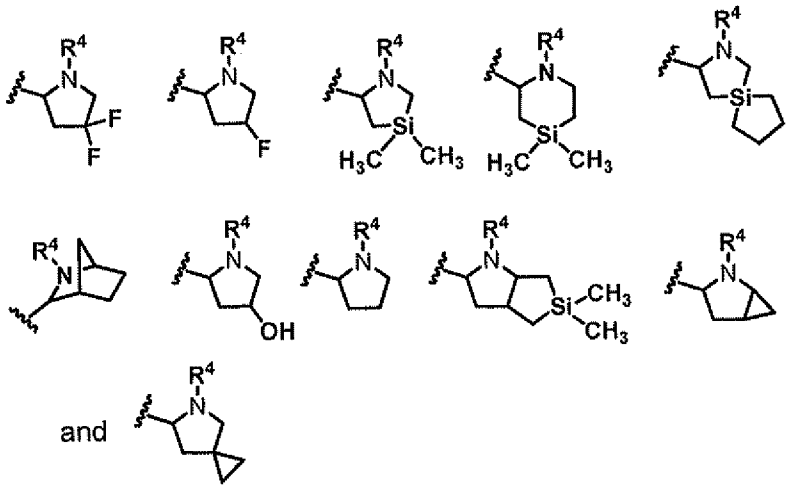
In still another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), D is R^{15}.

In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), D is selected from:

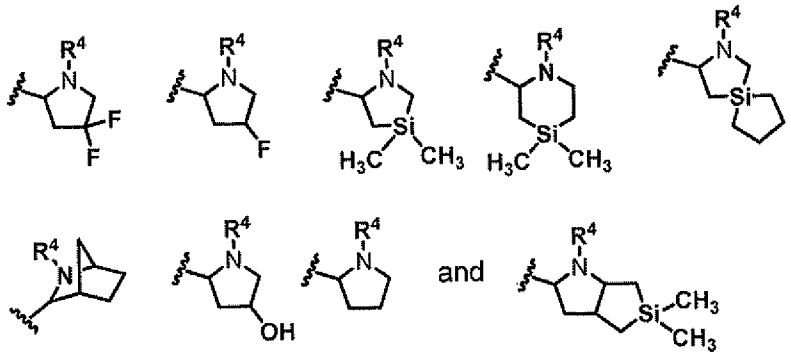




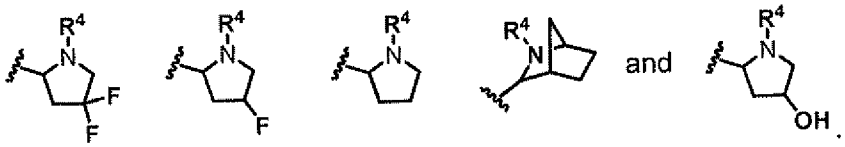
In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), D is selected from:



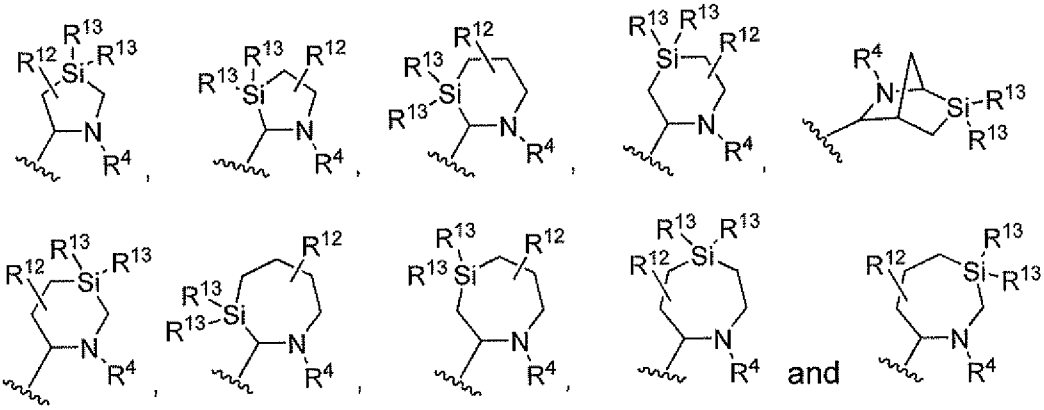
In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), D is selected from:



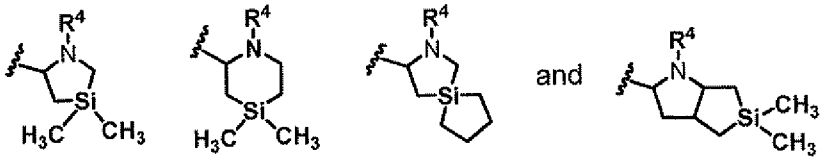
In still another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), D is selected from:



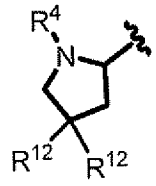
In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), D is selected from:



In yet another embodiment D is selected from:

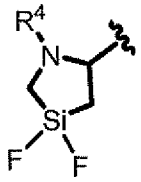


In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), D is

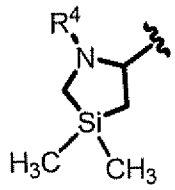


, wherein each occurrence of R^{12} is independently H or F.

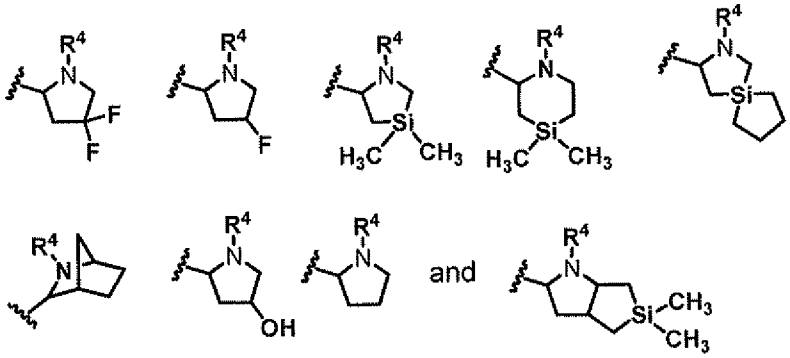
In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), D is



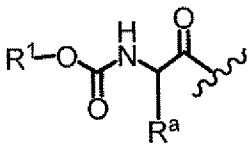
In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), D is



In a further embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), D is selected from:

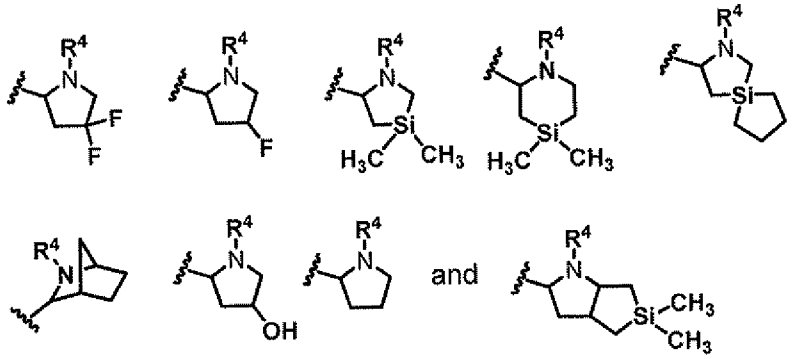


and R^4 is:

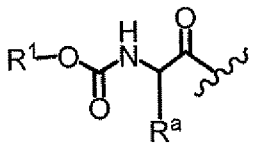


, wherein R^1 is H, alkyl, haloalkyl, 3 to 7- membered cycloalkyl, 4 to 7-membered heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl and R^a is alkyl, haloalkyl, silylalkyl, 3 to 7-membered cycloalkyl or 4 to 7- membered heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl.

In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), D is selected from:

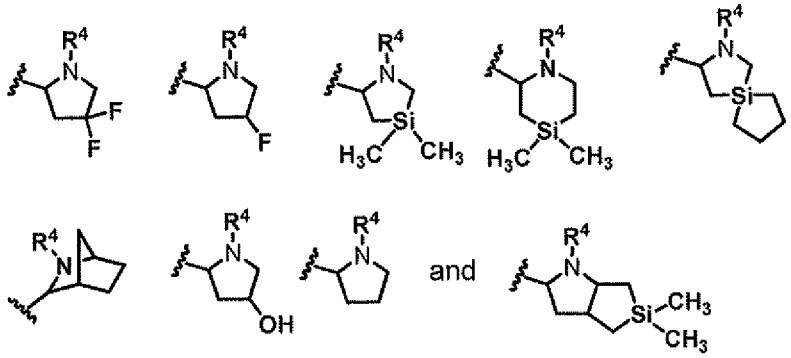


and R^4 is:

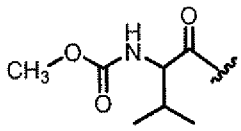


, wherein R^a is H, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, t-butyl, cyclopropyl, $-CH_2CH_2Si(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2CF_3$, pyranyl, benzyl or phenyl, and R^1 is methyl, ethyl or isopropyl.

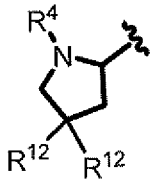
In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), D is selected from:



and R^4 is:

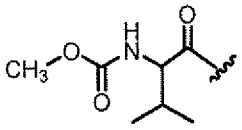


In yet another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), D is:

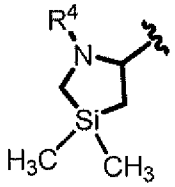


, wherein each occurrence of R^{12} is independently H or F;

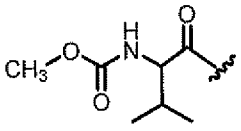
and R^4 is



In yet another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), D is:



and R^4 is



In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), D is –alkylene-N(alkyl)-C(O)-CH(alkyl)-NHC(O)O-alkyl, –alkylene-N(cycloalkyl)-C(O)-CH(alkyl)-NHC(O)O-alkyl, –alkylene-N(cycloalkyl)-C(O)-CH(cycloalkyl)-NHC(O)O-alkyl, –

alkylene-N(cycloalkyl)-C(O)-CH(aryl)-NHC(O)O-alkyl or –alkylene-N(cycloalkyl)-C(O)-CH(heteroaryl)-NHC(O)O-alkyl.

In one embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), M^1 is a bond.

In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), M^1 is $-S(O)_2-$.

In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), M^1 is –O-.

In still another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), M^1 is $-C(R^7)_2-$.

In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), M^1 is $-CH_2-$.

In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), M^1 is $-N(R^6)-$.

In yet another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), M^1 is a bond.

In a further embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), M^1 is $-C(R^2)=C(R^2)-$.

In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), M^1 is -CH=CH-.

In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), M^1 is -CH=N-.

In still another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), M^1 is -N=CH-.

In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), M^1 is $-C(R^7)_2-O-$.

In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), M^1 is $-O-C(R^7)_2-$.

In yet another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), M^1 is $-C(R^7)_2-N(R^6)-$.

In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), M^1 is $-N(R^6)-C(R^7)_2-$.

In one embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), X^1 is $=C(R^5)-$.

In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), X^1 is =N-.

In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), X^1 is –CH-.

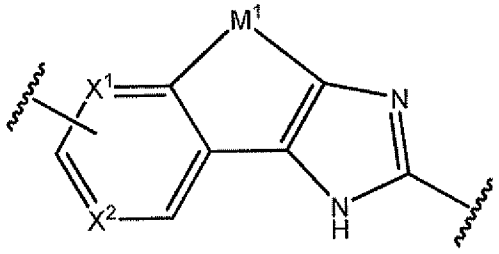
In one embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), X^2 is $=C(R^5)-$.

In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), X^2 is =N-.

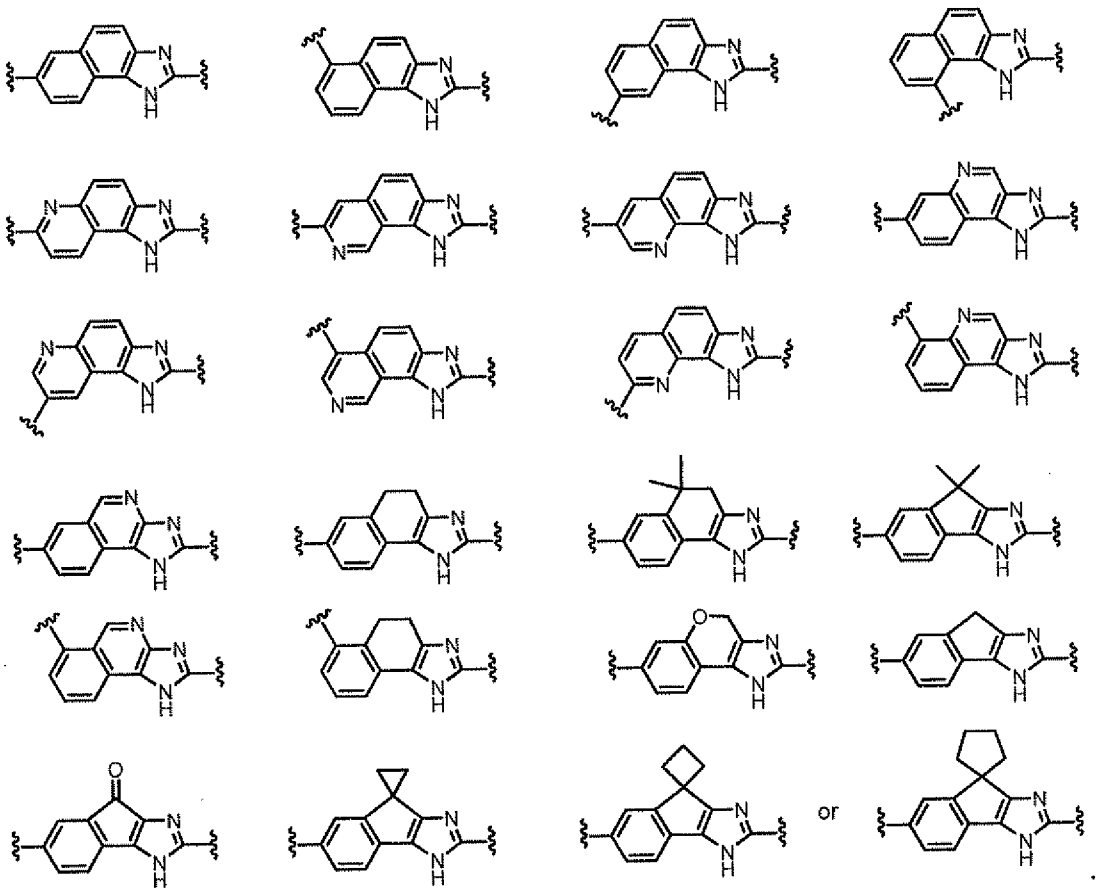
In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), X^2 is –CH-.

In one embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), X^1 and X^2 are each –CH-.

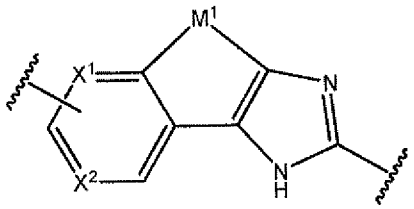
In one embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), the group:



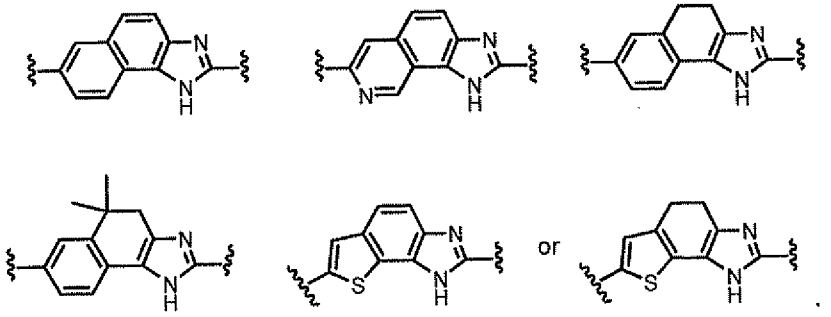
has the structure:



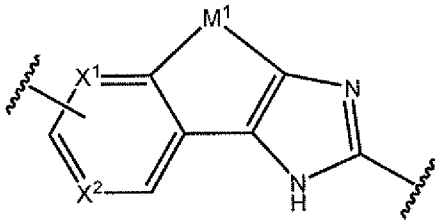
In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), the group:



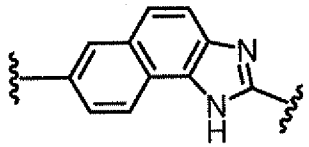
has the structure:



In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), the group:



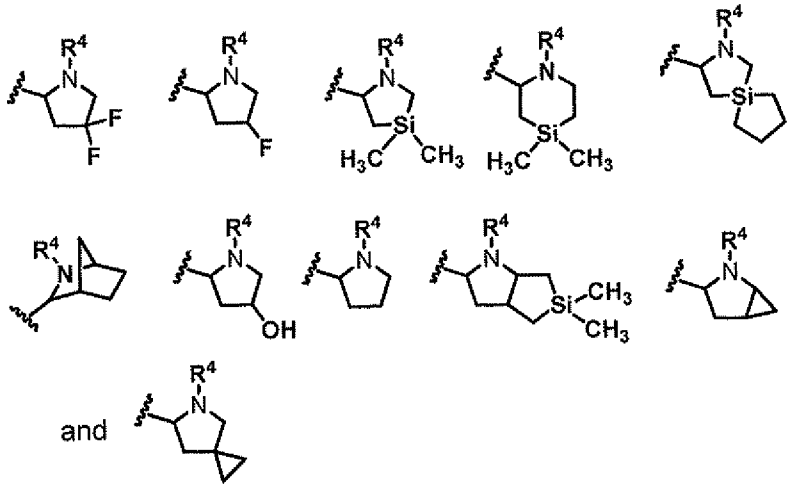
has the structure:



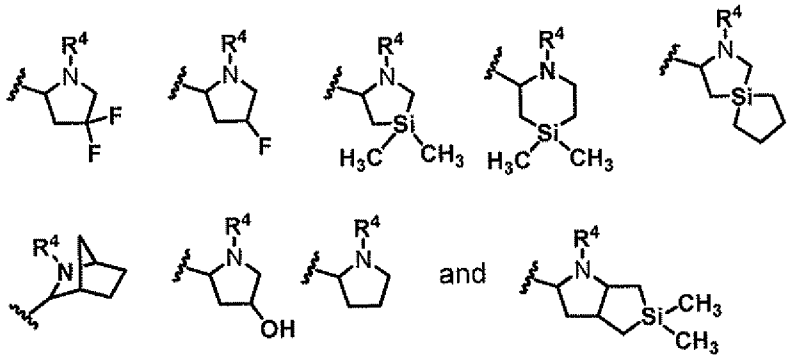
In one embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), one, but not both, of A and D is R^{15}.

In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), each of A and D is R^{15}.

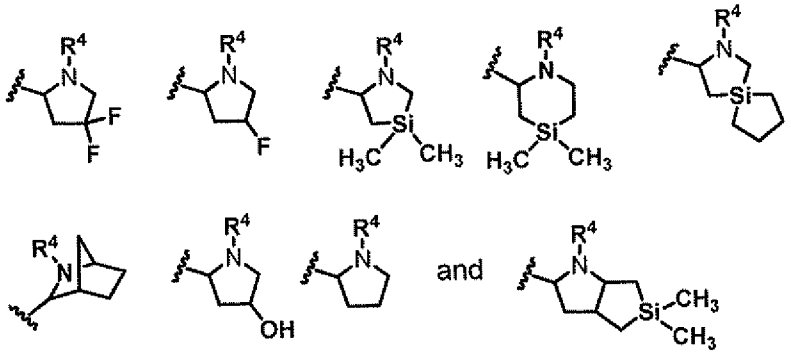
In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), A and D are each independently selected from:



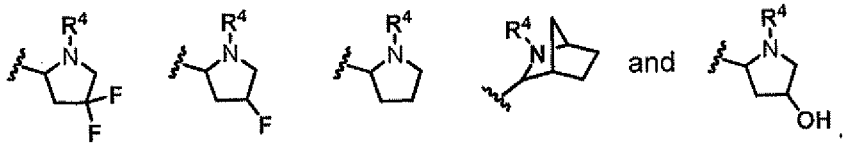
In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), A and D are each independently selected from:



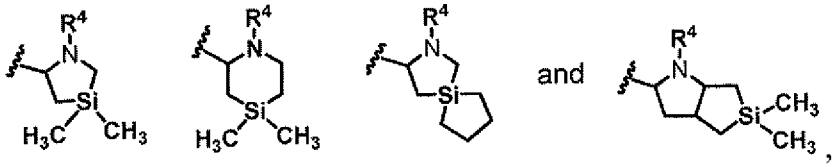
In still another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), one of A and D is R^{15} and the other is selected from:



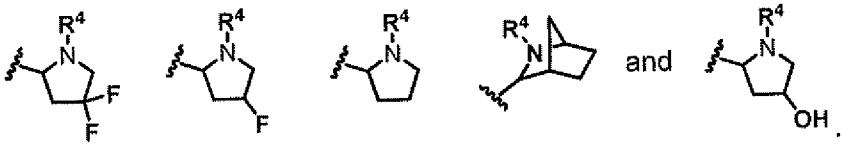
In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), one of A and D is R^{15} and the other is selected from:



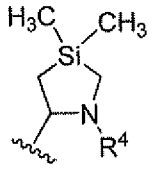
In yet another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), one of A and D is selected from:



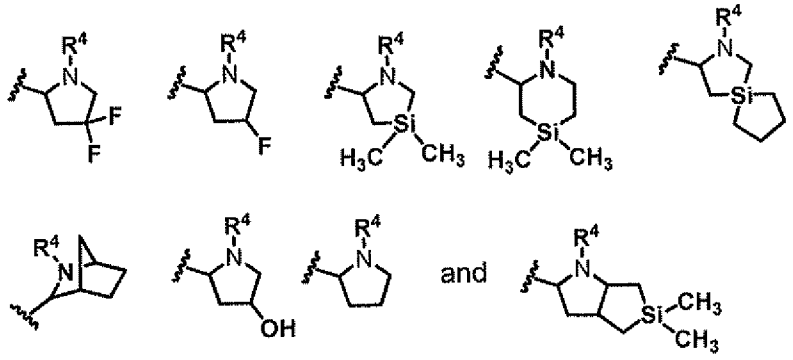
and the other of A and D is selected from:



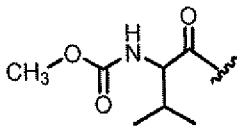
In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), at least one of A and D is:



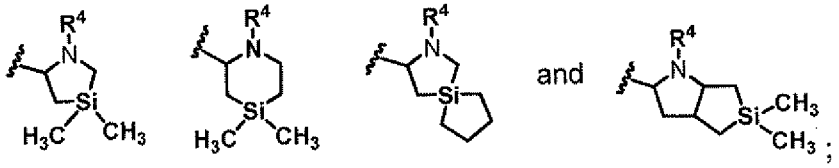
In a further embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), A and D are each selected from:



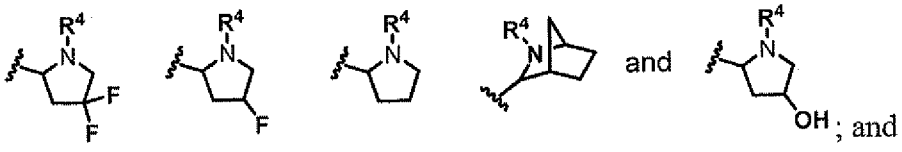
and each occurrence of R^4 is



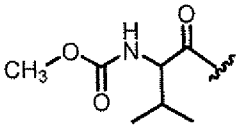
In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), one of A and D is selected from:



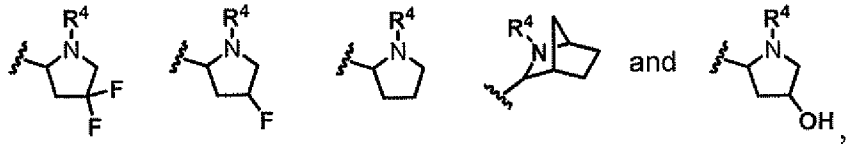
the other of A and D is selected from:



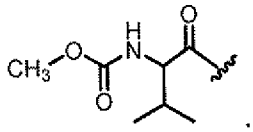
and each occurrence of R^4 is



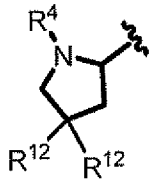
In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), one of A and D is R^{15} and the other is selected from:



and each occurrence of R^4 is

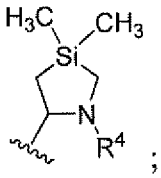


In still another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), one of A and D is:



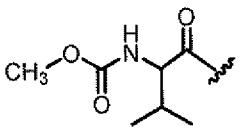
, wherein each occurrence of R^{12} is independently H or F;

the other of A and D is selected from:



;

and each occurrence of R^4 is



In one embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), M^1 is a bond.

In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), M^1 is $-S(O)_2-$.

In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), M^1 is –O-.

In still another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), M^1 is $-C(R^7)_2-$.

In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), M^1 is $–CH_2-$.

In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), M^1 is $-N(R^6)-$.

In yet another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), M^1 is a bond.

In a further embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), M^1 is $-C(R^2)=C(R^2)-$.

In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), M^1 is -CH=CH-.

In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), M^1 is -CH=N-.

In still another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), M^1 is -N=CH-.

In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), M^1 is $-C(R^7)_2-O-$.

In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), M^1 is $-O-C(R^7)_2-$.

In yet another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), M^1 is $-C(R^7)_2-N(R^6)-$.

In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), M^1 is $-N(R^6)-C(R^7)_2-$.

In one embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), X^1 is $=C(R^5)-$.

In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), X^1 is =N-.

In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), X^1 is –CH-.

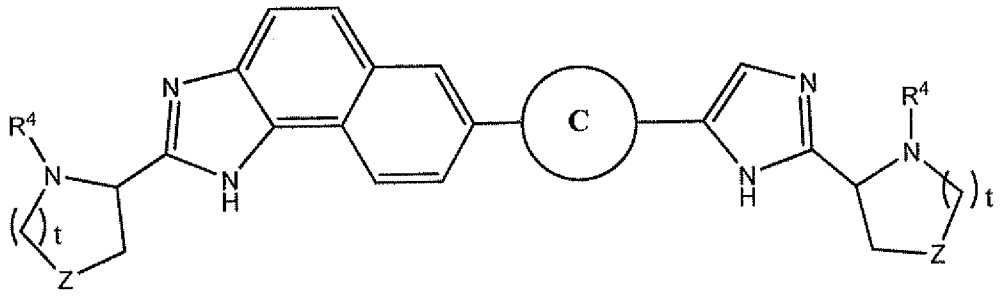
In one embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), X^2 is $=C(R^5)-$.

In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), X^2 is =N-.

In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), X^2 is –CH-.

In one embodiment, for the Compounds of Formula (Ib), X^1 and X^2 are each –CH-.

In one embodiment, the Compounds of Formula (I) have the formula (Ic):



(Ic)

and pharmaceutically acceptable salts thereof,

wherein:

C is phenylene, 5- or 6- membered monocyclic heteroarylene or 9-membered bicyclic heteroarylene, wherein said phenylene group, said 5- or 6-membered monocyclic heteroarylene group or said 9-membered bicyclic heteroarylene group can be optionally and independently substituted with up to two groups, which can be the same or different, and are selected from halo, 3- to 7-membered cycloalkyl, 5- or 6-membered heteroaryl, $-O-(C_1-C_6$ alkyl), $-O-(C_1-C_6$ hydroxyalkyl), or $-O-(C_1-C_6$ alkylene)$-OC(O)-(C_1-C_6$ alkyl);

each occurrence of Z is independently $–Si(R^x)_2-$, $–C(R^y)_2-$ or $–S(O)_2-$, such that at least one occurrence of Z is $–Si(R^x)_2-$;

each occurrence of R^x is independently C_1-C_6 alkyl or two R^x groups that are attached to the same Si atom, combine to form a $-(CH_2)_4-$ or $-(CH_2)_5-$ group; and

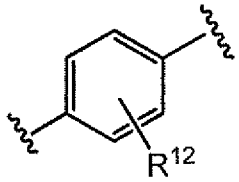
each occurrence of R^y is independently H or F;

each occurrence of R^1 is independently C_1-C_6 alkyl;

each occurrence of R^4 is independently $-C(O)CH(R^7)NHC(O)OR^1$;

each occurrence of R^7 is independently C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 silylalkyl or 4 to 7-membered heterocycloalkyl; and

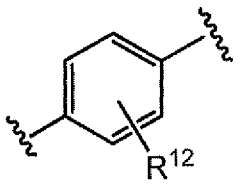
In one embodiment, for the Compounds of Formula (Ic), C is:



,

and wherein R^{12} is a single ring substituent selected from halo, 3- to 7-membered cycloalkyl, 5- or 6-membered heteroaryl, -O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 hydroxyalkyl) and -O-(C_1-C_6 alkylene)-OC(O)-(C_1-C_6 alkyl).

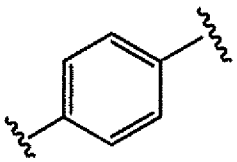
In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ic), C is:



,

and wherein R^{12} is an optional ring substituent selected from F, $-OCH_3$, pyridyl, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2OC(O)CH_3$, cyclopropyl and thiophenyl.

In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ic), C is:



.

In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ic), each occurrence of t is independently 1 or 2.

In still another embodiment, for the Compounds of Formula (Ic), each occurrence of t is 1.

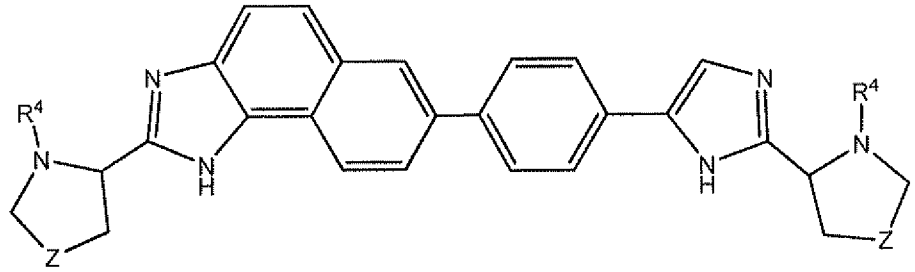
In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ic), one occurrence of Z is $-Si(R^x)_2-$ and the other is $-C(R^y)_2-$.

In yet another embodiment, for the Compounds of Formula (Ic), each occurrence of Z is $-Si(R^x)_2-$.

In a further embodiment, for the Compounds of Formula (Ic), each occurrence of Z is $-C(R^y)_2-$.

In another embodiment, for the Compounds of Formula (Ic), one occurrence of Z is $-Si(CH_3)_2-$ and the other is $-C(R^y)_2-$.

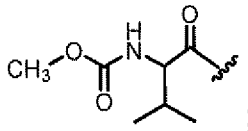
In one embodiment, the Compounds of Formula (I) have the formula (Id):



(Id)

wherein

each occurrence of R^4 is:



;

each occurrence of Z is independently $-Si(R^x)_2-$ or $-C(R^y)_2-$;

each occurrence of R^x is independently C_1-C_6 alkyl or two R^x groups that are attached to the same Si atom, combine to form a $-(CH_2)_4-$ or $-(CH_2)_5-$ group; and

each occurrence of R^y is independently H or F,

such that at least one occurrence of Z is $-Si(R^x)_2-$.

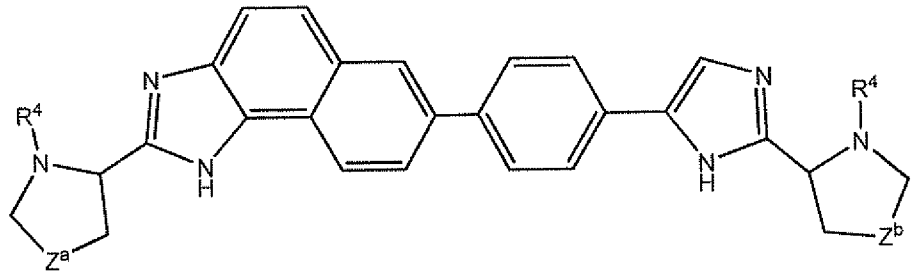
In another embodiment, for the Compounds of Formula (Id), one occurrence of Z is $-Si(R^x)_2-$ and the other is $-C(R^y)_2-$.

In another embodiment, for the Compounds of Formula (Id), each occurrence of Z is $-Si(R^x)_2-$.

In still another embodiment, for the Compounds of Formula (Id), one occurrence of Z is -CF_2-.

In yet another embodiment, for the Compounds of Formula (Id), one occurrence of Z is –$Si(CH_3)_2$- and the other is –CF_2-.

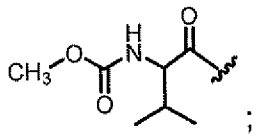
In one embodiment, the Compounds of Formula (I) have the formula (Ie):



(Ie)

wherein

each occurrence of R^4 is:



;

Z^a is $–Si(R^x)_2$-;

Z^b is $–C(R^y)_2$-;

each occurrence of R^x is independently C_1-C_6 alkyl or two R^x groups that are attached to the same Si atom, combine to form a $–(CH_2)_4$- or $–(CH_2)_5$- group; and

each occurrence of R^y is independently H or F.

In another embodiment, for the Compounds of Formula (Id), each occurrence of R^x is methyl. of Z is -CF_2-.

In another embodiment, for the Compounds of Formula (Id), each occurrence of R^y is F.

In one embodiment, variables A, B, C, D, M^1, X^1 and X^2 in the Compounds of Formula (I) are selected independently from each other.

In another embodiment, a Compound of Formula (I) is in substantially purified form.

Other embodiments of the present invention include the following:

(a) A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a Compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

(b) The pharmaceutical composition of (a), further comprising a second therapeutic agent selected from the group consisting of HCV antiviral agents, immunomodulators, and anti-infective agents.

(c) The pharmaceutical composition of (b), wherein the HCV antiviral agent is an antiviral selected from the group consisting of HCV protease inhibitors and HCV NS5B polymerase inhibitors.

(d) A pharmaceutical combination that is (i) a Compound of Formula (I) and (ii) a second therapeutic agent selected from the group consisting of HCV antiviral agents, immunomodulators, and anti-infective agents; wherein the Compound of Formula (I) and the second therapeutic agent are each employed in an amount that renders the combination effective for inhibiting HCV replication, or for treating HCV infection and/or reducing the likelihood or severity of symptoms of HCV infection.

(e) The combination of (d), wherein the HCV antiviral agent is an antiviral selected from the group consisting of HCV protease inhibitors and HCV NS5B polymerase inhibitors.

(f) A method of inhibiting HCV replication in a subject in need thereof which comprises administering to the subject an effective amount of a Compound of Formula (I).

(g) A method of treating HCV infection and/or reducing the likelihood or severity of symptoms of HCV infection in a subject in need thereof which comprises administering to the subject an effective amount of a Compound of Formula (I).

(h) The method of (g), wherein the Compound of Formula (I) is administered in combination with an effective amount of at least one second therapeutic agent selected from the group consisting of HCV antiviral agents, immunomodulators, and anti-infective agents.

(i) The method of (h), wherein the HCV antiviral agent is an antiviral selected from the group consisting of HCV protease inhibitors and HCV NS5B polymerase inhibitors.

(j) A method of inhibiting HCV replication in a subject in need thereof which comprises administering to the subject the pharmaceutical composition of (a), (b) or (c) or the combination of (d) or (e).

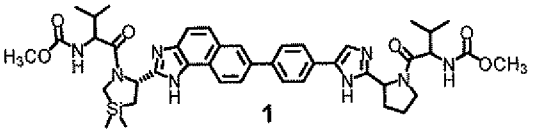
(k) A method of treating HCV infection and/or reducing the likelihood or severity of symptoms of HCV infection in a subject in need thereof which comprises administering to the subject the pharmaceutical composition of (a), (b) or (c) or the combination of (d) or (e).

The present invention also includes a compound of the present invention for use (i) in, (ii) as a medicament for, or (iii) in the preparation of a medicament for: (a) inhibiting HCV replication or (b) treating HCV infection and/or reducing the likelihood or severity of symptoms of HCV infection. In these uses, the compounds of the present invention can optionally be employed in combination with one or more second therapeutic agents selected from HCV antiviral agents, anti-infective agents, and immunomodulators.

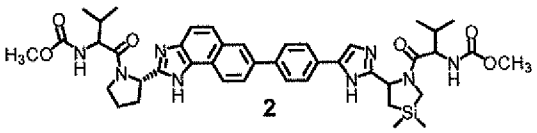
Additional embodiments of the invention include the pharmaceutical compositions, combinations and methods set forth in (a)-(k) above and the uses set forth in the preceding paragraph, wherein the compound of the present invention employed therein is a compound of one of the embodiments, aspects, classes, sub-classes, or features of the compounds described above. In all of these embodiments, the compound may optionally be used in the form of a pharmaceutically acceptable salt or hydrate as appropriate.

It is further to be understood that the embodiments of compositions and methods provided as (a) through (k) above are understood to include all embodiments of the compounds, including such embodiments as result from combinations of embodiments.

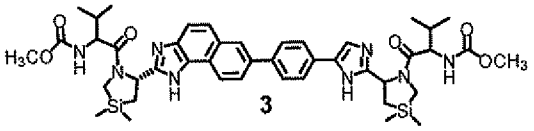
Non-limiting examples of the Compounds of Formula (I) include compounds **1-106,** as set forth below. Compounds **1, 2, 15, 16, 20, 42, 44-51, 53-58, 60, 61, 65-67, 70-74, 76-81, 83-97** and **99-106** were made using the methods described in the Schemes and Examples herein. Compounds **3-14, 17-19, 21-41, 43, 52, 59, 62-64, 68, 75, 82** and **98** can be made using the methods described in the Schemes and Examples herein.



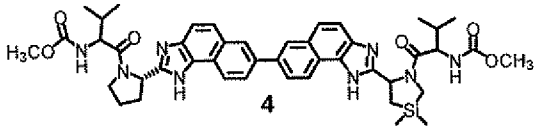
1



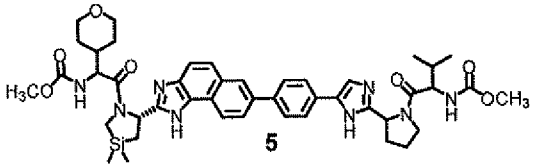
2



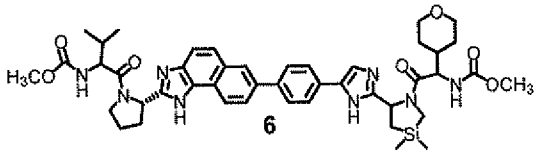
3



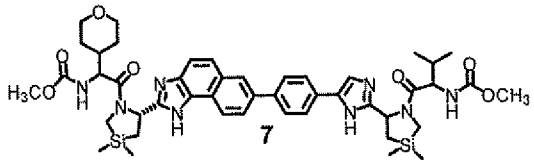
4



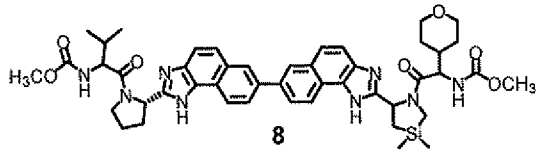
5



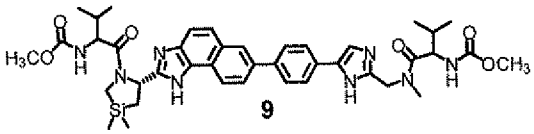
6



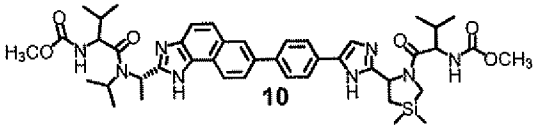
7



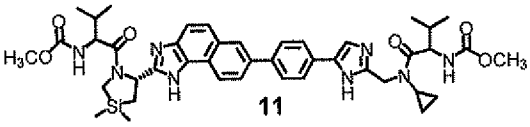
8



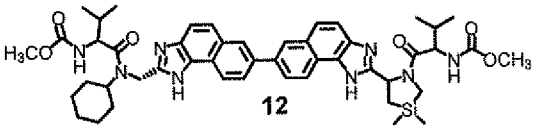
9



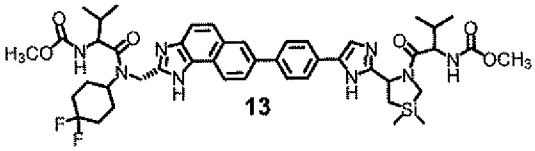
10



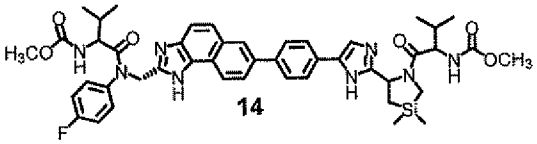
11



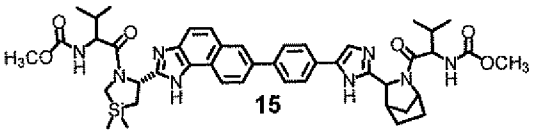
12



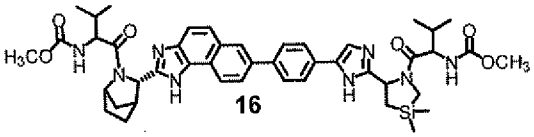
13



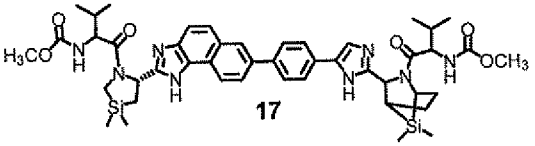
14



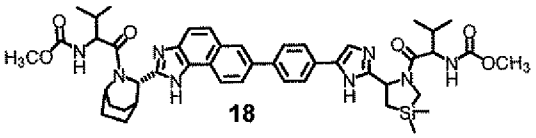
15



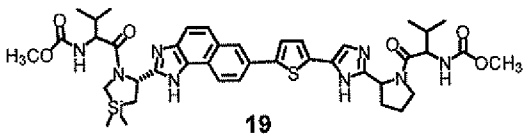
16



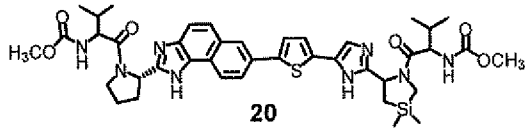
17



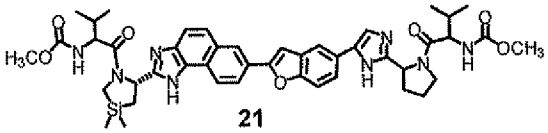
18



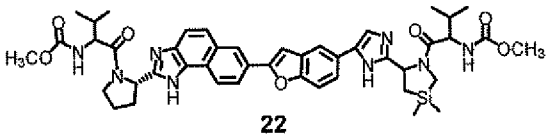
19



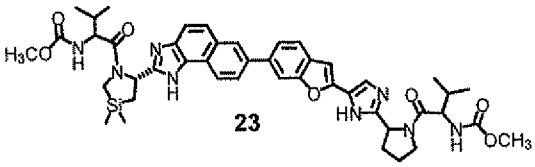
20



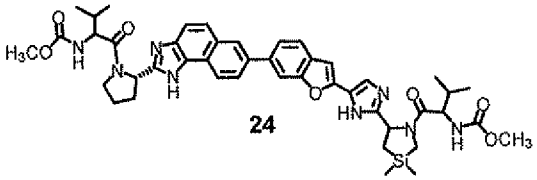
21



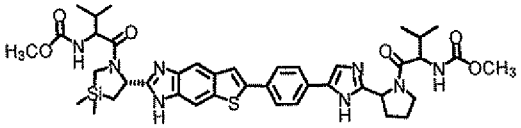
22



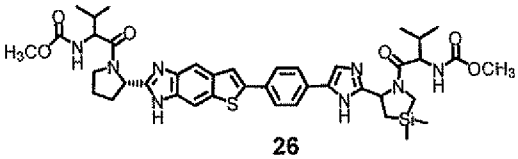
23



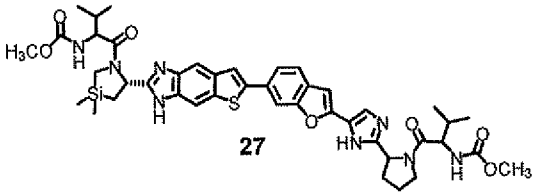
24



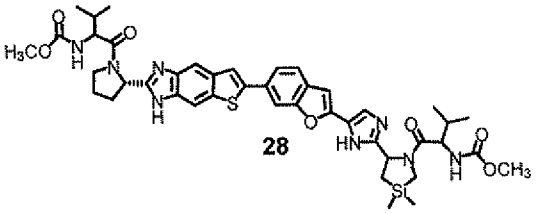
25



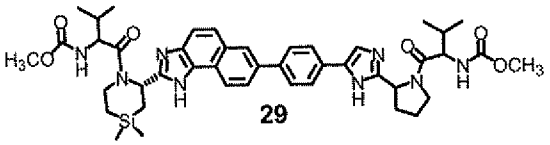
26



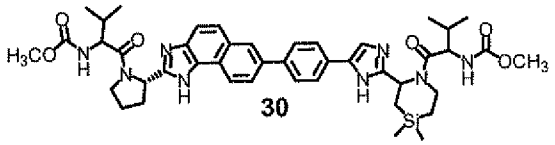
27



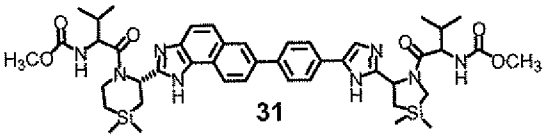
28



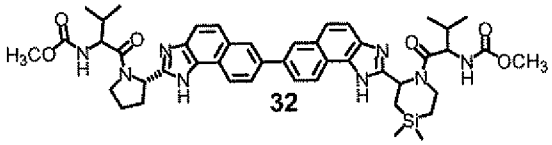
29



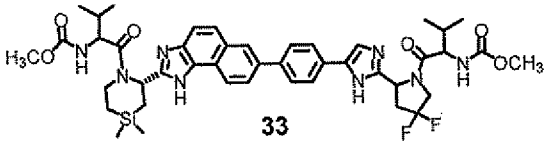
30



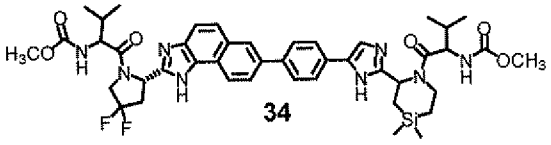
31



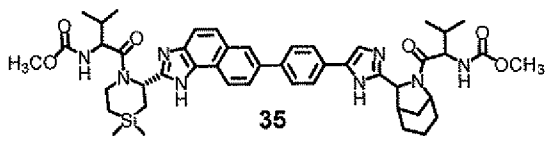
32



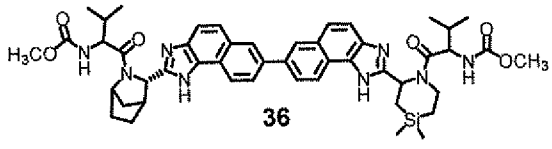
33



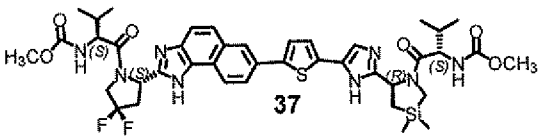
34



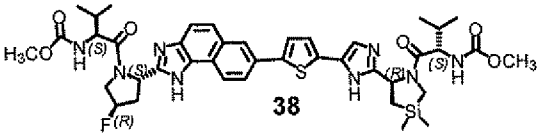
35



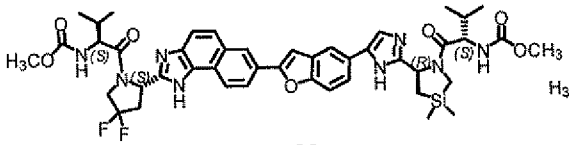
36



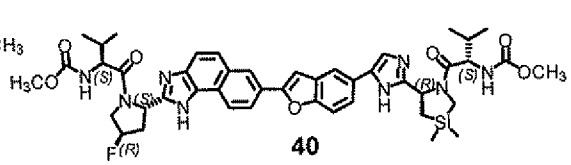
37



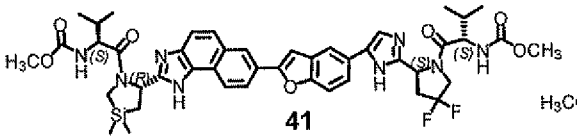
38



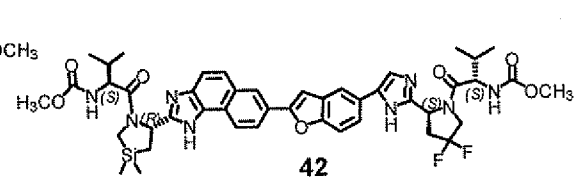
39



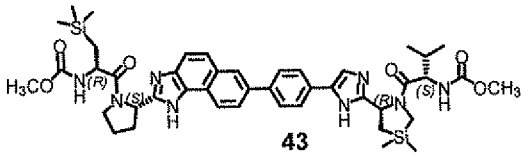
40



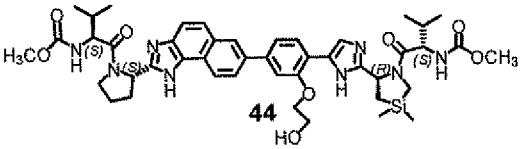
41



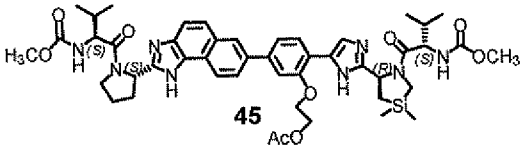
42



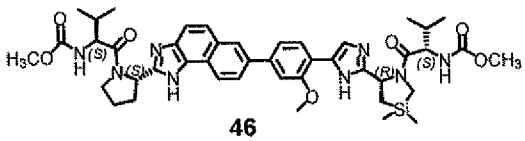
43



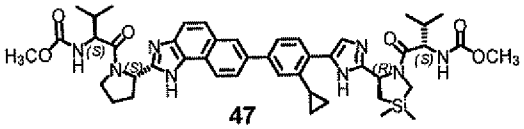
44



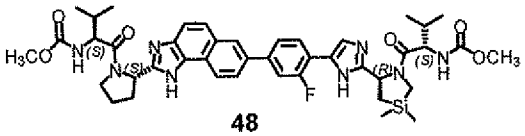
45



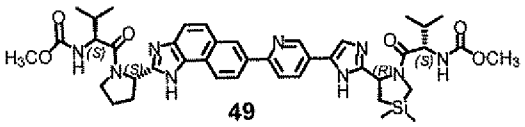
46



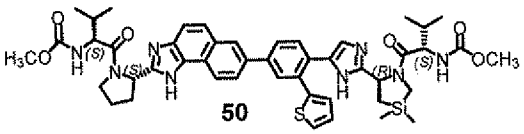
47



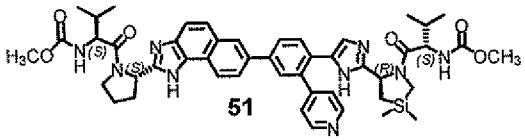
48



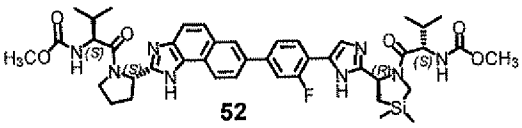
49



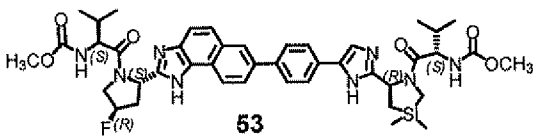
50



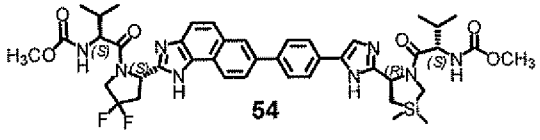
51



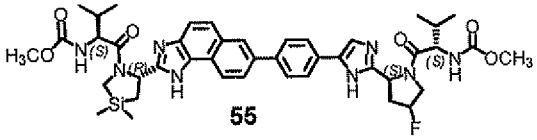
52



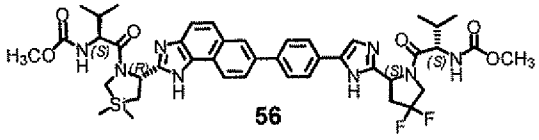
53



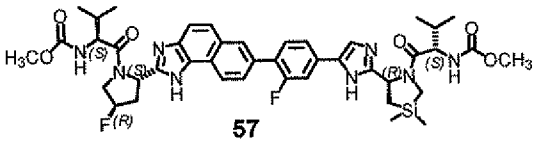
54



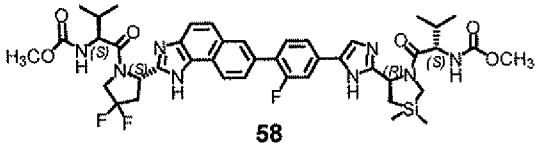
55



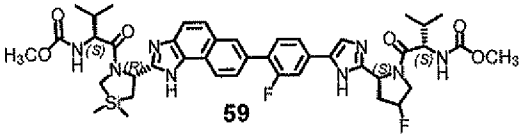
56



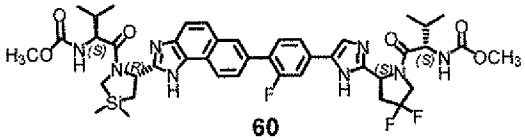
57



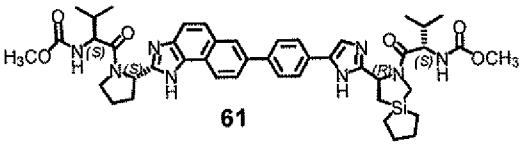
58



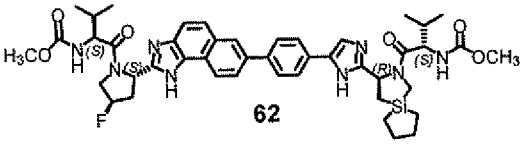
59



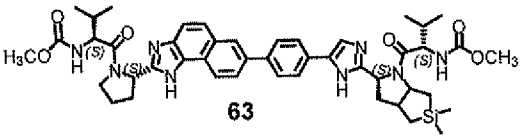
60



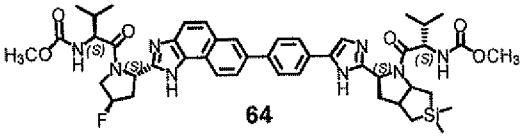
61



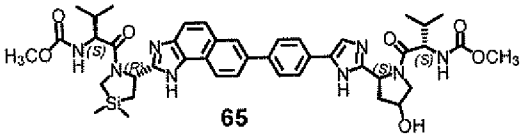
62



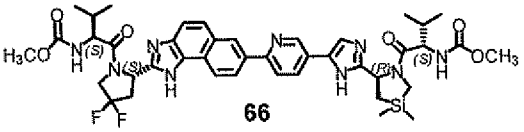
63



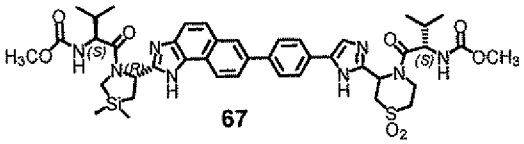
64



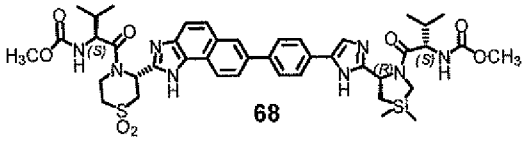
65



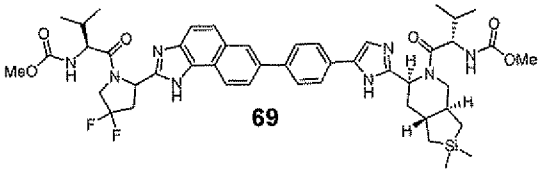
66



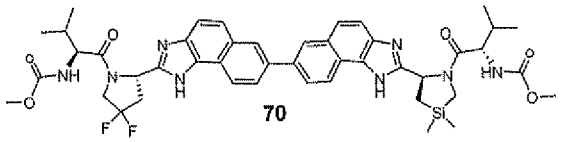
67



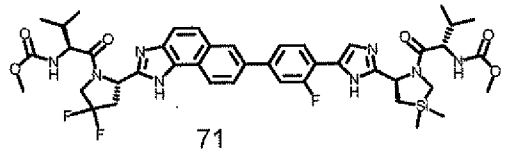
68



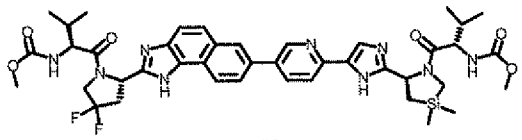
69



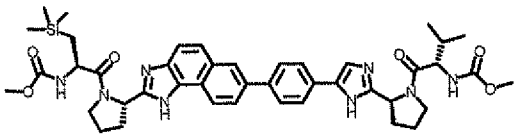
70



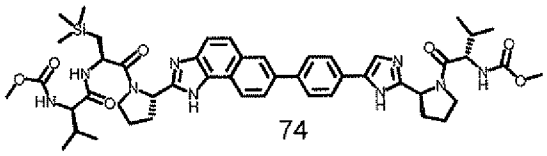
71



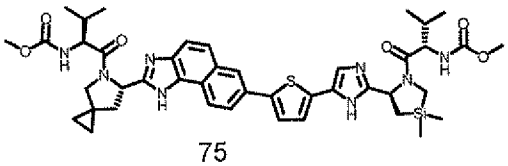
72



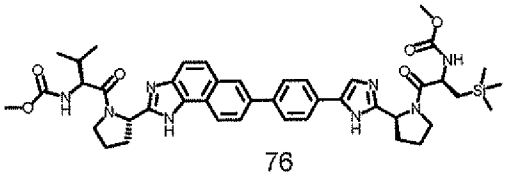
73



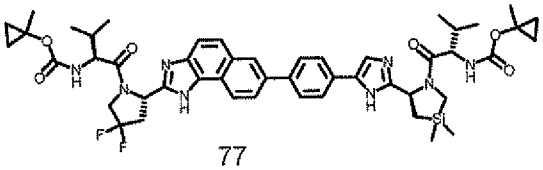
74



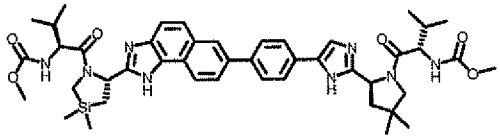
75



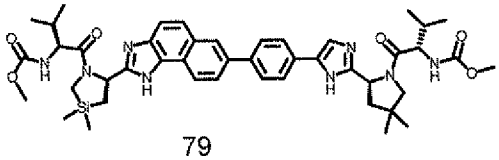
76



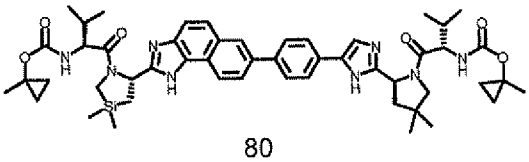
77



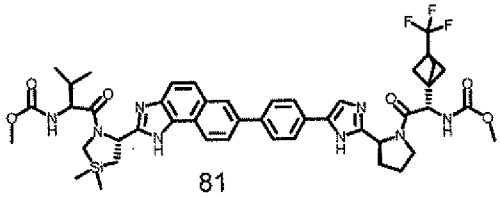
78



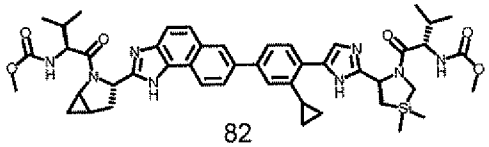
79



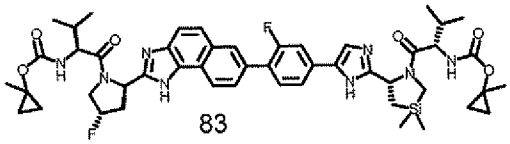
80



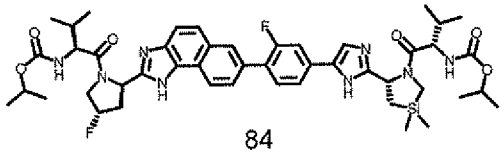
81



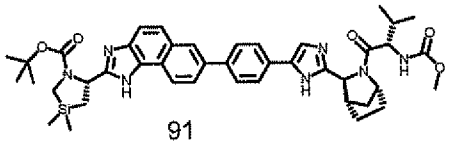
82



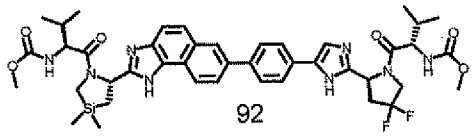
83



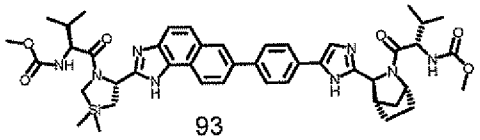
84



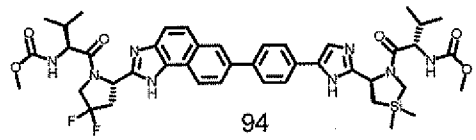
91



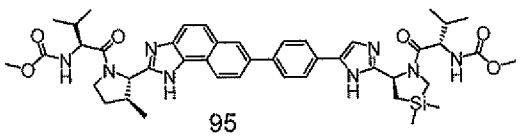
92



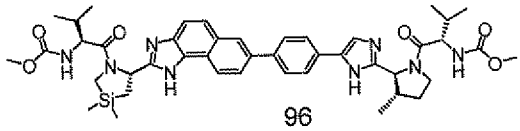
93



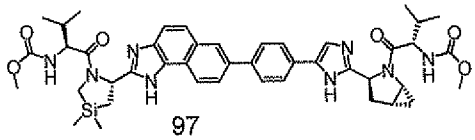
94



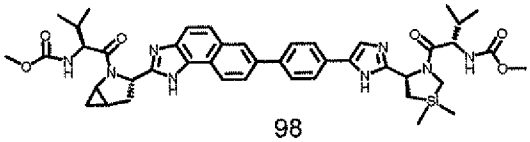
95



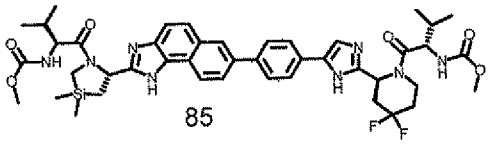
96



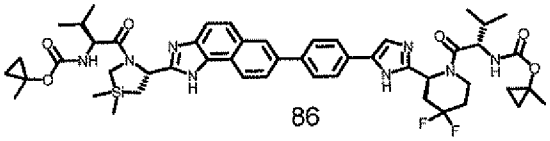
97



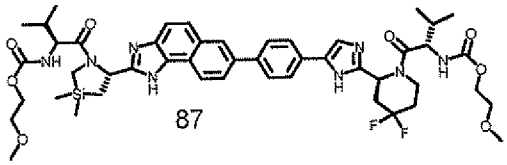
98



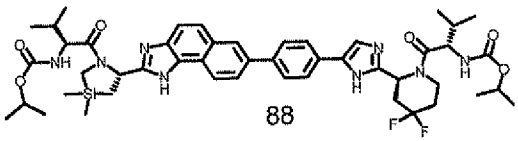
85



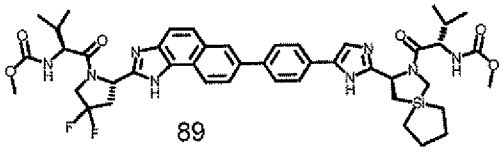
86



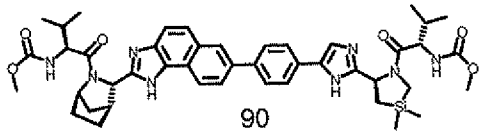
87



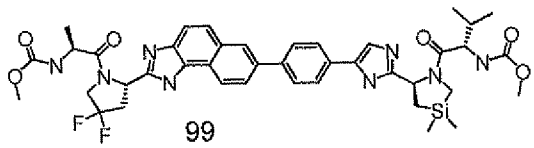
88



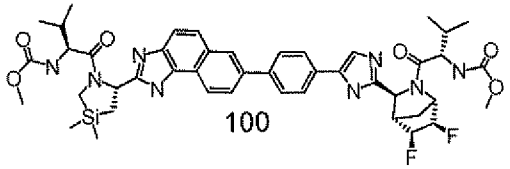
89



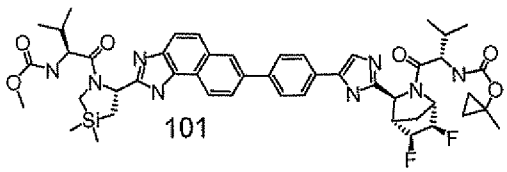
90



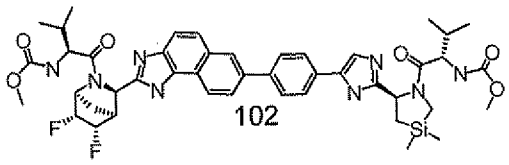
99



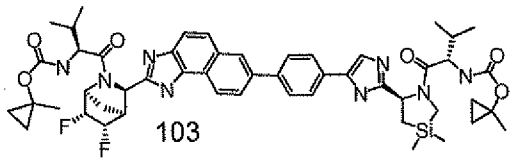
100



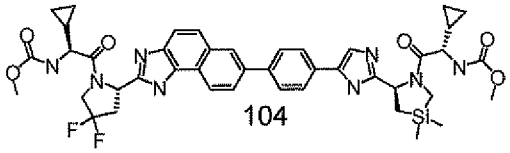
101



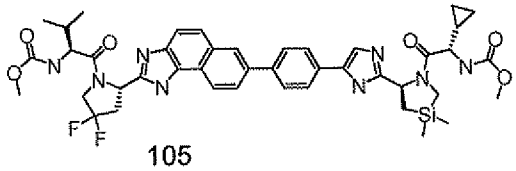
102



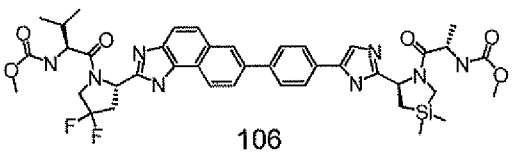
103



104



105



106

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

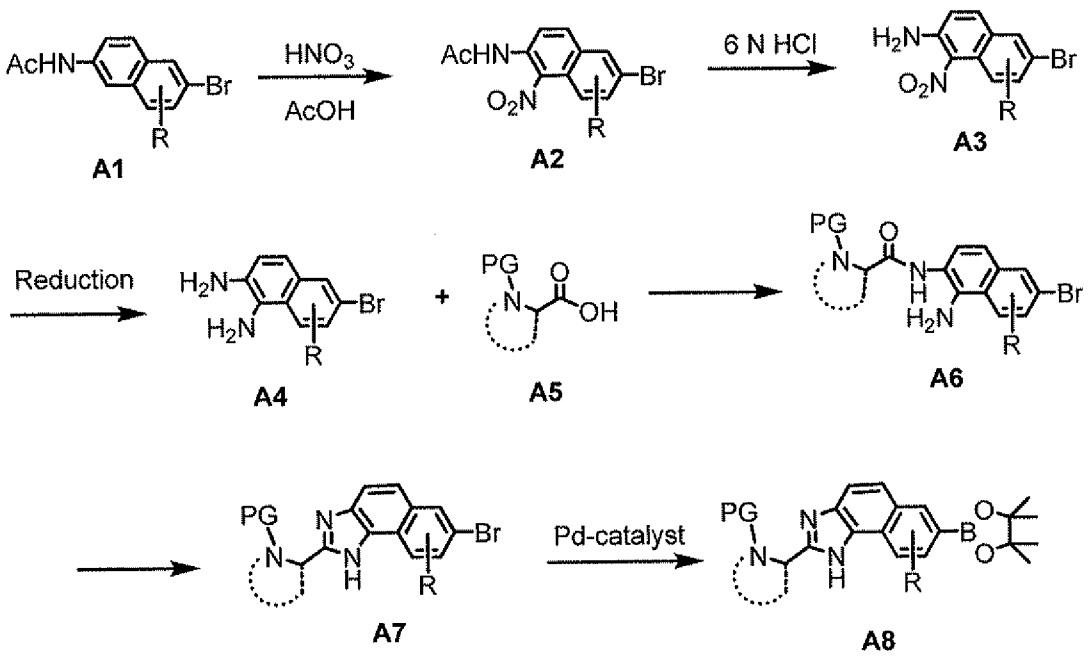
Methods For Making the Compounds of Formula (I)

The Compounds of Formula (I) may be prepared from known or readily prepared starting materials, following methods known to one skilled in the art of organic synthesis. Methods useful for making the Compounds of Formula (I) are set forth in the Examples below and generalized in Schemes 1-8 below. Alternative synthetic pathways and analogous structures will be apparent to those skilled in the art of organic synthesis. All stereoisomers and tautomeric forms of the compounds are contemplated.

Some commercially available starting materials and intermediates used for the synthesis of the Compounds of Formula (I) are available which contain intact fused tricyclic tricyclic ring systems. These starting materials and intermediates are available from commercial suppliers such as Sigma-Aldrich (St. Louis, MO) and Acros Organics Co. (Fair Lawn, NJ). Such starting materials and intermediates compounds are used as received. When such fused tricyclic moieties are not commercially available, they can be prepared using methods well-known to those skilled in the art of organic synthesis. Such synthetic methods include, but are not limited to, those described in Kricka *et al.*, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I,* 859-863 (1973); Kricka *et al.*, *Chem. Rew.*, 74, 101-123, (1974); Kurfuerst *et al.*, *Coll. Czech. Chem. Comm.*, 54, 1705-1715, (1989); Saroja *et al.*, *J. Org. Chem.* 69, 987-990, (2004); Fanta *et al.*, *Synth.* 9-21, (1974), U.S. Patent Publication No. US2005038037; and International Publication No. WO2004039859.

Scheme 1 shows a method useful for making the naphthyl imidazole compounds of formula **A7** and **A8**, which are useful intermediates for making the Compounds of Formula (I).

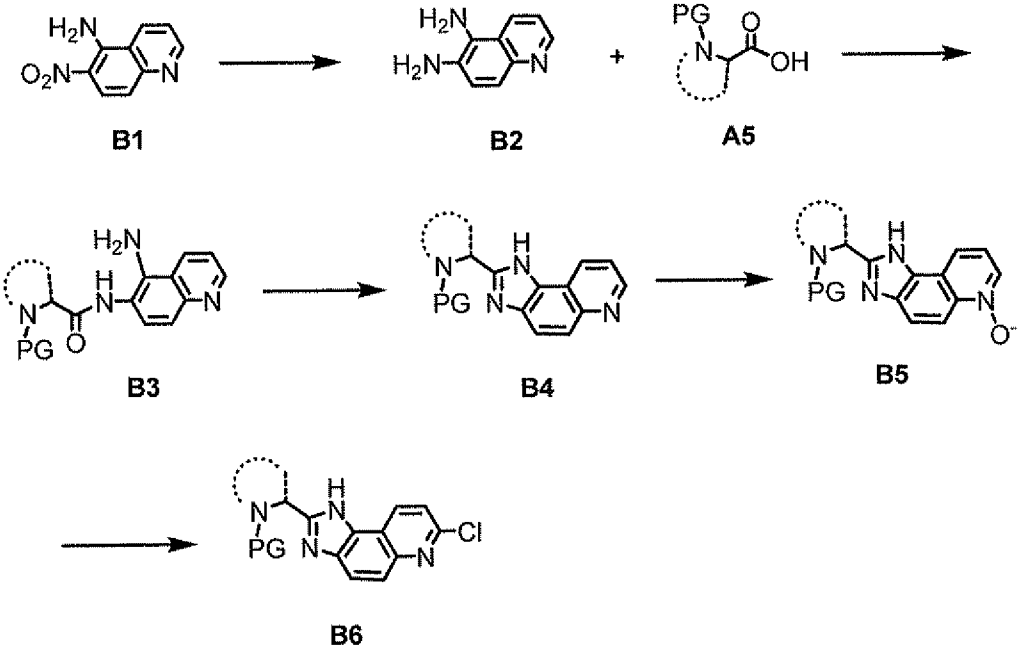
Scheme 1



Nitration of bromonaphthyl acetamide **A1** provides nitro analog **A2** (*J. Am. Chem. Soc*, 73:4297 (1997)). The removal of acetyl group under acidic conditions followed by reduction of the nitro group should afford diaminonaphthalene **A4**. Coupling of the aniline to a cyclic or acyclic *N*-protected α-amino acid **A5** gives an amide of formula **A6**, which upon heating in acetic acid will cyclize to provide tricyclic bormonaphthylimidazole **A7**. The bromide could be converted to a boronate **A8** with a palladium catalyst.

Scheme 2 shows a method useful for making the quinolineimidazole compounds of formula **B6**, which are useful intermediates for making the Compounds of Formula (I).

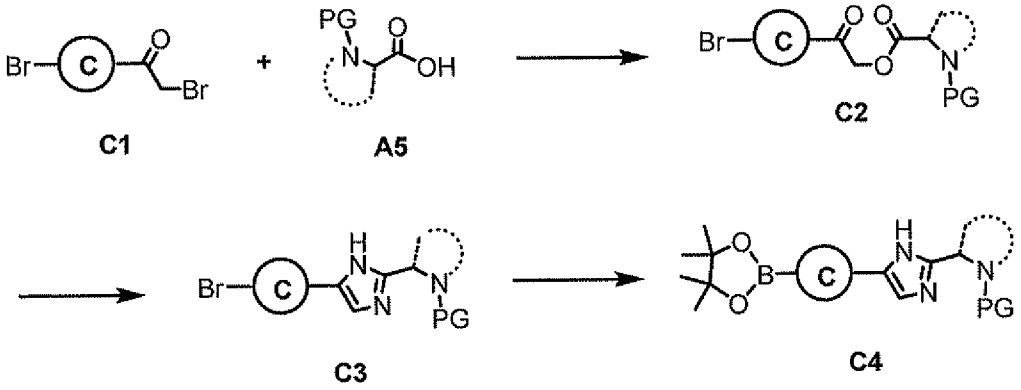
Scheme 2



Commercially available aminonitroquinoline **B1** can be reduced to diaminoquinoline **B2**, which is then coupled to a cyclic or acyclic *N*-protected α-amino acid **A5** to providean amide **B3**. It can then be cyclized to quinolineimidazole **B4** under acidic conditions. *N*-oxide **B5** can then be obtained with *m*-chloroperbenzoic acid. Upon treatment with phosphorous oxychloride, **B5** should give the desired chloroquinoline **B6**, which can used in Suzuki coupling reactions.

Scheme 3 shows a method useful for making the boronic acid compounds of formula **C4**, which are useful intermediates for making the Compounds of Formula (I), where in "C" is a monocyclic 5 to 6-membered heteroaryl (examples: thiophene or pyridine).

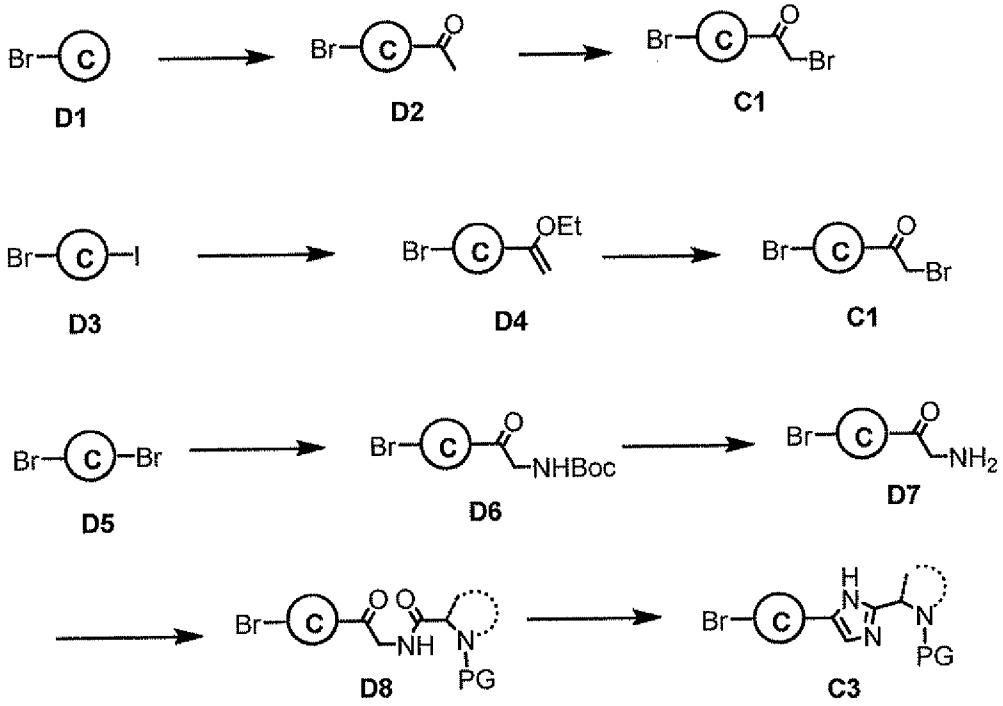
Scheme 3



The Suzuki coupling partner **C3** or **C4** can be prepared from commercially available heteroaryl bromoacetyl compound of formula **C1** (Scheme 3). When treated with an N-protected amino acid (PG-AA-OH) in the presence of an amine base, *e.g.*, DIPEA, a ketoester **C2** is formed. If heated together with ammonium acetate, the ketoester is converted to the desired imidazole derivative **C3**. The bromide can then be converted to a boronate **C4** with a palladium catalyzed reaction.

Scheme 4 shows methods useful for making the compounds of formula **C1** and **C3**, which are useful intermediates for making the Compounds of Formula (I), wherein variable C is other than a bond and B is an imidazole ring.

Scheme 4



When heteroaryl bromoacetyl **C1** is not commercially available, it can be prepared by performing Friedel-Crafts acylation on a heteroaryl bromide of formula **D1** using well-

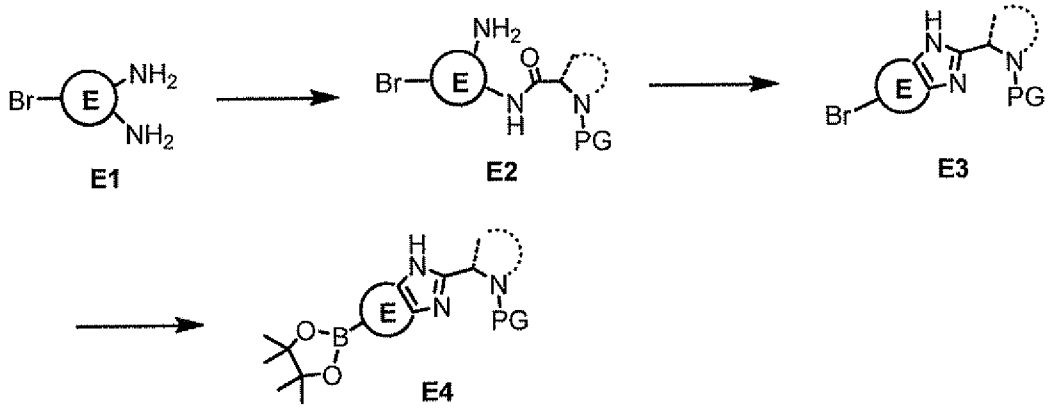
known methods, (*e.g.*, those described in Kricka *et al.*, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I,* 859-863 (1973), and Kricka *et al.*, *Chem. Rew.*, 74, 101-123, (1974)) to provide the acylated products of formula **D2**. A compound of formula **D2** can then be brominated using bromine, for example, to provide the compounds of formula **C1**.

On the other hand, bromo-iodo substituted heteroaromatic rings **D3** can undergo a Stille coupling with (α-ethoxyvinyl) tributylstannane in the presence of a palladium catalyst using the methods including, but not limited to those described in Choshi *et al.*, *J. Org. Chem.*, 62:2535-2543 (1997), and Scott *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 106:4630 (1984)), to provide the ethyl-vinyl ether intermediate **D4**. Treating **D4** with N-bromosuccimide gives the desired bromoacetyl intermediate **C1**, which can then be elaborated to advanced intermediates **C3** or **C4** for Suzuki coupling.

Alternatively, a heteroaromatic dibromide of formula **D5** can be lithiated using n-butyl lithium and then quenched with N-Boc-glycine Weinreb amide to provide a Boc-protected β-keto amino compound of formula **D6**. Removal of the Boc group using TFA, for example, provides an amine compound of formula **D7**, which can then be coupled with an N-protected amino acid using typical amide bond forming reagents such as HATU to provide a ketoamide compound of formula **D8**. Upon heated in the presence of ammonium acetate, compound **D8** can be cyclized to the imidazole analog of formula **C3**.

Scheme 5 shows a method useful for making the boronic acid compounds of formula **E4**, which are useful intermediates for making the Compounds of Formula (I).

Scheme 5

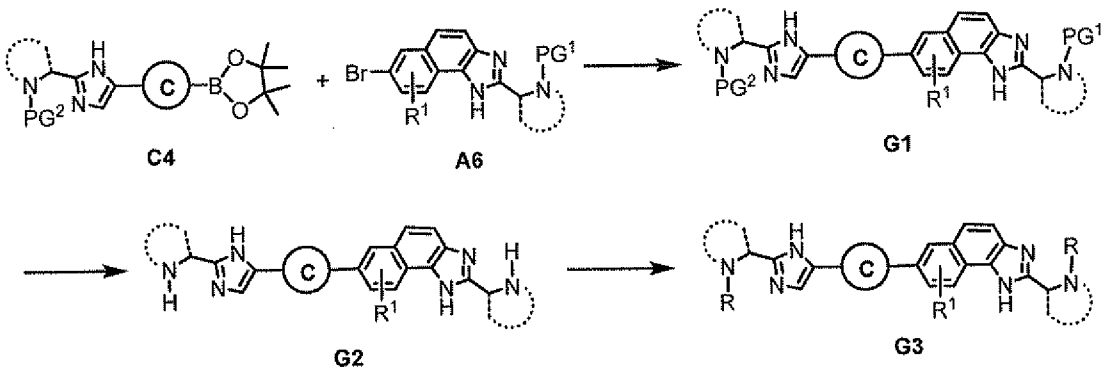


A heteroaromatic diamine **E1** could be converted to a bicyclic imidazole **E3** using the two step coupling-cyclization procedure described, for example, in Scheme 3. The corresponding boronate **E4** can then easily be obtained from bromide **E3** via well-known

chemistry. Both **E3** and **E4** can be used as intermediate coupling partners in a Suzuki coupling process to provide the Compound of Formula (I).

Scheme 6 shows methods useful for making the Compounds of Formula (I) via a Suzuki Coupling process.

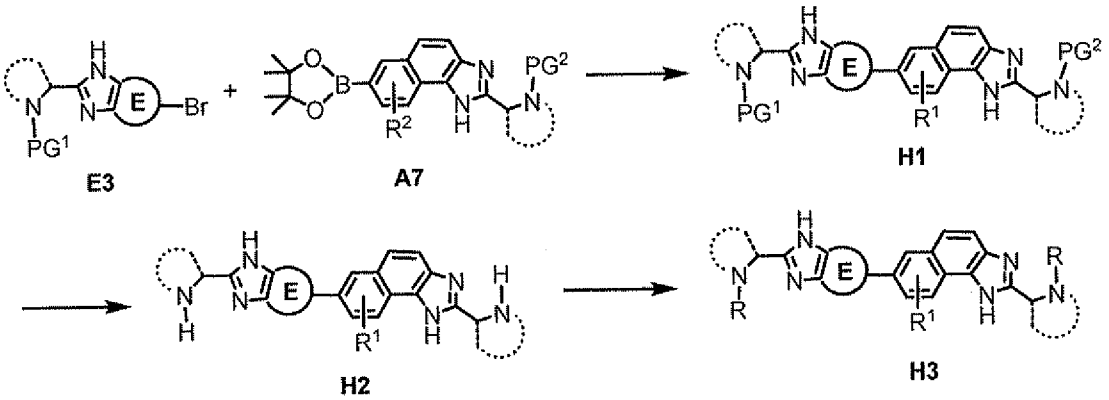
Scheme 6



A Suzuki coupling between protected imidazole boronate **C4** (or boronic acid, not shown) and the fused bi-aryl tricyclic bromide **A6** using, for example, the methods described in *Angew Chem. Int. Ed. Engl.*, 40, 4544 (2001) provide the compounds of formula **G1**. Compounds of formula **G1** can then be used to provide compounds of formula **G2** by removal of the nitrogen protecting groups of **G1**. An appropriate cap of group R can be added to the deprotected amino groups of **G2** using reactions including, but not limited to acylation (with an acyl chloride or amino acid coupling reagent such as HATU or HOBt/EDCI), sulfonylation (with a sulfonyl chloride) or alkylation (with alkyl halide or reductive amination) to provide the desired Compounds of Formula (I).

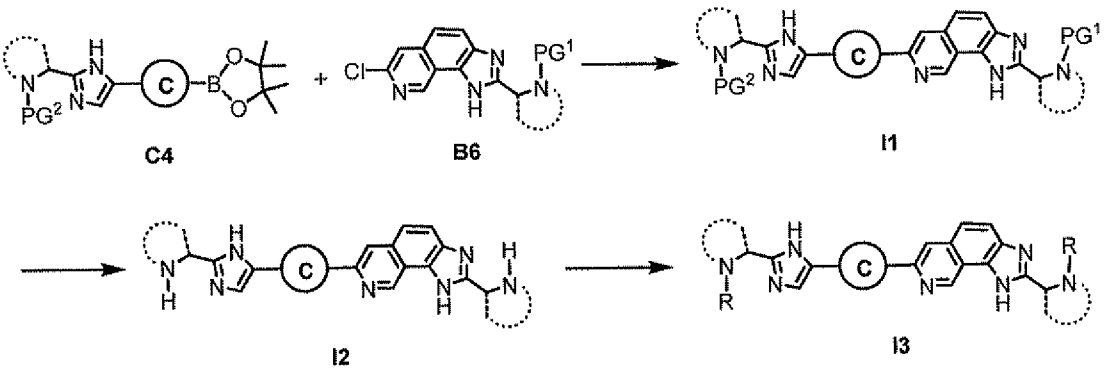
Scheme 7 shows alternative methods useful for making the Compounds of Formula (I) via a Suzuki Coupling process.

Scheme 7



Similarly, a bicyclic bromide of formula **E3** and fused tricyclic boronate of formula **A7** can be joined using the methods described in Scheme 6 above, to provide coupled intermediates of formula **H1**. The compounds of formula **H1** can then be further elaborated using, for example, the methods described in Scheme 6 above, to provide the Compounds of Formula (I), wherein C is a bond and B is a bicyclic heteroarylene group.

Scheme 8



A boronate of formula **C4** and chloroquinolineimidazole of formula **B6** can be coupled under Suzuki coupling conditions similar to the methods described above to provideproducts of formula **I1**, which can be transformed to the final targets of formula **I3**, using methods well-known to those skilled in the art of organic synthesis, including those described in Scheme 6 above.

In some of the Fused Tricyclic Silyl Compounds contemplated in Schemes 1-8, the amino acids (such as, but not limited to proline, 4,4-difluoroproline, (S)-2-piperidine carboxylic acid, valine, alanine, norvaline, etc.) are incorporated as part of structures. Methods have been described in the general literature as well as in Banchard US 2009/0068140 for the preparation of such amino acid-derived intermediates.

One skilled in the art of organic synthesis will recognize that the synthesis of fused tricyclic cores in Formula (I) may require protection of certain functional groups (*i.e.*, derivatization for the purpose of chemical compatibility with a particular reaction condition). Suitable protecting groups for the various functional groups of these compounds and methods for their installation and removal can be found in Greene *et al.*, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, (1999).

One skilled in the art of organic synthesis will also recognize that one route for the synthesis of fused bi-aryl tricyclic cores in Formula (I) may be more desirable depending on

the choice of appendage substituents. Additionally, one skilled in the art will recognize that in some cases the order of reactions may differ from that presented herein to avoid functional group incompatibilities and can amend the synthetic route accordingly.

One skilled in the art of organic synthesis will recognize that the synthesis of certain fused tricyclic cores in Formula (I) require the construction of an amide bond. Methods useful for making such amide bonds, include but are not limited to, the use of a reactive carboxy derivative (*e.g.*, an acid halide, or ester at elevated temperatures) or the use of an acid with a coupling reagent (*e.g.*, HOBt, EDCI, DCC, HATU, PyBrop) with an amine.

The preparation of ring systems contemplated in this invention have been described in the literature and in compendia such as "Comprehensive Heterocyclic Chemistry" editions I, II and III, published by Elsevier and edited by A.R. Katritzky & R JK Taylor. Manipulation of the required substitution patterns have also been described in the available chemical literature as summarized in compendia such as "Comprehensive Organic Chemistry" published by Elsevier and edited by DH R. Barton and W. D. Ollis; "Comprehensive Organic Functional Group Transformations" edited by edited by A.R. Katritzky & R JK Taylor and "Comprehensive Organic Transformation" published by Wily-CVH and edited by R. C. Larock.

The starting materials used and the intermediates prepared using the methods set forth in the Schemes above may be isolated and purified if desired using conventional techniques, including but not limited to filtration, distillation, crystallization, chromatography and alike. Such materials can be characterized using conventional means, including physical constants and spectral data.

\

Uses of the Fused Tricyclic Silyl Compounds

The Fused Tricyclic Silyl Compounds are useful in human and veterinary medicine for treating or preventing a viral infection in a patient. In one embodiment, the Fused Tricyclic Silyl Compounds can be inhibitors of viral replication. In another embodiment, the Fused Tricyclic Silyl Compounds can be inhibitors of HCV replication. Accordingly, the Fused Tricyclic Silyl Compounds are useful for treating viral infections, such as HCV. In accordance with the invention, the Fused Tricyclic Silyl Compounds can be administered to a patient in need of treatment or prevention of a viral infection.

Accordingly, in one embodiment, the invention provides methods for treating a viral infection in a patient comprising administering to the patient an effective amount of at least one Fused Tricyclic Silyl Compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Treatment or Prevention of a Flaviviridae Virus

The Fused Tricyclic Silyl Compounds can be useful for treating or preventing a viral infection caused by the Flaviviridae family of viruses.

Examples of Flaviviridae infections that can be treated or prevented using the present methods include but are not limited to, dengue fever, Japanese encephalitis, Kyasanur Forest disease, Murray Valley encephalitis, St. Louis encephalitis, Tick-borne encephalitis, West Nile encephalitis, yellow fever and Hepatitis C Virus (HCV) infection.

In one embodiment, the Flaviviridae infection being treated is hepatitis C virus infection.

Treatment or Prevention of HCV Infection

The Fused Tricyclic Silyl Compounds are useful in the inhibition of HCV (e.g., HCV NS5A), the treatment of HCV infection and/or reduction of the likelihood or severity of symptoms of HCV infection and the inhibition of HCV viral replication and/or HCV viral production in a cell-based system. For example, the Fused Tricyclic Silyl Compounds are useful in treating infection by HCV after suspected past exposure to HCV by such means as blood transfusion, exchange of body fluids, bites, accidental needle stick, or exposure to patient blood during surgery or other medical procedures.

In one embodiment, the hepatitis C infection is acute hepatitis C. In another embodiment, the hepatitis C infection is chronic hepatitis C.

Accordingly, in one embodiment, the invention provides methods for treating HCV infection in a patient, the methods comprising administering to the patient an effective amount of at least one Fused Tricyclic Silyl Compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In a specific embodiment, the amount administered is effective to treat or prevent infection by HCV in the patient. In another specific embodiment, the amount administered is effective to inhibit HCV viral replication and/or viral production in the patient.

The Fused Tricyclic Silyl Compounds are also useful in the preparation and execution of screening assays for antiviral compounds. For example the Fused Tricyclic Silyl Compounds are useful for identifying resistant HCV replicon cell lines harboring mutations within NS5A, which are excellent screening tools for more powerful antiviral compounds. Furthermore, the Fused Tricyclic Silyl Compounds are useful in establishing or determining the binding site of other antivirals to the HCV replicase.

The compositions and combinations of the present invention can be useful for treating a patient suffering from infection related to any HCV genotype. HCV types and subtypes may differ in their antigenicity, level of viremia, severity of disease produced, and response to interferon therapy as described in Holland *et al.*, *Pathology*, 30(2):192-195 (1998). The nomenclature set forth in Simmonds *et al.*, *J Gen Virol*, 74(Pt11):2391-2399 (1993) is widely used and classifies isolates into six major genotypes, 1 through 6, with two or more related subtypes, *e.g.*, 1a and 1b. Additional genotypes 7-10 and 11 have been proposed, however the phylogenetic basis on which this classification is based has been questioned, and thus types 7, 8, 9 and 11 isolates have been reassigned as type 6, and type 10 isolates as type 3 (see Lamballerie *et al., J Gen Virol*, 78(Pt1):45-51 (1997)). The major genotypes have been defined as having sequence similarities of between 55 and 72% (mean 64.5%), and subtypes within types as having 75%-86% similarity (mean 80%) when sequenced in the NS-5 region (see Simmonds *et al.*, *J Gen Virol*, 75(Pt 5):1053-1061 (1994)).

Combination Therapy

In another embodiment, the present methods for treating or preventing HCV infection can further comprise the administration of one or more additional therapeutic agents which are not Fused Tricyclic Silyl Compounds.

In one embodiment, the additional therapeutic agent is an antiviral agent.

In another embodiment, the additional therapeutic agent is an immunomodulatory agent, such as an immunosuppressive agent.

Accordingly, in one embodiment, the present invention provides methods for treating a viral infection in a patient, the method comprising administering to the patient: (i) at least one Fused Tricyclic Silyl Compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and (ii) at least one additional therapeutic agent that is other than a Fused Tricyclic Silyl

Compound, wherein the amounts administered are together effective to treat or prevent a viral infection.

When administering a combination therapy of the invention to a patient, therapeutic agents in the combination, or a pharmaceutical composition or compositions comprising therapeutic agents, may be administered in any order such as, for example, sequentially, concurrently, together, simultaneously and the like. The amounts of the various actives in such combination therapy may be different amounts (different dosage amounts) or same amounts (same dosage amounts). Thus, for non-limiting illustration purposes, a Fused Tricyclic Silyl Compound and an additional therapeutic agent may be present in fixed amounts (dosage amounts) in a single dosage unit (*e.g.*, a capsule, a tablet and the like).

In one embodiment, the at least one Fused Tricyclic Silyl Compound is administered during a time when the additional therapeutic agent(s) exert their prophylactic or therapeutic effect, or *vice versa*.

In another embodiment, the at least one Fused Tricyclic Silyl Compound and the additional therapeutic agent(s) are administered in doses commonly employed when such agents are used as monotherapy for treating a viral infection.

In another embodiment, the at least one Fused Tricyclic Silyl Compound and the additional therapeutic agent(s) are administered in doses lower than the doses commonly employed when such agents are used as monotherapy for treating a viral infection.

In still another embodiment, the at least one Fused Tricyclic Silyl Compound and the additional therapeutic agent(s) act synergistically and are administered in doses lower than the doses commonly employed when such agents are used as monotherapy for treating a viral infection.

In one embodiment, the at least one Fused Tricyclic Silyl Compound and the additional therapeutic agent(s) are present in the same composition. In one embodiment, this composition is suitable for oral administration. In another embodiment, this composition is suitable for intravenous administration. In another embodiment, this composition is suitable for subcutaneous administration. In still another embodiment, this composition is suitable for parenteral administration.

Viral infections and virus-related disorders that can be treated or prevented using the combination therapy methods of the present invention include, but are not limited to, those listed above.

In one embodiment, the viral infection is HCV infection.

The at least one Fused Tricyclic Silyl Compound and the additional therapeutic agent(s) can act additively or synergistically. A synergistic combination may allow the use of lower dosages of one or more agents and/or less frequent administration of one or more agents of a combination therapy. A lower dosage or less frequent administration of one or more agents may lower toxicity of therapy without reducing the efficacy of therapy.

In one embodiment, the administration of at least one Fused Tricyclic Silyl Compound and the additional therapeutic agent(s) may inhibit the resistance of a viral infection to these agents.

Non-limiting examples of additional therapeutic agents useful in the present compositions and methods include an interferon, an immunomodulator, a viral replication inhibitor, an antisense agent, a therapeutic vaccine, a viral polymerase inhibitor, a nucleoside inhibitor, a viral protease inhibitor, a viral helicase inhibitor, a virion production inhibitor, a viral entry inhibitor, a viral assembly inhibitor, an antibody therapy (monoclonal or polyclonal), and any agent useful for treating an RNA-dependent polymerase-related disorder.

In one embodiment, the additional therapeutic agent is a viral protease inhibitor.

In another embodiment, the additional therapeutic agent is a viral replication inhibitor.

In another embodiment, the additional therapeutic agent is an HCV NS3 protease inhibitor.

In still another embodiment, the additional therapeutic agent is an HCV NS5B polymerase inhibitor.

In another embodiment, the additional therapeutic agent is a nucleoside inhibitor.

In another embodiment, the additional therapeutic agent is an interferon.

In yet another embodiment, the additional therapeutic agent is an HCV replicase inhibitor.

In another embodiment, the additional therapeutic agent is an antisense agent.

In another embodiment, the additional therapeutic agent is a therapeutic vaccine.

In a further embodiment, the additional therapeutic agent is a virion production inhibitor.

In another embodiment, the additional therapeutic agent is an antibody therapy.

In another embodiment, the additional therapeutic agent is an HCV NS2 inhibitor.

In still another embodiment, the additional therapeutic agent is an HCV NS4A inhibitor.

In another embodiment, the additional therapeutic agent is an HCV NS4B inhibitor.

In another embodiment, the additional therapeutic agent is an HCV NS5A inhibitor

In yet another embodiment, the additional therapeutic agent is an HCV NS3 helicase inhibitor.

In another embodiment, the additional therapeutic agent is an HCV IRES inhibitor.

In another embodiment, the additional therapeutic agent is an HCV p7 inhibitor.

In a further embodiment, the additional therapeutic agent is an HCV entry inhibitor.

In another embodiment, the additional therapeutic agent is an HCV assembly inhibitor.

In one embodiment, the additional therapeutic agents comprise a viral protease inhibitor and a viral polymerase inhibitor.

In still another embodiment, the additional therapeutic agents comprise a viral protease inhibitor and an immunomodulatory agent.

In yet another embodiment, the additional therapeutic agents comprise a polymerase inhibitor and an immunomodulatory agent.

In another embodiment, the additional therapeutic agents comprise a viral protease inhibitor and a nucleoside.

In another embodiment, the additional therapeutic agents comprise an immunomodulatory agent and a nucleoside.

In one embodiment, the additional therapeutic agents comprise an HCV protease inhibitor and an HCV polymerase inhibitor.

In another embodiment, the additional therapeutic agents comprise a nucleoside and an HCV NS5A inhibitor.

In another embodiment, the additional therapeutic agents comprise a viral protease inhibitor, an immunomodulatory agent and a nucleoside.

In a further embodiment, the additional therapeutic agents comprise a viral protease inhibitor, a viral polymerase inhibitor and an immunomodulatory agent.

In another embodiment, the additional therapeutic agent is ribavirin.

HCV polymerase inhibitors useful in the present compositions and methods include, but are not limited to, VP-19744 (Wyeth/ViroPharma), PSI-7851 (Pharmasset), RG7128 (Roche/Pharmasset), PSI-7977 (Pharmasset), PSI-938 (Pharmasset), PSI-879 (Pharmasset),

PSI-661 (Pharmasset), PF-868554/filibuvir (Pfizer), VCH-759/VX-759 (ViroChem Pharma/Vertex), HCV-371 (Wyeth/VirroPharma), HCV-796 (Wyeth/ViroPharma), IDX-184 (Idenix), IDX-375 (Idenix), NM-283 (Idenix/Novartis), GL-60667 (Genelabs), JTK-109 (Japan Tobacco), PSI-6130 (Pharmasset), R1479 (Roche), R-1626 (Roche), R-7128 (Roche), MK-0608 (Isis/Merck), INX-8014 (Inhibitex), INX-8018 (Inhibitex), INX-189 (Inhibitex), GS 9190 (Gilead), A-848837 (Abbott), ABT-333 (Abbott), ABT-072 (Abbott), A-837093 (Abbott), BI-207127 (Boehringer-Ingelheim), BILB-1941 (Boehringer-Ingelheim), MK-3281 (Merck), VCH-222/VX-222 (ViroChem/Vertex), VCH-916 (ViroChem), VCH-716(ViroChem), GSK-71185 (Glaxo SmithKline), ANA598 (Anadys), GSK-625433 (Glaxo SmithKline), XTL-2125 (XTL Biopharmaceuticals), and those disclosed in Ni *et al.*, *Current Opinion in Drug Discovery and Development*, 7(4):446 (2004); Tan *et al.*, *Nature Reviews*, 1:867 (2002); and Beaulieu *et al.*, *Current Opinion in Investigational Drugs*, 5:838 (2004).

Other HCV polymerase inhibitors useful in the present compositions and methods include, but are not limited to, those disclosed in International Publication Nos. WO 08/082484, WO 08/082488, WO 08/083351, WO 08/136815, WO 09/032116, WO 09/032123, WO 09/032124 and WO 09/032125.

Interferons useful in the present compositions and methods include, but are not limited to, interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, interferon alfacon-1 and PEG-interferon alpha conjugates. "PEG-interferon alpha conjugates" are interferon alpha molecules covalently attached to a PEG molecule. Illustrative PEG-interferon alpha conjugates include interferon alpha-2a (Roferon™, Hoffman La-Roche, Nutley, New Jersey) in the form of pegylated interferon alpha-2a (*e.g.*, as sold under the trade name Pegasys™), interferon alpha-2b (Intron™, from Schering-Plough Corporation) in the form of pegylated interferon alpha-2b (*e.g.*, as sold under the trade name PEG-Intron™ from Schering-Plough Corporation), interferon alpha-2b-XL (*e.g.*, as sold under the trade name PEG-Intron™), interferon alpha-2c (Berofor Alpha™, Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Germany), PEG-interferon lambda (Bristol-Myers Squibb and ZymoGenetics), interferon alfa-2b alpha fusion polypeptides, interferon fused with the human blood protein albumin (Albuferon™, Human Genome Sciences), Omega Interferon (Intarcia), Locteron controlled release interferon (Biolex/OctoPlus), Biomed-510 (omega interferon), Peg-IL-29 (ZymoGenetics), Locteron CR (Octoplus), R-7025 (Roche), IFN-α-2b-XL (Flamel Technologies), belerofon

(Nautilus) and consensus interferon as defined by determination of a consensus sequence of naturally occurring interferon alphas (Infergen™, Amgen, Thousand Oaks, California).

Antibody therapy agents useful in the present compositions and methods include, but are not limited to, antibodies specific to IL-10 (such as those disclosed in US Patent Publication No. US2005/0101770, humanized 12G8, a humanized monoclonal antibody against human IL-10, plasmids containing the nucleic acids encoding the humanized 12G8 light and heavy chains were deposited with the American Type Culture Collection (ATCC) as deposit numbers PTA-5923 and PTA-5922, respectively), and the like).

Examples of viral protease inhbitors useful in the present compositions and methods include, but are not limited to, an HCV protease inhibitor.

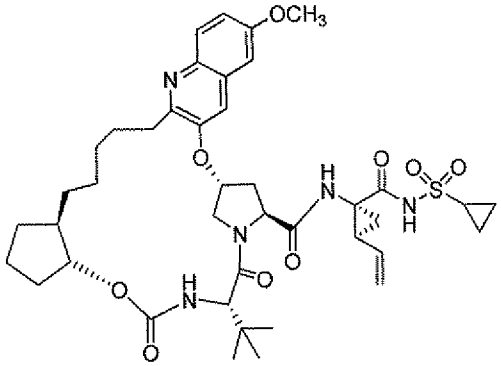
HCV protease inhibitors useful in the present compositions and methods include, but are not limited to, those disclosed in U.S. Patent Nos. 7,494,988, 7,485,625, 7,449,447, 7,442,695, 7,425,576, 7,342,041, 7,253,160, 7,244,721, 7,205,330, 7,192,957, 7,186,747, 7,173,057, 7,169,760, 7,012,066, 6,914,122, 6,911,428, 6,894,072, 6,846,802, 6,838,475, 6,800,434, 6,767,991, 5,017,380, 4,933,443, 4,812,561 and 4,634,697; U.S. Patent Publication Nos. US20020068702, US20020160962, US20050119168, US20050176648, US20050209164, US20050249702 and US20070042968; and International Publication Nos. WO 03/006490, WO 03/087092, WO 04/092161 and WO 08/124148.

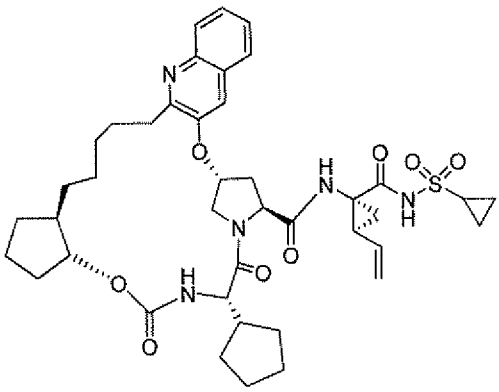
Additional HCV protease inhibitors useful in the present compositions and methods include, but are not limited to, VX-950 (Telaprevir, Vertex), VX-500 (Vertex), VX-813 (Vertex), VBY-376 (Virobay), BI-201335 (Boehringer Ingelheim), TMC-435 (Medivir/Tibotec), ABT-450 (Abbott/Enanta), TMC-435350 (Medivir), RG7227 (Danoprevir, InterMune/Roche), EA-058 (Abbott/Enanta), EA-063 (Abbott/Enanta), GS-9256 (Gilead), IDX-320 (Idenix), ACH-1625 (Achillion), ACH-2684 (Achillion), GS-9132 (Gilead/Achillion), ACH-1095 (Gilead/Achillon), IDX-136 (Idenix), IDX-316 (Idenix), ITMN-8356 (InterMune), ITMN-8347 (InterMune), ITMN-8096 (InterMune), ITMN-7587 (InterMune), BMS-650032 (Bristol-Myers Squibb), VX-985 (Vertex) and PHX1766 (Phenomix).

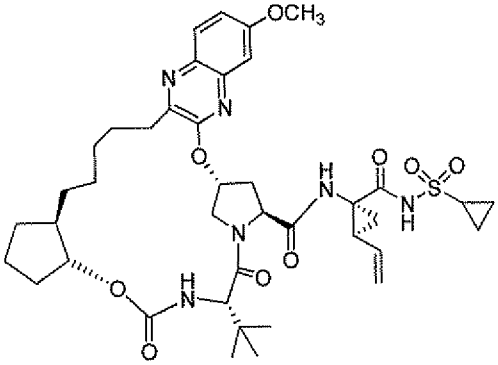
Further examples of HCV protease inhbitors useful in the present compositions and methods include, but are not limited to, those disclosed in Landro *et al.*, *Biochemistry*, 36(31):9340-9348 (1997); Ingallinella *et al.*, *Biochemistry*, 37(25):8906-8914 (1998); Llinàs-Brunet *et al.*, *Bioorg Med Chem Lett*, 8(13):1713-1718 (1998); Martin *et al.*, *Biochemistry*, 37(33):11459-11468 (1998); Dimasi *et al.*, *J Virol*, 71(10):7461-7469 (1997);

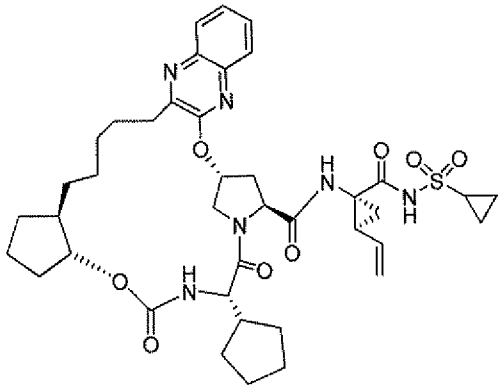
Martin *et al.*, *Protein Eng*, 10(5):607-614 (1997); Elzouki *et al.*, *J Hepat*, 27(1):42-48 (1997); *BioWorld Today*, 9(217):4 (November 10, 1998); U.S. Patent Publication Nos. US2005/0249702 and US 2007/0274951; and International Publication Nos. WO 98/14181, WO 98/17679, WO 98/17679, WO 98/22496 and WO 99/07734 and WO 05/087731.

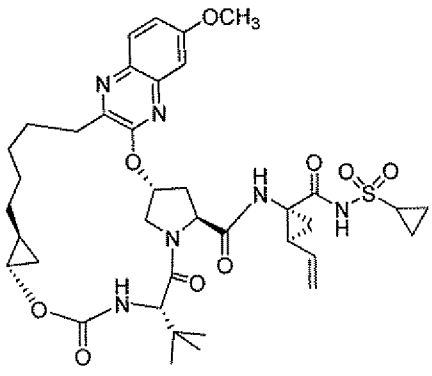
Further examples of HCV protease inhibitors useful in the present compositions and methods include, but are not limited to, the following compounds:

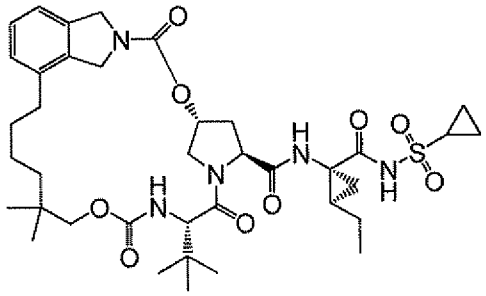


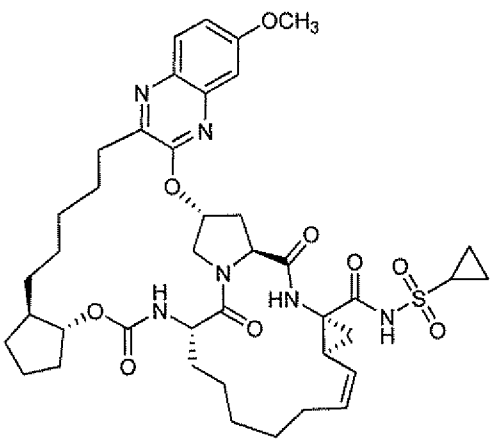


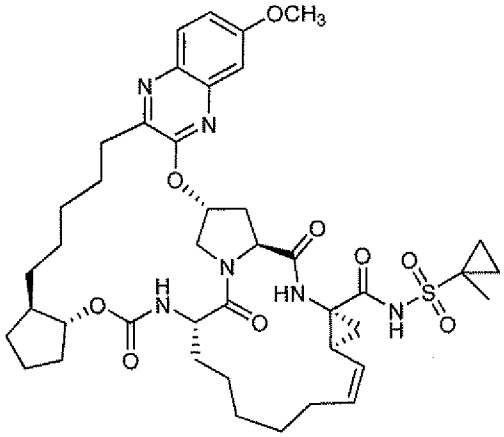


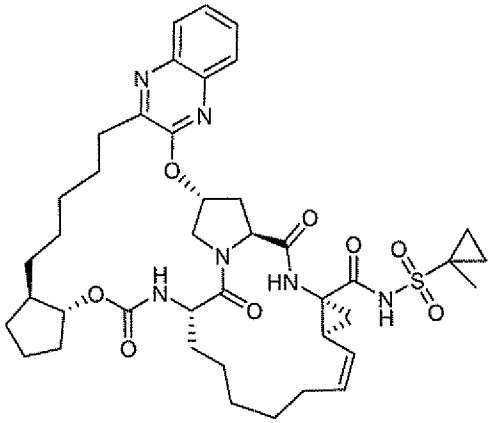


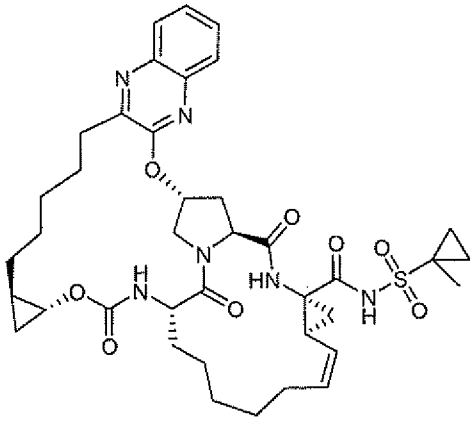


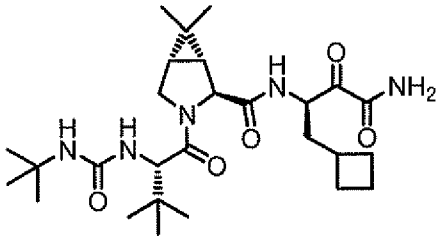


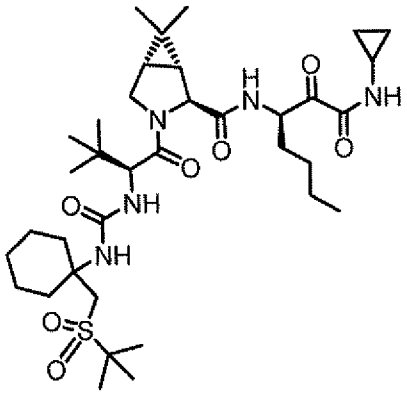


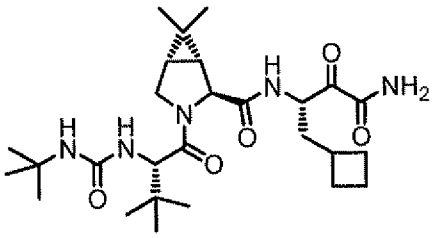


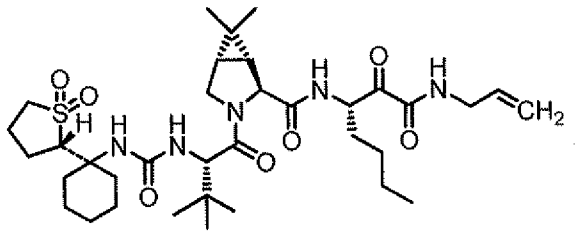


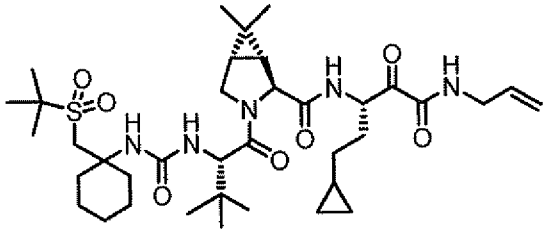


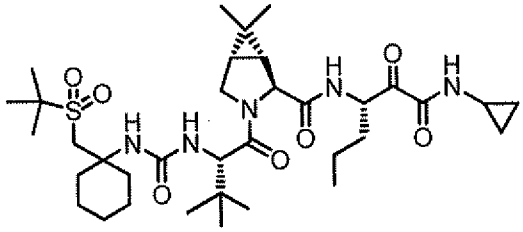


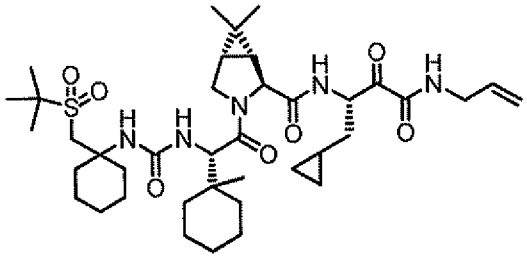


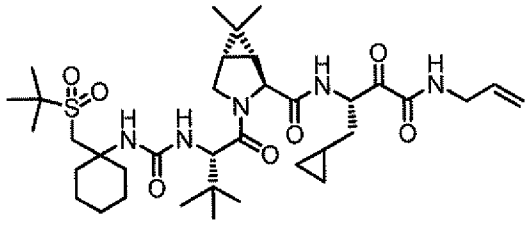


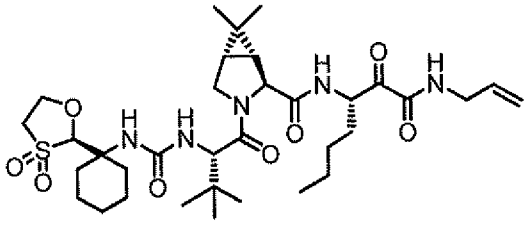


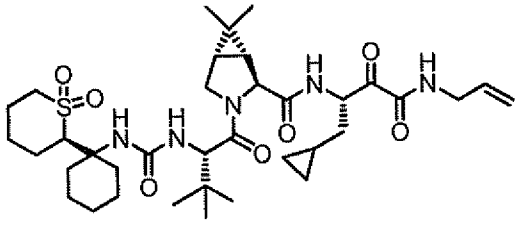


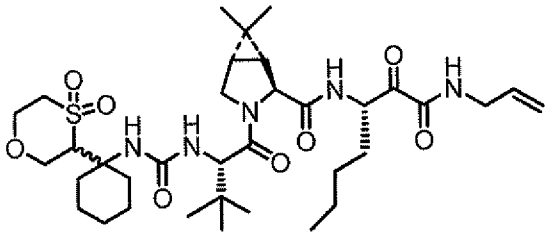


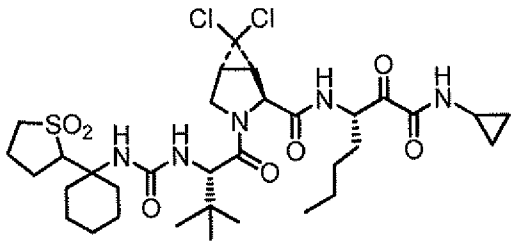


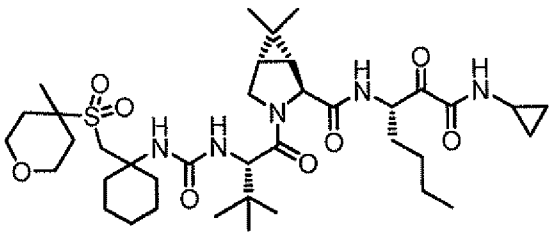


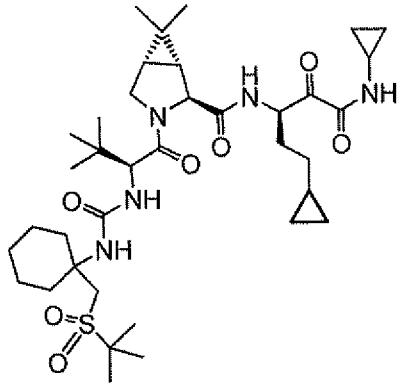


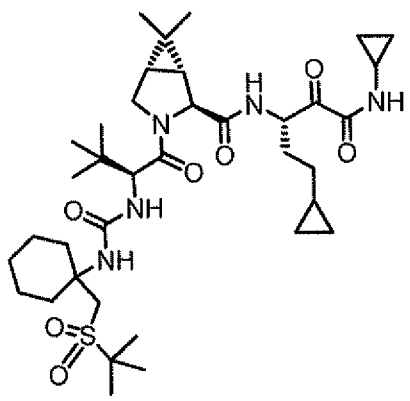


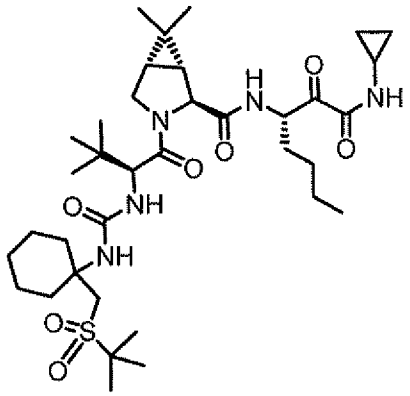


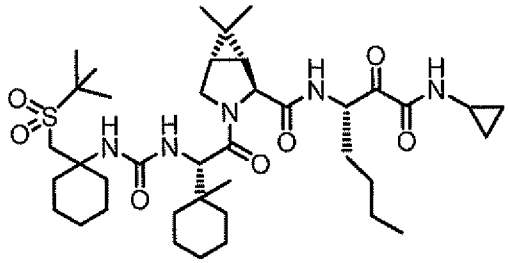




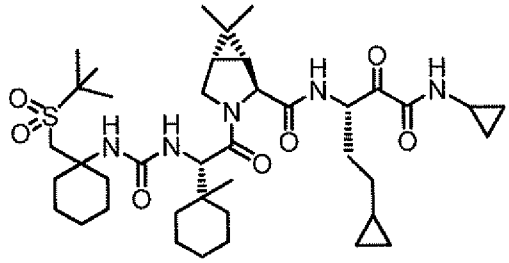








and



and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Viral replication inhibitors useful in the present compositions and methods include, but are not limited to, HCV replicase inhibitors, IRES inhibitors, NS4A inhibitors, NS3 helicase inhibitors, NS5A inhibitors, NS5B inhibitors, ribavirin, AZD-2836 (Astra Zeneca), viramidine, A-831 (Arrow Therapeutics), EDP-239 (Enanta), ACH-2928 (Achillion), GS-5885 (Gilead); an antisense agent or a therapeutic vaccine.

Viral entry inhibitors useful as second additional therapeutic agents in the present compositions and methods include, but are not limited to, PRO-206 (Progenics), REP-9C (REPICor), SP-30 (Samaritan Pharmaceuticals) and ITX-5061 (iTherx).

HCV NS4A inhibitors useful in the useful in the present compositions and methods include, but are not limited to, those disclosed in U.S. Patent Nos. 7,476,686 and 7,273,885; U.S. Patent Publication No. US20090022688; and International Publication Nos. WO 2006/019831 and WO 2006/019832. Additional HCV NS4A inhibitors useful as second additional therapeutic agents in the present compositions and methods include, but are not limited to, AZD2836 (Astra Zeneca), ACH-1095 (Achillion) and ACH-806 (Achillion).

HCV NS5A inhibitors useful in the present compositions and methods include, but are not limited to, A-832 (Arrow Therpeutics), PPI-461 (Presidio), PPI-1301 (Presidio) and BMS-790052 (Bristol-Myers Squibb).

HCV replicase inhibitors useful in the present compositions and methods include, but are not limited to, those disclosed in U.S. Patent Publication No. US20090081636.

Therapeutic vaccines useful in the present compositions and methods include, but are not limited to, IC41 (Intercell Novartis), CSL123 (Chiron/CSL), GI 5005 (Globeimmune), TG-4040 (Transgene), GNI-103 (GENimmune), Hepavaxx C (ViRex Medical), ChronVac-C (Inovio/Tripep), PeviPROTM (Pevion Biotect), HCV/MF59 (Chiron/Novartis), MBL-HCV1 (MassBiologics), GI-5005 (GlobeImmune), CT-011 (CureTech/Teva) and Civacir (NABI).

Examples of further additional therapeutic agents useful in the present compositions and methods include, but are not limited to, Ritonavir (Abbott), TT033 (Benitec/Tacere Bio/Pfizer), Sirna-034 (Sirna Therapeutics), GNI-104 (GENimmune), GI-5005 (GlobeImmune), IDX-102 (Idenix), Levovirin™ (ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, California); Humax (Genmab), ITX-2155 (Ithrex/Novartis), PRO 206 (Progenics), HepaCide-I (NanoVirocides), MX3235 (Migenix), SCY-635 (Scynexis); KPE02003002 (Kemin Pharma), Lenocta (VioQuest Pharmaceuticals), IET – Interferon Enhancing Therapy (Transition Therapeutics), Zadaxin (SciClone Pharma), VP 50406™ (Viropharma, Incorporated, Exton, Pennsylvania); Taribavirin (Valeant Pharmaceuticals); Nitazoxanide (Romark); Debio 025 (Debiopharm); GS-9450 (Gilead); PF-4878691 (Pfizer); ANA773 (Anadys); SCV-07 (SciClone Pharmaceuticals); NIM-881 (Novartis); ISIS 14803™ (ISIS Pharmaceuticals, Carlsbad, California); Heptazyme™ (Ribozyme Pharmaceuticals, Boulder, Colorado); Thymosin™ (SciClone Pharmaceuticals, San Mateo, California); Maxamine™ (Maxim Pharmaceuticals, San Diego, California); NKB-122 (JenKen Bioscience Inc., North Carolina); Alinia (Romark Laboratories), INFORM-1 (a combination of R7128 and ITMN-191); and mycophenolate mofetil (Hoffman-LaRoche, Nutley, New Jersey).

The doses and dosage regimen of the other agents used in the combination therapies of the present invention for the treatment or prevention of HCV infection can be determined by the attending clinician, taking into consideration the approved doses and dosage regimen in the package insert; the age, sex and general health of the patient; and the type and severity of the viral infection or related disease or disorder. When administered in combination, the Fused Tricyclic Silyl Compound(s) and the other agent(s) can be administered simultaneously (*i.e.*, in the same composition or in separate compositions one right after the other) or sequentially. This particularly useful when the components of the combination are given on different dosing schedules, *e.g.*, one component is administered once daily and another component is administered every six hours, or when the preferred

pharmaceutical compositions are different, *e.g.*, one is a tablet and one is a capsule. A kit comprising the separate dosage forms is therefore advantageous.

Generally, a total daily dosage of the at least one Fused Tricyclic Silyl Compound(s) alone, or when administered as combination therapy, can range from about 1 to about 2500 mg per day, although variations will necessarily occur depending on the target of therapy, the patient and the route of administration. In one embodiment, the dosage is from about 10 to about 1000 mg/day, administered in a single dose or in 2-4 divided doses. In another embodiment, the dosage is from about 1 to about 500 mg/day, administered in a single dose or in 2-4 divided doses. In still another embodiment, the dosage is from about 1 to about 100 mg/day, administered in a single dose or in 2-4 divided doses. In yet another embodiment, the dosage is from about 1 to about 50 mg/day, administered in a single dose or in 2-4 divided doses. In another embodiment, the dosage is from about 500 to about 1500 mg/day, administered in a single dose or in 2-4 divided doses. In still another embodiment, the dosage is from about 500 to about 1000 mg/day, administered in a single dose or in 2-4 divided doses. In yet another embodiment, the dosage is from about 100 to about 500 mg/day, administered in a single dose or in 2-4 divided doses.

In one embodiment, when the additional therapeutic agent is INTRON-A interferon alpha 2b (commercially available from Schering-Plough Corp.), this agent is administered by subcutaneous injection at 3MIU(12 mcg)/0.5mL/TIW for 24 weeks or 48 weeks for first time treatment.

In another embodiment, when the additional therapeutic agent is PEG-INTRON interferon alpha 2b pegylated (commercially available from Schering-Plough Corp.), this agent is administered by subcutaneous injection at 1.5 mcg/kg/week, within a range of 40 to 150 mcg/week, for at least 24 weeks.

In another embodiment, when the additional therapeutic agent is ROFERON A interferon alpha 2a (commercially available from Hoffmann-La Roche), this agent is administered by subcutaneous or intramuscular injection at 3MIU(11.1 mcg/mL)/TIW for at least 48 to 52 weeks, or alternatively 6MIU/TIW for 12 weeks followed by 3MIU/TIW for 36 weeks.

In still another embodiment, when the additional therapeutic agent is PEGASUS interferon alpha 2a pegylated (commercially available from Hoffmann-La Roche), this agent is administered by subcutaneous injection at 180 mcg/1mL or 180 mcg/0.5mL, once a week for at least 24 weeks.

In yet another embodiment, when the additional therapeutic agent is INFERGEN interferon alphacon-1 (commercially available from Amgen), this agent is administered by subcutaneous injection at 9 mcg/TIW is 24 weeks for first time treatment and up to 15 mcg/TIW for 24 weeks for non-responsive or relapse treatment.

In a further embodiment, when the additional therapeutic agent is Ribavirin (commercially available as REBETOL ribavirin from Schering-Plough or COPEGUS ribavirin from Hoffmann-La Roche), this agent is administered at a daily dosage of from about 600 to about 1400 mg/day for at least 24 weeks.

In one embodiment, one or more compounds of the present invention are administered with one or more additional therapeutic agents selected from: an interferon, an immunomodulator, a viral replication inhibitor, an antisense agent, a therapeutic vaccine, a viral polymerase inhibitor, a nucleoside inhibitor, a viral protease inhibitor, a viral helicase inhibitor, a viral polymerase inhibitor a virion production inhibitor, a viral entry inhibitor, a viral assembly inhibitor, an antibody therapy (monoclonal or polyclonal), and any agent useful for treating an RNA-dependent polymerase-related disorder.

In another embodiment, one or more compounds of the present invention are administered with one or more additional therapeutic agents selected from an HCV protease inhibitor, an HCV polymerase inhibitor, an HCV replication inhibitor, a nucleoside, an interferon, a pegylated interferon and ribavirin. The combination therapies can include any combination of these additional therapeutic agents.

In another embodiment, one or more compounds of the present invention are administered with one additional therapeutic agent selected from an HCV protease inhibitor, an interferon, a pegylated interferon and ribavirin.

In still another embodiment, one or more compounds of the present invention are administered with two additional therapeutic agents selected from an HCV protease inhibitor, an HCV replication inhibitor, a nucleoside, an interferon, a pegylated interferon and ribavirin.

In another embodiment, one or more compounds of the present invention are administered with an HCV protease inhibitor and ribavirin. In another specific embodiment, one or more compounds of the present invention are administered with a pegylated interferon and ribavirin.

In another embodiment, one or more compounds of the present invention are administered with three additional therapeutic agents selected from an HCV protease

inhibitor, an HCV replication inhibitor, a nucleoside, an interferon, a pegylated interferon and ribavirin.

In one embodiment, one or more compounds of the present invention are administered with one or more additional therapeutic agents selected from an HCV polymerase inhibitor, a viral protease inhibitor, an interferon, and a viral replication inhibitor. In another embodiment, one or more compounds of the present invention are administered with one or more additional therapeutic agents selected from an HCV polymerase inhibitor, a viral protease inhibitor, an interferon, and a viral replication inhibitor. In another embodiment, one or more compounds of the present invention are administered with one or more additional therapeutic agents selected from an HCV polymerase inhibitor, a viral protease inhibitor, an interferon, and ribavirin.

In one embodiment, one or more compounds of the present invention are administered with one additional therapeutic agent selected from an HCV polymerase inhibitor, a viral protease inhibitor, an interferon, and a viral replication inhibitor. In another embodiment, one or more compounds of the present invention are administered with ribavirin.

In one embodiment, one or more compounds of the present invention are administered with two additional therapeutic agents selected from an HCV polymerase inhibitor, a viral protease inhibitor, an interferon, and a viral replication inhibitor.

In another embodiment, one or more compounds of the present invention are administered with ribavirin, interferon and another therapeutic agent.

In another embodiment, one or more compounds of the present invention are administered with ribavirin, interferon and another therapeutic agent, wherein the additional therapeutic agent is selected from an HCV polymerase inhibitor, a viral protease inhibitor, and a viral replication inhibitor.

In still another embodiment, one or more compounds of the present invention are administered with ribavirin, interferon and a viral protease inhibitor.

In another embodiment, one or more compounds of the present invention are administered with ribavirin, interferon and an HCV protease inhibitor.

In another embodiment, one or more compounds of the present invention are administered with ribavirin, interferon and boceprevir or telaprevir.

In a further embodiment, one or more compounds of the present invention are administered with ribavirin, interferon and an HCV polymerase inhibitor.

In another embodiment, one or more compounds of the present invention are administered with pegylated-interferon alpha and ribavirin.

Compositions and Administration

Due to their activity, the Fused Tricyclic Silyl Compounds are useful in veterinary and human medicine. As described above, the Fused Tricyclic Silyl Compounds are useful for treating or preventing HCV infection in a patient in need thereof.

When administered to a patient, the Fused Tricyclic Silyl Compounds can be administered as a component of a composition that comprises a pharmaceutically acceptable carrier or vehicle. The present invention provides pharmaceutical compositions comprising an effective amount of at least one Fused Tricyclic Silyl Compound and a pharmaceutically acceptable carrier. In the pharmaceutical compositions and methods of the present invention, the active ingredients will typically be administered in admixture with suitable carrier materials suitably selected with respect to the intended form of administration, *i.e.*, oral tablets, capsules (either solid-filled, semi-solid filled or liquid filled), powders for constitution, oral gels, elixirs, dispersible granules, syrups, suspensions, and the like, and consistent with conventional pharmaceutical practices. For example, for oral administration in the form of tablets or capsules, the active drug component may be combined with any oral non-toxic pharmaceutically acceptable inert carrier, such as lactose, starch, sucrose, cellulose, magnesium stearate, dicalcium phosphate, calcium sulfate, talc, mannitol, ethyl alcohol (liquid forms) and the like. Solid form preparations include powders, tablets, dispersible granules, capsules, cachets and suppositories. Powders and tablets may be comprised of from about 0.5 to about 95 percent inventive composition. Tablets, powders, cachets and capsules can be used as solid dosage forms suitable for oral administration.

Moreover, when desired or needed, suitable binders, lubricants, disintegrating agents and coloring agents may also be incorporated in the mixture. Suitable binders include starch, gelatin, natural sugars, corn sweeteners, natural and synthetic gums such as acacia, sodium alginate, carboxymethylcellulose, polyethylene glycol and waxes. Among the lubricants there may be mentioned for use in these dosage forms, boric acid, sodium benzoate, sodium acetate, sodium chloride, and the like. Disintegrants include starch, methylcellulose, guar gum, and the like. Sweetening and flavoring agents and preservatives may also be included where appropriate.

Liquid form preparations include solutions, suspensions and emulsions and may include water or water-propylene glycol solutions for parenteral injection.

Liquid form preparations may also include solutions for intranasal administration.

Also included are solid form preparations which are intended to be converted, shortly before use, to liquid form preparations for either oral or parenteral administration. Such liquid forms include solutions, suspensions and emulsions.

For preparing suppositories, a low melting wax such as a mixture of fatty acid glycerides or cocoa butter is first melted, and the active ingredient is dispersed homogeneously therein as by stirring. The molten homogeneous mixture is then poured into convenient sized molds, allowed to cool and thereby solidify.

Additionally, the compositions of the present invention may be formulated in sustained release form to provide the rate controlled release of any one or more of the components or active ingredients to optimize therapeutic effects, *i.e.*, antiviral activity and the like. Suitable dosage forms for sustained release include layered tablets containing layers of varying disintegration rates or controlled release polymeric matrices impregnated with the active components and shaped in tablet form or capsules containing such impregnated or encapsulated porous polymeric matrices.

In one embodiment, the one or more Fused Tricyclic Silyl Compounds are administered orally.

In another embodiment, the one or more Fused Tricyclic Silyl Compounds are administered intravenously.

In one embodiment, a pharmaceutical preparation comprising at least one Fused Tricyclic Silyl Compound is in unit dosage form. In such form, the preparation is subdivided into unit doses containing effective amounts of the active components.

Compositions can be prepared according to conventional mixing, granulating or coating methods, respectively, and the present compositions can contain, in one embodiment, from about 0.1% to about 99% of the Fused Tricyclic Silyl Compound(s) by weight or volume. In various embodiments, the present compositions can contain, in one embodiment, from about 1% to about 70% or from about 5% to about 60% of the Fused Tricyclic Silyl Compound(s) by weight or volume.

The quantity of Fused Tricyclic Silyl Compound in a unit dose of preparation may be varied or adjusted from about 1 mg to about 2500 mg. In various embodiment, the

quantity is from about 10 mg to about 1000 mg, 1 mg to about 500 mg, 1 mg to about 100 mg, and 1 mg to about 100 mg.

For convenience, the total daily dosage may be divided and administered in portions during the day if desired. In one embodiment, the daily dosage is administered in one portion. In another embodiment, the total daily dosage is administered in two divided doses over a 24 hour period. In another embodiment, the total daily dosage is administered in three divided doses over a 24 hour period. In still another embodiment, the total daily dosage is administered in four divided doses over a 24 hour period.

The amount and frequency of administration of the Fused Tricyclic Silyl Compounds will be regulated according to the judgment of the attending clinician considering such factors as age, condition and size of the patient as well as severity of the symptoms being treated. Generally, a total daily dosage of the Fused Tricyclic Silyl Compounds range from about 0.1 to about 2000 mg per day, although variations will necessarily occur depending on the target of therapy, the patient and the route of administration. In one embodiment, the dosage is from about 1 to about 200 mg/day, administered in a single dose or in 2-4 divided doses. In another embodiment, the dosage is from about 10 to about 2000 mg/day, administered in a single dose or in 2-4 divided doses. In another embodiment, the dosage is from about 100 to about 2000 mg/day, administered in a single dose or in 2-4 divided doses. In still another embodiment, the dosage is from about 500 to about 2000 mg/day, administered in a single dose or in 2-4 divided doses.

The compositions of the invention can further comprise one or more additional therapeutic agents, selected from those listed above herein. Accordingly, in one embodiment, the present invention provides compositions comprising: (i) at least one Fused Tricyclic Silyl Compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof; (ii) one or more additional therapeutic agents that are not a Fused Tricyclic Silyl Compound; and (iii) a pharmaceutically acceptable carrier, wherein the amounts in the composition are together effective to treat HCV infection.

In one embodiment, the present invention provides compositions comprising a Compound of Formula (I) and a pharmaceutically acceptable carrier.

In another embodiment, the present invention provides compositions comprising a Compound of Formula (I), a pharmaceutically acceptable carrier, and a second therapeutic agent selected from the group consisting of HCV antiviral agents, immunomodulators, and anti-infective agents.

In another embodiment, the present invention provides compositions comprising a Compound of Formula (I), a pharmaceutically acceptable carrier, and wto additional therapeutic agents, each of which are independently selected from the group consisting of HCV antiviral agents, immunomodulators, and anti-infective agents.

Kits

In one aspect, the present invention provides a kit comprising a therapeutically effective amount of at least one Fused Tricyclic Silyl Compound, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug of said compound and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.

In another aspect the present invention provides a kit comprising an amount of at least one Fused Tricyclic Silyl Compound, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug of said compound and an amount of at least one additional therapeutic agent listed above, wherein the amounts of the two or more active ingredients result in a desired therapeutic effect. In one embodiment, the one or more Fused Tricyclic Silyl Compounds and the one or more additional therapeutic agents are provided in the same container. In one embodiment, the one or more Fused Tricyclic Silyl Compounds and the one or more additional therapeutic agents are provided in separate containers.

EXAMPLES

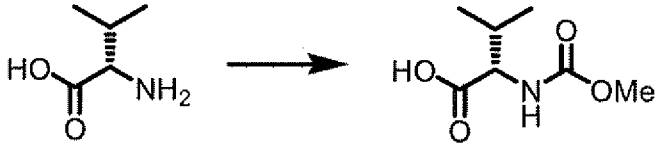
General Methods

Solvents, reagents, and intermediates that are commercially available were used as received. Reagents and intermediates that are not commercially available were prepared in the manner as described below. ^{1}H NMR spectra were obtained on a Bruker Avance 500 (500 MHz) and are reported as ppm downfield from Me_4Si with number of protons, multiplicities, and coupling constants in Hertz indicated parenthetically. Where LC/MS data are presented, analyses was performed using an Applied Biosystems API-100 mass spectrometer and Shimadzu SCL-10A LC column: Altech platinum C18, 3 micron, 33 mm x 7mm ID; gradient flow: 0 minutes – 10% CH_3CN, 5 minutes – 95% CH_3CN, 5-7 minutes – 95% CH_3CN, 7 minutes – stop. The retention time and observed parent ion are given. Flash column chromatography was performed using pre-packed normal phase silica from Biotage, Inc. or bulk silica from Fisher Scientific. Unless otherwise indicated, column

chromatography was performed using a gradient elution of hexanes/ethyl acetate, from 100% hexanes to 100% ethyl acetate.

EXAMPLE 1

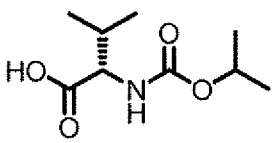
Preparation of Intermediate Compound **Int-1a**



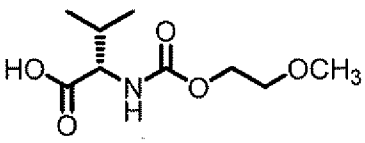
Int-1a

To a solution of L-valine (10.0 g, 85.3 mmol) in 1M aqueous NaOH solution (86 mL) at room temperature was added solid sodium carbonate (4.60 g, 43.4 mmol). The reaction mixture was cooled to 0 °C (ice bath) and then methyl chloroformate (7.20 mL, 93.6 mmol) was added dropwise over 20 minutes. The reaction mixture was then allowed to warm to room temperature, and allowed to stir at room temperature for an additional 4 hours. The reaction mixture was then diluted with diethyl ether (100 mL), the resulting solution was cooled to at 0 °C, and then concentrated hydrochloric acid (18 mL, 216 mmol) was added slowly. The reaction was extracted with EtOAc (3 x 100 mL) and the combined organics were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo* to provide Compound **Int-1a** (13.5 g, 90%), which was used without further purification.

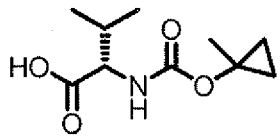
The following intermediates can be prepared by the reaction of L-valine with isopropyl chloroformate (Aldrich Inc.), 2-methoxyethyl chloroformate (Aldrich) or with 1-methylcyclopropyl hydroxysuccinimide respectively, using the method described above:



Int-1b



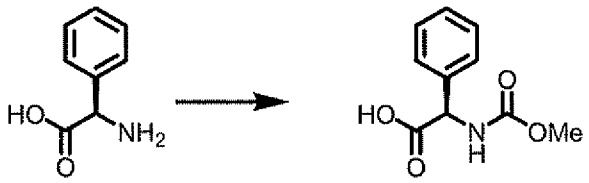
Int-1c



Int-1d

EXAMPLE 2

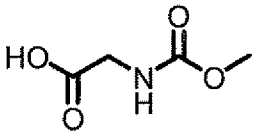
Preparation of Intermediate Compound **Int-2a**



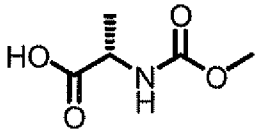
Int-2a

To a solution of D-phenylglycine (10.0 g, 66.1 mmol) and NaOH (21.2 g, 265 mmol) in water (60 mL) at 0 °C was added methyl chloroformate (10.2 mL, 133 mmol) dropwise over 20 minutes. The resulting mixture was allowed to stir at 0 °C for 1 hour, then was acidified using concentrated hydrochloric acid (25 mL, 300 mmol). The acidic solution was extracted with EtOAc (3 x 100 mL) and the combined organics were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo* to provide Compound **Int-2a** (12.6 g, 91%), which was used without further purification.

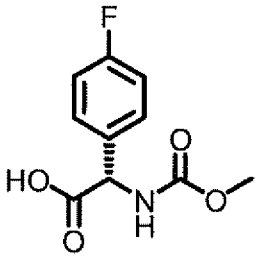
The following intermediates can be prepared by the reaction of glycine, L-Alanine and 4-F phenylglycine, respectively with methyl chloroformate (Aldrich Inc.) using the method described above:



Int- 2b



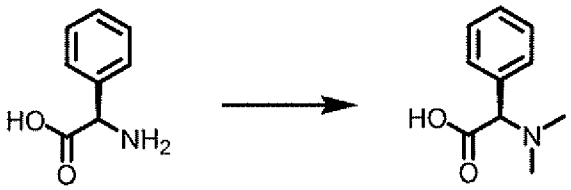
Int-2c



Int-2d

EXAMPLE 3

Preparation of Intermediate Compound **Int-3a**



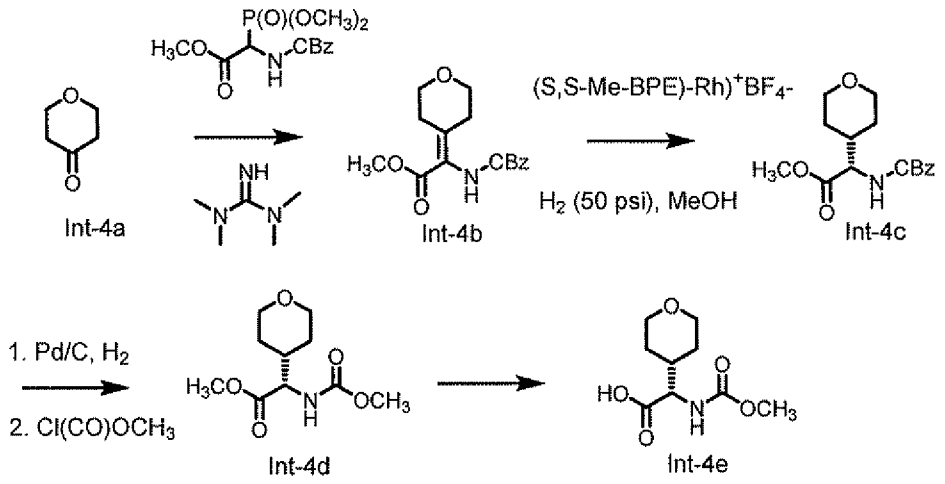
Int-3a

A solution of D-phenylglycine (20.0 g, 132 mmol), 37% aqueous formaldehyde (66 mL, 814 mmol) and 5 % Pd on carbon (8.0 g, mmol) in a mixture of methanol (80 mL) and 1 N HCl (60 mL) was placed on a hydrogenation shaker and shook under an atmosphere of 35-40 psi hydrogen for 4 hours. The reaction was then flushed with nitrogen, filtered

through a celite pad and concentrated *in vacuo* to provide Compound **Int-3a** (29.7 g, quant.) as a white solid, which was used without further purification.

EXAMPLE 4

Preparation of Intermediate Compound **Int-4e**



Step A – Synthesis of Intermediate Compound Int-4b

To a solution of methyl 2-(benzyloxycarbonylamino)-2-(dimethoxyphosphoryl) acetate (10.0 g, 30.2 mmol, made as described in Hamada *et al.*, Organic Letters; English; 20: 4664 – 4667 (2009)) in THF (100 mL) at –20 °C was added tetramethylguanidine (4.20 mL, 33.2 mmol). The reaction mixture was allowed to stir at –20 °C for 1 hour then dihydro-2*H*-pyran-4(3*H*)-one (**Int-4a**) was added (3.1 mL, 33.2 mmol) in THF (5 mL) and the reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for about 15 hours. EtOAc (200 mL) was added and the organic mixture was washed with water (3 × 50 mL) and brine (50 mL). The organic layers were combined and dried with Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified using flash chromatography on an ISCO 330 g Redi-Sep column using 0–35% EtOAc/hexanes as the eluent to provide Compound **Int-4b** as a white solid (615 mg, 45%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.40–7.30 (m, 5H), 6.00 (br s, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.80–3.65 (m, 7H), 2.92 (m, 2H), 2.52–2.48 (m, 2H).

Step B – Synthesis of Intermediate Compound Int-4c

To a solution of **Int-4b** (2.43 g, 7.96 mmol) in methanol (160 mL) previously purged with N_2 was added (–)-1,2-Bis((2*S*,5*S*)-2,5-dimethylphospholano)ethane (cyclooctadiene)rhodium(I) tetrafluoroborate (487 mg, 0.880 mmol) under N_2. The mixture

was shaken in a Parr shaker apparatus for 18 hours at 50 psi of H_2. After evacuating the hydrogen, the suspension was filtered and the filtrate was concentrated to provide Compound **Int-4c** as a white solid (1.30 g, 53%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.40–7.30 (m, 5H), 5.32 (br s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.40–4.30 (m, 1H), 4.00–3.95 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.40–3.25 (m, 2H), 2.10–1.95 (m, 1H), 1.50–1.45 (m, 4H).

Step C – Synthesis of Intermediate Compound Int-4d

To a suspension of 50% palladium on carbon (10% wet, 200 mg) in absolute ethanol (20 mL) under nitrogen was added **Int-4c** (1.06 g, 3.45 mmol). With stirring, the solution was placed under vacuum for 30 seconds and then was opened to a hydrogen gas balloon for 2 hours. After evacuating the hydrogen, the suspension was filtered through a Celite pad and the pad washed with ethanol (2 × 20 mL). The filtrate was concentrated to provide a colorless oil (585 mg, 98%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4.06–3.96 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.48–3.28 (m, 3H), 1.92–1.78 (m, 1H), 1.61–1.47 (m, 6H).

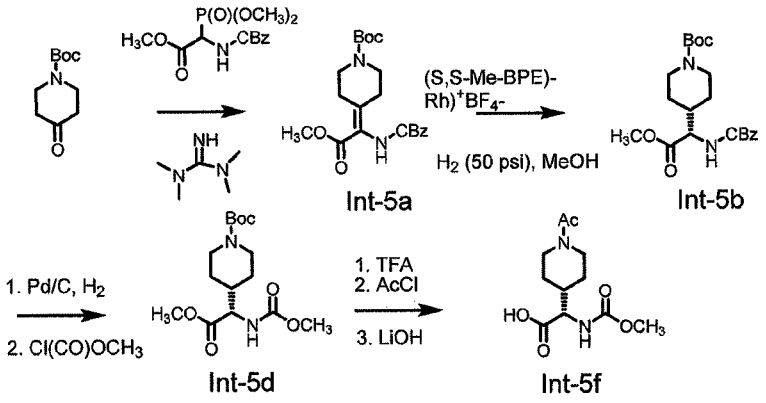
To a solution of the colorless oil (585 mg, 3.37 mmol) and triethylamine (0.710 mL, 5.09 mmol) in CH_2Cl_2 (6 mL) was added methyl chloroformate (0.290 mL, 3.76 mmol). The reaction mixture was allowed to stir at room temperature for about 15 hours. Water (15 mL) was added and the aqueous mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 20 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified using flash chromatography on an ISCO 24 g Redi-Sep column using 0–3% MeOH/CH_2Cl_2 as the eluent to provide Compound **Int-4d** as a colorless oil (600 mg, 77%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 5.27–5.18 (m, 1H), 4.38–4.28 (m, 1H), 4.06–3.96 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.39–3.30 (m, 2H), 2.09–1.94 (m, 1H), 1.59–1.48 (m, 4H).

Step D – Synthesis of Intermediate Compound Int-4e

To a solution of compound **Int-4d** (600 mg, 2.59 mmol) in THF (5 mL) was added lithium hydroxide monohydrate (218 mg, 5.19 mmol) in water (5 mL). The reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 2 hours then concentrated to half volume. The aqueous mixture was then acidified with 6N HCl and extracted with EtOAc (7 × 50 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated to provide Compound **Int-4e** as an off-white solid (485 mg, 86%). ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 4.09–4.07 (m, 1H), 3.96–3.92 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.40–3.34 (m, 2H), 2.10–1.99 (m, 1H), 1.56–1.47 (m, 4H).

EXAMPLE 5

Preparation of Intermediate Compound **5f**



Step A – Synthesis of Intermediate Compound Int-2a

To a solution of methyl 2-(benzyloxycarbonylamino)-2-(dimethoxyphosphoryl) acetate (1.50 g, 4.52 mmol) in THF (5 mL) at –20 °C was added tetramethylguanidine (625 µL, 4.98 mmol). The reaction mixture was allowed to stir at –20 °C for 1 hour then *tert*-butyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate was added (992 mg, 4.97 mmol) in THF (2 mL) and the reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for about 15 hours. EtOAc (90 mL) was added and the organic mixture was washed with water (3 × 20 mL) and brine (25 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified using flash chromatography on an ISCO 40 g Redi-Sep column using 0–35% EtOAc/hexanes as the eluent to provide Compound **Int-5a** as a white semi-solid (1.1 g, 61%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.40–7.30 (m, 5H), 6.02 (br s, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.80–3.40 (m, 7H), 2.90–2.80 (m, 2H), 2.45–2.35 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

Step B – Synthesis of Intermediate Compound Int-5b

To a solution of **Int-5a** (1.30 g, 3.21 mmol) in methanol (90 mL) previously purged with N_2 was added (–)-1,2-Bis((2S,5S)-2,5-dimethylphospholano)ethane (cyclooctadiene)rhodium(I) tetrafluoroborate (197 mg, 0.354 mmol) under N_2. The mixture

was shaken in a Parr shaker apparatus for 18 hours at 50 psi of H_2. After evacuating the hydrogen, the suspension was filtered and the filtrate was concentrated to provide Compound **Int-5b** as a colorless oil (1.00 g, 77%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.40–7.30 (m, 5H), 5.35–5.25 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.40–4.35 (m, 1H), 4.20–4.10 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.70–2.55 (m, 2H), 2.00–1.90 (m, 1H), 1.65–1.40 (m, 11H), 1.30–1.20 (m, 2H).

Step C – Synthesis of Intermediate Compound Int-5c

To a solution of 50% palladium on carbon (10% wet, 250 mg) in absolute ethanol (20 mL) under nitrogen was added **Int-5b** (1.00 g, 2.46 mmol). With stirring, the solution was placed under vacuum for 30 seconds and then was opened to a hydrogen gas balloon for 2 hours. After evacuating the hydrogen, the suspension was filtered through a Celite pad and the pad washed with ethanol (2 × 20 mL). The filtrate was concentrated to provide Compound **Int-5c** as a colorless oil (670 mg, quant.). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4.21–4.08 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.31 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.75–2.57 (m, 2H), 1.84–1.70 (m, 1H), 1.68–1.56 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.45–1.20 (m, 5H).

Step D – Synthesis of Intermediate Compound Int-5d

To a solution of compound **Int-5c** (670 mg, 2.46 mmol) and triethylamine (0.520 mL, 3.73 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added methyl chloroformate (0.210 mL, 2.72 mmol). The reaction mixture was allowed to stir at room temperature for about 15 hours. Water (20 mL) was added and the aqueous mixture was extracted with CH_2Cl_2 (2 × 15 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified using flash chromatography on an ISCO 24 g Redi-Sep column using 0–3% MeOH/CH_2Cl_2 as the eluent to provide Compound **Int-5d** as an off-white solid (515 mg, 63%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 5.26–5.17 (m, 1H), 4.38–4.30 (m, 1H), 4.20–4.07 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.71–2.57 (m, 2H), 2.00–1.85 (m, 1H), 1.87–1.48 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.35–1.18 (m, 2H).

Step E – Synthesis of Intermediate Compound Int-5e

Compound **Int-5d** (300 mg, 0.908 mmol) was dissolved in a mixture of TFA (2 mL) and CH_2Cl_2 (10 mL) and the solution was allowed to stir at room temperature for 1 hour before it was concentrated *in vacuo* to provide a solid. To this residue triethylamine (0.760 mL, 5.45 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added followed by acetic anhydride (0.086 mL,

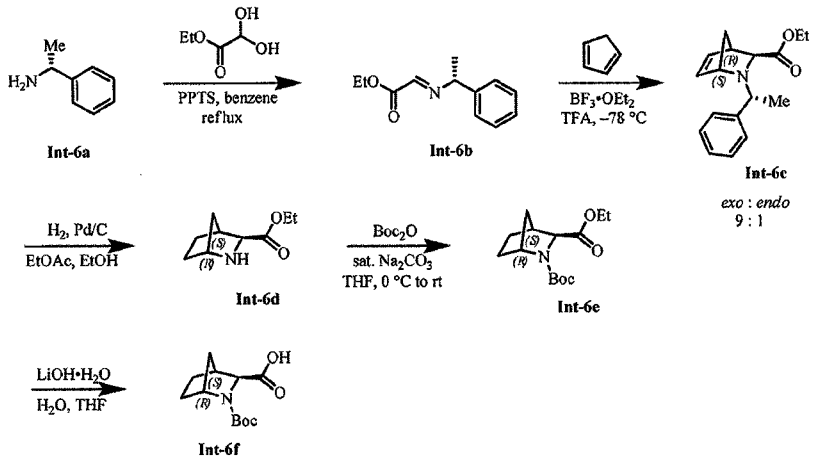
0.915 mmol). The reaction mixture was allowed to stir at room temperature for about 15 hours then concentrated *in vacuo*. The crude product was purified using flash chromatography on an ISCO 12 g Redi-Sep column using 0–4% MeOH/CH_2Cl_2 as the eluent to provide Compound **Int-5e** as a colorless oil (247 mg, 99%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 5.27–5.21 (m, 1H), 4.73–4.62 (m, 1H), 4.42–4.32 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.18–3.09 (m, 1H), 3.07–2.95 (m ,1H), 2.55–2.41 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.78–1.49 (m, 3H), 1.38–1.21 (m, 2H).

Step F – Synthesis of Intermediate Compound Int-5f

To a solution of compound **Int-5e** (247 mg, 2.59 mmol) in THF (3 mL) was added lithium hydroxide monohydrate (77 mg, 1.83 mmol) in water (3 mL). The reaction mixture was allowed to stir at room temperature for about 15 hours then concentrated to half volume. The aqueous mixture was then acidified with 1N HCl to pH 4 and extracted with EtOAc (7 × 15 mL). The combined organics were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated to provide Compound **Int-5f** as an off-white solid (106 mg, 45%). ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 5.52–5.43 (m, 1H), 4.71–4.62 (m, 1H), 4.44–4.31 (m, 1H), 3.91–3.81 (M, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.12–2.99 (m, 1H), 2.58–2.46 (m, 1H), 2.10 (m, 4H), 1.86–1.54 (m, 2H), 1.50–1.21 (m, 3H).

EXAMPLE 6

Preparation of Intermediate Compound **Int-6f**



Step A – Synthesis of Intermediate Compound Int-*6b*

A stirred mixture of **Int-6a** (50.0 g, 0.412 mol), ethyl glyoxylate (81.5 mL, 50% in toluene, 0.412 mol) and PPTS (0.50 g, 2.00 mmol) in benzene (600 mL) was heated to reflux in a Dean-Stark apparatus until no further water (~8 mL) azeotroped from the reaction (~ 4 h). The resulting mixture was concentrated *in vacuo*. The crude residue **Int-6b** was used without purification: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (s, 1H), 7.36–7.24 (m, 5H), 4.61 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.35 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.62 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

Step B – Synthesis of Intermediate Compound Int-*6c*

To a stirred solution of crude **Int-6b** in methylene chloride (600 mL) at –78 °C were added the following in 10 minute intervals: TFA (31.0 mL, 0.416 mol), boron trifluoride etherate (51.3 mL, 0.416 mol) and freshly distilled cyclopentadiene (32.7 g, 0.494 mol). After less than 2 minutes the reaction forms a thick brown mass. After 6 hours at –78 °C the reaction was allowed to slowly warm to room temperature for about 15 hours, at which time the reaction had formed a dark brown solution. The reaction was quenched with saturated aqueous Na_2CO_3 (~ 900 mL) and stirred for 30 minutes. The resultant solids were removed by filtration through Celite®. The aqueous filtrate was extracted with methylene chloride (3 × 100 mL). The combined extracts were washed with saturated aqueous NaCl (2 × 75 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified using flash column chromatography (silica; 8 × 18 cm) using 10% to 25% ethyl

acetate/hexanes as the eluent to provide *endo* **Int-6c** (10.9 g, 9%) as a brown oil: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34–7.19 (m, 5H), 6.00–5.95 (m, 1H), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 3H), 3.47 (s, 1H), 3.03 (s, 1H), 2.97 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 2.41 (s, 1H), 1.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 1.26 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.17 (t, J = 6.6 Hz, 3H). *Exo* **Int-6c** (84.3 g, 74%) was collected as a brown oil: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34–7.19 (m, 5H), 6.36–6.33 (m, 1H), 6.22–6.18 (m, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.87 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.10 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 2.96 (s, 1H), 2.27 (s, 1H), 2.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 1.48 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.00 (m, 1H).

Step C –Synthesis of Intermediate Compound **Int-6d**

A mixture of *exo*-**Int-6c** (15.8 g, 0.582 mol) and 10% Pd/C (4.07 g, 50% wet) in a 1:2 mixture of EtOH/EtOAc (150 mL) was shaken in a Parr hydrogenation apparatus under an atmosphere of H_2 (50 psi). After 23 hours the mixture was filtered through Celite® and the filtrate concentrated *in vacuo*. ^{1}H NMR analysis of the resulting residue (10.8 g) showed some aromatic resonances present. Repetition of the hydrogenation procedure using 10% Pd/C (2.0 g) afforded **Int-6d** (10.0 g, quant.) as a brown oil: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.18 (q, J = 7.2 Hz, 3H), 3.54 (s, 1H), 3.32 (s, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.23 (s, 1H), 1.64–1.39 (m, 5H), 1.31–1.20 (m, 4H).

Step D – Synthesis of Intermediate Compound **Int-6e**

To a stirred mixture of **Int-6d** (36.6 g, 0.236 mol) and saturated aqueous Na_2CO_3 (300 mL) in THF (600 mL) at 0 °C was added di-*tert*-butyl dicarbonate (59.0 g, 0.270 mol). The reaction mixture was allowed to slowly warm to room temperature over 6 hours. After 68 hours the reaction mixture was diluted with EtOAc (250 mL) and water (250 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (2 × 200 mL) and the combined extracts were washed with saturated aqueous NaCl (2 × 75 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified using flash column chromatography (silica; 16 × 10 cm) using 10–20% ethyl acetate/hexanes as the eluent to provide Compound **Int-6e** (49.0 g, 84%) as a pale yellow oil: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.35 (s, 0.6H), 4.22–4.10 (m, 2.4H), 3.81 (s, 0.45H), 3.71 (s, 0.55H), 2.66 (s, 1H), 1.96–1.90 (m, 1H), 1.76–1.50 (m, 3H), 1.55–1.45 (m, 5H), 1.39 (s, 5H), 1.30–1.23 (m, 4H).

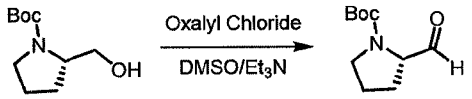
Step E – Synthesis of Intermediate Compound Int-6f

To a stirred mixture of **Int-6e** (49.0 g, 0.182 mmol) in 1:1 THF/water (600 mL) was added $LiOH•H_2O$ (15.3 g, 0.364 mol). The reaction mixture was warmed to 60 °C for 47 hours, cooled to room temperature and concentrated *in vacuo* to remove excess THF. The resulting residue was diluted with CH_2Cl_2 (200 mL) then acidified with 2N HCl until pH ~ 4. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (4 × 100 mL) and the combined extracts were washed with saturated aqueous NaCl (25 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo* to provide Compound **Int-6f** (41.2 g, 93%) as an off white solid: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.44 (s, 1H), 4.13 (s, 0.56H), 4.06 (s, 0.47H), 3.61 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.59 (s, 1H), 1.75–1.45 (m, 5H), 1.39 (s, 4H), 1.32 (s, 5H), 1.23 (t, J = 8.4 Hz, 1H); Optical Rotation: $[\alpha]^D_{25}$ –169.0° (c = 1.1, $CHCl_3$).

EXAMPLE 7

Preparation of Intermediate Compound **Int-7d**

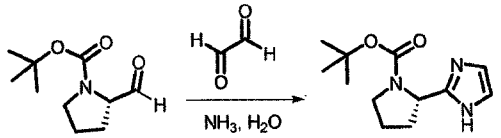
Step A – Synthesis of Intermediate Compound Int-7b



Int-7a **Int-7b**

A 2 L, 3-necked round bottomed flask equipped with an overhead stirrer and a N_2 inlet was charged with a solution of oxalyl chloride (130 mL, 0.26 mol) in dichloromethane (250 mL). The solution was cooled to -78 °C, and a solution of DMSO (20 mL, 0.28 mol) in dichloromethane (30 mL) was added dropwise. After 30 minutes, a solution of (*S*)-*N*-Boc-prolinol (**Int-7a**, 40 g, 0.2 mol) in dichloromethane (200 mL) was added dropwise. After 30 minutes, triethylamine (140 mL, 1.0 mol) was added to the solution, and the flask was transferred to an ice/water bath and stirred for another 30 minutes. The reaction mixture was diluted with dichloromethane (200 mL) and washed successively with H_2O, 1M HCl, saturated $NaHCO_3$, and brine. The organic layer was dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated to provide Compound **Int-7b** (40 g) as an oil, which was used without further purification.

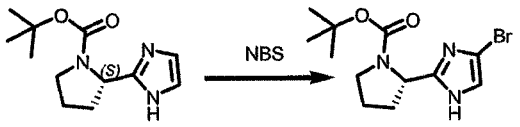
Step B – Synthesis of Intermediate Compound Int-7c



Int-7b **Int-7c**

To **Int-7b** (80 g, 0.4 mol) was added a solution of ammonia in MeOH (prepared from 150 mL of 7 N ammonia/ MeOH and 200 mL MeOH, 1.05 mol, 260 mol %). An exotherm was noted and the internal reaction temperature increased to about 30 °C. The resulting reaction was allowed to stir for 30 minutes at room temperature, then glyoxal (76 g, 0.52 mol, 130 mole %) was added portionwise over a 5 minute period, during which time the internal reaction temperature increased to about 60 °C. The reaction was allowed to stir for about 15 hours at room temperature, then the reaction mixture was concentrated *in vacuo* and to the resulting residue was added dichloromethane (1L) and water (0.5 L). The organic layer was separated, washed water (0.25 L), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue obtained was slurried with hot ethyl acetate (100 mL) and hexanes (100 mL) and the slurry was allowed to cool to room temperature. The cooled slurry was then filtered and the collected solid was washed with 30% ethyl acetate/hexanes, then dried under vacuum to provide Compound **Int-7c** (66.2g, 70% yield). ^{1}H NMR (DMSO) δ: 11.68/11.59 (br s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.76 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.35-3.29 (m, 1H), 2.23-1.73 (m, 4H), 1.39/1.15 (s, 9H).

Step C – Synthesis of Intermediate Compound Int-7d



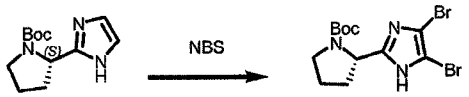
Int-7c **Int-7d**

N-Bromo succinimide (838.4 mg, 4.71 mmol) was added in portions over 15 minutes to a cooled (ice/water) CH_2Cl_2 (20 mL) solution of **Int-7c** (1.06 g, 4.50 mmol). The reaction mixture was allowed to stir for 75 minutes and concentrated *in vacuo* to an oil. The crude product was purified using silica-gel RPLC (Acetonitrile/ water/ 0.1% TFA) to separate the mono bromide from its dibromo analog (over bromination) and the starting material. The RPLC elute was neutralized with excess NH_3/MeOH, and the volatile

component was removed *in vacuo*. The resulting residue was partitioned between CH_2Cl_2 and water, and the aqueous layer was extracted with water. The combined organic phase was dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated to provide Compound **Int-7d** as a white solid (374 mg). ^1H NMR (DMSO) δ: 12.12 (br s, 1H), 7.10 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.31 (m, 1H; overlapped with water signal), 2.25-1.73 (m, 4H), 1.39/1.17 (s, 3.8H + 5.2H).

Alternative Synthesis of Int-7d

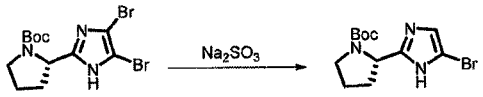
Step D – Synthesis of Intermediate Compound Int-7e



Int-7b **Int-7e**

To a suspension of **Int-7b** (140 g, 0.59 mol) in THF (2000 mL) was added N-bromosuccinimide (200 g, 1.1 mol). The mixture was allowed to stir at room temperature under N_2 gas for about 15 hours. The solvent was then removed *in vacuo*, and the resulting residue was purified using silica-gel chromatography (ethyl acetate eluent) to provide 230 g of Compound **Int-7e**. MS (ESI) m/e ($M+H^+$): 396.

Step E – Synthesis of Intermediate Compound Int-7d



Int-7e **Int-7d**

To a suspension of **Int-7e** (230 g, 0.58 mol) in EtOH/H_2O (1:1 ratio, 3000 mL) was added Na_2SO_3 (733 g, 5.8 mol). The resulting mixture was allowed to stir at mild reflux for about 15 hours. After cooling to room temperature, the mixture was extracted with dichloromethane twice and the combined organic layers were concentrated under vacuum to a semi-solid. The resulting residue was purified using chromatography on silica gel to provide Compound **Int-7d**. MS (ESI) m/e ($M+H^+$): 317.

Step F – Synthesis of Intermediate Compound Int-7f



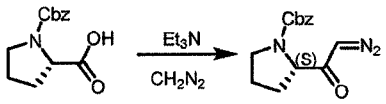
Int-7e **Int-7f**

Compound Int-**7e** (2.63 g, 5.0 mmol) was dissolved in THF (30 mL) and the resulting solution was cooled to – 78 °C, then n-BuLi (1M in hexane, 2.2 mL, 5.5 mmol) was added and the reaction was allowed to stir for 20 minutes. N-fluorodibenzenesulfonimide (1.6 mL, 5.0 mmol) was added at – 78 °C and the reaction mixture was allowed to warm slowly to room temperature again. The reaction was quenched with aq. NH_4Cl then partitioned between water and EA. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified using flash column chromatography (Gradient of EtOAc:petroleum ether from 0-20% EtOAc) to provide Compound **Int-7f**. (63 % yield). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$: 464,466. ^{19}F NMR = -151.8 ppm

EXAMPLE 8

Preparation of Intermediate Compound **Int-8g**

Step A – Synthesis of Intermediate Compound Int-8b



Int-8a **Int-8b**

To a solution of compound CBz-proline (50 g, 0.2 mol) in THF (500 mL) and Et_3N (20 mL) was added dropwise isopropyl chloroformate (25 g, 0.22 mol) at ice water bath. Then the resulting solution was allowed to warm to room temperature and stirred for 1h. Then a solution of CH_2N_2 (0.22 mol) in ether was added slowly until no N_2 gas evolution was noted. Acetic acid (4 mL) was added and the reaction mixture was allowed to stir for 10 minutes. $NaHCO_3$ solution was then added and the reaction mixture extracted three times with ethyl acetate. The organic layers were combined, dried over Na_2SO_4, and concentrated to provide crude product. The crude product was then purified using column chromatography on silica gel (Pet Ether: E.Acetate = 3:1) to provide Compound **Int-8b** (38 g, 70% yield).

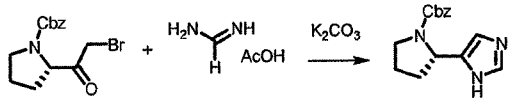
Step B – Synthesis of Intermediate Compound Int-8c



Int-8b **Int-8c**

To a solution of **Int-8b** (38 g, 0.14 mol) in acetic acid (20 mL) was added dropwise an aqueous HBr solution (11.2 g, 0.14 mol). After 10min, the mixture was poured into an aqueous $NaHCO_3$ solution and extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, water, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo* to provide Compound **Int-8c** (30 g, 68% yield).

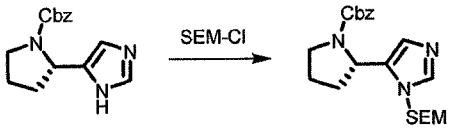
Step C – Synthesis of Intermediate Compound Int-8e



Int-8c **Int-8d** **Int-8e**

To a solution of **Int-8c** (10 g, 32 mmol) and compound **Int-8d** (8.4 g, 64 mmol) in DMF (70 mL) was added K_2CO_3 (18 g, 126 mmol). The mixture was allowed to stir at 100 °C in a sealed tube for about 15 hours. The solvent was removed and the resulting residue was purified using column chromatography on silica gel (DCM: MeOH = 20:1) to provide Compound **Int-8e**. (6 g, 59% yield).

Step D – Synthesis of Intermediate Compound Int-8f

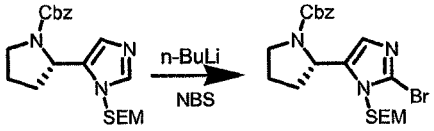


Int-8e **Int-8f**

To a solution **Int-8e** (4 g, 14.7 mmol) in THF (40 mL) was added NaH (6.6 g, 60 % content, 16.17 mmol) at 0 °C. The mixture was allowed to stir at room temperature for 30 minutes and then cooled to 0 °C, and SEM-Cl (2.4 g, 14.7 mmol) added dropwise. The

resulting mixture was allowed to stir at 0 °C for 2 hours. The solvent was removed under vacuum and the resulting residue was purified using column chromatography on silica gel (DCM: MeOH =20:1) to provide Compound **Int-8f**. (2 g, 34 % yield).

Step E – Synthesis of Intermediate Compound Int-8g

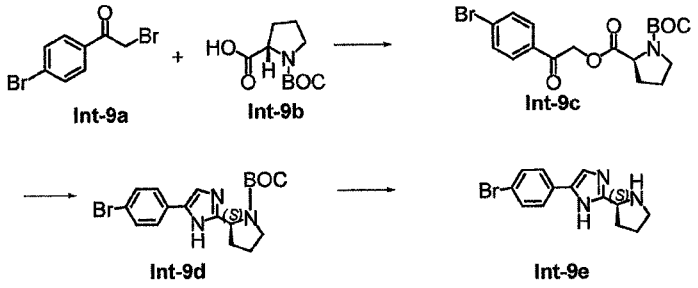


Int-8f **Int-8g**

To a solution of **Int-8f** (2 g, 5 mmol) in THF (20 mL) was added dropwise n-BuLi (2.5 mL, 6.3 mmol) at -78 °C (bath) under N_2 protection. The resulting solution was allowed to stir at this temperature for 30 minutes, then a solution of NBS (0.89 g, 5 mmol) in THF (10 mL) was added dropwise at -78 °C. The mixture was allowed to stir at -78 °C for 1 hour and then aqueous NH_4Cl solution was added. The organic layer was separated and concentrated *in vacuo* off to provide a crude residue, which was purified using column chromatography on silica gel (pet. ether:EtOAc =3:1 as the eluent) to provide **Int-8g** (400 mg, 16.5% yield).

EXAMPLE 9

Preparation of Intermediate Compound **Int-9e**



Int-9a **Int-9b** **Int-9c**

Int-9d **Int-9e**

Step A – Synthesis of Intermediate Compound Int-9c

A mixture of compound **Int-9a** (50.0g, 179.9 mmol), compound **Int-9b** (43.0 g, 199.8 mmol), and triethylamine (30 mL, 215.5 mmol) in DMF (100 mL) was allowed to stir

at room temperature for about 4 days. Ethyl acetate (600 mL) was then added to the reaction mixture and the resulting solution was washed with brine (3 X 100 mL), dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo* to provide Compound **Int-9c** as a brown gel (74.5 g, ~100% yield), which was used without further purification.

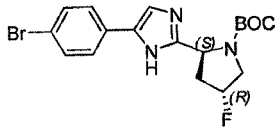
Step B – Synthesis of Intermediate Compound Int-9d

Compound **Int-9c** (20 g, crude, ~48.5 mmol), ammonium acetate (20.0 g, 256.6 mmol), and o-xylene (100 mL) were added to a 500 mL pressure vessel. The resulting mixture was allowed to stir at 140 °C for 2.5 hours, then cooled to room temperature and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was taken up in ethyl acetate (400 mL), washed with saturated sodium carbonate solution, dried over sodium sulfate, and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified using a 330 g ISCO silica column/Combi-Flash system (20-50% ethyl acetate in hexanes) to provide Compound **Int-9d** as an orange solid (15.5 g, 81% yield).

Step C – Synthesis of Intermediate Compound Int-9e

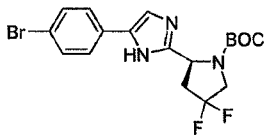
A solution of compound **Int-9d** (4.0 g, 10.2 mmol), trifluoroacetic acid (10 mL, 130.6 mmol), and dichloromethane (10 mL) was allowed to stir at room temperature for about 15 hours, then was concentrated *in vacuo*. The resulting residue was taken up in dichloromethane (60 mL), washed with saturated sodium carbonate, dried over sodium sulfate, and concentrated *in vacuo* to provide Compound **Int-9e** as an off-white solid (3 g, ~100% yield), which was used without further purification.

Int-9f was prepared from N-BOC-trans-fluoro-L-proline, (available from Alfa) using the method described above.



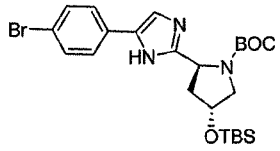
Int-9f

Int-9g was prepared from N-Boc-4,4-difluoro-L-proline, (Aldrich) using the method described above.



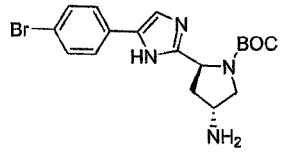
Int-9g

Int-9h was prepared from BOC-HYP-OH, (available from Aldrich) using the method described above.



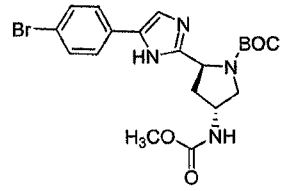
Int-9h

Int-9i was prepared from commercially available BOC-4-amino-pyrrolidine-2-carboxylic acid using the method described above.



Int-9i

Int-9j was prepared from commercially available BOC-4-amino-pyrrolidine-2-carboxylic acid using the method described above, with appropriate functionalization with methyl chloroformate as in example 1.

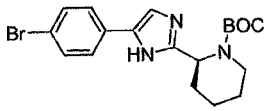


Int-9j

Int-9k was prepared from 2S-carboxy piperidine (prepared according to method described in Gudasheva *et al.*, *J. Med. Chem Ther.* **1996**, *31*, 151).

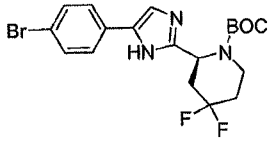
IN2010.7118

115



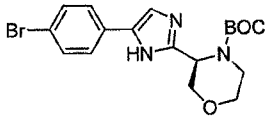
Int-9k

Int-9l was prepared from 2S-carboxy-4,4-F piperidine (prepared according to the method described in Chinese Patent No. CN 101462999).



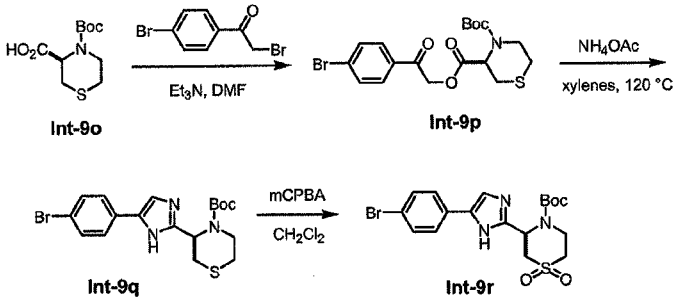
Int-9l

Int-9m was prepared from 2S-carboxy morpholine, using the method described above.



Int-9m

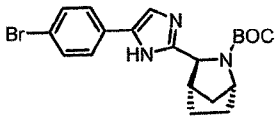
Int-9q was prepared from commercially available **Int-9o** using the method described above



Synthesis of **Int-9r**

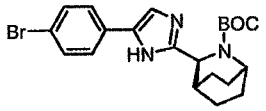
Compound **Int-9q** (712 mg, 1.68 mmol) was dissolved in DCM (17 mL), solid mCPBA (839 mg, 8.39 mmol) was added and the reaction was stirred for about 15 hours at room temperature. The reaction mixture was then diluted with DCM (150 mL) and quenched by the addition of 1 N aq. sodium bisulfate (40 mL). The organic phase was separated and then washed with saturated aqueous sodium bicarbonate (2 x 60 mL), brine (60 mL), dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered, and concentrated *in vacuo*. The resulting crude **Int-9r** was purified using silica gel chromatography (80 g RediSep® SiO_2 cartridge; 1-9% MeOH / EtOAc gradient) to provide Compound **Int-9r** (458 mg, 60% yield) as a yellow solid.

Int-9s was prepared from (1R,3S,4S)-N-BOC-2-azabicyclo[2.2.1]-heptane-3-carboxylic acid using the method described above for the synthesis of compound **Int-9r**.



Int-9s

Int-9t was prepared from 15 g of 2(S)-azabicyclo[2.2.2]-octane-2,3-dicarboxylic acid 2-tert-butyl ester (commercially available from Wuxi Apptech Co) using the method described above for the synthesis of compound **Int-9r**, to provide 10.1 g of **Int-9t**.

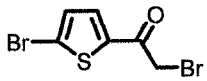


Int-9t

EXAMPLE 10

Preparation of Intermediate Compound **Int-10c**

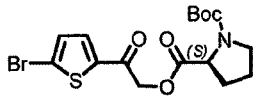
Step A - Synthesis of Intermediate Compound Int-10a



Int-10a

To a solution of 2-acetyl-5-bromothiophene (10.0 g, 48.8 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (120 mL) at room temperature was added bromine (7.79 g, 48.8 mmol). The resulting reaction was allowed to stir at room temperature for 20 hours, then was concentrated *in vacuo* to provide **Int-10a** as a yellow solid (14.0 g, quant.), which was used without further purification.

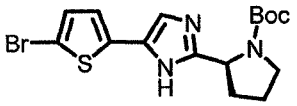
Step B - Synthesis of Intermediate Compound Int-10b



Int-10b

To a solution of **Int-10a** (13.9 g, 48.8 mmol) and *N*-Boc-proline (22.1 g, 103 mmol) in anhydrous acetonitrile (250 mL) at room temperature was added diisopropylethylamine (18.0 mL, 101 mmol). The reaction was allowed to stir at room temperature for 16 hours, then EtOAc (500 mL) and water (500 mL) were added and the layers were separated. The organic solution was washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution (500 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo* to provide **Int-10b** (21.2 g, quant.), which was used without further purification.

Step C - Synthesis of Intermediate Compound Int-10c



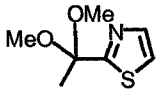
Int-10c

A suspension of **Int-10b** (11.7 g, 28.0 mmol) and NH_4OAc (43 g, 559 mmol) in anhydrous toluene (200 mL) was heated to 100°C and allowed to stir at this temperature for 12 hours. The reaction mixture was then cooled to room temperature, and EtOAc (500 mL) and water (500 mL) were added. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 200 mL). The combined organics were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo* and the resulting residue was purified using flash chromatography on an ISCO 330 g Redi-Sep column (10-80% EtOAc/hexanes as eluent) to provide **Int-10c** (6.18 g, 56 %). LRMS: $(M+H)^+$ = 398.1, 400.1.

EXAMPLE 11

Preparation of Intermediate Compound **Int-11f**

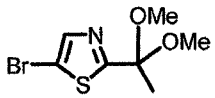
Step A - Synthesis of Intermediate Compound Int-11a



Int-11a

To a solution of 2-acetylthiazole (10.0 g, 78.6 mmol) in anhydrous MeOH (150 mL) at room temperature was added trimethyl orthoformate (52.0 g, 488 mmol) and p-toluenesulfonic acid (14.2 g, 74.7 mmol). The resulting reaction was heated to 50°C and was allowed to stir at this temperature for 12 hours. EtOAc (600 mL) was then added and the resulting solution was washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution (600 mL) and brine (600 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo* to provide Compound **Int-11a** (12.1 g, 90%), which was used without further purification.

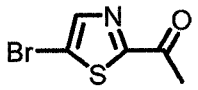
Step B - Synthesis of Intermediate Compound Int-11b



Int-11b

To a solution of **Int-11a** (8.0 g, 46.2 mmol) in anhydrous THF (150 mL) at -78°C under nitrogen was added n-butyl lithium (23.1 mL, 2.0 M, 46.2 mmol) over 10 minutes. The reaction mixture was allowed to stir at -78°C for 45 minutes, then a solution of carbon tetrabromide (15.9 g, 48.0 mmol) in anhydrous THF (50 mL) was added dropwise over 10 minutes. The cooling bath was removed and the reaction mixture was then allowed to warm to 0°C on its own. The reaction mixture was then quenched with saturated ammonium chloride solution (50 mL). The reaction mixture was then diluted with water (150 mL) and diethyl ether (150 mL) and separated. The organic phase was washed with brine (200 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified using flash chromatography on an ISCO 330 g Redi-Sep column (0-20% EtOAc/hexanes as eluent) to provide Compound **Int-11b** (7.47 g, 65 %).

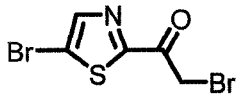
Step C - Synthesis of Intermediate Compound Int-11c



Int-11c

To a solution of **Int-11b** (7.47 g, 29.6 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (100 mL) at room temperature was added TFA (64 mL) and water (2.0 mL). The resulting reaction was allowed to stir at room temperature for 17 hours, and then was concentrated *in vacuo*. The resulting residue was taken up in diethyl ether (300 mL) and 10% aqueous $NaHCO_3$ solution (300 mL) and separated. The organic phase was washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo* to provide Compound **Int-11c** (5.63 g, 92%), which was used without further purification.

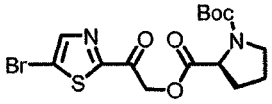
Step D - Synthesis of Intermediate Compound Int-11d



Int-11d

To a solution of 2-acetyl-5-bromothiazole (5.63 g, 27.3 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (100 mL) at room temperature was added bromine (4.39 g, 27.3 mmol). The reaction mixture was allowed to stir at room temperature for about 15 hours for 48 hours, then was concentrated *in vacuo* to provide Compound **Int-11d** as a yellow solid (8.63 g, quant.), which was used without further purification.

Step E - Synthesis of Intermediate Compound Int-11e

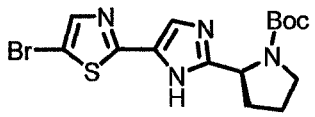


Int-11e

Compound **Int-11e** was prepared from compound **Int-11d** using the method described in Example 3, Step B.

Step F - Synthesis of Intermediate Compound Int-11f

IN2010.7118

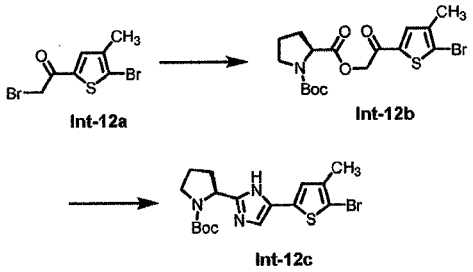


Int-11f

Compound **Int-11f** was prepared from compound **Int-11e** using the method described in Example 8, Step C. LRMS: $(M+H)^+$ = 399.0, 401.0.

EXAMPLE 12

Preparation of Intermediate Compound **Int-12c**



Int-12a **Int-12b** **Int-12c**

Step A - Synthesis of Intermediate Compound Int-12a

To a solution of 5-bromothiophene-2-carboxylic acid (7.6 g, 34.4 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (270 mL) at room temperature was added oxalyl chloride (3.80 mL, 44.5 mmol) dropwise. The resulting reaction was allowed to stir at room temperature for 1.5 hours, then heated to reflux and allowed to stir at this temperature for 1 hour. The reaction mixture was cooled to room temperature, concentrated *in vacuo*, and the resulting residue was dissolved in anhydrous acetonitrile (180 mL) and cooled to -15°C. (Trimethylsilyl)diazomethane solution in hexane (25.8 mL, 2 M, 51.6 mmol) was added dropwise over 20 minutes and the resulting reaction was allowed to stir at -15°C for 1 hour. A hydrobromide solution in acetic acid (7.2 mL, 33 wt%, 41.6 mmol) was then added to the cooled reaction mixture dropwise and the resulting reaction was allowed to stir at -15 °C for additional 20 minutes. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the resulting residue was dissolved in ethyl acetate (300 mL) and washed with water, saturated aqueous sodium bicarbonate solution and brine (200 mL each). The organic phase was dried over

$MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo* to provide Compound **Int-12a** as a light yellow solid (6.5 g, 63%), which was used without further purification.

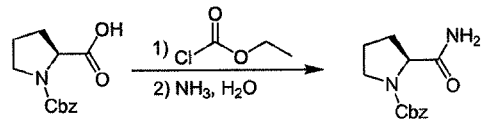
Step B - Synthesis of Intermediate Compound Int-12c

Compound **Int-12c** was synthesized from **Int-12a** according to the methods described in Example 10, Steps B and C. **Int-1c2**: LRMS: $(M+H)^+ = 414.2$.

EXAMPLE 13

Preparation of Intermediate Compound **Int-13d**

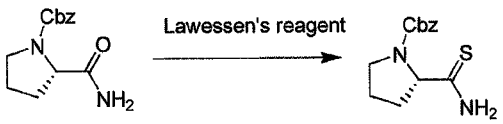
Step A - Synthesis of Intermediate Compound Int-13b



Int-13a **Int-13b**

Ethyl chloroformate (12 mL, 125 mmol) in 180 mL of THF was added drop-wise to a cooled solution (-5°C) of compound Z-Pro-OH (13.8 g, 55.5 mmol), TEA (7.71 mL, 55.5 mmol). The resulting slurry was allowed to stir for 20 minutes at -5°C before saturated NH_4OH (15 mL) was added. The solution was allowed to stir at room temperature for 18 hours, volatiles were removed, and the resulting residue was taken up in EtOAc (180 mL). The undissolved white precipitate was filtered off and rinsed with EtOAc (100 mL). The organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo* to provide the desired product (13.5 g) as off-white amorphous solid (**Int-13b**). MS (ESI) m/e $(M+H^+)$: 249.

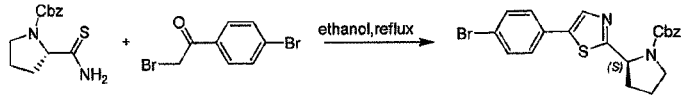
Step B - Synthesis of Intermediate Compound Int-13c



Int-13b **Int-13c**

Lawesson's reagent (16.1 g, 39.9 mmol) was added to a stirred slurry of the amide **Int-13b** (18 g, 72.6 mmol) in PhMe (200 mL) at room temperature. The reaction mixture was heated to 100°C for 3 hours before the solvent was removed. The resulting residue was purified using flash chromatography on silica gel (DCM/MeOH=1:0-20:1) to provide Compound **Int-13c** (18 g). MS (ESI) m/e ($M+H^+$): 265.

Step C - Synthesis of Intermediate Compound Int-13d

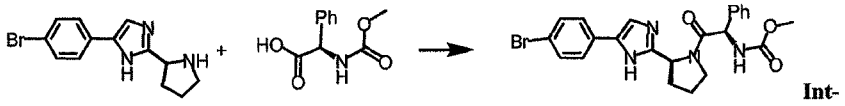


Int-13c **Int-13d**

A mixture of **Int-13c** (10.0 g, 37.8 mmol) and the bromoacetophenone (10.0 g, 35.9 mmol) in EtOH (100 mL) was heated at 90°C for 3 hours. The reaction mixture was cooled and concentrated *in vacuo*, and the resulting residue was purified using flash chromatography on silica gel to provide Compound **Int-13d** (11 g). MS (ESI) m/e ($M+H^+$): 444.

EXAMPLE 14

Preparation of Intermediate Compound **Int-14b**



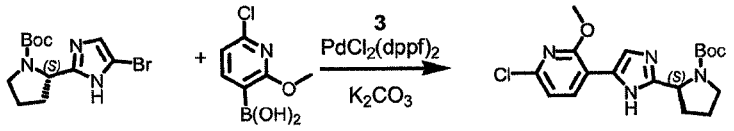
9e **Int-14a** **Int-14b**

A solution of compound **Int-9e** (1.0 g, 3.42 mmol), compound **Int-14a** (0.95 g, 4.54 mmol), HATU (1.3g, 3.42 mmol), and DMF (10 mL) was allowed to stir at room temperature for about 15 hours. The solution was then diluted with ethyl acetate (100 mL), washed with brine (3 X 40 mL), dried over sodium sulfate, and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified using an 80 g silica gel column/Combi-Flash system (0-5% methanol in dichloromethane) to provide Compound **Int-14b** as a gel (1.12g, 68%).

EXAMPLE 15

Preparation of Intermediate Compound **Int-15c**

IN2010.7118

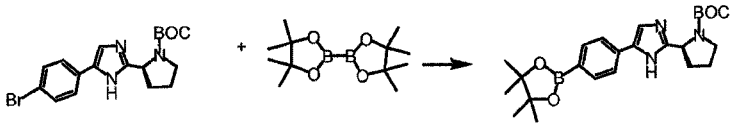


Int-7d **Int-15b** **Int-15c**

To a solution of compound **Int-7d** (0.5 g, 1.58 mmol) in DME (15 mL) at room temperature under N_2 was added $PdCl_2(dppf)_2$ (258 mg, 0.30 mmol). The reaction mixture was allowed to stir at 100 ^{0}C for 5 minutes, then a solution of compound **Int-15b** (592 mg, 3.16 mmol) and K_2CO_3 (654 mg, 4.74 mmol) in 15 mL H_2O was added to the reaction mixture in 3 portions over 10 minutes. The resulting reaction was allowed to stir for an additional 30 minutes, after which time thin-layer chromatography analysis indicated consumption of compound Int-7a. The reaction was allowed to stir for an additional 30 minutes, then was concentrated *in vacuo*, and the resulting residue was taken up in 150 mL ethyl acetate. The organic phase was separated, washed with water (50 mL), brine and dried over sodium sulfate. After filtration, the organic layer was concentrated *in vacuo* and the resulting residue was purified using flash liquid chromatography (0% to 100% EtOAc/Hexane) to provide 600 mg of compound **Int-15c** (> 85% purity, theory 597 mg). HPLC (C18 column Gemini 5u 110A, 150X21.2 mm, 5 micron). FABMS: MH^+ = 379

EXAMPLE 16

Preparation of Intermediate Compound **Int-16b**



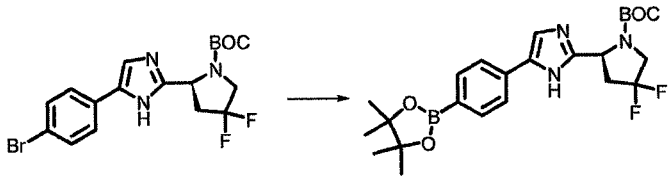
Int-9e **Int-16a** **Int-16b**

Compound **Int-9e** (4.2g, 12.24 mmol), bis(pinacolato)diboron (Compound **Int-16a**, 6.5g, 25.6 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0.563g, 0.49 mmol), potassium acetate (3.1 g, 31.58 mmol) and 1,4-dioxane (100 mL) were added to a 350 mL pressure vessel. The resulting mixture was degassed and allowed to stir at 80 °C for 20 hours. The reaction mixture was then cooled to room temperature and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the

residue obtained was purified using flash column chromatography on silica gel (0-2% methanol in dichloromethane) to provide Compound **Int-16b** as a white wax (2.5 g, 46.5%).

EXAMPLE 16a

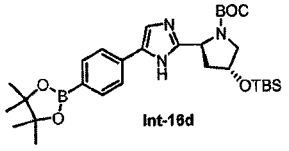
Preparation of Intermediate Compound **Int-16c**



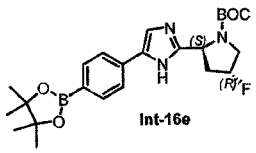
Int-9g **Int-16c**

Compound **Int-9g** (5.7 g, 13.31 mmol), bis(pinacolaton)diboron (6.8 g, 26.78 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0.76 g, 0.66 mmol), potassium acetate (2.0 g, 20.37 mmol) and 1,4-dioxane were added to a 500 mL flask . The resulting suspension was degassed and allowed to stir at 80 °C for about 15 hours. The reaction mixture was then cooled to room temperature and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue obtained was purified using a 220 g ISCO silica column on Combi-Flash Rf with elution of 0-4% methanol in dichloromethane to provide Compound **Int-16c** as a wax (5.4 g, 85%).

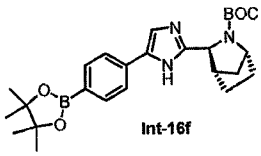
Int-16d, Int-16e, Int-16f and **Int-16g** were prepared from **Int-9h, Int-9f, Int-9s** and **Int-9t**, respectively, using the method described above.



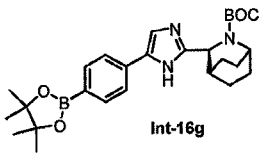
Int-16d



Int-16e



Int-16f



Int-16g

EXAMPLE 17

Preparation of Intermediate Compound **Int-17**

Step A – Synthesis of Intermediate Compound Int-17a



Int-17a

A mixture of 6-bromo-2-naphthoic acid (80.3 g, 319 mmol), diphenylphosphoryl azide (71 mL, 352 mmol) and triethylamine (50 mL, 358 mmol) in *tert*-butanol (400 mL) was heated to reflux and allowed to stir at this temperature for 15 hours. The reaction mixture was then cooled to room temperature and poured over saturated aqueous $NaHCO_3$ solution (600 mL) and stirred vigorously for 30 minutes. The resulting suspension was filtered, washed with water (200 mL) and dried *in vacuo* at 65 °C. The resulting white solid was suspended in MeOH (500 mL) and cooled to -78 °C, then HCl gas was bubbled into the mixture until saturated. The reaction mixture was then allowed to stir at room temperature for 15 hours, after which time the resulting solids were collected by filtration, then washed with ice-cold MeOH (100 mL) to provide Compound **Int-17a** as an off-white solid (74.8 g, 91%), which was used without further purification. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.5–10.0 (br s, 3H), 8.23 (s, 1H), 7.99 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.68–7.65 (m, 1H), 7.56–7.51 (m, 1H). LRMS: $(M+2H)^+$ = 223.

Step B – Synthesis of Intermediate Compound Int-17b



Int -17a **Int-17b**

To a solution of Compound **Int-17a** (74.8 g, 289 mmol) and triethylamine (120 mL, 860 mmol) in CH_2Cl_2 (500 mL) at 0 °C was added acetic anhydride (27.5 mL, 292 mmol). The resulting reaction was warmed to room temperature and allowed to stir at this temperature for 1.5 hours. The reaction mixture was filtered and the filtrate concentrated *in vacuo*. The resulting residue was triturated with hexanes (500 mL) and the resulting solids were filtered, washed with hexanes (100 mL) and dried *in vacuo* at 55 °C for 1 hour to provide Compound **Int-17b** as an off-white solid (60.6 g, 79%), which was used without further purification. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.1 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.85–7.76 (m, 2H), 7.62–7.53 (m, 2H), 2.10 (s, 3H). LRMS: $(M+H)^+$ = 265.

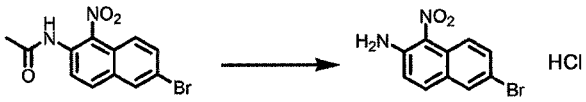
Step C – Synthesis of Intermediate Compound Int-17c



Int 17b **Int-17c**

To a solution of Compound **Int-17b** (60.6 g, 229 mmol) and acetic anhydride (120 mL) in acetic acid (500 mL) at 0 °C was added a solution of fuming nitric acid (36 mL) in Acetic acid (84 mL) dropwise over 2 hours. The resulting reaction was warmed to room temperature and stirred vigorously at this temperature for 4.5 hours. The reaction mixture was filtered and the collected solids were washed with water (100 mL), then recrystallized from EtOH (1.4 L) to provide Compound **Int-17c** as an off-white solid (58.5 g, 83%), which was used without further purification. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.95 (br s, 1H), 8.46 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.92–7.87 (m, 2H), 7.72–7.67 (m, 1H), 2.28 (s, 3H).

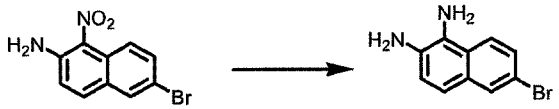
Step D – Synthesis of Intermediate Compound Int-17d



Int 17c **Int-17d**

To a solution of Compound **Int-17c** (58.5 g, 189 mmol) in MeOH (150 mL) was added 6 N HCl (150 mL) and the resulting reaction was heated to 75 °C and allowed to stir at this temperature for 6 hours, then cooled to room temperature. The reaction mixture was filtered and the collected solids were rinsed with water (100 mL) and dried *in vacuo* at 55 °C for 2 hours to provide Compound **Int-17d** as a yellow solid (47.9 g, 95%), which was used without further purification. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.45 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.09–8.00 (m, 3H), 7.84 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.73–7.67 (m, 1H), 7.21 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.33 (br s, 1H).

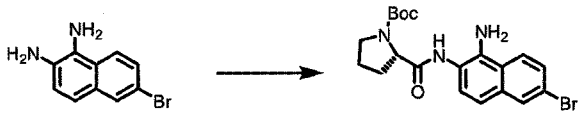
Step E – Synthesis of Intermediate Compound Int-17e



Int-17d **Int-17e**

To a solution of Compound **Int-17d** (47.9 g, 179 mmol) and ammonium chloride (14.4 g, 269 mmol) in water (100 mL) and THF (250 mL) was added iron powder (50 g, 895 mmol). The resulting reaction was heated to 60 °C and allowed to stir vigorously at this temperature for 3 hours, then cooled to room temperature. The reaction mixture was filtered through a Celite® pad and rinsed with MeOH until the Celite was colorless. The combined filtrate and rinsings were concentrated *in vacuo* and the resulting residue was purified immediately on a silica gel plug (17 cm L × 14 cm W) eluting with 1% $MeOH/CH_2Cl_2$ (7 L) to provide Compound **Int-17e** as a brown solid (40.5 g, 95%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 7.85–7.79 (m, 2H), 7.32–7.29 (m, 1H), 7.03–6.96 (m, 2H), 4.86 (br s, 4H). LRMS: $(M+H)^+ = 238$.

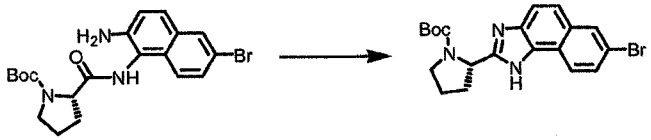
Step F – Synthesis of Intermediate Compound Int-17f



Int 17e **Int-17f**

To a solution of Compound **Int-17e** (40.5 g, 171 mmol), *N*-Boc-proline (45.0 g, 209 mmol) and diisopropylethylamine (90 mL, 517 mmol) in anhydrous DMF (1 L) at 0 °C was added HATU (78 g, 205 mmol). The resulting reaction was warmed to room temperature then allowed to stir at this temperature for 9 hours. Water (1.5 L) was added to the reaction mixture and the resulting solution was extracted with MTBE (3 × 1.5 L). The combined organic extracts were washed with brine (3 × 1 L), dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was dissolved in MeOH (75 mL) and water (1.5 L) was added. The resulting heterogeneous mixture was allowed to stir vigorously for 2 hours, then filtered. The filter cake was washed with water (1 L) and dried *in vacuo* at 55 °C to provide Compound **Int-17f** as an off-white solid (66.5 g, 90%), which was used without further purification. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 9.45–9.42 (m, 1H), 8.12–8.09 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.52–7.47 (m, 1H), 7.36–7.33 (m, 1H), 7.19–7.08 (m, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.35–4.21 (m, 1H), 3.45–3.31 (m, 2H), 2.33–2.13 (m, 1H), 2.0–1.75 (m, 3H), 1.46–1.38 (m, 9H).

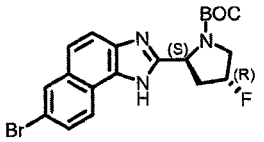
Step G – Synthesis of Intermediate Compound Int-17



Int 17f **Int-17**

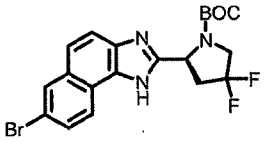
A solution of Compound **Int-17f** (66.5 g, 153 mmol) and Acetic acid (500 mL) was heated to 60 °C and allowed to stir at this temperature for 1 hour. The reaction mixture was cooled to room temperature, water (1 L) was added and the mixture was adjusted to pH 8 using solid sodium carbonate. The aqueous mixture was extracted with CH_2Cl_2 (2 × 1 L) and the combined organic extracts were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo* to provide Compound **Int-17** as a crude brown solid (63.7 g, quant.), which was used without further purification. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13.0–12.5 (m, 1H), 8.34 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.25–8.23 (m, 1H), 7.78–7.60 (m, 3H), 5.11–4.93 (m, 1H), 3.70–3.56 (m, 1H), 3.51–3.39 (m, 1H), 2.45–2.24 (m, 1H), 2.13–1.85 (m, 3H), 1.49–0.95 (m, 9H). LRMS: $(M+H)^+$ = 416.

Compound **Int-17g** was prepared from N-BOC-trans-fluoro-L-proline, using the method described above.



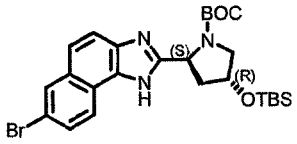
Int-17g

Compound **Int-17h** was prepared from N-Boc-4,4-difluoro-L-proline, using the method described above.



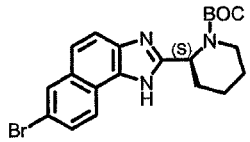
Int-17h

Compound **Int-17i** was prepared from BOC-HYP-OH, using the method described above.



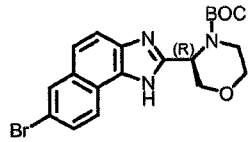
Int-17i

Compound **Int-17j** was prepared from L-pipecolic acid, using the method described above.



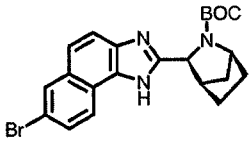
Int-17j

Compound **Int-17k** was prepared from 2S-carboxy morpholine, using the method described above.



Int-17k

Compound **Int-17l** was prepared from (1R, 3S, 4S)-N-BOC-2-azabicyclo[2.2.1]-heptane-3-carboxylic acid, using the method described above.

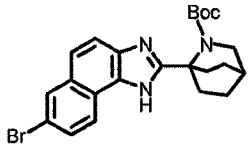


Int-17l

Compound **Int-17m** was prepared from 2(S)-azabicyclo[2.2.2]-octane-2,3-dicarboxylic acid 2-tert-butyl ester, using the method described above.

IN2010.7118

130



Int-17m

Example 18

Preparation of Intermediate Compound **Int-18**



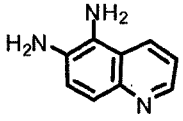
Int-17 **Int-18**

To a solution of Compound **Int-17** (21 g, 50.4 mmol), bis(pinacolato)diboron (14.1 g, 55.5 mmol) and KOAc (7.5 g, 76.4 mmol) in 1,4-dioxane (20 mL) was added a premixed solution of $Pd(dba)_2$ (1.16 g, 2.01 mmol) and tricyclohexylphosphine (1.14 g, 4.06 mmol) in 1,4-dioxane (10 mL). The resulting reaction was heated to 100 °C and allowed to stir at this temperature for 4 hours, then cooled to room temperature. The reaction mixture was filtered through Celite, and the Celite was rinsed with CH_2Cl_2 (100 mL) and the combined filtrate and washing was concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified using flash chromatography on an ISCO 330 g Redi-Sep column using a gradient of 0-70% EtOAc/hexanes as eluent to provide Compound **Int-18** as a yellow solid (19 g, 82%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 13.0–12.5 (m, 1H), 8.40–8.36 (m, 2H), 7.84–7.63 (m, 3H), 5.13–4.93 (m, 1H), 3.73–3.57 (m, 1H), 3.51–3.41 (m, 1H), 2.44–2.25 (m, 1H), 2.18–1.95 (m, 3H), 1.40–1.02 (m, 21H). LRMS: $(M+H)^+ = 464$.

EXAMPLE 19

Preparation of Intermediate Compound **Int-19e**

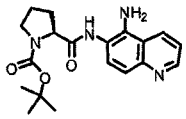
Step A – Synthesis of Intermediate Compound Int-19a



Int-19a

To a solution of 50% palladium on carbon (10% wet, 250 mg) in absolute ethanol (100 mL) under nitrogen atmosphere, was added 5-amino-6-nitroquinoline (5.00 g, 26.4 mmol). With stirring, the solution was placed *in vacuo* for 30 seconds and then was put under H_2 atmosphere using a hydrogen gas-filled balloon. The reaction was allowed to stir for 2 hours, then the reaction flask was evacuated *in vacuo* and placed under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was then sonicated for 10 minutes and methanol (50 mL) was added. The resulting solution was then placed under H_2 atmosphere again and allowed to stir for 2 hours. After evacuating the flask of hydrogen, the reaction mixture was filtered through a Celite pad and the pad was washed with methanol (2 × 200 mL). The combined filtrate and washings were concentrated *in vacuo* and the resulting residue was dissolved in CH_2Cl_2 (75 mL). The resulting solution was purified using an ISCO 330-g Redi-Sep column (0–10% methanol/CH_2Cl_2 as eluent) to provide Compound **Int-19a** as a yellow solid (3.76 g, 89%).

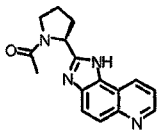
Step B – Synthesis of Intermediate Compound Int-19b



Int-19b

To a solution of Compound **Int-19a** (1.00 g, 6.28 mmol), HATU (2.63 g, 6.91 mmol) and diisopropylethylamine (3.28 mL, 18.8 mmol) in anhydrous DMF (20 mL) was added Boc-Pro-OH (1.49 g, 6.91 mmol). The resulting reaction was placed under nitrogen atmosphere and was allowed to stir at room temperature for 17 hours. The reaction mixture was then partitioned between EtOAc (100 mL) and saturated aqueous NaCl solution (100 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (4 × 100 mL) and the combined organic extracts were washed with brine (4 × 100 mL). The resulting solution was dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was dissolved in CH_2Cl_2 (10 mL) and was purified via chromatography using an ISCO 80-g Redi-Sep column (0–5% methanol/CH_2Cl_2 as eluent) to provide Compound **Int-19b** as an orange oil (0.713 g, 32%). ESI-LRMS: $(M+H-C_4H_9O_2)^+ = 257$.

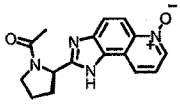
Step C – Synthesis of Intermediate Compound Int-19c



Int-19c

A solution of compound **Int-19b** (3.00 g, 8.41 mmol) in CH_3COOH (70 mL) was places under nitrogen atmosphere, heated to reflux and allowed to stir at this temperature for 18 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature, then was concentrated *in vacuo*. The oily residue obtained was diluted with CH_2Cl_2 and the solution was neutralized using saturated aqueous $NaHCO_3$ solution (125 mL). The resulting biphasic mixture was allowed to stir for 1 hour and then separated. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2 × 200 mL) and the combined organic extracts were concentrated *in vacuo* to provide Compound **Int-19c** as an orange foam (2.04 g, 86%), which was used without further purification. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 11.61 (br s, 0.32H), 11.04 (br s, 0.68H), 8.93–8.85 (m, 1.68 H), 8.38–8.30 (m, 0.32H), 8.08–7.70 (m, 2H), 7.53–7.40 (m, 1H), 5.51–5.43 (m, 1H), 3.64–3.51 (m, 2H), 3.34–3.13 (m, 1H), 2.51–2.11 (m, 6H). LCMS: $(M+H)^+ = 281$.

Step D – Synthesis of Intermediate Compound Int-19d

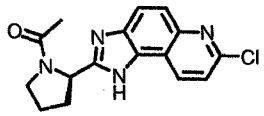


Int-19d

To a 0 °C solution of Compound **Int-19c** (2.03 g, 7.24 mmol) in CH_2Cl_2 (75 mL) under nitrogen, was added 3-chloroperoxybenzoic acid (1.50 g, 8.69 mmol). The resulting reaction was allowed to warm to room temperature while stirring for 18 hours, then the reaction mixture was cooled to 0 °C and quenched by adding 10% Na_2SO_3 solution (25 mL). The organic solvent was removed *in vacuo* and the remaining aqueous solution was directly purified using an ISCO 80 g Redi-Sep column (0-10% CH_3OH/CH_2Cl_2 as the eluent) to provide a bright yellow foam product. This material underwent a second flash chromatography purification using an ISCO 80 g Redi-Sep column (0-10% CH_3OH/CH_2Cl_2 as the eluent) to provide Compound **Int-19d** as a light yellow foam (1.85 g, 86%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 11.69 (br s, 0.17H), 11.12 (br s, 0.83H), 8.59–8.38 (m, 2.83H), 8.04–7.96 (d, J =

9.5 Hz, 0.17H), 7.88–7.81 (d, J = 8.2 Hz, 0.17H), 7.75–7.67 (d, J = 9.4 Hz, 0.83H), 7.36–7.23 (m, 1H), 5.43–5.34 (m, 1H), 3.56–3.48 (m, 2H), 3.24–3.06 (m, 1H), 2.43–2.06 (m, 6H).

Step E – Synthesis of Intermediate Compound Int-19e



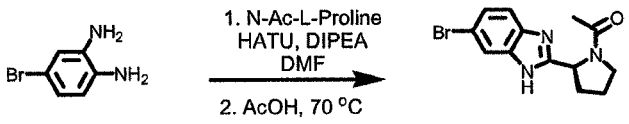
Int-19e

A solution of Compound **Int-19d** (1.84 g, 6.20 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) was placed under nitrogen atmosphere, cooled to 0 °C, and to the resulting cooled solution was added triethylamine (1.04 mL, 7.45 mmol). The resulting reaction was allowed to stir for 10 minutes, then a solution of phosphoryl chloride (1.14 g, 7.45 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added dropwise over 10 minutes. The reaction was allowed to stir for an additional 1.75 hours at 0 °C then was quenched by the dropwise addition of water (3.0 mL). The resulting reaction mixture was neutralized to pH 7 using 2N NaOH (~ 15 mL), then loaded directly onto a 120 g Redi-Sep column and purified using 0-10% CH_3OH/CH_2Cl_2 as the eluent to provide a yellow solid product. The yellow solid product (containing both isomers of Compound **Int-19e**) was then separated into individual isomers using semi-preparative HPLC (Luna C18, CH_3CN/water with 0.05% TFA). The isomerically clean fractions were combined with saturated $NaHCO_3$ solution (10 mL) and the organic solvent was removed *in vacuo*. The remaining aqueous portion was extracted with EtOAc (3 × 100 mL) and the combined organic extracts were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was dissolved in a mixture of CH_3CN and water and the solution was freeze-dried for about 15 hours to provide Compound **Int-19e** as an off-white solid (463 mg, 23%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 11.10 (br s, 1H), 8.87 (br s, 1H), 7.89–7.68 (m, 2H), 7.53–7.42 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.52–5.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.69–3.53 (m, 2H), 3.26 (br s, 1H), 2.52–2.11 (m, 6H).

EXAMPLE 20

Preparation of Intermediate Compound **Int-20c**

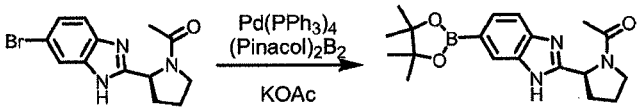
Step A – Synthesis of Intermediate Compound Int-20b



Int-20a **Int-20b**

To a solution of **Int-20a** (6.1 g, 32.7 mmol), N-acetyl-L-proline (5.4g, 34.35 mmol) and HATU (13.7 g, 34.35 mmol) in anhydrous DMF (100 mL) was added diisopropylethylamine (16.91 mL, 96.9 mmol) dropwise over 15 minutes at ice temperature The reaction was warmed to room temperature and allowed to stir for 3 hours. The reaction was then diluted with EtOAc (500 mL) and the organic layer washed with water (200 mLx 2). The aqueous layer was back-extracted with EtOAc (100 mLx 2). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified using flash chromatography using a 1% -2 % $MeOH/CH_2Cl_2$ as eluent to provide the intermediate amide (4.1 g). The amide was dissolved in glacial acetic acid and was heated at 60 - 70 °C for 1 hour. The reaction mixture was diluted with EtOAc (100 mL) and cooled in ice bath. Saturated Na_2CO_3 solution was added slowly until the pH = 8. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (250 mLx 2). The combined organic layers were washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo* to provide Compound **Int-20b** (3.75g, 38 %). LCMS: $M^+ = 308$

Step B – Synthesis of Intermediate Compound Int-20c



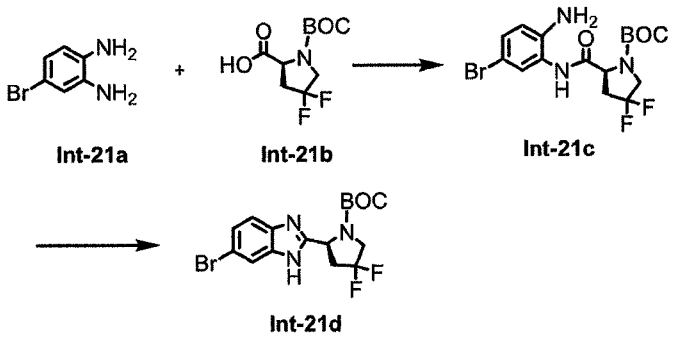
Int-20b **Int-20c**

Int-20b (925 mg, 3 mmol), $(Pinacol)_2B_2$ (1.6g, 6.3 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (174 mg, 0.15 mmol), potassium acetate (736 mg, 7.5 mmol) and 1,4-dioxane (100 mL) were added to 350 mL pressure vessel. The resulting mixture was degassed, purged with nitrogen and allowed to stir at 80 °C for 17 hours. After the reaction was cooled to room temperature the solution was diluted with CH_2Cl_2 (300 mL) and filtered through a celite plug. The filtrate was washed with $NaHCO_3$ solution (50 mL) and water (50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude

product was purified using flash chromatography using a 0 -5 %MeOH/CH_2Cl_2 as eluent to provide Compound **Int-20c** (750 mg, 70 %, contains some pinacol). MS: MH^+ = 356.2; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.1-7.4 (m, 3H), 5.3 (m,1H), 3.9 (m, 1H), 3.7(m, 1H), 2.4 (m, 1H), 2.0-2.2 (m, 6H), 1.39(bs, 12H).

Example 21

Preparation of Intermediate Compound **Int-21d**



Step A – Synthesis of Intermediate Compound Int-21c

A solution of Compound **Int-21a** (7.35g, 39.3 mmol), Compound **Int-21b** (9.88 g, 39.3 mmol) and diisopropylethylamine (10 mL, 57.5 mmol) in DMF (40 mL) was cooled to 0 °C. HATU (15.0 g, 39.45 mmol) was added slowly to the cooled solution and the resulting reaction was allowed to warm to room temperature on its own, then stirred at room temperature for 19 hours. The reaction mixture was then diluted with ethyl acetate (300 mL) and washed with brine (3 x 100 mL), and the organic phase was dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residure obtained was purified using a 330 g ISCO silica column (0-5% methanol in dichloromethane as eluent) to provide Compound **Int-21c** as a brown gel (15.1 g, 91%).

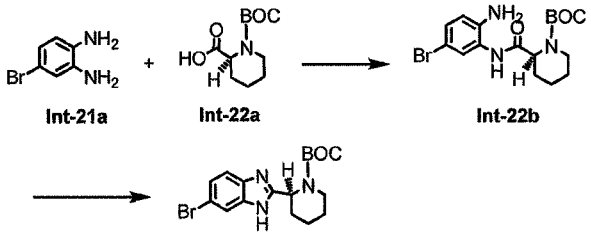
Step B – Synthesis of Intermediate Compound Int-21d

Compound **Int-21c** (15.1 g, 35.9 mmol) was dissolved in acetic acid (50 mL) in a 500 mL flask. The resulting solution was heated to 60 °C and allowed to stir at this temperature for 4 hours, then cooled to room temperature and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was dissolved in dichloromethane (200 mL), dried (sodium sulfate and

sodium carbonate), filtered and concentrated *in vacuo* to provide Compound **Int-21d** as a brown solid (11.0g, 76%), which was used without further purification. LCMS anal. calcd. for: $C_{16}H_{18}BrF_2N_3O_2$ 401.1; Found: 402.2 $(M+H)^+$.

Example 22

Preparation of Intermediate Compound **Int-22c**



Int-21a **Int-22a** **Int-22b**

Int-22c

Step A – Synthesis of Intermediate Compound Int-22b

Using the method described in Example 21, Step A, Compounds **Int-21a** and **Int-22a** were coupled to provide Compound **Int-22b** as a brown gel (12.5 g, 81%).

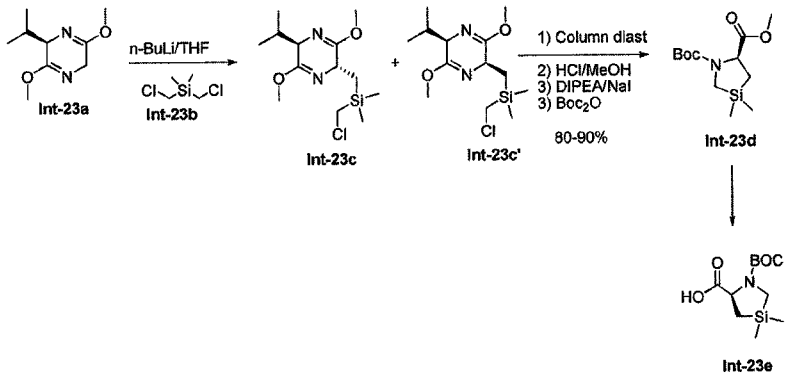
Step B – Synthesis of Intermediate Compound Int-22c

Using the method described in Example 29, Step B, Compound **Int-22b** was converted to Compound **Int-22c** as a brown solid (11.20g, 93%), which was used without purification.

EXAMPLE 23

Preparation of Intermediate Compound **Int-23e**

IN2010.7118



Step A – Synthesis of Intermediate Compound Int-23c

A 5 L- 3 necked round bottomed flask, equipped with a mechanical stirrer, temperature probe, addition funnel and N_2 inlet, was charged with the Schollkopf chiral auxiliary-(**Int-23a**, 200 g, 1.09 mol, 1.0 eq), bis(chloromethyl) dimethylsilane (**Int-23b**, 256 g, 1.63 mol, 1.5 eq), and THF (2 L, Aldrich anhydrous). The flask was cooled in a dry ice/ 2-propanol bath until the internal temperature reached -75 °C. n-Butyl lithium (Aldrich 2.5 M in hexanes , 478 mL, 1.19 mol, 1.09 eq) was added via a dropping funnel over 1 hour while maintaining the internal reaction temperature between -67 °C and -76 °C. The resulting orange-red solution was allowed to gradually warm to room temperature for about 15 hours. The reaction mixture was then re-cooled to 0 °C and quenched with 500 mL of water. Diethyl ether (2L) was added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with 1 L of diethyl ether. The combined organic layers was washed with water and brine, dried with $MgSO_4$, filtered, and concentrated *in vacuo* to provide 480 g of an orange oil. This material was left under vacuum for about 15 hours to provide 420 g of oil (mixture of **Int-23c** and **Int-23c'**). The crude product was split into two batches and purified via silica gel chromatography on a 1.6 Kg flash column. The column was eluted with gradient of 0-4% Et_2O in hexanes. The product fractions were concentrated *in vacuo* at a bath temperature at or below 40 °C to provide 190 grams of Compound **Int-25c**-(60% yield).

Step B – Synthesis of Intermediate Compound Int-23d

A 5 L, 3-necked round bottomed flask equipped with a mechanical stirrer, addition funnel, temperature probe, external water bath and N_2 inlet was charged with compound **Int-23c** (196 g, 0.643 mol, 1.0 eq) and methanol (1.5 L). Aqueous HCl (500 mL of 10% by volume) was added at room temperature over 30 minutes, with a mild exotherm observed. The temperature increased to 37 °C then dropped back down. The reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 3 hours and was monitored by TLC and LCMS. The reaction mixture was then concentrated *in vacuo* to an oil. Additional methanol (3 x 200 mL) was added and the reaction mixture was concentrated *in vacuo* again. The resulting crude product was dried under house vacuum for about 15 hours. The crude product was then dissolved in CH_2Cl_2 (750 mL) and Et_2O (1250 mL) and sodium iodide (96.4 g, 0.643 mol, 1.0 eq) was added. Diisopropylethylamine (336 mL, 1.929 mol, 3.0 eq) was added slowly over 25 minutes with efficient stirring, causing the temperature to increase to 35 °C then decrease again. The reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 2 hours, at which time the MS of an aliquot indicated consumption of the starting material. The reaction mixture was allowed to stir for an additional 2 hours and then Boc-anhydride (281 g, 1.286 mol, 2.0 eq) was added. The reaction mixture was then allowed to stir at room temperature/. After two days, the reaction mixture was diluted with EtOAc (2 L) and water (1 L), and he layers were separated. The aqueous phase was extracted with 500 mL of EtOAc. The combined organic layers were washed with water (500 mL), and brine (500 mL), dried with $MgSO_4$, filtered, and concentrated *in vacuo* to a yellow oil (380 g). The crude product was split into two 180 g portions for convenience and each portion was purified via flash silica gel chromatography. Column conditions for a 180 g portion of crude product are as follows. The 180 gram sample of crude product was loaded onto a 191 g SiO_2 cartridge and purified on a 1.5 Kg SiO_2 column. The column was eluted using a 0%-20% EtOAc/hexanes gradient as the mobile phase to provide 52 grams of pure **Int-23d** and additional fractions of **Int-23d** that contained a small amount of a Boc-valine impurity. The impure fractions from the two columns were recombined and re-purified. After chromatography, compound **Int-23d** was obtained as an oil which solidified to a white solid on standing (128 g, 65% yield over the three steps.)

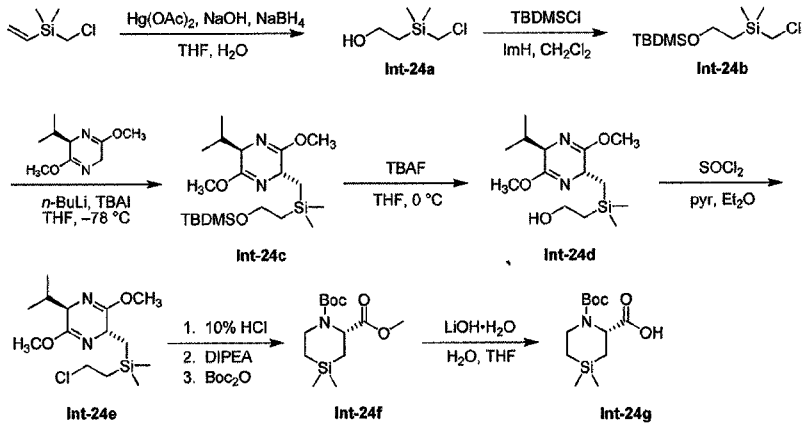
Step C – Synthesis of Intermediate Compound Int-23e

A solution of **Int-23d** (8.5g, 31.1 mmol) in methanol (100 mL) and 1.0 M aqueous KOH solution (48 mL, 48 mmol) was allowed to stir at room temperature for about 15

hours, neutralized with 48 ml of 1.0 M aqueous HCl solution to pH ~5, and concentrated *in vacuo* to an oil. The resulting residue was extracted with dichloromethane (2 x 100 mL) and the combined organic layers were concentrated *in vacuo* to provide Compound **Int-23e** as a gel (7.74 g, 96%). Chiral purity was determined using a Chiralcell AD-H column, SFC mode, CO_2/ MeOH 90/10.

EXAMPLE 24

Preparation of Intermediate Compound **Int-24g**



*Step A – Synthesis of Intermediate Compound **Int-24a***

Mercuric acetate (14.3 g, 44.8 mmol) was dissolved in water (45 mL), and THF (45 mL) was added. To this yellow solution at room temperature was added (chloromethyl)-dimethylvinylsilane (5.65 g, 41.9 mmol) which became homogeneous in 30 seconds. The resulting solution was allowed to stir for 5 minutes, then aqueous NaOH (3M, 45 mL) was added, followed by a solution (45 mL) of $NaBH_4$ (0.5M) in 3M NaOH. Diethyl ether (160 mL) was added and the mixture stirred at room temperature for and additional 1 hr. The mixture was then saturated with NaCl and the layers separated. The organic layer was washed with brine (100 mL), dried with Na_2SO_4, and concentrated *in vacuo* to provide Compound **Int-24a** as a colorless oil (5.72 g, 89%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.84–3.75 (m, 2H), 2.81 (s, 2H), 1.34–1.31 (m, 1H), 1.10–1.05 (m, 2H), 0.148 (s, 6H).

*Step B – Synthesis of Intermediate Compound **Int-24b***

To a solution of **Int-24a** (5.72 g, 37.4 mmol) in CH_2Cl_2 (50 mL) was added imidazole (3.82 g, 56.1 mmol). The mixture was allowed to stir at 0 °C and *tert*-butyldimethylsilyl chloride (8.46 g, 56.1 mmol) was slowly added over 10 minutes and the reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for about 15 hours. Water (50 mL) was added and the layers separated. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 30 mL) and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo* at 80 °C to remove residual *tert*-butyldimethylsilyl chloride and afford the desired product **Int-24b** as a colorless oil (9.82 g, 98%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.75 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.78 (s, 2H), 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.011 (s, 6H), 0.02 (s, 6H).

Step C – Synthesis of Intermediate Compound ***Int-24c***

To a solution of (*R*)-2-isopropyl-3,6-dimethoxy-2,5-dihydropyrazine (6.16 g, 33.4 mmol) in THF (60 mL) was added TBAI (617 mg, 1.67 mmol). The mixture was cooled to –78 °C and a solution of *n*-BuLi (14.7 mL, 2.5M in hexanes, 36.75 mmol) was slowly added over 10 minutes. The reaction mixture was allowed to stir at –78 °C for 30 minutes, then **Int-24b** in THF (20 mL) was slowly added over 10 minutes. The reaction was allowed to stir at –78 °C for 2 hours then allowed to warmed to room temperature and stirred for about 15 hours. The reaction was quenched by addition of MeOH (5 mL), concentrated *in vacuo*, water added (50 mL) followed by diethyl ether (50 mL) and the layers were separated. The organic layer was washed with water (2 × 50 mL) then dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo* to provide the crude product. Further purification by column chromatograpy on a 330 g ISCO Redi-Sep silica gel column using a eluent of CH_2Cl_2 with a gradient of 0–10% EtOAc/hexanes afforded the desired product **Int-24c** as a light amber oil (8.65 g, 63%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4.07–3.99 (m, 1H), 3.94–3.89 (m, 1H), 3.79–3.71 (m, 2H), 3.68–3.63 (m, 6H), 2.32–2.17 (m, 1H), 1.25–1.21 (m, 1H), 1.06–0.95 (m, 5H), 0.88 (s, 10H), 0.74–0.68 (m, 1H), 0.69–0.66 (m, 2H), 0.12–0.02 (m, 12H).

Step D – Synthesis of Intermediate Compound ***Int-24d***

To a THF solution (60 mL) of **Int-24c** (8.65 g, 20.8 mmol) cooled to 0 °C was slowly added a solution of tetrabutylammonium fluoride (31.3 mL, 1.0M in THF, 31.0 mmol) over 5 minutes. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature for about 15 hours with stirring. The reaction was then concentrated *in vacuo*, and the crude

product chromatographed on a 120 g ISCO Redi-Sep silica gel column using a CH_2Cl_2 with gradient of 0–3% MeOH/CH_2Cl_2 as the eluent to provide Compound **Int-24d** as a colorless oil (4.69 g, 99%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4.15–4.05 (m, 1H), 3.98–3.91 (m, 1H), 3.84–3.73 (m, 2H), 3.69 (s, 6H), 2.39–2.32 (m, 1H), 2.30–2.18 (m, 1H), 1.37–1.29 (m, 1H), 1.10–1.01 (m, 5H), 0.93–0.85 (m, 2H), 0.74–0.68 (m, 2H), 0.14–0.08 (m, 6H).

*Step F – Synthesis of Intermediate Compound **Int-24e***

To a Et_2O (30 mL) solution of **Int-24d** (2.12 g, 267 mmol) was added pyridine (720 μL, 8.82 mmol). The mixture was cooled to 0 °C and thionyl chloride (575 μL, 7.90 mmol) in Et_2O (2 mL) was slowly added over 5 minutes. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature for about 15 hours with stirring. The reaction mixture was filtered and the filtrate concentrated *in vacuo* to provide the crude product. Further purification by column chromatography using a 80 g ISCO Redi-Sep silica gel column with CH_2Cl_2 and a gradient of 0–3% MeOH as the eluent afforded the desired product **Int-24e** as an amber oil (417 mg, 16%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4.22–3.62 (m, 7H), 2.50–2.13 (m, 4H), 1.58–1.41 (m, 1H), 1.32–0.65 (m, 9H), 0.24–0.04 (m, 6H).

*Step G – Synthesis of Intermediate Compound **Int-24f***

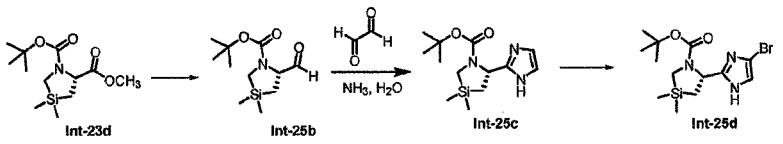
To a solution of **Int-24e** (417 mg, 1.40 mmol) in MeOH (10 mL) was added a 10% aqueous HCl solution (10 mL). The resulting mixture was allowed to stir at room temperature for about 15 hours and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was coevaporated with MeOH (3 × 30 mL) and then dissolved in CH_2Cl_2 (3 mL) and Et_2O (6 mL). To this solution was added diisopropylethylamine (750 μL, 4.30 mmol) and the reaction allowed to stir at room temperature After 7 hours di-*tert*-butyl dicarbonate (703 mg, 3.22 mmol) was added and the reaction was stirred for about 15 hours at room temperature and then concentrated *in vacuo*. The crude product was further purified using column chromatographed using a 12 g ISCO Redi-Sep silica gel column with CH_2Cl_2 and gradient of 0–50% EtOAc/hexanes mixture as the eluent to provide Compound **Int-24f** as an amber oil (94 mg, 23%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4.22–4.01 (m, 1H), 4.10–3.94 (m, 1H), 3.85–3.70 (m, 3 H), 2.32–2.09 (m, 1H), 1.44 (s, 7H), 1.24–0.88 (m, 6H), 0.16–0.05 (m, 6H).

*Step H – Synthesis of Intermediate Compound **Int-24g***

To a solution of compound **Int-24f** (218 mg, 0.758 mmol) in THF (3 mL) was added lithium hydroxide monohydrate (64 mg, 1.52 mmol) in water (3 mL). The reaction mixture was allowed to stir at room temperature for about 15 hours then concentrated *in vacuo* to half volume. The aqueous mixture was then acidified with 1N HCl to pH 4 and extracted with EtOAc (5 × 30 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo* to provide Compound **Int-24g** as an off-white solid (157 mg, 87%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.44 (s, 8H), 1.34–0.78 (m, 9H), 0.17–0.03 (m, 6H).

EXAMPLE 25

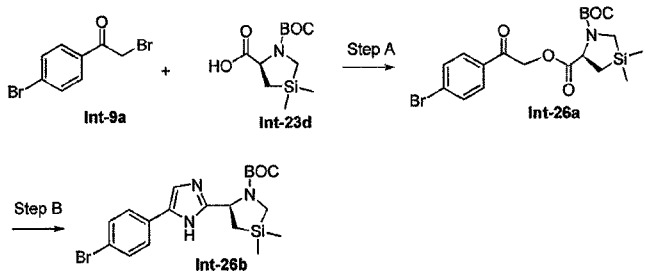
Preparation of Intermediate Compound **Int-25d**



Int-25c was prepared from **Int-23d** using the methods described in Examples 7 and 8. **Int-25d** was prepared from **Int-25c** using the methods described in Example 7.

EXAMPLE 26

Preparation of Intermediate Compound **Int-26b**



Step A – Synthesis of Intermediate Compound Int-26a

Int-9a (Aldrich, 9.0 g, 32.4 mmol) and **Int-23d** (7.74 g, 29.85 mmol) were dissolved in DMF (50 mL). Triethylamine (10 mL, 71.83 mmol) was then added slowly at room temperature and the mixture was stirred for about 15 hours. Ethyl acetate (500 mL) was added, and the organic layer was washed with brine (3 x 100 mL), dried over sodium

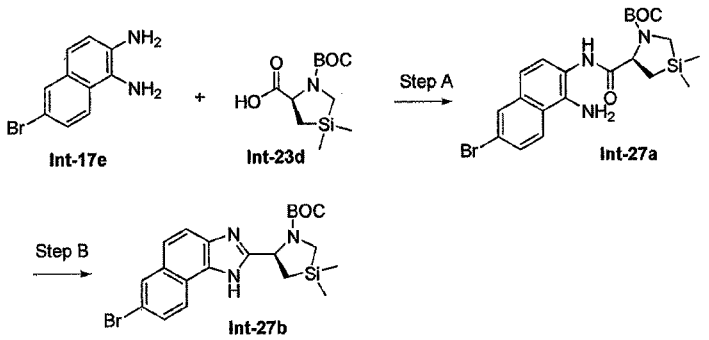
sulfate, and concentrated *in vacuo* to an oil. The resulting residue was purified using a 220 g ISCO silica column with gradient of 0-20% ethyl acetate in hexanes as the eluent to provide Compound **Int-26a** as a gel (12.3 g, 83%).

Step B – Synthesis of Intermediate Compound Int-26b

A 350 ml pressure vessel was charged with **Int-26a** (12.3 g, 26.96 mmol), ammonium acetate (18.0 g, 233.7 mmol), xylenes (50 mL), sealed and stirred at 120 °C for two hours. After cooling to room temperature, the suspension was concentrated *in vacuo*. The resulting residue was dissolved in ethyl acetate (300 mL), washed with water (100 mL) and saturated sodium carbonate solution (100 mL). the combined organic layer was dried over sodium sulfate, and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was further purified using a 330 g ISCO silica column with gradient of 10-50% ethyl acetate in hexanes as an eluent to provide Compound **Int-26b** as a pale solid (8.5 g, 72%).

EXAMPLE 27

Preparation of Intermediate Compound **Int-27b**



Step A – Synthesis of Intermediate Compound Int-27a

A 100 mL round bottomed flask was charged with **Int-17e** (2.7g, 11.4 mmol), **Int-25d** (2.2 g, 7.77 mmol), anhydrous THF, and diisopropylethylamine (2 mL, 15 mmol), and cooled to 0 °C. HATU (3.0 g, 7.89 mmol) was then added and the resulting reaction was allowed to stir at 0 °C for 6.5 hours, during which time the reaction warmed to room temperature, and then the reaction mixture was diluted with water (150 mL). After filtration, the crude solid was purified using a 330 g ISCO silica column on Combi-Flash

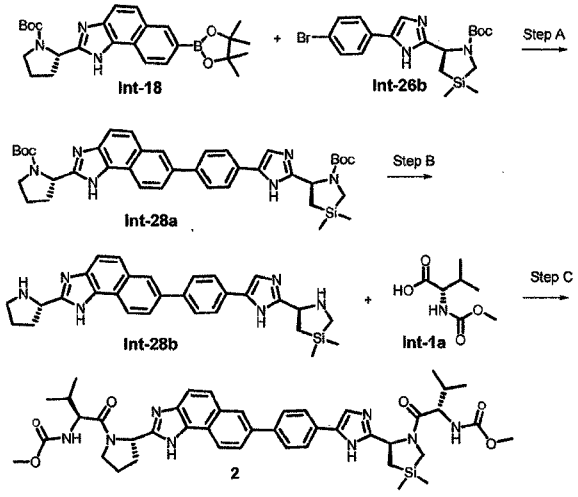
system (eluted with 0-5% methanol in dichloromethane) to provide Compound **Int-27a** as a foam (3.55 g, 96%).

Step B – Synthesis of Intermediate Compound Int-27b

A mixture of **Int-27a** (2.0 g, 4.18 mmol) and acetic acid (20 mL) was allowed to stir at 60 °C for 5 hours and was then cooled to room temperature. The acetic acid was then removed *in vacuo* and the resulting residue was purified using a 120 g ISCO silica column on Combi-Flash RF system (0-5% methanol in dichloromethane) to provide Compound **Int-27b** as a solid (1.56g, 81%).

EXAMPLE 28

Preparation of Compound **2**



Step A – Synthesis of Intermediate Compound Int-28a

A 200 mL flask was charged with boronic acid **Int-18** (0.55 g, 1.19 mmol), bromide **Int-26b** (0.35 g, 0.80 mmol), $PdCl_2$•dppf-dichloromethane complex (65 mg, 0.08 mmol), a solution of sodium carbonate (1.5M, 1.0 mL, 1.5 mmol), and 1,4-dioxane (10 mL). The resulting mixture was degassed and refluxed at approximately 80 °C under nitrogen atmosphere for about 15 hours. The reaction was then cooled and concentrated *in vacuo* to provide crude product as an oil. Further purification was accomplished using a 80 g ISCO

silica column on Combi-Flash RF system with a gradient of 0-4% methanol in dichloromethane as the eluent to provide Compound **Int-28a** as a pale foam (320 mg, 58%). LCMS anal. calcd. For: $C_{39}H_{48}N_6O_4Si$ 692.4; Found: 693.4 $(M+H)^+$.

Step B – Synthesis of Intermediate Compound Int-28b

Compound **Int-28a** (320 mg, 0.462 mmol) was dissolved in dichloromethane (3 mL) and trifluoroacetic acid (3 mL) was added. The resulting solution was allowed to stir at room temperature for 5 hours and then concentrated *in vacuo* to provide Compound **Int-28b** as a solid (225 mg), which was used for the next reaction without purification.

Step C – Synthesis of Compound 2

A 100 mL flask was charged with diamine **Int-28b** (225 mg, ~0.46 mmol), acid **Int-1a** (200 mg, 1.14 mmol), diisopropylethylamine (0.5 mL, 3.75 mmol), DMF (5 mL) and cooled to 0 °C. HATU (435 mg, 1.14 mmol) was then added and the resulting solution was allowed to warm to room temperature After 2.5 hours the reaction was partially concentrated *in vacuo* and purified using reverse phase chromatography (0-90% acetonitrile in water with 0.1 % TFA as an eluent) provided Compound **2** as a white solid (180 mg, 49%). LCMS anal. calcd. for: $C_{43}H_{54}N_8O_6Si$ 806.4 ; Found: 807.4 $(M+H)^+$.

The compounds set forth in the table below were made using the method described above and substituting the appropriate reactants and reagents:

Compound No.	MS (M+H)	Compound No.	MS (M+H)
1	808.3	**86**	938.2
15	833.4	**87**	946.2
16	833.4	**88**	914.2
55	825.2	**89**	870.1
56	843.3	**90**	834.1

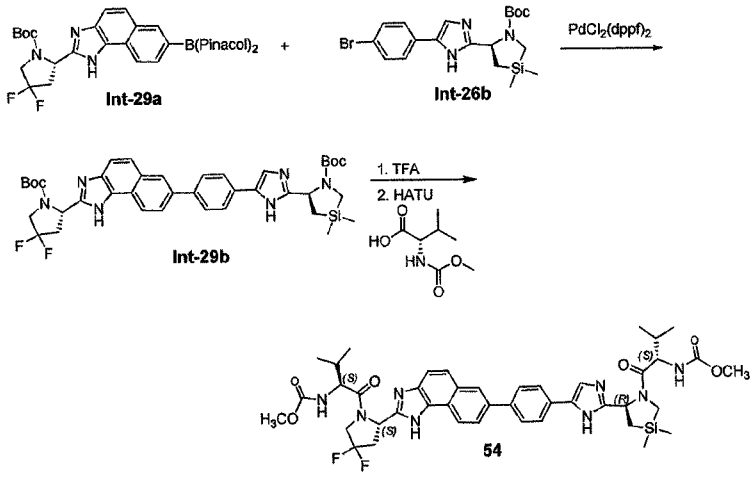
IN2010.7118

65	823.4	**91**	777
70	868.2	**92**	844.0
71	862.0	**93**	834
72	845.0	**94**	844.0
73	808.0	**95**	822.1
74	907.2	**96**	822.1
76	794	**97**	820.1
77	924.2	**99**	816.0
78	836.1	**100**	870.1
79	836.1	**101**	910.1
80	916.2	**102**	870.1
81	900.1	**103**	950.2
83	924.2	**104**	840.0
84	900.1	**105**	842.0
85	858.1	**106**	816.0

EXAMPLE 29

Preparation of Compound **54**

IN2010.7118



Step A – Synthesis of Intermediate Compound Int-29a

A mixture of **Int-17h** (9.54 g, 21.1 mmol), bis(pinacolato)diboron (5.89 g, 23.2 mmol), $PdCl_2(dppf)$ (1.54 g, 2.11 mmol) and potassium acetate (6.21 g, 63.3 mmol) in dioxane (120 mL) in a sealed tube was degassed via alternate vacuum and argon flushes. The reaction was then heated to 100 °C and allowed to stir at this temperature for about 4 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and diluted with EtOAc (200 mL), filtered through Celite®, and the collected solide were washed with EtOAc until the filtrate was colorless. The layers were separated and the organic phase was washed sequentially with saturated aqueous $NaHCO_3$ (2 x 25 mL) and saturated aqueous NaCl (3 x 25 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting residue (16.3 g) was taken up in CH_2Cl_2 and purified using flash chromatography on an ISCO 330-g Redi-Sep column using 0–30% EtOAc/hexanes then 30% EtOAc/hexanes as the eluent to provide Compound **Int-29a** (9.02 g, 85%) as a light brown solid. ESI-LCMS 2.14 min; $[M+H]^+ = 500$. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 11.33 (br s, 0.32H), 10.79 (br s, 0.48H), 8.58 (d, J = 8.1 Hz, 0.60H), 8.45 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.4, 0.6 Hz, 0.60H), 7.93 (s, 0.80H), 7.82 (d, J = 9.0 Hz, 0.52H), 7.75–7.68 (m, 1H), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 0.60H), 5.45–5.38 (m, 1H), 4.08–3.60 (m, 3H), 3.00–2.80 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.40 (s, 12H).

*Step B – Synthesis of Intermediate Compound **Int-29b***

A mechanically stirred mixture of **Int-29a** (9.25 g, 18.5 mmol), **Int-26b** (8.89 g, 20.3 mmol), $PdCl_2$(dppf) (2.03 g, 2.78 mmol) and sodium carbonate (5.89 g, 55.6 mmol) in 1:2 water/dioxane (600 mL) at room temperature was purged with dry N_2 for 10 minutes then argon gas for 5 minutes. The reaction mixture was then heated to 85 °C and allowed to stir at this temperature for 3 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature then filtered through Celite® and the collected solids were washed with EtOAc until the filtrate was colorless. The organic layer of the filtrate was separated and washed with saturated aqueous NaCl (3 x 50 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting residue (18.8 g) was taken up in CH_2Cl_2 and purified using flash chromatography on an ISCO 330-g Redi-Sep column (0–5% MeOH/CH_2Cl_2 gradient eluent) to provide Compound **Int-29b** (5.80 g). Compound **Int-29b** was was further purified via chromatography using an ISCO 330-g Redi-Sep column (0–100% EtOAc/hexanes) to provide purified Compound **Int-29b** (2.81 g, 20%) as an off-white solid. ESI-LCMS 1.70 min; $[M+H]^+$ = 729. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 11.60–11.40 (m, 0.36H), 11.20–11.00 (m, 0.12H), 10.90–10.40 (m, 0.55H), 10.30–9.90 (m, 0.50H), 8.70–8.58 (m, 1H), 8.20–7.98 (m, 1H), 7.96–7.46 (m, 7H), 7.40–7.28 (m, 0.5H), 7.20–7.08 (m, 0.34 H), 5.65–5.38 (m, 2H), 4.10–3.55 (m, 4H), 3.02–2.80 (m, 2H), 2.55–2.37 (m, 1H), 1.60–1.45 (m, 18H), 1.25–1.15 (m, 1H), 0.56–0.25 (m, 6H).

Step C – Synthesis of Compound 54

To a stirred solution of **Int-29b** (2.80 g, 3.84 mmol) in CH_2Cl_2 (24 mL) at room temperature was added TFA (5 mL) and the resulting solution was allowed to stir at room temperature for 3 hours. The reaction mixture was then concentrated *in vacuo* to provide a brown oil intermediate, which was used without further purification. Lyophilization of an aliquot from 1:1 MeCN/water (3 mL) at room temperature for 36 hours afforded an off-white solid intermediate. ESI-MS: $[M+H]^+$ = 529. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.35 (br s, 1H), 8.96 (br s, 1H), 8.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.06 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.97–7.87 (m, 5H), 7.82 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.77 (br s, 1H), 5.34 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.83 (t, J = 12.0 Hz, 3H), 3.22–3.09 (m, 1H), 3.08–2.93 (m, 1H), 1.55 (dd, J = 14.5, 6.5 Hz, 1H), 1.21 (dd, J = 14.5, 10.5 Hz, 1H), 0.38 (s, 3H), 0.35 (s, 3H).

To a stirred solution of the brown oil intermediate in DMF (60 mL) at 0 °C was added diisopropylethylamine (6.7 mL, 38.4 mmol). The resulting solution was allowed to stir at this temperature for 30 minutes, then (*S*)-2-(methoxycarbonylamino) -3-

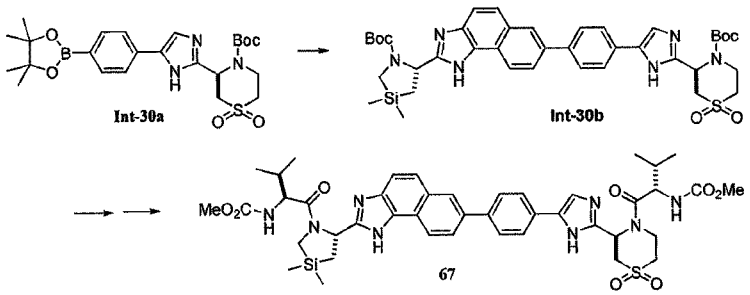
methylbutanoic acid (1.48 g, 8.45 mmol) was added and the resulting solution was cooled to –50 °C. HATU (3.28 g, 8.64 mmol) was then added and the resulting reaction was allowed to stir at –50 °C for 15 minutes, then the cooling bath was removed and the reaction was allowed to warmly slowly to room temperature on its own. The reaction was then allowed to stir at room temperature for about 14 hours and diluted with water (500 mL). The reaction mixture was filtered and the collected solid was dried *in vacuo* to provide a crude product (5.4 g) which was dissolved in CH_2Cl_2 and purified using flash chromatography using an ISCO 330-g Redi-Sep column with a 0–10% methanol/CH_2Cl_2 gradient eluent to provide Compound **54** (3.41 g). This compound was further purified using using two ISCO 120-g GOLD Redi-Sep columns with a 0–75% EtOAc/hexanes and then 75% EtOAc/Hexanes eluent to provide purified Compound **54** (2.25 g) as an off-white solid. ESI-LCMS 1.54 min; $[M+H]^+ = 843$.

Step D – Synthesis of the dihydrochloride salt of Compound 54

To a solution of Compound **54** (2.25 g, 2.67 mmol) in MeOH (24 mL) at room temperature was added 2N HCl in ether (2.66 mL, 5.33 mmol). The resulting reaction was allowed to stand at room temperature for 5 minutes, then was concentrated *in vacuo*. The resulting residue was dissolved in a 1:2 mixture of acetonitrile:water (15 mL) and the resulting solution was lyophilized at room temperature for 72 hours to provide the dihydrochloride salt of Compound **54** as an off-white solid (2.26 g, 64% over 2 steps). ESI-LRMS $[M+H]^+$ 843. ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 14.76 (br s, 1H), 14.35 (br s, 1H), 8.70–8.57 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.20–8.07 (m, 2H), 8.07–8.02 (m, 2H), 8.02–7.93 (m, 3H), 7.88–7.80 (m, 1H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.51 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 5.40–5.29 (m, 1H), 4.64–4.45 (m, 2H), 4.42 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.03 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.32–2.97 (m, 5H), 2.20–2.10 (m, 1H), 2.00–1.90 (m, 1H), 1.65–1.53 (m, 1H), 1.25 (dd, J = 15.0, 9.5 Hz, 1H), 0.97–0.81 (m, 7H), 0.79 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.74 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.39 (s, 3H), 0.28 (s, 3H).

EXAMPLE 30

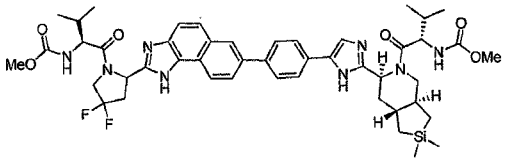
Preparation of Compound **67**



Int-30a was converted to the Compound **67** using the method described in Example 29.

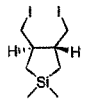
EXAMPLE 31

Preparation of Compound **69**



69

Step A – Synthesis of Intermediate Compound Int-31a

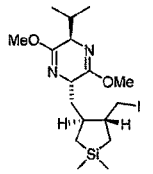


Int-31a

To a solution of dichlorozirconocene (Cp_2ZrCl_2) (4.2 g, 14.2 mmol) in 40 mL THF at -78 °C was added n-BuLi (1.6 M in hexane, 18 mL, 28.4 mmol). The resulting reaction was allowed to stir for 1 hour at this temperature, then a -78 °C solution of diphenyldiallylsilane (2 g, 14.2 mmol) in 17 mL of THF was added and the resulting reaction was allowed to stir for 1 hour at -78 °C and for 18 hours at 25 °C. The reaction was cooled to -78 °C and a -78 °C solution of iodine (9 g, 35.5 mmol) in 20 mL THF was added at and the reaction was allowed to stir for 1 hour. The reaction was then quenched with 10% aqueous H_2SO_4 and the organic phase was extracted with ether. The organic solution was washed sequentially with saturated aqueous $NaHCO_3$ solution and brine, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified using

ISCO 120 g column (hexane) to provide Compound **Int-31a**, 2.75 g (49%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.44 (dd, J = 2.2, 10.0 Hz, 2H), 3.33 (dd, J = 4.7, 10.0 Hz, 2H), 1.20 (m, 2H), 0.93 (dd, J = 5.9, 14.7 Hz, 2H), 0.63 (dd, J = 11.1, 14.2 Hz, 2H), 0.19 (s, 6H).

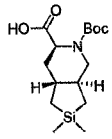
*Step B – Synthesis of Intermediate Compound **Int-31b***



Int-31b

To a -78 °C solution of (2R)-(–)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropylpyrazine (0.61 g, 4.36 mmol) in THF (8 mL) was added n-BuLi (2.5 M in hexane, 1.8 mL, 4.58 mmol). The resulting reaction was allowed to stir for 20 minutes, then Compound **Int-31a** (2.75 g, 6.98 mmol, in 2 mL of THF) was added and the reaction was allowed to stir at -78 °C for 4 hours. The reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl solution and the organic layers were extracted with EtOAc. The combined organic solution was washed with brine solution, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified using an ISCO 40 g column (gradient from 0% to 2.5% ether in hexane) to provide Compound **Int-31b**, 783 mg (44%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4.05 (m, 1H), 3.96 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.49 (dd, J = 2,8, 0.4 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 6, 9.4 Hz, 1H), 2.30 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.37–1.17 (m, 3H), 1.08 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.99–0.86 (m, 2H), 0.72 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.49 (dd, J = 11.0, 14.4 Hz, 1H), 0.35 (dd, J = 11.0, 14.2 Hz, 1H), 0.16 (s, 6H).

Step C – Synthesis of Intermediate Compound Int-31c

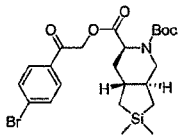


Int-31c

To a 0 °C solution of Compound **Int-31b** (780 mg, 1.92 mmol) in MeOH (9 mL) was added 10% aqueous HCl (3 mL) and the resulting reaction was allowed to stir at room

temperature for 18 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the resulting residue was coevaporated with MeOH twice. The resulting white foam was dissolved in a mixture of ether (6 mL) and CH_2Cl_2 (9 mL), and to the resulting solution was added diisopropylethylamine (1 mL, 5.7 mmol). The resulting reaction was allowed to stir at room temperature for 18 hours, thendi-t-butyl dicarbonate (922 mg, 4.22 mmol) was added and the resulting reaction was allowed to stir at 25 °C for 2 days. The reaction mixture was then poured into cold water and the organic layer was extracted with EtOAc. The combined organic solutions were washed with brine solution, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated *in vacuo*. The the resulting residue was dissolved in MeOH (8 mL), cooled to 0 °C and aqueous 1 M KOH solution (3.3 mL, 3.3 mmol) was added. The resulting reaction was allowed to stir at 25 °C for 1 hour, then the reaction mixture was acidified with 10% aqueous HCl and the organic layers were extracted with CH_2Cl_2. The combined organic solution was washed with brine solution, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated *in vacuo* to provide Compound **Int-31c**, which was used without further purification.

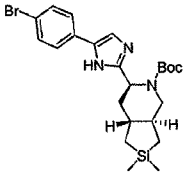
Step D – Synthesis of Intermediate Compound Int-31d



Int-31d

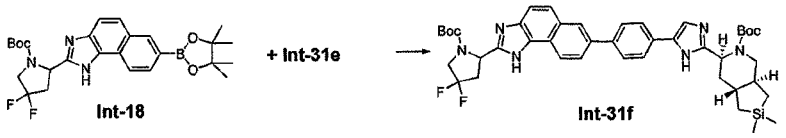
To a solution of Compound **Int-31c** (ca 320 mg, ca 1 mmol) in DMF (3 mL) were added triethylamine (0.74 mL, 5.3 mmol) and 2,4'-dibromoacetophenone (673 mg, 2.4 mmol). The resulting reaction was allowed to stir for 2 hours at 25 °C, then the reaction mixture was poured into cold water and the organic layers were extracted with EtOAc. The combined organic solution was washed with brine solution, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified using an ISCO 80 g column (gradient from 0% to 30% EtOAc in hexane) to provide Compound **Int-31d** (263 mg, 27% from Compound **Int-31b**). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.50-4.90 (m, 3H), 4.26–4.06 (m, 1H), 3.00–2.45 (m, 2H), 1.75–1.60 (m, 1H), 1.47–1.44 (m, 9H), 1.31–1.13 (m, 3H), 1.00–0.79 (m, 3H), 0.24–0.18 (m, 1H), 0.16–0.12 (m, 6H). LRMS: $(M\text{-Boc+H})^+$ = 410.

Step E – Synthesis of Intermediate Compound Int-31e



To a solution of Compound **Int-31d** (263 mg, 0.52 mmol) in *o*-xylene (2 mL) in a pressure vessel was added ammonium acetate (279 mg, 3.6 mmol). The resulting reaction was heated to 140 °C and allowed to stir at this temperature for 1.5 hours, then cooled to 25 °C. The reaction mixture was poured into saturated aqueous $NaHCO_3$ solution and the organic layer was extracted with EtOAc. The combined organic solution was washed with brine solution, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified using an ISCO 40 g column (gradient from 0% to 30% EtOAc in hexane) to provide Compound **Int-31e**, 170 mg (67%). ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.73–7.20 (m, 4H), 5.50 (br s, 1H), 4.09 (br d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.94–2.46 (m, 2H), 1.90 (br s, 1H), 1.60–1.47 (m, 9H), 1.31-1.20 (m, 1H), 1.13–1.01 (m, 1H), 0.81 (dd, J = 5.3, 13.8 Hz, 1H), 0.26–0.07 (m, 7H). LRMS: $(M+H)^+ = 490$.

*Step F – Synthesis of Intermediate Compound **Int-31f***

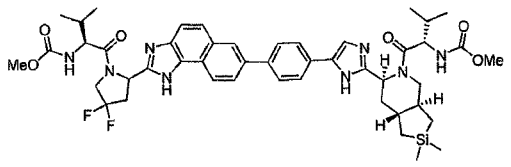


To a solution of Compound **Int-31e** (170 mg, 0.35 mmol), Compound **Int-18** (295 mg, 0.59 mmol) and $PdCl_2(dppf)_2$-CH_2Cl_2 complex (29 mg, 0.035 mmol) in 1,4-dioxane (4 mL) was added aqueous 2 M Na_2CO_3 solution (0.53 mL, 1.05 mmol). The mixture was degassed, heated to 100 °C and allowed to stir at this temperature for 2.5 hours. The reaction mixture was then cooled to 25 °C, diluted with EtOAc and filtered through a celite pad. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the resulting residue was purified using an ISCO 40 g column (gradient from 0% to 55% EtOAc in hexane) to provide Compound **Int-31f** (212 mg, 78%). LRMS: $(M+H)^+ = 783$.

*Step G – Synthesis of Compound **69***

IN2010.7118

154

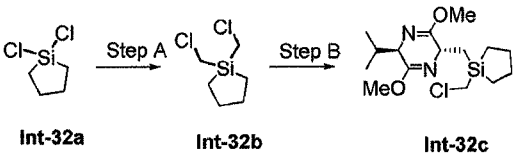


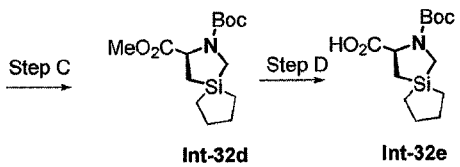
69

A 0 °C solution of Compound **Int-31f** (212 mg, 0.27 mmol) in CH_2Cl_2 (6 mL) was treated with TFA (2 mL) and the resulting reaction was allowed to stir at 25 °C for 4 hours. The reaction mixture was then concentrated *in vacuo* and the resulting residue was dissolved in MeOH (10 mL) and treated with 4N HCl in dioxane (1 mL). The mixture was allowed to stir for 5 minutes at 25 °C, then was concentrated *in vacuo*. The resulting residue was dissolved in DMF (3 mL), cooled to -30 °C and treated with Moc-Val-OH (99.4 mg, 0.57 mmol), diisopropylethylamine (0.33 mL, 1.89 mmol), and HATU (221 mg, 0.58 mmol). The resulting reaction was allowed to stir at -30 °C for 1h, then warmed to 0 °C and stirred at this temperature for an additional 2 hours. The reaction mixture was poured into cold water and the resulting precipitate was collected by filtration and purified using Gilson HPLC (CH_3CN–H_2O, 0.1% TFA) to provide Compound **69**. Compound **69** was dissolved in MeOH (10 mL) and treated with 4 N HCl in dioxane (0.3 mL) followed by concentration *in vacuo* to provide the dihydrochloride salt of Compound **69** (147 mg, 56%). LRMS: $(M+H)^+ = 897$.

EXAMPLE 32

Preparation of Intermediate Compound **Int-32e**





Step A – Synthesis of Intermediate Compound Int-32b

To a 1000 mL flame dried flask was added **Int-32a** (28.09 g, 181.1 mmol), bromochloromethane (23.5 mL, 362.2 mmol), and anhydrous THF (400 mL). The solution was cooled to -70 °C. *n*-BuLi (2.5M in hexane, 145 mL, 362 mmol) was added slowly over a period of 1 hour. After the solution was allowed to stir at -70 to -60 °C for 20 minutes, it was allowed to warm up to room temperature in an hour. Saturated NH_4Cl solution (200 mL) and Et_2O (200 mL) were added. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (100 mL) twice. The organic layers were combined, washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated at 25 °C. The resulting residue was purified using flash chromatography on silica gel (240 g, eluted with hexane) to provide Compound **Int-32b** (17.2 g, 51.9%).

Step B – Synthesis of Intermediate Compound Int-32c

To a 500 mL flame dried flask was added (*R*)-2-isopropyl-3, 6-dimethoxy-2,5-dihydropyrazine (10.0 g, 54.3 mmol) and anhydrous THF (200 mL). The solution was cooled to -78 °C. *n*-BuLi (2.5M in hexane, 24.0 mL, 59.7 mmol) was added dropwise. After the solution was allowed to stir at -78 °C for 30 minutes, **Int-32b** (in 5 mL anhydrous THF) was added dropwise. After the solution was allowed to stir at -78 °C for 1 hour, it was allowed to warm up to room temperature in two hours. Water (100 mL) and Et_2O (150 mL) were added. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (100 mL) twice. The organic layers were combined, washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified using flash chromatography on silica gel (40 g, eluted with Et_2O in Hexane: 0% to 3%) to provide Compound **Int-32c** (10.43 g, 58.0%).

Step C – Synthesis of Intermediate Compound Int-32d

To a 500 mL flask was added compound **Int-32c** (11.5 g, 34.8 mmol) and MeOH (80 mL). 10% HCl (20 mL) was added. The solution was allowed to stir at room temperature for 5 hours and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was dissolved in 20 mL MeOH and concentrated again to remove water and HCl. This process was repeated three times. The resulting residue was dissolved in DCM (50 mL) and Et_2O (70 mL). DIPEA (15.4 mL, 86.9 mmol) and NaI (5.2 g, 34.75 mmol) were added. The solution was allowed to stir at room temperature for for about 15 hours. Di-*tert*-butyl dicarbonate (18.9

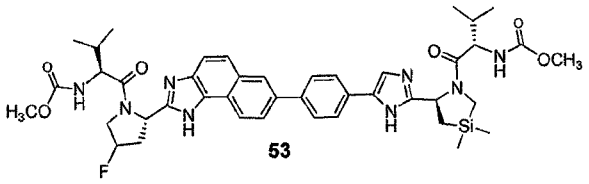
g, 86.9 mmol) was added. The solution was allowed to stir at room temperature for 4 hours. Water (100 mL) and EtOAc (100 mL) were added. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (100 mL) twice. The organic layers were combined and washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered, and concentrated *in vacuo*. The product was purified using flash chromatography on silica gel (220g, Hexane/EtOAC: 0% to 20%) to provide Compound **Int-32d** (7.9 g, 75.9%).

Step D – Synthesis of Intermediate Compound Int-32e

Int-32d (7.9 g, 26.4 mmol) was dissolved in MeOH (100 mL) and the resulting solution was cooled to 0 °C. KOH (1M in water, 39.6 mL, 39.6 mmol) was added and the resulting reaction was allowed to stir at 0 °C for 2 hours, and then warmed to room temperature and allowed to stir for 3 hours. HCl (2N, 20 mL) was added slowly until the reaction mixture was a pH ~ 4, then the acidified solution was concentrated *in vacuo*. To the resulting residue was added water (150 mL) and EtOAc (200 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 100 mL). The organic layers were combined, washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered, and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was dried under vacuum for about 72 hours to provide Compound **Int-32e** (7.45 g, 99%) which was used without further purification.

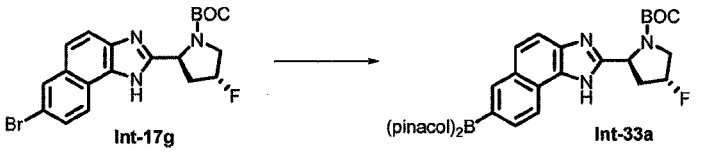
EXAMPLE 33

Preparation of Compound **53**



53

Step A – Synthesis of Intermediate Compound Int-33a



Int-17g **Int-33a**

Compound **Int-33a** was made using the method described in Example 29, Step A and substituting Compound **Int-17g** for Compound **Int-17h**.

Step B – Synthesis of Compound 53

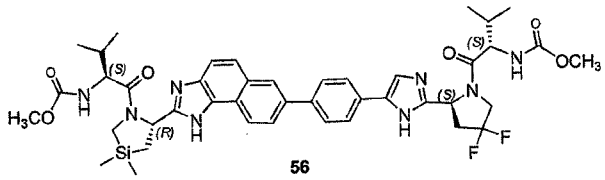
Compound **53** was made using the method described in Example 29, Steps B and C and substituting Compound **Int-33a** for Compound **Int-29a**.

Step C – Synthesis of the Dihydrochloride Salt of Compound 53

The dihydrochloride salt of Compound **53** was made using the method described in Example 29, Step D and substituting Compound **53** for Compound **54**. ESI-LRMS $[M+H]^+$ 825.5. ^1H NMR (CD_3OD): δ 8.25-8.15 (m, 1H), 7.95-7.25 (m, 9H), 5.95-5.75 (m, 1H), 5.6-5.4 (m, 2H), 4.6-4.4 (m, 2H), 4.3-4.1 (m, 2H), 3.7 (s, 6H), 2.9-2.6 (m, 1H), 2.2-2.0 (m, 2H), 1.4-1.2 (m, 3H), 1.1-0.8 (m, 14 H), 0.4 (s, 3H), 0.34 (s, 3H), 0.3-0.2 (m, 2H).

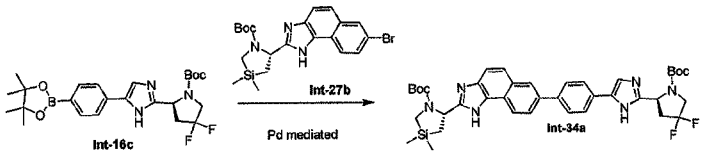
EXAMPLE 34

Preparation of Compound **56**



56

Step A – Synthesis of Compound Int-34a



Compound **Int-27b** (5.0 g, 10.86 mmol), compound **Int-16c** (5.6 g, 11.78 mmol), $PdCl_2$(dppf) dichloromethane complex (1.7 g, 2.08 mmol), an aqueous solution of sodium carbonate (1.5 M, 12 mL, 18 mmol), and 1,4-dioxane (70 mL) were added to a 500 mL flask. The resulting reaction was degassed, put under nitrogen atmosphere, then heated to 90 °C and allowed to stir at this temperature for 5 hours. The reaction mixture was then cooled to room temperature and concentrated *in vacuo* and the resulting residue was diluted

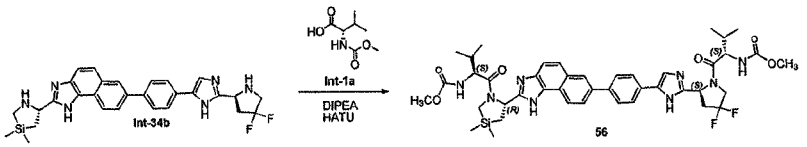
with dichloromethane (300 mL). The resulting solution was filtered and the filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue obtained was purified using a 330 g ISCO silica column / Combi-Flash system (0-90% ethyl acetate in hexanes as eluent) to provide compound **Int-34a** as a solid (3.7 g, 46% yield). LCMS anal 729 $(M+H)^+$.

Step B – Synthesis of Compound Int-34b



Compound **Int-34a** (2.9, 3.98 mmol) was taken up in dichloromethane (10 mL) and to the resulting solution was added trifluoroacetic acid (10 mL). The resulting reaction was allowed to stir at room temperature for 5 hours, then the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue obtained was taken up in methanol (100 mL) and to the resulting solution was added HCl in dioxane (4.0 M, 4.5 mL). The resulting solution was concentrated *in vacuo* to provide compound **Int-34b** as a solid, which was used without further purification.

Step C – Synthesis of Compound 56



A solution of compound **Int-34b** (3.98 mmol), compound **Int-1a** (1.6 g, 9.13 mmol) and diisopropylethylamine (6 mL, 45 mmol) in DMF (3 mL) was cooled to -50 °C. HATU (3.2 g, 8.42 mmol) was then added slowly to the cooled solution and the resulting reaction was allowed to stir at 10 °C for 2 hours. Water (0.5 mL) was then added to quench the reaction and the resulting solution was added dropwise to 500 mL of water with stirring. The resulting suspension was filtered and the collected solid was purified using a 120 g ISCO silica gold column / Combi-Flash system (0-6% methanol in dichloromethane as eluent) to provide compound **56** as a white solid (1.25 g, 37% yield for 2 steps). 1H (600 MHz, CD_3OD) δ 8.58 (1H), 8.46 (1H), 8.18-8.15 (2H), 7.95-8.05 (3H), 7.95 (2H), 7.80 (1H), 5.48-5.42 (2H), 4.5 (2H), 4.45-4.35 (1H), 4.08-4.05 (1H), 3.70-3.60 (6H), 3.60-3.15 (1H), 3.10-2.90 (2H), 2.10-2.00 (2H), 1.90-1.18 (1H), 1.40 (1H), 1.05-0.75 (13H), 0.45

(3H), 0.40 (3H). LCMS anal. calcd. for: $C_{43}H_{52}F_2N_8O_6Si$ 842.4; Found: 843.4 $(M+H)^+$. HRMS anal. calcd. for: $C_{43}H_{52}F_2N_8O_6Si$ 842.3747; Found: 843.3821.

*Preparation of the dihydrochloride salt of Compound **56***

Compound **56** was taken up in methanol and to the resuling solution was added HCl (1M in ether, 200 mole %). The reaction was allowed to stir for 10 minutes, then the reaction mixture was concentrated in vacuo to provide the dihydrochloride salt of Compound **56** as a white solid, which was used without further purification.

EXAMPLE 35

Cell-Based HCV Replicon Assay

Measurement of inhibition by compounds of the present invention was performed using the HCV replicon system. Several different replicons encoding different HCV genotypes or mutations were used. In addition, potency measurements were made using different formats of the replicon assay, including different ways of measurements and different plating formats. *See* Jan M. Vrolijk *et al.*, *A replicons-based bioassay for the measurement of interferons in patients with chronic hepatitis C*, 110 J. VIROLOGICAL METHODS 201 (2003); Steven S. Carroll *et al.*, *Inhibition of Hepatitis C Virus RNA Replication by 2'-Modified Nucleoside Analogs*, 278(14) J. BIOLOGICAL CHEMISTRY 11979 (2003). However, the underlying principles are common to all of these determinations, and are outlined below.

TaqMan®-Based Assay Protocol: Compounds of the present invention were assayed for cell-based anti-HCV activity using the following protocol. Replicon cells were seeded at 5000 cells/well in 96-well collagen I-coated Nunc plates in the presence of the test compound. Various concentrations of test compound, typically in 10 serial 2-fold dilutions, were added to the assay mixture, with the starting concentration ranging from 250 μM to 1 μM. The final concentration of DMSO was 0.5%, fetal bovine serum was 5%, in the assay media. Cells were harvested on day 3 by the addition of 1x cell lysis buffer (Ambion cat #8721). The replicon RNA level was measured using real time PCR (TaqMan® assay). The amplicon was located in 5B. The PCR primers were: 5B.2F, ATGGACAGGCGCCCTGA (SEQ. ID NO. 1); 5B.2R, TTGATGGGCAGCTTGGTTTC (SEQ. ID NO. 2); the probe sequence was FAM-labeled CACGCCATGCGCTGCGG

(SEQ. ID NO. 3). GAPDH RNA was used as endogenous control and was amplified in the same reaction as NS5B (multiplex PCR) using primers and VIC-labeled probe recommended by the manufacturer (PE Applied Biosystem). The real-time RT-PCR reactions were run on ABI PRISM 7900HT Sequence Detection System using the following program: 48°C for 30 minutes, 95°C for 10 minutes, 40 cycles of 95°C for 15 sec, 60°C for 1 minute. The ΔCT values (CT_{5B}-CT_{GAPDH}) were plotted against the concentration of test compound and fitted to the sigmoid dose-response model using XLfit4 (MDL). EC_{50} was defined as the concentration of inhibitor necessary to achieve ΔCT=1 over the projected baseline; EC_{90} the concentration necessary to achieve ΔCT=3.2 over the baseline. Alternatively, to quantitate the absolute amount of replicon RNA, a standard curve was established by including serially diluted T7 transcripts of replicon RNA in the Taqman assay. All TaqMan® reagents were from PE Applied Biosystems. Such an assay procedure was described in detail in *e.g.* Malcolm *et al., Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 50: 1013-1020 (2006).

HCV replicon EC_{50} assay data for various replicons and mutants was calculated for selected compounds of the present invention using this method and is provided in the table below. This data indicates that the compounds of the present invention are highly active versus a wide variety of HCV NS5A replicons and mutants.

No.	1a (H77)	1b (Con1)	2a (JFH)	2b (AB03 090)	3a (NC00 982)	4a (DQ41 878)	1a (Y93H)	1a (L31V)
1	0.003	0.003	0.003	NA	0.26	0.067	NA	NA
2	0.01	0.004	0.019	NA	0.05	NA	NA	NA
15	0.088	0.011	0.12	NA	1	NA	131	NA
16	0.04	0.004	0.06	NA	0.23	NA	146	NA
20	0.14	0.004	0.3	NA	0.26	NA	921	NA

IN2010.7118

42	0.012	0.005	>10	NA	11.4	NA	103	NA
44	>1	0.007	>10	NA	31	NA	1392	NA
45	>1	0.009	>10	NA	52	NA	2637	NA
46	0.26	0.004	0.6	NA	2.4	NA	497	NA
47	0.4	0.007	1.7	NA	5.5	NA	1598	NA
48	0.05	0.004	0.07	NA	0.25	NA	329	NA
49	0.04	0.014	0.037	NA	0.2	NA	185	NA
50	0.505	0.008	1.62	NA	3	NA	1148	NA
51	>1	0.05	>10	NA	>100	NA	8415	NA
53	0.016	0.003	0.026	NA	0.09	0.1	10	64
54	0.009	0.002	0.03	128	0.18	0.02	65	10
55	0.07	0.006	0.15	NA	0.8	0.35	27	62
56	0.016	0.003	0.027	48	0.35	0.02	46	16
57	0.068	<0.05	0.069	NA	0.798	0.652	50	NA
58	0.03	0.002	0.15	NA	0.8	0.36	118	NA

IN2010.7118

60	0.06	0.003	0.09	NA	2.9	0.129	96	NA
61	0.06	0.005	0.005	NA	0.2	0.076	350	NA
65	0.06	0.004	0.3	NA	1.7	NA	44	NA
66	0.002	0.005	0.08	>100	0.15	NA	260	32
67	0.19	0.011	0.16	NA	5	0.5	380	NA
70	0.012	0.007	0.04	NA	0.118	0.077	25	NA
71	0.12	<0.002	0.45	NA	0.9	NA	188	NA
72	0.1	0.004	0.496	NA	2.411	NA	246	NA
77	>1	85	>10	NA	>100	>100	>1000	NA
78	0.015	0.001	0.04	NA	0.26	0.137	90	NA
79	0.127	0.012	0.315	NA	4.4	0.45	351	NA
80	>1	>1	>10	NA	>100	>100	>1000	NA
81	0.94	0.012	0.712	NA	9.69	>10	>1000	>100
83	>1	52	>10	NA	>100	>100	>1000	NA
84	>1	2.4	>10	NA	>100	>100	>1000	NA

IN2010.7118

85	0.102	0.009	0.065	NA	0.69	1.16	728	89
86	>1	141	>10	NA	>100	>100	>1000	>1000
87	>1	2.5	>10	NA	>100	>100	>1000	>1000
88	>1	4	>10	NA	>100	>100	>1000	>1000
89	0.054	0.006	0.5	NA	0.275	0.035	211	NA
92	0.015	0.003	0.02	48	0.35	0.02	46	NA
94	0.008	0.002	0.03	129	0.2	0.02	65	10
95	>0.1	0.015	0.032	NA	0.066	1.217	210	9
96	0.04	0.004	0.013	49.3	0.099	0.936	51	1
97	0.005	0.002	0.005	17.11	0.09	0.029	30	15
99	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
100	0.043	0.002	0.023	NA	7.4	<0.2	204	117
101	>1	0.023	>10	NA	54.6	>100	>1000	>1000
102	0.084	<2	0.097	NA	7.5	0.3	438	113
103	>1	61	NA	NA	NA	NA	NA	NA

104	0.021	0.003	NA	NA	1.173	1.08	186.2	>100
105	0.021	0.003	0.141	NA	0.17	0.18	151	43
106	0.016	0.006	0.046	NA	0.435	0.429	52.6	37.1

NA = not available

Wherein gt1a_H77 was prepared as described in Yi *et al.*, *J Virol.* 2004, 78(15):7904-15.; gt1b_con1 was prepared as described in Lohmann *et al.*, *Science* 1999, 285(5424):110-3; and gt2a_JFH was prepared as described in Kato *et al.*, Gastroenterology. 2003, 125(6):1808-17. Chimeric replicons contain NS5A from patient isolates of genotypes 1a, 1b, 2b, 3a and 4a as indicated.

The study of the HCV life cycle has been difficult due to the lack of a cell-culture system to support the HCV virus. To date, compounds in different structural classes acting on different sites within the HCV polyprotein have demonstrated efficacy in various species, including humans, in reducing HCV viral titers. Furthermore, the subgenomic replicon assay is highly correlated with efficacy in non-humans and humans infected with HCV. See K. del Carmen *et al.*, *Annals of Hepatology*, **2004**, 3:54.

It is accepted that the HCV replicon system described above is useful for the development and the evaluation of antiviral drugs. See Pietschmann, T. & Bartenschlager, R., *Current Opinion in Drug Discovery Research* **2001**, 4:657-664).

EXAMPLE 36

Pharmacokinetic Analysis of Compound 56

Various pharmacokinetic parameters for compound 56 were measured in rats, dogs and monkeys as described below.

I. Dosing and Sample Collection

Rats

Male Sprague-Dawley rats (Charles River, Co.) were pre-cannulated (femoral artery) in order to facilitate precise blood sampling times, to increase throughput and to reduce the stress on the animals caused by serial bleedings. Following an overnight fast, rats were dosed with the dihydrochloride salt of compound 56 orally at 5 mg/kg as a suspenson in 0.4% hydroxylpropyl methylcellulose (HPMC) or intravenously at 2.5 mg/kg as a solution in 20% hydroxypropyl-β-cyclodextrin (20% HPβCD). Blood was collected into heparin-containing tubes serially from each animal at 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24 and 48 hr (PO), and 0.167,0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24 and 48 hr (IV) post-dosing and centrifuged to generate plasma. The plasma samples were stored at 20°C until analysis.

Dogs

Following an overnight fast, male beagle dogs were dosed with the dihydrochloride salt of compound 56 orally at 2 mg/kg as a suspenson in 0.4% hydroxylpropyl methylcellulose (HPMC) or intravenously at 1 mg/kg as a solution in 20% hydroxypropyl-β-cyclodextrin (20% HPβCD). For oral dosing, the animals were typically restrained by hand and dosed by oro-gastric intubation. Dogs were fed approximately 4 hours after dosing. Blood samples were collected from the jugular or cephalic vein at 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72 and 96 hrs (PO) and 0.167, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72 and 96 hrs (IV) post-dosing and centrifuged to generate plasma. The plasma samples were stored at 20°C until analysis.

Monkeys

Following an overnignt fast, male cynomolgus monkeys were dosed with the dihydrochloride salt of compound 56 orally at 2 mg/kg as a suspenson in 0.4% hydroxylpropyl methylcellulose (HPMC) or intravenously at 1 mg/kg as a solution in 20% hydroxypropyl- β-cyclodextrin (20% HPβCD). For oral dosing, the animals dosed by oro-gastric intubation. Monkeys were fed approximately 1 hour before dosing and 4 hours after dosing. Blood samples were collected from the saphenous and/or cephalic vein at 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48, and 72 (PO), and 0.167, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48, and 72 hrs (IV) post-dosing and centrifuged to generate plasma. The plasma samples were stored at 20°C until analysis.

II. Plasma Analysis (for all species)

Collected plasma samples were analyzed for the presence of compound **56** using LC-MS/MS as described below.

HPLC/API-MS/MS equipment

The HPLC/API-MS/MS system for the example data consisted of a HPLC pumping system and a auto sampler with the sample tray refrigeration option connected directly to a triple quadrupole mass spectrometer with an API source. Typical HPLC methods for the example data was based on a fast gradient of two solvents: solvent A consisted of 0.1% formic acid in water, and solvent B consisted of 0.1% formic acid in acetonitrile. A fast linear gradient (start at 90% A for 0.2 min, ramp to 95% B from 0.2 to 0.5 min, hold at 95% B until 0.5 min, then ramp back to 90% A from 1.0 to 1.1 min, then hold at 95% A from 1.1 to 1.2 min) was used. The flow rate for the HPLC system was set to 1 mL/min throughout the HPLC gradient; the HPLC column was a Halo C18 column (2.7 micron particle size, 50 x 2.1 mm). The example compounds were analyzed by positive ion atmospheric pressure chemical ionization tandem mass spectrometry (APCI-MS/MS). As a general procedure, selected reaction monitoring (SRM) methods were developed for each compound prior to analysis of the plasma samples. Normally, the individual SRM transitions were based on a fragmentation from the protonated molecule ([MH].) to a characteristic product ion.

Using the methods described above, the following pharmacokinetic parameters were calculated in rats, dogs and monkeys and the results are summarized in the table below.

	Systemic Clearance (mL/min/kg)	**Volume of Distribution (L/kg)**	***Oral Bioavailability (%)**	**Effective Half-Life (hours)**
Rat (5 mpk/PO 2.5 mpk /IV)	5.6	3.7	28	7.6
Dog (2mpk/PO; 1 mpk/ IV)	0.8	1.3	8.7	18
Monkey (2mpk/PO; 1 mpk/ IV)	1.2	1.7	11.7	17

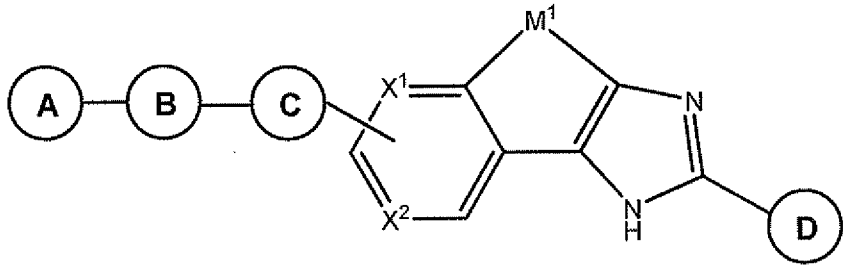
*calculated by dose-normalized area under the concentration-time (AUC) between PO and IV

The present invention is not to be limited by the specific embodiments disclosed in the examples that are intended as illustrations of a few aspects of the invention and any embodiments that are functionally equivalent are within the scope of this invention. Indeed, various modifications of the invention in addition to those shown and described herein will become apparent to those skilled in the art and are intended to fall within the scope of the appended claims.

A number of references have been cited herein, the entire disclosures of which are incorporated herein by reference.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound having the formula:



(I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein:

A is –alkylene-N(R^7)(R^{11}), –alkylene-N(R^{16})(R^{11}), 4 to 7- membered monocyclic heterocycloalkyl, 7 to 11- membered bicyclic heterocycloalkyl or R^{15}, wherein said 4 to 7-membered monocyclic heterocycloalkyl group, said 7 to 11- membered bicyclic heterocycloalkyl group or said R^{15} group can be optionally fused to a 3 to 7-membered cycloalkyl group, a 4 to 7-membered heterocycloalkyl group or an aryl group; and wherein said 4 to 7- membered monocyclic heterocycloalkyl group, said 7 to 11- membered bicyclic heterocycloalkyl group or R^{15}group can be optionally and independently substituted on one or more ring nitrogen atoms with R^4, and on one or more ring carbon atoms with R^{12}, such that two R^{12} groups on the same ring carbon atom, together with the carbon atom to which they are attached, can join to form a spirocyclic 3 to 7-membered cycloalkyl group or a spirocyclic 4 to 7-membered heterocycloalkyl group;

B is 5-membered monocyclic heteroarylene group or a 9-membered bicyclic heteroarylene group containing at least one nitrogen atom, wherein said 5-membered monocyclic heteroarylene group and said 9-membered bicyclic heteroarylene group can be optionally fused to a benzene, pyridine or pyrimidine ring, and wherein said 5-membered monocyclic heteroarylene group or its fused counterpart and said 9-membered bicyclic heteroarylene group or it's fused counterpart, can be optionally and independently substituted on one or more ring nitrogen atoms with R^6 and on one or more ring carbon atoms with R^{12};

C is a bond, -C(R^5)=C(R^5)-, -C≡C-, phenylene, monocyclic heteroarylene or bicyclic heteroarylene, wherein said phenylene group, said monocyclic heteroarylene group or said

bicyclic heteroarylene group can be optionally and independently substituted on one or more ring nitrogen atoms with R^6 and on one or more ring carbon atoms with R^{12};

D is –alkylene-$N(R^7)(R^{11})$, –alkylene-$N(R^{16})(R^{11})$, 4 to 7- membered monocyclic heterocycloalkyl, 7 to 11- membered bicyclic heterocycloalkyl or R^{15}, wherein said 4 to 7-membered monocyclic heterocycloalkyl group, said 7 to 11- membered bicyclic heterocycloalkyl group or said R^{15} group can be optionally fused to a 3 to 7-membered cycloalkyl group, a 4 to 7-membered heterocycloalkyl group or an aryl group; and wherein said 4 to 7- membered monocyclic heterocycloalkyl group, said 7 to 11- membered bicyclic heterocycloalkyl group or R^{15}group can be optionally and independently substituted on one or more ring nitrogen atoms with R^4, and on one or more ring carbon atoms with R^{12}, such that two R^{12} groups on the same ring carbon atom, together with the carbon atom to which they are attached, can join to form a spirocyclic 3 to 7-membered cycloalkyl group or a spirocyclic 4 to 7-membered heterocycloalkyl group;

M^1 is a bond, -$C(R^7)_2$-, -O-, -$N(R^6)$-, -$S(O)_2$- -$C(R^2)$=$C(R^2)$-, -$C(R^2)$=N-, -N=$C(R^2)$-, -$C(R^7)_2$-O-, -O-$C(R^7)_2$-, -$C(R^7)_2$-$N(R^6)$- or -$N(R^6)$-$C(R^7)_2$-, such that two vicinal R^7 groups of M^1, together with the carbon atoms to which they are attached, can optionally join to form a 3- to 7-membered cycloalkyl group, a 3- to 7-membered heterocycloalkyl group or a 5- to 6-membered heteroaryl group;

X^1 is -$C(R^5)$- or -N-;

X^2 is -$C(R^5)$- or -N-;

each occurrence of R^1 is independently C_1-C_6 alkyl, -alkylene-O-(C_1-C_6 alkyl), C_1-C_6 haloalkyl, 3- to 7-membered cycloalkyl, 4- to 7-membered heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl, wherein said 3- to 7-membered cycloalkyl group, said 4- to 7-membered heterocycloalkyl group, said aryl group or said heteroaryl group can be optionally substituted with up to three groups, which can be the same or different, and are selected from C_1-C_6 alkyl, 3- to 7-membered cycloalkyl, 4- to 7-membered heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, halo, C_1-C_6 haloalkyl, -$Si(R^{13})_3$, -CN, -OR^3, -$N(R^3)_2$, -$C(O)R^{10}$, -$C(O)OR^3$, -$C(O)N(R^3)_2$, -$NHC(O)R^{10}$, -$NHC(O)NHR^3$, -$NHC(O)OR^3$, -$OC(O)R^{10}$, -SR^3 and –$S(O)_2R^{10}$;

each occurrence of R^2 is independently H, C_1-C_6 alkyl, -C_1-C_6 haloalkyl, 3 to 7-membered cycloalkyl, 4 to 7-membered heterocycloalkyl, C_1-C_6 hydroxyalkyl, -OH, -O-(C_1-C_6 alkyl), halo, -CN, -NH_2, -$NH(C_1$-C_6 alkyl), -$N(C_1$-C_6 alkyl$)_2$, -NHC(O)-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)NH-(C_1-C_6 alkyl), -$C(O)N(C_1$-C_6 alkyl$)_2$, or –$Si(R^{13})_3$;

each occurrence of R^3 is independently H, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, -C_1-C_6 alkylene-OC(O)(C_1-C_6 alkyl), C_1-C_6 hydroxyalkyl, 3 to 7-membered cycloalkyl, 4 to 7-membered heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl wherein said 3- to 7-membered cycloalkyl group, said 4- to 7-membered heterocycloalkyl group, said aryl group or said heteroaryl group can be optionally and independently substituted with up to three groups independently selected from -OH, halo, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, -NH(C_1-C_6 alkyl) and -N(C_1-C_6 alkyl)$_2$;

each occurrence of R^4 is independently H, -C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, -$[C(R^7)_2]_qN(R^6)_2$, -$C(O)R^1$, -$C(O)$-$[C(R^7)_2]_qN(R^6)_2$, -$C(O)$-$[C(R^7)_2]_q$-R^1, -$C(O)$-$[C(R^7)_2]_qN(R^6)C(O)$-R^1, -$C(O)[C(R^7)_2]_qN(R^6)SO_2$-$R^1$, -$C(O)$-$[C(R^7)_2]_qN(R^6)C(O)O$-$R^1$, -$C(O)$-$[C(R^7)_2]_qC(O)O$-$R^1$ or -alkylene-$N(R^6)$-$[C(R^7)_2]_q$-$N(R^6)$-$C(O)O$-R^1;

each occurrence of R^5 is independently H, C_1-C_6 alkyl, -$Si(R^{13})_3$, 3- to 7-membered cycloalkyl, 4- to 7-membered heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl;

each occurrence of R^6 is independently H, C_1-C_6 alkyl, 3- to 7-membered cycloalkyl, 4 to 7-membered heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl, wherein said 3- to 7-membered cycloalkyl group, said 4- to 7-membered heterocycloalkyl group, said aryl group or said heteroaryl group can be optionally and independently substituted with up to two R^8 groups, and wherein two R^6 groups that are attached to a common nitrogen atom, together with the nitrogen atom to which they are attached, can optionally join to form a 4- to 7-membered heterocycloalkyl group;

each occurrence of R^7 is independently H, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, -alkylene-O-(C_1-C_6 alkyl), silylalkyl, 3- to 7-membered cycloalkyl, 4 to 7-membered heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl, wherein said 3- to 7-membered cycloalkyl group, said 4- to 7-membered heterocycloalkyl group, said aryl group or said heteroaryl group can be optionally and independently substituted with up to three R^8 groups, and wherein two geminal R^7 groups, together with the common carbon atom to which they are attached, can optionally join to form -C(=O)-, -C(=S)-, -C(=NH)-, -C(=N-OH)-, -C(=N-C_1-C_6 alkyl)-, -C(=N-O-C_1-C_6 alkyl)-, -C(=N-(3 to 7-membered cycloalkyl))-, -C(=N-O-(3- to 7-membered cycloalkyl))-, -C(=N-(4 to 7-membered heterocycloalkyl))-, -C(=N-O-(4- to 7-membered heterocycloalkyl))-, a 3 to 7-membered cycloalkyl group or a 4- to 7-membered heterocycloalkyl group, such that no two adjacent -$C(R^7)_2$- groups can join to form a –C(=O)-C(=O)-, -C(=S)-C(=S)-, -C(=O)-C(=S)- or –C(=S)-C(=O)- group;

each occurrence of R^8 is independently H, C_1-C_6 alkyl, halo, -C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 hydroxyalkyl, -OH, -C(O)NH-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, -O-(C_1-C_6 alkyl), -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkyl), -N(C_1-C_6 alkyl)$_2$ and -NHC(O)-(C_1-C_6 alkyl) or –Si(R^{13})$_3$;

each occurrence of R^{10} is independently C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, 3 to 7-membered cycloalkyl, 4 to 7-membered heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl;

each occurrence of R^{11} is independently H, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, -$[C(R^7)_2]_qN(R^6)_2$, -C(O)R^1, -C(O)-$[C(R^7)_2]_qN(R^6)_2$, -C(O)-$[C(R^7)_2]_qN(R^6)C(O)$-R^1, -C(O)-$[C(R^7)_2]_qN(R^6)C(O)O$-R^1, -C(O)-$[C(R^7)_2]_qC(O)O$-R^1, -C(O)$[C(R^7)_2]_qN(R^6)SO_2$-R^1 or -alkylene-$N(R^6)$-$[C(R^7)_2]_q$-$N(R^6)$-C(O)O-R^1;

each occurrence of R^{12} is H, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, 3 to 7-membered cycloalkyl, 4 to 7-membered heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, halo, -CN, -OR^3, -$N(R^3)_2$, -C(O)R^{10}, -C(O)OR^3, -C(O)$N(R^3)_2$, -NHC(O)R^{10}, -NHC(O)NHR^3, -NHC(O)OR^3, -OC(O)R^{10}, -SR^3, –$S(O)_2R^{10}$ or Si(R^{13})$_3$ and wherein two R^{12} groups together with the carbon atom(s) to which they are attached, can optionally join to form a 5 to 7-membered cycloalkyl or 4- to 7-membered heterocycloalkyl ring;

each occurrence of R^{13} is independently selected from C_1-C_6 alkyl, 3- to 7-membered cycloalkyl, 4- to 7-membered heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, C_1-C_6 haloalkyl, -CN and -OR^3, wherein two R^{13} groups, together with the silicon atom to which they are attached, can optionally join to form a 4- to 7-membered silicon-containing heterocycloalkyl ring;

each occurrence of R^{15} is independently a monocyclic 5- to 7-membered silylheterocycloalkyl ring or a bicyclic 7- to 11-membered bicyclic silylheterocycloalkyl ring wherein said silylheterocycloalkyl rings contains as heteroatom ring members:

(i) one -Si(R^{13})$_2$-;

(ii) one –N(R^4)-; and

(iii) one optional and additional heteroatom ring member elected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur,

and wherein an R^{15} group can be optionally and independently substituted on one or two ring carbon atoms with R^{12};

each occurrence of R^{16} is independently:

(i) C_1-C_6 alkyl substituted with -Si(R^{13})$_3$;

(ii) 3 to 7-membered cycloalkyl substituted with -Si(R^{13})$_3$;

(iii) 4 to 7-membered heterocycloalkyl substituted with -Si(R^{13})$_3$;

(iv) phenyl substituted with $-Si(R^{13})_3$;

(v) 6-membered heteroaryl substituted with $-Si(R^{13})_3$, wherein said heteroaryl has one or two ring nitrogen atoms and no other ring heteroatoms; or

(vi) $-(CH_2)_r-R^{17}$,

and wherein when R^{16} is said 3 to 7-membered cycloalkyl group, said 4- to 7-membered heterocycloalkyl group, said phenyl group or said heteroaryl group, then R^{16} can be optionally substituted with up to three groups, which can be the same or different, and are selected from C_1-C_6 alkyl, halo, -C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 hydroxyalkyl, -OH, -C(O)NH-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, -O-(C_1-C_6 alkyl), $-NH_2$, -NH(C_1-C_6 alkyl), -N(C_1-C_6 alkyl)$_2$ and -NHC(O)-(C_1-C_6 alkyl);

each occurrence of R^{17} is independently:

(i) a 5- to 7-membered silylcycloalkyl ring having one $-Si(R^{13})_2-$ ring member; or

(ii) a 5- to 7-membered silylheterocycloalkyl ring having one $-Si(R^{13})_2-$ ring member, and one to two heteroatom ring members, which can be the same or different, and are selected from the group consisting of nitrogen, oxygen, and sulfur, such that the $-Si(R^{13})_2-$ group must be bonded only to ring carbon atoms; or

(iii) a 7- to 11-membered bicyclic silylheterocycloalkyl ring having one $-Si(R^{13})_2-$ ring member, and one to three heteroatom ring members, which can be the same or different, and are selected from the group consisting of nitrogen, oxygen, and sulfur.

and wherein an R^{17} group can be optionally and independently substituted on one or two ring carbon atoms with up to two R^{12} groups;

each occurrence of q is independently an integer ranging from 1 to 4; and

each occurrence of r is independently an integer ranging from 0 to 6,

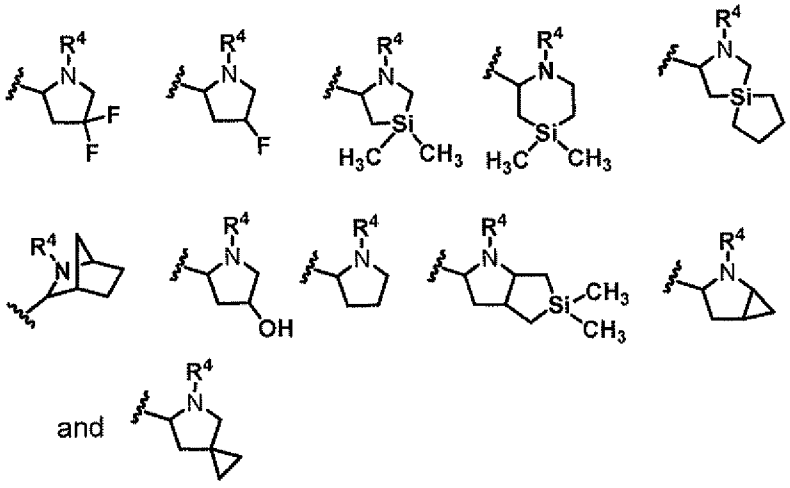
wherein at least one of A and D is R^{15} or –alkylene-$N(R^{16})(R^{11})$.

2. The compound of claim 1, wherein B is 5-membered monocyclic heteroarylene group containing at least one nitrogen atom, wherein said 5-membered monocyclic heteroarylene group can be optionally fused to a benzene, pyridine or pyrimidine ring, and

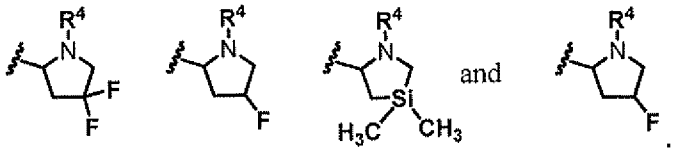
wherein said 5-membered monocyclic heteroarylene group or its fused counterpart, can be optionally and independently substituted on one or more ring nitrogen atoms with R^6 and on one or more ring carbon atoms with R^{12}.

3. The compound of any of claims 1 and 2, wherein A and D are each independently a 4 to 7- membered monocyclic heterocycloalkyl, 7 to 11- membered bicyclic heterocycloalkyl or R^{15}, wherein said 4 to 7- membered monocyclic heterocycloalkyl group or said R^{15} group can be optionally fused to a 3 to 7-membered cycloalkyl group, a 4 to 7-membered heterocycloalkyl group or an aryl group; and wherein said 4 to 7- membered monocyclic heterocycloalkyl group can be optionally and independently substituted on one or more ring nitrogen atoms with R^4, and on one or more ring carbon atoms with R^{12}, such that two R^{12} groups on the same ring carbon atom, together with the carbon atom to which they are attached, can join to form a spirocyclic 3 to 7-membered cycloalkyl group, or a spirocyclic 4 to 7-membered heterocycloalkyl group; wherein at least one of A and D is R^{15}.

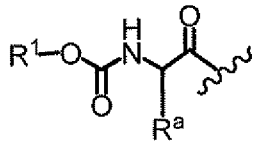
4. The compound of any of claims 1-3, wherein A and D are each independently selected from:



5. The compound of any of claims 1-4, wherein A and D are each independently selected from:



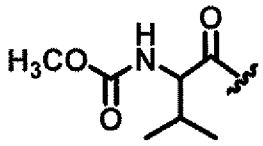
6. The compound any of claims of any of claims 1-5, wherein each occurrence of R^4 is independently:



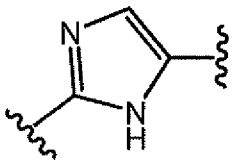
, wherein R^1 is H, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, 3- to 7- membered cycloalkyl, 4- to 7- membered heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl and R^a is C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, silylalkyl, 3- to 7- membered cycloalkyl or 4- to 7- membered heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl.

7. The compound of any of claims 1-6, wherein R^a is methyl, ethyl, propyl, isopropyl, t-butyl, cyclopropyl, $-CH_2CH_2Si(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2CF_3$, pyranyl, benzyl or phenyl, and R^1 is methyl, ethyl or isopropyl.

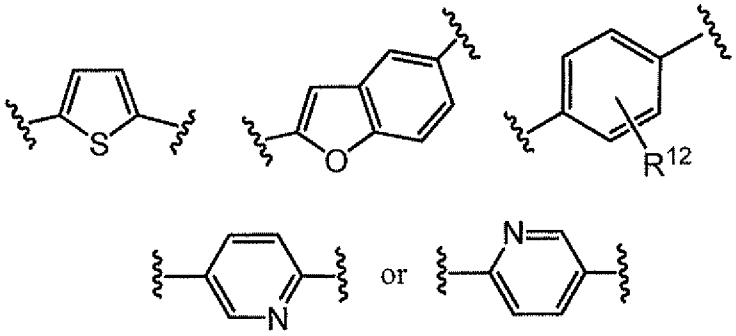
8. The compound of any of claims 1-7, wherein each occurrence of R^4 is:



9. The compound of any of claims 1-8, wherein B is:



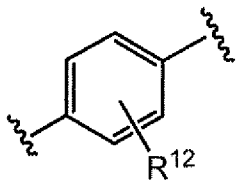
10. The compound of any of claims 1-9, wherein C is:



, wherein R^{12} is an optional single ring substituent selected from halo, 3- to 7-membered cycloalkyl, 5- or 6-membered

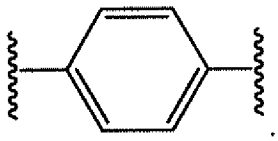
heteroaryl, -O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 hydroxyalkyl) and -O-(C_1-C_6 alkylene)-OC(O)-(C_1-C_6 alkyl).

11. The compound of any of claims 1-10, wherein C is:

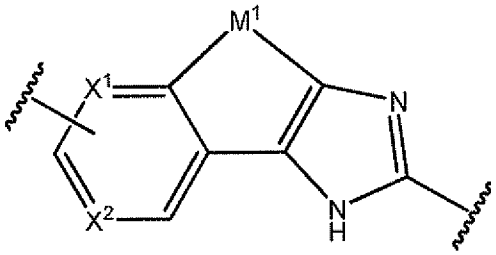


wherein R^{12} is an optional single ring substituent selected from F, -OCH_3, pyridyl, -OCH_2CH_2OH, -$OCH_2CH_2OC(O)CH_3$, cyclopropyl and thiophenyl.

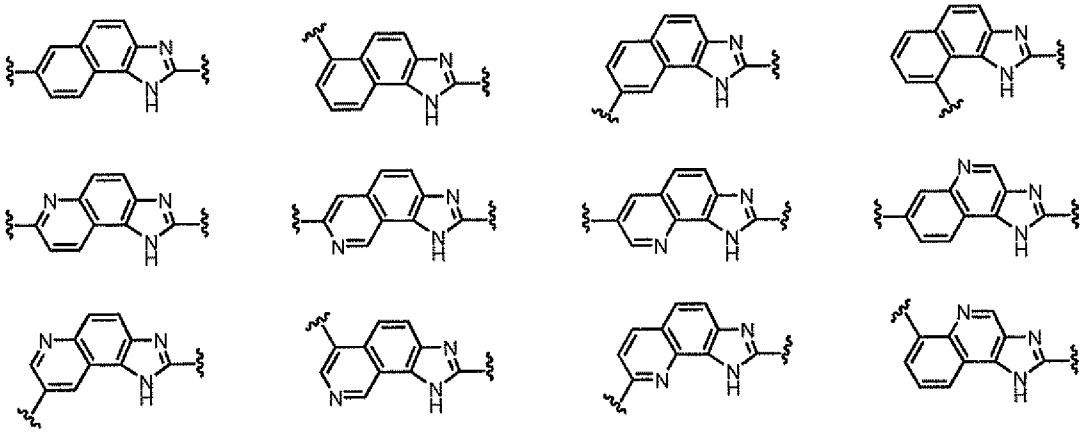
12. The compound of any of claims 1-11, wherein C is:

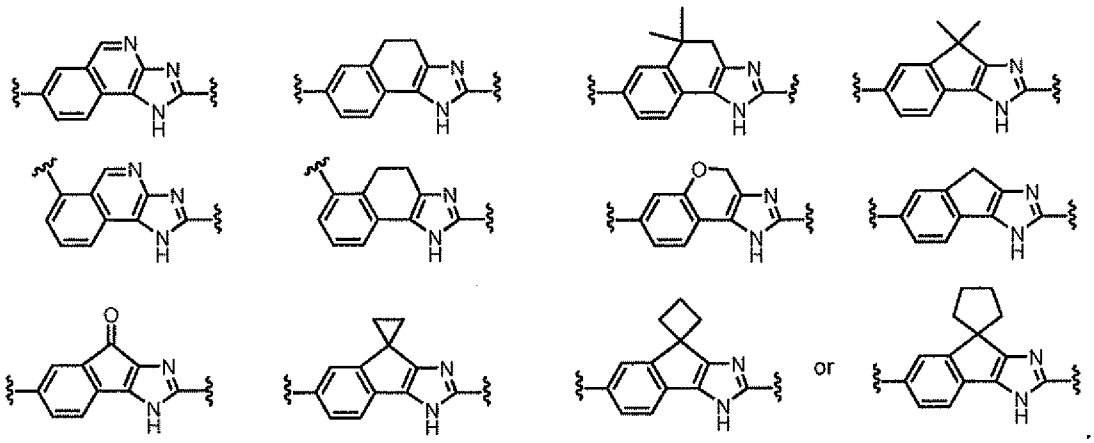


13. The compound of any of claims 1-12, wherein the group:

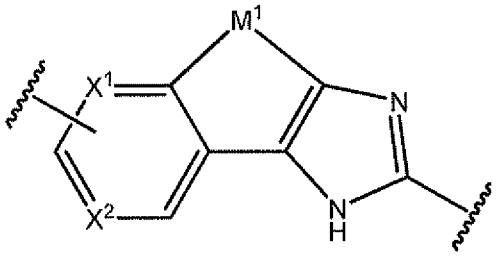


has the structure:

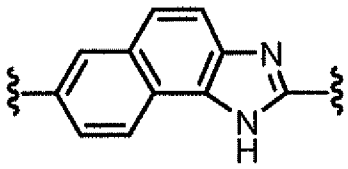




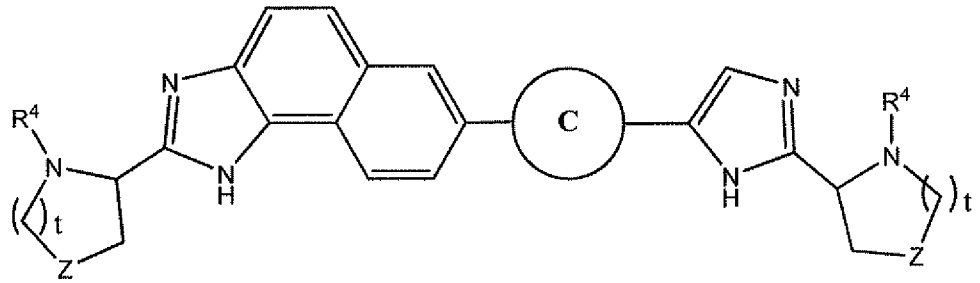
14. The compound of any of claims 1-13, wherein the group:



has the structure:



15. The compound of claim 1, having the formula:



(Ic)

and pharmaceutically acceptable salts thereof,

wherein:

C is phenylene, 5- or 6- membered monocyclic heteroarylene or 9-membered bicyclic heteroarylene, wherein said phenylene group, said 5- or 6-membered monocyclic heteroarylene group or said 9-membered bicyclic heteroarylene group can be optionally and independently substituted with up to two groups, which can be the same or different, and are selected from halo, 3- to 7-membered cycloalkyl, 5- or 6-membered heteroaryl, -O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 hydroxyalkyl), or -O-(C_1-C_6 alkylene)-OC(O)-(C_1-C_6 alkyl);

each occurrence of Z is independently $-Si(R^x)_2-$, $-C(R^y)_2-$ or $-S(O)_2-$, such that at least one occurrence of Z is $-Si(R^x)_2-$;

each occurrence of R^x is independently C_1-C_6 alkyl or two R^x groups that are attached to the same Si atom, combine to form a $-(CH_2)_4-$ or $-(CH_2)_5-$ group; and

each occurrence of R^y is independently H or F;

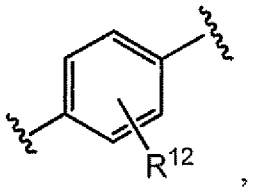
each occurrence of R^1 is independently C_1-C_6 alkyl;

each occurrence of R^4 is independently $-C(O)CH(R^7)NHC(O)OR^1$;

each occurrence of R^7 is independently C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 silylalkyl or 4 to 7-membered heterocycloalkyl; and

each occurrence of t is independently 1 or 2.

16. The compound of claim 15, wherein C is:

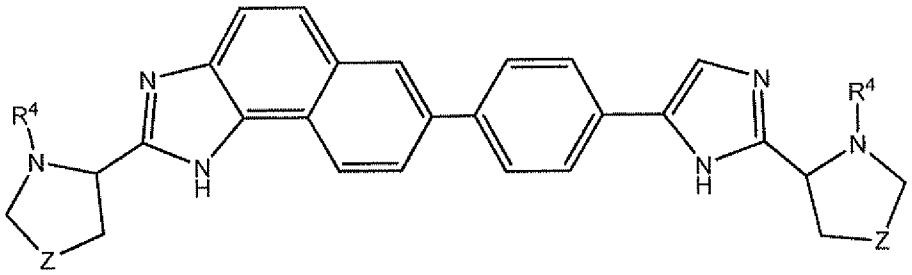


wherein R^{12} is an optional single ring substituent selected from F, $-OCH_3$, pyridyl, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2OC(O)CH_3$, cyclopropyl and thiophenyl.

17. The compound of any of claims 15 or 16, wherein C is:



18. The compound of claim 1, having the formula:

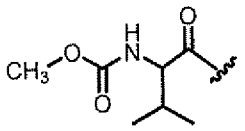


(Id)

and pharmaceutically acceptable salts thereof,

wherein

each occurrence of R^4 is:



;

each occurrence of Z is independently $-Si(R^x)_2-$ or $-C(R^y)_2-$;

each occurrence of R^x is independently C_1-C_6 alkyl, or two R^x groups that are attached to the same Si atom, combine to form a $-(CH_2)_4-$ or $-(CH_2)_5-$ group; and

each occurrence of R^y is independently H or F;

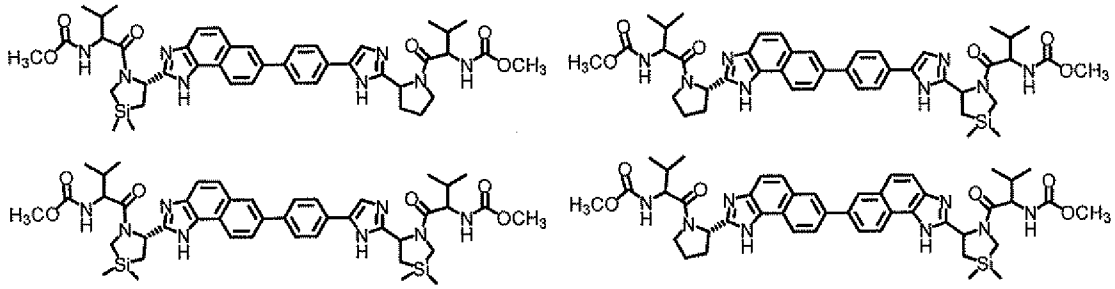
such that at least one occurrence of Z is $-Si(R^x)_2-$.

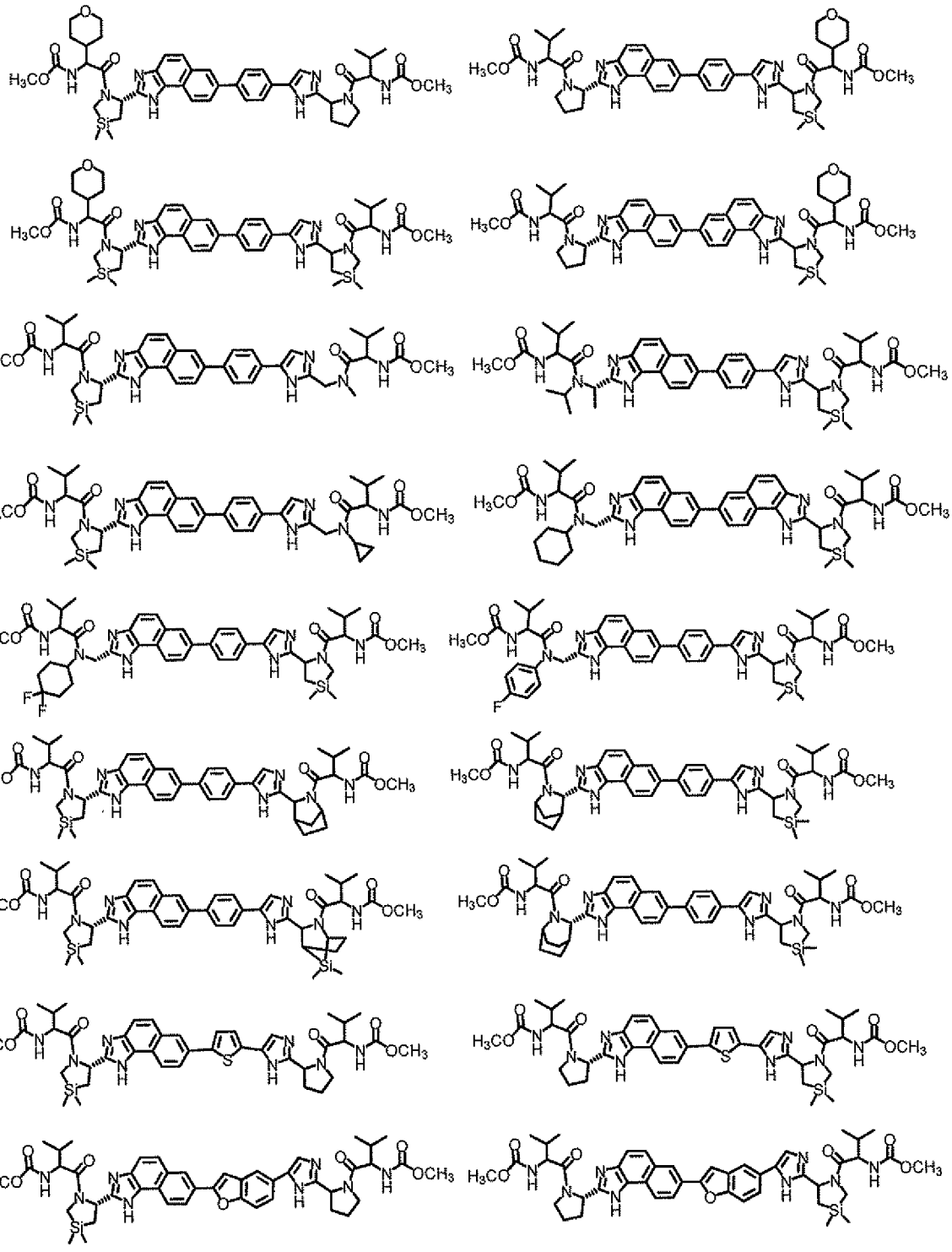
19. The compound of any one of claims 15-18, wherein one occurrence of Z is $-Si(CH_3)_2-$.

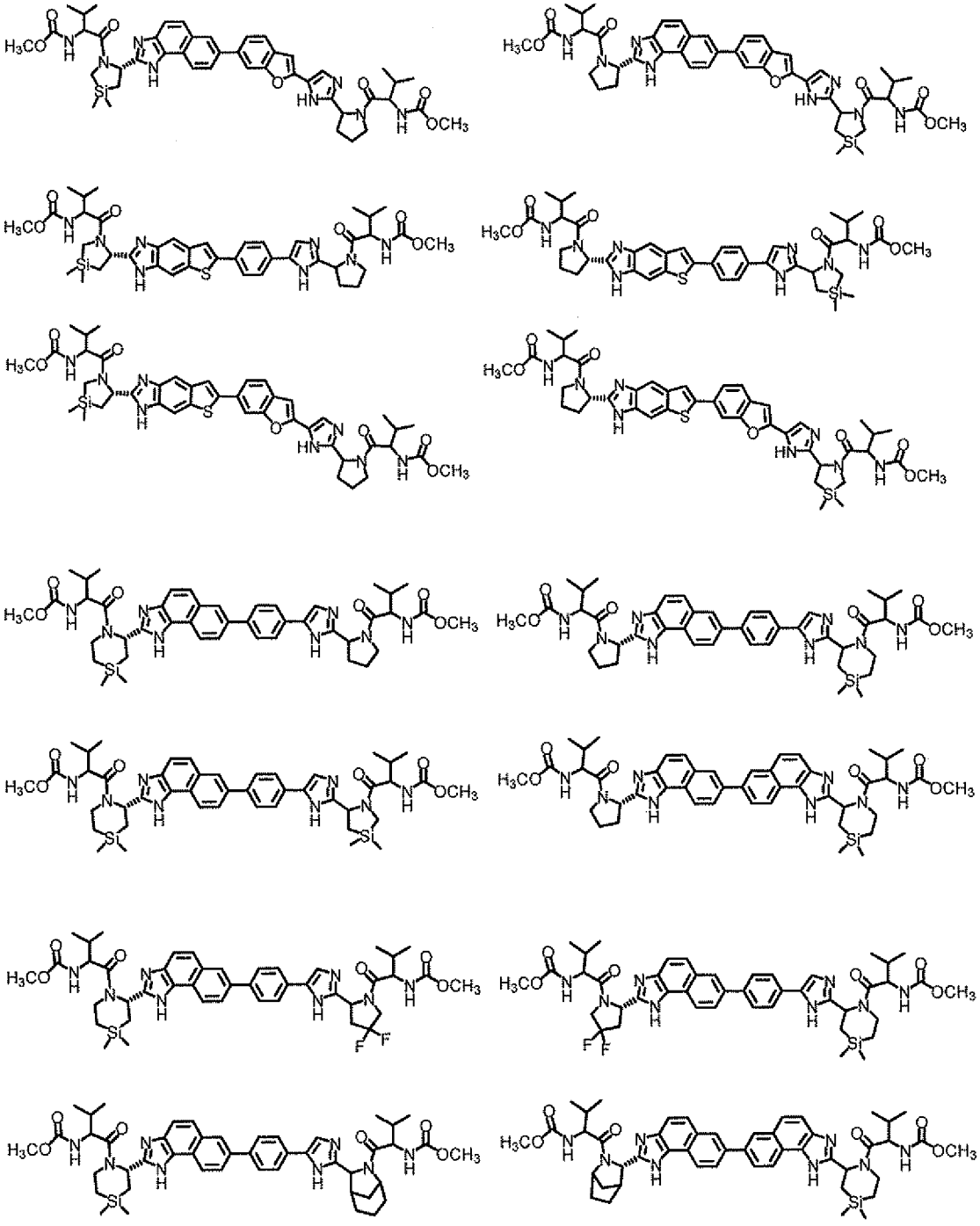
20. The compound of any one of claims 15-19, wherein one occurrence of Z is $-CF_2-$.

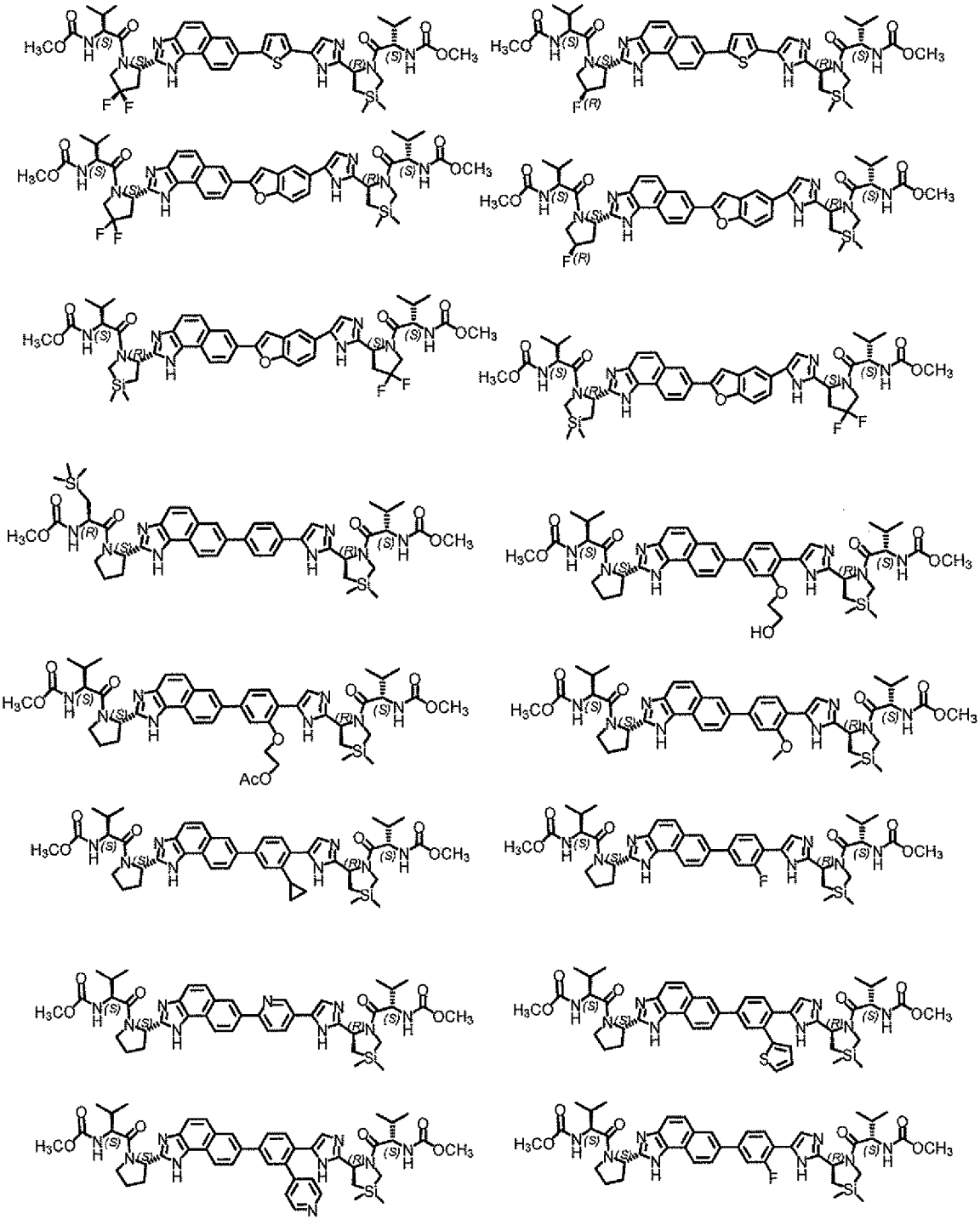
21. The dihydrochloride salt of a compound of any of claims 1-20.

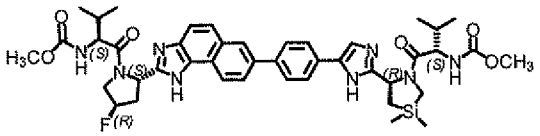
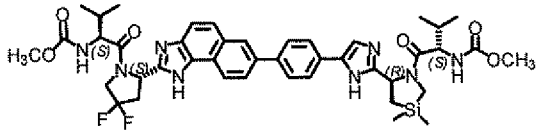
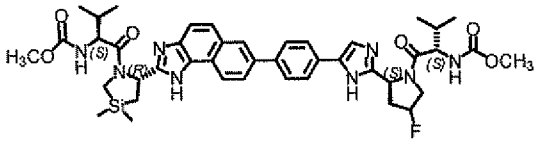
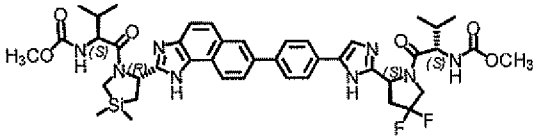
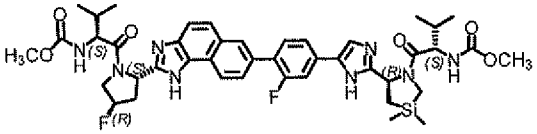
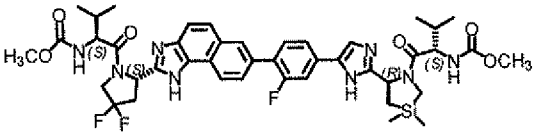
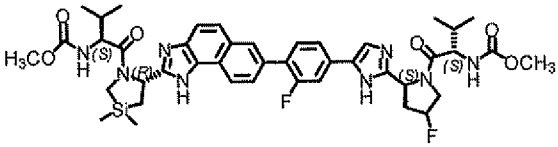
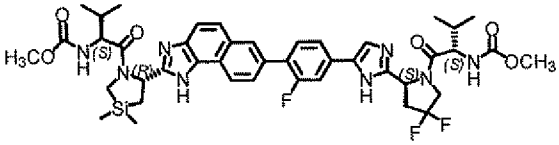
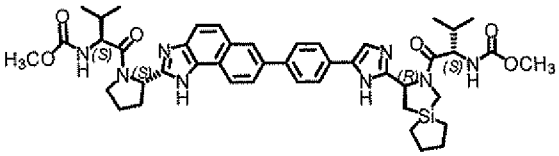
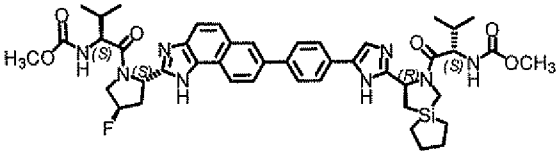
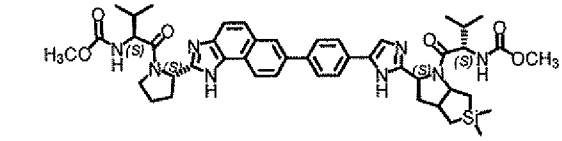
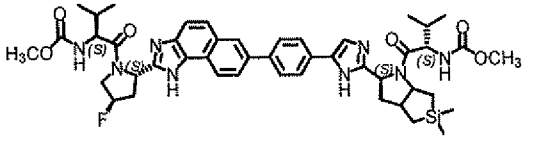
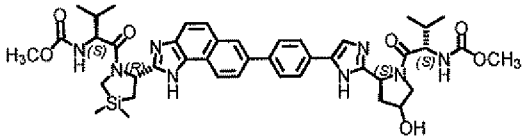
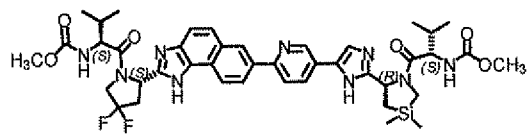
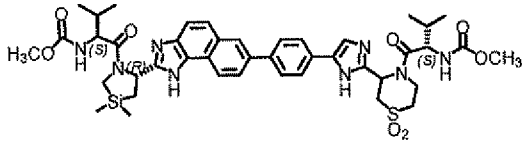
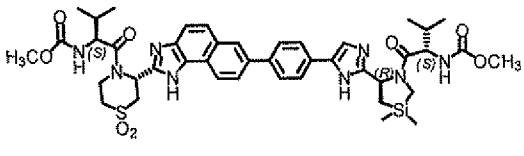
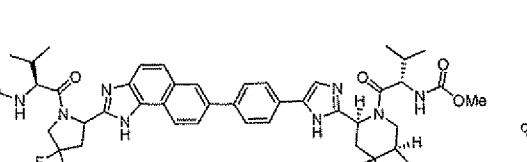
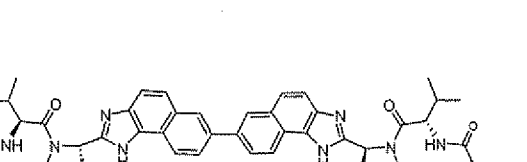
22. The compound of claim 1 having the structure:

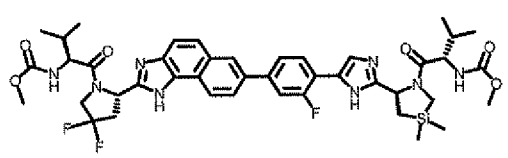
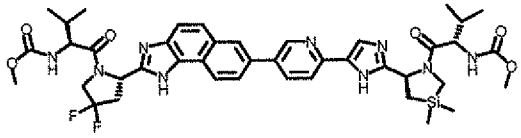
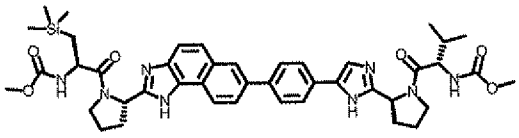
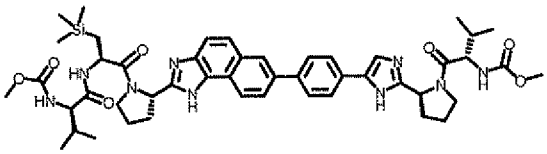
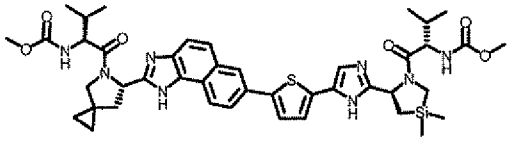
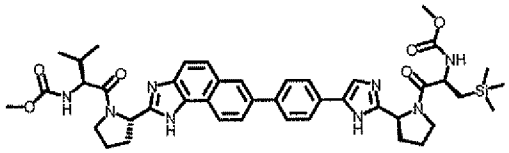
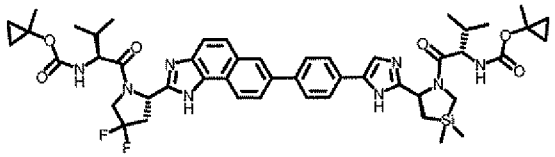
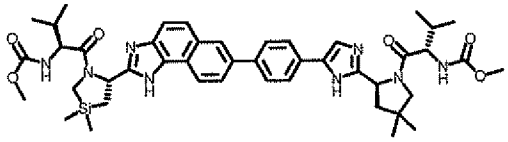
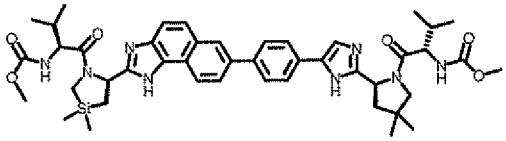
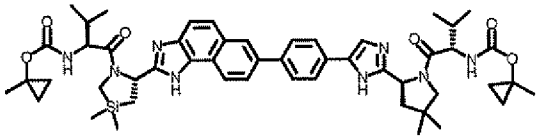
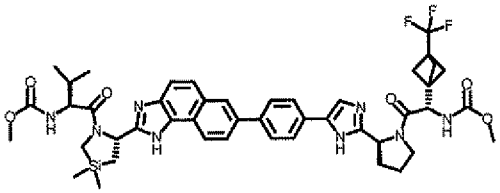
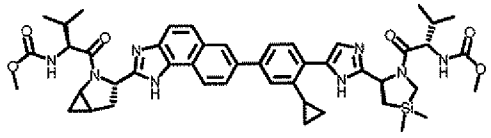
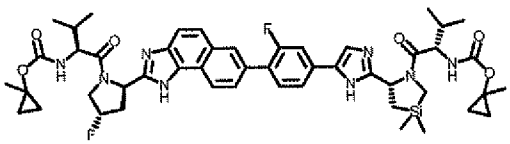
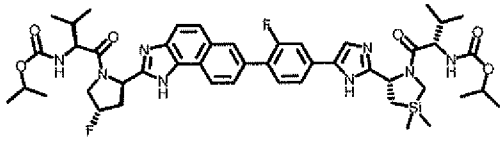
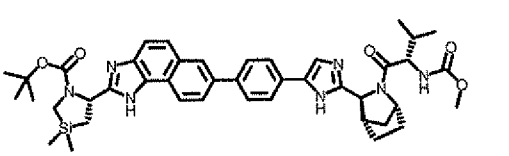
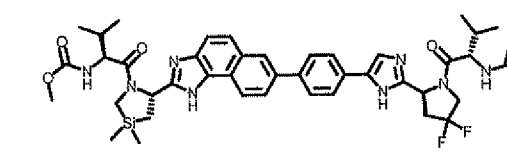
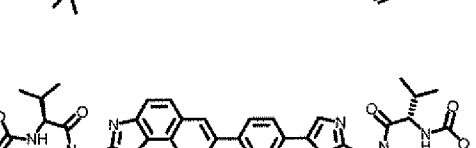
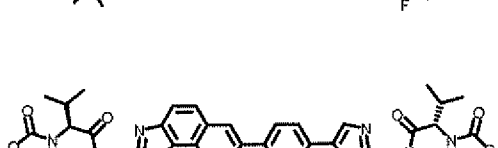


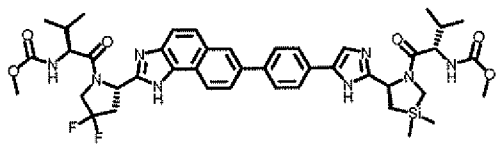


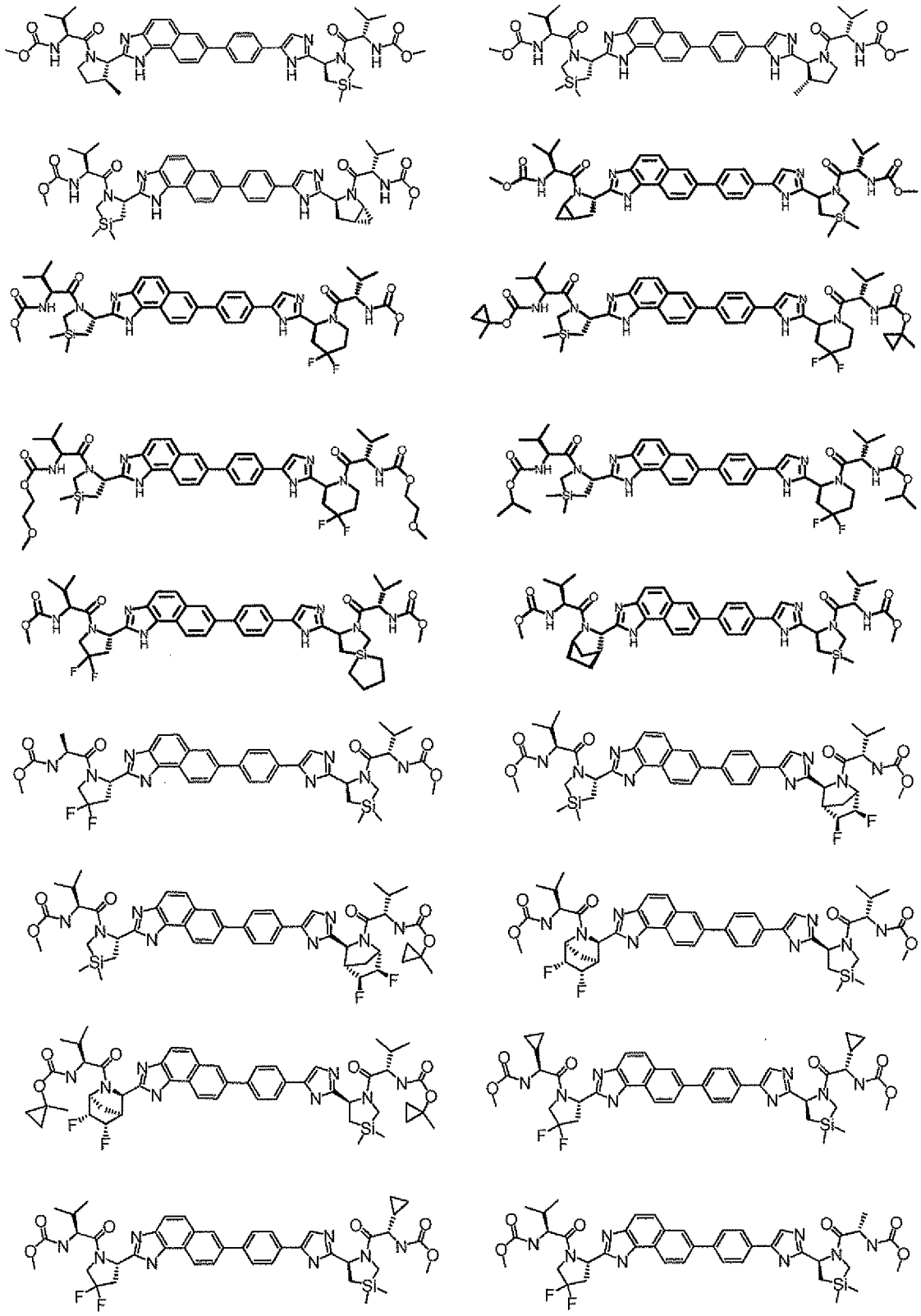




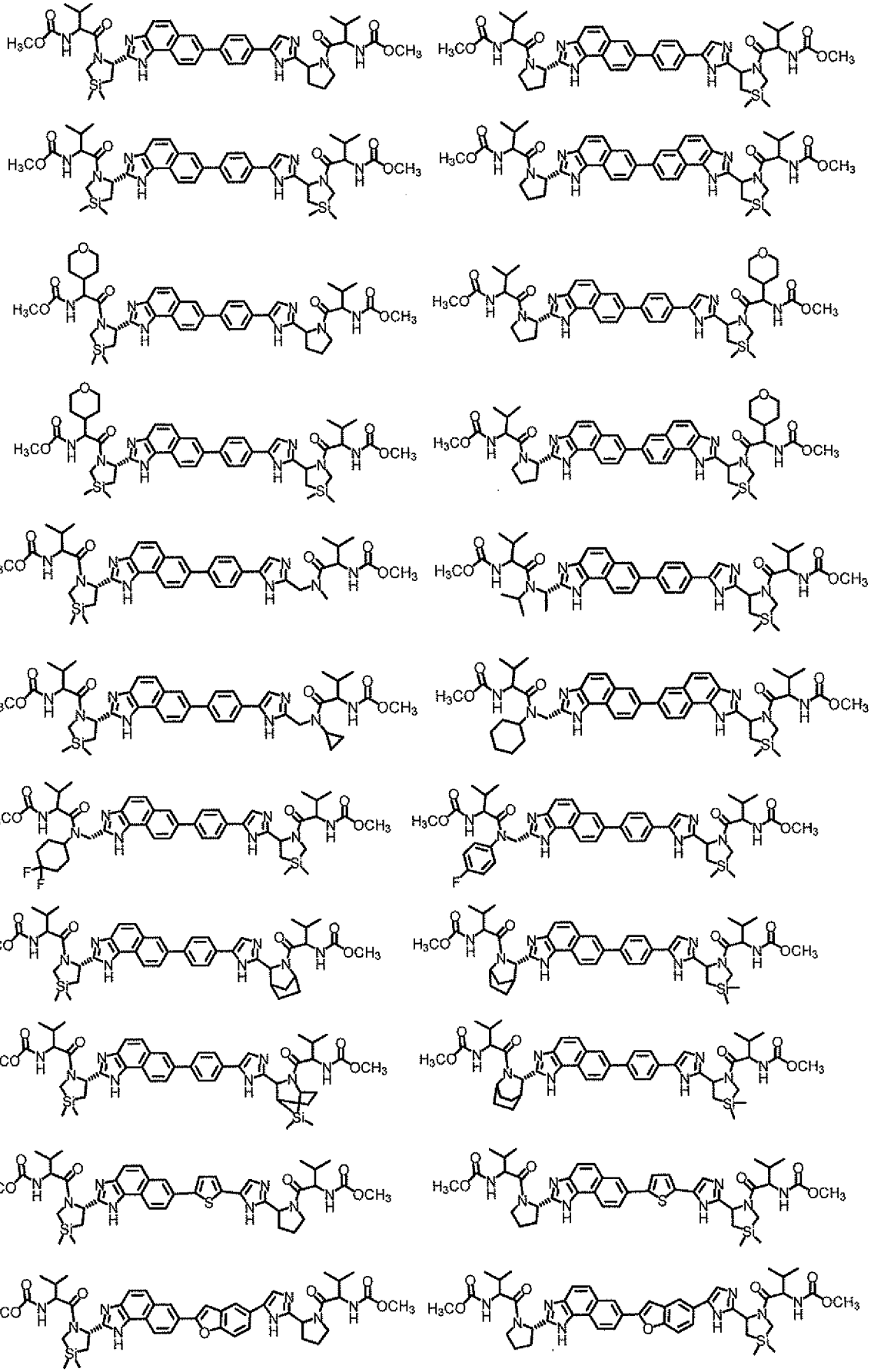



















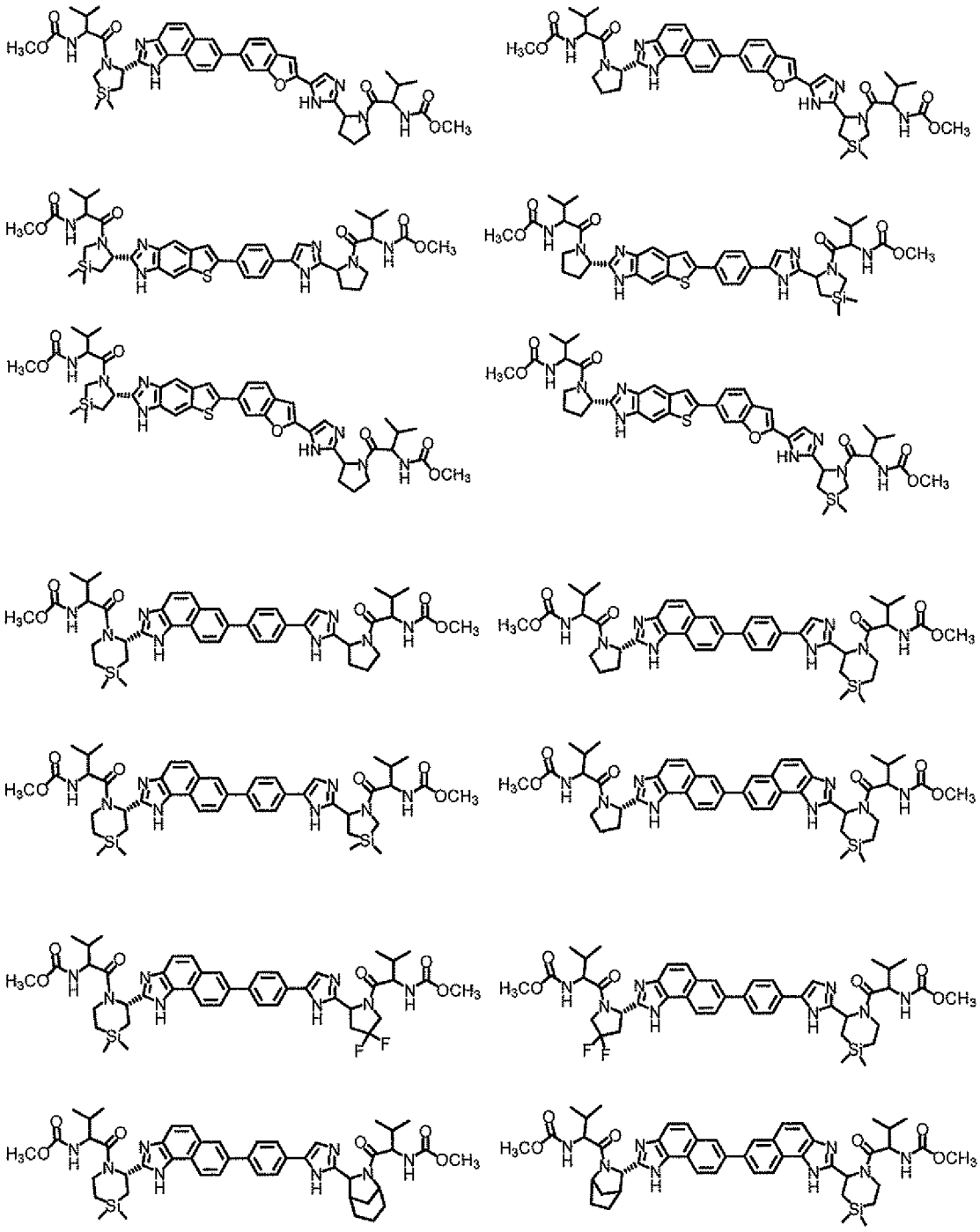


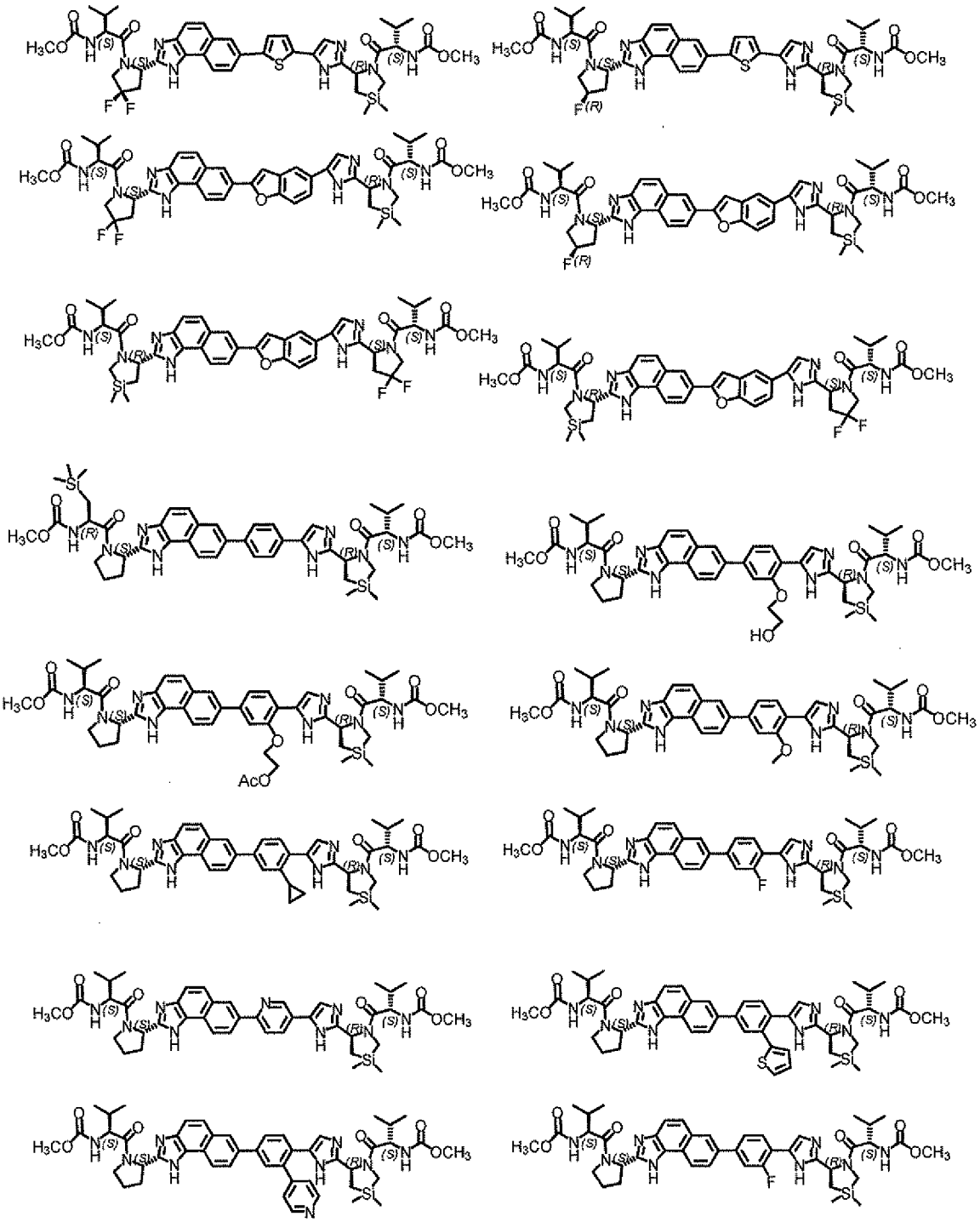


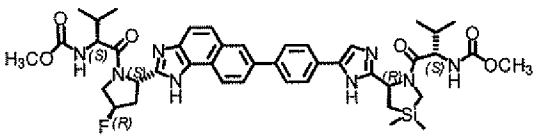
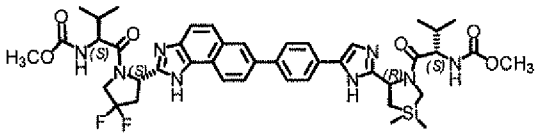
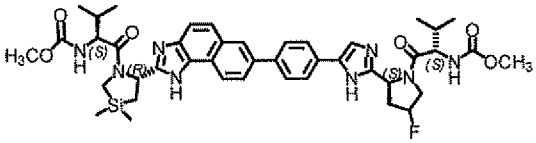
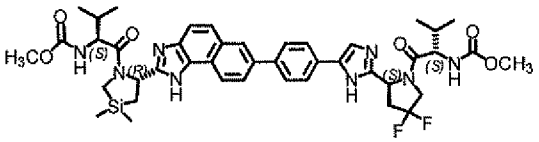
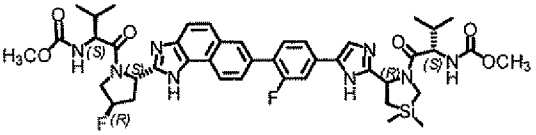
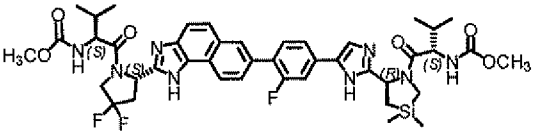
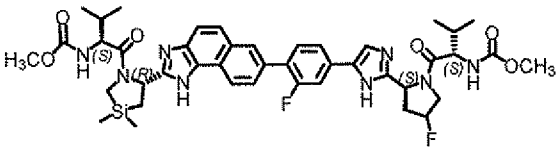
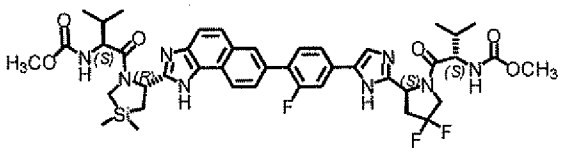
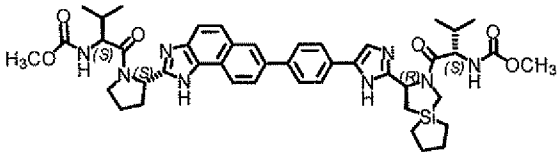
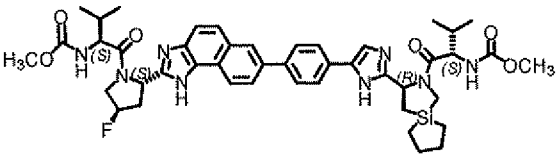
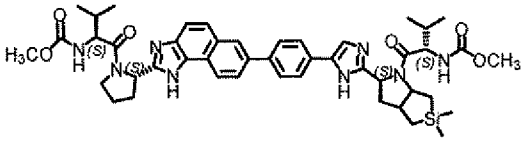
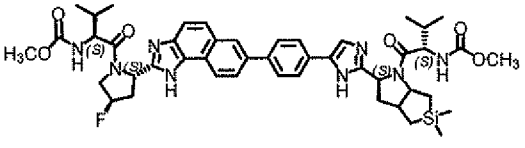
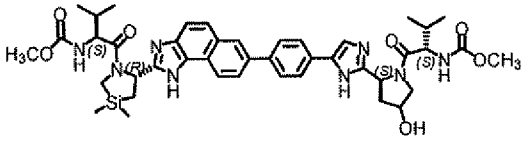
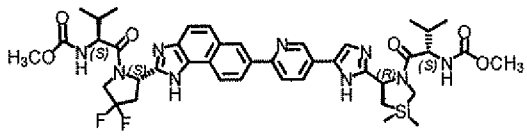
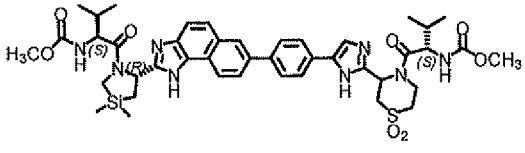
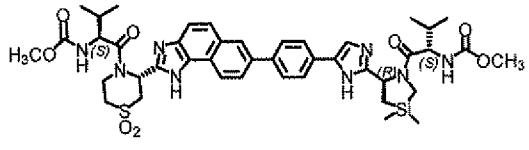
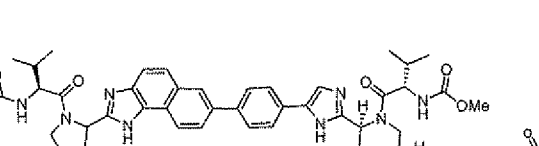
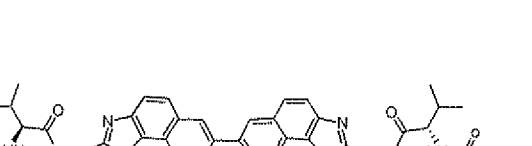
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

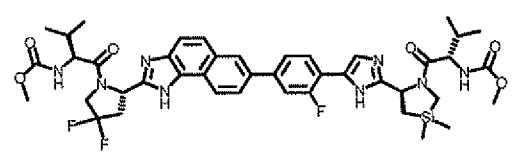
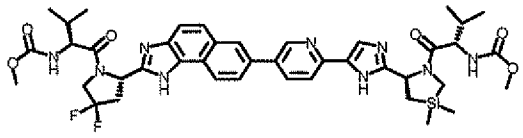
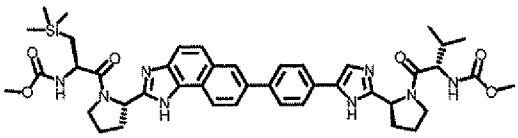
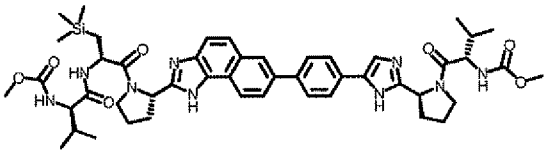
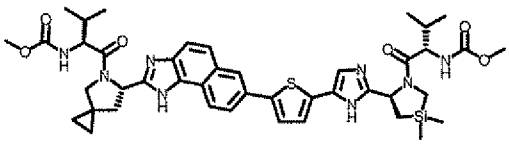
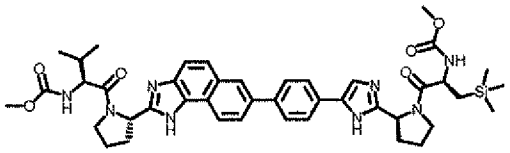
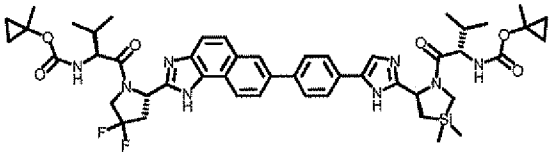
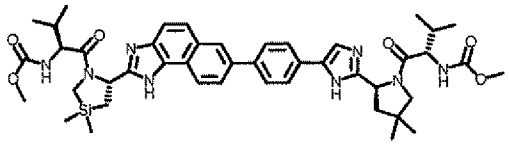
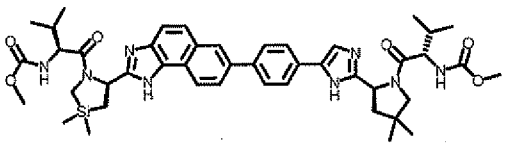
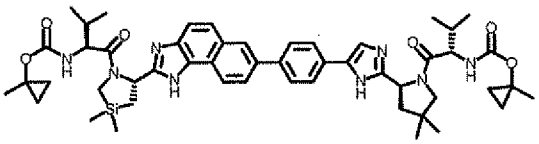
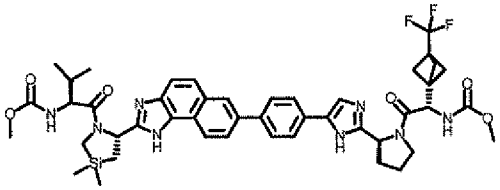
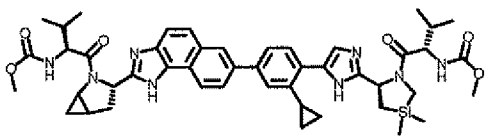
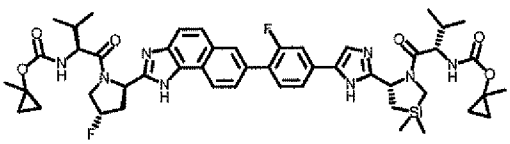
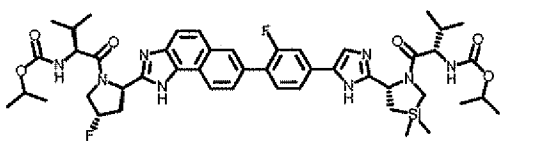
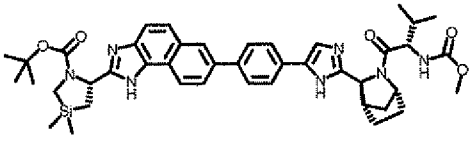
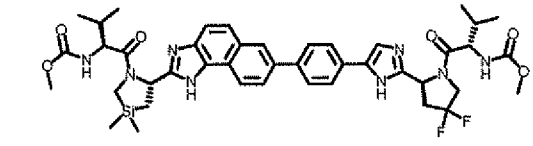
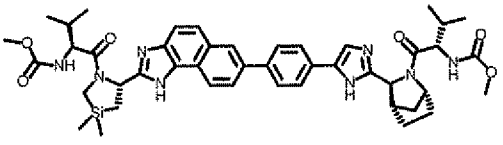
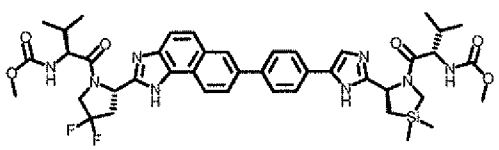
23. The compound of claim 1 having the structure:

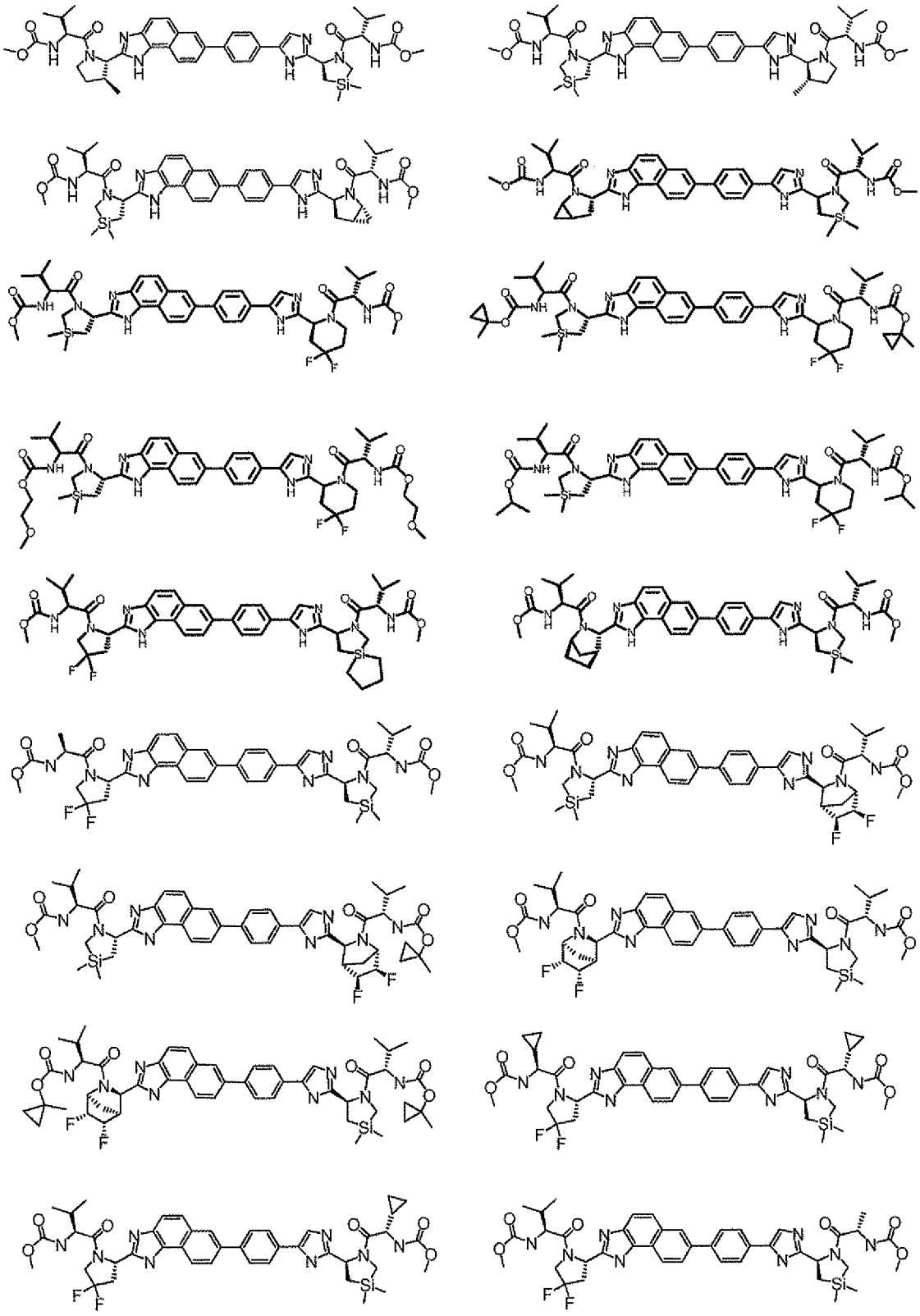








or a stereoisomer thereof.

24. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of the compound of any of claims 1-23, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

25. The pharmaceutical composition according to claim 24, further comprising a second therapeutic agent selected from the group consisting of HCV antiviral agents, immunomodulators, and anti-infective agents.

26. The pharmaceutical composition according to claim 25, further comprising a third therapeutic agent selected from the group consisting of HCV protease inhibitors, HCV NS5A inhibitors and HCV NS5B polymerase inhibitors.

27. Use of the compound according to any of claims 1-23, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the preparation of a medicament for inhibiting HCV NS5B activity or for preventing and/or treating infection by HCV in a patient in need thereof.

28. A method of treating a patient infected with HCV comprising the step of administering an amount of the compound according to any of claims 1-23, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, effective to prevent and/or treat infection by HCV in said patient.

29. The method according to claim 28, further comprising the step of administering pegylated-interferon alpha and an HCV protease to said patient.

30. The method according to claim 28 or 29, further comprising the step of administering ribavirin to said patient.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2011/027117

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07F7/08 A61K31/695 A61P31/14
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2009/102633 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; BACHAND CAROL [CA]; BELEMA MAKONEN [US];) 20 August 2009 (2009-08-20) the whole document	1-30

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
13 May 2011	01/06/2011

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Fink, Dieter

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2011/027117

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009102633 A1	20-08-2009	AR 070366 A1	31-03-2010
		AU 2009214997 A1	20-08-2009
		CA 2715559 A1	20-08-2009
		EP 2245027 A1	03-11-2010
		KR 20100124290 A	26-11-2010
		PE 13812009 A1	18-09-2009
		US 2009202478 A1	13-08-2009

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2011/027117

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.b of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, the international search was carried out on the basis of:

   a. (means)

   [ ] on paper

   [X] in electronic form

   b. (time)

   [X] in the international application as filed

   [ ] together with the international application in electronic form

   [ ] subsequently to this Authority for the purpose of search

2. [ ] In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

COMPUESTOS DE SILILO TRICÍCLICOS FUSIONADOS Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES VIRALES

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a nuevos Compuestos de Sililo Tricíclicos Fusionados, a composiciones que comprenden al menos un Compuesto de Sililo Tricíclico Fusionado, y a métodos de uso de los Compuestos de Sililo Tricíclicos Fusionados para tratar o prevenir la infección por VHC en un paciente.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El virus de la hepatitis C (VHC) es un patógeno humano importante. Una fracción sustancial de estos individuos infectados con VHC desarrolla enfermedad hepática progresiva seria, incluyendo cirrosis y carcinoma hepatocelular, que con frecuencia son letales. VHC es un virus de ARN cubierto monocatenario con sentido (+) que se ha implicado como el principal agente causante de hepatitis no–A, no–B (NAMBH), particularmente en NANBH asociada a sangre (BB–NANBH) (véase. Publicación Internacional Nº WO 89/04669 y Publicación de Patente Europea Nº EP 381 216) NANBH debe distinguirse de otros tipos de enfermedad hepática inducida por virus, tales como virus de la hepatitis A (VHA), virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis delta (VHD), citomegalovirus (CMV) y virus Epstein–Barr (VEB), así como otras formas de enfermedad hepática tal como alcoholismo y cirrosis biliar primaria.

Está bien establecido que la infección persistente de VHC está relacionada con hepatitis crónica, y como tal, la inhibición de la replicación de VHC es una

estrategia viable para la prevención de carcinoma hepatocelular. Las terapias actuales para infección por VHC incluyen monoterapia con α–interferón y terapia de combinación que comprende α–interferón y ribavirina. Se ha mostrado que estas terapias son eficaces en algunos pacientes con infección por VHC crónica, pero padecen una baja eficacia y efectos secundarios desfavorables y actualmente existen esfuerzos dirigidos al descubrimiento de inhibidores de replicación de VHC que sean útiles para el tratamiento y prevención de trastornos relacionados con VHC.

Los esfuerzos de investigación actuales dirigidos hacia el tratamiento de VHC incluyen el uso de oligonucleótidos antisentido, ácidos biliares libres (tales como ácido ursodesoxicólico y ácido quenodesoxicólico) y ácidos biliares conjugados (tales como ácido tauroursodesoxicólico). Los ésteres de ácido fosfonofórmico también se han propuesto como potencialmente útiles para el tratamiento de diversas infecciones virales, incluyendo VHC. El desarrollo de vacunas, sin embargo, se ha visto impedido por el alto grado de heterogeneidad de la cepa viral y evasión inmune y la falta de protección frente a reinfección, incluso con el mismo inoculo.

A la luz de estos obstáculos de tratamiento, el desarrollo de moléculas pequeñas inhibidoras dirigidas contra blancos virales específicos se ha convertido en un foco importante de investigación anti–VHC. La determinación de estructuras cristalinas para la NS3 proteasa, NS3 ARN helicasa, NS5A y NS5B polimerasa, con y sin ligandos unidos, ha proporcionado importantes informaciones estructurales útiles para el diseño racional de inhibidores específicos.

Se ha centrado la atención reciente hacia la identificación de inhibidores de VHC NS5A. VHC NS5A es una fosfoproteína de 447 aminoácidos que carece de una función enzimática definida. Aparece como bandas de 56kd y 58kd en geles dependiendo del estado de fosforilación (Tanji, *et al*. *J. Virol.* 69: 3980–3986

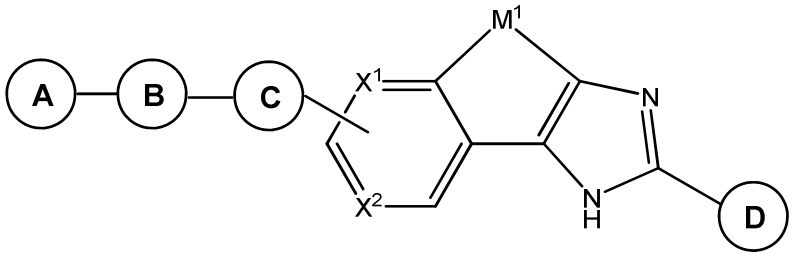
(1995)). VHC NS5A reside en el complejo de replicación y puede ser responsable del cambio de aplicación de ARN a producción de virus infeccioso (Huang, Y, *et al., Virology* 364: 1–9 (2007)).

Se han indicado inhibidores multicíclicos de VHC NS5A. Véase las Publicaciones de Patente de Estados Unidos Nº US20080311075, US20080044379, US20080050336, US20080044380, US20090202483 y US2009020478. Se describen inhibidores de VHC NS5A que tienen restos tricíclicos fusionados en las Publicaciones de Patente Internacional Nº WO 10/065681, WO 10/065668, y WO 10/065674.

Otros inhibidores de VHC NS5A y su uso para reducir la carga viral en seres humanos infectados con VHC se han descrito en la Publicación de Patente de Estados Unidos Nº US20060276511.

SÍNTENSIS DE LA INVENCIÓN

En un aspecto, la presente invención proporciona Compuestos de Fórmula (I)



(I)

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

en donde:

A es –alquileno–N(R^7)(R^{11}), –alquileno–N(R^{16})(R^{11}), heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros, heterocicloalquenilo monocíclico de 4 a 7 miembros, heterocicloalquilo bicíclico de 7 a 11 miembros o R^{15}, en donde dicho grupo heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros, dicho grupo

heterocicloalquenilo monocíclico de 4 a 7 miembros, dicho grupo heterocicloalquilo bicíclico de 7 a 11 miembros o dicho grupo R^{15} pueden estar opcionalmente fusionados con un grupo cicloalquilo de 3 a 7 miembros, un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros o un grupo arilo; y donde dicho grupo heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros, dicho grupo hetrocicloalquenilo monocíclico de 4 a 7 miembros, dicho grupo heterocicloalquilo bicíclico de 7 a 11 miembros o grupo R^{15} pueden estar opcional e independientemente sustituidos en uno o más átomos de nitrógeno del anillo por R^4, y en uno o más átomos de carbono del anillo con R^{12}, de tal forma que dos grupos R^{12} en el mismo átomo de carbono del anillo, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden unirse para formar un grupo cicloalquilo espirocíclico de 3 a 7 miembros o un grupo heterocicloalquilo espirocíclico de 4 a 7 miembros;

B es un grupo heteroarileno monocíclico de 5 miembros o un grupo heteroarileno bicíclico de 9 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno, en donde dicho grupo heteroarileno monocíclico de 5 miembros y dicho grupo heteroarileno bicíclico de 9 miembros pueden estar opcionalmente fusionados con un anillo benceno, piridina o pirimidina, y en donde dicho grupo heteroarileno monocíclico de 5 miembros o su homólogo fusionado y dicho grupo heteroarileno bicíclico de 9 miembros o su homólogo fusionado, pueden estar opcional e independientemente sustituidos en uno o más átomos de nitrógeno del anillo con R^6 y en uno o más átomos de carbono del anillo con R^{12};

C es un enlace, $–C(R^5)=C(R^5)–$, $–C\equiv C–$, fenileno, heteroarileno monocíclico o heteroarileno bicíclico, donde dicho grupo fenileno, dicho grupo heteroarileno monocíclico o dicho grupo heteroarileno bicíclico pueden estar opcional e independientemente sustituidos en uno o más átomos de nitrógeno del anillo con R^6 y en uno o más átomos de carbono del anillo con R^{12};

D es –alquileno–N(R^7)(R^{11}), –alquileno–N(R^{16})(R^{11}), heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros, heterocicloalquenilo monocíclico de 4 a 7 miembros, heterocicloalquilo bicíclico de 7 a 11 miembros o R^{15}, en donde dicho grupo heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros, dicho grupo heterocicloalquenilo monocíclico de 4 a 7 miembros, dicho grupo heterocicloalquilo bicíclico de 7 a 11 miembros o dicho grupo R^{15} pueden estar opcionalmente fusionados con un grupo cicloalquilo de 3 a 7 miembros, un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros o un grupo arilo; y en donde dicho grupo heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros, dicho grupo hetericicloalquenilo monocíclico de 4 a 7 miembros, dicho grupo heterocicloalquilo bicíclico de 7 a 11 miembros o grupo R^{15} pueden estar opcional e independientemente sustituidos en uno o más átomos de nitrógeno del anillo con R^4, y en uno o más átomos de carbono del anillo con R^{12}, de tal forma que dos grupos R^{12} en el mismo átomo de carbono del anillo, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden unirse para formar un grupo cicloalquilo espirocíclico de 3 a 7 miembros o un grupo heterocicloalquilo espirocíclico de 4 a 7 miembros;

M^1 es un enlace, –C(R^7)$_2$–, –O–, –N(R^6)–, –S(O)$_2$– –C(R^2)=C(R^2)–, –C(R^2)=N–,

–N=C(R^2)–, –C(R^7)$_2$–O–, –O–C(R^7)$_2$–, –C(R^7)$_2$–N(R^6)– o –N(R^6)–C(R^7)$_2$–, de tal forma que dos grupos R^7 vecinos de M^1, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, pueden unirse opcionalmente para formar un grupo cicloalquilo de 3 a 7 miembros, un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros;

X^1 es –C(R^5)– o –N–;

X^2 es –C(R^5)– o –N–;

cada aparición de R^1 es independientemente alquilo C_1–C_6, –alquileno–O–(alquilo C_1–C_6), haloalquilo C_1–C_6, cicloalquilo de 3 a 7 miembros,

heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo o heteroarilo, en donde dicho grupo cicloalquilo de 3 a 7 miembros, dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, dicho grupo arilo o dicho grupo heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos hasta por tres grupos, que pueden ser iguales o diferentes, y se seleccionan entre alquilo C_1–C_6, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo, heteroarilo, halo, haloalquilo C_1–C_6, –$Si(R^{13})_3$, –CN, –OR^3, –$N(R^3)_2$, –$C(O)R^{10}$, –$C(O)OR^3$, –$C(O)N(R^3)_2$, –$NHC(O)R^{10}$, –$NHC(O)NHR^3$, –$NHC(O)OR^3$, –$OC(O)R^{10}$, –SR^3 y –$S(O)_2R^{10}$;

cada aparición de R^2 es independientemente H, alquilo C_1–C_6, –haloalquilo C_1–C_6, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, hidroxialquilo C_1–C_6, –OH, –O–(alquilo C_1–C_6), halo, –CN, –NH_2, –NH(alquilo C_1–C_6), –N(alquilo $C_1C_6)_2$, –NHC(O)–(alquilo C_1–C_6), –C(O)NH–(alquilo C_1–C_6), –C(O)N(alquilo C_1–$C_6)_2$ o –$Si(R^{13})_3$;

cada aparición de R^3 es independientemente H, alquilo C_1–C_6, haloalquilo C_1–C_6, –alquileno C_1–C_6–OC(O)(alquilo C_1–C_6), hidroxialquilo C_1–C_6, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo o heteroarilo, donde dicho grupo cicloalquilo de 3 a 7 miembros, dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, dicho grupo arilo o dicho grupo heteroarilo pueden estar opcional e independientemente sustituidos hasta por tres grupos seleccionados independientemente entre –OH, halo, alquilo C_1–C_6, haloalquilo C_1–C_6, –NH(alquilo C_1–C_6) y –N(alquilo C_1–$C_6)_2$;

cada aparición de R^4 es independientemente H, –alquilo C_1–C_6, haloalquilo C_1–C_6, –$[C(R^7)_2]_qN(R^6)_2$, –$C(O)R^1$, –C(O)–$[C(R^7)_2]_qN(R^6)_2$, –C(O)–$[C(R^7)_2]_q$–R^1, –C(O)–$[C(R^7)_2]_qN(R^6)C(O)$–R^1, –$C(O)[C(R^7)_2]_qN(R^6)SO_2$–$R^1$, –C(O)–$[C(R^7)_2]_qN(R^6)C(O)O$–$R^1$, –C(O)–$[C(R^7)_2]_qC(O)O$–$R^1$ o –alquileno–$N(R^6)$–$[C(R^7)_2]_q$–$N(R^6)$–$C(O)O$–R^1;

cada aparición de R^5 es independientemente H, alquilo C_1–C_6, –$Si(R^{13})_3$, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo o heteroarilo;

cada aparición de R^6 es independientemente H, alquilo C_1–C_6, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo o heteroarilo, en donde dicho grupo cicloalquilo de 3 a 7 miembros, dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, dicho grupo arilo o dicho grupo heteroarilo pueden estar opcional e independientemente sustituidos hasta con dos grupos R^8, y donde dos grupos R^6 que están unidos a un átomo de nitrógeno común, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden unirse opcionalmente para formar un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros;

cada aparición de R^7 es independientemente H, alquilo C_1–C_6, haloalquilo C_1–C_6, –alquileno–O–(alquilo C_1–C_6), sililalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo o heteroarilo, en donde dicho grupo cicloalquilo de 3 a 7 miembros, dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, dicho grupo arilo o dicho grupo heteroarilo pueden estar opcional e independientemente sustituidos hasta con tres grupos R^8, y en donde dos grupos R^7 geminales, junto con el átomo de carbono común al que están unidos, pueden unirse opcionalmente para formar –C(=O)–, –C(=S)–, –C(=NH)–, –C(=N–OH)–, –C(=N–alquilo C_1C_6)–, –C(=N–O–alquilo C_1C_6)–, –C(=N–(cicloalquil de 3 a 7 miembros))–, –C(=N–O–(cicloalquil de 3 a 7 miembros))–, –C(=N–(heterocicloalquil de 4 a 7 miembros))–, –C(=N–O–(heterocicloalquil de 4 a 7 miembros))–, un grupo cicloalquilo de 3 a 7 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, de tal forma que dos grupos –$C(R^7)_2$– no adyacentes pueden unirse para formar un grupo –C(=O)–C(=O)–, –C(=S)–C(=S)–, –C(=O)–C(=S)– o –C(=S)–C(=O)–;

cada aparición de R^8 es independientemente H, alquilo C_1–C_6, halo, –haloalquilo C_1–C_6, hidroxialquilo C_1–C_6, –OH, –C(O)NH–(alquilo C_1–C_6), –C(O)N(alquilo $C_1C_6)_2$, –O–(alquilo C_1–C_6), $–NH_2$, –NH(alquilo C_1–C_6), –N(alquilo C_1–$C_6)_2$ y –NHC(O)–(alquilo C_1–C_6) o $–Si(R^{13})_3$;

cada aparición de R^{10} es independientemente alquilo C_1–C_6, haloalquilo C_1–C_6, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo o heteroarilo;

cada aparición de R^{11} es independientemente H, alquilo C_1–C_6, haloalquilo C_1–C_6, $–[C(R^7)_2]_qN(R^6)_2$, $–C(O)R^1$, $–C(O)–[C(R^7)_2]_qN(R^6)_2$, $–C(O)–[C(R^7)_2]_qN(R^6)C(O)–R^1$, $–C(O)–[C(R^7)_2]_qN(R^6)C(O)O–R^1$, $–C(O)–[C(R^7)_2]_qC(O)O–R^1$, $–C(O)[C(R^7)_2]_qN(R^6)SO_2–R^1$ o –alquileno–$N(R^6)$–$[C(R^7)_2]_q$–$N(R^6)$–C(O)O–R^1;

cada aparición de R^{12} es H, alquilo C_1–C_6, haloalquilo C_1–C_6, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo, heteroarilo, halo, –CN, $–OR^3$, $–N(R^3)_2$, $–C(O)R^{10}$, $–C(O)OR^3$, $–C(O)N(R^3)_2$, $–NHC(O)R^{10}$, $–NHC(O)NHR^3$, $–NHC(O)OR^3$, $–OC(O)R^{10}$, $–SR^3$, $–S(O)_2R^{10}$ o $Si(R^{13})_3$ y en donde dos grupos R^{12} junto con el átomo o átomos de carbono a los que están unidos, pueden unirse opcionalmente para formar un anillo cicloalquilo de 5 a 7 miembros o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros;

cada aparición de R^{13} se selecciona independientemente entre alquilo C_1–C_6, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo, heteroarilo, haloalquilo C_1–C_6, –CN y $–OR^3$, en donde dos grupos R^{13}, junto con el átomo de silicio al que están unidos, pueden unirse opcionalmente para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que contiene silicio;

cada aparición de R^{15} es independientemente un anillo sililheterocicloalquilo monocíclico de 5 a 7 miembros o un anillo sililheterocicloalquilo bicíclico de 7 a 11 miembros donde dichos anillos de sililheterocicloalquilo contienen como miembros heteroátomo del anillo:

(i) un $–Si(R^{13})_2–$;

(ii) un $–N(R^4)–$; y

(iii) un miembro en el anillo de heteroátomo adicional y opcional elegido entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre,

y en donde un grupo R^{15} puede estar opcional e independientemente sustituido en uno o dos átomos de carbono del anillo con R^{12};

cada aparición de R^{16} es independientemente:

(i) alquilo $C_1–C_6$ sustituido con $–Si(R^{13})_3$;

(ii) cicloalquilo de 3 a 7 miembros sustituido con $–Si(R^{13})_3$;

(iii) heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros sustituido con $–Si(R^{13})_3$;

(iv) fenilo sustituido con $–Si(R^{13})_3$;

(v) heteroarilo de 6 miembros sustituido con $–Si(R^{13})_3$, en donde dicho heteroarilo tiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo y ningún otro heteroátomos en el anillo; o

(vi) $–(CH_2)_r–R^{17}$,

y en donde, cuando se dice que R^{16} es un grupo cicloalquilo de 3 a 7 miembros, dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, dicho grupo fenilo o dicho grupo heteroarilo, entonces R^{16} puede estar opcionalmente sustituido hasta con tres grupos, que pueden ser iguales o diferentes, y se seleccionan entre alquilo $C_1–C_6$, halo, –haloalquilo $C_1–C_6$, hidroxialquilo $C_1–C_6$, –OH, –C(O)NH–(alquilo $C_1–C_6$), $–C(O)N(\text{alquilo } C_1C_6)_2$, –O–(alquilo $C_1–C_6$), $–NH_2$, –NH(alquilo $C_1–C_6$), $–N(\text{alquilo } C_1–C_6)_2$ y –NHC(O)–(alquilo $C_1–C_6$);

cada aparición de R^{17} es independientemente:

(i) un anillo sililcicloalquilo de 5 a 7 miembros que tiene un miembro del anillo $–Si(R^{13})_2–$; o

(ii) un anillo sililheterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que tiene un miembro $–Si(R^{13})_2–$ del anillo, y de uno a dos miembros heteroátomos del anillo,

que pueden ser iguales o diferentes, y se seleccionan entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, de tal forma que el grupo $–Si(R^{13})_2–$ debe estar unido únicamente a átomos de carbono del anillo; o

(iii) un anillo sililheterocicloalquilo bicíclico de 7 a 11 miembros que tiene un miembro del anillo $–Si(R^{13})_2–$, y de uno a tres miembros heteroátomos del anillo, que pueden ser iguales o diferentes, y se seleccionan entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre.

y en donde un grupo R^{17} puede estar opcional e independientemente sustituido en uno o dos átomos de carbono del anillo hasta con dos grupos R^{12};

cada aparición de q es independientemente un número entero que varía de 1 a 4; y

cada aparición de r es independientemente un número entero que varía de 0 a 6,

en donde al menos uno de A y D es R^{15} o $–alquileno–N(R^{16})(R^{11})$.

Los Compuestos de Fórmula (I) (también denominados en el presente documento "Compuestos de Sililo Tricíclicos Fusionados") y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden ser útiles, por ejemplo, para inhibir la replicación viral del VHC o la actividad del replicón, y para tratar o prevenir la infección por VHC en un paciente. Sin desear quedar ligado a teoría específica alguna, se cree que los Compuestos de Sililo Tricíclicos Fusionados inhiben la replicación viral del VHC inhibiendo NS5A de VHC.

Por consiguiente, la presente invención proporciona métodos para tratar o prevenir la infección por VHC en un paciente, que comprenden administrar al paciente una cantidad eficaz de al menos un Compuesto de Sililo Tricíclico Fusionado.

Los detalles de la invención se exponen en la descripción detallada que se adjunta a continuación.

Aunque puede usarse cualquier método y material similar a los descritos en el presente documento en la práctica o ensayo de la presente invención, ahora se describen los métodos y materiales ilustrativos. Otras realizaciones, aspectos y características de la presente invención se describen adicionalmente o serán evidentes a partir de la siguiente descripción, ejemplos y reivindicaciones adjuntas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a nuevos Compuestos de Sililo Tricíclicos Fusionados, a composiciones que comprenden al menos un Compuesto de Sililo Tricíclico Fusionado, y a métodos de uso de los Compuestos de Sililo Tricíclicos Fusionados para tratar o prevenir la infección por VHC en un paciente.

Definiciones y Abreviaturas

Las expresiones usadas en el presente documento tienen su significado habitual y el significado de dichos términos es independiente en cada aparición de los mismos. A pesar de ello y excepto cuando se indique lo contrario, a lo largo de memoria descriptiva y de las reivindicaciones se aplican las siguientes definiciones. Los nombres químicos, nombres comunes y estructuras químicas pueden usarse indistintamente para describir la misma estructura. Si se hace referencia a un compuesto químico usando una estructura química y un nombre químico y existe ambigüedad entre la estructura y el nombre, prevalece la estructura. Estas definiciones se aplican independientemente de si un término se usa por sí solo o junto con otros términos, a menos que se indique otra cosa. Por lo tanto, la definición de "alquilo" se aplica a "alquilo" así como a las porciones "alquilo" de "hidroxialquilo", "haloalquilo", "–O–alquilo", etc...

Como se usa en el presente documento, y a lo largo de esta descripción, se entenderá que los siguientes términos, a menos que se indique otra cosa, tienen los siguientes significados:

Un "paciente" es un ser humano o un mamífero no humano. En una realización, un paciente es un ser humano. En otra realización, un paciente es un chimpancé.

El término "cantidad eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad de Compuesto de Sililo Tricíclico Fusionado y/o a un agente terapéutico adicional, o a una composición del mismo que es eficaz para producir el efecto terapéutico, de mejora, inhibidor o preventivo deseado cuando se administra a un paciente que padece una infección viral o un trastorno relacionado con virus. En las terapias de combinación de la presente invención, una cantidad eficaz puede referirse a cada agente individual o a la combinación como un todo, en donde las cantidades de todos los agentes administrados son eficaces juntas, pero donde el agente componente de la combinación puede no estar presente individualmente en una cantidad eficaz.

El término "prevenir", como se usa en el presente documento con respecto a una infección viral por VHC o trastorno relacionado con el virus VHC, se refiere a reducir la probabilidad de infección por VHC.

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que tiene uno de sus átomos de hidrógeno reemplazado por un enlace. Un grupo alquilo puede ser lineal o ramificado y contener de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono. En una realización, un grupo alquilo contiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono. En realizaciones diferentes, un grupo alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono (alquilo C_1–C_6) o de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 átomos de carbono (alquilo C_1–C_4).

Los ejemplos no limitantes de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n–propilo, isopropilo, n–butilo, sec–butilo, isobutilo, terc–butilo, n–pentilo, neopentilo, isopentilo, n–hexilo, isohexilo y neohexilo. Un grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, ciano, hidroxi, –O–alquilo, –O–arilo, –alquileno–O–alquilo, alquiltio, $–NH_2$, –NH(alquilo), $–N(alquilo)_2$, –NH(cicloalquilo), –O–C(O)–alquilo, –O–C(O)–arilo, –O–C(O)–cicloalquilo, –C(O)OH y –C(O)O–alquilo. En una realización, un grupo alquilo es lineal. En otra realización, un grupo alquilo es ramificado. A menos que se indique otra cosa, un grupo alquilo está sin sustituir.

El término "alquenilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que contiene al menos un doble enlace carbono–carbono y que tiene uno de sus átomos de hidrógeno reemplazado por un enlace. Un grupo alquenilo puede ser lineal o ramificado y contener de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono. En una realización, un grupo alquenilo contiene de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono. En otra realización, un grupo alquenilo contiene de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de grupos alquenilo incluyen etenilo, propenilo, n–butenilo, 3–metilbut–2–enilo, n–pentenilo, octenilo y decenilo. Un grupo alquenilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, ciano, hidroxi, –O–alquilo, –O–arilo, –alquileno–O–alquilo, alquiltio, $–NH_2$, –NH(alquilo), $–N(alquilo)_2$, –NH(cicloalquilo), –O–C(O)–alquilo, –O–C(O)–arilo, –O–C(O)–cicloalquilo, –C(O)OH y –C(O)O–alquilo. La expresión "alquenilo C_2–C_6" se refiere a un grupo alquenilo que tiene

de 2 a 6 átomos de carbono. A menos que se indique otra cosa, un grupo alquenilo está sin sustituir.

El término "alquinilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que contiene al menos un triple enlace carbono–carbono y que tiene uno de sus átomos de hidrógeno reemplazado por un enlace. Un grupo alquinilo puede ser lineal o ramificado y contener de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono. En una realización, un grupo alquinilo contiene de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono. En otra realización, un grupo alquinilo contiene de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de grupos alquinilo incluyen etinilo, propinilo, 2–butinilo y 3–metilbutinilo. Un grupo alquinilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, ciano, hidroxi, –O–alquilo, –O–arilo, –alquileno–O–alquilo, alquiltio, $–NH_2$, –NH(alquilo), $–N(alquilo)_2$, –NH(cicloalquilo), –O–C(O)–alquilo, –O–C(O)–arilo, –O–C(O)–cicloalquilo, –C(O)OH y –C(O)O–alquilo. La expresión "alquinilo $C_2–C_6$ " se refiere a un grupo alquinilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. A menos que se indique otra cosa, un grupo alquinilo está sin sustituir.

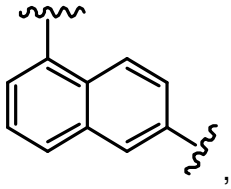
El término "alquileno", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un enlace. Los ejemplos no limitantes de grupos alquileno incluyen $–CH_2–$, $–CH_2CH_2–$, $–CH_2CH_2CH_2–$, $–CH_2CH_2CH_2CH_2–$, $–CH(CH_3)CH_2CH_2–$, $–CH(CH_3)–$ y $–CH_2CH(CH_3)CH_2–$. En una realización, un grupo alquileno tiene de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono. En otra realización, un grupo alquileno es ramificado. En otra realización, un grupo alquileno es lineal. En una realización, un grupo alquileno es $–CH_2–$. La

expresión "alquileno C_1–C_6" se refiere a un grupo alquileno que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

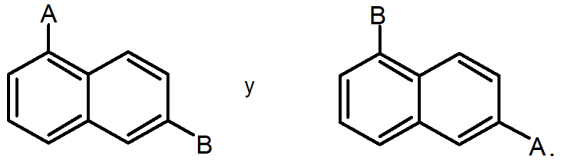
El término "arilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo monocíclico o multicíclico, aromático, que comprende de aproximadamente 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono. En una realización, un grupo arilo contiene de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Un grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema de anillo" que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definen en el presente documento a continuación. En una realización, un grupo arilo puede estar opcionalmente fusionado con un grupo cicloalquilo o cicloalcanoílo. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo incluyen fenilo y naftilo. En una realización, un grupo arilo es fenilo. A menos que se indique otra cosa, un grupo arilo está sin sustituir.

El término "arileno", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo bivalente obtenido a partir de un grupo arilo, como se ha definido anteriormente, por eliminación de un átomo de hidrógeno de un carbono del anillo de un grupo arilo. Un grupo arileno puede obtenerse a partir de un sistema de anillo monocíclico o multicíclico que comprende de aproximadamente 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono. En una realización, un grupo arileno contiene de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono. En otra realización, un grupo arileno es un grupo naftileno. En otra realización, un grupo arileno es un grupo fenileno. Un grupo arileno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema de anillo" que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definen en el presente documento a continuación. Un grupo arileno es divalente y cualquier enlace disponible en un grupo arileno puede conectarse con cualquier grupo flanqueante del grupo

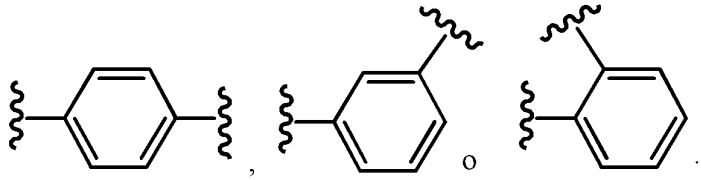
arileno. Por ejemplo, se entiende que el grupo "A–arileno–B", en el que el grupo arileno es:



se entiende que representa ambos:



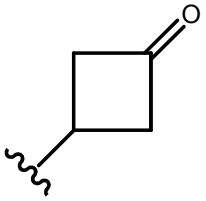
En una realización, un grupo arileno puede estar opcionalmente fusionado con un grupo cicloalquilo o cicloalcanoílo. Los ejemplos no limitantes de grupos arileno incluyen fenileno y naftaleno. En una realización, un grupo arileno está sin sustituir. En otra realización, un grupo arileno es:



A menos que se indique otra cosa, un grupo arileno está sin sustituir.

El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo mono– o multicíclico, no aromático, que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono en el anillo. En una realización, un cicloalquilo contiene de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono en el anillo. En otra realización, un cicloalquilo contiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 átomos en el anillo. En otra realización, un cicloalquilo contiene de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. El término "cicloalquilo" también incluye un grupo cicloalquilo, como se ha definido anteriormente, que está fusionado con

un un anillo arilo (por ejemplo, benceno) o de heteroarilo. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilos multicíclicos incluyen 1–decalinilo, norbornilo y adamantilo. Un grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más "sustituyentes del sistema de anillo" que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definen en el presente documento a continuación. En una realización, un grupo cicloalquilo está sin sustituir. La expresión "cicloalquilo de 3 a 7 miembros" se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene de de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo. A menos que se indique otra cosa, un grupo cicloalquilo está sin sustituir. Un átomo de carbono del anillo un grupo cicloalquilo puede estar funcionalizado en forma de un grupo carbonilo. Un ejemplo ilustrativo de dicho grupo cicloalquilo (también denominado en el presente documento un grupo "cicloalcanoílo") incluye, pero sin limitación, ciclobutanoílo:



.

El término "cicloalquenilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo mono– o multicíclico, no aromático, que comprende de aproximadamente 4 a aproximadamente 10 átomos de carbono en el anillo y que contiene al menos un doble enlace endocíclico. En una realización, un cicloalquenilo contiene de aproximadamente 4 a aproximadamente 7 átomos de carbono en el anillo. En otra realización, un cicloalquenilo contiene 5 ó 6 átomos en el anillo. Los ejemplos no limitantes de cicloalquenilos monocíclicos incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohepta–1,3–dienilo y similares. Un grupo cicloalquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema de anillo" que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definen

en el presente documento a continuación. Un átomo de carbono del anillo de un grupo cicloalquilo puede estar funcionalizado en forma de un grupo carbonilo. En una realización, un grupo cicloalquenilo es ciclopentenilo. En otra realización, un grupo cicloalquenilo es ciclohexenilo. La expresión "cicloalquenilo de 4 a 7 miembros" se refiere a un grupo cicloalquenilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono en el anillo. A menos que se indique otra cosa, un grupo cicloalquenilo está sin sustituir.

El término "halo", como se usa en el presente documento, significa –F, –Cl, –Br o –I.

El término "haloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se han reemplazado con un halógeno. En una realización, un grupo haloalquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono. En otra realización, un grupo haloalquilo está sustituido con 1 a 3 átomos de F. Los ejemplos no limitantes de grupos haloalquilo incluyen $–CH_2F$, $–CHF_2$, $–CF_3$, $–CH_2Cl$ y $–CCl_3$. La expresión "haloalquilo C_1–C_6" se refiere a un grupo haloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

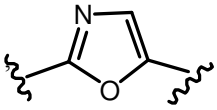
El término "hidroxialquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se han reemplazado con un grupo –OH. En una realización, un grupo hidroxialquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de grupos hidroxialquilo incluyen $–CH_2OH$, $–CH_2CH_2OH$, $–CH_2CH_2CH_2OH$ y $–CH_2CH(OH)CH_3$. La expresión "hidroxialquilo C_1–C_6" se refiere a un grupo hidroxialquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillos aromático, monocíclico o multicíclico, que comprende de aproximadamente 5 a aproximadamente 14 átomos en el anillo, en el que de 1 a 4

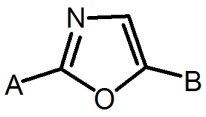
de los átomos en el anillo es independientemente O, N o S y los átomos restantes en el anillo son átomos de carbono. En una realización, un grupo heteroarilo tiene de 5 a 10 átomos en el anillo. En otra realización, un grupo heteroarilo es monocíclico y tiene 5 ó 6 átomos en el anillo. En otra realización, un grupo heteroarilo es bicíclico. Un grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema de anillo" que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definen en el presente documento a continuación. Un grupo heteroarilo está unido a través de un átomo de carbono del anillo, y cualquier átomo de nitrógeno de un heteroarilo puede estar opcionalmente oxidado para dar el N–óxido correspondiente. El término "heteroarilo" también incluye un grupo heteroarilo, como se ha definido anteriormente, que está fusionado con un anillo benceno. Los ejemplos no limitantes de heteroarilos incluyen piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, piridona (incluyendo piridonas N–sustituidas), isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furazanilo, pirrolilo, triazolilo, 1,2,4–tiadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, oxindolilo, imidazo[1,2–a]piridinilo, imidazo[2,1–b]tiazolilo, benzofurazanilo, indolilo, azaindolilo, benzoimidazolilo, benzotienilo, quinolinilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, tienopiridilo, quinazolinilo, tienopirimidilo, pirrolopiridilo, imidazopiridilo, isoquinolinilo, benzoazaindolilo, 1,2,4–triazinilo, benzotiazolilo y similares, y todas las formas isoméricas de los mismos. El término "heteroarilo" también se refiere a restos heteroarilo parcialmente saturados tales como, por ejemplo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahidroquinolilo y similares. En una realización, un grupo heteroarilo es un heteroarilo de 5 miembros. En otra realización, un grupo heteroarilo es un heteroarilo de 6 miembros. En otra realización, un grupo heteroarilo comprende un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros fusionado con un anillo benceno. A menos que se indique otra cosa, un grupo heteroarilo está sin sustituir.

El término "heteroarileno", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo bivalente obtenido a partir de un grupo heteroarilo, como se ha definido anteriormente, por eliminación de un átomo de hidrógeno de un carbono del anillo o heteroátomo del anillo de un grupo heteroarilo. Un grupo heteroarileno puede obtenerse a partir de un sistema de anillo monocíclico o multicíclico que comprende de aproximadamente 5 a aproximadamente 14 átomos en el anillo, en donde de 1 a 4 de los átomos en el anillo son cada uno independientemente O, N o S y los átomos restantes en el anillo son átomos de carbono. Un grupo heteroarileno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema de anillo" que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definen en el presente documento a continuación. Un grupo heteroarileno está unido a través de un átomo de carbono del anillo o por un átomo de nitrógeno con una valencia abierta, y cualquier átomo de nitrógeno de un heteroarileno puede estar opcionalmente oxidado para dar el N–óxido correspondiente. El término "heteroarileno" también incluye un grupo heteroarileno, como se ha definido anteriormente, que está fusionado con un anillo benceno. Los ejemplos no limitantes de heteroarilenos incluyen piridileno, pirazinileno, furanileno, tienileno, pirimidinileno, piridonileno (incluyendo los obtenidos a partir de piridonilos N–sustituidos), isoxazolileno, isotiazolileno, oxazolileno, oxadiazolileno, tiazolileno, pirazolileno, tiofenileno, furazanileno, pirrolileno, triazolileno, 1,2,4–tiadiazolileno, pirazinileno, piridazinileno, quinoxalinileno, ftalazinileno, oxindolileno, imidazo[1,2–a]piridinileno, imidazo[2,1–b]tiazolileno, benzofurazanileno, indolileno, azaindolileno, benzoimidazolileno, benzotienileno, quinolinileno, imidazolileno, benzoimidazolileno, tienopiridileno, quinazolinileno, tienopirimidileno, pirrolopiridileno, imidazopiridileno, isoquinolinileno, benzoazaindolileno, 1,2,4–triazinileno, benzotiazolileno y similares, y todas las formas isoméricas de los mismos. El término "heteroarileno" también se refiere a restos heteroarileno

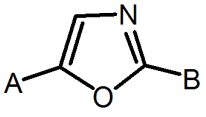
parcialmente saturados tales como, por ejemplo, tetrahidroisoquinolileno, tetrahidroquinolileno y similares. Un grupo heteroarileno es divalente y cualquier enlace disponible en un anillo heteroarileno puede conectarse con cualquier grupo flanqueante del grupo heteroarileno. Por ejemplo, se entiende que el grupo "A–heteroarileno–B", en el que el grupo heteroarileno es:



se entiende que representa ambos:



y



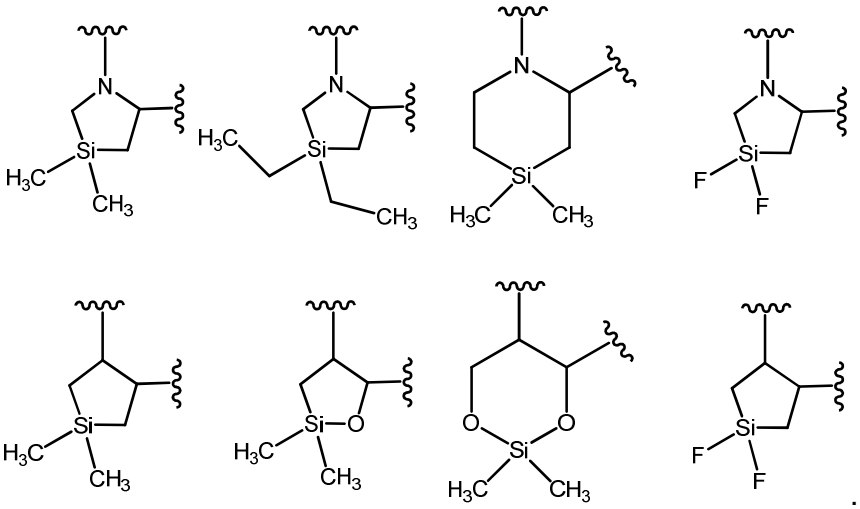
.

En una realización, un grupo heteroarileno es un grupo heteroarileno monocíclico o un grupo heteroarileno bicíclico. En otra realización, un grupo heteroarileno es un grupo heteroarileno monocíclico. En otra realización, un grupo heteroarileno es un grupo heteroarileno bicíclico. Aún en otra realización, un grupo heteroarileno tiene de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos en el anillo. En otra realización, un grupo heteroarileno es monocíclico y tiene 5 ó 6 átomos en el anillo. En otra realización, un grupo heteroarileno es bicíclico y tiene 9 ó 10 átomos en el anillo. En otra realización, un grupo heteroarileno es un heteroarileno monocíclico de 5 miembros. En otra realización, un grupo heteroarileno es un heteroarileno monocíclico de 6 miembros. En otra realización, un grupo heteroarileno bicíclico comprende un grupo heteroarileno monocíclico de 5 ó 6 miembros fusionado con un anillo benceno. A menos que se indique otra cosa, un grupo heteroarileno está sin sustituir.

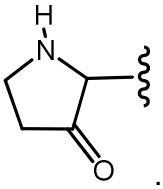
El término "heterocicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo monocíclico o multicíclico, saturado, no aromático, que comprende de 3 a aproximadamente 11 átomos en el anillo, en donde de 1 a 4 de los átomos en el anillo son independientemente O, S, N o Si, y el resto de los

átomos en el anillo son átomos de carbono. Un grupo heterocicloalquilo puede estar unido a través de un carbono del anillo, un átomo de silicio del anillo o un átomo de nitrógeno del anillo. En una realización, un grupo heterocicloalquilo es monocíclico y tiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 átomos en el anillo. En otra realización, un grupo heterocicloalquilo es monocíclico y tiene de aproximadamente 4 a aproximadamente 7 átomos en el anillo. En otra realización, un grupo heterocicloalquilo es bicíclico y tiene de aproximadamente 7 a aproximadamente 11 átomos en el anillo. Aún en otra realización, un grupo heterocicloalquilo es monocíclico y tiene 5 ó 6 átomos en el anillo. En una realización, un grupo heterocicloalquilo es monocíclico. En otra realización, un grupo heterocicloalquilo es bicíclico. No hay ningún átomo de oxígeno y/o azufre adyacente presente en el sistema de anillos. Cualquier grupo –NH en un anillo heterocicloalquilo puede existir en forma protegida tal como, por ejemplo, en forma de un grupo –N(BOC), –N(Cbz), –N(Tos) y similares; considerándose dichos grupos heterocicloalquilo protegidos parte de esta invención. El término "heterocicloalquilo" también incluye un grupo heterocicloalquilo, como se ha definido anteriormente, que está fusionado con un anillo arilo (por ejemplo, benceno) o heteroarilo. Un grupo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema de anillo" que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definen en el presente documento a continuación. El átomo de nitrógeno o azufre del heterocicloalquilo puede estar opcionalmente oxidado para dar el N–óxido, S–óxido o S,S–dióxido correspondiente. Los ejemplos no limitantes de anillos de heterocicloalquilo monocíclicos incluyen oxetanilo, piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,4–dioxanilo, tetrahidrofuranoílo, tetrahidrotiofenilo, delta–lactama, delta–lactona, silaciclopentano, silapirrolidina y similares, y todos

los isómeros de los mismos. Los ejemplos ilustrativos no limitantes de un grupo heterocicloalquilo que contiene sililo incluyen:



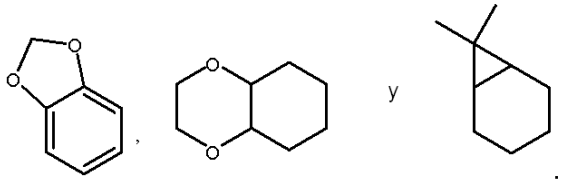
Un átomo de carbono del anillo de un grupo heterocicloalquilo puede estar funcionalizado en forma de un grupo carbonilo. Un ejemplo ilustrativo de dicho grupo heterocicloalquilo es:



En una realización, un grupo heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo monocíclico de 5 miembros. En otra realización, un grupo heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo monocíclico de 6 miembros. La expresión "cicloalquilo monocíclico de 3 a 7 miembros" se refiere a un grupo heterocicloalquilo monocíclico que tiene de 3 a 7 átomos en el anillo. La expresión "cicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros" se refiere a un grupo heterocicloalquilo monocíclico que tiene de 4 a 7 átomos en el anillo. La expresión "heterocicloalquilo bicíclico de 7 a 11 miembros" se refiere a un grupo heterocicloalquilo bicíclico que tiene de 7 a 11 átomos en el anillo. A menos que se indique otra cosa, un grupo heterocicloalquilo está sin sustituir.

El término "heterocicloalquenilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo heterocicloalquilo, como se ha definido anteriormente, en el que el grupo heterocicloalquilo contiene de 4 a 10 átomos en el anillo, y al menos un doble enlace carbono–carbono o carbono–nitrógeno endocíclico. Un grupo heterocicloalquenilo puede estar unido a través de un carbono del anillo o un átomo de nitrógeno del anillo. En una realización, un grupo heterocicloalquenilo tiene de 4 a 7 átomos en el anillo. En otra realización, un grupo heterocicloalquenilo es monocíclico y tiene 5 ó 6 átomos en el anillo. En otra realización, un grupo heterocicloalquenilo es bicíclico. Un grupo heterocicloalquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes del sistema de anillo, en donde "sustituyente del sistema de anillo" es como se ha definido anteriormente. El átomo de nitrógeno o azufre del heterocicloalquenilo puede estar opcionalmente oxidado para dar el N–óxido, S–óxido o S,S–dióxido correspondiente. Los ejemplos no limitantes de grupos heterocicloalquenilo incluyen 1,2,3,4– tetrahidropiridinilo, 1,2–dihidropiridinilo, 1,4–dihidropiridinilo, 1,2,3,6–tetrahidropiridinilo, 1,4,5,6–tetrahidropirimidinilo, 2–pirrolinilo, 3–pirrolinilo, 2–imidazolinilo, 2–pirazolinilo, dihidroimidazolilo, dihidrooxazolilo, dihidrooxadiazolilo, dihidrotiazolilo, 3,4–dihidro–2H–piranilo, dihidrofuranilo, dihidrofuranilo fluoro–sustituido, 7–oxabiciclo[2,2,1]heptenilo, dihidrotiofenilo, dihidrotiopiranilo y similares. Un átomo de carbono del anillo de un grupo heterocicloalquenilo puede estar funcionalizado en forma de un grupo carbonilo. En una realización, un grupo heterocicloalquenilo es un heterocicloalquenilo de 5 miembros. En otra realización, un grupo heterocicloalquenilo es un heterocicloalquenilo de 6 miembros. El término "heterocicloalquenilo de 4 a 7 miembros" se refiere a un grupo heterocicloalquenilo que tiene de 4 a 7 átomos en el anillo. A menos que se indique otra cosa, un grupo heterocicloalquenilo está sin sustituir.

El término "sustituyente del sistema de anillo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo sustituyente asociado a un sistema de anillo aromático o no aromático que, por ejemplo, reemplaza un hidrógeno disponible en el sistema de anillo. Los sustituyentes del sistema de anillo pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, –alquileno–arilo, –arileno–alquilo, –alquileno–heteroarilo, –alquenileno–heteroarilo, –alquinileno–heteroarilo, –OH, hidroxialquilo, haloalquilo, –O–alquilo, –O–haloalquilo, –alquileno–O–alquilo, –O–arilo, –O–alquileno–arilo, acilo, –C(O)–arilo, halo, $–NO_2$, –CN, $–SF_5$, –C(O)OH, –C(O)O–alquilo, –C(O)O–arilo, –C(O)O–alquileno–arilo, –S(O)–alquilo, $–S(O)_2$–alquilo, –S(O)–arilo, $–S(O)_2$–arilo, –S(O)–heteroarilo, $–S(O)_2$–heteroarilo, –S–alquilo, –S–arilo, –S–heteroarilo, –S–alquileno–arilo, –S–alquileno–heteroarilo, $–S(O)_2$–alquileno–arilo, $–S(O)_2$–alquileno–heteroarilo, $–Si(alquilo)_2$, $–Si(arilo)_2$, $–Si(heteroarilo)_2$, –Si(alquil)(arilo), –Si(alquil)(cicloalquilo), – Si(alquil)(heteroarilo), cicloalquilo, heterocicloalquilo, –O–C(O)–alquilo, –O–C(O)–arilo, –O–C(O)–cicloalquilo, $–C(=N–CN)–NH_2$, $–C(=NH)–NH_2$, –C(=NH)–NH(alquilo), $–N(Y_1)(Y_2)$, $–alquileno–N(Y_1)(Y_2)$, $–C(O)N(Y_1)(Y_2)$ y $–S(O)_2N(Y_1)(Y_2)$, en donde Y_1 e Y_2 pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo y –alquileno–arilo. "Sustituyente del sistema de anillo" también puede significar un resto simple que simultáneamente reemplaza dos hidrógenos disponibles en dos átomos de carbono adyacentes (un H en cada carbono) en un sistema de anillo. Son ejemplos de dicho resto metilendioxi, etilendioxi, $–C(CH_3)_2–$ y similares que forman restos tales como, por ejemplo:



El término "silílalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se han reemplazado por un grupo $–Si(R^x)_3$, en el que cada aparición de R^x es independientemente alquilo $C_1–C_6$, fenilo o un grupo cicloalquilo de 3 a 6 miembros. En una realización, un grupo silílalquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono. En otra realización, un grupo silílalquilo contiene un resto $–Si(CH_3)_3$. Los ejemplos no limitantes de grupos silílalquilo incluyen

$–CH_2–Si(CH_3)_3$ y $–CH_2CH_2–Si(CH_3)_3$.

El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos en el átomo designado se reemplazan con una selección del grupo indicado, con la condición de que no se supere la valencia normal del átomo designado en las circunstancias existentes, y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son admisibles sólo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables. Con “compuesto estable" o "estructura estable" se quiere decir un compuesto que es lo suficientemente robusto como para aguantar el aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico eficaz.

La expresión "en forma sustancialmente purificada", como se usa en el presente documento, se refiere al estado físico de un compuesto después de que el compuesto se aísle de un proceso sintético (por ejemplo, a partir de una mezcla de reacción), una fuente natural, o una combinación de los mismos. La expresión "en forma sustancialmente purificada", también se refiere al estado físico de un compuesto después de que el compuesto se obtenga a partir de un proceso o procesos de purificación descritos en el presente documento o bien conocidos por el experto en la técnica (por ejemplo, cromatografía, recristalización y similares), con una pureza suficiente como para ser caracterizable mediante técnicas

analíticas normalizadas descritas en el presente documento o bien conocidas por el experto en la técnica.

También debería apreciarse que para cualquier carbono así como heteroátomo con valencias no satisfechas en el texto, esquemas, ejemplos y tablas de este documento se asume que tiene el suficiente número de átomos de hidrógeno como para satisfacer las valencias.

Cuando un grupo funcional en un compuesto se califica como "protegido", esto significa que el grupo se encuentra en forma modificada para impedir reacciones secundarias indeseadas en el sitio protegido cuando el compuesto se somete a una reacción. Los grupos protectores adecuados serán reconocidos por los expertos en la en la técnica además de por referencia a libros de textos normalizados tales como, por ejemplo, T. W. Greene *et al*, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1991), Wiley, New York.

Cuando cualquier sustituyente o variable (por ejemplo, alquilo, R^6, R^a, etc.) aparece más de una vez en cualquier constituyente o en la Fórmula (I), su definición en cada caso es independiente de su definición en cualquier otro caso, a menos que se indique otra cosa.

Como se usa en el presente documento, el término "composición" pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes específicos en las cantidades específicas, además de cualquier producto que se obtenga, directa o indirectamente, a partir de la combinación de los ingredientes específicos en las cantidades específicas.

Los profármacos y solvatos de los compuestos de la invención se contemplan también en el presente documento. Se proporciona un análisis de profármacos en T. Higuchi y V. Stella, *Pro–drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14 of the A.C.S. Symposium Series, y en *Bioreversible Carriers in Drug Design,* (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association y

Pergamon Press. El término "profármaco" significa un compuesto (por ejemplo, un precursor del fármaco) que se transforma *in vivo* para proporcionar un Compuesto de Sililo Tricíclico Fusionado o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del compuesto. La transformación puede ocurrir mediante varios mecanismos (por ejemplo, mediante procesos metabólicos o químicos) tales como, por ejemplo, a través de hidrólisis en sangre.

Por ejemplo, si un Compuesto de Sililo Tricíclico Fusionado o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del compuesto contiene un grupo funcional de ácido carboxílico, un profármaco puede comprender un éster formado por la sustitución del átomo hidrógeno del grupo ácido por un grupo tal como, por ejemplo, alquilo (C_1–C_8), alcanoiloximetilo (C_2–C_{12}), 1–(alcanoiloxi)etilo que tiene de 4 a 9 átomos de carbono, 1–metil–1–(alcanoiloxi)–etilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, alcoxicarboniloximetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, 1–(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, 1–metil–1–(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, N–(alcoxicarbonil)aminometilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono, 1–(N–(alcoxicarbonil)amino)etilo que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, 3–ftalidilo, 4–crotonolactonilo, gamma–butirolacton–4–ilo, di–N, N–alquilamino(C_1–C_2) alquilo (C_2–C_3) (tal como β–dimetilaminoetilo), carbamoil–alquilo(C_1–C_2), N,N–di alquilcarbamoil (C_1–C_2)–alquilo(C_1–C_2) y piperidino–, pirrolidino– o morfolino alquilo (C_2–C_3) y similares.

De forma análoga, si un Compuesto de Sililo Tricíclico Fusionado contiene un grupo funcional alcohol, puede formarse un profármaco mediante la sustitución del átomo de hidrógeno del grupo alcohol por un grupo tal como, por ejemplo, alcanoiloximetilo(C_1–C_6), 1–(alcanoiloxi(C_1–C_6))etilo, 1–metil–1–(alcanoiloxi (C_1–C_6))etilo, alcoxicarboniloximetilo(C_1–C_6), N–alcoxicarbonilaminometilo(C_1–C_6), succinoílo, alcanoílo(C_1–C_6), α–amino alquilo (C_1–C_4), α–amino alquileno (C_1–C_4)

–arilo, arilacilo y α–aminoacilo, o α–aminoacil–α–aminoacilo, donde cada grupo α–aminoacilo se selecciona independientemente de entre los L–aminoácidos que aparecen naturalmente, $–P(O)(OH)_2$, $–P(O)(Oalquilo(C_1–C_6))_2$ o glicosilo (el radical que se obtiene a partir de la retirada de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un carbohidrato) y similares.

Si un Compuesto de Sililo Tricíclico Fusionado incorpora un grupo funcional amino, puede formarse un profármaco mediante la sustitución de un átomo de hidrógeno en el grupo amino por un grupo tal como, por ejemplo, R–carbonil–, RO–carbonil–, NRR'–carbonil– donde R y R' son cada uno independientemente $alquilo(C_1–C_{10})$, $cicloalquilo(C_3–C_7)$, bencilo, un α–aminoacilo natural, —$C(OH)C(O)OY^1$ donde Y^1 es H, $alquilo(C_1–C_6)$ o bencilo, —$C(OY^2)Y^3$ donde Y^2 es $alquilo(C_1–C_4)$ e Y^3 es $alquilo(C_1–C_6)$; carboxi $alquilo(C_1–C_6)$; amino $alquilo(C_1–C_4)$ o mono–N– o di–N,N–$alquilaminoalquilo(C_1–C_6)$; $–C(Y^4)Y^5$ donde Y^4 es H o metilo e Y^5 es mono–N– o di–N,N–$alquilamino(C_1–C_6)$ morfolino; piperidin–1–ilo o pirrolidin–1–ilo y similares.

Los ésteres farmacéuticamente aceptables de los presentes compuestos incluyen los siguientes grupos: (1) ésteres de ácido carboxílico obtenidos mediante esterificación del grupo hidroxi de un compuesto hidroxilo, en el que el resto no carbonilo de la porción de ácido carboxílico del agrupamiento del éster se selecciona entre alquilo de cadena lineal o ramificada (por ejemplo, metilo, etilo, n–propilo, isopropilo, t–butilo, sec–butilo o n–butilo), alcoxialquilo (por ejemplo, metoximetilo), aralquilo (por ejemplo, bencilo), ariloxialquilo (por ejemplo, fenoximetilo), arilo (por ejemplo, fenilo opcionalmente sustituido con, por ejemplo, halógeno, alquilo $C_{1–4}$, –O–(alquil $C_{1–4}$) o amino); (2) ésteres de sulfonato, tales como alquil– o aralquilsulfonilo (por ejemplo, metanosulfonilo); (3) ésteres de aminoácidos (por ejemplo, L–valilo o L–isoleucilo); (4) ésteres de fosfonato y (5) ésteres de mono–, di– o trifosfato. Los ésteres de fosfato pueden seguir

esterificándose mediante, por ejemplo, un alcohol C_{1-20} o reactivo derivado de los mismos, o mediante un 2,3–di acil (C_{6-24}) glicerol.

Uno o más compuestos de la invención pueden existir en forma tanto solvatada como no solvatada con disolventes aceptados farmacéuticamente tales como agua, etanol, y similares, y se pretende que la invención abarque ambas formas solvatada y no solvatada. "Solvato" significa una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas del disolvente. Esta asociación física implica diversos grados de enlaces iónicos y covalentes, que incluyen puentes de hidrógeno. En ciertos casos el solvato será capaz de producir aislamiento, por ejemplo cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan a la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" abarca tanto solvatos aislables como la fase en solución. Los ejemplos no limitantes de solvatos incluyen etanolatos, metanolatos y similares. Un "hidrato" es un solvato en el que la molécula de disolvente es agua.

Una o más compuestos de la invención puede convertirse opcionalmente en un solvato. La preparación de solvatos generalmente es conocida. Por lo tanto, por ejemplo, M. Caira *et al*, *J. Pharmaceutical Sci.*, 93(3), 601–611 (2004) describe la preparación de los solvatos del fluconazol antifúngico en acetato de etilo además de a partir de agua. Preparaciones similares de solvatos, hemisolvato, hidratos y similares se describen por E. C. van Tonder *et al*, *AAPS PharmSciTechoras.* , 5(1), artículo 12 (2004); y A. L. Bingham *et al*, *Chem. Commun.*, 603–604 (2001). Un proceso típico no limitante implica la disolución del compuesto de la invención en cantidades deseadas del disolvente deseado (orgánico o agua o mezclas de los mismos) a una temperatura mayor que la ambiente, y el enfriamiento de la solución a una velocidad suficiente como para formar cristales que se aíslan entonces por métodos convencionales. Las técnicas

analíticas tales como, por ejemplo espectroscopía IR, muestran la presencia del disolvente (o agua) en los cristales como un solvato (o hidrato).

Los Compuestos de Sililo Tricíclico Fusionados pueden formar sales que están también dentro del alcance de esta invención. La referencia a un Compuesto de Sililo Tricíclico Fusionado en el presente documento se entiende como que incluye la referencia a las sales del mismo, a menos que se indique otra cosa. El término "sal(es)", como se emplea en el presente documento, representa sales ácidas formadas con ácidos orgánicos y/o inorgánicos así como sales formadas con bases orgánicas y/o inorgánicas. Además, cuando un Compuesto de Sililo Tricíclico Fusionado contiene tanto una fracción básica, tal como, pero sin limitación, una piridina o un imidazol, como una fracción ácida, tal como, pero sin limitación, un ácido carboxílico, zwiteriones ("sales internas") pueden formarse y se incluyen dentro del término "sal(es)", como se usa en el presente documento. En una realización, la sal es una sal aceptable farmacéuticamente (es decir, no tóxica, aceptable fisiológicamente). En otra realización, la sal es diferente de una sal aceptable farmacéuticamente. Las Sales de los Compuestos de Fórmula (I) pueden formarse, por ejemplo, por la reacción de un Compuesto de Sililo Tricíclico Fusionado con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en que la sal precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización.

Los ejemplos de sales de adición de ácidos incluyen acetatos, ascorbatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, fumaratos, hidrocloruros, hidrobromuros, yodhidratos, lactatos, maleatos, metanosulfonatos (“mesilatos”), naftalenosulfonatos, nitratos, oxalatos, fosfatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, tartaratos, tiocianatos, toluenosulfonatos (también conocidos como tosilatos) y similares. En una realización, un compuesto de la fórmula (I) está presente como su sal de

diclorhidrato. En otra realización, un compuesto de la fórmula (I) está presente como su sal de dimesilato. Además, los ácidos que generalmente se consideran adecuados para la formación de sales útiles farmacéuticamente a partir de compuestos farmacéuticos básicos se analizan, por ejemplo, por P. Stahl *et al*, Camille G. (eds.) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection y Use.* (2002) Zurich: Wiley–VCH; S. Berge *et al*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1–19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201–217; Anderson *et al*, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; y en *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. en su sitio web). Estas descripciones se incorporan en el presente documento por referencia a las mismas.

Los ejemplos de sales básicas incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como diciclohexilamina, t–butil amina, colina, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilos inferiores (por ejemplo, cloruros de metilo, etilo, y butilo, bromuros y yoduros), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, y dibutilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, decilo, laurilo, y cloruros, bromuros y yoduros de estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

Todas las tales sales ácidas y sales básicas pretenden ser sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de la invención y todas las sales ácidas y básicas se consideran equivalentes a las formas libres de los compuestos correspondientes para los propósitos de la invención.

Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias físico–químicas mediante métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccional. Los enantiómeros pueden separarse mediante la conversión de la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, adyuvante quiral tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Estereoquímicamente los compuestos puros pueden prepararse también mediante el uso de materiales de partida quirales o mediante el empleo de técnicas de resolución salina. Además, algunos de los Compuestos de Sililo Tricíclicos Fusionados pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran parte de esta invención. Los enantiómeros pueden también separarse directamente usando técnicas de cromatografía quiral.

También es posible que los Compuestos de Sililo Tricíclicos Fusionados puedan existir en diferentes formas tautoméricas, y todas tales formas entran dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, todas las formas ceto–enol e imina–enamina de los compuestos se incluyen en la invención.

Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los presentes compuestos (incluyendo aquellos de las sales, solvatos, hidratos, ésteres y profármacos de los compuestos además de las sales, solvatos ésteres de los profármacos), tales como los que pueden existir debido a los carbonos asimétricos en diversos sustituyentes, incluyendo formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), formas rotaméricas, atropisómeros y formas diastereoméricas, se incluyen dentro del alcance de esta invención. Si un Compuesto de Sililo Tricíclico Fusionado

incorpora un doble enlace o un anillo fusionado, las formas tanto cis– como trans–, así como las mezclas, se encuentran dentro del alcance de la invención.

Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden estar, por ejemplo, sustancialmente libres de otros isómeros, o pueden estar mezclados, por ejemplo, en forma de racematos o con todos los demás estereoisómeros, u otros estereoisómeros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración S o R como se ha definido por la *IUPAC* 1974 Recommendations. El uso de los términos "sal", "solvato", "éster", "profármaco" y similares, pretende aplicarse igualmente a la sal, solvato, éster y profármaco de enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, isómeros posicionales, racematos o profármacos de los compuesto de la invención.

En los Compuestos de Fórmula (I), los átomos pueden mostrar sus abundancias isotópicas naturales, o uno o más de los átomos pueden enriquecerse artificialmente en un isótopo particular que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o del número másico predominantemente encontrado en la naturaleza. La presente invención supone incluir todas las variaciones isotópicas adecuadas de los compuestos de la Fórmula I genérica. Por ejemplo, formas isotópicas diferentes de hidrógeno (H) incluyen protio (^{1}H) y deuterio (^{2}H). El protio es el isótopo de hidrógeno predominante encontrado en la naturaleza. El enriquecimiento por deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas, tales como una vida media *in vivo* incrementada o requerimientos de dosificación reducida, o puede proporcionar un compuesto útil como un patrón para la caracterización de muestras biológicas. Los Compuesto de Fórmula (I) enriquecidos isotópicamente pueden prepararse sin experimentación excesiva mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica o

mediante procesos análogos a aquellos descritos en los Esquemas y Ejemplos de este documento usando reactivos enriquecidos isotópicamente apropiados y/o intermedios. En una realización, un Compuesto de Fórmula (I) tiene uno o más de sus átomos de hidrógeno reemplazados con deuterio.

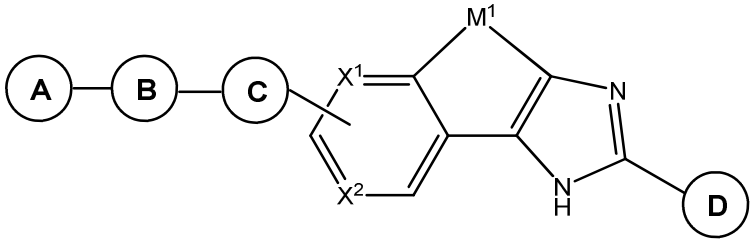
Las formas polimórficas de los Compuestos de Sililo Tricíclicos Fusionados, y de las sales, solvatos, hidratos, ésteres y profármacos del Compuestos de Sililo Tricíclicos Fusionados, pretenden incluirse en la presente invención.

Las siguientes abreviaturas se usan a continuación y tienen los siguientes significados: Ac es acilo; AcOH es ácido acético; BF_3•OEt_2 es eterato de trifluoruro de boro; BOC o Boc es terc–butiloxicarbonilo; Boc_2O es anhídrido de Boc; Boc–Pro–OH es prolina protegida de Boc; L–Boc–Val–OH es L–valina protegida de Boc; n–BuLi es n–butil litio; dba es dibencilidenoacetona; DCM es diclorometano; DIPEA es diisopropiletilamina; DME es dimetoxietano; DMF es N,N–dimetilformamida; dppf es difenilfosfinoferroceno; DMSO es dimetilsulfóxido; EtOAc es acetato de etilo; Et_2O es éter dietílico; Et_3N es trietilamina; HATU es hexafluorofosfato de O–(7–azabenzotriazol–1–il)–N,N,N',N'–tetrametiluronio; $Hg(OAc)_2$ es acetato de mercurio; HPLC es cromatografía de líquidos de alto rendimiento; HRMS es espectrometría de masas de alta resolución; KOAc es acetato potásico; el reactivo de Lawesson es 2,4–Bis(4–metoxifenil)–1,3–ditiadifosfetano–2,4–disulfuro; LCMS es cromatografía de líquidos /espectrometría de masas; LRMS es espectrometría de masas de baja resolución; mCPBA es ácido m–cloroperbenzoico; MeOH es metanol; MTBE es terc–butilmetil éter; NBS es N–bromosuccinimida; NH_4OAc es acetato amónico; $Pd(PPh_3)_4$ es tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0); $PdCl_2(dppf)_2$ es [1,1'–Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II); $PdCl_2(dppf)_2$•CH_2Cl_2 es [1,1'–Bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloro paladio (II) complejo con diclorometano; $pinacol_2B_2$ es bis(pinacolato)diboro; PPTS es sulfonato de piridinio p–tolueno;

RPLC es cromatografía líquida en fase inversa; SEM–Cl es cloruro de 2–(trimetilsilil)etoximetilo; TBAF es fluoruro de tetrabutilamonio; TBAI es yoduro de tetrabutilamonio; TBDMSCl es cloruro de terc–butildimetilsililo; TFA es ácido trifluoroacético; THF es tetrahidrofurano; TLC es cromatografía de capa fina; XPhos es 2–diciclohexilfosfino–2',4',6'–triisopropilbifenilo; y Z–Pro–OH es N–Benciloxicarbonil–L–prolina.

Los Compuestos de Fórmula (I)

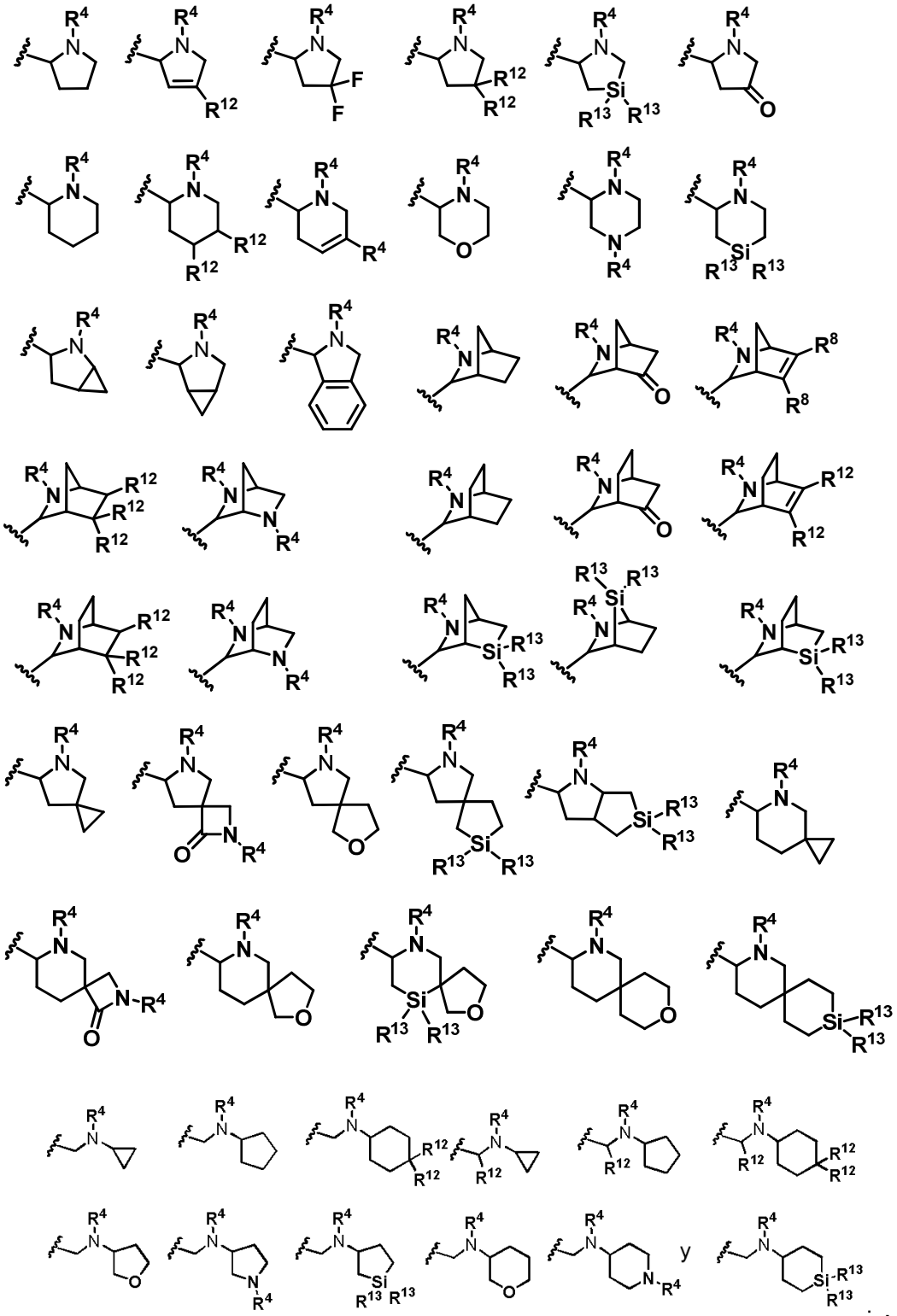
La presente invención proporciona Compuestos de Sililo Tricíclicos Fusionados de Fórmula (I):



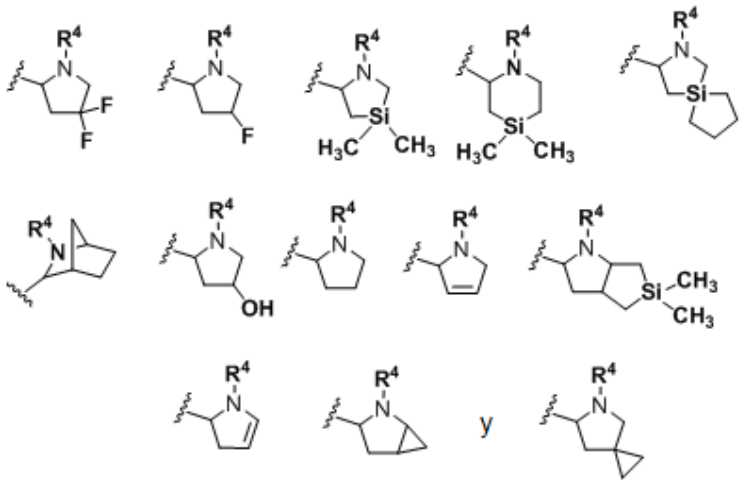
(I)

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que A, B, C, D, M^1, X^1 y X^2 se definen previamente para los Compuestos de Fórmula (I).

En una realización, para los Compuestos de Fórmula (I), A se selecciona entre:



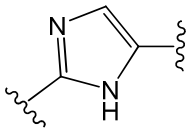
En otra realización, para los Compuestos de Fórmula (I), A se selecciona entre:



.

En una realización, para los Compuestos de Fórmula (I), B es un heteroarileno monocíclico de 5 miembros.

En otra realización, para los Compuestos de Fórmula (I), B es:



.

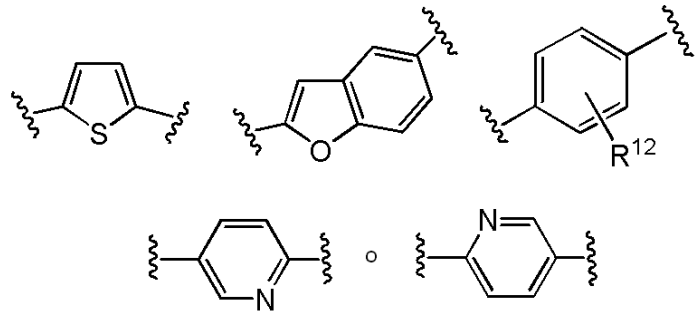
En otra realización, para los Compuestos de Fórmula (I), C es un heteroarileno monocíclico.

Aún en otra realización, para los Compuestos de Fórmula (I), C es un heteroarileno monocíclico de 6 miembros.

En otra realización, para los Compuestos de Fórmula (I), C es un heteroarileno monocíclico de 5 miembros.

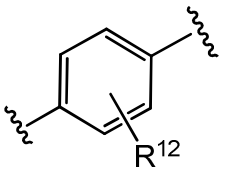
En otra realización, para los Compuestos de Fórmula (I), C es un heteroarileno bicíclico.

En otra realización más, para los Compuestos de Fórmula (I), C es



, en donde R^{12} es un sustituyente de anillo simple seleccionado entre halo, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, –O–(alquilo C_1–C_6), –O–(hidroxialquilo C_1–C_6) y –O–(alquileno C_1–C_6)–OC(O)–(alquilo C_1–C_6).

En una realización más, para los Compuestos de Fórmula (I), C es:

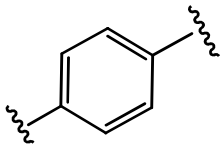


,

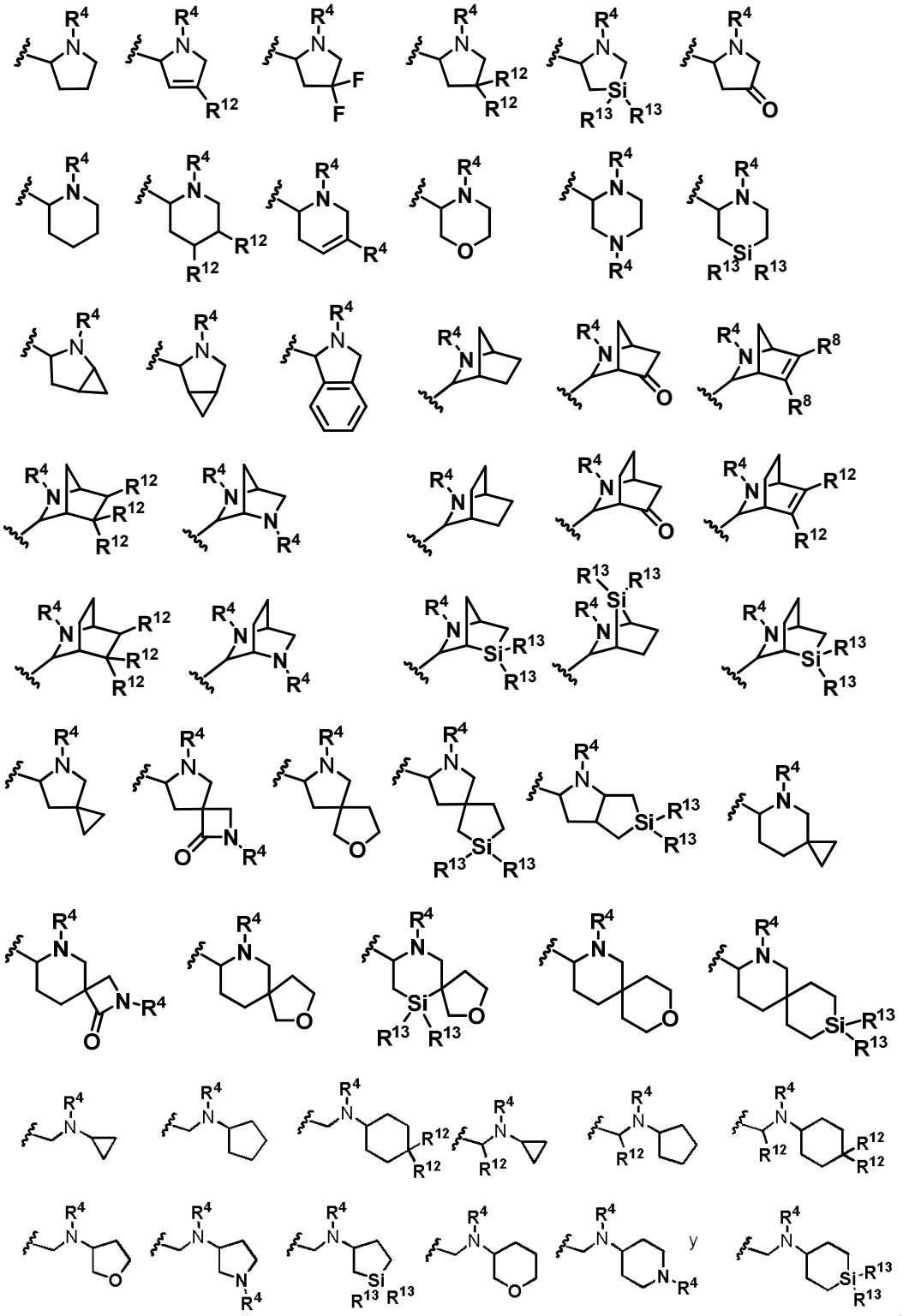
en donde R^{12} es un sustituyente de anillo seleccionado entre F, $–OCH_3$, piridilo,

$–OCH_2CH_2OH$, $–OCH_2CH_2OC(O)CH_3$, ciclopropilo y tiofenilo.

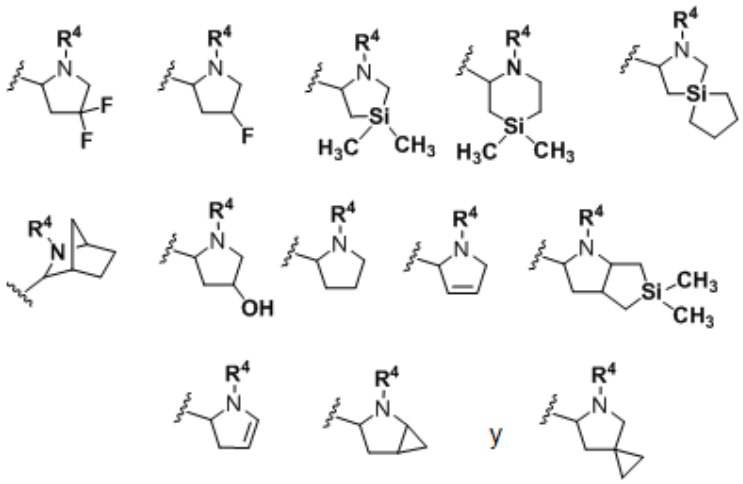
En otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (I), C es:



En una realización, para los Compuestos de Fórmula (I), D se selecciona entre:

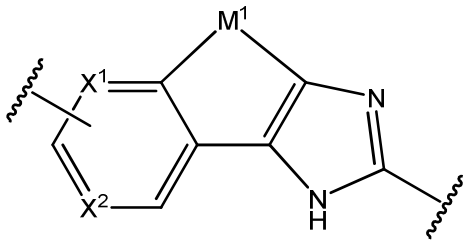


En otra realización, para los Compuestos de Fórmula (I), D se selecciona entre:

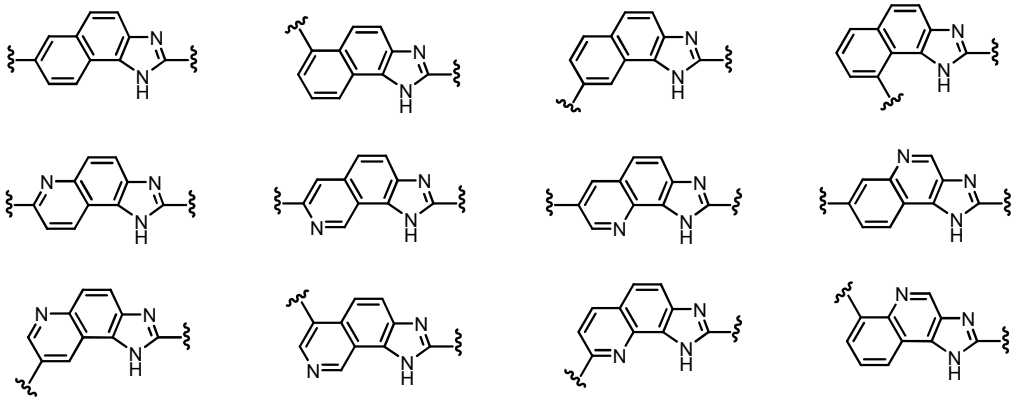


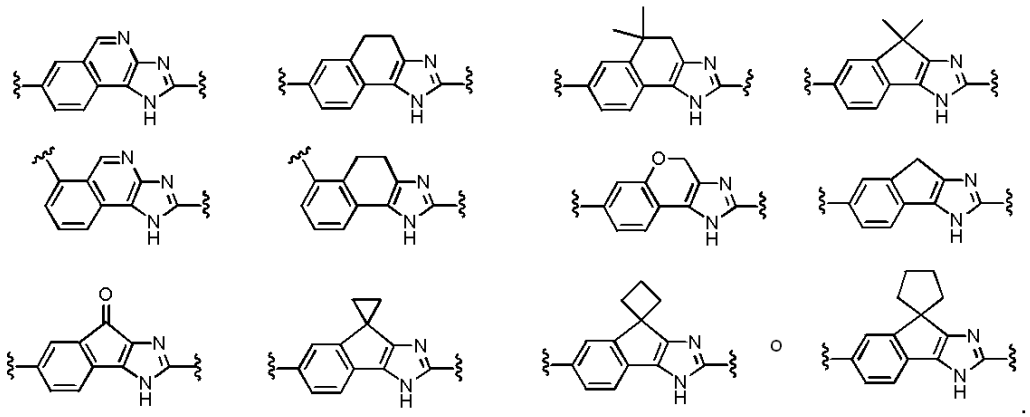
.

En una realización, para los Compuestos de Fórmula (I), el grupo:

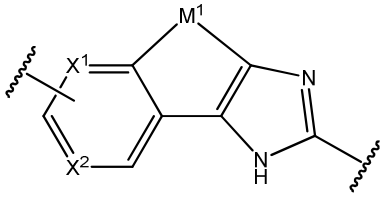


tiene la estructura:

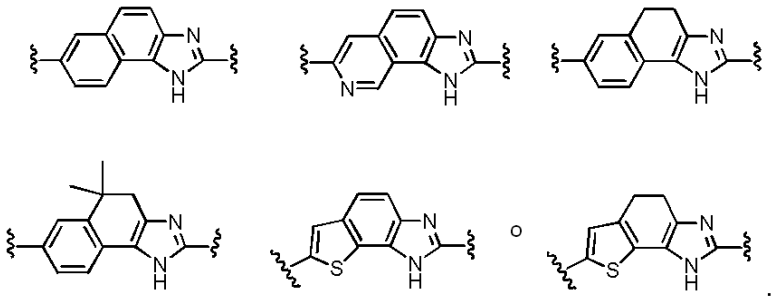




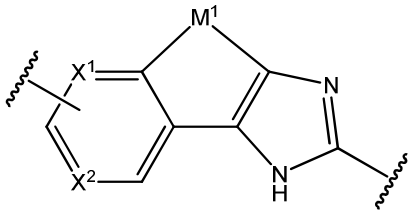
En otra realización, para los Compuestos de Fórmula (I), el grupo:



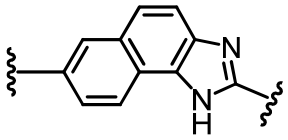
tiene la estructura:



En otra realización, para los Compuestos de Fórmula (I), el grupo:

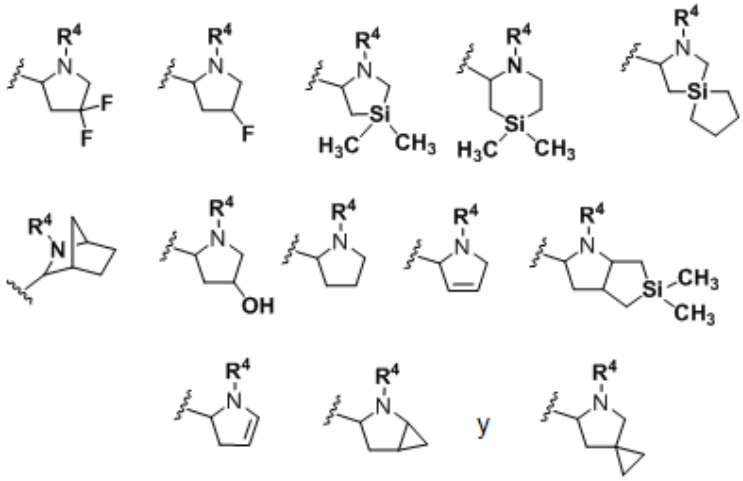


tiene la estructura:



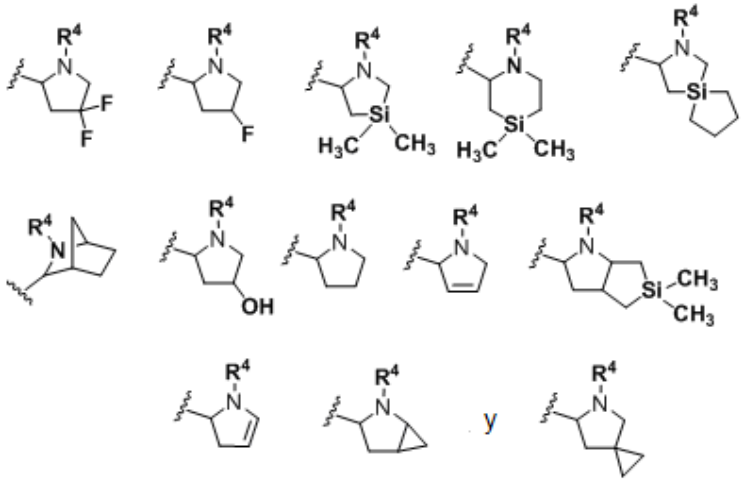
.

En una realización, para los Compuestos de Fórmula (I), A y D se seleccionan cada uno independientemente entre:

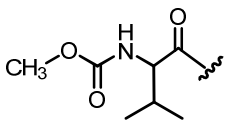


.

En una realización más, para los Compuestos de Fórmula (I), A y D se seleccionan cada uno entre:

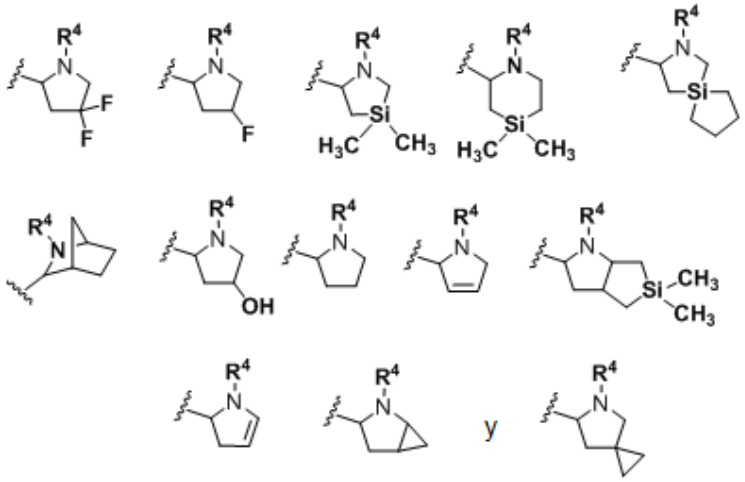


y cada aparición de R^4 es



.

En una realización, para los Compuestos de Fórmula (I), A y D se seleccionan independientemente entre:

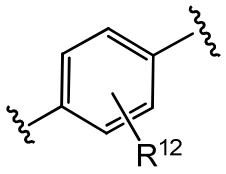


y

;

B es un heteroarileno monocíclico de 5 miembros;

C es:

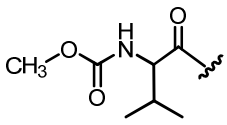


;

en donde R^{12} es un sustituyente de anillo opcional seleccionado de F, $–OCH_3$, piridilo,

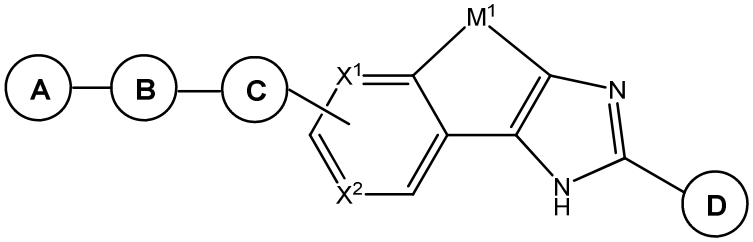
$–OCH_2CH_2OH$, $–OCH_2CH_2OC(O)CH_3$, ciclopropilo y tiofenilo; y

cada aparición de R^4 es



.

En una realización, los Compuestos de la Fórmula (I) tienen la fórmula (Ia):



(Ia)

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

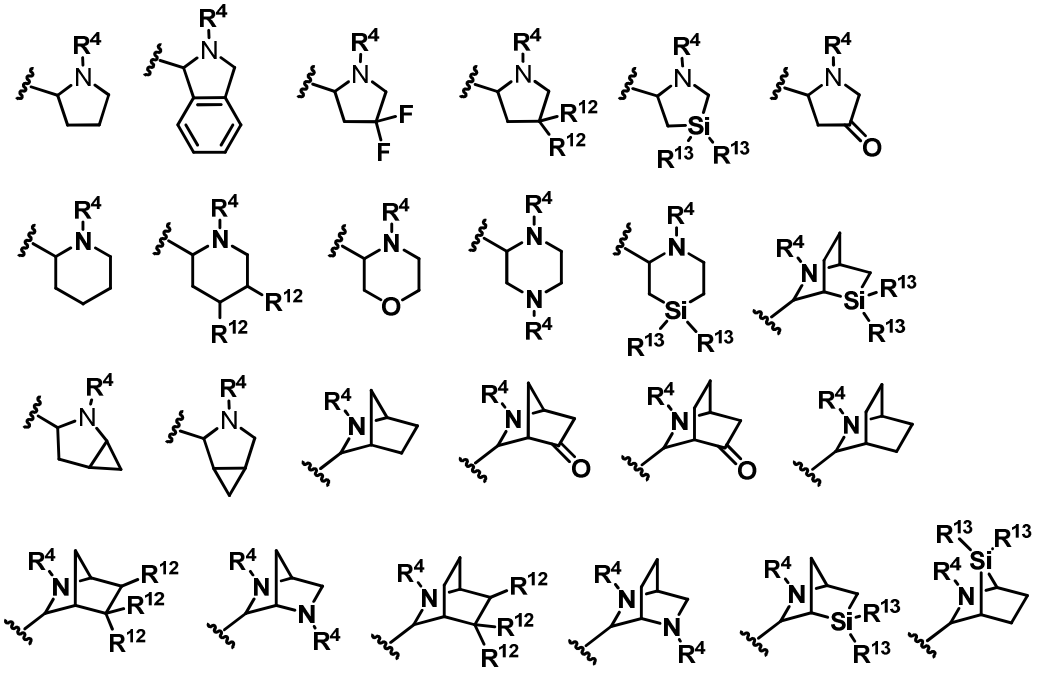
A es –alquileno–N(R^7)(R^{11}), –alquileno–N(R^{16})(R^{11}), heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros, heterocicloalquilo bicíclico de 7 a 11 miembros o R^{15}, en donde dicho grupo heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros, dicho grupo heterocicloalquilo bicíclico de 7 a 11 miembros o dicho grupo R^{15} puede ser opcionalmente fusionado a un grupo cicloalquilo de 3 a 7 miembros, un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros o un grupo arilo; y en donde dicho grupo heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros, dicho grupo heterocicloalquilo bicíclico de 7 a 11 miembros o grupo R^{15} pueden estar opcional e independientemente sustituidos en uno o más atómos de nitrógeno del anillo con R^4, y en uno o más átomos de carbono del anillo con R^{12}, de forma tal que dos grupos R^{12} en el mismo átomo de carbono del anillo, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden unirse para formar un grupo cicloalquilo espirocíclico de 3 a 7 miembros o un grupo heterocicloalquilo espirocíclico de 4 a 7 miembros;

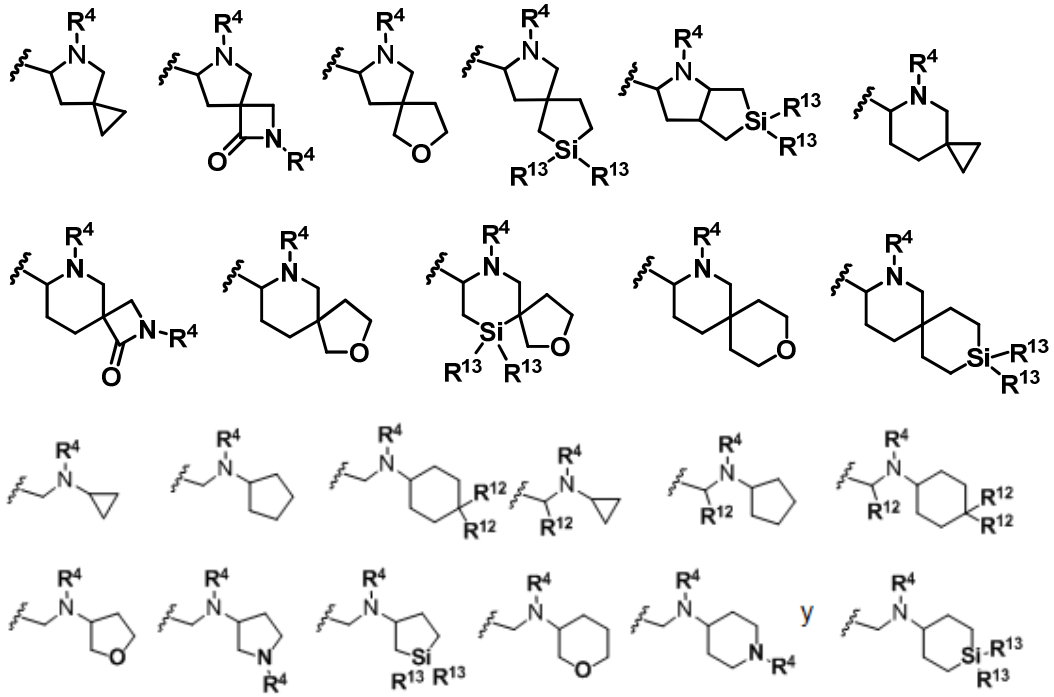
D es –alquileno–N(R^7)(R^{11}), –alquileno–N(R^{16})(R^{11}), heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros, hetrocicloalquilo bicíclico de 7 a 11 miembros o R^{15}, en donde dicho grupo heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros, dicho grupo heterocicloalquilo bicíclico de 7 a 11 miembros o dicho grupo R^{15} pueden estar opcionalmente fusionados a un grupo cicloalquilo de 3 a 7 miembros, un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros o un grupo arilo; y en donde dicho grupo heterocicloalquilo monocíclicon de 4 a 7 miembros, dicho

grupo heterocicloalquilo bicíclico de 7 a 11 miembros o grupo R^{15} pueden estar opcional e independientemente sustituidos en uno o más átomos de nitrógeno del anillo con R^4, y en uno o más átomos de carbono del anillo con R^{12}, de forma tal que dos grupos R^{12} en el mismo átomo de carbono del anillo, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden unirse para forma un grupo cicloalquilo espirocíclico de 3 a 7 miembros o un grupo heerocicloalquilo espirocíclico de 4 a 7 miembros; y

C, M^1, X^1 y X^2 son como se definió anteriormente para los Compuestos de la Fórmula (I).

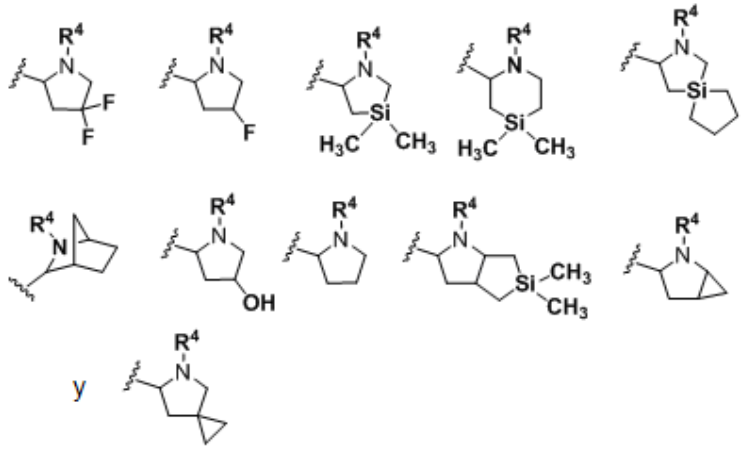
En una realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ia), A se selecciona de:





.

En otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ia), A se selecciona de:



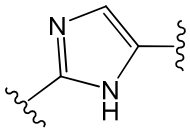
.

En una realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ia), B es un grupo heteroarileno monocíclico de 5 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno, en donde dicho grupo heteroarileno monocíclico de 5 miembros puede estar opcionalmente fusionado a un anillo benceno, piridina o pirimidina, y en

donde dicho grupo heteroarileno monocíclico de 5 miembros o su homólogo fusionado, pueden estar opcional e independientemente sustituidos en uno o más átomos de nitrógeno del anillo con R^6 y en uno o más átomos de carbono del anillo con R^{12}.

En una realización, para los compuestos de la Fórmula (Ia), B es un heteroarileno monocíclico de 5 miembros.

En otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ia), B es:



.

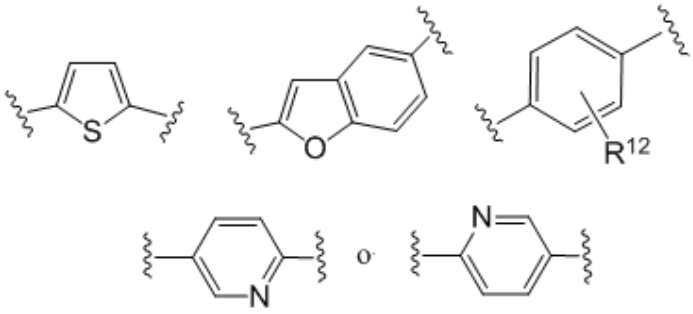
En otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ia), C es un heteroarileno monocíclico.

En incluso otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ia), C es un heteroarileno monocíclico de 6 miembros.

En otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ia), C es un heteroarileno monocíclico de 5 miembros.

En otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ia), C es un heteroarileno bicíclico.

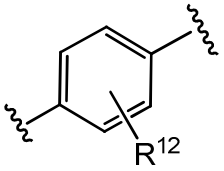
En incluso otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ia), C es:



, en donde R^{12} es un

sustituyente de anillo opcional seleccionado de halo, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, –O–(alquilo C_1–C_6), –O–(hidroxialquilo C_1–C_6) y –O–(alquileno C_1–C_6)–OC(O)–(alquilo C_1–C_6).

En otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ia), C es:

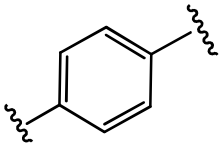


,

en donde R^{12} es un sustituyente de anillo opcional seleccionado de F, –OCH_3, piridilo,

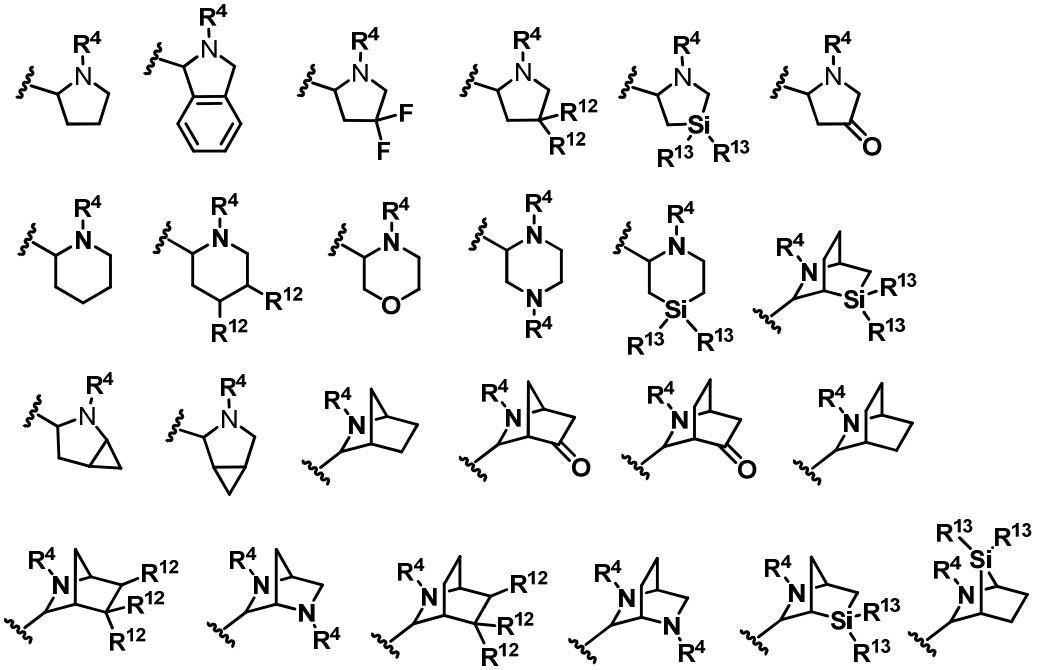
–OCH_2CH_2OH, –$OCH_2CH_2OC(O)CH_3$, ciclopropilo y tiofenilo.

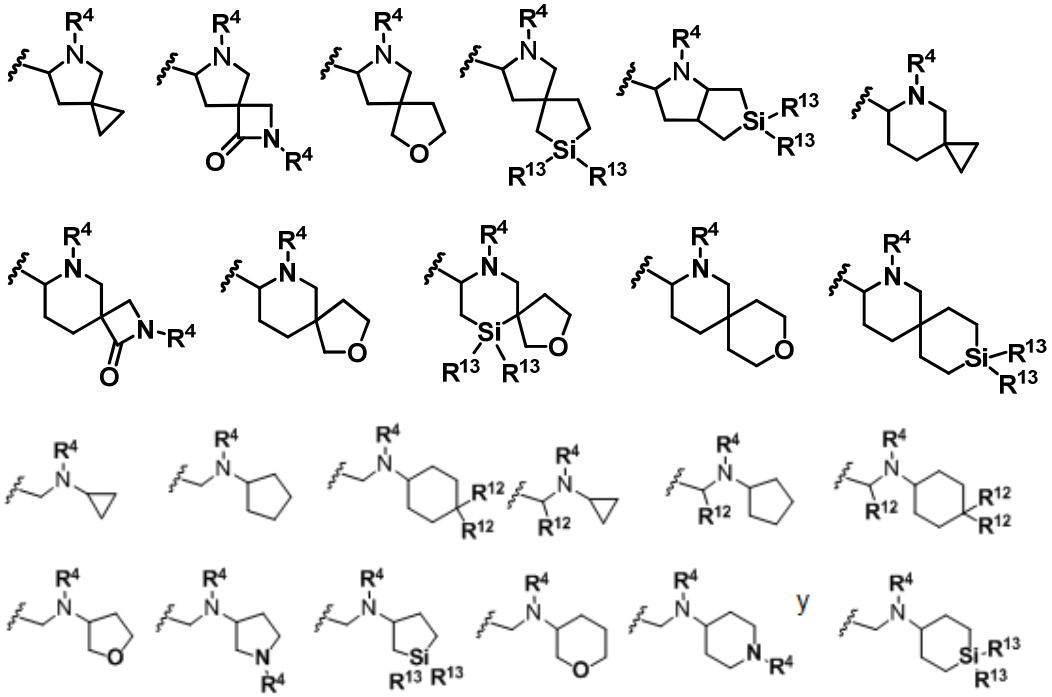
En otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ia), C es:



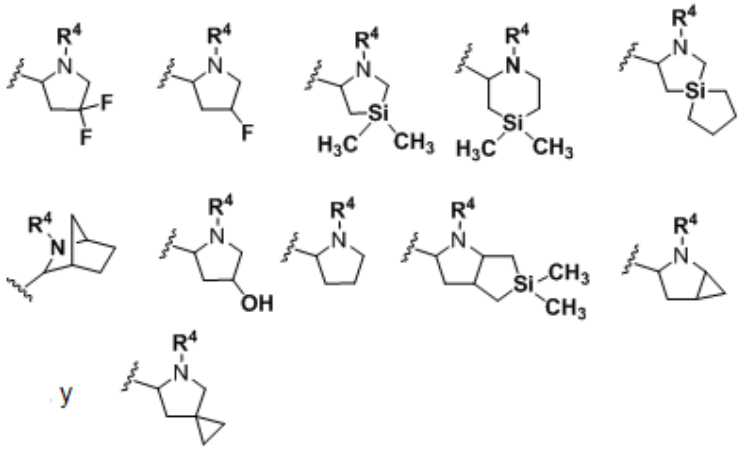
.

En una realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ia), D se selecciona de:

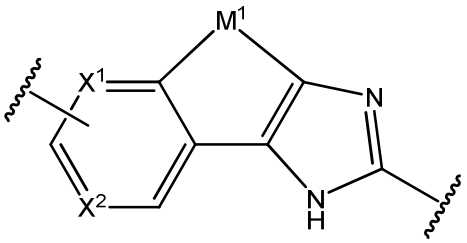




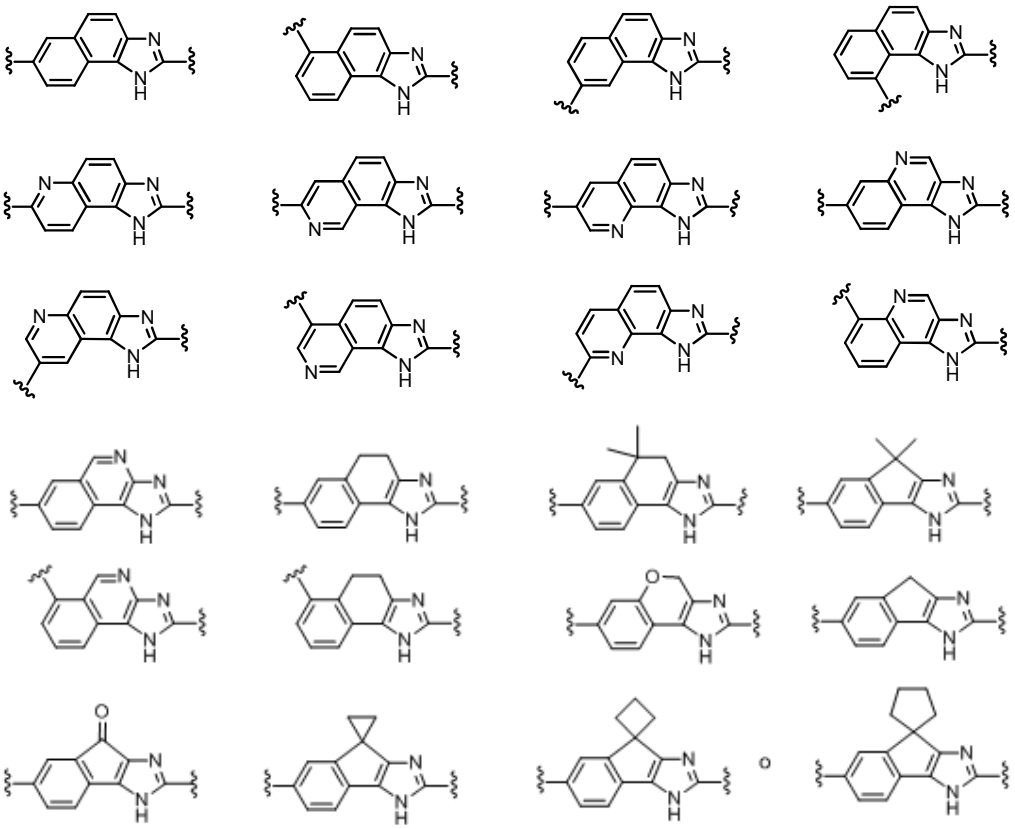
En otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ia), D se selecciona de:



En una realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ia), el grupo:

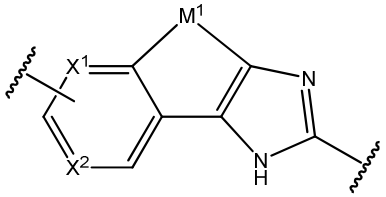


tiene la estructura:

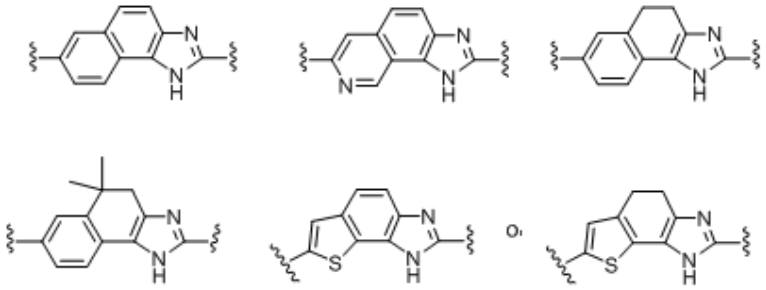


.

En otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ia), el grupo:

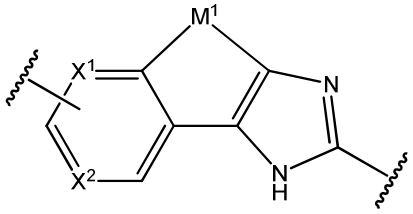


tiene la estructura:

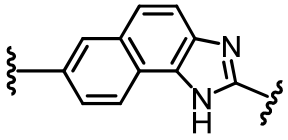


.

En otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ia), el grupo:

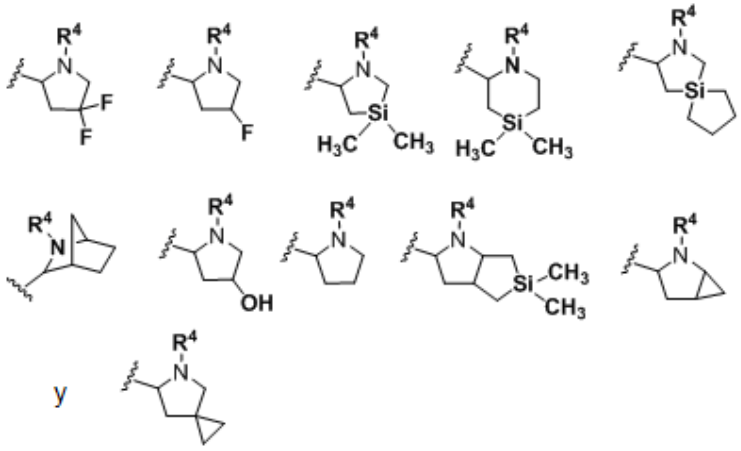


tiene la estructura:



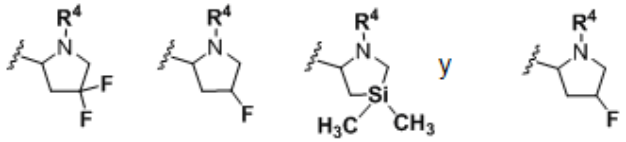
.

En una realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ia), A y D se seleccionan independientemente de:



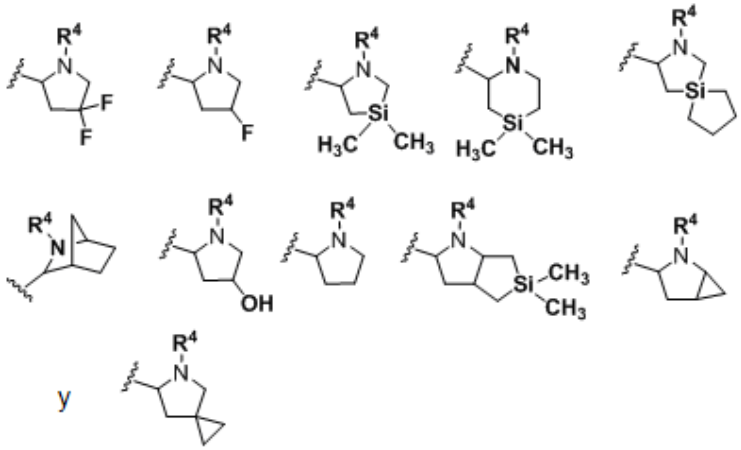
.

En otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ia), A y D cada uno se seleccionan independientemente de:



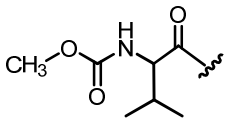
.

En otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ia), A y D cada uno se seleccionan de:



,

y cada aparición de R^4 es

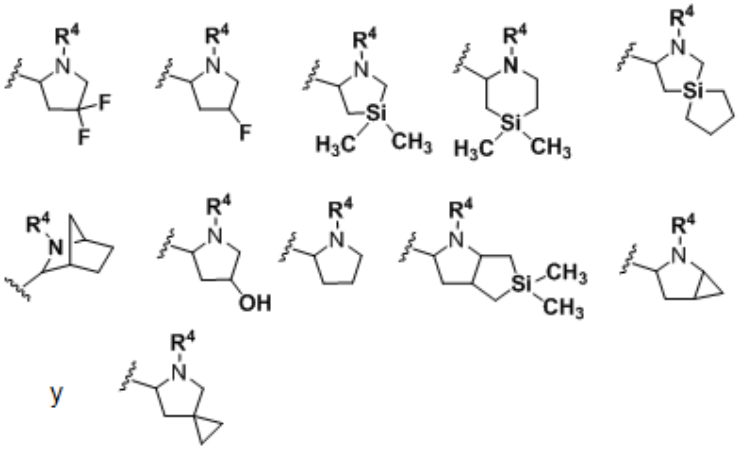


.

En una realización, para el Compuesto de la Fórmula (Ia), A y D son cada uno independientemente heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros, heterocicloalquilo bicíclico de 7 a 11 miembros o R^{15}, en donde dicho grupo heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros o dicho grupo R^{15} pueden estar opcionalmente fusionados a un grupo cicloalquilo de 3 a 7 miembros, un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros o un grupo arilo; y en donde dicho grupo heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros puede estar opcional e independientemente sustituido en uno o más átomos de nitrógeno del anillo con R^4, y en uno o más átomos de carbono de anillo con R^{12}, de forma tal que dos

grupos R^{12} en el mismo átomo de carbono del anillo, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, pueden unirse para formar un grupo cicloalquilo espirocíclico de 3 a 7 miembros, o un grupo heterocicloalquilo espirocíclico de 4 a 7 miembros; en donde al menos uno de A y D es R^{15}.

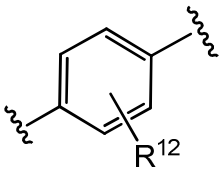
En otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ia), A y D cada uno independientemente se seleccionan de:



;

B es un heteroarileno monocíclico de 5 miembros;

C es:

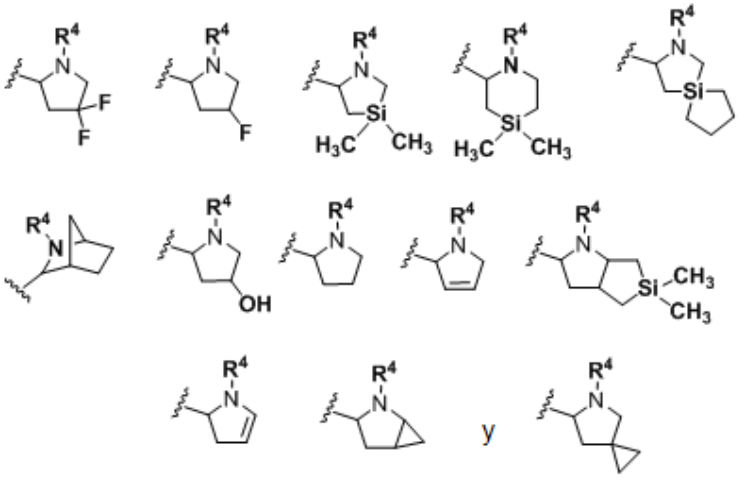


,

en donde R^{12} es un sustituyente de anillo opcional seleccionado de F, $–OCH_3$, piridilo,

$–OCH_2CH_2OH$, $–OCH_2CH_2OC(O)CH_3$, ciclopropilo y tiofenilo.

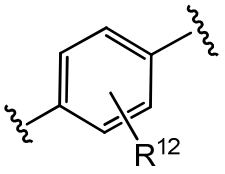
En una realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ia), A y D se seleccionan independientemente de:



;

B es un heteroarileno monocíclico de 5 miembros;

C es:

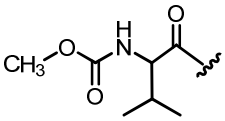


,

en donde R^{12} es un sustituyente de anillo opcional seleccionado de F, –OCH_3, piridilo,

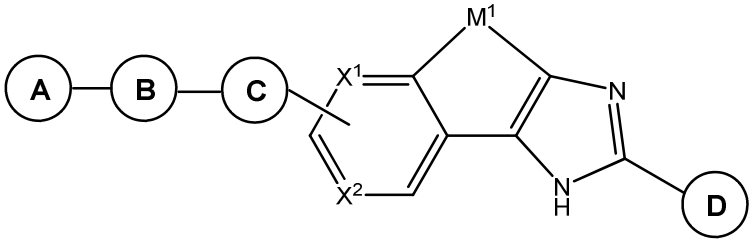
–OCH_2CH_2OH, –$OCH_2CH_2OC(O)CH_3$, ciclopropilo y tiofenilo; y

cada aparición de R^4 es



.

En otra realización, los Compuestos de la Fórmula (I) tienen la fórmula (Ib):



(Ib)

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

en donde A, C, D, M^1, X^1 y X^2 se definen anteriormente para los Compuestos de la Fórmula (Ia) y B es un grupo heteroarileno monocíclico de 5 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno, en donde dicho grupo heteroarileno monocíclico de 5 miembros puede estar opcionalmente fusionado a un anillo benceno, piridina o pirimidina, y en donde dicho grupo heteroarileno monocíclico de 5 miembros o su homólogo fusionado, puede estar opcional e independientemente sustituido en uno o más átomos de nitrógeno del anillo con R^6 y en uno o más átomos de carbono del anillo con R^{12}.

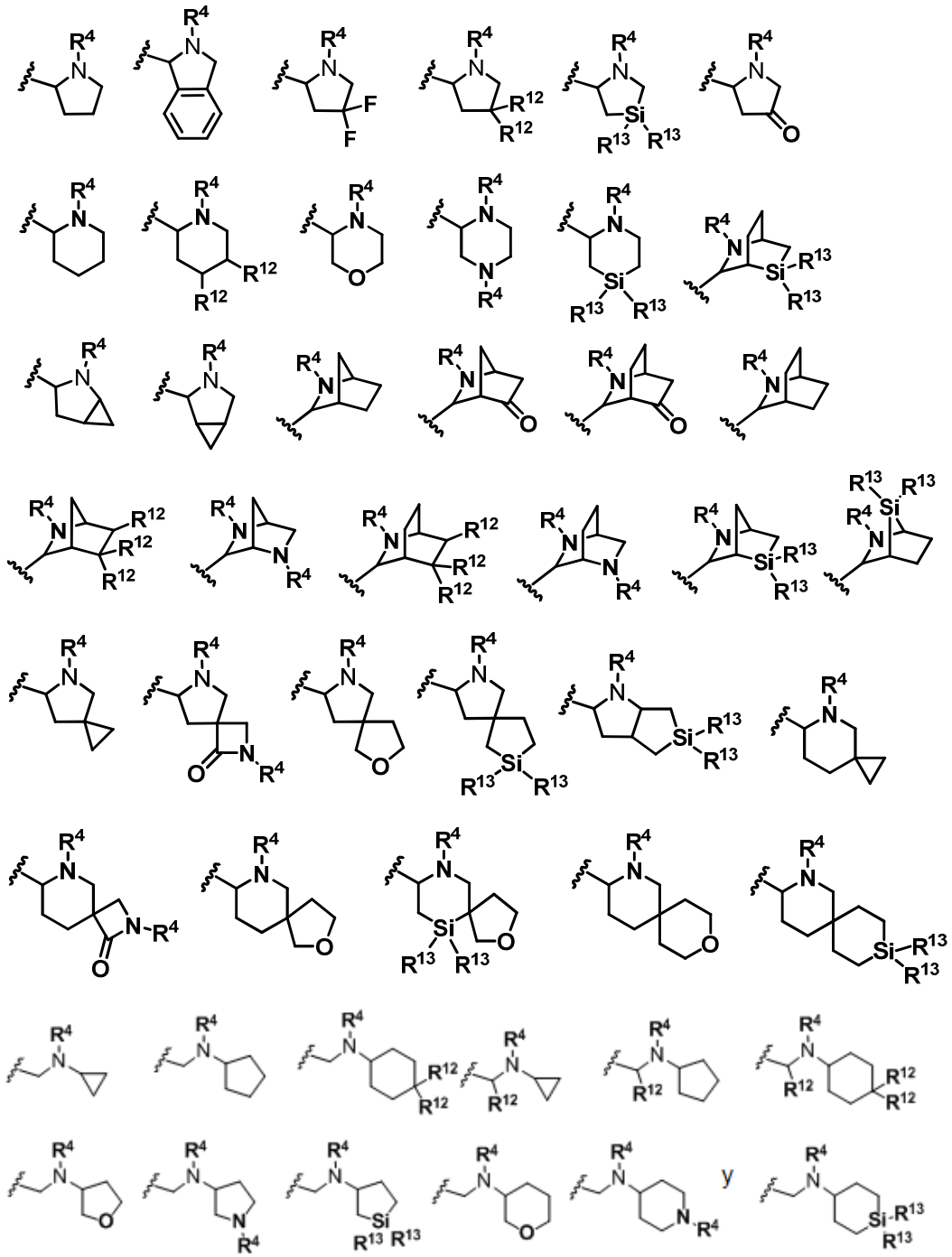
En una realización, para los compuestos de la Fórmula (Ib), A es –alquileno–$N(R^7)(R^{11})$.

En otra realización, para los compuestos de la Fórmula (Ib), A es –alquileno–$N(R^{16})(R^{11})$.

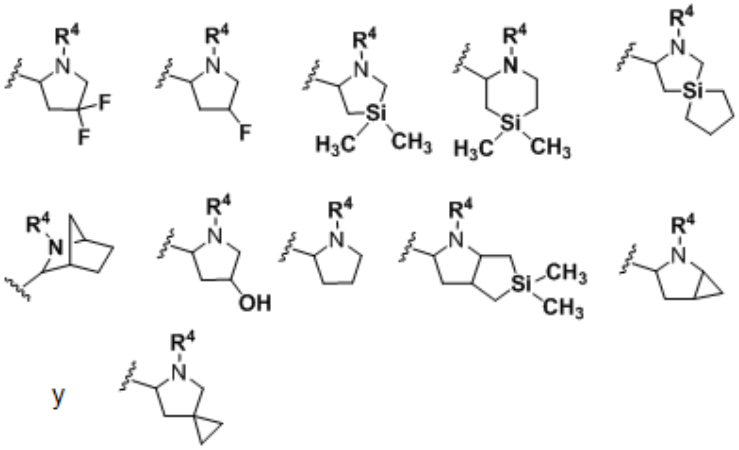
En otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ib), A es un heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros.

En incluso otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ib), A es R^{15}.

En otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ib), A se selecciona de:

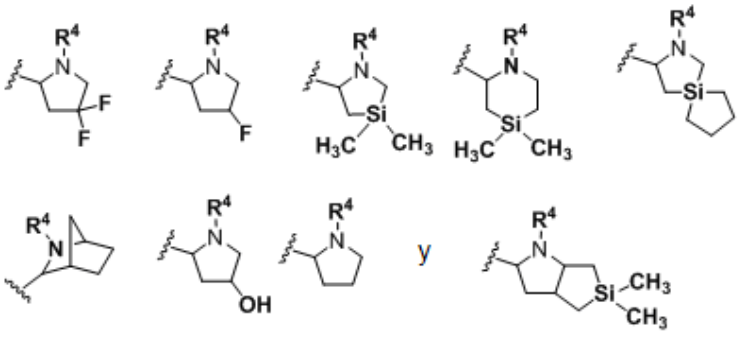


En otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ib), A se selecciona de:



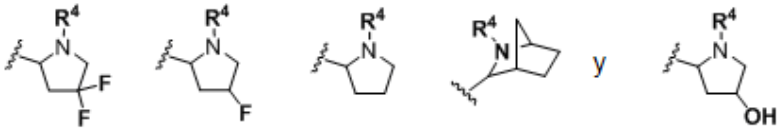
.

En otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ib), A se selecciona de:



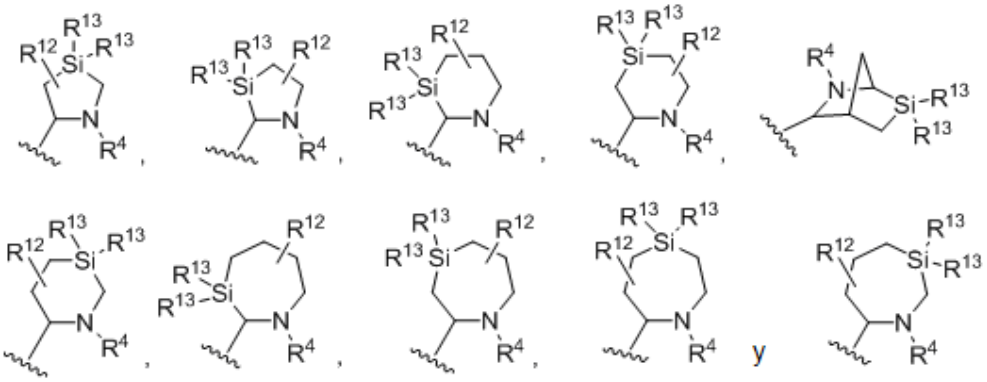
.

En incluso otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ib), A se selecciona de:



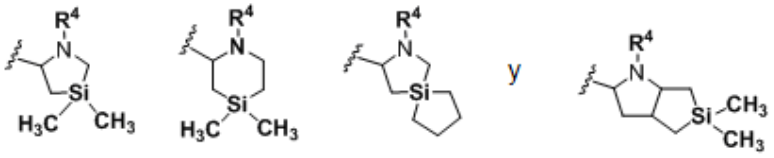
.

En otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ib), A se selecciona de:



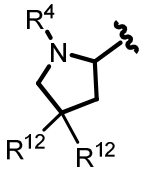
.

En incluso otra realización A se selecciona de:



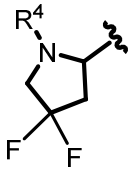
.

En otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ib), A es:



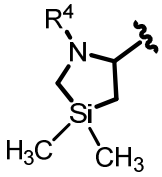
, en donde cada aparición de R^{12} es independientemente H o F.

En otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ib), A es:



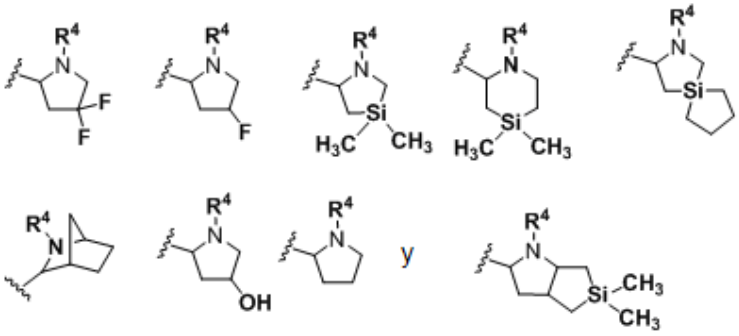
.

En otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ib), A es:

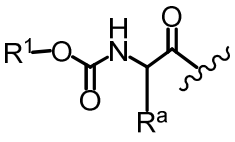


.

En otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ib), A se selecciona de:

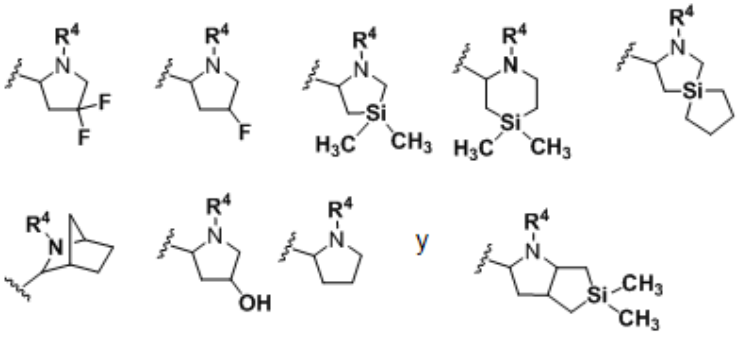


y R^4 es:

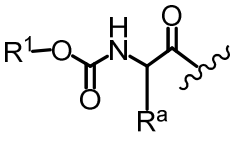


, en donde R^1 es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo o heteroarilo y R^a es alquilo, haloalquilo, sililalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 miembros o heteroarilo, arilo o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros.

En otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ib), A se selecciona de:



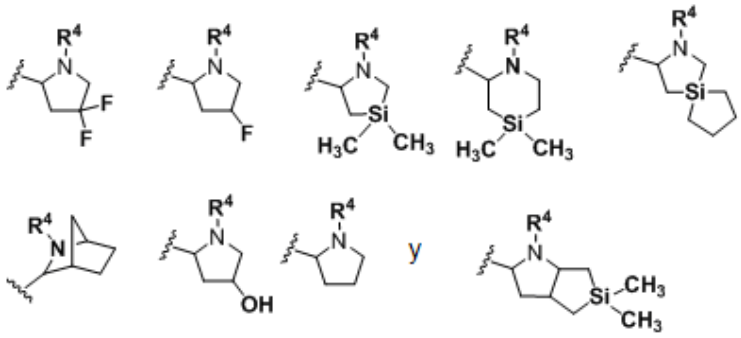
y R^4 es:



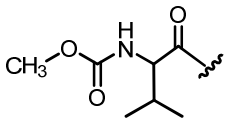
, en donde R^a es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, t–butilo,

ciclopropilo, $–CH_2CH_2Si(CH_3)_3$, $–CH_2CH_2CF_3$, piranilo, bencilo o fenilo, y R^1 es metilo, etilo o isopropilo.

En otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ib), A se selecciona de:

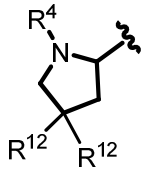


y R^4 es:



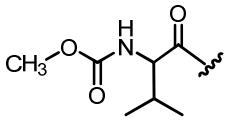
.

En incluso otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ib), A es:



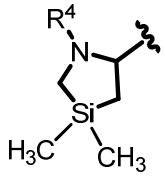
, en donde cada aparición de R^{12} es independientemente H o F;

y R^4 es

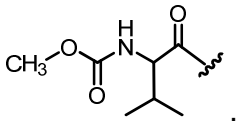


.

En incluso otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ib), A es:



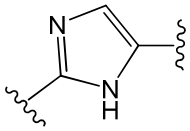
y R^4 es



En otra realización, para los compuestos de la Fórmula (Ib), A es –alquilen–N(alquil)–C(O)–CH(alquil)–NHC(O)O–alquilo, –alquilen–N(cicloalquil)–C(O)–CH(alquilo)–NHC(O)O–alquilo, –alquilen–N(cicloalquil)–C(O)–CH(cicloalquil)–NHC(O)O–alquilo, –alquilen–N(cicloalquil)–C(O)–CH(aril)–NHC(O)O–alquilo o –alquilen–N(cicloalquil)–C(O)–CH(heteroaril)–NHC(O)O–alquilo.

En una realización, para los compuestos de la Fórmula (Ib), B es un heteroarileno monocíclico de 5 miembros.

En otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ib), B es:



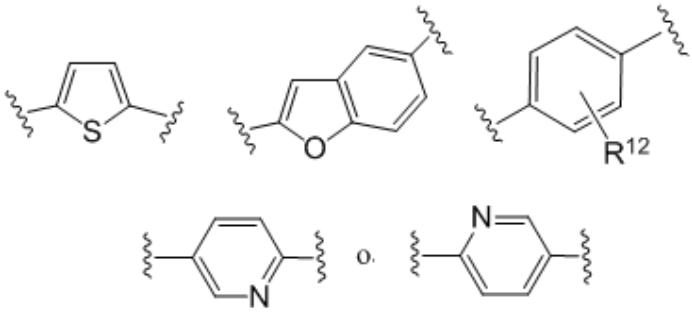
En otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ib), C es un heteroarileno monocíclico.

En incluso otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ib), C es un heteroarileno monocíclico de 6 miembros.

En otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ib), C es un heteroarileno monocíclico de 5 miembros.

En otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ib), C es un heteroarileno bicíclico.

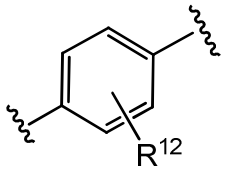
En incluso otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ib), C es:



, en donde R^{12} es un

sustituyente de anillo opcional seleccionado de halo, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, –O–(alquilo C_1–C_6), –O–(hidroxialquilo C_1–C_6) y –O–(alquileno C_1–C_6)–OC(O)–(alquilo C_1–C_6).

En otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ib), C es:

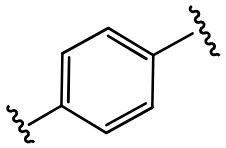


,

en donde R^{12} es un sustituyente de anillo opcional seleccionado de F, –OCH_3, piridilo,

–OCH_2CH_2OH, –$OCH_2CH_2OC(O)CH_3$, ciclopropilo y tiofenilo.

En otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ib), C es:



.

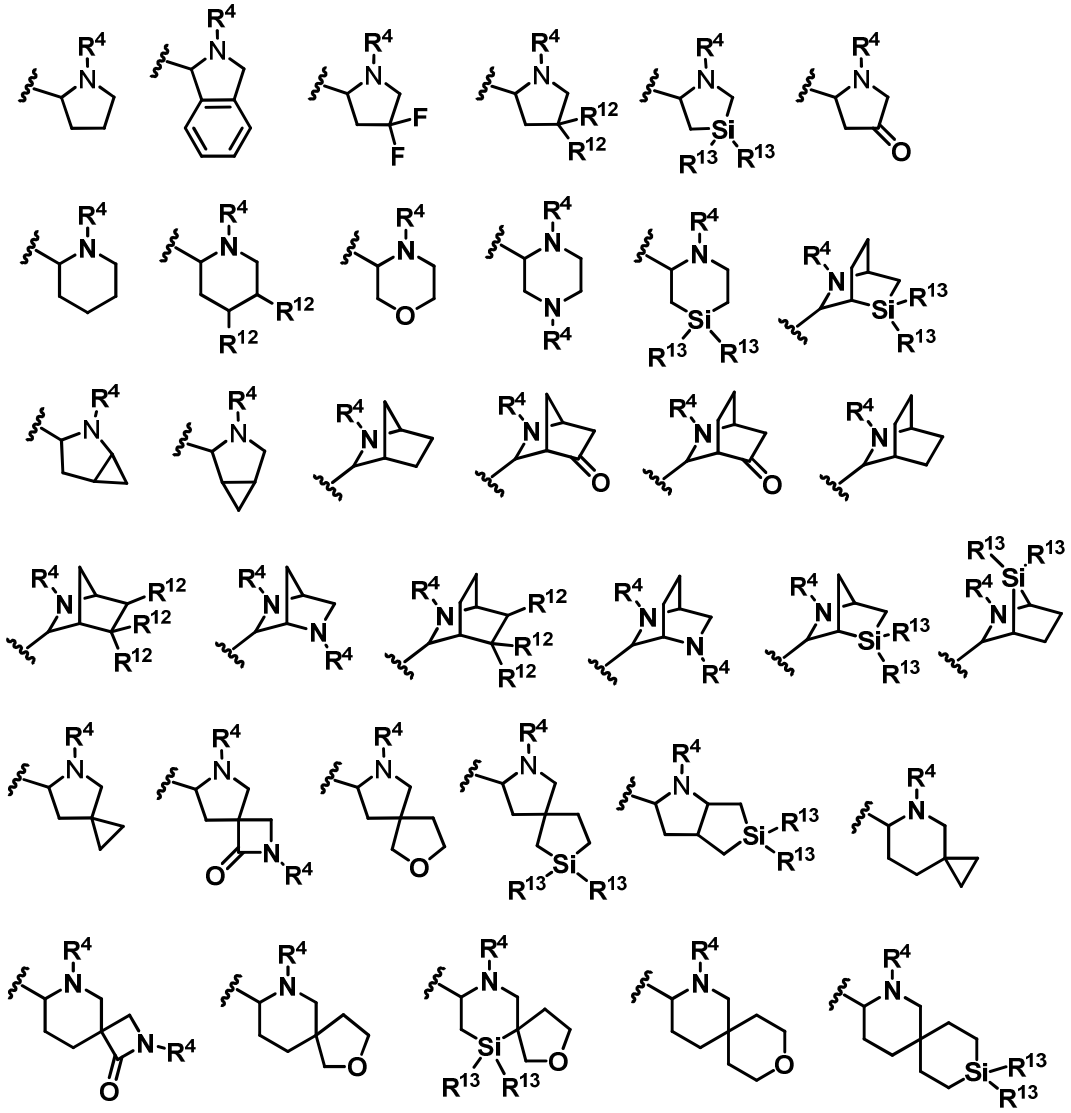
En una realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ib), D es –alquileno–$N(R^7)(R^{11})$.

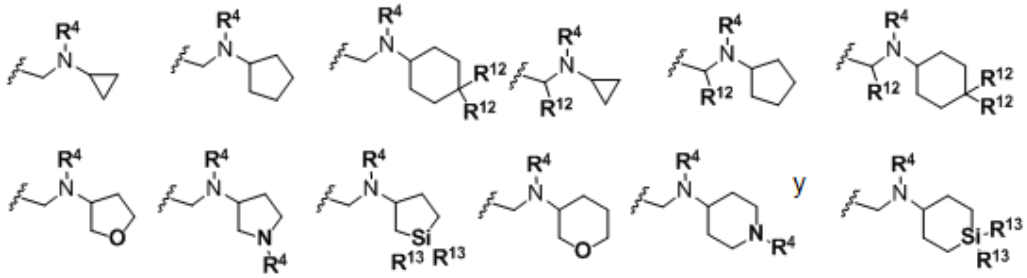
En otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ib), D es –alquileno–$N(R^{16})(R^{11})$.

En otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ib), D es un heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros.

En incluso otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ib), D es R^{15}.

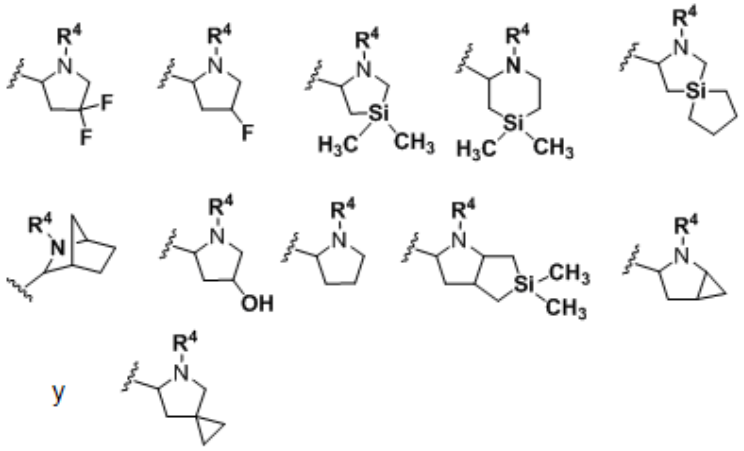
En otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ib), D se selecciona de:





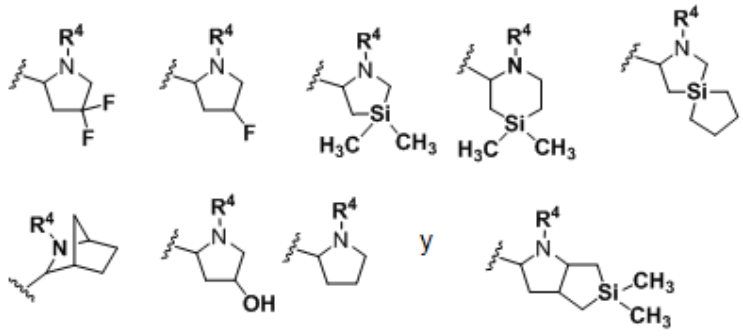
.

En otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ib), D se selecciona de:



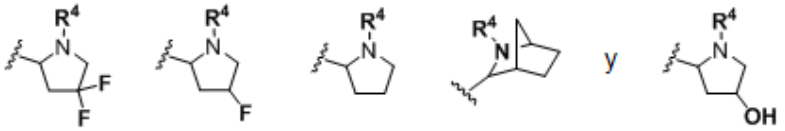
.

En otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ib), D se selecciona de:



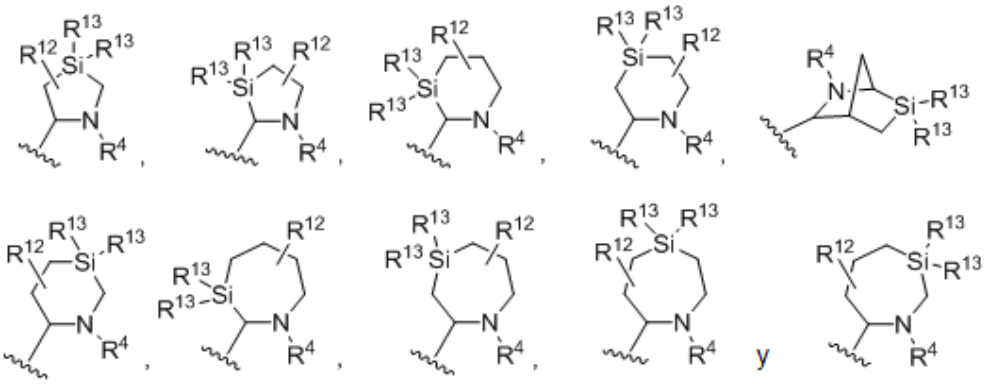
.

En incluso otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ib), D se selecciona de:



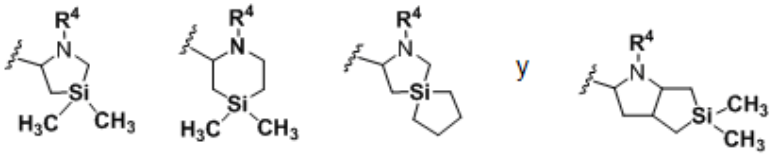
.

En otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ib), D se selecciona de:



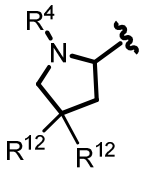
.

En incluso otra realización D se selecciona de:



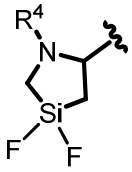
.

En otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ib), D es:



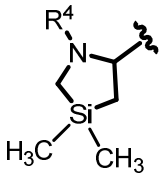
, en donde cada aparición de R^{12} es independientemente H o F.

En otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ib), D es:

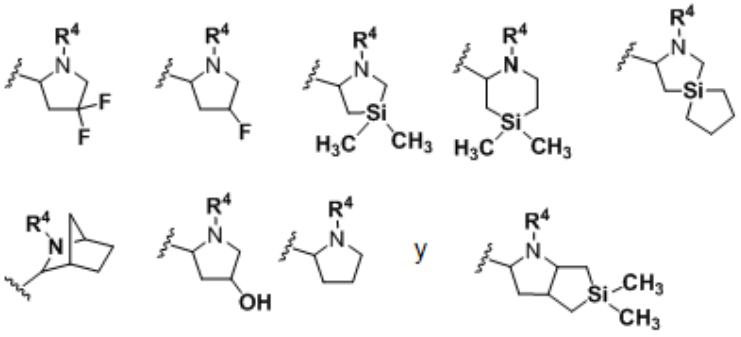


.

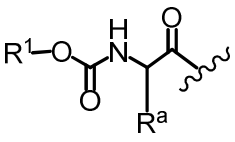
En otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ib), D es:



En otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ib), D se selecciona de:

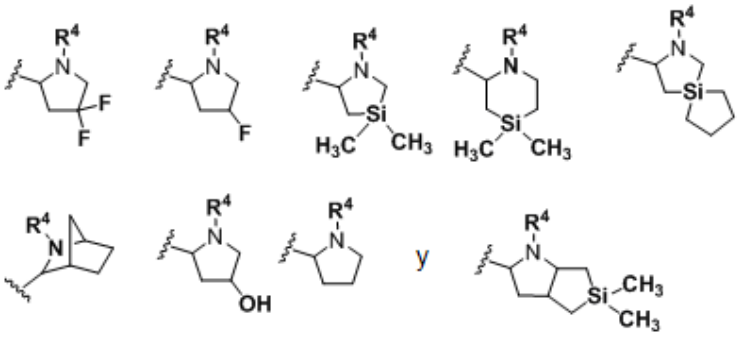


y R^4 es:

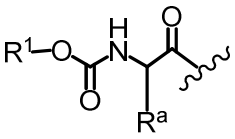


, en donde R^1 es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo o heteroarilo y R^a es alquilo, haloalquilo, sililalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 miembros o heteroarilo, arilo o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros.

En otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ib), D se selecciona de:

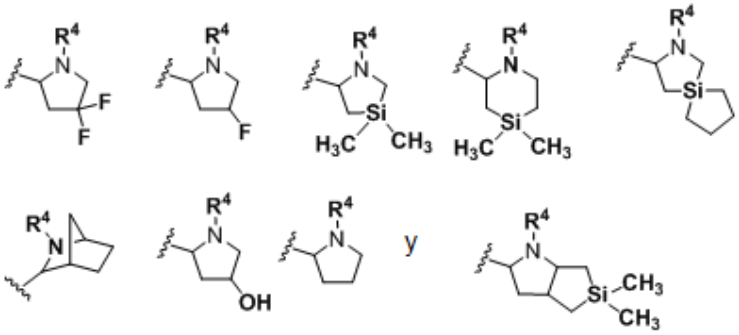


y R^4 es:

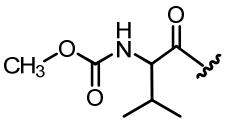


, en donde R^a es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, t–butilo, ciclopropilo, $–CH_2CH_2Si(CH_3)_3$, $–CH_2CH_2CF_3$, piranilo, bencilo o fenilo, y R^1 es metilo, etilo o isopropilo.

En otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ib), D se selecciona de:

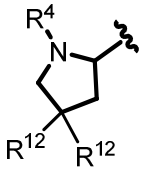


y R^4 es:



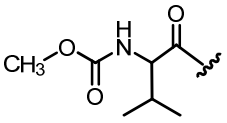
.

En incluso otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ib), D es:



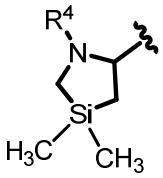
, en donde cada aparición de R^{12} es independientemente H o F;

y R^4 es

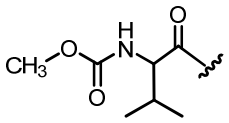


.

En incluso otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ib), D es:



y R^4 es



.

En otra realización, para los compuestos de la Fórmula (Ib), D es –alquilen–N(alquil)–C(O)–CH(alquil)–NHC(O)O–alquilo, –alquilen–N(cicloalquil)–C(O)–CH(alquilo)–NHC(O)O–alquilo, –alquilen–N(cicloalquil)–C(O)–CH(cicloalquil)–NHC(O)O–alquilo, –alquilen–N(cicloalquil)–C(O)–CH(aril)–NHC(O)O–alquilo o –alquilen–N(cicloalquil)–C(O)–CH(heteroaril)–NHC(O)O–alquilo.

En una realización, para los Compuestos de Fórmula (Ib), M^1 es un enlace.

En otra realización, para los Compuestos de Fórmula (Ib), M^1 es $–S(O)_2–$

En otra realización, para los Compuestos de Fórmula (Ib), M^1 es –O–.

Aún en otra realización, para los Compuestos de Fórmula (Ib), M^1 es $–C(R^7)_2–$.

En otra realización, para los Compuestos de Fórmula (Ib), M^1 es $–CH_2–$.

En otra realización, para los Compuestos de Fórmula (Ib), M^1 es $–N(R^6)–$.

En otra realización más, para los Compuestos de Fórmula (Ib), M^1 es un enlace.

En una realización más, para los Compuestos de Fórmula (Ib), M^1 es $–C(R^2)=C(R^2)–$.

En otra realización, para los Compuestos de Fórmula (Ib), M^1 es –CH=CH–.

En otra realización, para los Compuestos de Fórmula (Ib), M^1 es –CH=N–.

Aún en otra realización, para los Compuestos de Fórmula (Ib), M^1 es –N=CH–.

En otra realización, para los Compuestos de Fórmula (Ib), M^1 es –$C(R^7)_2$–O–.

En otra realización, para los Compuestos de Fórmula (Ib), M^1 es –O–$C(R^7)_2$–.

En otra realización más, para los Compuestos de Fórmula (Ib), M^1 es –$C(R^7)_2$–$N(R^6)$–.

En otra realización, para los Compuestos de Fórmula (Ib), M^1 es –$N(R^6)$–$C(R^7)_2$–.

En una realización, para los Compuestos de Fórmula (Ib), X^1 es =$C(R^5)$–.

En otra realización, para los Compuestos de Fórmula (Ib), X^1 es =N–.

En otra realización, para los Compuestos de Fórmula (Ib), X^1 es –CH–.

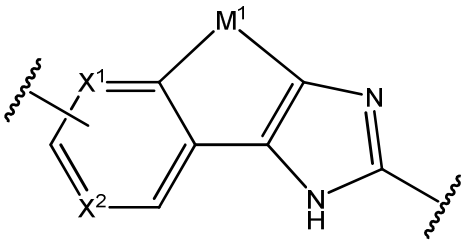
En una realización, para los Compuestos de Fórmula (Ib), X^2 es =$C(R^5)$–.

En otra realización, para los Compuestos de Fórmula (Ib), X^2 es =N–.

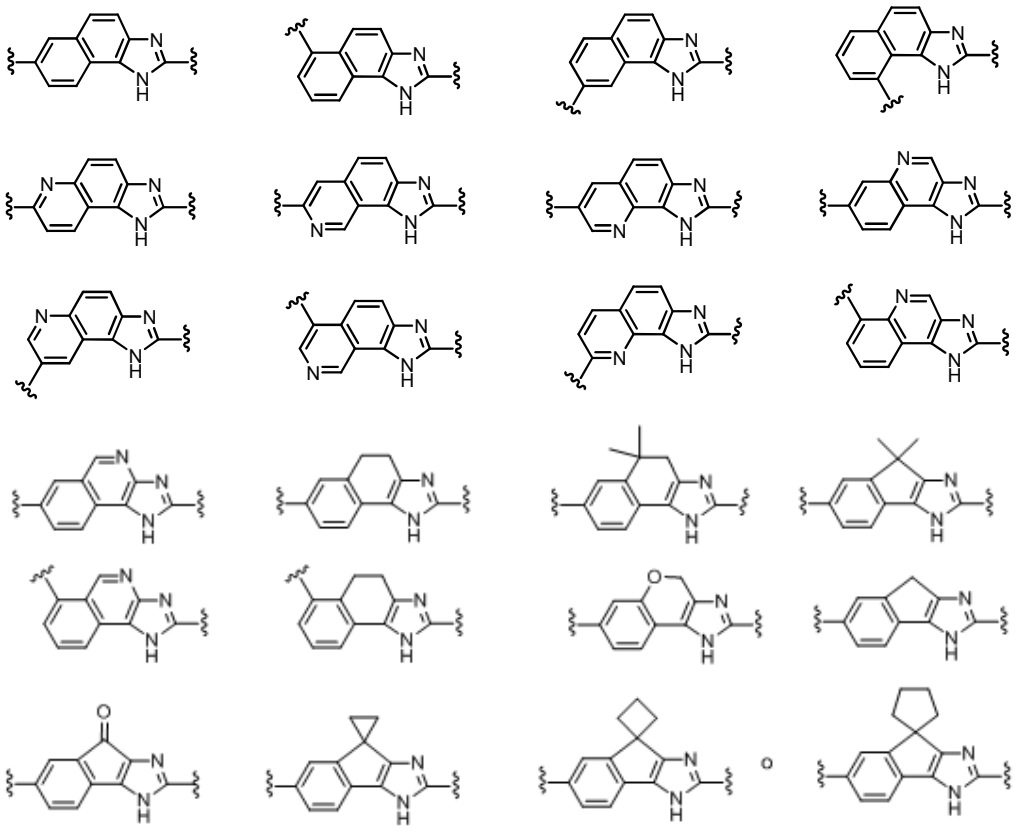
En otra realización, para los Compuestos de Fórmula (Ib), X^2 es –CH–.

En una realización, para los Compuestos de Fórmula (Ib), X^1 y X^2 son cada uno –CH–.

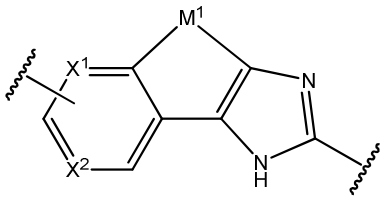
En una realización, los Compuestos de Fórmula (Ib), el grupo:



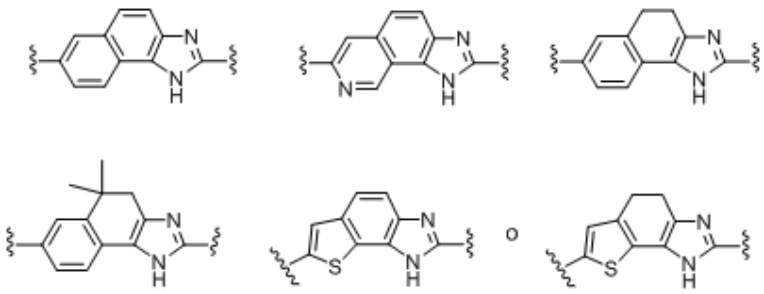
tiene la estructura:



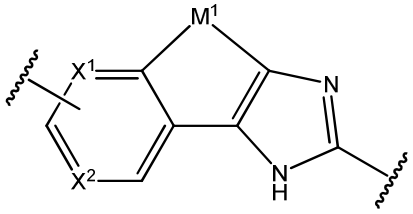
En otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ib), el grupo:



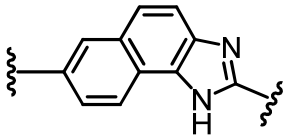
tiene la estructura:



En otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ib), el grupo:



tiene la estructura:

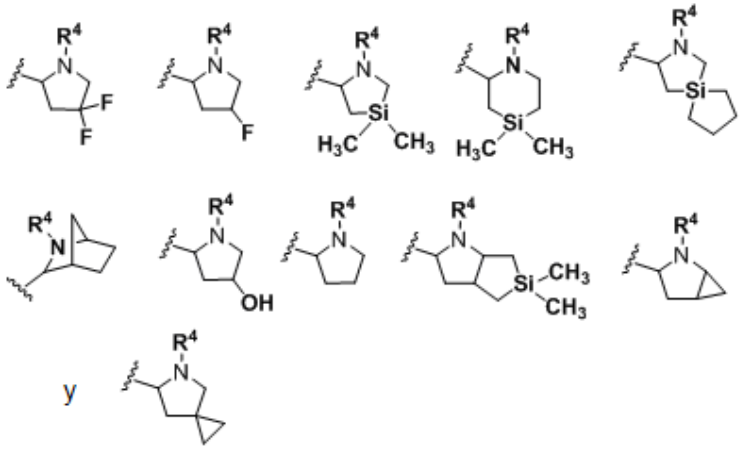


.

En una realización, para los compuestos de la Fórmula (Ib), uno, pero no ambos, de A y D es R^{15}.

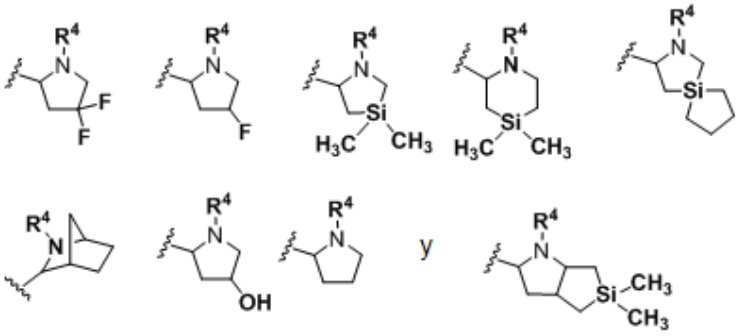
En otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ib), cada uno de A y D es R^{15}.

En otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ib), A y D cada uno independientemente se seleccionan de:



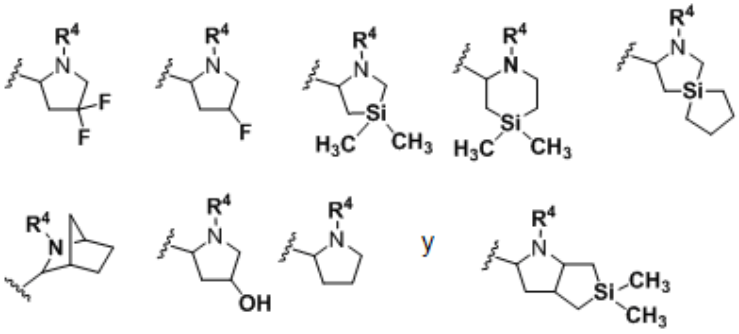
.

En otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ib), A y D cada uno independientemente se seleccionan de:



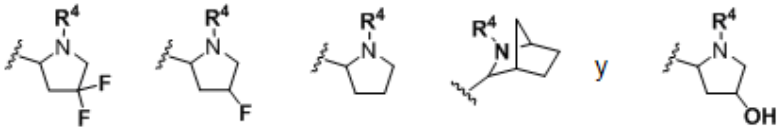
.

En incluso otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ib), uno de A y D es R^{15} y el otro se selecciona de:



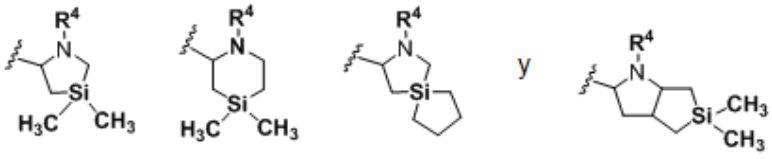
.

En otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ib), uno de A y D es R^{15} y el otro se selecciona de:



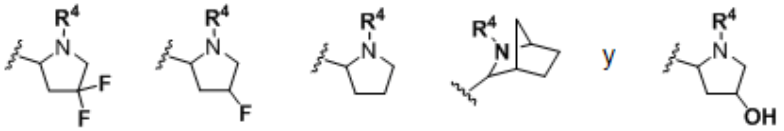
.

En incluso otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ib), uno de A y D se selecciona de:



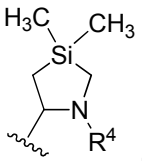
,

Y el otro de A y D se selecciona de:



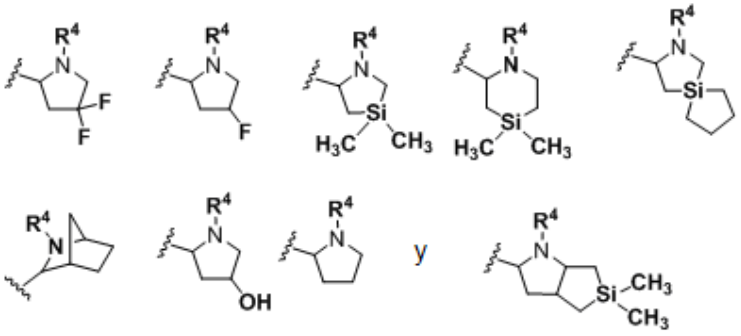
.

En otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ib), al menos uno de A y D es:



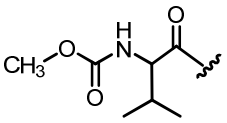
.

En otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ib), A y D cada uno se seleccionan de:



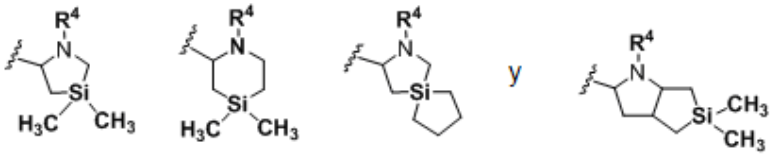
,

y cada aparición de R^4 es



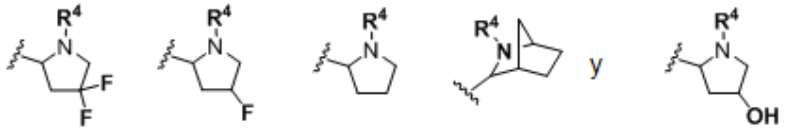
.

En otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ib), uno de A y D se selecciona de:



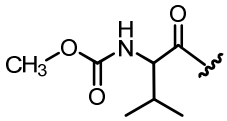
;

el otro de A y D se selecciona de:



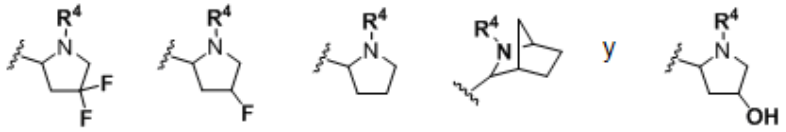
; y

y cada aparición de R^4 es



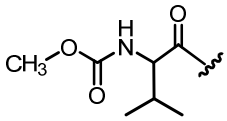
.

En otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ib), uno de A y D es R^{15} y el otro se selecciona de:



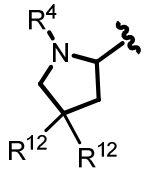
,

y cada aparición de R^4 es

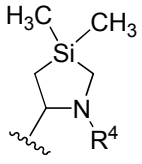


.

En incluso otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ib), uno de A y D es:

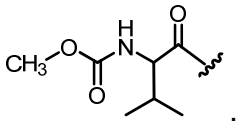


, en donde cada aparición de R^{12} es independientemente H o F; el otro de A y D se selecciona de:



;

y cada aparición de R^4 es



En una realización, para los Compuestos de Fórmula (Ib), M^1 es un enlace.

En otra realización, para los Compuestos de Fórmula (Ib), M^1 es $–S(O)_{2}–$

En otra realización, para los Compuestos de Fórmula (Ib), M^1 es –O–.

Aún en otra realización, para los Compuestos de Fórmula (Ib), M^1 es $–C(R^7)_2–$.

En otra realización, para los Compuestos de Fórmula (Ib), M^1 es $–CH_2–$.

En otra realización, para los Compuestos de Fórmula (Ib), M^1 es $–N(R^6)–$.

En otra realización más, para los Compuestos de Fórmula (Ib), M^1 es un enlace.

En una realización más, para los Compuestos de Fórmula (Ib), M^1 es $–C(R^2)=C(R^2)–$.

En otra realización, para los Compuestos de Fórmula (Ib), M^1 es –CH=CH–.

En otra realización, para los Compuestos de Fórmula (Ib), M^1 es –CH=N–.

Aún en otra realización, para los Compuestos de Fórmula (Ib), M^1 es –N=CH–.

En otra realización, para los Compuestos de Fórmula (Ib), M^1 es $–C(R^7)_2–O–$.

En otra realización, para los Compuestos de Fórmula (Ib), M^1 es $–O–C(R^7)_2–$.

En otra realización más, para los Compuestos de Fórmula (Ib), M^1 es $–C(R^7)_2–N(R^6)–$.

En otra realización, para los Compuestos de Fórmula (Ib), M^1 es $–N(R^6)–C(R^7)_2–$.

En una realización, para los Compuestos de Fórmula (Ib), X^1 es $=C(R^5)–$.

En otra realización, para los Compuestos de Fórmula (Ib), X^1 es =N–.

En otra realización, para los Compuestos de Fórmula (Ib), X^1 es –CH–.

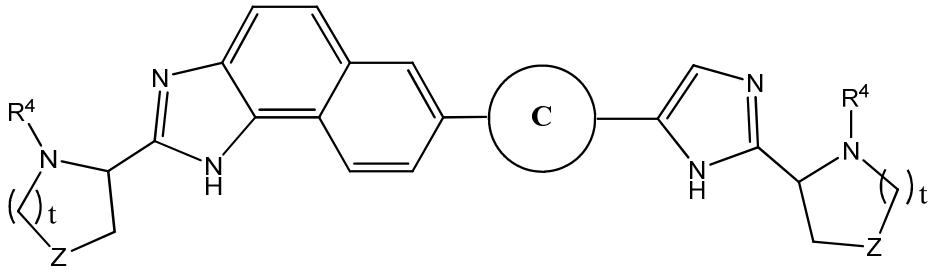
En una realización, para los Compuestos de Fórmula (Ib), X^2 es =C(R^5)–.

En otra realización, para los Compuestos de Fórmula (Ib), X^2 es =N–.

En otra realización, para los Compuestos de Fórmula (Ib), X^2 es –CH–.

En una realización, para los Compuestos de Fórmula (Ib), X^1 y X^2 son cada uno –CH–.

En una realización, los Compuestos de Fórmula (I), tienen la fórmula (Ic):



(Ic)

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

en donde:

C es fenileno, heteroarileno monocíclico de 5 ó 6 miembros o heteroarileno bicíclico de 9 miembros, en donde dicho grupo fenileno, dicho grupo heteroarileno monocíclico de 5 ó 6 miembros o dicho grupo heteroarileno bicíclico de 9 miembros puede estar opcional e independientemente sustituido con hasta dos grupos, que pueden ser iguales o diferentes, y se seleccionan entre halo, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, –O–(alquilo C_1–C_6), –O–(hidroxialquilo C_1–C_6), o –O–(alquileno C_1–C_6)–OC(O)–(alquilo C_1–C_6);

cada aparición de Z es independientemente –Si(R^x)$_2$–, –C(R^y)$_2$– o –S(O)$_2$–, tal que al menos una aparición de Z es –Si(R^x)$_2$–;

cada aparición de R^x es independientemente alquilo C_1–C_6 o dos grupos R^x que se unen al mismo átomo de Si, se combinan para formar un grupo –$(CH_2)_4$– o –$(CH_2)_5$–; y

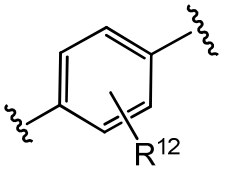
cada aparición de R^y es independientemente H o F;

cada aparición de R^1 es independientemente alquilo C_1–C_6;

cada aparición de R^4 es independientemente –C(O)CH(R^7)NHC(O)OR^1;

cada aparición de R^7 es independientemente alquilo C_1–C_6, sililalquilo C_1–C_6 o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros; y

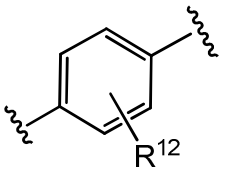
En una realización, para los Compuestos de Fórmula (Ic), C es:



,

y en donde R^{12} es un sustituyente de anillo simple seleccionado entre halo, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, –O–(alquilo C_1–C_6), –O–(hidroxialquilo C_1–C_6) y –O–(alquileno C_1–C_6)–OC(O)–(alquilo C_1–C_6).

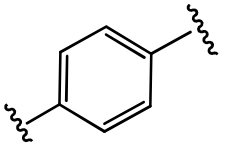
En otra realización, para los Compuestos de Fórmula (Ic), C es:



,

y en donde R^{12} es un sustituyente de anillo opcional seleccionado entre F, –OCH_3, piridilo, –OCH_2CH_2OH, –$OCH_2CH_2OC(O)CH_3$, ciclopropilo y tiofenilo.

En otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Ic), C es:


.

En otra realización, para los Compuestos de Fórmula (Ic), cada aparición de t es independientemente 1 ó 2.

Aún en otra realización, para los Compuestos de Fórmula (Ic), cada aparición de t es 1.

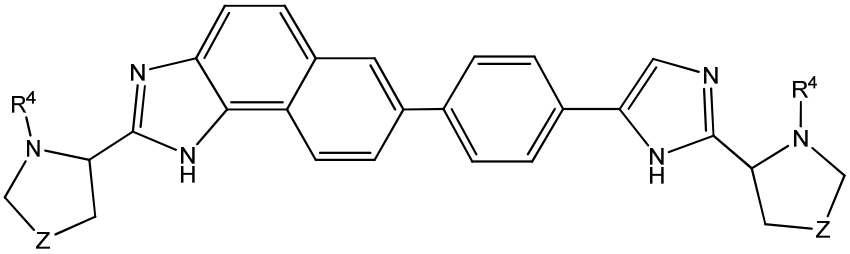
En otra realización, para los Compuestos de Fórmula (Ic), una aparición de Z es $–Si(R^x)_2–$ y la otra es $–C(R^y)_2–$.

En otra realización más, para los Compuestos de Fórmula (Ic), cada aparición de Z es $–Si(R^x)_2–$.

En una realización más, para los Compuestos de Fórmula (Ic), cada aparición de Z es $–C(R^y)_2–$.

En otra realización, para los Compuestos de Fórmula (Ic), una aparición de Z es $–Si(CH_3)_2–$ y la otra es $–C(R^y)_2–$.

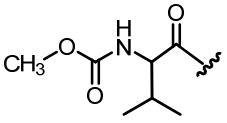
En una realización, los Compuestos de Fórmula (I) tiene la fórmula (Id):



(Id)

en donde

cada aparición de R^4 es:



;

cada aparición de Z es independientemente $–Si(R^x)_2–$ o $–C(R^y)_2–$;

cada aparición de R^x es independientemente alquilo $C_1–C_6$ o dos grupos R^x que se unen al mismo átomo de Si, se combinan para formar un grupo $–(CH_2)_4–$ o $–(CH_2)_5–$; y

cada aparición de R^y es independientemente H o F,

tal que al menos una aparición de Z es $–Si(R^x)_2–$.

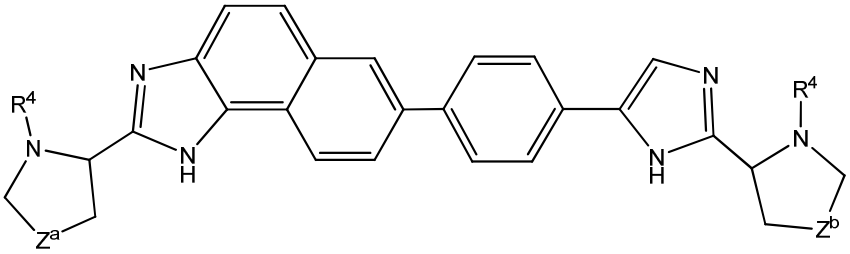
En otra realización, para los Compuestos de Fórmula (Id), una aparición de Z es $–Si(R^x)_2–$ y la otra es $–C(R^y)_2–$.

En otra realización, para los Compuestos de Fórmula (Id), cada aparición de Z es $–Si(R^x)_2–$.

Aún en otra realización, para los Compuestos de Fórmula (Id), cada aparición de Z es $–CF_2–$.

En otra realización más, para los Compuestos de Fórmula (Id), una aparición de Z es $–Si(CH_3)_2–$ y el otro es $–CF_2–$.

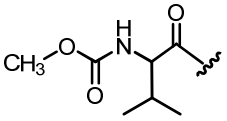
En una realización, los Compuestos de la Fórmula (I) tienen la fórmula (Ie):



(Ie)

en donde

cada aparición de R^4 es:



;

Z^a es $–Si(R^x)_2–$;

Z^b es $–C(R^y)_2–$;

cada aparición de R^x es independientemente alquilo $C_1–C_6$ o dos grupos R^x que están unidos al mismo átomo Si, se combinan para formar un grupo $–(CH_2)_4–$ o $–(CH_2)_5–$; y

cada aparición de R^y es independientemente H o F.

En otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Id), cada aparición de R^x es metilo. de Z es $–CF_2–$.

En otra realización, para los Compuestos de la Fórmula (Id), cada aparición de R^y es F.

En una realización, las variables A, B, C, D, M^1, X^1 y X^2 en los Compuestos de Fórmula (I) se seleccionan independientemente entre sí.

En otra realización, un Compuestos de Fórmula (I) está en forma sustancialmente purificada.

Otras realizaciones de la presente invención incluyen lo siguiente:

(a) Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un Compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

(b) La composición farmacéutica de (a) que comprende adicionalmente un segundo agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en agentes antivirales de VHC, inmunomoduladores y agentes anti–infecciosos.

(c) La composición farmacéutica de (b), en la que el agente antiviral de VHC es un antiviral seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa de VHC e inhibidores de la polimerasa de VHC NS5B.

(d) Una composición farmacéutica que es (i) un Compuesto de Fórmula (I) y (ii) un segundo agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en agentes antivirales de VHC, inmunomoduladores y agentes anti–infecciosos; en la que el Compuesto de Fórmula (I) y el segundo agente terapéutico cada uno se emplea en una cantidad que hace a la combinación efectiva para inhibir la replicación de VHC o para tratar la infección por VHC y/o reducir la probabilidad o gravedad de los síntomas de infección por VHC.

(e) La combinación de (d), en la que el agente antiviral de VHC es un antiviral seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de proteasa de VHC e inhibidores de la polimerasa de VHC NS5B.

(f) Un método para inhibir la replicación de VHC en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un Compuesto de Fórmula (I).

(g) Un método para tratar una infección por VHC y/o reducir la probabilidad o gravedad de los síntomas de infección por VHC en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un Compuesto de Fórmula (I).

(h) El método de (g), en donde el Compuesto de Fórmula (I) se administra en combinación con una cantidad efectiva de al menos un segundo agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en agentes antivirales de VHC, inmunomoduladores y agentes anti–infecciosos.

(i) El método de (h), en el que el agente antiviral de VHC es un antiviral seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de proteasa de VHC e inhibidores de polimerasa de VHC NS5B.

(j) Un método para inhibir replicación de VHC en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto la composición farmacéutica de (a), (b), (c) o la combinación de (d) o (e).

(k) Un método para tratar infección por VHC y/o reducir la probabilidad o gravedad de los síntomas de infección por VHC en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto la composición farmacéutica de (a), (b) o (c) o la combinación de (d) o (e).

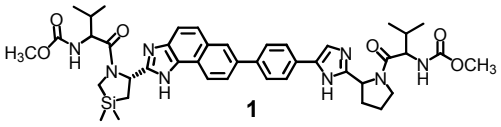
La presente invención también incluye un compuesto de la presente invención para su uso (i) en, (ii) como un medicamento para, o (iii) en la preparación de un medicamento para: (a) inhibir la replicación de VHC o (b) tratar

la infección por VHC y/o reducir la probabilidad o gravedad de los síntomas de infección por VHC. En estos usos, los compuestos de la presente invención pueden opcionalmente emplearse en combinación con uno o más agentes terapéuticos secundarios seleccionados de agentes antivirales de VHC, agentes anti–infecciosos e inmunomoduladores.

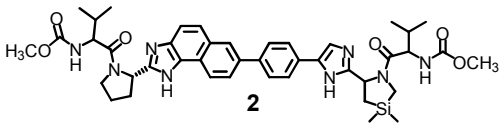
Realizaciones adicionales de la invención incluyen las composiciones farmacéuticas, combinaciones y métodos expuestos en (a)–(k) anteriormente y los usos expuestos en el párrafo precedente, en los que el compuesto de la presente invención empleado en los mismos en un compuesto de una de las realizaciones, aspectos, clases, subclases o elementos de los compuestos descritos anteriormente. En todas estas realizaciones, el compuesto puede opcionalmente usarse en forma de una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable según sea apropiado.

Debe entenderse adicionalmente que las realizaciones de composiciones y métodos proporcionados como (a) hasta (k) anteriormente se entiende que incluyen todas las realizaciones de los compuestos, incluyendo las realizaciones que resultan de combinaciones de realizaciones.

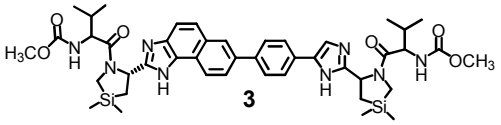
Los ejemplos no limitantes de los Compuestos de Fórmula (I) incluyen compuestos 1–106 como se enumeran en la tabla a continuación. Los compuestos 1, 2, 15, 16, 20, 42, 44–51, 53–58, 60, 61, 65–67, 70–74, 76–81, 83–97 y 99–106 se prepararon usando los métodos descritos en la sección de Esquemas y Ejemplos. Los compuestos 3–14, 17–19, 21–41, 43, 52, 59, 62–64, 68, 75, 82 y 98 pueden prepararse usando los métodos descritos en la sección de Esquemas y Ejemplos de la presente.



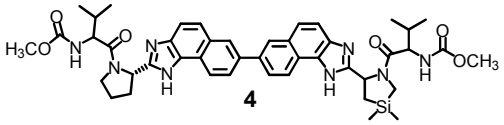
1



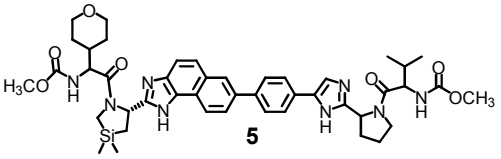
2



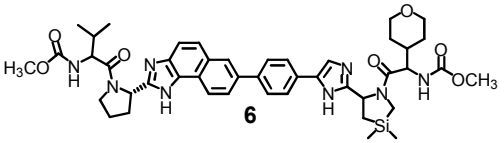
3



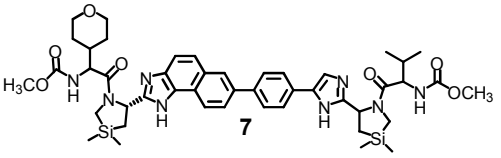
4



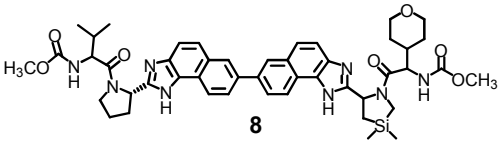
5



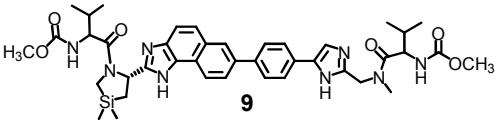
6



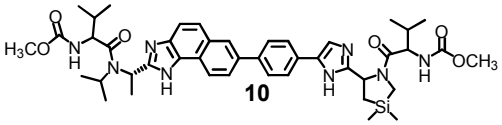
7



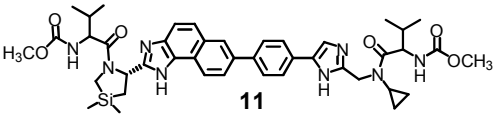
8



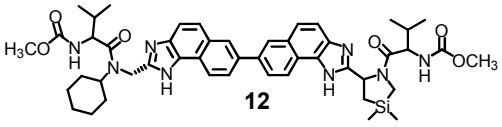
9



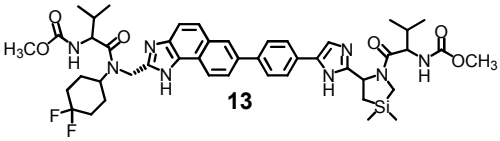
10



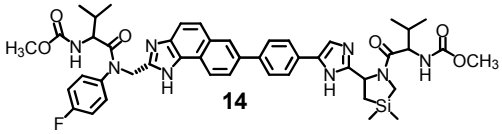
11



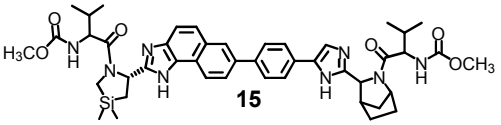
12



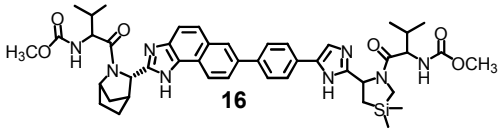
13



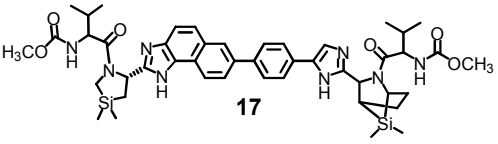
14



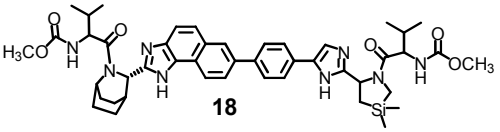
15



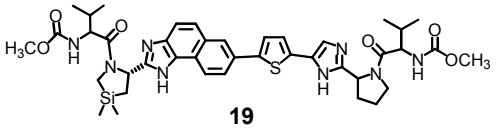
16



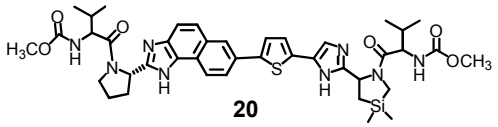
17



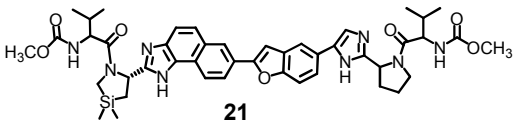
18



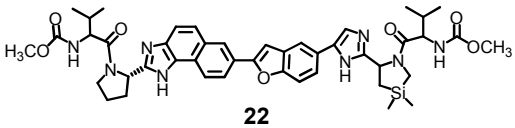
19



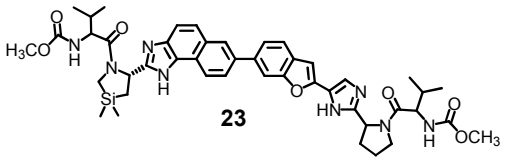
20



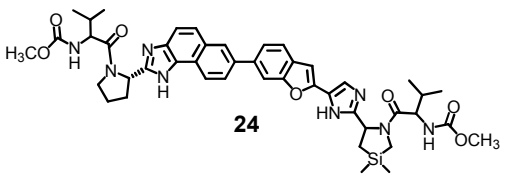
21



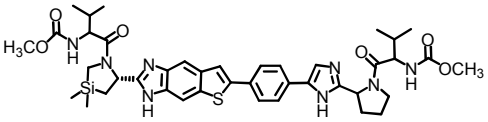
22



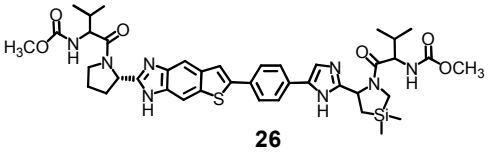
23



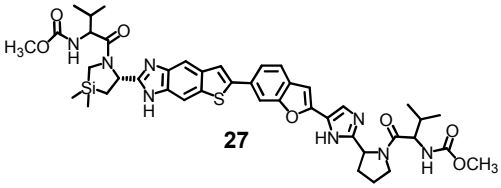
24



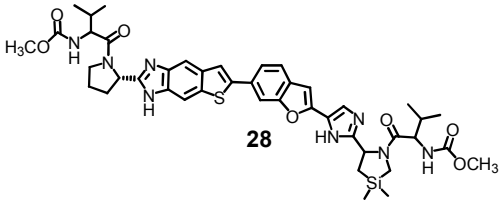
25



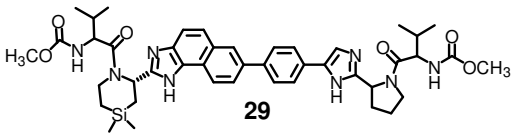
26



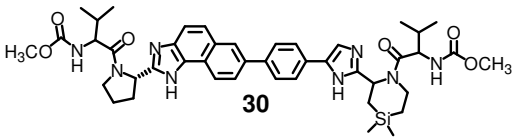
27



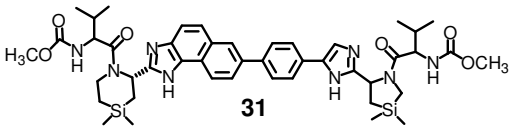
28



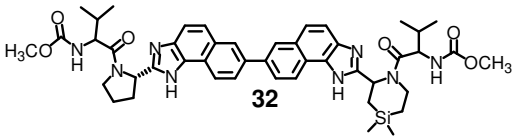
29



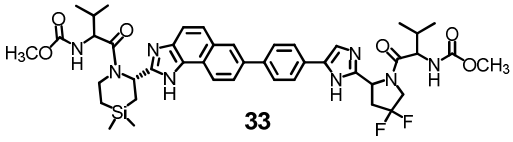
30



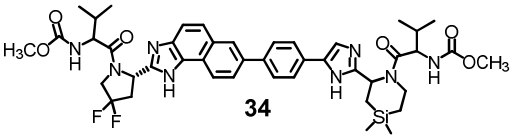
31



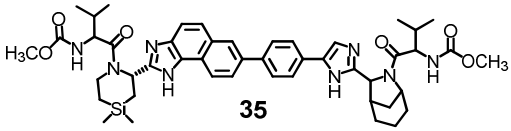
32



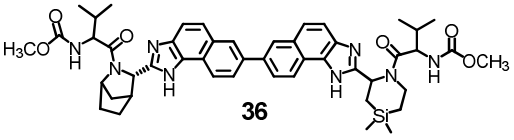
33



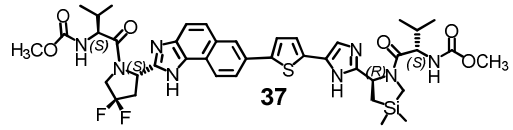
34



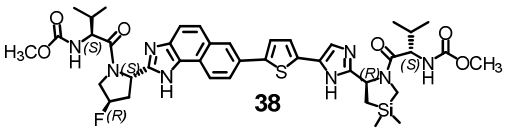
35



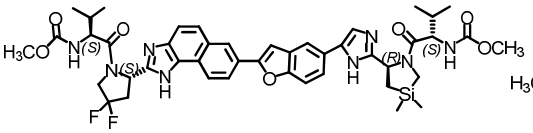
36



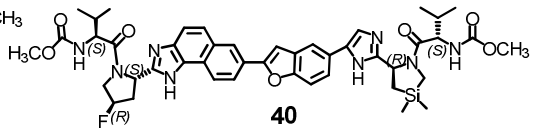
37



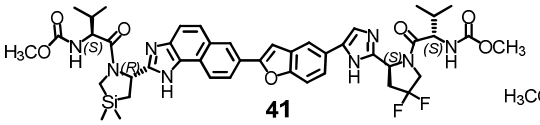
38



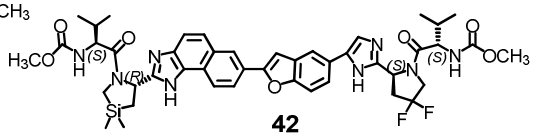
39



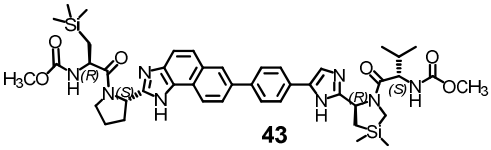
40



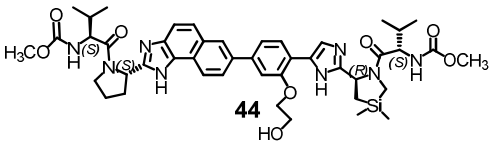
41



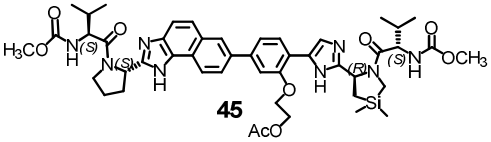
42



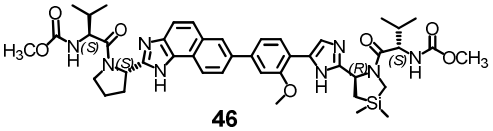
43



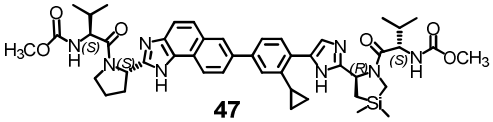
44



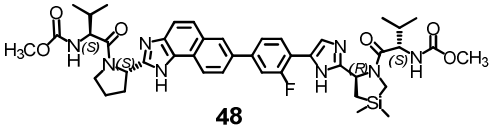
45



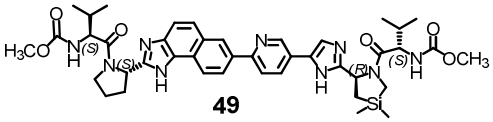
46



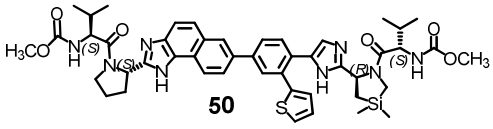
47



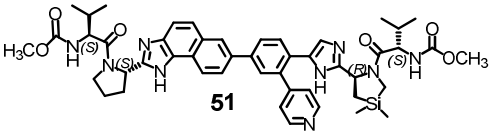
48



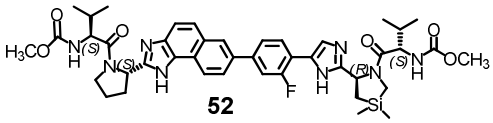
49



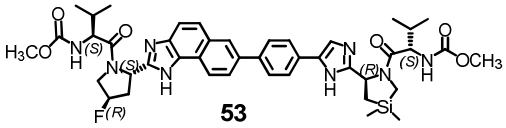
50



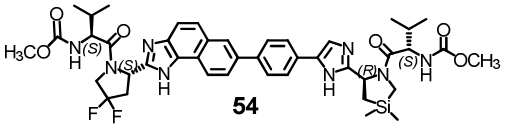
51



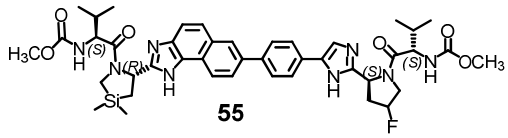
52



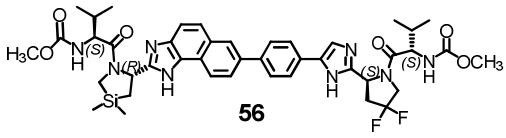
53



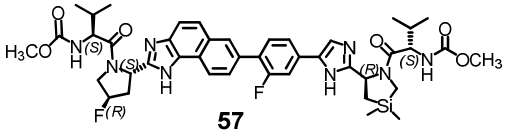
54



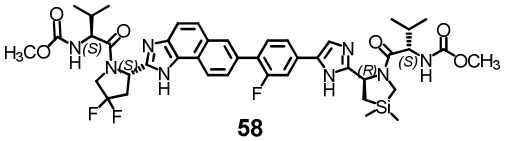
55



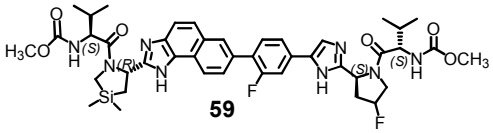
56



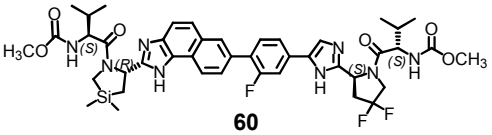
57



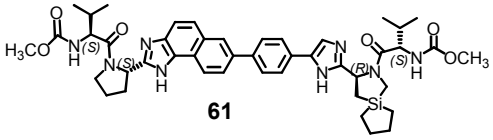
58



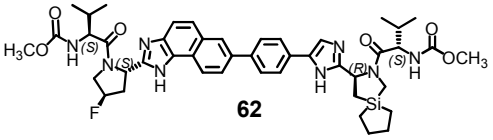
59



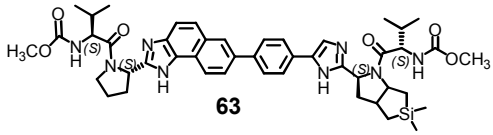
60



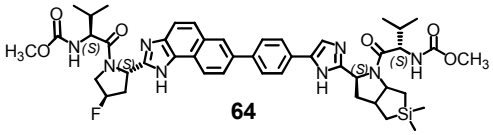
61



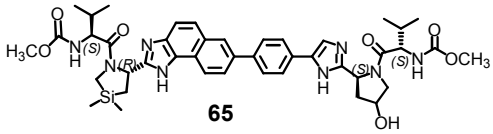
62



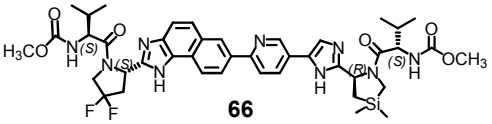
63



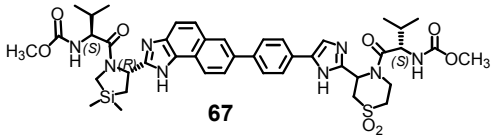
64



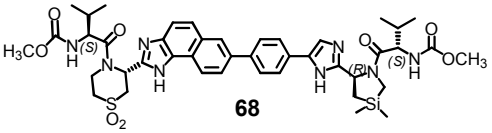
65



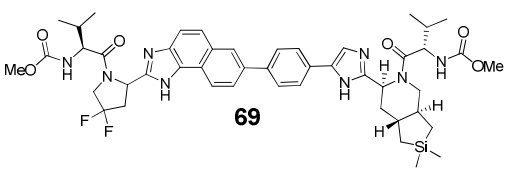
66



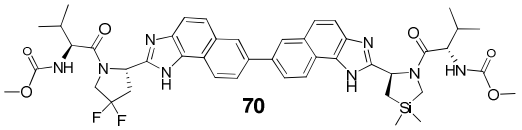
67



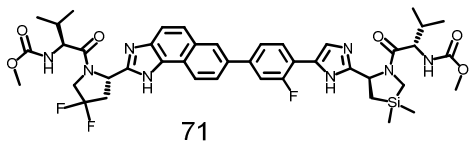
68



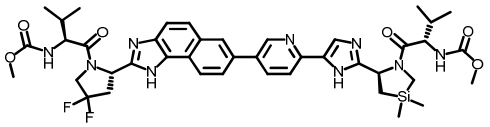
69



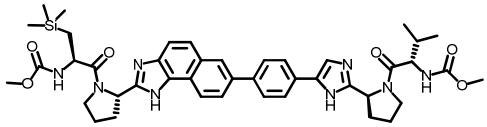
70



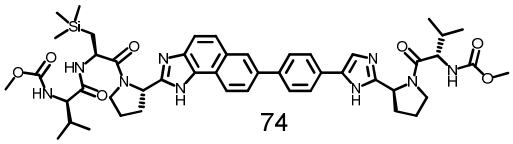
71



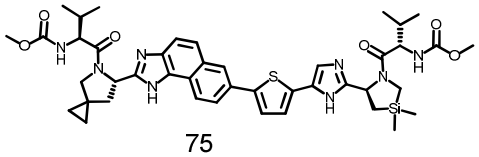
72



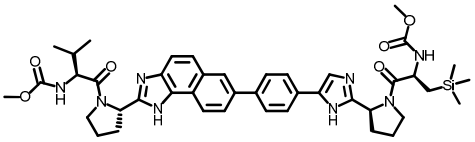
73



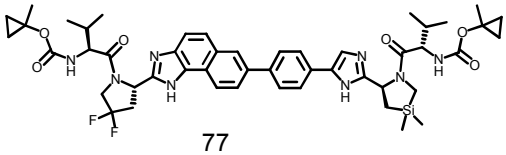
74



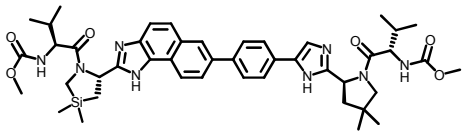
75



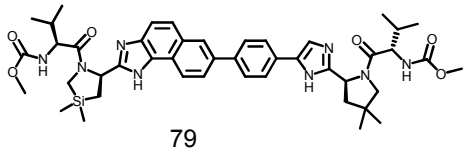
76



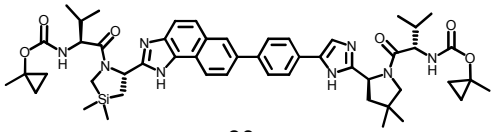
77



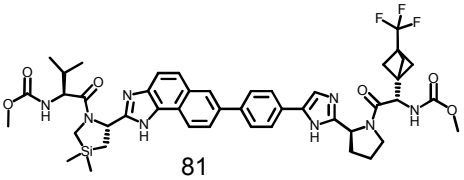
78



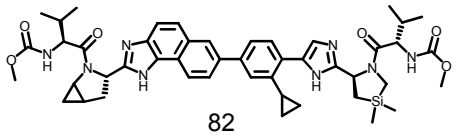
79



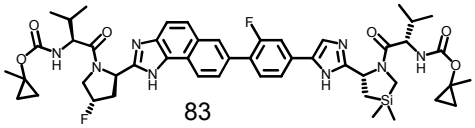
80



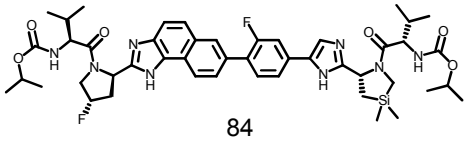
81



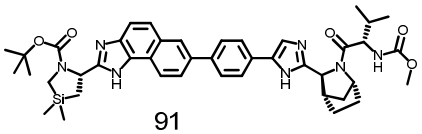
82



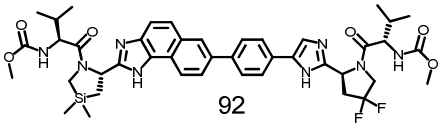
83



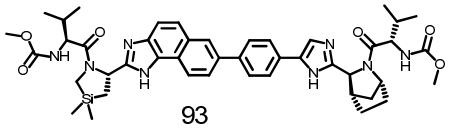
84



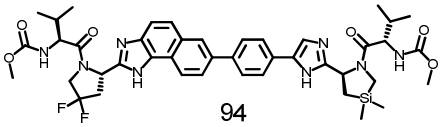
91



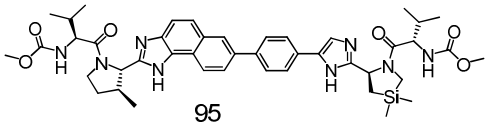
92



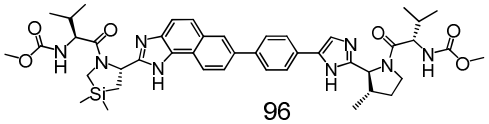
93



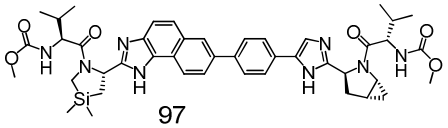
94



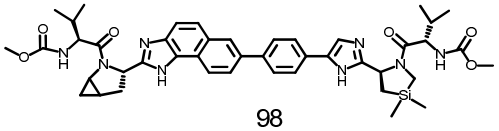
95



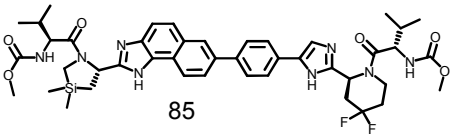
96



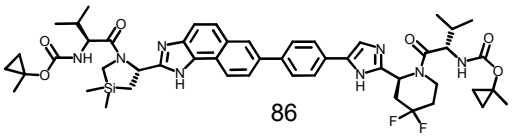
97



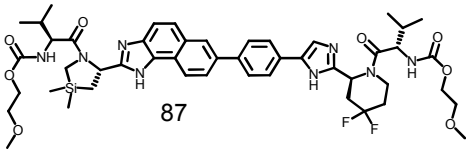
98



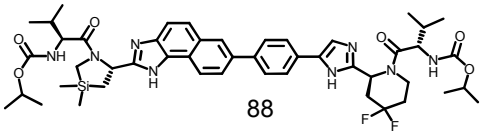
85



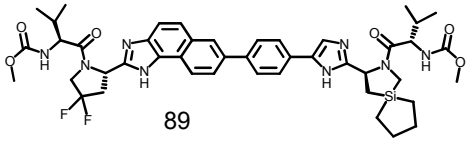
86



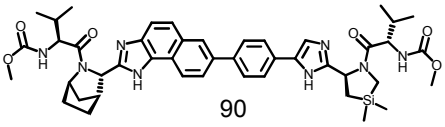
87



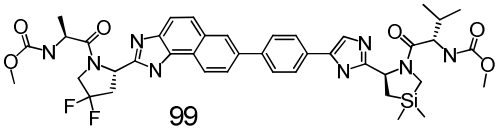
88



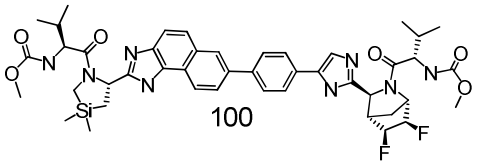
89



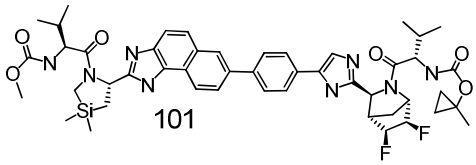
90



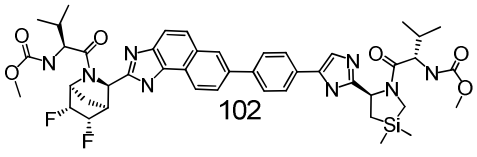
99



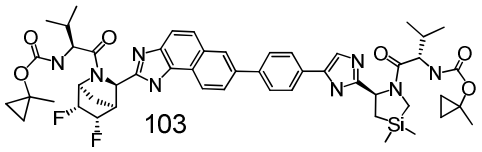
100

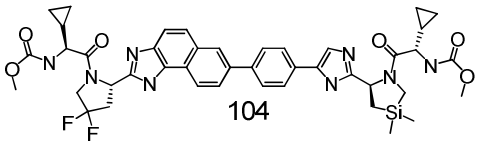


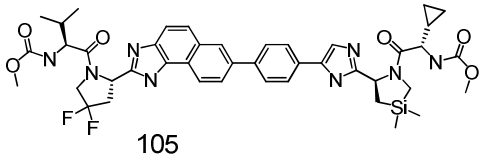
101

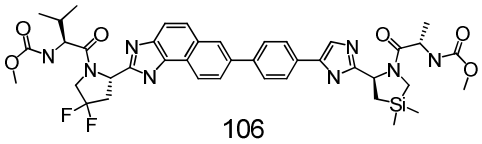


102


103


104


105


106

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Métodos Para la Elaboración de Compuestos de Fórmula (I)

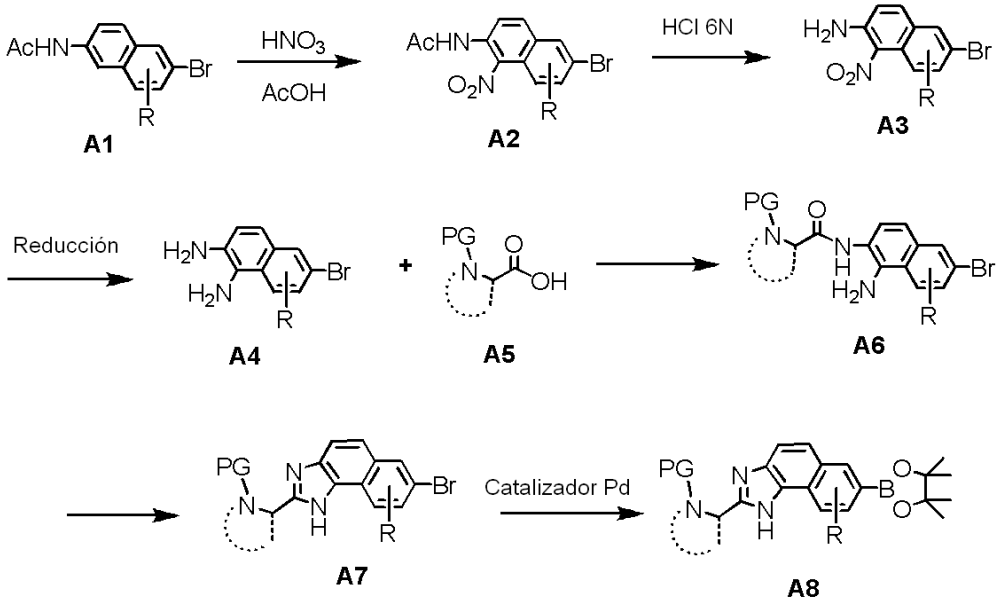
Los Compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse a partir de materiales de partida conocidos o preparados fácilmente, siguiendo métodos conocidos por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Métodos útiles para la elaboración de los Compuestos de Fórmula (I) se exponen en los Ejemplos siguientes y se generalizan en los esquemas **1–8 siguientes**. Las rutas sintéticas alternativas y estructuras análogas estarán claras para aquellos expertos en la técnica de la síntesis orgánica. Se contemplan todos los estereoisómeros y formas tautoméricas.

Están disponibles algunos materiales de partida e intermedios disponibles comercialmente usados para la síntesis de los Compuestos Fórmula (I), que contienen sistemas de anillo tricíclicos fusionados intactos. Estos materiales de partida e intermedios están disponibles entre proveedores comerciales tales como Sigma–Aldrich (St. Louis, MO) y Acros Organics Co. (Fair Lawn, NJ). Dichos materiales de partida y compuestos se usan como se reciben. Cuando dichos restos tricíclicos fusionados no están disponibles comercialmente, pueden prepararse usando métodos bien conocidos por aquellos expertos en la técnica de síntesis orgánica. Dichos métodos sintéticos incluyen, pero sin limitación, aquellos

descritos en Kricka *et al*., *J. Chem. Soc. Perkin Trans I,* 859–863 (1973); Kricka *et al*., *Chem. Rew., 74, 101–123,* (1974); Kurfuerst *et al*., *Coll. Czech. Chem. Comm*., 54, 1705–1715, (1989); Saroja *et al*., *J. Org. Chem.* 69, 987–990, (2004); Fanta *et al*., *Synth.* 9–21, (1974), Publicación de Patente de Estados Unidos Nº US2005038037; y Publicación Internacional Nº WO2004039859.

El Esquema 1 muestra un método útil para elaborar los compuesto de imidazol de naftilo de fórmula **A7** y **A8**, que son intermedios útiles para elaborar los Compuestos de Fórmula (I).

Esquema 1

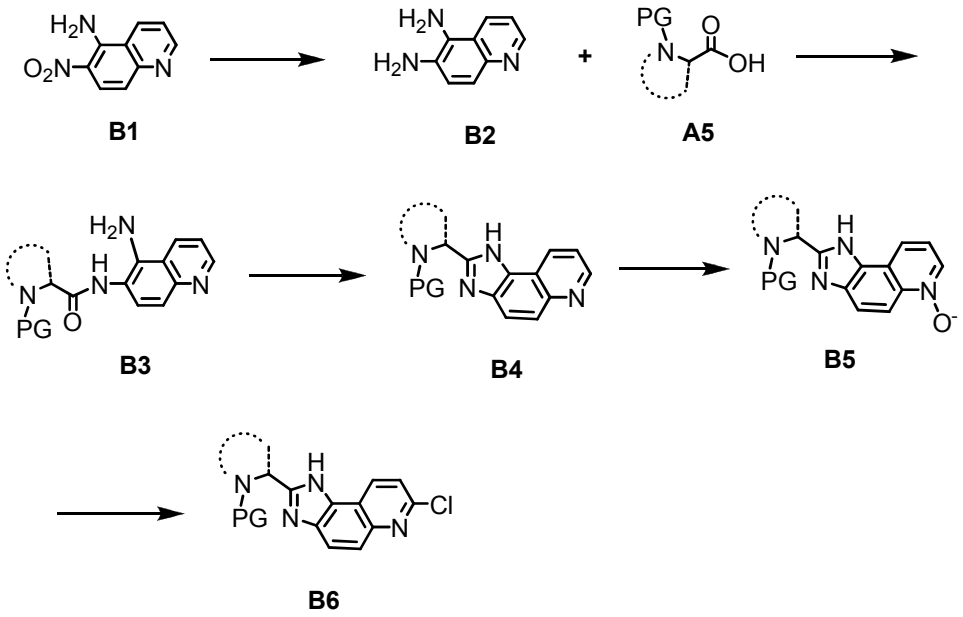


La nitración de la bromonaftil acetamida **A1** proporciona el análogo de nitrogeno **A2** (*J. Am. Chem. Soc, 73*:4297 (1997)). La retirada del grupo acetilo en condiciones ácidas seguido de la reducción del grupo nitro debería proporcionar el diaminonaftaleno **A4.** El acoplamiento de la anilina a un α–aminoácido N–protegido cíclico o acíclico **A5 da una** amida de fórmula **A6**, que tras calentarla en

ácido acético ciclará para proporcionar el bromonaftilimidazol tricíclico **A7. El** bromuro podría convertirse en un boronato **A8** con un catalizador de paladio.

El Esquema 2 muestra un método útil para elaborar los compuestos de quinolinaimidazol de fórmula **B6**, que son intermedios útiles para elaborar los Compuestos de Fórmula (I).

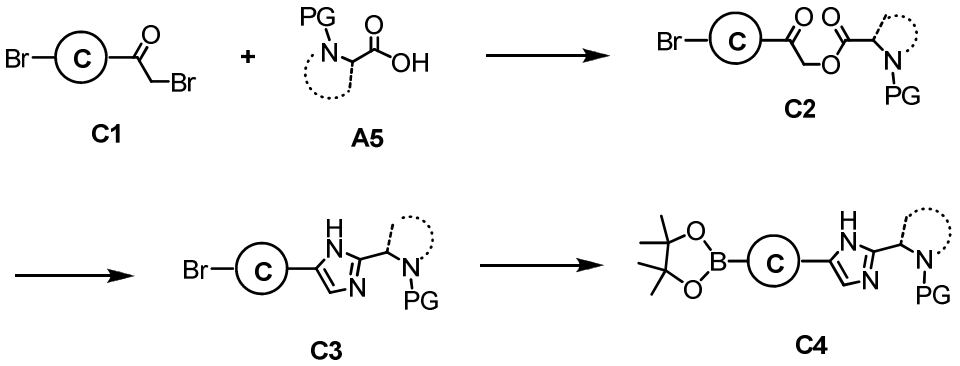
Esquema 2



La aminonitroquinolina disponible comercialmente **B1** puede reducirse para dar la diaminoquinolina **B2**, que se acopla entonces a un α–aminoácido N–protegido cíclico o acíclico **A5** para proporcionar una amida **B3.** Después puede ciclarse para dar el quinolinaimidazol **B4** en condiciones ácidas. El *N*–óxido **B5** puede entonces obtenerse con ácido *m*–cloroperbenzoico. Tras un tratamiento con oxicloruro de fósforo, **B5** debería dar la cloroquinolina deseada **B6**, que puede usarse en reacciones de acoplamiento de Suzuki.

El Esquema 3 muestra un método útil para la elaboración de compuestos de ácido borónico de fórmula **C4**, que son intermedios útiles para elaborar los Compuesto de Fórmula (I), donde "C" es un heteroarilo de 5 a 6 miembros monocíclico (ejemplos: tiofeno o piridina).

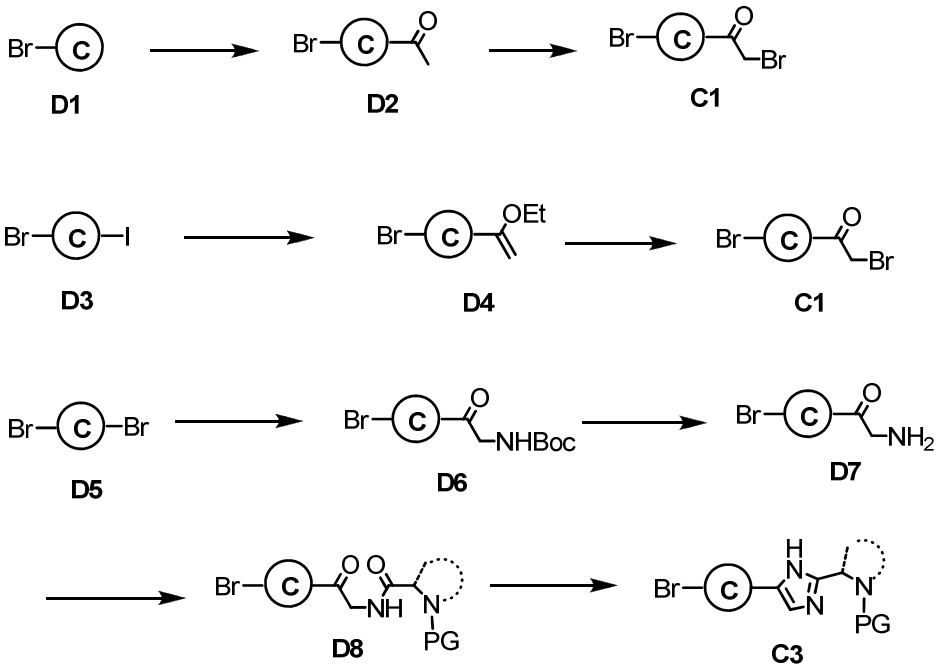
Esquema 3



El compañero de acoplamiento de Suzuki **C3 o C4** puede prepararse a partir de un compuesto de heteroaril bromoacetilo disponible comercialmente de fórmula **C1** (Esquema 3). Cuando se trata con un aminoácido N–protegido (PG–AA–OH) en presencia de una amina base, por ejemplo, DIPEA, se forma un cetoéster **C2**. Si se calienta junto con acetato amónico, el cetoéster se convierte en el derivado de imidazol deseado **C3.** El bromuro puede entonces convertirse en un boronato **C4** con una reacción catalizada con paladio.

El Esquema 4 muestra método útiles para al elaboración de los compuestos de fórmula **C1 y C3**, que son intermedios útiles para la elaboración de los Compuestos de Fórmula (I), donde la variable C no es un enlace y B es un anillo imidazol.

Esquema 4



Cuando el heteroaril bromoacetilo **C1** no está disponible comercialmente, puede prepararse mediante la realización de acilación Friedel–Crafts en un bromuro de heteroarilo de fórmula **D1** usando métodos bien conocidos, (por ejemplo, aquellos descritos en Kricka *et al*., *J. Chem. Soc. Perkin Trans I,* 859–863 (1973), y Kricka *et al*., *Chem. Rew., 74, 101–123,* (1974)) para proporcionar los productos acilados de fórmula **D2.** Un compuesto de fórmula **D2** puede entonces bromarse usando bromo, por ejemplo, para proporcionar los compuestos de fórmula **C1.**

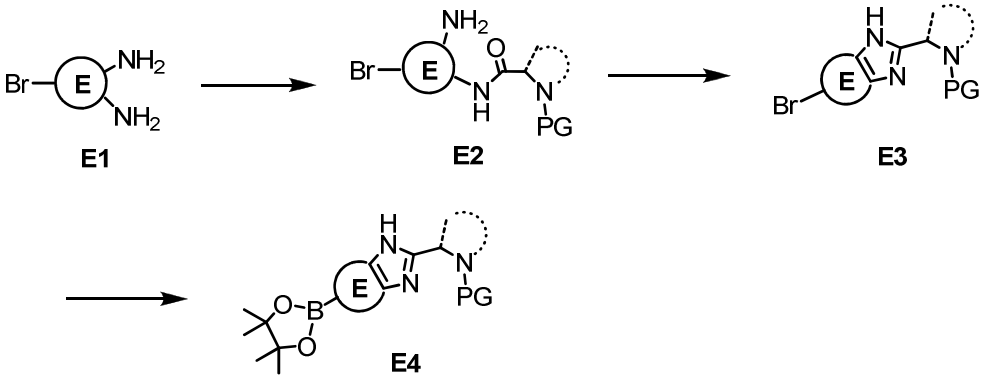
Por otro lado, los anillos heteroaromáticos sustituidos de bromo–yodo **D3** pueden someterse a un acoplamiento Stille con (α–etoxivinil)tributilestanano en presencia de un catalizador de paladio usando los métodos que incluyen, pero sin limitación, aquellos descritos en Choshi *et al*., *J. Org. Chem., 62:*2535–2543 (1997), y Scott *et al*., *J. Am. Chem. Soc., 106:*4630 (1984)), para proporcionar el etil–vinil éter intermedio **D4.** El tratamiento de **D4** con N–bromosuccinimida da el

intermedio de bromoacetilo deseado **C1**, que puede entonces procesarse para dar los intermedios avanzados **C3** o **C4** para el acoplamiento de Suzuki.

Como alternativa, un dibromuro heteroaromático de fórmula **D5** puede litiarse usando n–butil litio y después inactivarse con N–Boc–glicina amida de Weinreb para proporcionar un compuesto β–cetoamino Boc–protegido de fórmula **D6.** La retirada del grupo Boc usando TFA, por ejemplo, proporciona un compuesto amino de fórmula **D7**, que puede entonces acoplarse con un aminoácido N–protegido usando un enlace de amida típica que forma reactivos tales como HATU para proporcionar un compuesto de cetoamida de fórmula **D8. Tras calentarlo** en presencia de acetato amónico, el compuesto **D8** puede ciclarse para dar el análogo de imidazol de fórmula **C3.**

El Esquema 5 muestra un método útil para la elaboración de los compuestos de ácido borónico de fórmula **E4**, que son intermedios útiles para la elaboración de los Compuestos de Fórmula (I).

Esquema 5

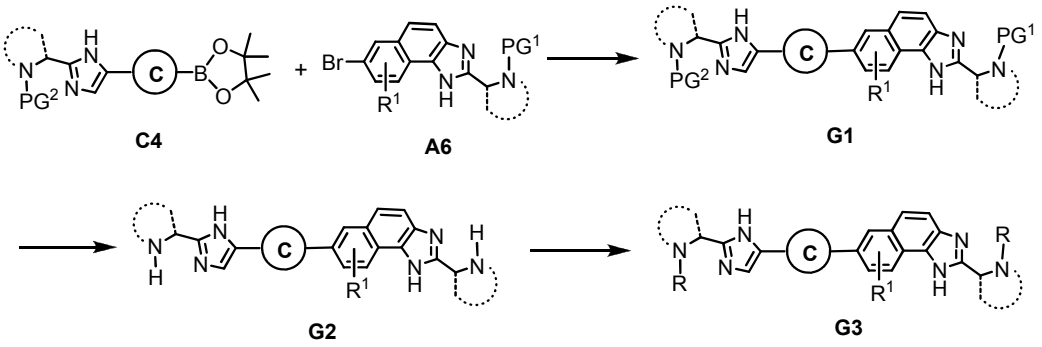


Una diamina heteroaromática **E1** podría convertirse en un imidazol bicíclico **E3** usando el procedimiento de acoplamiento–ciclación de dos pasos descrito, por ejemplo, en el Esquema 3. El correspondiente boronato **E4** puede obtenerse entonces fácilmente a partir de bromuro **E3** mediante una química bien conocida. Tanto **E3** como **E4** pueden emplearse como compañeros de acoplamiento

intermedio en un proceso de acoplamiento de Suzuki para proporcionar el Compuesto de Fórmula (I).

El Esquema 6 muestra métodos útiles para la elaboración de los Compuestos de Fórmula (I) mediante un proceso de Acoplamiento de Suzuki.

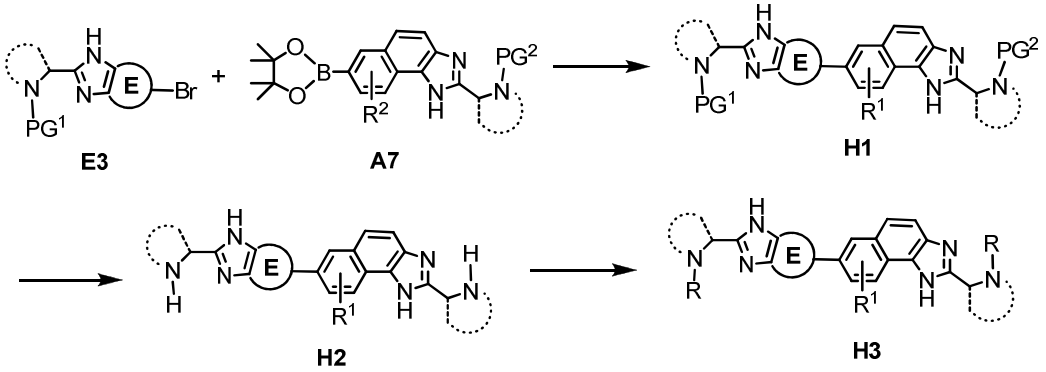
Esquema 6



Un acoplamiento de Suzuki entre boronato de imidazol protegido **C4** (o ácido borónico, no mostrado) y el bromuro tricíclico de biarilo fusionado **A6** usando, por ejemplo, los métodos descritos en *Angew Chem. Int. Ed. Engl.*, 40, 4544 (2001) poporcionan los compuestos de fórmula **G1.** Los compuestos de fórmula **G1** pueden entonces usarse para proporcionar compuestos de fórmula **G2** por retirada de los grupos protectores de nitrógeno de **G1.** Un grupo protector apropiado del grupo R puede añadirse a los grupos amino desprotegidos de **G2** usando reacciones que incluyen, pero sin limitación, acilación (con un reactivo de acoplamiento de cloruro de acilo o aminoácido tal como HATU o HOBt/EDCI), sulfonilación (con un cloruro de sulfonilo) o alquilación (con un haluro de alquilo o aminación reductora) para proporcionar el deseado Compuesto de Fórmula (I).

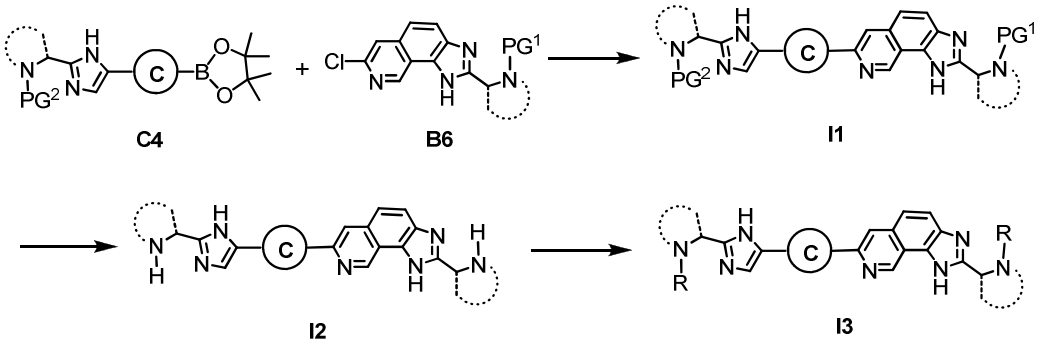
El Esquema 7 muestras métodos alternativos útiles para la elaboración de los Compuestos de Fórmula (I) mediante un proceso de Acoplamiento de Suzuki.

Esquema 7



De forma análoga, un bromuro bicíclico de fórmula **E3** y boronato tricíclico fusionado de fórmula **A7** pueden unirse usando los método descritos en el Esquema 6 anterior, para proporcionar intermedios acoplados de fórmula **H1.** Los compuestos de fórmula **H1** pueden entonces continuar elaborándose usando, por ejemplo, los métodos descritos en el Esquema 6 anterior, para proporcionar los Compuestos de Fórmula (I), en donde C es un enlace y B es un grupo heteroarileno bicíclico.

Esquema 8



Un boronato de fórmula **C4** y cloroquinolinaimidazol de fórmula **B6** pueden acoplarse en condiciones de acoplamiento de Suzuki de modo similar a los métodos descritos anteriormente para proporcionar productos de fórmula **I1**, que pueden transformarse en los blancos finales de fórmula **I3**, usando métodos bien

conocidos para aquellos expertos en la técnica de síntesis orgánica, que incluyen aquellos descritos en el Esquema 6 anterior.

En algunos de los Compuestos de Sililo Tricíclicos Fusionados contemplados en los Esquemas **1–8**, los aminoácidos (tales como, pero sin limitación, prolina, 4,4–difluoroprolina, ácido carboxílico (S)–2–piperidina, valina, alanina, norvalina, etc.) se incorporan como parte de estructuras. Los métodos se han descrito en la bibliografía general así como en el documento Banchard US 2009/0068140 para la preparación de dichos intermedios derivados de aminoácidos.

Un experto en la técnica de síntesis orgánica reconocerá que la síntesis de núcleos tricíclicos fusionados en la Fórmula (I) puede requerir la protección de ciertos grupos funcionales (es decir, derivatización para el propósito de compatibilidad química con una condición de reacción particular). Los grupo protectores adecuados para los diversos grupos funcionales de estos compuestos y métodos para su instalación y retirada pueden encontrarse en Greene *et al*., *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley–Interscience, New York, **(1999).**

Un experto en la técnica de síntesis orgánica reconocerá también que una ruta para la síntesis de núcleos tricíclicos bi–arilo fusionados en la Fórmula (I) puede ser más deseable dependiendo de la elección de los sustituyentes de los extremos. Además, un experto en la técnica reconocerá que en algunos casos el orden de las reacciones puede diferir del presentado en el presente documento para evitar incompatibilidades de grupos funcionales y puede por lo tanto modificar la ruta sintética.

Un experto en la técnica de síntesis orgánica reconocerá que la síntesis de ciertos núcleos tricíclicos fusionados en la Fórmula (I) requiere la construcción de un enlace amido. Los métodos útiles para la elaboración de dichos enlaces amido, incluyen, pero sin limitación, el uso de un derivado carboxi

reactivo (por ejemplo, haluro de ácido, o éster a temperatura elevadas) o el uso de un ácido con un reactivo de acoplamiento (por ejemplo, HOBt, EDCI, DCC, HATU, PyBrop) con una amina.

La preparación de sistemas de anillo contemplada en esta invención se ha descrito en la bibliografía y en compendios tales como "Comprehensive Heterocyclic Chemistry" ediciones I, II y III, publicada por Elsevier y editadas por A.R. Katritzky & R JK Taylor. El manejo de los patrones de sustitución requeridos se ha descrito también en la literatura química disponible como resumido en compendios tales como "Comprehensive Organic Chemistry" publicado por Elsevier y editado por DH R. Barton y W. D. Ollis; "Comprehensive Organic Functional Group Transformations" editado por A.R. Katritzky & R JK Taylor y "Comprehensive Organic Transformation" publicado por Wily–CVH y editado por R. C. Larock.

Los materiales de partida usados y los intermedios preparados usando los métodos expuestos en los Esquemas anteriores pueden aislarse y purificarse si se desea, usando técnicas convencionales, que incluyen pero sin limitación, filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Dichos materiales pueden caracterizarse usando medios convencionales, que incluyen constantes físicas y datos espectrales.

Usos de los Compuestos de sililo tricíclicos fusionados

Los compuestos de sililo tricíclicos fusionados son útiles en medicina humana y veterinaria para el tratamiento o prevención de una infección viral en un paciente. En una realización, los compuestos de sililo tricíclicos fusionados pueden ser inhibidores de la replicación viral. En otra realización, los compuestos de sililo tricíclicos fusionados pueden ser inhibidores de la replicación de VHC. En consecuencia, los compuestos de sililo tricíclicos fusionados son útiles para el

tratamiento de infecciones virales, tales como VHC. De acuerdo con la invención, los compuestos de sililo tricíclicos fusionados pueden administrarse a un paciente que necesite tratamiento o prevención de una infección viral.

En consecuencia, en una realización, la invención proporciona métodos para el tratamiento de una infección viral en un paciente que comprenden administrar al paciente una cantidad efectiva de al menos un Compuesto de Sililo Tricíclico Fusionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Tratamiento o Prevención de un Virus Flaviviridae

Los compuestos de sililo tricíclicos fusionados pueden ser útiles para el tratamiento o prevención de una infección viral causada por la familia Flaviviridae de virus.

Los ejemplos de infecciones de Flaviviridae que pueden tratarse o prevenirse usando los métodos presentes incluyen sin limitación, fiebre dengue, encefalitis Japonesa, enfermedad del Bosque de Kyasanur , encefalitis del Valle de Murray, encefalitis de St. Louis, encefalitis de vector Garrapata, encefalitis del Nilo Occidental, fiebre amarilla e infección del Virus de la Hepatitis C (VHC).

En una realización, la infección por Flaviviridae a tratar es infección de virus de la hepatitis C.

Tratamiento o Prevención de infección por VHC

Los Compuestos de Sililo Tricíclicos Fusionados son útiles en la inhibición de VHC (por ejemplo, VHC NS5A), el tratamiento de una infección por VHC y/o reducción de la probabilidad o gravedad de síntomas de infección por VHC y la inhibición de replicación viral de VHC y/o producción viral de VHC en un sistema basado en células. Por ejemplo, los Compuestos de Sililo Tricíclicos Fusionados son útiles en el tratamiento de infección por VHC después de una exposición

pasada supuesta a VHC por tales medios como transfusión sanguínea, intercambio de fluidos corporales, mordeduras, pinchazo de aguja accidental o exposición a sangre del paciente durante cirugía u otros procedimientos médicos.

En una realización la infección de hepatitis C es hepatitis C aguda. En otra realización, la infección de hepatitis C es hepatitis C crónica.

En consecuencia, en una realización, la invención proporciona métodos para el tratamiento de infección por VHC en un paciente, comprendiendo los métodos administrar al paciente una cantidad efectiva de al menos un Compuesto de Sililo Tricíclico Fusionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización específica, la cantidad administrada es efectiva para tratar o prevenir la infección por VHC en el paciente. En otra realización específica, la cantidad administrada es efectiva para inhibir la replicación viral de VHC y/o producción viral en el paciente.

Los Compuestos de Sililo Tricíclicos Fusionados también son útiles en la preparación y ejecución de ensayos de exploración para compuestos antivirales. Por ejemplo, los Compuestos de Sililo Tricíclicos Fusionados son útiles para identificar líneas celulares de replicón de VHC resistentes que albergan mutaciones dentro de NS5A, que son excelentes herramientas de exploración para compuestos antivirales más potentes. Además, los Compuestos de Sililo Tricíclicos Fusionados son útiles en el establecimiento o determinación del sitio de unión de otros antivirales a la replicasa de VHC.

Las composiciones y combinaciones de la presente invención pueden ser útiles para tratar a un paciente que padece infección relacionada con cualquier genotipo de VHC. Los tipos y subtipos de VHC pueden diferir en sus antigenicidad, nivel de viremia, gravedad de la enfermedad producida y respuesta a terapia con interferón como se describe en Holland *et al.*, *Pathology*, 30(2):192–195 (1998). La nomenclatura expuesta en Simmonds *et al.*, *J Gen Virol*,

74(Pt11):2391–2399 (1993) se usa ampliamente y clasifica los aislados en seis genotipos principales, del 1 al 6, con dos o más subtipos relacionados, por ejemplo, 1a y 1b. Se han propuesto genotipos adicionales 7–10 y 11, sin embargo la base filogenética en la que se basa esta clasificación se ha cuestionado, y por lo tanto los aislados de tipo 7, 8, 9 y 11 se han reasignado como tipo 6, y los aislados tipo 10 como tipo 3 (véase Lamballerie *et al., J Gen Virol*, 78(Pt1):45–51 (1997)). Los principales genotipos se han definido como con similitudes de secuencia de entre el 55 y el 72% (media 64,5%) y los subtipos dentro de los tipos con similitud de 75%–86% (media 80%) cuando se secuencian en la región NS–5 (véase Simmonds *et al*., *J Gen Virol*, 75(Pt 5):1053–1061 (1994)).

Terapia de Combinación

En otra realización, los presentes métodos para el tratamiento de prevención de infección por VHC pueden comprender adicionalmente la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales que no son Compuestos de Sililo Tricíclicos Fusionados.

En una realización, el agente terapéutico adicional es un agente antiviral.

En otra realización, el agente terapéutico adicional es un agente inmomodulador, tal como un agente inmunosupresor.

En consecuencia, en una realización, la presente invención proporciona métodos para tratar una infección viral en un paciente, comprendiendo el método administrar al paciente: (i) al menos un Compuesto de Sililo Tricíclico Fusionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (ii) al menos un agente terapéutico adicional que es distinto de un Compuesto de Sililo Tricíclico Fusionados, en el que las cantidades administradas son eficaces juntas para tratar o prevenir una infección viral.

Cuando se administra una terapia de combinación de la invención a un paciente, los agentes terapéuticos de la combinación o una composición farmacéutica o composiciones que comprendan agentes terapéuticos pueden administrarse en cualquier orden tal como, por ejemplo, secuencialmente, a la vez, juntos, simultáneamente y similares. Las cantidades de los diversos principios activos en dicha terapia de combinación pueden ser diferentes cantidades (diferentes cantidades de dosificación) o las mismas cantidades (las mismas cantidades de dosificación). Por lo tanto, para propósitos de ilustración no limitantes, un Compuesto de Sililo Tricíclico Fusionado y un agente terapéutico adicional pueden estar presentes en cantidades fijas (cantidades de dosificación) en una unidad de dosificación sencilla (por ejemplo, una cápsula, un comprimido y similares).

En una realización, el al menos un Compuesto de Sililo Tricíclico Fusionado se administra durante un periodo en el que el agente o los agentes terapéuticos adicionales ejercen su efecto profiláctico o terapéutico o viceversa.

En otra realización, el al menos un Compuesto de Sililo Tricíclico Fusionado y el agente o los agentes terapéuticos adicionales se administran en dosis habitualmente empleadas cuando tales agentes se usan como monoterapia para tratar una infección viral.

En otra realización, el al menos un Compuesto de Sililo Tricíclico Fusionado y el agente o los agentes terapéuticos adicionales se administran en dosis más bajas que las dosis empleadas habitualmente cuando tales agentes se usan como monoterapia para el tratamiento de una infección viral.

En otra realización más, el al menos un Compuesto de Sililo Tricíclico Fusionado y el agente o los agentes terapéuticos adicionales actúan de forma sinérgica y se administran en dosis inferiores a las comúnmente empleadas

cuando tales agentes se usan como monoterapia para el tratamiento de una infección viral.

En una realización, el al menos un Compuesto de Sililo Tricíclico Fusionado y el agente o los agentes terapéuticos adicionales se presentan en la misma composición. En una realización, esta composición es adecuada para administración oral. En otra realización, esta composición es adecuada para administración intravenosa. En otra realización, esta composición es adecuada para administración subcutánea. En otra realización más, esta composición es adecuada para administración parenteral.

Las infecciones virales y trastornos relacionados con virus que pueden tratarse o prevenirse usando los métodos de terapia de combinación de la presente invención incluyen, sin limitación, los enumerados anteriormente.

En una realización, la infección viral es infección por VHC.

El al menos un Compuesto de Sililo Tricíclico Fusionado y el agente o los agentes terapéuticos adicionales pueden actuar de forma aditiva o sinérgica. Una combinación sinérgica puede permitir el uso de dosificaciones más bajas de uno o más agentes y/o administración menos frecuente de uno o más agentes de una terapia de combinación. Una dosificación más baja o administración menos frecuente de uno o más agentes puede disminuir la toxicidad de la terapia sin reducir la eficacia de la terapia.

En una realización, la administración de al menos un Compuesto de Sililo Tricíclico Fusionado y el agente o los agentes terapéuticos adicionales puede inhibir la resistencia de una infección viral a estos agentes.

Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos adicionales útiles en las presentes composiciones y métodos incluyen un interferón, un inmunomodulador, inhibidor de la replicación viral, un agente antisentido, una vacuna terapéutica, un inhibidor de la polimerasa viral, un inhibidor de nucleósido, un inhibidor de

proteasa viral, un inhibidor de helicasa viral, un inhibidor de producción de virión, un inhibidor de entrada viral, un inhibidor de ensamblaje viral, una terapia de anticuerpo (monoclonal o policlonal) y cualquier agente útil para el tratamiento de un trastorno relacionado con polimerasa dependiente de ARN.

En una realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de proteasa viral.

En otra realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de replicación viral.

En otra realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la proteasa de VHC NS3.

En otra realización más, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de polimerasa de VHC NS5B.

En otra realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de nucleósido.

En otra realización, el agente terapéutico adicional es un interferón.

En otra realización más, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de replicasa de VHC.

En otra realización, el agente terapéutico adicional es un agente antisentido.

En otra realización, el agente terapéutico adicional es una vacuna terapéutica.

En una realización adicional, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la producción de virión.

En otra realización, el agente terapéutico adicional es una terapia de anticuerpos.

En otra realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de VHC NS2.

En otra realización más, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de VHC NS4A.

En otra realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de VHC NS4B.

En otra realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de VHC NS5A.

En otra realización más, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de VHC NS3 helicasa.

En otra realización más, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de VHC IRES.

En otra realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de VHC P7.

En una realización adicional, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de entrada de VHC.

En otra realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de ensamblaje de VHC.

En una realización, los agentes terapéuticos adicionales comprenden un inhibidor de proteasa viral y un inhibidor de polimerasa viral.

En otra realización más, los agentes terapéuticos adicionales comprenden un inhibidor de proteasa viral y un agente inmunomodulador.

En otra realización más, los agentes terapéuticos adicionales comprenden un inhibidor de polimerasa y un agente inmunomodulador.

En otra realización, los agentes terapéuticos adicionales comprenden un inhibidor de proteasa viral y un nucleósido.

En otra realización, los agentes terapéuticos adicionales comprenden un agente inmunomodulador y un nucleósido.

En una realización, los agentes terapéuticos adicionales comprenden un inhibidor de proteasa de VHC y un inhibidor de polimerasa de VHC.

En otra realización, los agentes terapéuticos adicionales comprenden un nucleósido y un inhibidor de VHC NS5A.

En otra realización, los agentes terapéuticos adicionales comprenden un inhibidor de proteasa viral, un agente inmunomodulador y nucleósido.

En una realización más, los agentes terapéuticos adicionales comprenden un inhibidor de proteasa viral, un inhibidor de polimerasa viral y un agente inmunomodulador.

En otra realización, el agente terapéutico adicional es ribavirina.

Los inhibidores de polimerasa de VHC útiles en las presentes composiciones y métodos incluyen, pero sin limitación, VP–19744 (Wyeth/ViroPharma), PSI–7851 (Pharmasset), R7128 (Roche/Pharmasset), PSI–7977 (Pharmasset), PSI–938 (Pharmasset), PSI–879 (Pharmasset), PSI–661 (Pharmasset), PF–868554/filibuvir (Pfizer), VCH–759/VX–759 (ViroChem Pharma/ Vertex), HCV–371 (Wyeth/ VirroPharma), HCV–796 (Wyeth/ViroPharma), IDX–184 (Idenix), IDX–375 (Idenix), NM–283 (Idenix/Novartis), GL–60667 (Genelabs), JTK–109 (Japan Tobacco), PSI–6130 (Pharmasset), R1479 (Roche), R–1626 (Roche), R–7128 (Roche), MK–0608 (Isis/Merck), INX–8014 (Inhibitex), INX–8018 (Inhibitex), INX–189 (Inhibitex), GS 9190 (Gilead), A–848837 (Abbott), ABT–333 (Abbott), ABT–072 (Abbott), A–837093 (Abbott), BI–207127 (Boehringer–Ingelheim), BILB–1941 (Boehringer–Ingelheim), MK–3281 (Merck), VCH222/VX–222 (ViroChem/Vertex), VCH–916 (ViroChem), VCH–716(ViroChem), GSK–71185 (Glaxo SmithKline), ANA598 (Anadys), GSK–625433 (Glaxo SmithKline), XTL–2125 (XTL Biopharmaceuticals), y los descritos en Ni *et al.*, *Current Opinion in Drug Discovery and Development*, 7(4):446 (2004); Tan *et*

al., *Nature Reviews*, 1:867 (2002); y Beaulieu *et al*., *Current Opinion in Investigational Drugs*, 5:838 (2004).

Otros inhibidores de polimerasa de VHC útiles en las presentes combinaciones y métodos incluyen, pero sin limitación, los descritos en las Publicaciones Internacionales Nº WO 08/082484, WO 08/082488, WO 08/083351, WO 08/136815, WO 09/032116, WO 09/032123, WO 09/032124 y WO 09/032125.

Los interferones útiles en las presentes composiciones y métodos incluyen, pero sin limitación, interferón alfa–2a, interferón alfa–2b, interferón alfacon–1 y conjugados de interferón alfa–PEG. Los "conjugados de interferón alfa–PEG" son moléculas de interferón alfa unidas covalentemente con una molécula de PEG. Los conjugados de interferón alfa–PEG ilustrativos incluyen interferón alfa–2a (Roferon™, Hoffman La–Roche, Nutley, Nueva Jersey) en forma de interferón alfa–2a pegilado (por ejemplo, como se comercializa bajo el nombre comercial Pegasys™), interferón alfa–2b (Intron™, de Schering–Plough Corporation) en forma de interferón alfa–2b pegilado (por ejemplo, como se comercializa bajo el nombre comercial PEG–Intron™ de Schering–Plough Corporation), interferón alfa–2b–XL (por ejemplo, como se comercializa bajo el nombre comercial PEG–Intron™), interferón alfa–2c (Berofor Alpha™, Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Alemania), PEG–interferón lambda (Bristol–Myers Squibb y ZymoGenetics), polipéptidos de fusión de interferón alfa–2b alfa, interferón fusionado con la proteína de sangre humana albúmina (Albuferon™, Human Genome Sciences), Interferón Omega (Intarcia), interferón de liberación controlada Locteron (Biolex/OctoPlus), Biomed–510 (interferón omega), Peg–IL–29 (ZymoGenetics), Locteron CR (Octoplus), R–7025 (Roche), IFN–α–2b–XL (Flamel Technologies), belerofon (Nautilus) e interferón consenso como se define

por determinación de una secuencia de consenso de interferones alfa de origen natural (Infergen™, Amgen, Thousand Oaks, California).

Los agentes de terapia de anticuerpos útiles en las presentes composiciones y métodos incluyen, sin limitación, anticuerpos específicos para IL–10 (tales como los descritos en la Publicación de Patente de Estados Unidos Nº US2005/0101770, 12G8 humanizado, un anticuerpo monoclonal humanizado contra IL–10 humana, plásmidos que contienen los ácidos nucleicos que codifican las cadenas ligera y pesada de 12G8 humanizado se depositaron con la colección americana de cultivos tipo (ATCC) con los números de depósito PTA–5923 y PTA–5922, respectivamente) y similares).

Los ejemplos de inhibidores de proteasa viral útiles en las presentes composiciones y métodos incluyen, sin limitación, un inhibidor de proteasa de VHC.

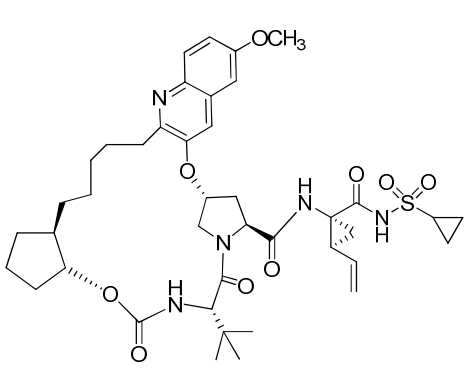
Los inhibidores de VHC útiles en las presentes composiciones y métodos incluyen, sin limitación, los descritos en las Patentes de Estados Unidos Nº 7.494.988, 7.485.625, 7.449.447, 7.442.695, 7.425.576, 7.342.041, 7.253.160, 7.244.721, 7.205.330, 7.192.957, 7.186.747, 7.173.057, 7.169.760, 7.012.066, 6.914.122, 6.911.428, 6.894.072, 6.846.802, 6.838.475, 6.800.434, 6.767.991, 5.017.380, 4.933.443, 4.812.561 y 4.634.697; Publicaciones de Patente de Estados Unidos Nº US20020068702. US20020160962, US20050119168, US20050176648, US20050209164, US20050249702 y US20070042968; y Publicaciones Internacionales Nº WO 03/006490, WO 03/087092, WO 04/092161 y WO 08/124148.

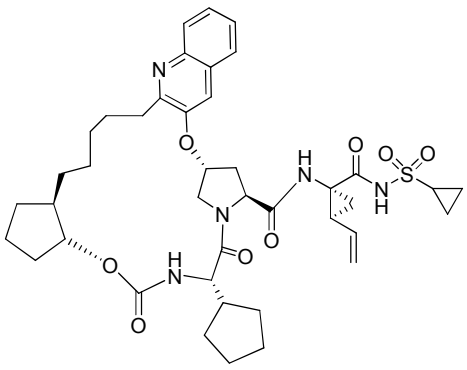
Los inhibidores de proteasa de VHC adicionales útiles en las presentes composiciones y métodos incluyen, sin limitación, VX–950 (Telaprevir, Vertex), VX–500 (Vertex), VX–813 (Vertex), VBY–376 (Virobay), BI–201335 (Boehringer Ingelheim), TMC–435 (Medivir/Tibotec), ABT–450 (Abbott), TMC–435350

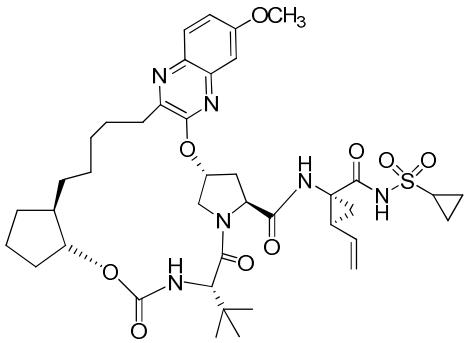
(Medivir), RG7227 (Danoprevir, InterMune/Roche), EA–058 (Abbott/Enanta), EA–063 (Abbott/Enanta), GS–9256 (Gilead), IDX–320 (Idenix), ACH–1625 (Achillion), ACH–2684 (Achillion), GS–9132 (Gilead/ Achillion), ACH–1095 (Gilead/Achillon), IDX–136 (Idenix), IDX–316 (Idenix), ITMN–8356 (InterMune), ITMN–8347 (InterMune), ITMN–8096 (InterMune), ITMN–7587 (InterMune), BMS–650032 (Bristol–Myers Squibb), VX–985 (Vertex) y PHX1766 (Phenomix).

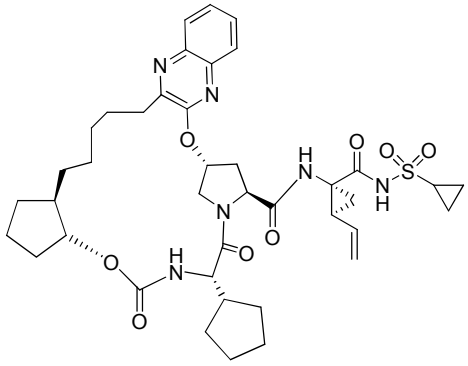
Los ejemplos adicionales de inhibidores de proteasa de VHC útiles en las presentes composiciones y métodos incluyen, sin limitación, los descritos en Landro *et al*., *Biochemistry*, 36(31):9340–9348 (1997); Ingallinella *et al*., *Biochemistry*, 37(25):8906–8914 (1998); Llinàs–Brunet *et al*., *Bioorg Med Chem Lett*, 8(13):1713–1718 (1998); Martin *et al*., *Biochemistry*, 37(33):11459–11468 (1998); Dimasi *et al*., *J Virol*, 71(10):7461–7469 (1997); Martin *et al*., *Protein Eng*, 10(5):607–614 (1997); Elzouki *et al*., *J Hepat*, 27(1):42–48 (1997); *BioWorld Today*, 9(217):4 (10 de noviembre de 1998); Publicaciones de Patente de Estados Unidos Nº US2005/0249702 y US 2007/0274951; y Publicaciones Internacionales Nº WO 98/14181, WO 98/17679, WO 98/17679, WO 98/22496 y WO 99/07734 y WO 05/087731.

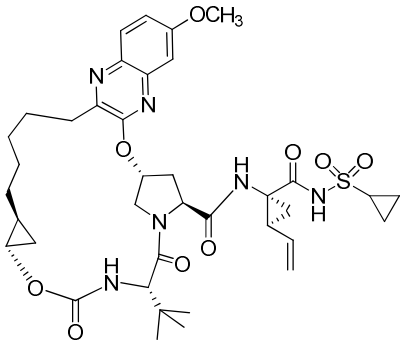
Los ejemplos adicionales de inhibidores de proteasa de VHC útiles en las presentes composiciones y métodos incluyen, sin limitación, los siguientes compuestos:

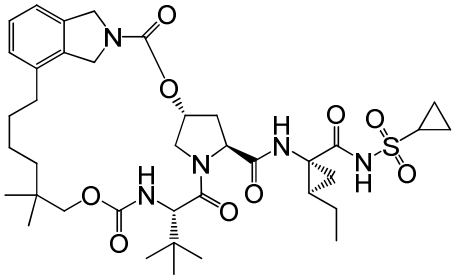


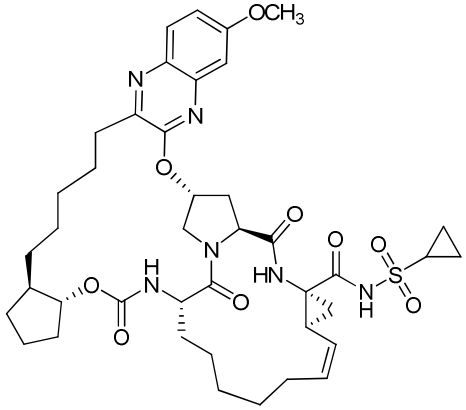


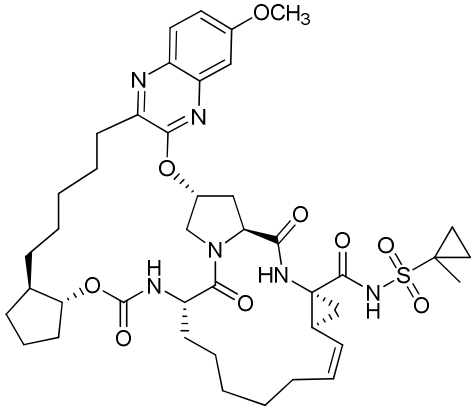


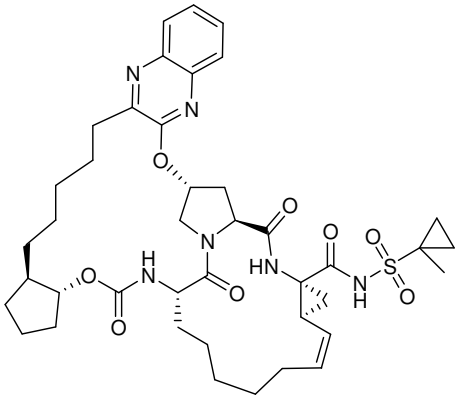


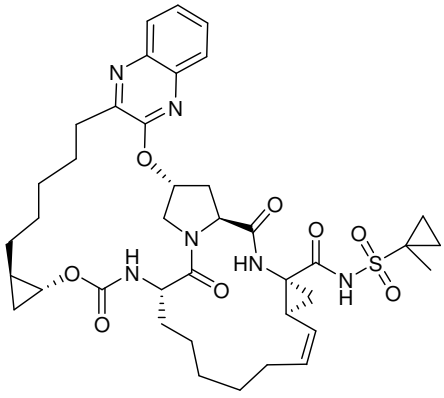


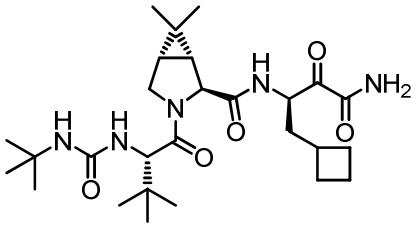


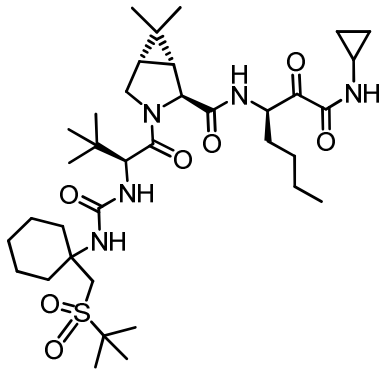


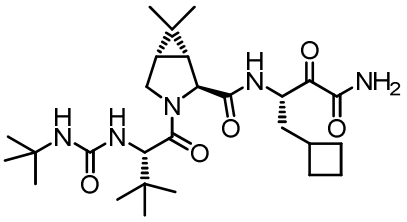


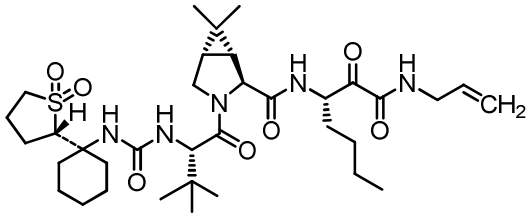


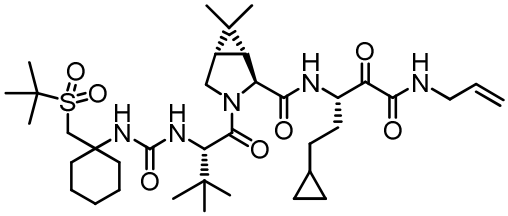


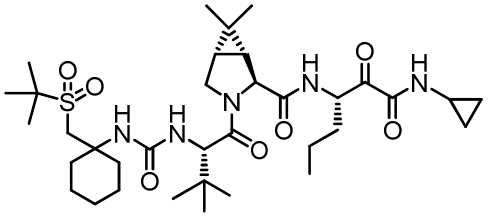


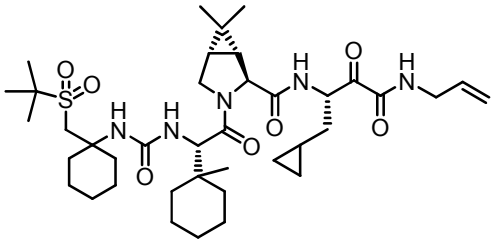


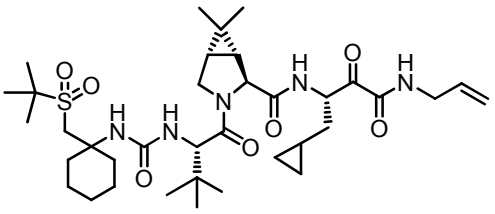


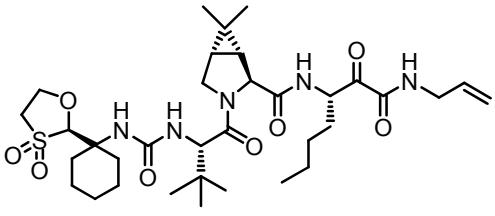


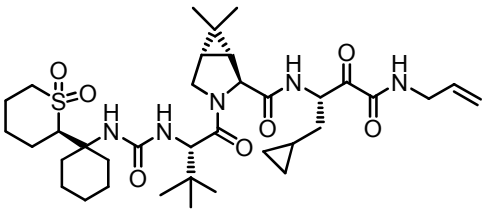


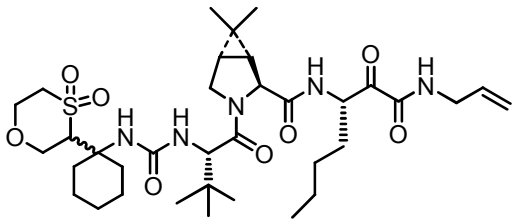


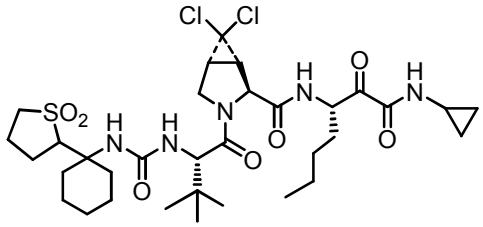


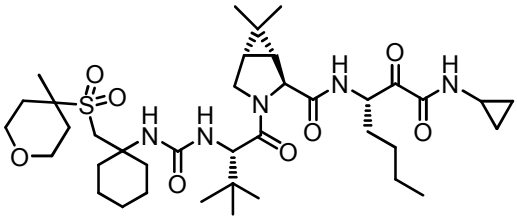


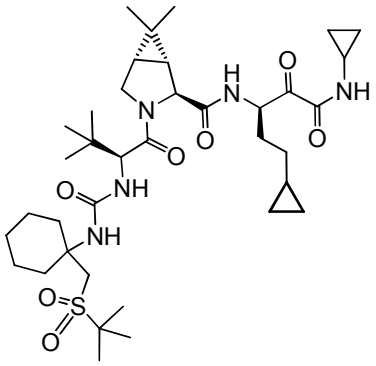


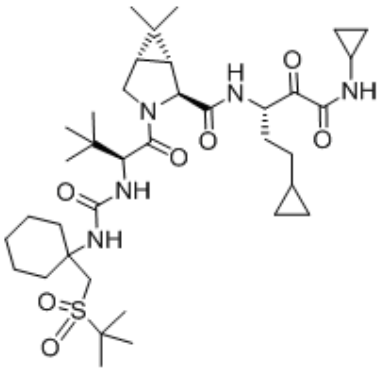


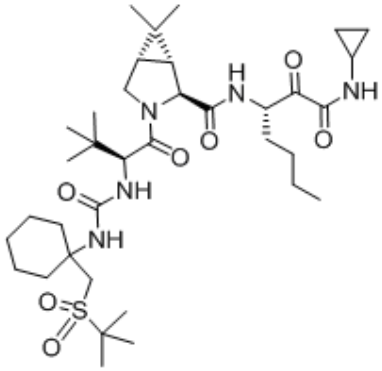


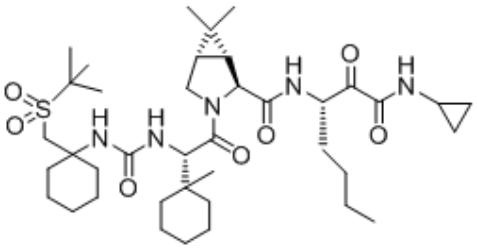




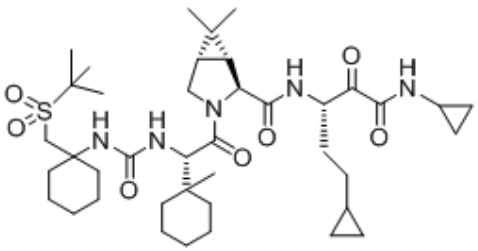








y



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los inhibidores de replicación viral útiles en las presentes composiciones y métodos incluyen, sin limitación, inhibidores de la replicasa de VHC, inhibidores de IRES, inhibidores de NS4A, inhibidores de NS3 helicasa, inhibidores de NS5A, inhibidores de NS5B, ribavirina, AZD–2836 (Astra Zeneca), viramidina, A–831

(Arrow Therapeutics), EDP–239 (Enanta), ACH–2928 (Achillion), GS–5885 (Gilead); un agente antisentido o una vacuna terapéutica.

Los inhibidores de entrada virales útiles como segundos agentes terapéuticos adicionales en las presentes composiciones y métodos incluyen, sin limitación, PRO–206 (Progenics), REP–9C (REPICor), SP–30 (Samaritan Pharmaceuticals) y ITX–5061 (iTherx).

Los inhibidores de VHC NS4A útiles en las presentes composiciones y métodos incluyen, sin limitación, los descritos en las Patentes de Estados Unidos Nº 7.476.686 y 7.273.885; la Publicación de Patente de Estados Unidos Nº US20090022688; y las Publicaciones Internacionales Nº WO 2006/019831 y WO 2006/019832. Los inhibidores de VHC NS4A adicionales útiles como segundos agentes terapéuticos adicionales en las presentes composiciones y métodos incluyen, pero sin limitación, AZD2836 (Astra Zeneca), ACH–1095 (Achillion) y ACH–806 (Achillon Pharmaceuticals).

Los inihibidores de VHC NS5A útiles en las presentes composiciones y métodos incluyen, sin limitación, A–832 (Arrow Therpeutics), PPI–461 (Presidio), PPI–1301 (Presidio) y BMS–790052 (Bristol–Myers Squibb).

Los inhibidores de la replicasa de VHC útiles en las presentes composiciones y métodos incluyen, sin limitación, los descritos en la Publicación de Patente de Estados Unidos Nº US20090081636.

Las vacunas terapéuticas útiles en las presentes composiciones y métodos incluyen, sin limitación, IC41 (Intercell Novartis), CSL123 (Chiron/CSL), GI 5005 (Globeimmune), TG–4040 (Transgene), GNI–103 (GENimmune), Hepavaxx C (ViRex Medical), ChronVac–C (Inovio/Tripep), PeviPROTM (Pevion Biotect), HCV/MF59 (Chiron/Novartis), MBL–HCV1 (MassBiologics), GI–5005 (GlobeImmune), CT–011 (CureTech/Teva) y Civacir (NABI).

Los ejemplos de más agentes terapéuticos adicionales útiles en las presentes composiciones y métodos incluyen, sin limitación, Ritonavir (Abbott), TT033 (Benitec/Tacere Bio/Pfizer), Sirna–034 (Sirna Therapeutics), GNI–104 (GENimmune), GI–5005 (GlobeImmune), IDX–102 (Idenix), Levovirin™ (ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, California); Humax (Genmab), ITX–2155 (Ithrex/Novartis), PRO 206 (Progenics), HepaCide–I (NanoVirocides), MX3235 (Migenix), SCY–635 (Scynexis); KPE02003002 (Kemin Pharma), Lenocta (VioQuest Pharmaceuticals), IET – Terapia de potenciación de Interferón (Transition Therapeutics), Zadaxin (SciClone Pharma), VP 50406™ (Viropharma, Incorporated, Exton, Pennsylvania); Taribavirin (Valeant Pharmaceuticals); Nitazoxanide (Romark); Debio 025 (Debiopharm); GS–9450 (Gilead); PF–4878691 (Pfizer); ANA773 (Anadys); SCV–07 (SciClone Pharmaceuticals); NIM–881 (Novartis); ISIS 14803™ (ISIS Pharmaceuticals, Carlsbad, California); Heptazyme™ (Ribozyme Pharmaceuticals, Boulder, Colorado); Thymosin™ (SciClone Pharmaceuticals, San Mateo, California); Maxamine™ (Maxim Pharmaceuticals, San Diego, California); NKB–122 (JenKen Bioscience Inc., Carolina del Norte); Alinia (Romark Laboratories), INFORM–1 (una combinación de R7128 e ITMN–191); y mofetilo de micofenolato (Hoffman–LaRoche, Nutley, Nueva Jersey).

El régimen de dosis y dosificación de los otros agentes usados en las terapias de combinación de la presente invención para el tratamiento o prevención de infección por VHC pueden determinarse por el especialista clínico a cargo del caso, teniendo en consideración las dosis y el régimen de dosificación aprobados en el prospecto, la edad, sexo y salud general del paciente y el tipo y gravedad de la infección viral o enfermedad o trastorno relacionado. Cuando se administra en combinación, el compuesto o los Compuestos de Sililo Tricíclicos Fusionados y el otro agente o agentes puede administrarse de forma simultánea (es decir, en la

misma composición o en composiciones separadas uno después del otro) o secuencialmente. Esto es particularmente útil cuando los componentes de la combinación se administran en diferentes programas de dosificación, por ejemplo, un componente se administra una vez al día y otro componente se administra cada seis horas, o cuando las composiciones farmacéuticas preferidas son diferentes, por ejemplo, una es un comprimido y una es una cápsula. Un kit que comprende las formas de dosificación separadas es por lo tanto ventajoso.

Generalmente, una dosificación diaria total del al menos un Compuesto de Sililo Tricíclico Fusionado sólo o cuando se administra como terapia de combinación, puede variar de aproximadamente 1 a aproximadamente 2.500 mg por día, aunque se producirán necesariamente variaciones dependiendo del blanco de la terapia, el paciente y la vía de administración. En una realización, la dosificación es de aproximadamente 10 a aproximadamente 1.000 mg/día, administrada en una dosis única o en 2–4 dosis divididas. En otra realización, la dosificación es de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg/día, administrada en una dosis única o en 2–4 dosis divididas. En otra realización más, la dosificación es de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg/día, administrada en una dosis única o en 2–4 dosis divididas. En otra realización más, la dosificación es de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/día, administrada en una dosis única o en 2–4 dosis divididas. En otra realización, la dosificación es de aproximadamente 500 a aproximadamente 1.500 mg/día, administrada en una dosis única o en 2–4 dosis divididas. En otra realización más, la dosificación es de aproximadamente 500 a aproximadamente 1.000 mg/día, administrada en una dosis única o en 2–4 dosis divididas. En otra realización más, la dosificación es de aproximadamente 100 a aproximadamente 500 mg/día, administrada en una dosis única o en 2–4 dosis divididas.

En una realización, cuando el agente terapéutico adicional es interferón alfa–2b INTRON–A (disponible en el mercado de Schering–Plough Corp.), este agente se administra por inyección subcutánea a 3MIU (12 μg)/0,5ml/tres veces por semana durante 24 semanas o 48 semanas para un tratamiento por primera vez.

En otra realización, cuando el agente terapéutico adicional es PEG–interferón alfa–2b pegilado INTRON (disponible en el mercado de Schering–Plough Corp.), este agente se administra por inyección subcutánea a 1,5 μg/kg/semana dentro de un intervalo de 40 a 150 μg/semana, durante al menos 24 semanas.

En otra realización, cuando el agente terapéutico adicional es interferón alfa–2a ROFERON A (disponible en el mercado de Hoffmann–La Roche), este agente se administra por inyección subcutánea o intramuscular a 3MIU (11,1 μg/ml)/tres veces por semana durante al menos 48 a 52 semanas, o como alternativa 6MIU/tres veces por semana durante 12 seguido de 3MIU/ tres veces por semana durante 36 semanas.

En otra realización más, cuando el agente terapéutico adicional es interferón alfa–2a pegilado PEGASUS (disponible en el mercado de Hoffmann–La Roche), este agente se administra por inyección subcutánea a 180 μg/1ml o 180μg/0,5 ml, una vez a la semana durante al menos 24 semanas.

En otra realización más, cuando el agente terapéutico adicional es interferón alfacon–1 INFERGEN (disponible en el mercado de Amgen), este agente se administra por inyección subcutánea a 9 mcg/tres veces por semana durante 24 semanas para el tratamiento por primera vez y hasta 15 mcg/tres veces por semana durante 24 semanas para tratamiento de recaída o sin respuesta.

En una realización más, cuando el agente terapéutico adicional es Ribavirina (disponible en el mercado como ribavirina REBETOL de Schering–Plough o ribavirina COPEGUS de Hoffmann–La Roche), este agente se administra a una dosificación diaria de aproximadamente 600 a aproximadamente 1.400 mg/día durante al menos 24 semanas.

En una realización, uno o más compuestos de la presente invención se administran con uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de un interferón, un inmunomodulador, un inhibidor de replicación viral, un agente antisentido, una vacuna terapéutica, un inhibidor de polimerasa viral, un inhibidor de nucleósido, un inhibidor de proteasa viral, un inhibidor de helicasa viral, un inhibidor de polimerasa viral, un inhibidor de producción de viriones, un inhibidor de la entrada viral, un inhibidor del ensamblaje viral, una terapia de anticuerpos (monoclonal o policlonal) y cualquier agente útil para tratamiento de un trastorno relacionado con polimerasa dependiente de ARN.

En otra realización, uno o más compuestos de la presente invención se administran con uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de un inhibidor de proteasa de VHC, un inhibidor de polimerasa de VHC, un inhibidor de la replicación de VHC, un nucleósido, un interferón, un interferón pegilado y ribavirina. Las terapias de combinación pueden incluir cualquier combinación de estos agentes terapéuticos adicionales.

En otra realización, uno o más compuestos de la presente invención se administran con un agente terapéutico adicional seleccionado de un inhibidor de proteasa de VHC, un interferón, un interferón pegilado y ribavirina.

En otra realización más, uno o más compuestos de la presente invención se administran con dos agentes terapéuticos adicionales seleccionados de un inhibidor de proteasa de VHC, un inhibidor de la replicación de VHC, un nucleósido, un interferón, un interferón pegilado y ribavirina.

En otra realización, uno o más compuestos de la presente invención se administran con un inhibidor de proteasa de VHC y ribavirina. En otra realización específica, uno o más compuestos de la presente invención se administran con un interferón pegilado y ribavirina.

En otra realización, uno o más compuestos de la presente invención se administran con tres agentes terapéuticos adicionales seleccionados de un inhibidor de proteasa de VHC, un inhibidor de la replicación de VHC, un nucleósido, un interferón, un interferón pegilado y ribavirina.

En una realización, uno o más compuestos de la presente invención se administran con uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de un inhibidor de polimerasa de VHC, un inhibidor de proteasa viral, un interferón y un inhibidor de replicación viral. En otra realización, uno o más compuestos de la presente invención se administran con uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de un inhibidor de polimerasa de VHC, un inhibidor de proteasa viral, un interferón y un inhibidor de replicación viral. En otra realización, uno o más compuestos de la presente invención se administran con uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de un inhibidor de polimerasa de VHC, un inhibidor de proteasa viral, un interferón y ribavirina.

En una realización, uno o más compuestos de la presente invención se administran con un agente terapéutico adicional seleccionado de un inhibidor de polimerasa de VHC, un inhibidor de proteasa viral, un interferón y un inhibidor de replicación viral. En otra realización, uno o más compuestos de la presente invención se administran con ribavirina.

En una realización, uno o más compuestos de la presente invención se administran con dos agentes terapéuticos adicionales seleccionados de un inhibidor de polimerasa de VHC, un inhibidor de proteasa viral, un interferón y un inhibidor de replicación viral.

En otra realización, uno o más compuestos de la presente invención se administran con ribavirina, interferón y otro agente terapéutico.

En otra realización, uno o más compuestos de la presente invención se administran con ribavirina, interferón y otro agente terapéutico, en la que el agente terapéutico adicional se selecciona de un inhibidor de polimerasa de VHC, un inhibidor de proteasa viral y un inhibidor de replicación viral.

En otra realización más, uno o más compuestos de la presente invención se administran con ribavirina, interferón y un inhibidor de proteasa viral.

En otra realización, uno o más compuestos de la presente invención se administran con ribavirina, interferón y un inhibidor de proteasa de VHC.

En otra realización, uno o más compuestos de la presente invención se administran con ribavirina, interferón y boceprevir o telaprevir.

En una realización adicional, uno o más compuestos de la presente invención se administran con ribavirina, interferón y un inhibidor de polimerasa de VHC.

En otra realización, uno o más compuestos de la presente invención se administran con interferón alfa pegilado y ribavirina.

Composiciones y Administración

Debido a su actividad, los Compuestos de Sililo Tricíclicos Fusionados son útiles en medicina veterinaria y humana. Como se ha descrito anteriormente, los Compuestos de Sililo Tricíclicos Fusionados son útiles para tratamiento o prevención de la infección por VHC en un paciente que lo necesite.

Cuando se administran a un paciente, los Compuestos de Sililo Tricíclicos Fusionados pueden administrarse como un componente de una composición que comprende un adyuvante o transportador farmacéuticamente aceptable. La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden

una cantidad efectiva de al menos un Compuesto de Sililo Tricíclico Fusionado y un transportador farmacéuticamente aceptable. En las composiciones y métodos farmacéuticos de la presente invención, los ingredientes activos típicamente se administrarán en una mezcla con materiales transportadores adecuados seleccionados de forma adecuada con respecto a la forma pretendida de administración, es decir, comprimidos orales, cápsulas (rellenas de sólido, rellenas de semi–sólido o rellenas de líquido), polvos para constitución, geles orales, elixires, gránulos dispersables, jarabes, suspensiones y similares, y coherentes con las prácticas farmacéuticas convencionales. Por ejemplo, para administración oral en forma de comprimidos o cápsulas, el componente farmacológico activo puede estar combinado con cualquier transportador inerte farmacéuticamente aceptable no tóxico oral, tal como lactosa, almidón, sacarosa, celulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato cálcico, talco, manitol, alcohol etílico (formas líquidas) y similares. Las preparaciones de forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, obleas y supositorios. Los polvos y comprimidos pueden estar comprendidos por aproximadamente del 0,5 a aproximadamente el 95 por ciento de composición de la invención. Los comprimidos, polvos, obleas y cápsulas pueden usarse como formas de dosificación sólida adecuadas para administración oral.

Además, cuando se desee o necesite, también pueden incorporarse aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados en la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma acacia, alginato sódico, carboximetil celulosa, polietilenglicol y ceras. Entre los lubricantes pueden mencionarse para su uso en estas formas de dosificación, ácido bórico, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Los disgregantes incluyen almidón, metilcelulosa, goma guar y similares. También

pueden incluirse conservantes y agentes saporíferos y edulcorantes cuando sea apropiado.

Las preparaciones de forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones y pueden incluir agua o soluciones de propilenglicol – agua para inyección parenteral.

Las preparaciones de forma líquida también pueden incluir soluciones para administración intranasal.

También se incluyen preparaciones de forma sólida que se pretenden convertir, poco antes de su uso, en preparaciones de forma líquida para administración oral o parenteral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

Para preparar supositorios, se funde primero una cera de baja fusión tal como una mezcla de glicéridos de ácido graso o manteca de cacao y el ingrediente activo se dispersa de forma homogénea en la misma mediante agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte después en moldes de tamaño conveniente, se permite que se enfríe y de este modo se solidifica.

Adicionalmente, las composiciones de la presente invención pueden formularse en forma de liberación prolongada para proporcionar la velocidad de liberación controlada de uno cualquiera o más de los componentes o principios activos para optimizar los efectos terapéuticos, es decir, actividad antiviral y similares. Las formas de dosificación adecuadas para liberación prolongada incluyen comprimidos en capas que contienen capas de diversas velocidades de desintegración o matrices poliméricas de liberación controlada impregnadas con los componentes activos y moldeadas en forma de comprimido o cápsulas que contienen dichas matrices poliméricas porosas encapsuladas o impregnadas.

En una realización, el o los Compuestos de Sililo Tricíclicos Fusionados se administran por vía oral.

En otra realización, el o los Compuestos de Sililo Tricíclicos Fusionados se administran por vía intravenosa.

En una realización, una preparación farmacéutica que comprende al menos un Compuesto de Sililo Tricíclico Fusionado está en forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades efectivas de los componentes activos.

Las composiciones pueden preparase de acuerdo con métodos de mezcla, granulación o recubrimiento convencionales respectivamente, y las presentes combinaciones pueden contener, en una realización, de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 99% del compuesto o los Compuestos de Sililo Tricíclicos Fusionados en peso o volumen. En diversas realizaciones, las presentes composiciones pueden contener, en una realización, de aproximadamente 1% a aproximadamente 70% o de aproximadamente 5% a aproximadamente 60% del compuesto o Compuestos de Sililo Tricíclicos Fusionados en peso o volumen.

La cantidad de Compuesto de Sililo Tricíclico Fusionado en una dosis unitaria de la preparación puede variarse o ajustarse de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2.500 mg. En diversas realizaciones, la cantidad es de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1.000 mg, de 1 mg a aproximadamente 500 mg, de 1 mg a aproximadamente 100 mg y de 1 mg a aproximadamente 100 mg.

Por conveniencia, la dosificación diaria total puede dividirse y administrarse en partes durante el día si se desea. En una realización, la dosificación diaria se administra en una parte. En otra realización, la dosificación diaria total se administra en dos dosis divididas durante un periodo de 24 horas. En otra realización, la dosificación diaria total se administra en tres dosis divididas durante

un periodo de 24 horas. En otra realización más, la dosificación diaria total se administra en cuatro dosis divididas durante un periodo de 24 horas.

La cantidad y frecuencia de administración de los Compuestos de Sililo Tricíclicos Fusionados se regularán de acuerdo con el criterio del especialista clínico encargado del caso considerando tales factores como edad, condición y talla del paciente así como gravedad de los síntomas a tratar. Generalmente, una dosificación diaria total de los Compuestos de Sililo Tricíclicos Fusionados varían de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2.000 mg por día aunque se producirán necesariamente variaciones dependiendo del blanco de terapia, el paciente y la vía de administración. En una realización, la dosificación es de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 mg por día, administrada en una dosis única o en 2–4 dosis divididas. En otra realización, la dosificación es de aproximadamente 10 a aproximadamente 2.000 mg por día, administrada en una dosis única o en 2–4 dosis divididas. En otra realización, la dosificación es de aproximadamente 100 a aproximadamente 2.000 mg por día, administrada en una dosis única o en 2–4 dosis divididas. En otra realización más, la dosificación es de aproximadamente 500 a aproximadamente 2.000 mg por día, administrada en una dosis única o en 2–4 dosis divididas.

Las composiciones de la invención pueden comprender adicionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales, seleccionados de los enumerados anteriormente en este documento. En consecuencia, en una realización, la presente invención proporciona composiciones que comprenden (i) al menos un Compuesto de Sililo Tricíclico Fusionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) uno o más agentes terapéuticos adicionales que no son un Compuesto de Sililo Tricíclico Fusionado y (iii) un transportador farmacéuticamente aceptable, en el que las cantidades en la composición son eficaces juntas para tratar infección por VHC.

En una realización, la presente invención proporciona composiciones que comprenden un Compuesto de Fórmula (I) y un transportador farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la presente invención proporciona composiciones que comprenden un Compuesto de Fórmula (I), un transportador farmacéuticamente aceptable y un segundo agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en agentes antivirales de VHC, inmunomoduladores y agentes anti–infecciosos.

En otra realización, la presente invención proporciona composiciones que comprenden un Compuesto de Fórmula (I), un transportador farmacéuticamente aceptable y dos agentes terapéuticos adicionales, cada uno de los cuales se selecciona independientemente del grupo que consiste en agentes antivirales de VHC, inmunomoduladores y agentes anti–infecciosos.

Kits

En un aspecto, la presente invención proporciona un kit que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un Compuesto de Sililo Tricíclico Fusionado o una sal, solvato, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto y un vehículo, transportador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto la presente invención proporciona un kit que comprende una cantidad de al menos un Compuesto de Sililo Tricíclico Fusionado o una sal, solvato, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto y una cantidad de al menos un agente terapéutico adicional enumerado anteriormente, en el que las cantidades de los dos o más principios activos dan como resultado un efecto terapéutico deseado. En una realización, el o los Compuestos de Sililo Tricíclicos Fusionados y el o los agentes terapéuticos adicionales se proporcionan en el mismo envase. En una realización, el o los

Compuestos de Sililo Tricíclicos Fusionados y el o los agentes terapéuticos adicionales se proporcionan en envases separados.

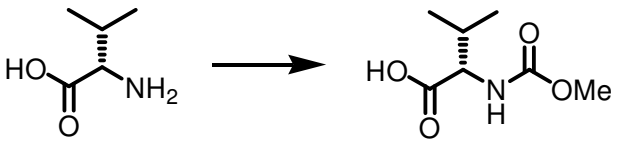
EJEMPLOS

Métodos Generales

Los solventes, reactivos e intermedios, que están disponibles en el mercado, se usaron como se recibieron. Los reactivos e intermedios que no están disponibles en el mercado se prepararon de la manera que se describe a continuación. Los espectros de ^{1}H RMN se obtuvieron en un Bruker Avance 500 (500 MHz) y se indican como ppm campo abajo de Me_4Si con número de protones, multiplicidades y constantes de acoplamiento en Hertzios indicados entre paréntesis. Cuando se presentan los datos de LC/MS, los análisis se realizaron usando un espectrómetro de masas Applied Biosystems API–100 y una columna de LC Shimadzu SCL–10A: Altech platinum C18, 3 micrómetros, 33 mm x 7 mm de DI; flujo gradiente: 0 minutos – 10% de CH_3CN, 5 minutos – 95% de CH_3CN, 5–7 minutos – 95% de CH_3CN, 7 minutos – parada. Se dan el tiempo de retención y el ión parental observado. La cromatografía en columna ultrarrápida se realizó usando sílice de fase normal pre–cargada de Biotage, Inc. o sílice en masa de Fisher Scientific. A menos que se indique otra cosa, la cromatografía en columna se realizó usando una elución en gradiente de hexanos/acetato de etilo, de 100% de hexanos a 100% de acetato de etilo.

EJEMPLO 1

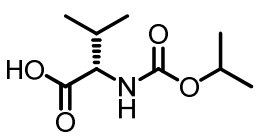
Preparación del Compuesto Intermedio **Int–1a**



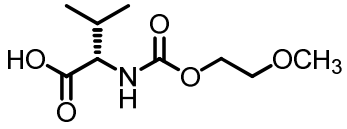
Int–1a

A una solución de L–valina (10,0 g, 85,3 mmol) en una solución acuosa 1 M NaOH (86 ml) a temperatura ambiente se le añadió carbonato sódico sólido (4,60 g, 43,4 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0ºC (baño de hielo) y después se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (7,20 ml, 93,6 mmol) durante 20 minutos. Después, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 4 horas más. Después, la mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (100 ml), la solución resultante se enfrió a 0ºC y después se añadió lentamente ácido clorhídrico concentrado (18 ml, 216 mmol). La reacción se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el Compuesto **Int–1a** (13,5 g, 90%), que se usó sin purificación adicional.

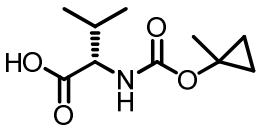
Los siguientes intermedios pueden prepararse por la reacción de L–valina con cloroformiato de isopropilo (Aldrich Inc.), cloroformiato de 2–metoxietilo (Aldrich) o con 1–metilciclopropil hidroxisuccinimida respectivamente, usando el método que se ha descrito anteriormente:



Int–1b



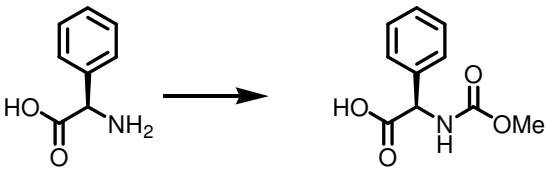
Int–1c



Int–1d

EJEMPLO 2

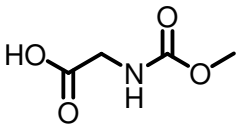
Preparación del Compuesto Intermedio **Int–2a**



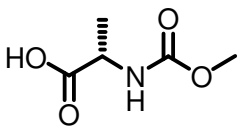
Int–2a

A una solución de D–fenilglicina (10,0 g, 66,1 mmol) y NaOH (21,2 g, 265 mmol) en agua (60 ml) a 0ºC se le añadió gota a gota cloroformiato de metilo (10,2 ml, 133 mmol) durante 20 minutos. La mezcla resultante se dejó en agitación a 0ºC durante 1 hora y se acidificó usando ácido clorhídrico concentrado (25 ml, 300 mmol). La solución ácida se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml), los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el Compuesto **Int–2a** (12,6 g, 91%), que se usó sin purificación adicional.

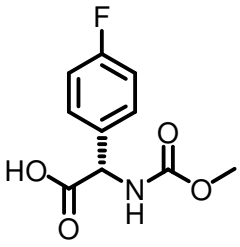
Los siguientes intermedios pueden prepararse por la reacción de glicina, L–Alanina y 4–F fenilglicina, respectivamente con cloroformiato de metilo (Aldrich Inc.) usando el método que se ha descrito anteriormente:



Int– 2b



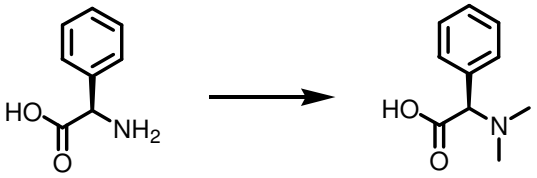
Int–2c



Int–2d

EJEMPLO 3

Preparación del Compuesto Intermedio **Int–3a**



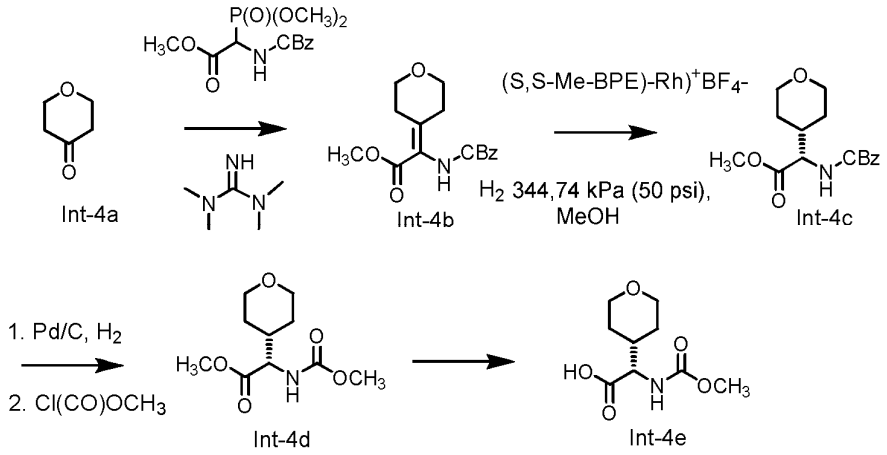
Int–3a

Una solución de D–fenilglicina (20,0 g, 132 mmol), formaldehído acuoso al 37% (66 ml, 814 mmol) y Pd al 5% sobre carbono (8,0 g, mmol) en una mezcla de metanol (80 ml) y HCl 1 N (60 ml) se puso sobre un agitador de hidrogenación y se agitó en una atmósfera de 241,32–275,79 kPa (35–40 psi) de hidrógeno durante 4 horas. Después, la reacción se lavó abundantemente con

nitrógeno, se filtró a través de una capa de celite y se concentró al vacío para proporcionar el Compuesto **Int–3a** (29,7 g, cuant.) en forma de un sólido de color blanco, que se usó sin purificación adicional.

EJEMPLO 4

Preparación del Compuesto Intermedio **Int–4e**



Paso A – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–4b

A una solución de 2–(benciloxicarbonilamino)–2–(dimetoxifosforil) acetato de metilo (10,0 g, 30,2 mmol, hecho como se describe en Hamada *et al*., Organic Letters; English; 20: 4664 – 4667 (2009)) en THF (100 ml) a –20ºC se le añadió tetrametilguanidina (4,20 ml, 33,2 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a –20ºC durante 1 hora, después se añadió dihidro–2*H*–piran–4(3*H*)–ona (**Int–4a**) (3,1 ml, 33,2 mmol) en THF (5 ml), la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 15 horas. Se añadió EtOAc (200 ml) y la mezcla orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml) y salmuera (50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía ultrarrápida sobre una columna ISCO 330 g Redi–Sep usando EtOAc al 0–

35%/hexanos como eluyente para proporcionar el Compuesto **Int–4b** en forma de un sólido de color blanco (615 mg, 45%). **^{1}H RMN ($CDCl_3$)** δ 7,40–7,30 (m, 5H), 6,00 (s a, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,80–3,65 (m, 7H), 2,92 (m, 2H), 2,52–2,48 (m, 2H).

Paso B – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–4c

A una solución del **Int–4b** (2,43 g, 7,96 mmol) en metanol (160 ml) purgada previamente con N_2 se le añadió tetrafluoroborato de (–)–1,2–Bis((2*S*,5*S*)–2,5–dimetilfosfolano)etano (ciclooctadieno)rodio (I) (487 mg, 0,880 mmol) bajo N_2. La mezcla se agitó en un aparato agitador Parr durante 18 horas a 344,74 kPa (50 psi) de H_2. Después de la evacuación del hidrógeno, la suspensión se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el Compuesto **Int–4c** en forma de un sólido de color blanco (1,30 g, 53%). **^{1}H RMN ($CDCl_3$)** δ 7,40–7,30 (m, 5H), 5,32 (s a, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,40–4,30 (m, 1H), 4,00–3,95 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,40–3,25 (m, 2H), 2,10–1,95 (m, 1H), 1,50–1,45 (m, 4H).

Paso C – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–4d

A una suspensión de paladio al 50% sobre carbono (húmedo al 10%, 200 mg) en etanol absoluto (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió **Int–4c** (1,06 g, 3,45 mmol). Con agitación, la solución se puso al vacío durante 30 segundos y después se abrió para dar un globo de gas hidrógeno durante 2 horas. Después de la evacuación del hidrógeno, la suspensión se filtró a través de una capa de Celite y el lecho corto se lavó con etanol (2 x 20 ml). El filtrado se concentró para proporcionar un aceite incoloro (585 mg, 98%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 4,06–3,96 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,48–3,28 (m, 3H), 1,92–1,78 (m, 1H), 1,61–1,47 (m, 6H).

A una solución del aceite incoloro (585 mg, 3,37 mmol) y trietilamina (0,710 ml, 5,09 mmol) en CH_2Cl_2 (6 ml) se le añadió cloroformiato de metilo (0,290

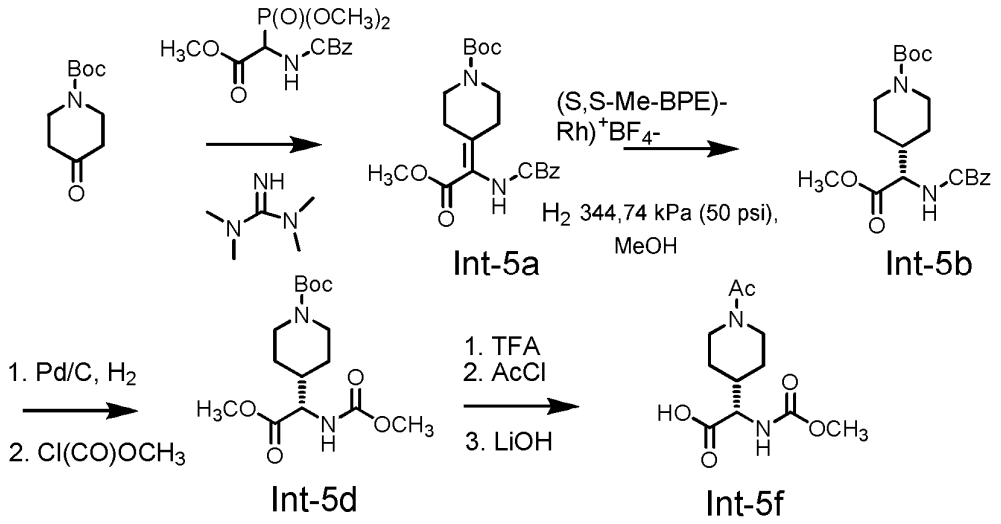
ml, 3,76 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 horas. Se añadió agua (15 ml) y la mezcla acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía ultrarrápida en una columna ISCO 24 g Redi–Sep usando MeOH al 0–3%/CH_2Cl_2 como eluyente para proporcionar el Compuesto **Int–4d** en forma de un aceite incoloro (600 mg, 77%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 5,27–5,18 (m, 1H), 4,38–4,28 (m, 1H), 4,06–3,96 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,39–3,30 (m, 2H), 2,09–1,94 (m, 1H), 1,59–1,48 (m, 4H).

Paso D – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–4e

A una solución del compuesto **Int–4d** (600 mg, 2,59 mmol) en THF (5 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (218 mg, 5,19 mmol) en agua (5 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas y después se concentró hasta la mitad de su volumen. Después, la mezcla acuosa se acidificó con HCl 6 N y se extrajo con EtOAc (7 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar el Compuesto **Int–4e** en forma de un sólido de color blanquecino (485 mg, 86%). ^{1}H RMN (CD_3OD) δ 4,09–4,07 (m, 1H), 3,96–3,92 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,40–3,34 (m, 2H), 2,10–1,99 (m, 1H), 1,56–1,47 (m, 4H).

EJEMPLO 5

Preparación del Compuesto Intermedio 5f



Paso A – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–2a

A una solución de 2–(benciloxicarbonilamino)–2–(dimetoxifosforil) acetato de metilo (1,50 g, 4,52 mmol) en THF (5 ml) a –20ºC se le añadió tetrametilguanidina (625 µl, 4,98 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a –20ºC durante 1 hora, después se añadió 4–oxopiperidina–1–carboxilato de *terc*–butilo (992 mg, 4,97 mmol) en THF (2 ml), la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 15 horas. Se añadió EtOAc (90 ml) y la mezcla orgánica se lavó con agua (3 x 20 ml) y salmuera (25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía ultrarrápida sobre una columna ISCO 40 g Redi–Sep usando EtOAc al 0–35%/hexanos como eluyente para proporcionar el Compuesto **Int–5a** en forma de un semi–sólido de color blanco (1,1 g, 61%). **^{1}H RMN ($CDCl_3$)** δ 7,40–7,30 (m, 5H), 6,02 (s a, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,80–3,40 (m, 7H), 2,90–2,80 (m, 2H), 2,45–2,35 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Paso B – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–5b

A una solución del **Int–5a** (1,30 g, 3,21 mmol) en metanol (90 ml) purgada previamente con N_2 se le añadió tetrafluoroborato de (–)–1,2–Bis((2S,5S)–2,5–dimetilfosfolano)etano (ciclooctadiene)rodio (I) (197 mg, 0,354 mmol) bajo N_2. La mezcla se agitó en un aparato agitador Parr durante 18 horas a 344,74 kPa (50 psi) de H_2. Después de la evacuación del hidrógeno, la suspensión se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el Compuesto **Int–5b** en forma de un aceite incoloro (1,00 g, 77%). **^{1}H RMN ($CDCl_3$)** δ 7,40–7,30 (m, 5H), 5,35–5,25 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,40–4,35 (m, 1H), 4,20–4,10 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,70–2,55 (m, 2H), 2,00–1,90 (m, 1H), 1,65–1,40 (m, 11H), 1,30–1,20 (m, 2H).

Paso C – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–5c

A una solución de paladio al 50% sobre carbono (húmedo al 10%, 250 mg) en etanol absoluto (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió **Int–5b** (1,00 g, 2,46 mmol). Con agitación, la solución se puso al vacío durante 30 segundos y después se abrió para dar un globo de gas hidrógeno durante 2 horas. Después de la evacuación del hidrógeno, la suspensión se filtró a través de una capa de Celite y el lecho corto se lavó con etanol (2 x 20 ml). El filtrado se concentró para proporcionar el Compuesto **Int–5c** en forma de un aceite incoloro (670 mg, cuant.). ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 4,21–4,08 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,31 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 2,75–2,57 (m, 2H), 1,84–1,70 (m, 1H), 1,68–1,56 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,45–1,20 (m, 5H).

Paso D – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–5d

A una solución del compuesto **Int–5c** (670 mg, 2,46 mmol) y trietilamina (0,520 ml, 3,73 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se le añadió cloroformiato de metilo (0,210 ml, 2,72 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a

temperatura ambiente durante aproximadamente 15 horas. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía ultrarrápida sobre una columna ISCO 24 g Redi–Sep usando MeOH al 0–3%/CH_2Cl_2 como eluyente para proporcionar el Compuesto **Int–5d** en forma de un sólido de color blanquecino (515 mg, 63%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 5,26–5,17 (m, 1H), 4,38–4,30 (m, 1H), 4,20–4,07 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,71–2,57 (m, 2H), 2,00–1,85 (m, 1H), 1,87–1,48 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,35–1,18 (m, 2H).

Paso E – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–5e

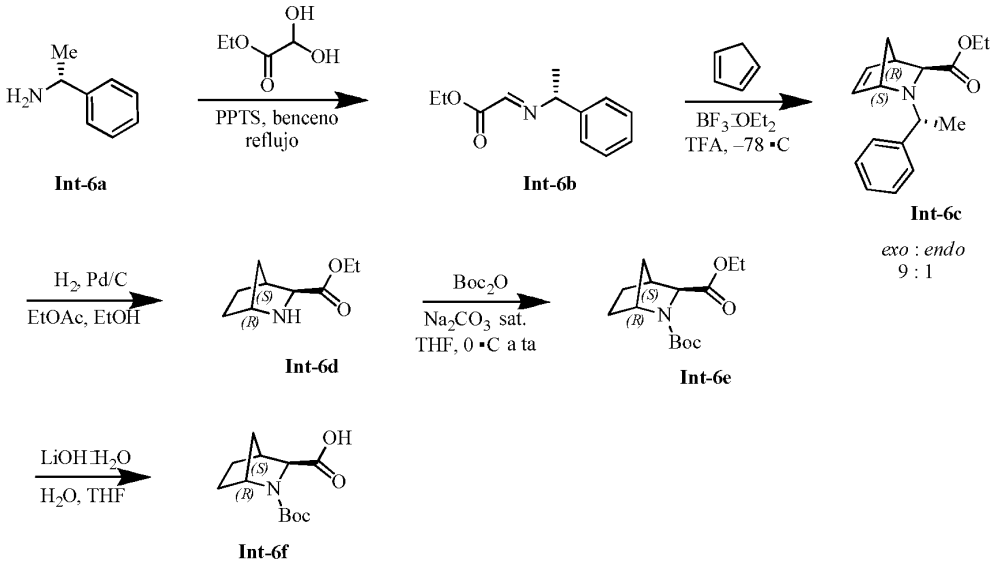
Se disolvió el compuesto **Int–5d** (300 mg, 0,908 mmol) en una mezcla de TFA (2 ml) y CH_2Cl_2 (10 ml) y la solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora antes de que se concentrara al vacío para proporcionar un sólido. A este residuo de trietilamina (0,760 ml, 5,45 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se le añadió seguido de anhídrido acético (0,086 ml, 0,915 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 horas y después se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía ultrarrápida sobre una columna ISCO 12 g Redi–Sep usando MeOH al 0–4%/CH_2Cl_2 como eluyente para proporcionar el Compuesto **Int–5e** en forma de un aceite incoloro (247 mg, 99%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 5,27–5,21 (m, 1H), 4,73–4,62 (m, 1H), 4,42–4,32 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,18–3,09 (m, 1H), 3,07–2,95 (m ,1H), 2,55–2,41 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,78–1,49 (m, 3H), 1,38–1,21 (m, 2H).

Paso F – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–5f

A una solución del compuesto **Int–5e** (247 mg, 2,59 mmol) en THF (3 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (77 mg, 1,83 mmol) en agua (3 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 horas y después se concentró a la mitad de su volumen. Después, la mezcla acuosa se acidificó con HCl 1 N a pH 4 y se extrajo con EtOAc (7 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar el Compuesto **Int–5f** en forma de un sólido de color blanquecino (106 mg, 45%). ^{1}H RMN (CD_3OD) δ 5,52–5,43 (m, 1H), 4,71–4,62 (m, 1H), 4,44–4,31 (m, 1H), 3,91–3,81 (M, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,12–2,99 (m, 1H), 2,58–2,46 (m, 1H), 2,10 (m, 4H), 1,86–1,54 (m, 2H), 1,50–1,21 (m, 3H).

EJEMPLO 6

Preparación del Compuesto Intermedio Int–6f



Paso A – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–*6b*

Una mezcla agitada del **Int–6a** (50,0 g, 0,412 mol), glioxilato de etilo (81,5 ml, 50% en tolueno, 0,412 mol) y PPTS (0,50 g, 2,00 mmol) en benceno

(600 ml) se calentó a reflujo en un aparato Dean–Stark hasta que no se destiló azeotrópicamente más cantidad de agua (~8 ml) de la reacción (~ 4 h). La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo en bruto **Int–6b** se usó sin purificación: ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,72 (s, 1H), 7,36–7,24 (m, 5H), 4,61 (c, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,35 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,62 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,34 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Paso B – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–*6c*

A una solución agitada del **Int–6b** en bruto en cloruro de metileno (600 ml) a –78ºC se le añadieron los siguientes en intervalos de 10 minutos: TFA (31,0 ml, 0,416 mol), etarato de trifluoruro de boro (51,3 ml, 0,416 mol) y ciclopentadieno recién destilado (32,7 g, 0,494 mol). Después de menos de 2 minutos, la reacción forma una masa espesa de color pardo. Después de 6 horas a –78ºC, la reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 horas, momento en el que la reacción había formado una solución de color pardo. La reacción se interrumpió con Na_2CO_3 acuoso saturado (~900 ml) y se agitó durante 30 minutos. Los sólidos resultantes se retiraron por filtración a través de Celite®. El filtrado acuoso se extrajo con cloruro de metileno (3 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con NaCl acuoso saturado (2 x 75 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; 8 x 18 cm) usando acetato de etilo del 10% al 25%/hexanos como eluyente para proporcionar **Int–6c** *endo* (10,9 g, 9%) en forma de un aceite de color pardo: ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,34–7,19 (m, 5H), 6,00–5,95 (m, 1H), 4,18 (c, *J* = 7,1 Hz, 3H), 3,47 (s, 1H), 3,03 (s, 1H), 2,97 (c, *J* = 6,5 Hz, 1H), 2,41 (s, 1H), 1,86 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 1,26 (t, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,17 (t, *J* = 6,6 Hz, 3H). El **Int–6c** *exo* (84,3 g, 74%) se recogió en forma de un aceite de color pardo: ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$)

δ 7,34–7,19 (m, 5H), 6,36–6,33 (m, 1H), 6,22–6,18 (m, 1H), 4,37 (s, 1H), 3,87 (c, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,10 (c, *J* = 6,5 Hz, 1H), 2,96 (s, 1H), 2,27 (s, 1H), 2,20 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 1,48 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,01 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,00 (m, 1H).

Paso C –Síntesis del Compuesto Intermedio **Int–*6d***

Una mezcla de *exo*–**Int–6c** (15,8 g, 0,582 mol) y Pd al 10%/C (4,07 g, húmedo al 50%) en una mezcla 1:2 de EtOH/EtOAc (150 ml) se agitó en un aparato de hidrogenación Parr en una atmósfera de H_2 (344,74 kPa (50 psi)). Después de 23 horas la mezcla se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró al vacío. El análisis ^{1}H RMN del residuo resultante (10,8 g) mostró algunas resonancias aromáticas presentes. La repetición del procedimiento de hidrogenación usando Pd al 10%/C (2,0 g) proporcionó **Int–6d** (10,0 g, cuant.) en forma de un aceite de color pardo: ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4,18 (c, *J* = 7,2 Hz, 3H), 3,54 (s, 1H), 3,32 (s, 1H), 2,62 (s, 1H), 2,23 (s, 1H), 1,64–1,39 (m, 5H), 1,31–1,20 (m, 4H).

Paso D – Síntesis del Compuesto Intermedio **Int–*6e***

A una mezcla agitada del **Int–6d** (36,6 g, 0,236 mol) y Na_2CO_3 acuoso saturado (300 ml) en THF (600 ml) a 0ºC se le añadió dicarbonato de di–*terc*–butilo (59,0 g, 0,270 mol). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de 68 horas la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (250 ml) y agua (250 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml) y los extractos combinados se lavaron con NaCl acuoso saturado (2 x 75 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; 16 x 10 cm) usando acetato de etilo al 10–20%/hexanos como eluyente para proporcionar el Compuesto **Int–6e** (49,0 g, 84%) en forma de un

aceite de color amarillo pálido: ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4,35 (s, 0,6H), 4,22–4,10 (m, 2,4H), 3,81 (s, 0,45H), 3,71 (s, 0,55H), 2,66 (s, 1H), 1,96–1,90 (m, 1H), 1,76–1,50 (m, 3H), 1,55–1,45 (m, 5H), 1,39 (s, 5H), 1,30–1,23 (m, 4H).

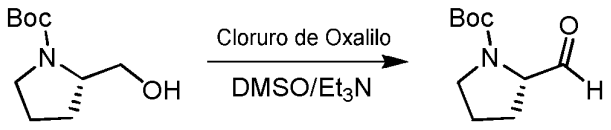
Paso E – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–6f

A una mezcla agitada del **Int–6e** (49,0 g, 0,182 mmol) en 1:1 de THF/agua (600 ml) se le añadió $LiOH{\cdot}H_2O$ (15,3 g, 0,364 mol). La mezcla de reacción se calentó a 60ºC durante 47 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para retirar el exceso de THF. El residuo resultante se diluyó con CH_2Cl_2 (200 ml) y después se acidificó con HCl 2 N hasta un pH de ~4. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (4 x 100 ml), los extractos combinados se lavaron con NaCl acuoso saturado (25 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el Compuesto **Int–6f** (41,2 g, 93%) en forma de un sólido de color blanquecino: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 12,44 (s, 1H), 4,13 (s, 0,56H), 4,06 (s, 0,47H), 3,61 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 2,59 (s, 1H), 1,75–1,45 (m, 5H), 1,39 (s, 4H), 1,32 (s, 5H), 1,23 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H); Rotación Óptica: $[\alpha]^D_{25}$ –169,0º (c = 1,1, $CHCl_3$).

EJEMPLO 7

Preparación del Compuesto Intermedio Int–7d

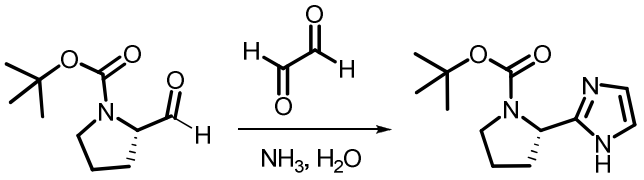
Paso A – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–7b



Int-7a **Int-7b**

Un matraz de fondo redondo de 2 l con 3 bocas equipado con un agitador situado en la parte superior y una entrada de N_2 se cargó con una solución de cloruro de oxalilo (130 ml, 0,26 mol) en diclorometano (250 ml). La solución se enfrió a –78ºC y se añadió gota a gota una solución de DMSO (20 ml, 0,28 mol) en diclorometano (30 ml). Después de 30 minutos, se añadió gota a gota una solución de (*S*)–*N*–Boc–prolinol (**Int–7a**, 40 g, 0,2 mol) en diclorometano (200 ml). Después de 30 minutos, a la solución se le añadió trietilamina (140 ml, 1,0 mol), el matraz se transfirió a un baño de hielo/agua y se agitó durante 30 minutos más. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (200 ml) y se lavó sucesivamente con H_2O, HCl 1 M, $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar el Compuesto **Int–7b** (40 g) en forma de un aceite, que se usó sin purificación adicional.

Paso B – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–7c

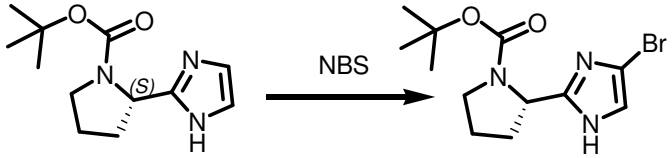


Int-7b **Int-7c**

Al **Int–7b** (80 g, 0,4 mol) se le añadió una solución de amoniaco en MeOH (preparada a partir de 150 ml de amoniaco 7 N/MeOH y 200 ml de MeOH, 1,05 mol, 260% en mol). Se apreció una exotermia y la temperatura interna de la reacción aumentó a aproximadamente 30ºC. La reacción resultante se dejó en agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se añadió en porciones glioxal (76 g, 0,52 mol, 130% en mol) durante un periodo de 5 minutos, tiempo durante el cual la temperatura interna de la reacción aumentó a aproximadamente 60ºC. La reacción se dejó en agitación durante

aproximadamente 15 horas a temperatura ambiente, después la mezcla de reacción se concentró al vacío y al residuo resultante se le añadieron diclorometano (1 l) y agua (0,5 l). La capa orgánica se separó, se lavó agua (0,25 l), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se suspendió con acetato de etilo caliente (100 ml) y hexanos (100 ml) y la suspensión se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después, la suspensión enfriada se filtró, el sólido recogido se lavó con acetato de etilo al 30%/hexanos y después se secó al vacío para proporcionar el Compuesto **Int–7c** (66,2 g, rendimiento del 70%). ^{1}H RMN (DMSO) δ: 11,68/11,59 (s a, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,76 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,35–3,29 (m, 1H), 2,23–1,73 (m, 4H), 1,39/1,15 (s, 9H).

Paso C – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–7d



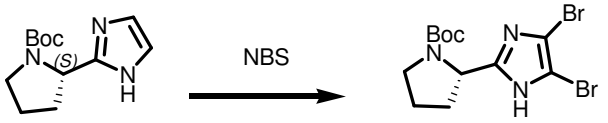
Int-7c **Int-7d**

Se añadió en porciones N–bromo succinimida (838,4 mg, 4,71 mmol) durante 15 minutos a una solución enfriada (hielo/agua) en CH_2Cl_2 (20 ml) del **Int–7c** (1,06 g, 4,50 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 75 minutos y se concentró al vacío para dar un aceite. El producto en bruto se purificó usando RPLC sobre gel de sílice (acetonitrilo/agua/TFA al 0,1%) para separar el mono bromuro de su análogo de dibromo (durante la bromación) y el material de partida. El eluato por RPLC se neutralizó con exceso de NH_3/MeOH y el componente volátil se retiró al vacío. El residuo resultante se repartió entre CH_2Cl_2 y agua y la capa acuosa se extrajo con agua. La fase orgánica combinada se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para proporcionar el Compuesto **Int–7d** en forma de un sólido de color blanco (374 mg). ^{1}H RMN (DMSO) δ: 12,12 (s a,

1H), 7,10 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 3,31 (m, 1H; solapado con señal de agua), 2,25–1,73 (m, 4H), 1,39/1,17 (s, 3,8H + 5,2H).

<u>Síntesis Alternativa del Int–7d</u>

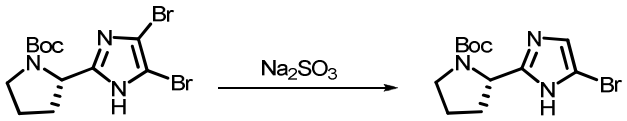
Paso D – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–7e



Int-7b **Int-7e**

A una suspensión del **Int–7b** (140 g, 0,59 mol) en THF (2000 ml) se le añadió N–bromosuccinimida (200 g, 1,1 mol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente en una atmósfera de gas N_2 durante aproximadamente 15 horas. Después, el disolvente se retiró al vacío y el residuo resultante se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (eluyente de acetato de etilo) para proporcionar 230 g del Compuesto **Int–7e**. MS (ESI) **m/e (M+H$^+$):** 396.

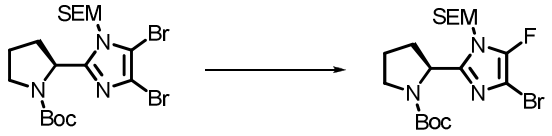
Paso E – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–7d



Int-7e **Int-7d**

A una suspensión de **Int–7e** (230 g, 0,58 mol) en EtOH/H_2O (relación 1:1, 3000 ml) se le añadió Na_2SO_3 (733 g, 5,8 mol). La mezcla resultante se dejó en agitación a reflujo moderado durante aproximadamente 15 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con diclorometano dos veces y las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío para dar un semi–sólido. El residuo resultante se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el Compuesto **Int–7d**. MS (ESI) **m/e (M+H$^+$):** 317.

Paso F – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–7f



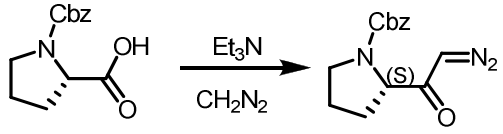
Int-7e **Int-7f**

El Compuesto Int–**7e** (2,63 g, 5,0 mmol) se disolvió en THF (30 ml) y la solución resultante se enfrió a –78ºC, después se añadió n–BuLi (1 M en hexano, 2,2 ml, 5,5 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante 20 minutos. Se añadió N–fluorodibencenosulfonimida (1,6 ml, 5,0 mmol) a –78ºC y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente de nuevo a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con NH_4Cl ac. y después se repartió entre agua y AE. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de EtOAc:éter de petróleo a partir de EtOAc al 0–20%) para proporcionar el Compuesto **Int–7f**. (Rendimiento del **63%).** MS (ESI) m/z $(M+H)^+$: 464,466, ^{19}F RMN = –151,8 ppm

EJEMPLO 8

Preparación del Compuesto Intermedio **Int–8 g**

Paso A – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–8b

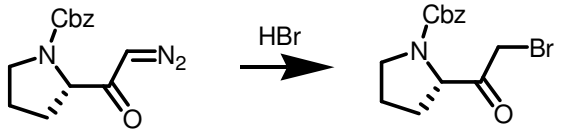


Int-8a **Int-8b**

A una solución del compuesto **CBz–prolina (**50 g, 0,2 mol) en THF (500 ml) y Et_3N (20 ml) se le añadió gota a gota cloroformiato de isopropilo (25 g, 0,22 mol) a en baño de hielo–agua. Después, la solución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Después, se añadió lentamente una solución de CH_2N_2 (0,22 mol) en éter hasta se apreció más desprendimiento de

gas N_2. Se añadió ácido acético (4 ml) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 10 minutos. Después, la solución de $NaHCO_3$ se añadió y la mezcla de reacción se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para proporcionar el producto en bruto. Después, el producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de Pet.:acetato de E. = 3:1) para proporcionar el Compuesto **Int–8b** (38 g, rendimiento del 70%).

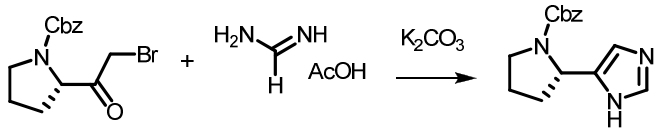
Paso B – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–8c



Int-8b **Int-8c**

A una solución del **Int–8b** (38 g, 0,14 mol) en ácido acético (20 ml) se le añadió gota a gota una solución acuosa de HBr (11,2 g, 0,14 mol). Después de 10 min, la mezcla se vertió en una solución acuosa de $NaHCO_3$ y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, agua, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para proporcionar el Compuesto **Int–8c** (30 g, rendimiento del 68%).

Paso C – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–8e

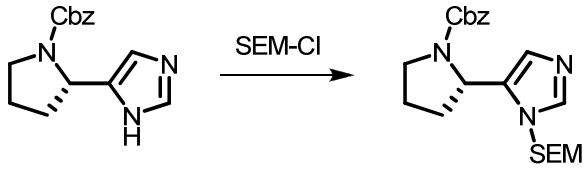


Int-8c **Int-8d** **Int-8e**

A una solución del **Int–8c** (10 g, 32 mmol) y el compuesto **Int–8d** (8,4 g, 64 mmol) en DMF (70 ml) se le añadió K_2CO_3 (18 g, 126 mmol). La mezcla se dejó en

agitación a 100ºC en un tubo cerrado herméticamente durante aproximadamente 15 horas. El solvente se retiró y el residuo resultante se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 20:1) para proporcionar el Compuesto **Int–8e**. (6 g, rendimiento del 59%).

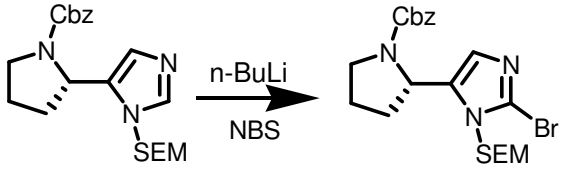
Paso D – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–8f



Int-8e **Int-8f**

A una solución el **Int–8e** (4 g, 14,7 mmol) en THF (40 ml) se le añadió NaH (6,6 g, contenido al 60%, 16,17 mmol) a 0ºC. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se enfrió a 0ºC y se añadió gota a gota SEM–Cl (2,4 g, 14,7 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a 0ºC durante 2 horas. El solvente se retiró al vacío y el residuo resultante se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM: MeOH = 20:1) para proporcionar el Compuesto **Int–8f**. (2 g, rendimiento del 34%).

Paso E – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–8 g



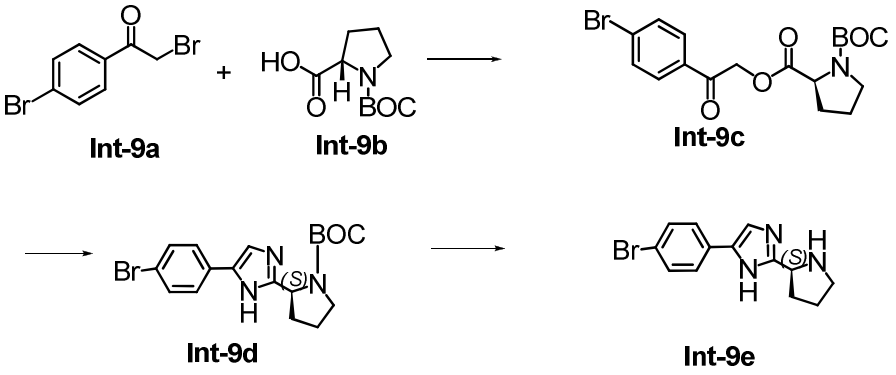
Int-8f **Int-8g**

A una solución del **Int–8f** (2 g, 5 mmol) en THF (20 ml) se le añadió gota a gota n–BuLi (2,5 ml, 6,3 mmol) a –78ºC (baño) en una atmósfera de protección de N_2. La solución resultante se dejó en agitación a esta temperatura durante 30 minutos y después se añadió gota a gota una solución de NBS (0,89 g, 5 mmol)

en THF (10 ml) a –78ºC. La mezcla se dejó en agitación a –78ºC durante 1 hora y después se añadió la solución acuosa de NH_4Cl. La capa orgánica se separó y se retiró por concentración al vacío para proporcionar un residuo en bruto, que se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de pet.:EtOAc = 3:1 como eluyente) para proporcionar el **Int–8 g** (400 mg, rendimiento del 16,5%).

EJEMPLO 9

Preparación del Compuesto Intermedio **Int–9e**



Paso A – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–9c

Una mezcla del compuesto **Int–9a** (50,0 g, 179,9 mmol), el compuesto **Int–9b** (43,0 g, 199,8 mmol) y trietilamina (30 ml, 215,5 mmol) en DMF (100 ml) se dejó en agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 días. Después, a la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo (600 ml) y la solución resultante se lavó con salmuera (3 x 100 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar el Compuesto **Int–9c** en forma de un gel de color pardo (74,5 g, rendimiento ~100%), que se usó sin purificación adicional.

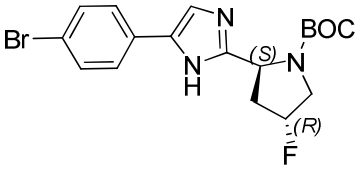
Paso B – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–9d

El Compuesto **Int–9c** (20 g, en bruto, ~48,5 mmol), acetato amónico (20,0 g, 256,6 mmol) y o–xileno (100 ml) se añadieron a un recipiente de presión de 500 ml. La mezcla resultante se dejó en agitación a 140ºC durante 2,5 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo resultante se recogió en acetato de etilo (400 ml), se lavó con una solución saturada de carbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó usando un sistema de columna de sílice 330 g ISCO/Combi–Flash (acetato de etilo al 20–50% en hexanos) para proporcionar el Compuesto **Int–9d** en forma de un sólido de color naranja (15,5 g, rendimiento del 81%).

Paso C – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–9e

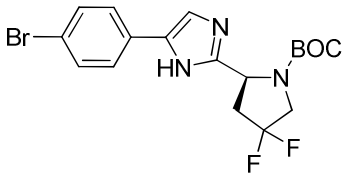
Una solución del compuesto Int–9d (4,0 g, 10,2 mmol), ácido trifluoroacético (10 ml, 130,6 mmol) y diclorometano (10 ml) se dejó en agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 horas y después se concentró al vacío. El residuo resultante se recogió en diclorometano (60 ml), se lavó con carbonato sódico saturado, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar el Compuesto **Int–9e** en forma de un sólido de color blanquecino (3 g, rendimiento ~100%), que se usó sin purificación adicional.

El Int–9f se preparó a partir de N–BOC–trans–fluoro–L–prolina, (disponible en Alfa) usando el método que se ha descrito anteriormente.



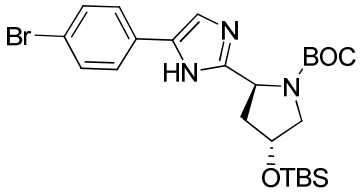
Int–9f

El Int–9 g se preparó a partir de N–Boc–4,4–difluoro–L–prolina, (Aldrich) usando el método que se ha descrito anteriormente.



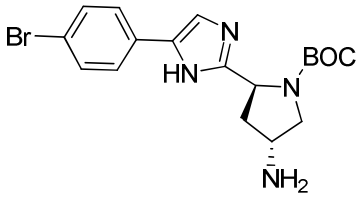
Int–9 g

El Int–9h se preparó a partir de BOC–HYP–OH, (disponible en Aldrich) usando el método que se ha descrito anteriormente.



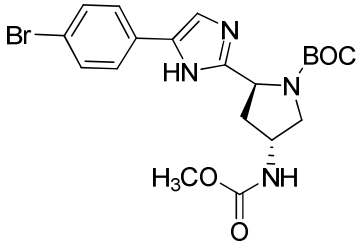
Int–9h

El **Int–9i** se preparó a partir del ácido BOC–4–amino–pirrolidina–2–carboxílico disponible en el mercado usando el método que se ha descrito anteriormente.



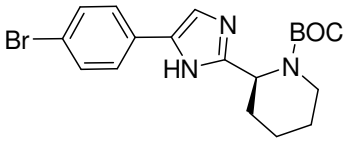
Int–9i

El **Int–9j** se preparó a partir del ácido BOC–4–amino–pirrolidina–2–carboxílico disponible en el mercado usando el método que se ha descrito anteriormente, con la funcionalización apropiada con cloroformiato de metilo como en el ejemplo 1.



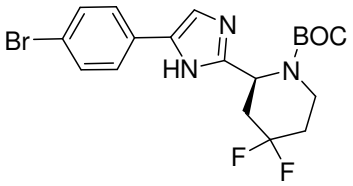
Int–9j

El **Int–9k** se preparó a partir de 2S–carboxi piperidina (preparada de acuerdo con el método descrito en Gudasheva *et al*., *J. Med. Chem Ther*. **1996**, *31*, 151).



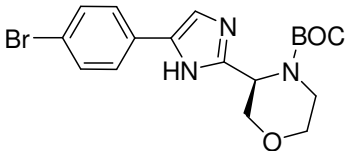
Int–9k

El **Int–9l** se preparó a partir de 2S–carboxi–4,4–F piperidina (preparada de acuerdo con el método descrito en la Patente China Nº CN 101462999).



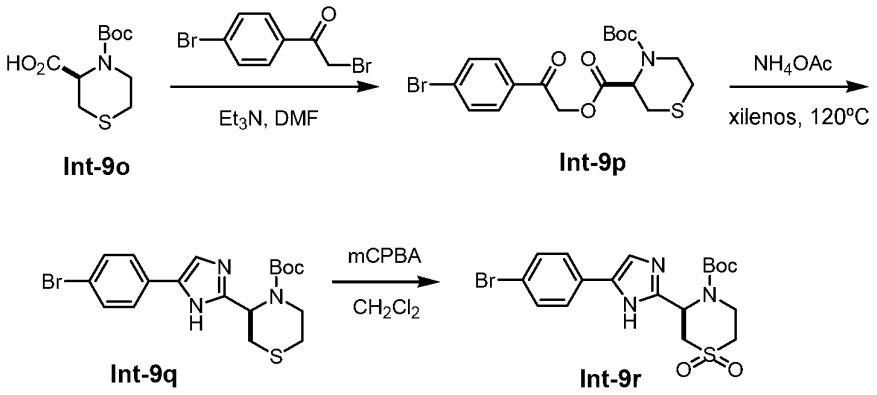
Int–9l

El **Int–9m** se preparó a partir de 2S–carboxi morfolina, usando el método que se ha descrito anteriormente.



Int–9m

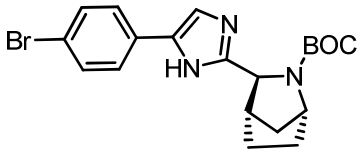
El **Int–9q** se preparó a partir del **Int–9o** disponible en el mercado usando el método que se ha descrito anteriormente



Síntesis de **Int–9r**

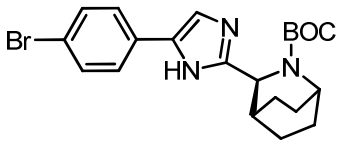
El Compuesto **Int–9q** (712 mg, 1,68 mmol) se disolvió en DCM (17 ml), se añadió mCPBA sólido (839 mg, 8,39 mmol) y la reacción se agitó durante aproximadamente 15 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (150 ml) y se inactivó mediante la adición de bisulfato sódico ac. 1 N (40 ml). La fase orgánica se separó, después se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (2 x 60 ml) y salmuera (60 ml), se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El **Int–9r** en bruto resultante se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (cartucho de SiO_2 de 80 g RediSep®; gradiente de MeOH al 1–9%/EtOAc) para proporcionar el Compuesto **Int–9r** (458 mg, rendimiento del 60%) en forma de un sólido de color amarillo.

El Int–9s se preparó a partir del ácido (1R,3S,4S)–N–BOC–2–azabiciclo[2.2.1]–heptano–3–carboxílico usando el método que se ha descrito anteriormente para la síntesis del compuesto **Int–9r**.



Int–9s

El Int–9t se preparó a partir de 15 g de éster de 2–terc–butilo del ácido 2(S)–azabiciclo[2.2.2]–octano–2,3–dicarboxílico (disponible en el mercado en Wuxi Apptech Co) usando el método que se ha descrito anteriormente para la síntesis del compuesto **Int–9r**, para proporcionar 10,1 g de **Int–9t**.

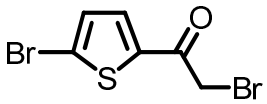


Int–9t

EJEMPLO 10

Preparación del Compuesto Intermedio **Int–10c**

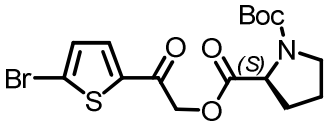
Paso A – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–10a



Int–10a

A una solución de 2–acetil–5–bromotiofeno (10,0 g, 48,8 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (120 ml) a temperatura ambiente se le añadió bromo (7,79 g, 48,8 mmol). La reacción resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 20 horas y después se concentró al vacío para proporcionar el **Int–10a** en forma de un sólido de color amarillo (14,0 g, cuant.), que se usó sin purificación adicional.

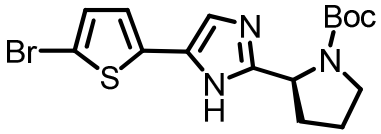
Paso B – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–10b



Int–10b

A una solución del **Int–10a** (13,9 g, 48,8 mmol) y *N*–Boc–prolina (22,1 g, 103 mmol) en acetonitrilo anhidro (250 ml) a temperatura ambiente se le añadió diisopropiletilamina (18,0 ml, 101 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas, después se añadieron EtOAc (500 ml) y agua (500 ml) y las capas se separaron. La solución orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (500 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el **Int–10b** (21,2 g, cuant.), que se usó sin purificación adicional.

Paso C – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–10c



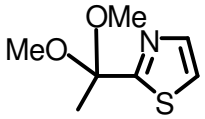
Int–10c

Una suspensión de **Int–10b** (11,7 g, 28,0 mmol) y NH_4OAc (43 g, 559 mmol) en tolueno anhidro (200 ml) se calentó a 100ºC y se dejó agitar a esta temperatura durante 12 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron EtOAc (500 ml) y agua (500 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron al vacío y el residuo resultante se purificó usando cromatografía ultrarrápida sobre una columna ISCO 330 g Redi–Sep (EtOAc al 10–80%/hexanos como eluyente) para proporcionar el **Int–10c** (6,18 g, 56%). LRMS: $(M+H)^+$ = 398,1, 400,1.

EJEMPLO 11

Preparación del Compuesto Intermedio **Int–11f**

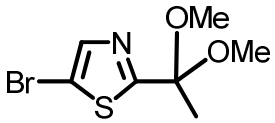
Paso A – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–11a



Int–11a

A una solución de 2–acetiltiazol (10,0 g, 78,6 mmol) en MeOH anhidro (150 ml) a temperatura ambiente se le añadieron ortoformiato de trimetilo (52,0 g, 488 mmol) y ácido p–toluenosulfónico (14,2 g, 74,7 mmol). La reacción resultante se calentó a 50ºC y se dejó en agitación a esta temperatura durante 12 horas. Después, se le añadió EtOAc (600 ml) y la solución resultante se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (600 ml) y salmuera (600 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el Compuesto **Int–11a** (12,1 g, 90%), que se usó sin purificación adicional.

Paso B – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–11b

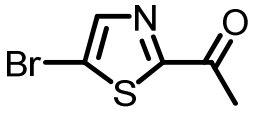


Int–11b

A una solución del **Int–11a** (8,0 g, 46,2 mmol) en THF anhidro (150 ml) a –78ºC en una atmósfera de nitrógeno se le añadió n–butil litio (23,1 ml, 2,0 M, 46,2 mmol) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se dejó en agitación a –78ºC durante 45 minutos y después se añadió gota a gota una solución de tetrabromuro de carbono (15,9 g, 48,0 mmol) en THF anhidro (50 ml) durante 10 minutos. El baño de refrigeración se retiró y después la mezcla de reacción se dejó calentar a 0ºC por sí sola. Después, la mezcla de reacción se inactivo con una solución saturada de cloruro de amonio (50 ml). Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (150 ml) y éter dietílico (150 ml) y se separó. La fase orgánica se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El

residuo resultante se purificó usando cromatografía ultrarrápida sobre una columna ISCO 330 g Redi–Sep (EtOAc al 0–20%/hexanos como eluyente) para proporcionar el Compuesto **Int–11b** (7,47 g, 65%).

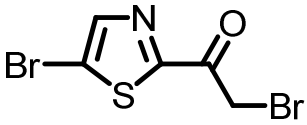
Paso C – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–11c



Int–11c

A una solución del **Int–11b** (7,47 g, 29,6 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (100 ml) a temperatura ambiente se le añadieron TFA (64 ml) y agua (2,0 ml). La reacción resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 17 horas y después se concentró al vacío. El residuo resultante se recogió en éter dietílico (300 ml) y una solución acuosa al 10% de $NaHCO_3$ (300 ml) y se separó. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el Compuesto **Int–11c** (5,63 g, 92%), que se usó sin purificación adicional.

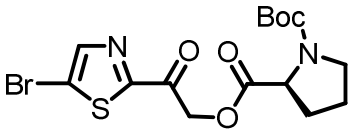
Paso D – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–11d



Int–11d

A una solución de 2–acetil–5–bromotiazol (5,63 g, 27,3 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (100 ml) a temperatura ambiente se le añadió bromo (4,39 g, 27,3 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 horas durante 48 horas y después se concentró al vacío para proporcionar el Compuesto **Int–11d** en forma de un sólido de color amarillo (8,63 g, cuant.), que se usó sin purificación adicional.

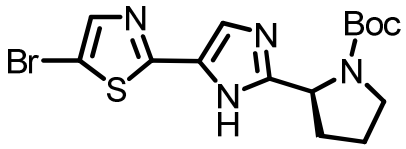
Paso E – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–11e



Int–11e

El Compuesto **Int–11e** se preparó a partir del compuesto **Int–11d** usando el método descrito en el Ejemplo 3, Paso B.

Paso F – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–11f

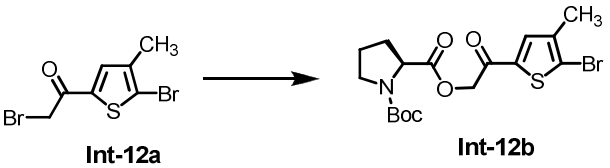


Int–11f

El Compuesto **Int–11f** se preparó a partir del compuesto **Int–11e** usando el método descrito en el Ejemplo 8, Paso C. LRMS: $(M+H)^+$ = 399,0, 401,0.

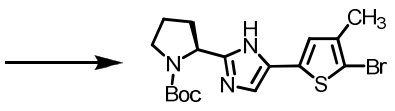
EJEMPLO 12

Preparación del Compuesto Intermedio Int–12c



Int-12a

Int-12b



Int-12c

Paso A – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–12a

A una solución de ácido 5–bromotiofeno–2–carboxílico (7,6 g, 34,4 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (270 ml) a temperatura ambiente se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (3,80 ml, 44,5 mmol). La reacción resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas, después se calentó a reflujo y se dejó en agitación a esta temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío*, el residuo resultante* se disolvió en acetonitrilo anhidro (180 ml) y se enfrió a –15ºC. Se añadió gota a gota una solución de (trimetilsilil)diazometano en hexano (25,8 ml, 2 M, 51,6 mmol) durante 20 minutos y la reacción resultante se dejó en agitación a –15ºC durante 1 hora. Después, a la mezcla de reacción enfriada se le añadió gota a gota una solución de bromhidrato en ácido acético (7,2 ml, 33% en peso, 41,6 mmol) y la reacción resultante se dejó en agitación a –15ºC durante 20 minutos más. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (300 ml) y se lavó con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera (200 ml cada vez). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el Compuesto **Int–12a** en forma de un sólido de color amarillo claro (6,5 g, 63%), que se usó sin purificación adicional.

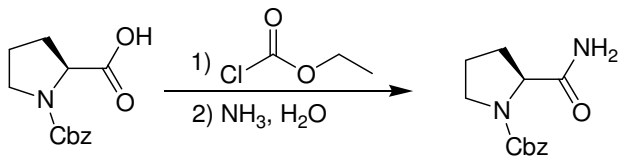
Paso B – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–12c

El Compuesto **Int–12c** se sintetizó a partir del **Int–12a** de acuerdo con los métodos que se han descrito en el Ejemplo 10, Pasos B y C. **Int–1c2**: LRMS: $(M+H)^+ = 414,2$.

EJEMPLO 13

Preparación del Compuesto Intermedio Int–13d

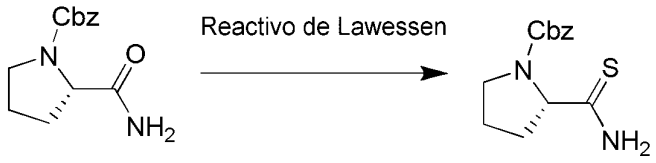
Paso A – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–13b



Int–13a **Int–13b**

Se añadió gota a gota cloroformiato de etilo (12 ml, 125 mmol) en 180 ml de THF a una solución enfriada (–5ºC) del compuesto Z–Pro–OH (13,8 g, 55,5 mmol), TEA (7,71 ml, 55,5 mmol). La suspensión resultante se dejó en agitación durante 20 minutos a –5ºC antes de que se añadiera NH_4OH saturado (15 ml). La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas, los volátiles se retiraron y el residuo resultante se recogió en EtOAc (180 ml). El precipitado de color blanco sin disolver se retiró por filtración y se aclaró con EtOAc (100 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado (13,5 g) en forma de un sólido amorfo de color blanquecino (Int–13b). MS (ESI) m/e ($M+H^+$): 249.

Paso B – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–13c

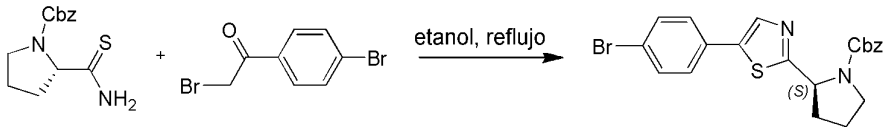


Int–13b **Int–13c**

Se añadió reactivo de Lawesson (16,1 g, 39,9 mmol) a una suspensión agitada de la amida **Int–13b** (18 g, 72,6 mmol) en PhMe (200 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 100ºC durante 3 horas antes de que se retirara el solvente. El residuo resultante se purificó usando cromatografía

ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 1:0–20:1) para proporcionar el Compuesto **Int–13c** (18 g). MS (ESI) m/e ($M+H^+$): 265.

Paso C – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–13d

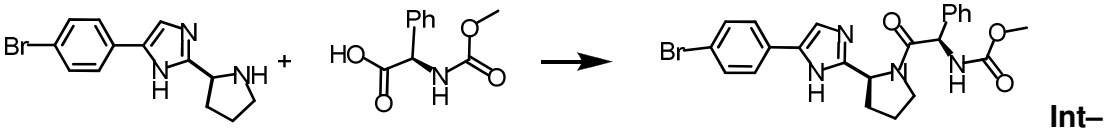


Int–13c **Int–13d**

Una mezcla del **Int–13c** (10,0 g, 37,8 mmol) y la bromoacetofenona (10,0 g, 35,9 mmol) en EtOH (100 ml) se calentó a 90ºC durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó usando cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el Compuesto **Int–13d** (11 g). MS (ESI) m/e ($M+H^+$): 444.

EJEMPLO 14

Preparación del Compuesto Intermedio **Int–14b**

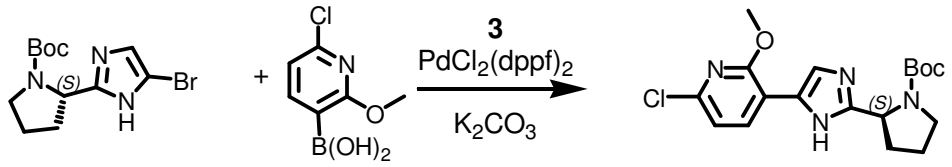


Int–9e **Int–14a** **Int–14b**

Una solución del compuesto **Int–9e** (1,0 g, 3,42 mmol), el compuesto **Int–14a** (0,95 g, 4,54 mmol), HATU (1,3 g, 3,42 mmol) y DMF (10 ml) se dejó en agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 horas. Después, la solución se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con salmuera (3 x 40 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó usando un sistema de columna de 80 g de gel de sílice/Combi–Flash (metanol al 0–5% en diclorometano) para proporcionar el Compuesto **Int–14b** en forma de un gel (1,12 g, 68%).

EJEMPLO 15

Preparación del Compuesto Intermedio **Int–15c**

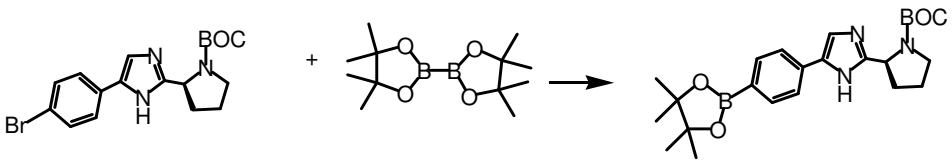


Int–7d **Int–15b** **Int–15c**

A una solución del compuesto **Int–7d** (0,5 g, 1,58 mmol) en DME (15 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de N_2 se le añadió $PdCl_2(dppf)_2$ (258 mg, 0,30 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 100ºC durante 5 minutos y después a la mezcla de reacción se le añadieron en 3 porciones una solución del compuesto **Int–15b** (592 mg, 3,16 mmol) y K_2CO_3 (654 mg, 4,74 mmol) en 15 ml de H_2O durante 10 minutos. La reacción resultante se dejó en agitación durante 30 minutos más, después de lo cual el análisis por cromatografía de capa fina indicó el consumo del compuesto Int–7a. La reacción se dejó en agitación durante 30 minutos más, después se concentró al vacío y el residuo resultante se recogió en 150 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con agua (50 ml) y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración, la capa orgánica se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó usando cromatografía líquida ultrarrápida (EtOAc del 0% al 100% de Hexano) para proporcionar 600 mg del compuesto **Int–15c** (pureza >85%, 597 mg teóricos). HPLC (columna C18 Gemini 5 µ 110 A, 150 x 21,2 mm, 5 micrómetros). FABMS: MH^+ = 379

EJEMPLO 16

Preparación del Compuesto Intermedio **Int–16b**

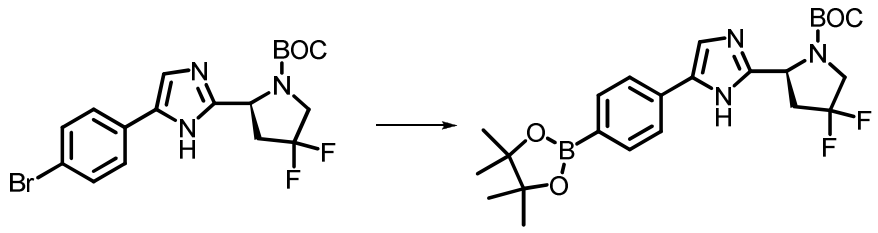


Int–9e **Int–16a** **Int–16b**

Se añadieron el Compuesto **Int–9e** (4,2 g, 12,24 mmol), bis(pinacolato)diboro (Compuesto **Int–16a**, 6,5 g, 25,6 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,563 g, 0,49 mmol), acetato potásico (3,1 g, 31,58 mmol) y 1,4–dioxano (100 ml) a un recipiente de presión de 350 ml. La mezcla resultante se desgasificó y se dejó en agitación a 80ºC durante 20 horas. Después de que la reacción se enfriara a temperatura ambiente, se filtró, el filtrado se concentró al vacío y se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (metanol al 0–2% en diclorometano) para proporcionar el Compuesto **Int–16b** en forma de una cera de color blanco (2,5 g, 46,5%).

EJEMPLO 16a

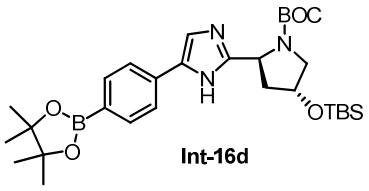
Preparación del Compuesto Intermedio **Int–16c**



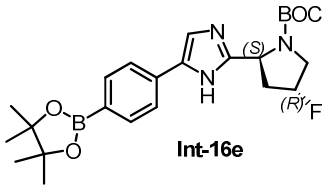
Int–9 g **Int–16c**

Se añadieron el material de partida **9 g** (5,7 g, 13,31 mmol), bis(pinacolato)diboro (6,8 g, 26,78 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,76 g, 0,66 mmol) y acetato potásico (2,0 g, 20,37 mmol) a un matraz de 500 ml. La suspensión resultante se desgasificó y se agitó a 80ºC durante aproximadamente 15 horas. Después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró, el filtrado se concentró al vacío y el residuo obtenido se purificó usando una columna de 220 g ISCO en un Fr Combi–Flash con elución de metanol al 0–4% en diclorometano para proporcionar el Compuesto **Int–16c** en forma de una cera (5,4 g, 85%).

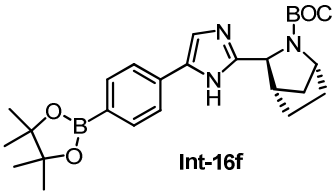
Los **Int–16d, Int–16e, Int–16f** y **Int–16 g** se prepararon a partir de los **Int–9h, Int–9f, Int–9s** y **Int–9t,** respectivamente, usando el método que se ha descrito anteriormente.



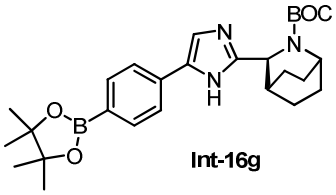
Int-16d



Int-16e



Int-16f

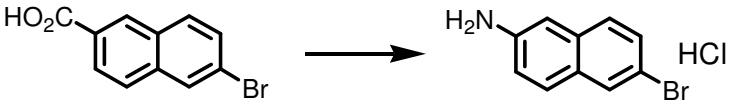


Int-16g

EJEMPLO 17

Preparación del Compuesto Intermedio **Int–17**

*Paso A – Síntesis del Compuesto Intermedio **Int–17a***

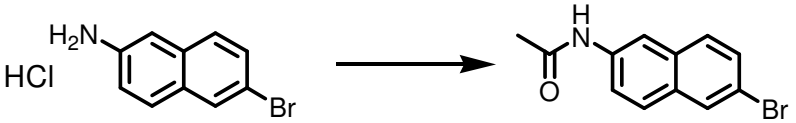


Int–17a

Una mezcla de ácido 6–bromo–2–naftoico (80,3 g, 319 mmol), difenilfosforil azida (71 ml, 352 mmol) y trietilamina (50 ml, 358 mmol) en *terc*–butanol (400 ml) se calentó a reflujo y se dejó agitar a esta temperatura durante 15 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió sobre una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (600 ml) y se agitó vigorosamente durante 30 minutos. La suspensión resultante se filtró, se lavó con agua (200 ml) y se secó al vacío a 65ºC. El sólido de color blanco resultante se suspendió en MeOH (500 ml), se enfrió a –78ºC y después se burbujeó gas HCl en la mezcla hasta que se saturó. Después, la mezcla de reacción se dejó en

agitación a temperatura ambiente durante 15 horas, después de lo cual los sólidos resultantes se recogieron por filtración y después se lavaron con MeOH enfriado con hielo (100 ml) para proporcionar el Compuesto **Int–17a** en forma de un sólido de color blanquecino (74,8 g, 91%), que se usó sin purificación adicional. ^{1}H RMN (DMSO–d_6) δ 10,5–10,0 (s a, 3H), 8,23 (s, 1H), 7,99 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,68–7,65 (m, 1H), 7,56–7,51 (m, 1H). LRMS: $(M+2H)^+$ = 223.

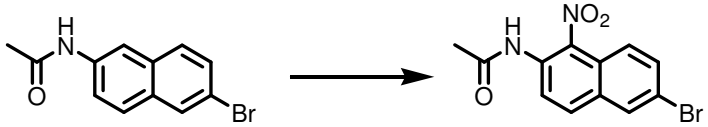
Paso B – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–17b



Int –17a **Int–17b**

A una solución del Compuesto **Int–17a** (74,8 g, 289 mmol) y trietilamina (120 ml, 860 mmol) en CH_2Cl_2 (500 ml) a 0ºC se le añadió anhídrido acético (27,5 ml, 292 mmol). La reacción resultante se calentó a temperatura ambiente y se dejó en agitación a esta temperatura durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se trituró con hexanos (500 ml) y los sólidos resultantes se filtraron, se lavaron con hexanos (100 ml) y se secaron al vacío a 55ºC durante 1 hora para proporcionar el Compuesto **Int–17b** en forma de un sólido de color blanquecino (60,6 g, 79%), que se usó sin purificación adicional. ^{1}H RMN (DMSO–d_6) δ 10,1 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,85–7,76 (m, 2H), 7,62–7,53 (m, 2H), 2,10 (s, 3H). LRMS: $(M+H)^+$ = 265.

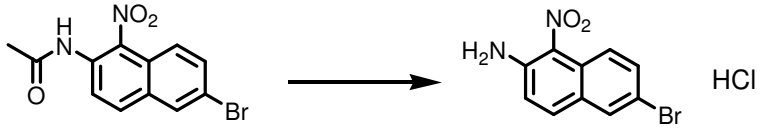
Paso C – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–17c



Int 17b **Int–17c**

A una solución del Compuesto Int**–17b** (60,6 g, 229 mmol) y anhídrido acético (120 ml) en ácido acético (500 ml) a 0ºC se le añadió gota a gota una solución de ácido nítrico fumante (36 ml) en ácido acético (84 ml) durante 2 horas. La reacción resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó vigorosamente a esta temperatura durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se filtró, los sólidos recogidos se lavaron con agua (100 ml) y después se recristalizaron en EtOH (1,4 l) para proporcionar el Compuesto **Int–17c** en forma de un sólido de color blanquecino (58,5 g, 83%), que se usó sin purificación adicional. ^{1}H RMN (DMSO–d_6) δ 8,95 (s a, 1H), 8,46 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,92–7,87 (m, 2H), 7,72–7,67 (m, 1H), 2,28 (s, 3H).

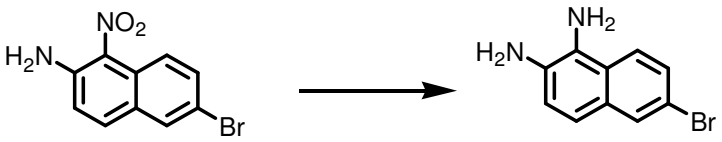
Paso D – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–17d



Int 17c **Int–17d**

A una solución del Compuesto **Int–17c** (58,5 g, 189 mmol) en MeOH (150 ml) se le añadió HCl 6 N (150 ml), la reacción resultante se calentó a 75ºC, se dejó en agitación a esta temperatura durante 6 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, los sólidos recogidos se aclararon con agua (100 ml) y se secaron al vacío a 55ºC durante 2 horas para proporcionar el Compuesto **Int–17d** en forma de un sólido de color amarillo (47,9 g, 95%), que se usó sin purificación adicional. ^{1}H RMN (DMSO–d_6) δ 8,45 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,09–8,00 (m, 3H), 7,84 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,73–7,67 (m, 1H), 7,21 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,33 (s a, 1H).

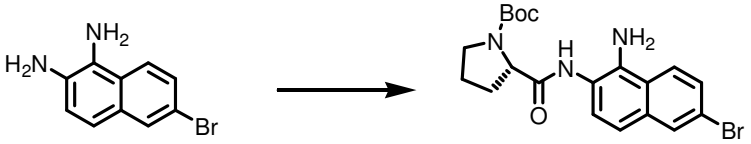
Paso E – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–17e



Int–17d **Int–17e**

A una solución del Compuesto **Int–17d** (47,9 g, 179 mmol) y cloruro de amonio (14,4 g, 269 mmol) en agua (100 ml) y THF (250 ml) se le añadió polvo de hierro (50 g, 895 mmol). La reacción resultante se calentó a 60ºC, se dejó en agitación vigorosamente a esta temperatura durante 3 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite® y se aclaró con MeOH hasta que el Celite se volvió incoloro. El filtrado combinado y los aclarados se concentraron al vacío y el residuo resultante se purificó inmediatamente sobre un lecho de gel de sílice (17 cm de L x 14 cm de A) eluyendo con MeOH al 1%/CH_2Cl_2 (7 l) para proporcionar el Compuesto **Int–17e** en forma de un sólido de color pardo (40,5 g, 95%). ^{1}H RMN (DMSO–d_6) δ 7,85–7,79 (m, 2H), 7,32–7,29 (m, 1H), 7,03–6,96 (m, 2H), 4,86 (s a, 4H). LRMS: $(M+H)^+$ = 238.

Paso F – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–17f

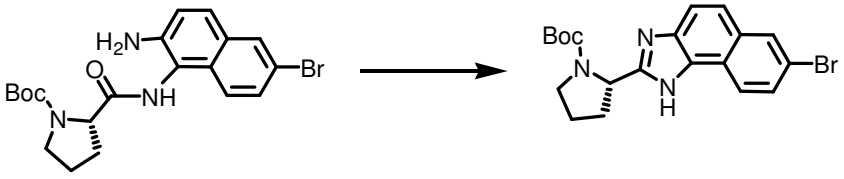


Int 17e **Int–17f**

A una solución del Compuesto **Int–17e** (40,5 g, 171 mmol), *N*–Boc–prolina (45,0 g, 209 mmol) y diisopropiletilamina (90 ml, 517 mmol) en DMF anhidra (1 l) a 0ºC se le añadió HATU (78 g, 205 mmol). La reacción resultante se calentó a temperatura ambiente y después se dejó en agitación a esta temperatura durante 9 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua (1,5 l) y la solución resultante se extrajo con MTBE (3 x 1,5 l). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 1 l), se secaron sobre Na_2SO_4, se

filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en MeOH (75 ml) y se añadió agua (1,5 l). La mezcla heterogénea resultante se dejó en agitación vigorosamente durante 2 horas y después se filtró. La torta de filtro se lavó con agua (1 l) y se secó al vacío a 55ºC para proporcionar el Compuesto **Int–17f** en forma de un sólido de color blanquecino (66,5 g, 90%), que se usó sin purificación adicional. ^{1}H RMN (DMSO–d_6) δ 9,45–9,42 (m, 1H), 8,12–8,09 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,52–7,47 (m, 1H), 7,36–7,33 (m, 1H), 7,19–7,08 (m, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,35–4,21 (m, 1H), 3,45–3,31 (m, 2H), 2,33–2,13 (m, 1H), 2,0–1,75 (m, 3H), 1,46–1,38 (m, 9H).

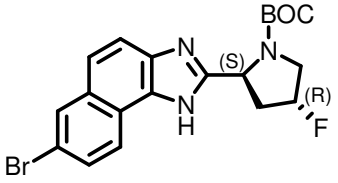
Paso G – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–17



Int 17f **Int–17**

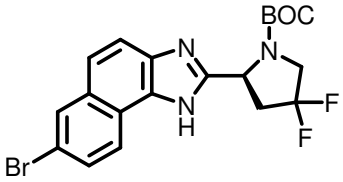
Una solución del Compuesto **Int–17f** (66,5 g, 153 mmol) y ácido acético (500 ml) se calentó a 60ºC y se dejó en agitación a esta temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua (1 l) y la mezcla se ajustó a pH 8 usando carbonato sódico sólido. La mezcla acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 1 l) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el Compuesto **Int–17** en forma de un sólido en bruto de color pardo (63,7 g, cuant.), que se usó sin purificación adicional. ^{1}H RMN (DMSO–d_6) δ 13,0–12,5 (m, 1H), 8,34 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,25–8,23 (m, 1H), 7,78–7,60 (m, 3H), 5,11–4,93 (m, 1H), 3,70–3,56 (m, 1H), 3,51–3,39 (m, 1H), 2,45–2,24 (m, 1H), 2,13–1,85 (m, 3H), 1,49–0,95 (m, 9H). LRMS: $(M+H)^+$ = 416,

El Compuesto **Int–17 g** se preparó a partir de N–BOC–trans–fluoro–L–prolina, usando el método que se ha descrito anteriormente.



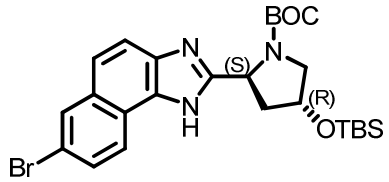
Int–17 g

El Compuesto **Int–17h** se preparó a partir de N–Boc–4,4–difluoro–L–prolina, usando el método que se ha descrito anteriormente.



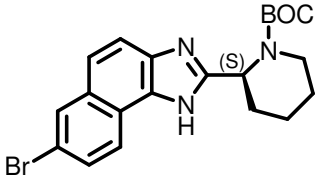
Int–17h

El Compuesto **Int–17i** se preparó a partir de BOC–HYP–OH, usando el método que se ha descrito anteriormente.



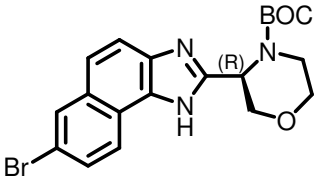
Int–17i

El Compuesto **Int–17j** se preparó a partir de ácido L–pipecólico, usando el método que se ha descrito anteriormente.



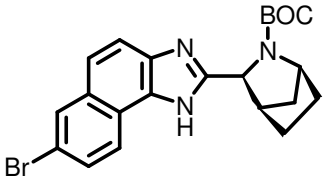
Int–17j

El Compuesto **Int–17k** se preparó a partir de 2S–carboxi morfolina, usando el método que se ha descrito anteriormente.



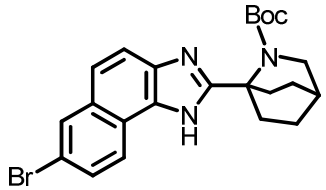
Int–17k

El Compuesto **Int–17l** se preparó a partir de ácido (1R, 3S, 4S)–N–BOC–2–azabiciclo[2.2.1]–heptano–3–carboxílico, usando el método que se ha descrito anteriormente.



Int–17l

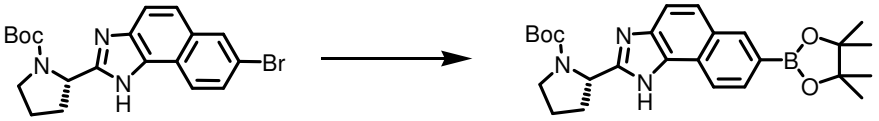
El Compuesto **Int–17m** se preparó a partir de éster de 2–terc–butilo del ácido 2(S)–azabiciclo[2.2.2]–octano–2,3–dicarboxílico, usando el método que se ha descrito anteriormente.



Int–17m

<u>Ejemplo 18</u>

Preparación del Compuesto Intermedio **Int–18**



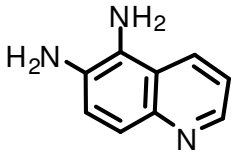
Int–17 **Int–18**

A una solución del Compuesto **Int–17** (21 g, 50,4 mmol), bis(pinacolato)diboro (14,1 g, 55,5 mmol) y KOAc (7,5 g, 76,4 mmol) en 1,4–dioxano (20 ml) se le añadió una solución premezclada de $Pd(dba)_2$ (1,16 g, 2,01 mmol) y triciclohexilfosfina (1,14 g, 4,06 mmol) en 1,4–dioxano (10 ml). La reacción resultante se calentó a 100ºC, se dejó en agitación a esta temperatura durante 4 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, el Celite se aclaró con CH_2Cl_2 (100 ml) y el filtrado combinado y el lavado se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó usando cromatografía ultrarrápida sobre una columna ISCO 330 g Redi–Sep usando un gradiente de EtOAc al 0–70%/hexanos como eluyente para proporcionar el Compuesto **Int–18** en forma de un sólido de color amarillo (19 g, 82%). ^{1}H RMN (DMSO–d_6) δ 13,0–12,5 (m, 1H), 8,40–8,36 (m, 2H), 7,84–7,63 (m, 3H), 5,13–4,93 (m, 1H), 3,73–3,57 (m, 1H), 3,51–3,41 (m, 1H), 2,44–2,25 (m, 1H), 2,18–1,95 (m, 3H), 1,40–1,02 (m, 21H). LRMS: $(M+H)^+$ = 464,

EJEMPLO 19

Preparación del Compuesto Intermedio Int–19e

Paso A – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–19a

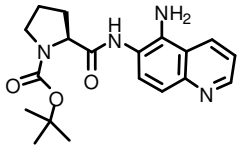


Int–19a

A una solución de paladio al 50% sobre carbono (húmedo al 10%, 250 mg) en etanol absoluto (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió 5–amino–6–nitroquinolina (5,00 g, 26,4 mmol). Con agitación, la solución se puso al vacío durante 30 segundos y después se puso en una atmósfera de H_2 usando un globo cargado de gas hidrógeno. La reacción se dejó en agitación durante 2

horas, después el matraz de reacción se evacuó al vacío y se puso en una atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla de reacción se sonicó durante 10 minutos y se añadió metanol (50 ml). Después, la solución resultante se puso de nuevo en una atmósfera de H_2 se dejó en agitación durante 2 horas. Después de la evacuación del matraz de hidrógeno, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y el lecho corto se lavó con metanol (2 x 200 ml). El filtrado combinado y los lavados se concentraron al vacío y el residuo resultante se disolvió en CH_2Cl_2 (75 ml). La solución resultante se purificó usando una columna ISCO 330–g Redi–Sep (metanol al 0–10%/CH_2Cl_2 como eluyente) para proporcionar el Compuesto **Int–19a** en forma de un sólido de color amarillo (3,76 g, 89%).

Paso B – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–19b

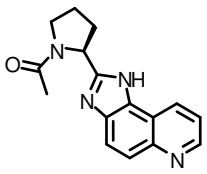


Int–19b

A una solución del Compuesto **Int–19a** (1,00 g, 6,28 mmol), HATU (2,63 g, 6,91 mmol) y diisopropiletilamina (3,28 ml, 18,8 mmol) en DMF anhidra (20 ml) se le añadió Boc–Pro–OH (1,49 g, 6,91 mmol). La reacción resultante se puso en una atmósfera de nitrógeno y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 17 horas. Después, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (100 ml) y una solución acuosa saturada de NaCl (100 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (4 x 100 ml). La solución resultante se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en CH_2Cl_2 (10 ml) y se purificó por cromatografía usando una columna ISCO 80–g Redi–Sep (metanol al 0–

5%/CH_2Cl_2 como eluyente) para proporcionar el Compuesto **Int–19b** en forma de un aceite de color naranja (0,713 g, 32%). ESI–LRMS: $(M+H–C_4H_9O_2)^+$ = 257.

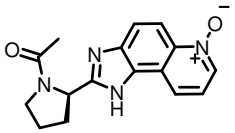
Paso C – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–19c



Int–19c

Una solución del compuesto **Int–19b** (3,00 g, 8,41 mmol) en CH_3COOH (70 ml) se puso en una atmósfera de nitrógeno, se calentó a reflujo y se dejó en agitación a esta temperatura durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo oleoso obtenido se diluyó con CH_2Cl_2 y la solución se neutralizó usando una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (125 ml). La mezcla bifásica resultante se dejó en agitación durante 1 hora y después se separó. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 200 ml) y los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío para proporcionar el Compuesto **Int–19c** en forma de una espuma naranja (2,04 g, 86%), que se usó sin purificación adicional. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 11,61 (s a, 0,32H), 11,04 (s a, 0,68H), 8,93–8,85 (m, 1,68 H), 8,38–8,30 (m, 0,32H), 8,08–7,70 (m, 2H), 7,53–7,40 (m, 1H), 5,51–5,43 (m, 1H), 3,64–3,51 (m, 2H), 3,34–3,13 (m, 1H), 2,51–2,11 (m, 6H). LCMS: $(M+H)^+$ = 281.

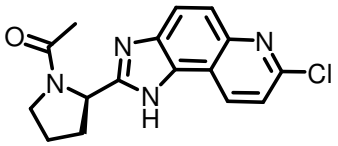
Paso D – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–19d



Int–19d

A una solución **a** 0ºC del Compuesto **Int–19c** (2,03 g, 7,24 mmol) en CH_2Cl_2 (75 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió ácido 3–cloroperoxibenzoico (1,50 g, 8,69 mmol). La reacción resultante se dejó calentar a temperatura ambiente mientras se agitó durante 18 horas, después la mezcla de reacción se enfrió a 0ºC y se inactivó añadiendo una solución al 10% de Na_2SO_3 (25 ml). El solvente orgánico se retiró al vacío y la solución acuosa restante se purificó directamente usando una columna ISCO 80 g Redi–Sep (CH_3OH al 0–10%/CH_2Cl_2 como eluyente) para proporcionar un producto de espuma de color amarillo brillante. Este material se sometió a una segunda purificación por cromatografía ultrarrápida usando una columna ISCO 80 g Redi–Sep (CH_3OH al 0–10%/CH_2Cl_2 como eluyente) para proporcionar el Compuesto **Int–19d** en forma de una espuma de color amarillo claro (1,85 g, 86%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 11,69 (s a, 0,17H), 11,12 (s a, 0,83H), 8,59–8,38 (m, 2,83H), 8,04–7,96 (d, *J* = 9,5 Hz, 0,17H), 7,88–7,81 (d, *J* = 8,2 Hz, 0,17H), 7,75–7,67 (d, *J* = 9,4 Hz, 0,83H), 7,36–7,23 (m, 1H), 5,43–5,34 (m, 1H), 3,56–3,48 (m, 2H), 3,24–3,06 (m, 1H), 2,43–2,06 (m, 6H).

Paso E – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–19e



Int–19e

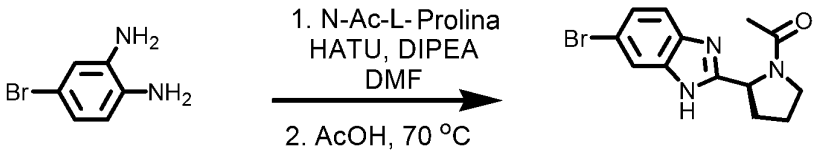
Una solución del Compuesto **Int–19d** (1,84 g, 6,20 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) se puso en una atmósfera de nitrógeno, se enfrió a 0ºC y a la solución enfriada resultante se le añadió trietilamina (1,04 ml, 7,45 mmol). La reacción resultante se dejó en agitación durante 10 minutos y después se añadió gota a gota una solución de cloruro de fosforilo (1,14 g, 7,45 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) durante 10 minutos. La reacción se dejó en agitación durante 1,75 horas más a

0ºC y después se interrumpió mediante la adición gota a gota de agua (3,0 ml). La mezcla de reacción resultante se neutralizó a pH 7 usando NaOH 2 N (~15 ml), después se cargó directamente sobre una columna 120 g Redi–Sep y se purificó usando CH_3OH al 0–10%/CH_2Cl_2 como eluyente para proporcionar un producto sólido de color amarillo. Después, el producto sólido de color amarillo (que contenía ambos isómeros del Compuesto **Int–19e**) se separó en isómeros individuales usando HPLC semi–preparativa (Luna C18, CH_3CN/agua con TFA al 0,05%). Las fracciones isoméricamente limpias se combinaron con una solución de $NaHCO_3$ saturada (10 ml) y el solvente orgánico se retiró al vacío. La porción acuosa restante se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml), los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en una mezcla de CH_3CN y agua y la solución se liofilizó durante aproximadamente 15 horas para proporcionar el Compuesto **Int–19e** en forma de un sólido de color blanquecino (463 mg, 23%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 11,10 (s a, 1H), 8,87 (s a, 1H), 7,89–7,68 (m, 2H), 7,53–7,42 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,52–5,40 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,69–3,53 (m, 2H), 3,26 (s a, 1H), 2,52–2,11 (m, 6H).

EJEMPLO 20

Preparación del Compuesto Intermedio Int–20c

Paso A – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–20b

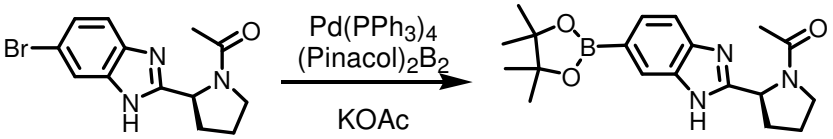


Int–20a **Int–20b**

A una solución del **Int–20a** (6,1 g, 32,7 mmol), N–acetil–L–prolina (5,4 g, 34,35 mmol) y HATU (13,7 g, 34,35 mmol) en DMF anhidra (100 ml) se le añadió

gota a gota diisopropiletilamina (16,91 ml, 96,9 mmol) durante 15 minutos a la temperatura del hielo. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 3 horas. Después, la reacción se diluyó con EtOAc (500 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (200 ml x 2). La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de MeOH al 1%–2%/CH_2Cl_2 como eluyente para proporcionar el intermedio de amida (4,1 g). La amida se disolvió en ácido acético glacial y se calentó a 60–70ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió lentamente una solución saturada de Na_2CO_3 hasta que un pH = 8. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (250 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el Compuesto **Int–20b** (3,75 g, 38%). LCMS: M^+ = 308.

Paso B – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–20c



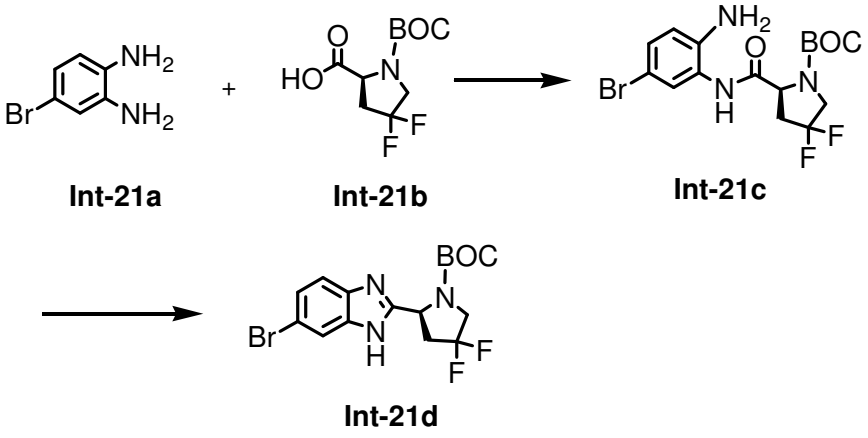
Int–20b **Int–20c**

Se añadieron **Int–20b** (925 mg, 3 mmol), **$(Pinacol)_2B_2$** (1,6 g, 6,3 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (174 mg, 0,15 mmol), acetato potásico (736 mg, 7,5 mmol) y 1,4–dioxano (100 ml) a un recipiente de presión de 350 ml. La mezcla resultante se desgasificó, se purgó con nitrógeno y se dejó en agitación a 80ºC durante 17 horas. Después de que la reacción se enfriara a temperatura ambiente, la

solución se diluyó con CH_2Cl_2 (300 ml) y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se lavó con una solución de $NaHCO_3$ (50 ml) y agua (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de MeOH al 0–5%/CH_2Cl_2 como eluyente para proporcionar el Compuesto **Int–20c** (750 mg, 70%, contiene algo de pinacol). MS: MH^+ = 356,2; ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 8,1–7,4 (m, 3H), 5,3 (m,1H), 3,9 (m, 1H), 3,7(m, 1H), 2,4 (m, 1H), 2,0–2,2 (m, 6H), 1,39 (s a, 12H).

Ejemplo 21

Preparación del Compuesto Intermedio Int–21d



Int-21a **Int-21b** **Int-21c**

Int-21d

Paso A – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–21c

Una solución del Compuesto **Int–21a** (7,35 g, 39,3 mmol), el Compuesto **Int–21b** (9,88 g, 39,3 mmol) y diisopropiletilamina (10 ml, 57,5 mmol) en DMF (40 ml) se enfrió a 0ºC. A la solución enfriada se le añadió lentamente HATU (15,0 g, 39,45 mmol), la reacción resultante se dejó calentar a temperatura ambiente por sí sola y después se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (300 ml), se lavó con salmuera (3 x 100 ml), la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó usando una columna de sílice de 330 g

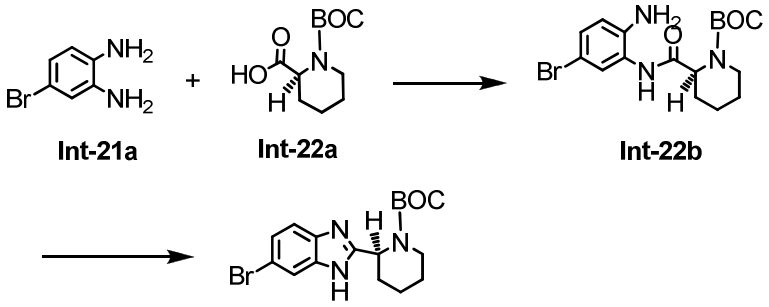
ISCO (metanol al 0–5% en diclorometano como eluyente) para proporcionar el Compuesto **Int–21c** en forma de un gel de color pardo (15,1 g, 91%).

Paso B – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–21d

El Compuesto **Int–21c** (15,1 g, 35,9 mmol) se disolvió en ácido acético (50 ml) en un matraz de 500 ml. La solución resultante se calentó a 60ºC, se dejó en agitación a esta temperatura durante 4 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (200 ml), se secó (sulfato sódico y carbonato sódico), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el Compuesto **Int–21d** en forma de un sólido de color pardo (11,0 g, 76%), que se usó sin purificación adicional. LCMS anál. calc. para: $C_{16}H_{18}BrF_2N_3O_2$ 401,1; Encontrado: 402,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 22

Preparación del Compuesto Intermedio Int–22c



Int-21a **Int-22a** **Int-22b** **Int-22c**

Paso A – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–22b

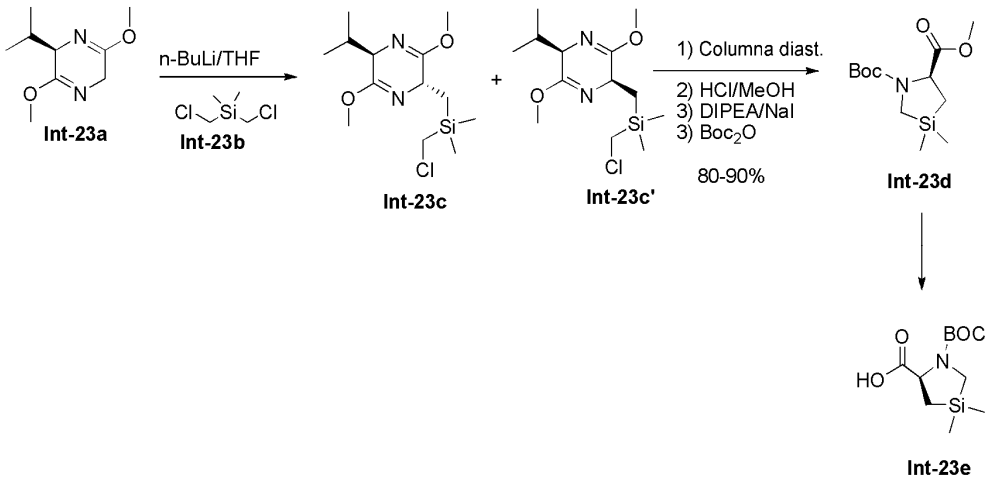
Usando el método descrito en el Ejemplo 21, Paso A, se acoplaron los Compuestos **Int–21a** e **Int–22a** para proporcionar el Compuesto **Int–22b** en forma de un gel de color pardo (12,5 g, 81%).

Paso B – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–22c

Usando el método descrito en el Ejemplo 29, Paso B, el Compuesto **Int–22b** se convirtió en el Compuesto **Int–22c** en forma de un sólido de color pardo (11,20 g, 93%), que se usó sin purificación.

EJEMPLO 23

Preparación del Compuesto Intermedio Int–23e



Paso A – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–23c

Un matraz de fondo redondo de 5 l de 3 bocas, equipado con un agitador mecánico, una sonda de temperatura, un embudo de adición y una entrada de N_2, se cargó con el adyuvante quiral de Schollkopf (**Int–23a**, 200 g, 1,09 mol, 1,0 equiv.), bis(clorometil) dimetilsilano (**Int–23b**, 256 g, 1,63 mol, 1,5 equiv.) y THF (2 l, anhidro de Aldrich). El matraz se enfrió en un baño de hielo seco/2–propanol hasta que la temperatura interna alcanzó –75ºC. Se añadió n–butil litio (Aldrich 2,5 M en hexanos , 478 ml, 1,19 mol, 1,09 equiv.) a través de un embudo de adición por goteo durante 1 hora mientras que la temperatura interna de la reacción se mantenía entre –67ºC y –76ºC. La solución de color naranja–rojo resultante se

dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0ºC y se inactivó con 500 ml de agua. Se añadió éter dietílico (2 l) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con 1 l de éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 480 g de un aceite de color naranja. Este material se dejó al vacío durante aproximadamente 15 horas para proporcionar 420 g de aceite (mezcla del **Int–23c** y el **Int–23c'**). El producto en bruto se dividió en dos lotes y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna ultrarrápida de 1,6 kg. La columna se eluyó con un gradiente de Et_2O al 0–4% en hexanos. Las fracciones de producto se concentraron al vacío a una temperatura de baño o por debajo de 40ºC para proporcionar 190 gramos del Compuesto **Int–25c**–(rendimiento del 60%).

Paso B – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–23d

En un matraz de fondo redondo de 5 l con 3 bocas equipado con un agitador mecánico, un embudo de adición, una sonda de temperatura, un baño de agua externo y una entrada de N_2 se cargó con el compuesto **Int–23c** (196 g, 0,643 mol, 1,0 equiv.) y metanol (1,5 l). Se añadió HCl acuoso (500 ml del 10% en volumen) a temperatura ambiente durante 30 minutos, observando una leve exotermia. La temperatura aumentó a 37ºC y después disminuyó de nuevo. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 horas y se controló por TLC y LCMS. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un aceite. Se añadió más cantidad de metanol (3 x 200 ml) y la mezcla de reacción se concentró de nuevo al vacío. El producto en bruto resultante se secó en vacío doméstico durante aproximadamente 15 horas. Después, el producto en bruto se disolvió en CH_2Cl_2 (750 ml) y Et_2O (1250 ml) y

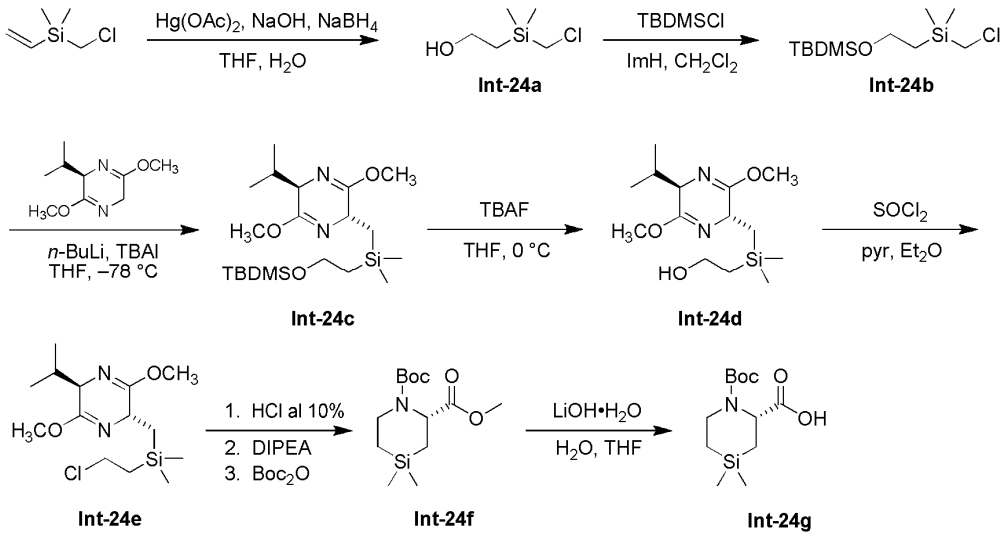
se añadió yoduro sódico (96,4 g, 0,643 mol, 1,0 equiv.). Se añadió lentamente diisopropiletilamina (336 ml, 1,929 mol, 3,0 equiv.) durante 25 minutos con una agitación eficaz, causando un aumento de la temperatura a 35ºC y después un descenso de nuevo. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, momento en el que el MS de una alícuota indicó el consumo del material de partida. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 2 horas más y después se añadió Boc–anhídrido (281 g, 1,286 mol, 2,0 equiv.). Después, la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente. Después de dos días, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (2 l) y agua (1 l) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con 500 ml de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (500 ml) y salmuera (500 ml), se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un aceite de color amarillo (380 g). El producto en bruto se dividió en dos porciones de 180 g para mayor comodidad y cada porción se purificó a través de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice. Las condiciones de columna para una porción de 180 g del producto en bruto son como se indican a continuación. La muestra de 180 gramos del producto en bruto se cargó sobre un cartucho de SiO_2 de 191 g y se purificó en una columna de 1,5 kg de SiO_2. La columna se eluyó usando un gradiente de EtOAc al 0%–20%/hexanos como fase móvil para proporcionar 52 gramos del **Int–23d** puro y más fracciones del **Int–23d** que contenía una pequeña cantidad de una impureza de Boc–valina. Las fracciones impuras de las dos columnas se recombinaron y se purificaron de nuevo. Después de la cromatografía, se obtuvo el compuesto **Int–23d** en forma de un aceite que solidificó para dar un sólido de color blanco después de un periodo de reposo (128 g, rendimiento del 65% en los tres pasos).

Paso C – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–23e

Una solución del **Int–23d** (8,5 g, 31,1 mmol) en metanol (100 ml) y una solución acuosa 1,0 M de KOH (48 ml, 48 mmol) se dejó en agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 horas, se neutralizó con 48 ml de una solución acuosa 1,0 M de HCl a pH ~5 y se concentró al vacío para dar un aceite. El residuo resultante se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío para proporcionar el Compuesto **Int–23e** en forma de un gel (7,74 g, 96%). La pureza quiral se determinó usando una columna Chiralcell AD–H, en modo SFC, 90/10 de CO_2/MeOH.

EJEMPLO 24

Preparación del Compuesto Intermedio Int–24 g



*Paso A – Síntesis del Compuesto Intermedio **Int–24a***

Se disolvió acetato mercúrico (14,3 g, 44,8 mmol) en agua (45 ml) y se añadió THF (45 ml). A esta solución de color amarillo a temperatura ambiente se le añadió (clorometil)–dimetilvinilsilano (5,65 g, 41,9 mmol) que se volvió homogéneo en 30 segundos. La solución resultante se dejó en agitación durante 5 minutos y después se añadió NaOH acuoso (3 M, 45 ml) seguido de una

solución (45 ml) de $NaBH_4$ (0,5 M) en NaOH 3 M. Se añadió éter dietílico (160 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h más. Después, la mezcla se saturó con NaCl y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío para proporcionar el Compuesto **Int–24a** en forma de un aceite incoloro (5,72 g, 89%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 3,84–3,75 (m, 2H), 2,81 (s, 2H), 1,34–1,31 (m, 1H), 1,10–1,05 (m, 2H), 0,148 (s, 6H).

Paso B – Síntesis del Compuesto Intermedio ***Int–24b***

A una solución del **Int–24a (**5,72 g, 37,4 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml) se le añadió imidazol (3,82 g, 56,1 mmol). La mezcla se dejó en agitación a 0ºC, se añadió lentamente cloruro de *terc*–butildimetilsililo (8,46 g, 56,1 mmol) durante 10 minutos y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 15 horas. Se añadió agua (50 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 30 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron al vacío a 80ºC para retirar el cloruro de *terc*–butildimetilsililo residual y se proporcionó el producto deseado Int–24b en forma de un aceite incoloro (9,82 g, 98%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 3,75 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,78 (s, 2H), 0,99 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,011 (s, 6H), 0,02 (s, 6H).

Paso C – Síntesis del Compuesto Intermedio ***Int–24c***

A una solución de (*R*)–2–isopropil–3,6–dimetoxi–2,5–dihidropirazina (6,16 g, 33,4 mmol) en THF (60 ml) se le añadió TBAI (617 mg, 1,67 mmol). La mezcla se enfrió a –78ºC y se añadió lentamente una solución de *n*–BuLi (14,7 ml, 2,5 M en hexanos, 36,75 mmol) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se dejó en agitación a –78ºC durante 30 minutos y después se añadió lentamente

Int–24b en THF (20 ml) durante 10 minutos. La reacción se dejó en agitación a –78ºC durante 2 horas, después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 15 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición de MeOH (5 ml), se concentró al vacío, se añadió agua (50 ml) seguido de éter dietílico (50 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (2 x 50 ml), después se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto. La purificación adicional por cromatografía en columna en una columna de gel de sílice de 330 g ISCO Redi–Sep usando un eluyente de CH_2Cl_2 con un gradiente de EtOAc al 0–10%/hexanos proporcionó el producto deseado **Int–24c** en forma de un aceite de color ámbar claro (8,65 g, 63%). **^{1}H RMN ($CDCl_3$)** δ 4,07–3,99 (m, 1H), 3,94–3,89 (m, 1H), 3,79–3,71 (m, 2H), 3,68–3,63 (m, 6H), 2,32–2,17 (m, 1H), 1,25–1,21 (m, 1H), 1,06–0,95 (m, 5H), 0,88 (s, 10H), 0,74–0,68 (m, 1H), 0,69–0,66 (m, 2H), 0,12–0,02 (m, 12H).

*Paso D – Síntesis del Compuesto Intermedio **Int–24d***

A una solución en THF (60 ml) del **Int–24c** (8,65 g, 20,8 mmol) enfriado a 0ºC se le añadió lentamente una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (31,3 ml, 1,0 M en THF, 31,0 mmol) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 horas con agitación. Después, la reacción se concentró al vacío y el producto en bruto se cromatografió en una columna sobre gel de sílice de 120 g ISCO Redi–Sep usando CH_2Cl_2 con gradiente de MeOH al 0–3%/CH_2Cl_2 como eluyente para proporcionar el Compuesto **Int–24d** en forma de un aceite incoloro (4,69 g, 99%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 4,15–4,05 (m, 1H), 3,98–3,91 (m, 1H), 3,84–3,73 (m, 2H), 3,69 (s, 6H), 2,39–2,32 (m, 1H), 2,30–2,18 (m, 1H), 1,37–1,29 (m, 1H), 1,10–1,01 (m, 5H), 0,93–0,85 (m, 2H), 0,74–0,68 (m, 2H), 0,14–0,08 (m, 6H).

*Paso F – Síntesis del Compuesto Intermedio **Int–24e***

A una solución en Et_2O (30 ml) del **Int–24d** (2,12 g, 267 mmol) se le añadió piridina (720 µl, 8,82 mmol). La mezcla se enfrió a 0ºC y se añadió lentamente cloruro de tionilo (575 µl, 7,90 mmol) en Et_2O (2 ml) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 horas con agitación. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto. La purificación adicional por cromatografía en columna usando una columna sobre gel de sílice de 80 g ISCO Redi–Sep con CH_2Cl_2 y un gradiente de MeOH al 0–3% como eluyente proporcionó el producto deseado **Int–24e** en forma de un aceite de color ámbar (417 mg, 16%). **^{1}H RMN ($CDCl_3$)** δ 4,22–3,62 (m, 7H), 2,50–2,13 (m, 4H), 1,58–1,41 (m, 1H), 1,32–0,65 (m, 9H), 0,24–0,04 (m, 6H).

*Paso G – Síntesis del Compuesto Intermedio **Int–24f***

A una solución del **Int–24e** (417 mg, 1,40 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió una solución acuosa al 10% de HCl (10 ml). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 horas y se concentró al vacío. El residuo resultante se coevaporó con MeOH (3 x 30 ml) y después se disolvió en CH_2Cl_2 (3 ml) y Et_2O (6 ml). A esta solución se le añadió diisopropiletilamina (750 µl, 4,30 mmol) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente Después de 7 horas, se añadió dicarbonato de di–*terc*–butilo (703 mg, 3,22 mmol) y la reacción se agitó durante aproximadamente 15 horas a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó adicionalmente usando cromatografía en columna en una columna sobre gel de sílice de 12 g ISCO Redi–Sep con CH_2Cl_2 y un gradiente de una mezcla de EtOAc al 0–50%/hexanos como eluyente para proporcionar el

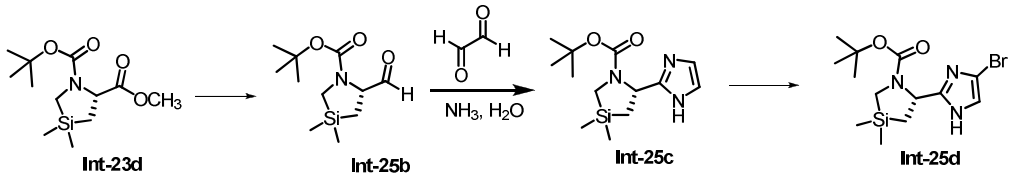
Compuesto **Int–24f** en forma de un aceite de color ámbar (94 mg, 23%). **^{1}H RMN ($CDCl_3$)** δ 4,22–4,01 (m, 1H), 4,10–3,94 (m, 1H), 3,85–3,70 (m, 3 H), 2,32–2,09 (m, 1H), 1,44 (s, 7H), 1,24–0,88 (m, 6H), 0,16–0,05 (m, 6H).

*Paso H – Síntesis del Compuesto Intermedio **Int–24 g***

A una solución del compuesto **Int–24f** (218 mg, 0,758 mmol) en THF (3 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (64 mg, 1,52 mmol) en agua (3 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 horas y después se concentró al vacío hasta la mitad de su volumen. Después, la mezcla acuosa se acidificó con HCl 1 N a pH 4 y se extrajo con EtOAc (5 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el Compuesto **Int–24 g** en forma de un sólido de color blanquecino (157 mg, 87%). **^{1}H RMN ($CDCl_3$)** ẟ 1,44 (s, 8H), 1,34–0,78 (m, 9H), 0,17–0,03 (m, 6H).

EJEMPLO 25

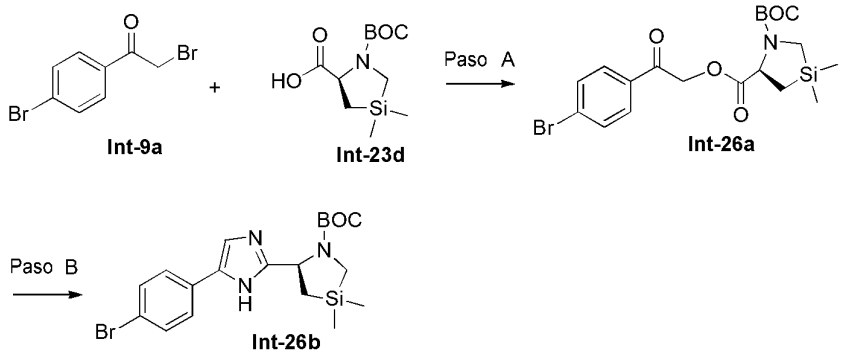
Preparación del Compuesto Intermedio Int–25d



El **Int–25c** se preparó a partir del **Int–23d** usando los métodos que se han descrito en los Ejemplos 7 y 8. El **Int–25d** se preparó a partir del **Int–25c** usando los métodos que se han descrito en el Ejemplo 7.

EJEMPLO 26

Preparación del Compuesto Intermedio Int–26b



Paso A – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–26a

El **Int–9a** (Aldrich, 9,0 g, 32,4 mmol) y el **Int–23d** (7,74 g, 29,85 mmol) se disolvieron en DMF (50 ml). Después, se añadió lentamente trietilamina (10 ml, 71,83 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante aproximadamente 15 horas. Se añadió acetato de etilo (500 ml), la capa orgánica se lavó con salmuera (3 x 100 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para dar un aceite. El residuo resultante se purificó usando una columna sobre sílice de 220 g ISCO con un gradiente de acetato de etilo al 0–20% en hexanos como eluyente para proporcionar el Compuesto **Int–26a** en forma de un gel (12,3 g, 83%).

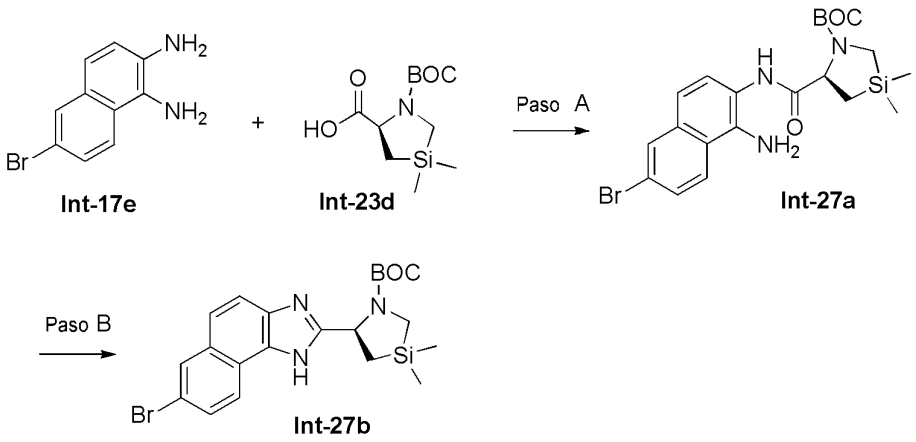
Paso B – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–26b

Un recipiente de presión de 350 ml se cargó con el **Int–26a** (12,3 g, 26,96 mmol), acetato amónico (18,0 g, 233,7 mmol), xilenos (50 ml), se cerró herméticamente y se agitó a 120ºC durante dos horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (300 ml), se lavó con agua (100 ml) y una solución saturada de carbonato sódico (100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó adicionalmente usando una columna de sílice de 330 g ISCO con un gradiente de

acetato de etilo al 10–50% en hexanos como eluyente para proporcionar el Compuesto **Int–26b** en forma de un sólido de color pálido (8,5 g, 72%).

EJEMPLO 27

Preparación del Compuesto Intermedio Int–27b



Paso A – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–27a

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con el **Int–17e** (2,7 g, 11,4 mmol), **Int–25d** (2,2 g, 7,77 mmol), THF anhidro y diisopropiletilamina (2 ml, 15 mmol) y se enfrió a 0ºC. Después, se añadió HATU (3,0 g, 7,89 mmol) y la reacción resultante se dejó en agitación a 0ºC durante 6,5 horas, tiempo durante el cual la reacción se calentó a temperatura ambiente y después la mezcla de reacción se diluyó con agua (150 ml). Después de la filtración, el sólido en bruto se purificó usando una columna sobre sílice de 330 g ISCO en un sistema Combi–Flash (con elución de metanol al 0–5% en diclorometano) para proporcionar el Compuesto **Int–27a** en forma de una espuma (3,55 g, 96%).

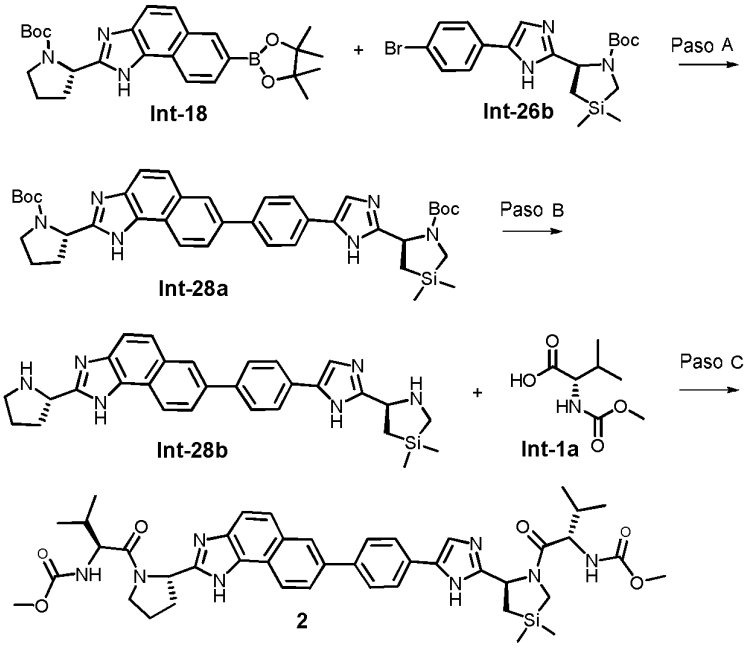
Paso B – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–27b

Una mezcla del **Int–27a** (2,0 g, 4,18 mmol) y ácido acético (20 ml) se dejó en agitación a 60ºC durante 5 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Después, se retiró ácido acético al vacío y el residuo resultante se

purificó usando una columna sobre sílice de 120 g ISCO en un sistema Combi–Flash RF (metanol al 0–5% en diclorometano) para proporcionar el Compuesto **Int–27b** en forma de un sólido (1,56 g, 81%).

EJEMPLO 28

Preparación del Compuesto 2



Paso A – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–28a

Un matraz de 200 ml se cargó con el ácido borónico **Int–18** (0,55 g, 1,19 mmol), el bromuro **Int–26b** (0,35 g, 0,80 mmol), complejo de $PdCl_2$·dppf–diclorometano (65 mg, 0,08 mmol), una solución de carbonato sódico (1,5 M, 1,0 ml, 1,5 mmol) y 1,4–dioxano (10 ml). La mezcla resultante se desgasificó y se calentó a aproximadamente 80ºC en una atmósfera de nitrógeno durante aproximadamente 15 horas. Después, la reacción se enfrió y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto en forma de un aceite. La purificación adicional se realizó usando una columna sobre sílice de 80 g ISCO en

un sistema Combi–Flash RF con un gradiente de metanol al 0–4% en diclorometano como eluyente para proporcionar el Compuesto **Int–28a** en forma de una espuma pálida (320 mg, 58%). LCMS anál. calc. para: $C_{39}H_{48}N_6O_4Si$ 692,4; Encontrado: 693,4 $(M+H)^+$.

Paso B – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–28b

El Compuesto **Int–28a** (320 mg, 0,462 mmol) se disolvió en diclorometano (3 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (3 ml). La solución resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 5 horas y después se concentró al vacío para proporcionar el Compuesto **Int–28b** en forma de un sólido (225 mg), que se usó para la siguiente reacción sin purificación.

Paso C – Síntesis del Compuesto 2

Un matraz de 100 ml se cargó con la diamina **Int–28b** (225 mg, ~0,46 mmol), el ácido **Int–1a** (200 mg, 1,14 mmol), diisopropiletilamina (0,5 ml, 3,75 mmol), DMF (5 ml) y se enfrió a 0ºC. Después, se añadió HATU (435 mg, 1,14 mmol) y la solución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 2,5 horas, la reacción se concentró parcialmente al vacío y se purificó usando cromatografía de fase inversa (acetonitrilo al 0–90% en agua con TFA al 0,1% como eluyente) proporcionando el Compuesto **2** en forma de un sólido de color blanco (180 mg, 49%). LCMS anál. calc. para: $C_{43}H_{54}N_8O_6Si$ 806,4 ; Encontrado: 807,4 $(M+H)^+$.

Los compuestos expuestos en la tabla a continuación se fabricaron usando el método que se ha descrito anteriormente y sustituyendo los reactantes y reactivos apropiados:

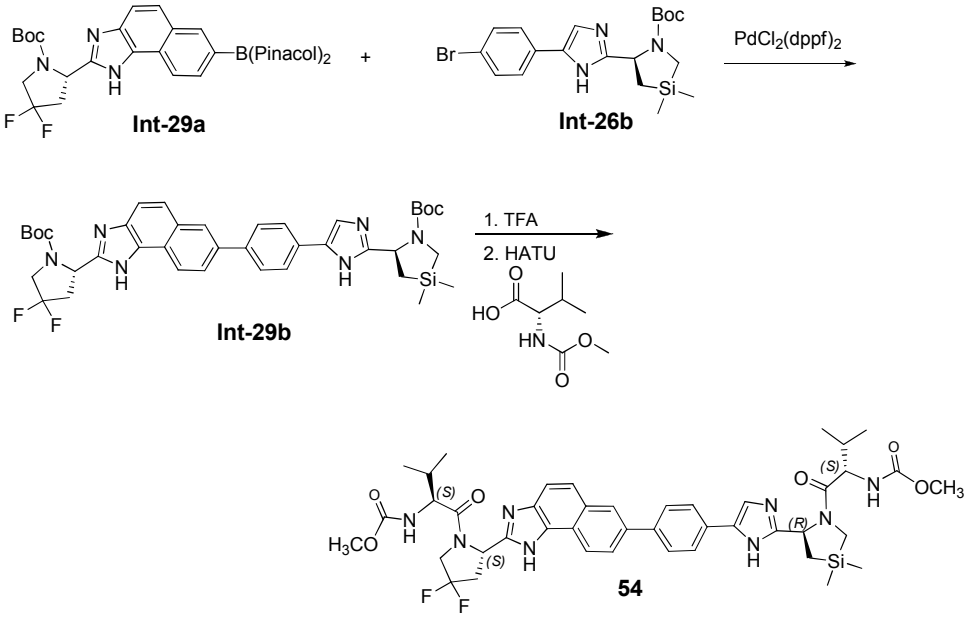
Compuesto N.º	MS (M+H)	Compuesto N.º	MS (M+H)

1	808,3	**86**	938,2
15	833,4	**87**	946,2
16	833,4	**88**	914,2
55	825,2	**89**	870,1
56	843,3	**90**	834,1
65	823,4	**91**	777
70	868,2	**92**	844,0
71	862,0	**93**	834
72	845,0	**94**	844,0
73	808,0	**95**	822,1
74	907,2	**96**	822,1
76	794	**97**	820,1
77	924,2	**99**	816,0
78	836,1	**100**	870,1
79	836,1	**101**	910,1
80	916,2	**102**	870,1
81	900,1	**103**	950,2
83	924,2	**104**	840,0
84	900,1	**105**	842,0

85	858,1	**106**	816,0

EJEMPLO 29

Preparación del Compuesto 54



Paso A – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–29a

Una mezcla del **Int–17h** (9,54 g, 21,1 mmol), bis(pinacolato)diboro (5,89 g, 23,2 mmol), $PdCl_2$(dppf) (1,54 g, 2,11 mmol) y acetato potásico (6,21 g, 63,3 mmol) en dioxano (120 ml) en un tubo cerrado herméticamente se desgasificó a través de vacío alterno y lavados abundantes de argón. Después, la reacción se calentó a 100ºC y se dejó en agitación a esta temperatura durante aproximadamente 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (200 ml), se filtró a través de Celite® y el sólido recogido se lavó con EtOAc hasta que el filtrado se volvió incoloro. Las capas se separaron, la fase orgánica se lavó secuencialmente con acuoso saturado

$NaHCO_3$ (2 x 25 ml) y NaCl acuoso saturado (3 x 25 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante (16,3 g) se recogió en CH_2Cl_2 y se purificó usando cromatografía ultrarrápida sobre una columna ISCO 330–g Redi–Sep usando EtOAc al 0–30%/hexanos y después EtOAc al 30%/hexanos como eluyente para proporcionar el Compuesto **Int–29a** (9,02 g, 85%) en forma de un sólido de color pardo claro. ESI–LCMS 2,14 min; $[M+H]^+$ = 500, ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 11,33 (s a, 0,32H), 10,79 (s a, 0,48H), 8,58 (d, *J* = 8,1 Hz, 0,60H), 8,45 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,99 (dd, *J* = 8,4, 0,6 Hz, 0,60H), 7,93 (s, 0,80H), 7,82 (d, *J* = 9,0 Hz, 0,52H), 7,75–7,68 (m, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,7 Hz, 0,60H), 5,45–5,38 (m, 1H), 4,08–3,60 (m, 3H), 3,00–2,80 (m, 1H), 1,51 (s, 9H), 1,40 (s, 12H).

Paso B – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–29b

Una mezcla mecánicamente agitada del **Int–29a** (9,25 g, 18,5 mmol), **Int–26b** (8,89 g, 20,3 mmol), $PdCl_2$(dppf) (2,03 g, 2,78 mmol) y carbonato sódico (5,89 g, 55,6 mmol) se agitó mecánicamente en 1:2 de agua/dioxano (600 ml) a temperatura ambiente y se purgó con N_2 seco durante 10 minutos y después con gas argón durante 5 minutos. Después, la mezcla de reacción se calentó a 85ºC y se dejó en agitación a esta temperatura durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se filtró a través de Celite® y los sólidos recogidos se lavaron con EtOAc hasta que el filtrado se volvió incoloro. La capa orgánica del filtrado se separó, se lavó con NaCl acuoso saturado (3 x 50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante (18,8 g) se recogió en CH_2Cl_2 y se purificó usando cromatografía ultrarrápida sobre una columna ISCO 330–g Redi–Sep (eluyente de gradiente de MeOH al 0–5%/CH_2Cl_2) para proporcionar el Compuesto **Int–29b** (5,80 g). El Compuesto **Int–29b** se purificó adicionalmente por cromatografía usando una columna ISCO 330–g Redi–Sep (EtOAc al 0–100%/hexanos) para proporcionar el Compuesto **Int–29b**

purificado (2,81 g, 20%) en forma de un sólido de color blanquecino. ESI–LCMS 1,70 min; $[M+H]^+$ = 729. ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 11,60–11,40 (m, 0,36H), 11,20–11,00 (m, 0,12H), 10,90–10,40 (m, 0,55H), 10,30–9,90 (m, 0,50H), 8,70–8,58 (m, 1H), 8,20–7,98 (m, 1H), 7,96–7,46 (m, 7H), 7,40–7,28 (m, 0,5H), 7,20–7,08 (m, 0,34 H), 5,65–5,38 (m, 2H), 4,10–3,55 (m, 4H), 3,02–2,80 (m, 2H), 2,55–2,37 (m, 1H), 1,60–1,45 (m, 18H), 1,25–1,15 (m, 1H), 0,56–0,25 (m, 6H).

Paso C – Síntesis del Compuesto 54

A una solución agitada del **Int–29b** (2,80 g, 3,84 mmol) en CH_2Cl_2 (24 ml) a temperatura ambiente se le añadió TFA (5 ml) y la solución resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar un intermedio de aceite de color pardo, que se usó sin purificación adicional. La liofilización de un alícuota de 1:1 de MeCN/agua (3 ml) a temperatura ambiente durante 36 horas proporcionó un intermedio sólido de color blanquecino. ESI–MS: $[M+H]^+$ = 529. ^{1}H RMN (DMSO–d_6): δ 9,35 (s a, 1H), 8,96 (s a, 1H), 8,51 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,06 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,97–7,87 (m, 5H), 7,82 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,77 (s a, 1H), 5,34 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,69 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 3,83 (t, *J* = 12,0 Hz, 3H), 3,22–3,09 (m, 1H), 3,08–2,93 (m, 1H), 1,55 (dd, *J* = 14,5, 6,5 Hz, 1H), 1,21 (dd, *J* = 14,5, 10,5 Hz, 1H), 0,38 (s, 3H), 0,35 (s, 3H).

A una solución agitada del intermedio de aceite de color pardo en DMF (60 ml) a 0ºC se le añadió diisopropiletilamina (6,7 ml, 38,4 mmol). La solución resultante se dejó en agitación a esta temperatura durante 30 minutos, después se añadió ácido (*S*)–2–(metoxicarbonilamino)–3–metilbutanoico (1,48 g, 8,45 mmol) y la solución resultante se enfrió a –50ºC. Después, se añadió HATU (3,28 g, 8,64 mmol), la reacción resultante se dejó en agitación a –50ºC durante 15 minutos, después el baño de refrigeración se retiró y la reacción se dejó

calentar lentamente a temperatura ambiente por sí sola. Después, la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 14 horas y se diluyó con agua (500 ml). La mezcla de reacción se filtró, el sólido recogido se secó al vacío para proporcionar un producto en bruto (5,4 g) que se disolvió en CH_2Cl_2 y se purificó usando cromatografía ultrarrápida usando una columna ISCO 330–g Redi–Sep con un eluyente de gradiente de metanol al 0–10%/CH_2Cl_2 para proporcionar el Compuesto **54** (3,41 g). Este compuesto se purificó adicionalmente usando dos columnas ISCO 120–g GOLD Redi–Sep con un eluyente de EtOAc al 0–75%/hexanos y después EtOAc al 75%/hexanos para proporcionar el Compuesto **54** purificado (2,25 g) en forma de un sólido de color blanquecino. ESI–LCMS 1,54 min; $[M+H]^+$ = 843.

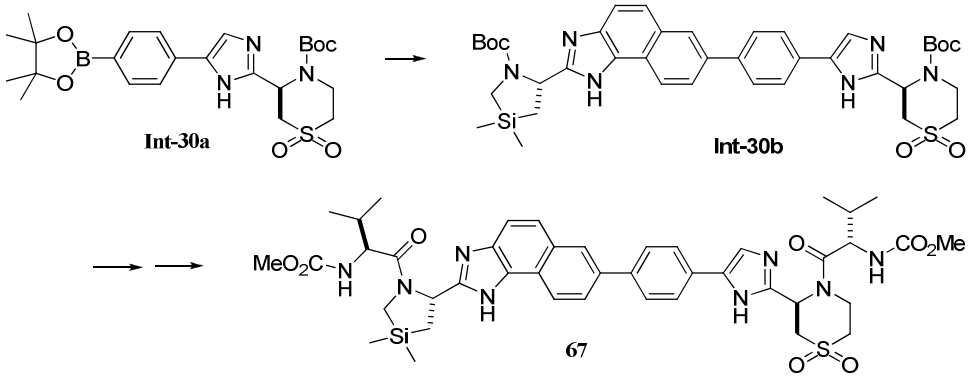
Paso D – Síntesis de la sal diclorhidrato del Compuesto 54

A una solución del Compuesto **54** (2,25 g, 2,67 mmol) en MeOH (24 ml) a temperatura ambiente se le añadió HCl 2 N en éter (2,66 ml, 5,33 mmol). La reacción resultante se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 5 minutos y después se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en una mezcla 1:2 de acetonitrilo:agua (15 ml) y la solución resultante se liofilizó a temperatura ambiente durante 72 horas para proporcionar la sal diclorhidrato del Compuesto **54** en forma de un sólido de color blanquecino (2,26 g, 64% en 2 pasos). ESI–LRMS $[M+H]^+$ 843. ^{1}H RMN (DMSO–d_6): δ 14,76 (s a, 1H), 14,35 (s a, 1H), 8,70–8,57 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,20–8,07 (m, 2H), 8,07–8,02 (m, 2H), 8,02–7,93 (m, 3H), 7,88–7,80 (m, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,51 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,40–5,29 (m, 1H), 4,64–4,45 (m, 2H), 4,42 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,03 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,32–2,97 (m, 5H), 2,20–2,10 (m, 1H), 2,00–1,90 (m, 1H), 1,65–1,53 (m, 1H), 1,25 (dd, *J* = 15,0, 9,5 Hz, 1H), 0,97–

0,81 (m, 7H), 0,79 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,74 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,39 (s, 3H), 0,28 (s, 3H).

EJEMPLO 30

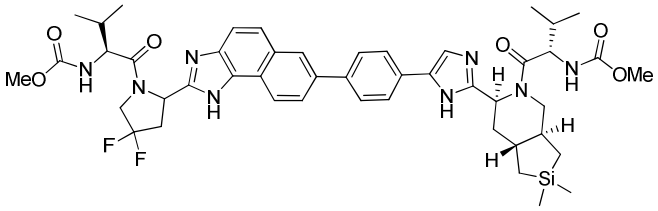
Preparación del Compuesto **67**



El Int–30a se convirtió en el Compuesto **67** usando el método que se ha descrito en el Ejemplo 29.

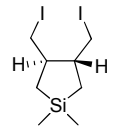
EJEMPLO 31

Preparación del Compuesto **69**



69

Paso A – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–31a

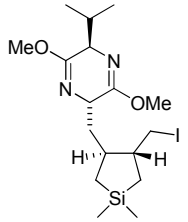


Int–31a

A una solución de diclorozirconoceno (Cp_2ZrCl_2) (4,2 g, 14,2 mmol) en 40 ml de THF a –78ºC se le añadió n–BuLi (1,6 M en hexano, 18 ml, 28,4

mmol). La reacción resultante se dejó en agitación durante 1 hora a esta temperatura, después se añadió una solución a –78ºC de difenildialilsilano (2 g, 14,2 mmol) en 17 ml de THF y la reacción resultante se dejó en agitación durante 1 hora a –78ºC y durante 18 horas a 25ºC. La reacción se enfrió a –78ºC y se añadió una solución a –78ºC de yodo (9 g, 35,5 mmol) en 20 ml de THF y la reacción se dejó en agitación durante 1 hora. Después, la reacción se interrumpió con H_2SO_4 acuoso al 10% y la fase orgánica se extrajo con éter. La solución orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó usando una columna ISCO 120 g (hexano) para proporcionar el Compuesto **Int–31a**, 2,75 g (49%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 3,44 (dd, *J* = 2,2, 10,0 Hz, 2H), 3,33 (dd, *J* = 4,7, 10,0 Hz, 2H), 1,20 (m, 2H), 0,93 (dd, *J* = 5,9, 14,7 Hz, 2H), 0,63 (dd, *J* = 11,1, 14,2 Hz, 2H), 0,19 (s, 6H).

*Paso B – Síntesis del Compuesto Intermedio **Int–31b***

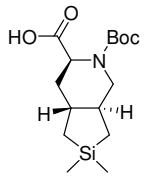


Int–31b

A una solución a –78ºC de (2R)–(–)–2,5–dihidro–3,6–dimetoxi–2–isopropilpirazina (0,61 g, 4,36 mmol) en THF (8 ml) se le añadió n–BuLi (2,5 M en hexano, 1,8 ml, 4,58 mmol). La reacción resultante se dejó en agitación durante 20 minutos, después se añadió el Compuesto **Int–31a** (2,75 g, 6,98 mmol, en 2 ml de THF) y la reacción se dejó en agitación a –78ºC durante 4 horas. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y las capas orgánicas se extrajeron con EtOAc. La solución orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El

residuo resultante se purificó usando una columna ISCO 40 g (gradiente de éter del 0% al 2,5% en hexano) para proporcionar el Compuesto **Int–31b**, 783 mg (44%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 4,05 (m, 1H), 3,96 (t, *J* = 3,4 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,49 (dd, *J* = 2,8, 0,4 Hz, 1H), 3,26 (dd, *J* = 6, 9,4 Hz, 1H), 2,30 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,37–1,17 (m, 3H), 1,08 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,99–0,86 (m, 2H), 0,72 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,49 (dd, *J* = 11,0, 14,4 Hz, 1H), 0,35 (dd, *J* = 11,0, 14,2 Hz, 1H), 0,16 (s, 6H).

Paso C – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–31c

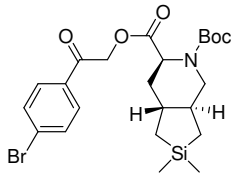


Int–31c

A una solución a 0ºC del Compuesto **Int–31b** (780 mg, 1,92 mmol) en MeOH (9 ml) se le añadió HCl acuoso al 10% (3 ml) y la reacción resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se coevaporó dos veces con MeOH. La espuma de color blanco resultante se disolvió en una mezcla de éter (6 ml) y CH_2Cl_2 (9 ml) y a la solución resultante se le añadió diisopropiletilamina (1 ml, 5,7 mmol). La reacción resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas, después se añadió dicarbonato de di–t–butilo (922 mg, 4,22 mmol) y la reacción resultante se dejó en agitación a 25ºC durante 2 días. Después, la mezcla de reacción se vertió en agua fría y la capa orgánica se extrajo con EtOAc. Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en MeOH (8 ml), se enfrió a 0ºC y se añadió una solución acuosa 1 M de KOH (3,3 ml, 3,3 mmol). La reacción

resultante se dejó en agitación a 25ºC durante 1 hora, después la mezcla de reacción se acidificó con HCl acuoso al 10% y las capas orgánicas se extrajeron con CH_2Cl_2. La solución orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el Compuesto **Int–31c**, que se usó sin purificación adicional.

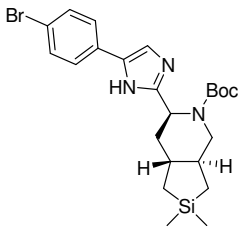
Paso D – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–31d



Int–31d

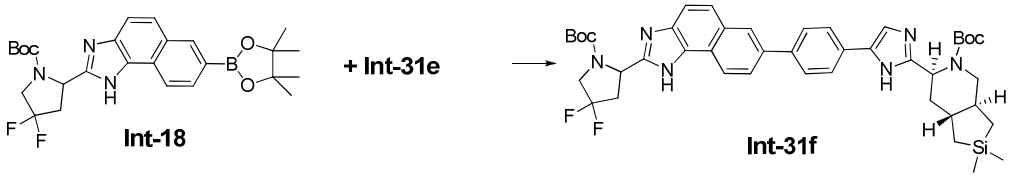
A una solución del Compuesto **Int–31c** (aprox. 320 mg, aprox. 1 mmol) en DMF (3 ml) se le añadieron trietilamina (0,74 ml, 5,3 mmol) y 2,4'–dibromoacetofenona (673 mg, 2,4 mmol). La reacción resultante se dejó en agitación durante 2 horas a 25ºC, después la mezcla de reacción se vertió en agua fría y las capas orgánicas se extrajeron con EtOAc. La solución orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó usando una columna ISCO 80 g (gradiente de EtOAc del 0% al 30% en hexano) para proporcionar el Compuesto **Int–31d** (263 mg, 27% a partir del Compuesto **Int–31b**). ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 7,76 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,62 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 5,50–4,90 (m, 3H), 4,26–4,06 (m, 1H), 3,00–2,45 (m, 2H), 1,75–1,60 (m, 1H), 1,47–1,44 (m, 9H), 1,31–1,13 (m, 3H), 1,00–0,79 (m, 3H), 0,24–0,18 (m, 1H), 0,16–0,12 (m, 6H). LRMS: $(M–Boc+H)^+$ = 410.

Paso E – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–31e



A una solución del Compuesto **Int–31d** (263 mg, 0,52 mmol) en *o*–xileno (2 ml) en un recipiente de presión se le añadió acetato amónico (279 mg, 3,6 mmol). La reacción resultante se calentó a 140ºC, se dejó en agitación a esta temperatura durante 1,5 horas y después se enfrió 25ºC. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y la capa orgánica se extrajo con EtOAc. La solución orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó usando una columna ISCO 40 g (gradiente de EtOAc del 0% al 30% en hexano) para proporcionar el Compuesto **Int–31e**, 170 mg (67%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 7,73–7,20 (m, 4H), 5,50 (s a, 1H), 4,09 (d a, J = 12,5 Hz, 1H), 2,94–2,46 (m, 2H), 1,90 (s a, 1H), 1,60–1,47 (m, 9H), 1,31–1,20 (m, 1H), 1,13–1,01 (m, 1H), 0,81 (dd, J = 5,3, 13,8 Hz, 1H), 0,26–0,07 (m, 7H). LRMS: $(M+H)^+$ = 490.

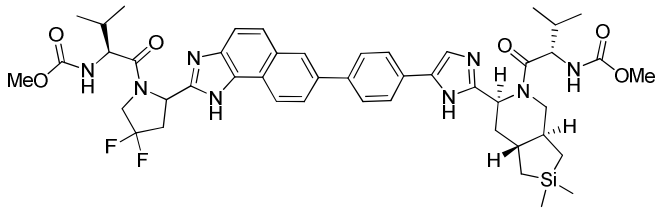
*Paso F – Síntesis del Compuesto Intermedio **Int–31f***



A una solución del Compuesto **Int–31e** (170 mg, 0,35 mmol), el Compuesto **Int–18** (295 mg, 0,59 mmol) y el complejo de $PdCl_2(dppf)_2$–CH_2Cl_2 (29 mg, 0,035 mmol) en 1,4–dioxano (4 ml) se le añadió una solución acuosa 2 M de Na_2CO_3 (0,53 ml, 1,05 mmol). La mezcla se desgasificó, se calentó a 100ºC y se dejó en agitación a esta temperatura durante 2,5 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 25ºC, se diluyó con EtOAc y se filtró a través de una capa de

celite. El filtrado se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó usando una columna ISCO 40 g (gradiente de EtOAc del 0% al 55% en hexano) para proporcionar el Compuesto **Int–31f** (212 mg, 78%). LRMS: $(M+H)^+$ = 783.

*Paso G – Síntesis del Compuesto **69***

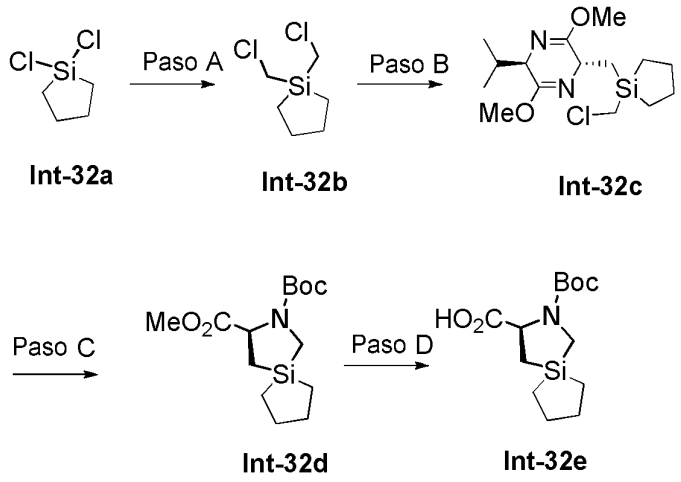


69

Una solución a 0ºC del compuesto **Int–31f** (212 mg, 0,27 mmol) en CH_2Cl_2 (6 ml) se trató con TFA (2 ml) y la reacción resultante se dejó en agitación a 25ºC durante 4 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo resultante se disolvió en MeOH (10 ml) y se trató con HCl 4 N en dioxano (1 ml). La mezcla se dejó en agitación durante 5 minutos a 25ºC y después se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMF (3 ml), se enfrió a –30ºC y se trató con Moc–Val–OH (99,4 mg, 0,57 mmol), diisopropiletilamina (0,33 ml, 1,89 mmol) y HATU (221 mg, 0,58 mmol). La reacción resultante se dejó en agitación a –30ºC durante 1 h, después se calentó a 0ºC y se agitó a esta temperatura durante 2 horas más. La mezcla de reacción se vertió en agua fría, el precipitado resultante se recogió por filtración y se purificó usando HPLC de Gilson (CH_3CN–H_2O, TFA al 0,1%) para proporcionar el Compuesto **69.** El Compuesto **69** se disolvió en MeOH (10 ml) y se trató con HCl 4 N en dioxano (0,3 ml) seguido de la concentración al vacío para proporcionar la sal diclorhidrato del Compuesto **69** (147 mg, 56%). LRMS: $(M+H)^+$ = 897.

EJEMPLO 32

Preparación del Compuesto Intermedio Int–32e



Paso A – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–32b

En un matraz secado a la llama de 1000 ml se añadieron **Int–32a** (28,09 g, 181,1 mmol), bromoclorometano (23,5 ml, 362,2 mmol) y THF anhidro (400 ml). La solución se enfrió a –70ºC. Se añadió lentamente *n*–BuLi (2,5 M en hexano, 145 ml, 362 mmol) durante un periodo de 1 hora. Después de la solución se dejó en agitación de –70 a –60ºC durante 20 minutos, se dejó calentar hasta una temperatura ambiente en una hora. Se añadieron una solución saturada de NH_4Cl (200 ml) y Et_2O (200 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces con Et_2O (100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a 25ºC. El residuo resultante se purificó usando cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (240 g, eluyendo con hexano) para proporcionar el Compuesto **Int–32b** (17,2 g, 51,9%).

Paso B – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–32c

En un matraz secado a la llama de 500 ml se añadieron (*R*)–2–isopropil–3, 6–dimetoxi–2,5–dihidropirazina (10,0 g, 54,3 mmol) y THF anhidro (200 ml). La solución se enfrió a –78ºC. Se añadió gota a gota *n*–BuLi (2,5 M en

hexano, 24,0 ml, 59,7 mmol). Después de que la solución se dejara en agitación a –78ºC durante 30 minutos, se añadió gota a gota **Int–32b** (en 5 ml de THF anhidro). Después de que la solución se dejara en agitación a –78ºC durante 1 hora, se dejó calentar hasta una temperatura ambiente en dos horas. Se añadieron agua (100 ml) y Et_2O (150 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces con Et_2O (100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó usando cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (40 g, eluyendo con Et_2O en Hexano: del 0% al 3%) para proporcionar el Compuesto **Int–32c** (10,43 g, 58,0%).

Paso C – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–32d

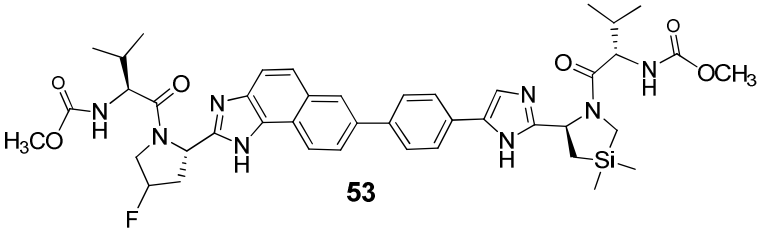
En un matraz de 500 ml se añadieron el compuesto **Int–32c** (11,5 g, 34,8 mmol) y MeOH (80 ml). Se añadió HCl al 10% (20 ml). La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 5 horas y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en 20 ml de MeOH y se concentró de nuevo para retirar el agua y el HCl. Este proceso se repitió tres veces. El residuo resultante se disolvió en DCM (50 ml) y Et_2O (70 ml). Se añadieron DIPEA (15,4 ml, 86,9 mmol) y NaI (5,2 g, 34,75 mmol). La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 horas. Se añadió dicarbonato de di–*terc*–butilo (18,9 g, 86,9 mmol). La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadieron agua (100 ml) y EtOAc (100 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc (100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto se purificó usando cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (220 g, Hexano/EtOAC: del 0% al 20%) para proporcionar el Compuesto **Int–32d** (7,9 g, 75,9%).

Paso D – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–32e

Se disolvió el **Int–32d** (7,9 g, 26,4 mmol) en MeOH (100 ml) y la solución resultante se enfrió a 0ºC. Se añadió KOH (1 M en agua, 39,6 ml, 39,6 mmol), la reacción resultante se dejó en agitación a 0ºC durante 2 horas, después se calentó a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 3 horas. Se añadió lentamente HCl (2 N, 20 ml) hasta que la mezcla de reacción tuvo un pH de ~4 y después la solución acidificada se concentró al vacío. Al residuo resultante se le añadieron agua (150 ml) y EtOAc (200 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se secó al vacío durante aproximadamente 72 horas para proporcionar el Compuesto **Int–32e** (7,45 g, 99%) que se usó sin purificación adicional.

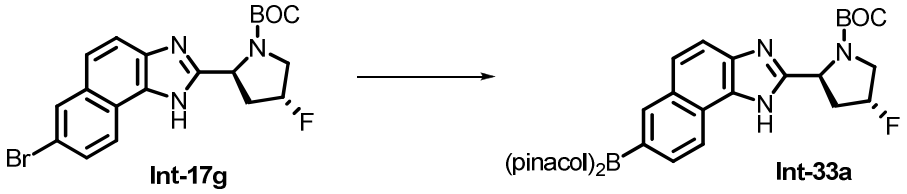
EJEMPLO 33

Preparación del Compuesto 53



53

Paso A – Síntesis del Compuesto Intermedio Int–33a



Int-17g **Int-33a**

El compuesto **Int–33a** se preparó usando el método descrito en el Ejemplo 29, Paso A y sustituyendo el Compuesto **Int–17 g** por el Compuesto **Int–17h**.

*Paso B – Síntesis del Compuesto **53***

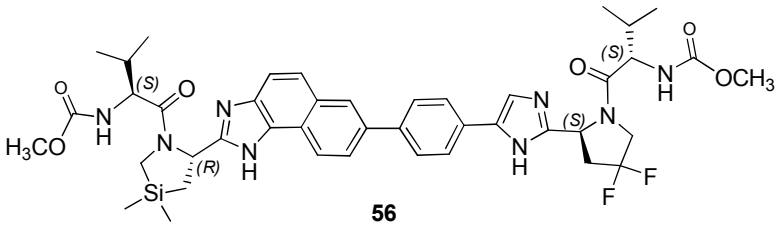
El Compuesto **53** se hizo usando el método descrito en el Ejemplo 29, Pasos B y C y sustituyendo el Compuesto **Int–33a** por el Compuesto **Int–29a**.

*Paso C – Síntesis de la Sal Diclorhidrato del Compuesto **53***

La sal diclorhidrato del Compuesto **53** se hizo usando el método descrito en el Ejemplo 29, Paso D y sustituyendo el Compuesto **53** por el Compuesto **54.** ESI–LRMS $[M+H]^+$ 825,5. ^1H RMN (CD_3OD): δ **8,25–8,15 (m, 1H), 7,95–7,25 (m, 9H), 5,95–5,75 (m, 1H), 5,6–5,4 (m, 2H), 4,6–4,4 (m, 2H), 4,3–4,1 (m, 2H), 3,7 (s, 6H), 2,9–2,6 (m, 1H), 2,2–2,0 (m, 2H), 1,4–1,2 (m, 3H), 1,1–0,8 (m, 14 H), 0,4 (s, 3H), 0,34 (s, 3H), 0,3–0,2 (m, 2H).**

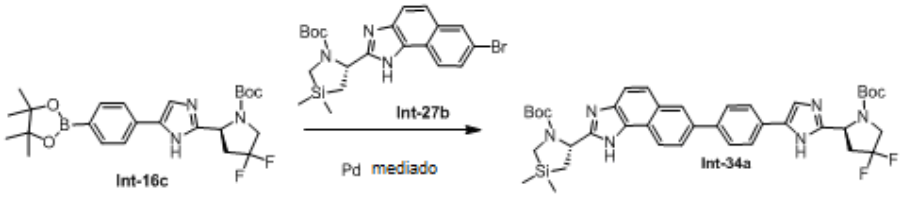
EJEMPLO 34

Preparación del Compuesto **56**



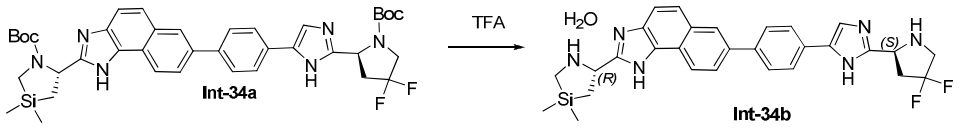
56

Paso A – Síntesis del Compuesto Int–34a



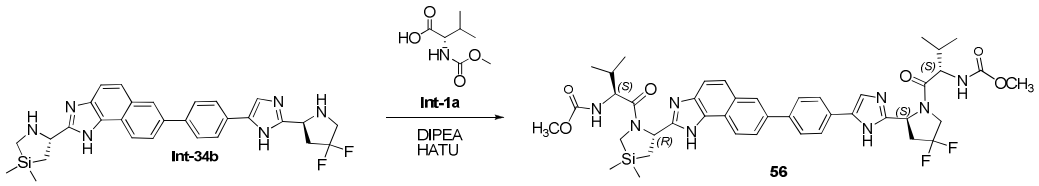
Se agregaron a un matraz de 500 mL el compuesto **Int–27b** (5,0 g, 10,86 mmol), el compuesto **Int–16c** (5,6 g, 11,78 mmol), complejo de diclorometano $PdCl_2$(dppf) (1,7 g, 2,08 mmol), una solución acuosa de carbonato de sodio (1,5 M, 12 mL, 18 mmol), y 1,4–dioxano (70 mL). La reacción resultante se desgasificó, se puso bajo una atmósfera de nitrógeno, y luego se calentó a 90 °C y se dejó agitar a esta temperatura durante 5 horas. Luego la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacio y el residuo resultante se diluyó con diclorometano (300 mL). La solución resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacio y el residuo obtenido se purificó utilizando una columna de silicio ISCO de 330 g ISCO / sistema Combi–Flash (0–90% acetato de etilo en hexanos como eluyente) para proporcionar el compuesto **Int–34a** como un sólido (3,7 g, 46% rendimiento). LCMS anal 729 $(M+H)^+$.

Paso B – Síntesis del Compuesto Int–34b



El compuesto **Int–34a** (2,9, 3,98 mmol) se absorbió en diclorometano (10 mL) y se agregó ácido trifluoroacético (10 mL) a la solución resultante. La reacción resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 5 horas, luego la mezcla de reacción se concentró al vacio. El residuo obtenido se absorbió en metanol (100 mL) y se agregó HCl en dioxano (4,0 M, 4.5 mL) a la solución resultante. La solución resultante se concentró al vacio para proporcionar el compuesto **Int–34b** en forma de un sólido, que se utilizó sin mayor purificación.

*Paso C – Síntesis del Compuesto **56***



Una solución de un compuesto **Int–34b** (3,98 mmol), compuesto **Int–1a** (1,6 g, 9,13 mmol) y diisopropiletilamina (6 mL, 45 mmol) en DMF (3 mL) se enfrió a –50 °C. Luego se agregó lentamente HATU (3,2 g, 8,42 mmol) a la solución fría y la reacción resultante se dejó agitar a 10 °C durante 2 horas. Luego se agregó agua (0,5 mL) para neutralizar la reacción y la solución resultante se agregó gota a gota a 500 mL de agua con agitación. La suspensión resultante se filtró y el sólido recolectado se purificó utilizando una columna de oro de silicio ISCO de 120 g ISCO / sistema Combi–Flash (0–6% metanol en diclorometano como eluyente) para proporcionar el compuesto **56** como un sólido blanco (1,25 g, rendimiento de 37% para 2 pasos). 1H (600 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (1H), 8,46 (1H), 8,18–8,15 (2H), 7,95–8,05 (3H), 7,95 (2H), 7,80 (1H), 5,48–5,42 (2H), 4,5 (2H), 4,45–4,35 (1H), 4,08–4,05 (1H), 3,70–3,60 (6H), 3,60–3,15 (1H), 3,10–2,90 (2H), 2,10–2,00 (2H), 1,90–1,18 (1H), 1,40 (1H), 1,05–0,75 (13H), 0,45 (3H), 0,40 (3H). LCMS anal. calcd. para: $C_{43}H_{52}F_2N_8O_6Si$ 842.4; Encontrado: 843,4 $(M+H)^+$. HRMS anal. calcd. para: $C_{43}H_{52}F_2N_8O_6Si$ 842,3747; Encontrado: 843,3821.

*Preparación de sal de diclorhidrato del Compuesto **56***

El compuesto **56** se absorbió en metanol y se agregó a la solución resultante HCl (1M en éter, 200 mole %). La reacción se dejó agitar durante 10 minutos, luego la mezcla de reacción se concentró al vacio para proporcionar la sal de diclorhidrato del Compuesto **56** en forma de un sólido blanco, que se utilizó sin mayor purificación.

EJEMPLO 35

Ensayo de Replicón de VHC Basado en Células

La medición de la inhibición por compuestos de la presente invención se realizó usando el sistema de replicón de VHC. Se usaron varios replicones diferentes que codifican diferentes genotipos o mutaciones de VHC. Además, las mediciones de potencia se realizaron usando diferentes formatos del ensayo de replicón, incluyendo diferentes modos de medición y diferentes formatos de siembra en placas. *Véase Jan* M. Vrolijk *et al.*, *A replicons–based bioassay for the measurement of interferons in patients with chronic hepatitis C*, 110 J. Virological Methods 201 (2003); Steven S. Carroll *et al.*, *Inhibition of Hepatitis C Virus RNA Replication by 2'–Modified Nucleoside Analogs*, 278(14) J. Biological Chemistry 11979 (2003). Sin embargo, los principios subyacentes son comunes a todas estas determinaciones y se describen a continuación.

Protocolo de Ensayo Basado en TaqMan®: Los compuestos de la presente invención se ensayaron con respecto a actividad anti–VHC basada en células usando el siguiente protocolo. Se sembraron las células de replicón a 5.000 células/pocillo en placas de Nunc recubiertas de colágeno I de 96 pocillos en presencia del compuesto de ensayo. Se añadieron diversas concentraciones del compuesto de ensayo, típicamente en diluciones 2 veces de series de 10, variando la concentración de partida de 250 μM a 1 μM. la concentración final de DMSO fue del 0,5%, el suero bobino fetal fue del 5% en el medio de ensayo. Las células se recogieron el día 3 por adición de tampón de lisis celular 1x (Ambion cat Nº 8721). El nivel de ARN de replicón se midió usando PCR en tiempo real (ensayo de TaqMan®). El amplicón se localizó en 5B. Los cebadores de PCR fueron: 5B.2F, ATGGACAGGCGCCCTGA (SEC ID Nº: 1); 5B.2R, TTGATGGGCAGCTTGGTTTC (SEC ID Nº: 2); la secuencia de sonda fue CACGCCATGCGCTGCGG marcada con FAM (SEC ID Nº: 3). Se usó ARN de GAPDH como control endógeno y se amplificó en la misma reacción que NS5B (PCR múltiple) usando cebadores y sonda marcada con VIC recomendados por el

fabricante (PE Applied Biosystem). Las reacciones de RT–PCR en tiempo real se realizaron en un Sistema de Detección de Secuencia ABI PRISM 7900HT usando el siguiente programa: 48°C durante 30 minutos, 95°C durante 10 minutos, 40 ciclos de 95°C durante 15 s, 60°C durante 1 minuto. Los valores de ΔCT (CT_{5B}–CT_{GAPDH}) se representaron frente a la concentración del compuesto de ensayo y se ajustaron al modelo de respuesta a dosis sigmoideo usando XLfit4 (MDL). Se definió la CE_{50} como la concentración de inhibidor necesaria para conseguir ΔCT=1 sobre la medida basal proyectada, CE_{90} la concentración necesaria para conseguir ΔCT=3,2 sobre la medida basal. Como alternativa, para cuantificar la cantidad absoluta de ARN del replicón, se estableció una curva patrón mediante la inclusión de transcritos de T7 diluidos en serie de ARN de replicón en el ensayo de Taqman. Todos los reactivos TaqMan® son de PE Applied Biosystems. Dicho procedimiento de ensayo se describió en detalle en, por ejemplo, Malcolm *et al., Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 50: 1013–1020 (2006).

Los datos del ensayo de replicón de VHC se calcularon para compuestos seleccionados de la presente invención usando este método y se proporcionan en la tabla a continuación. Estos datos indican que los compuestos de la presente invención son altamente activos en compración con una plaica variedad de replicones y mutantes de VHC NS5A.

N.º	1a (H77)	1b (Con1)	2a (JFH)	2b (AB03090)	3a (NC00982)	4a (DQ41878)	1a (Y93H)	1a (L31V)
1	0,003	0,003	0,003	NA	0,26	0,067	NA	NA
2	0,01	0,004	0,019	NA	0,05	NA	NA	NA
15	0,088	0,011	0,12	NA	1	NA	131	NA

16	0,04	0,004	0,06	NA	0,23	NA	146	NA
20	0,14	0,004	0,3	NA	0,26	NA	921	NA
42	0,012	0,005	>10	NA	11,4	NA	103	NA
44	>1	0,007	>10	NA	31	NA	1392	NA
45	>1	0,009	>10	NA	52	NA	2637	NA
46	0,26	0,004	0,6	NA	2,4	NA	497	NA
47	0,4	0,007	1,7	NA	5,5	NA	1598	NA
48	0,05	0,004	0,07	NA	0,25	NA	329	NA
49	0,04	0,014	0,037	NA	0,2	NA	185	NA
50	0,505	0,008	1,62	NA	3	NA	1148	NA
51	>1	0,05	>10	NA	>100	NA	8415	NA
53	0,016	0,003	0,026	NA	0,09	0,1	10	64
54	0,009	0,002	0,03	128	0,18	0,02	65	10
55	0,07	0,006	0,15	NA	0,8	0,35	27	62

56	0,016	0,003	0,027	48	0,35	0,02	46	16
57	0,068	<0,05	0,069	NA	0,798	0,652	50	NA
58	0,03	0,002	0,15	NA	0,8	0,36	118	NA
60	0,06	0,003	0,09	NA	2,9	0,129	96	NA
61	0,06	0,005	0,005	NA	0,2	0,076	350	NA
65	0,06	0,004	0,3	NA	1,7	NA	44	NA
66	0,002	0,005	0,08	>100	0,15	NA	260	32
67	0,19	0,011	0,16	NA	5	0,5	380	NA
70	0,012	0,007	0,04	NA	0,118	0,077	25	NA
71	0,12	<0,002	0,45	NA	0,9	NA	188	NA
72	0,1	0,004	0,496	NA	2,411	NA	246	NA
77	>1	85	>10	NA	>100	>100	>1000	NA
78	0,015	0,001	0,04	NA	0,26	0,137	90	NA
79	0,127	0,012	0,315	NA	4,4	0,45	351	NA
80	>1	>1	>10	NA	>100	>100	>1000	NA

81	0,94	0,012	0,712	NA	9,69	>10	>1000	>100
83	>1	52	>10	NA	>100	>100	>1000	NA
84	>1	2,4	>10	NA	>100	>100	>1000	NA
85	0,102	0,009	0,065	NA	0,69	1,16	728	89
86	>1	141	>10	NA	>100	>100	>1000	>1000
87	>1	2,5	>10	NA	>100	>100	>1000	>1000
88	>1	4	>10	NA	>100	>100	>1000	>1000
89	0,054	0,006	0,5	NA	0,275	0,035	211	NA
92	0,015	0,003	0,02	48	0,35	0,02	46	NA
94	0,008	0,002	0,03	129	0,2	0,02	65	10
95	>0,1	0,015	0,032	NA	0,066	1,217	210	9
96	0,04	0,004	0,013	49,3	0,099	0,936	51	1
97	0,005	0,002	0,005	17,11	0,09	0,029	30	15
99	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
100	0,043	0,002	0,023	NA	7,4	<0,2	204	117

101	>1	0,023	>10	NA	54,6	>100	>1000	>1000
102	0,084	<2	0,097	NA	7,5	0,3	438	113
103	>1	61	NA	NA	NA	NA	NA	NA
104	0,021	0,003	NA	NA	1,173	1,08	186,2	>100
105	0,021	0,003	0,141	NA	0,17	0,18	151	43
106	0,016	0,006	0,046	NA	0,435	0,429	52,6	37,1

NA = no disponible

En donde gt1a_H77 se preparó como se describe en Yi *et al.*, *J Virol.* 2004, 78(15):7904–15.; gt1b_con1 se preparó como se describe en Lohmann *et al.*, *Science* 1999, 285(5424):110–3; y gt2a_JFH se preparó como se describe en Kato *et al.*, Gastroenterology. 2003, 125(6):1808–17. Los replicones quiméricos contienen NS5A de aislados de pacientes de genotipos 1a, 1b, 2b, 3a y 4a como se indicó.

El estudio del ciclo de vida de VHC ha sido difícil debido a la falta de un sistema de cultivo celular para apoyar al virus de VHC. Hasta el momento, los compuestos en diferentes clases estructurales en diferentes sitios dentro de la poliproteína de VHC han demostrado eficacia en varias especies, con inclusión de humanos, para reducir titulaciones virales de VHC. Asimismo, el ensayo de replicón subgenómico está muy correlacionado con la eficacia en no humano y humanos infectados con VHC. Ver K. del Carmen *et al.*, *Annals of Hepatology*, **2004**, 3:54.

Se acepta que el sistema de replicón de VHC descripto anteriormente es útil para el desarrollo y la evaluación de drogas antivirales. Ver Pietschmann, T. & Bartenschlager, R., *Current Opinion in Drug Discovery Research* **2001**, 4:657–664).

EJEMPLO 36

Análisis Farmacocinético del Compuesto 56

Los diversos parámetros farmacocinéticos para el compuesto 56 se midieron en ratas, perros y monos como se describe a continuación.

I. Dosificación y Recolección de Muestras

Ratas

Las ratas macho Sprague–Dawley (Charles River, Co.) se precanularon (arteria femoral) a los fines de facilitar los tiempos de muestra de sangre precisos, para aumentar el rendimiento y reducir el estrés en los animales causado por las extracciones de sangre en serie. Luego de una noche en ayunas, se les administró a las ratas una dosis de sal de diclorhidrato del compuesto 56 en forma oral a 5 mg/kg como una suspensión en 0,4% hidroxilpropil metilcelulosa (HPMC) o en forma intravenosa 2,5 mg/kg como una solución en 20% hidroxipropil–β–ciclodextrina (20% HPβCD). La sangre se recolectó en tubos que contienen heparina en serie de cada animal a las 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 24 y 48 hr (PO), y 0,167,0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 24 y 48 hr (IV) luego de la dosificación y se centrifugó para generar plasma. Las muestras de plasma se almacenaron a 20°C hasta el análisis.

Perros

Luego de una noche en ayunas, se les administró a perros macho beagle una dosis de sal de diclorhidrato del compuesto 56 en forma oral a 2 mg/kg como una suspensión en 0,4% hidroxilpropil metilcelulosa (HPMC) o en forma intravenosa 1 mg/kg como una solución en 20% hidroxipropil–β–ciclodextrina (20% HPβCD). Para la dosis oral, los animales generalmente se sostuvieron con la mano y se les administró la dosis mediante una entubación oro–gástrica. Los perros se alimentaron aproximadamente 4 horas después de la dosificación. Las muestras se recolectaron de la vena yugular o cefálica a las 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48 72 y 96 hr (PO), y 0,167, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72 y 96 hr (IV) luego de la dosificación y se centrifugó para generar plasma. Las muestras de plasma se almacenaron a 20°C hasta el análisis.

Monos

Luego de una noche en ayunas, se les administró a monos *cynomolgus* macho una dosis de sal de diclorhidrato del compuesto 56 en forma oral a 2 mg/kg como una suspensión en 0,4% hidroxilpropil metilcelulosa (HPMC) o en forma intravenosa 1 mg/kg como una solución en 20% hidroxipropil–β–ciclodextrina (20% HPβCD). Para la dosis oral, la dosis se administró a los animales mediante entubación oro–gástrica. Los monos se alimentaron aproximadamente 1 hora antes de la dosificación y 4 horas luego de la dosificación. Las muestras de sangre se recolectaron de la vena sefanea o cefálica a las 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48 y 72 hr (PO), y 0,167, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48 y 72 hr (IV) luego de la dosificación y se centrifugó para generar plasma. Las muestras de plasma se almacenaron a 20°C hasta el análisis.

II. Análisis de Plasma (para todas las especies)

Las muestras de plasma recolectadas se analizaron para la presencia del compuesto **56** utilizando LC–MS/ MS como se describe a continuación.

Equipamiento HPLC/API–MS/MS

El sistema HPLC/API–MS/MS para los datos ejemplo consistía de un sistema de bombeo HPLC y un auto mostrador con la opción de refrigeración de la bandeja de muestra conectada directamente a un espectrómetro de masa cuadruple triple con una fuente API. Los métodos HPLC típico para los datos ejemplo se basaron en un gradiente rápido de dos solventes: solvente A consistía de 0,1% ácido fórmico en agua, y solvente B consistía de 0,1% ácido fórmico en acetonitrilo. Se utilizó un gradiente lineal rápido (comienza a 90% A durante 0,2 min, salta a 95% B desde 0,2 a 0.5 min, se mantiene a 95% B hasta 0,5 min, luego salta nuevamente a 90% A desde 1,0 a 1,1 min, luego se mantiene a 95% A desde 1,1 a 1,2 min). La velocidad de flujo para el sistema HPLC se estableció a 1 mL/min a lo largo del gradiente HPLC; la columna HPLC fue una columna Halo C18 (tamaño de partícula 2,7 micrones, 50 x 2.1 mm). Los compuestos ejemplo se analizaron mediante ionización química de presión atmosférica acoplada con espectrometría de masa (APCI–MS/MS). Como un procedimiento general, se desarrollaron métodos de monitoreo de reacción seleccionados (SRM, por sus siglas en inglés) para cada compuesto con anterioridad al análisis de las muestras de plasma. Normalmente, las transiciones de SRM individuales se basaron en una fragmentación de la molécula protonada ([MH].) a un ión producto característico.

Utilizando los métodos descriptos anteriormente, los siguientes parámetros farmacocinéticos se calcularon en ratas, perros y monos y los resultados se sintetizaron en la tabla a continuación.

	Claridad Sistémica (mL/min/kg)	Volumen De Distribución (L/kg)	Biodisponibilidad Oral (%)	Vida promedio efectiva (horas)
Rata (5 mpk/PO 2,5 mpk /IV)	5.6	3.7	28	7.6
Perro (2mpk/PO; 1 mpk/ IV)	0.8	1.3	8.7	18
Mono (2mpk/PO; 1 mpk/ IV)	1.2	1.7	11.7	17

* calculado por área normalizada de dosis bajo la concentración–tiempo (AUC) entre PO e IV.

La presente invención no está limitada por las realizaciones específicas descriptas en los ejemplos que intentan ser ilustraciones de unos pocos aspectos de la invención y cualquiera realización que sea funcionalmente equivalente dentro del alcance de la presente invención. De hecho, diversas modificaciones de la invención además de las que se muestran y describen en la presente serán evidentes para aquellos con experiencia en la técnica e intentan estar abarcada por el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Un número de referencias han sido citadas en la presente, las descripciones completas de las cuales se incorporan a la presente a modo de referencia.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Nair, Anilkumar G
Keertikar, Kartik M
Kim, Seong Heon
Kozlowski, Joseph A
Rosenblum, Stuart B
Selyutin, Oleg B
Wong, Michael KC
Yu, Wensheng
Zeng, Qingbei

<120> COMPUESTOS DE SILILO TRICÍCLICOS FUSIONADOS Y MÉTODOS PARA EL USO DE LOS MISMOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES VIRALES

<130> IN2010.7118 WO

<160> 3

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> 5B.2F Cebador

<400> 1
atggacaggc gccctga 17

<210> 2
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> 5B.2R Cebador

<400> 2
ttgatgggca gcttggtttc 20

<210> 3
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

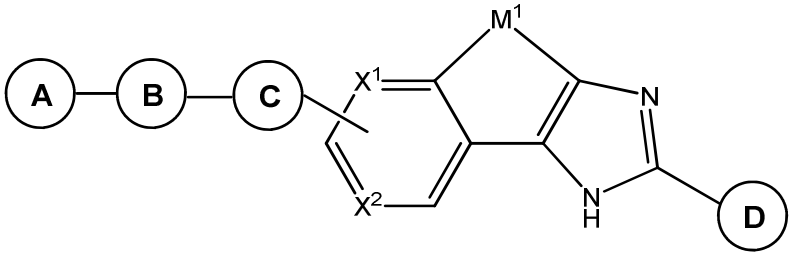
<220>
<223> Sonda

<220>
<221> misc_caracerística
<222> (1)..(1)
<223> FAM marcado

<400> 3
cacgccatgc gctgcgg 17

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula:



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde:

A es –alquileno–N(R^7)(R^{11}), –alquileno–N(R^{16})(R^{11}), heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros, heterocicloalquilo bicíclico de 7 a 11 miembros o R^{15}, en donde dicho grupo heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros, dicho grupo heterocicloalquilo bicíclico de 7 a 11 miembros o dicho grupo R^{15} pueden estar opcionalmente fusionados con un grupo cicloalquilo de 3 a 7 miembros, un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros o un grupo arilo; y en donde dicho grupo heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros, dicho grupo heterocicloalquilo bicíclico de 7 a 11 miembros o grupo R^{15} pueden estar opcional e independientemente sustituidos en uno o más átomos de nitrógeno del anillo con R^4, y en uno o más átomos de carbono del anillo con R^{12}, de tal forma que dos grupos R^{12} en el mismo átomo de carbono del anillo, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden unirse para formar un grupo cicloalquilo espirocíclico de 3 a 7 miembros o un grupo heterocicloalquilo espirocíclico de 4 a 7 miembros;

B es un grupo heteroarileno monocíclico de 5 miembros o un grupo heteroarileno bicíclico de 9 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno, en donde dicho grupo heteroarileno monocíclico de 5 miembros y dicho

grupo heteroarileno bicíclico de 9 miembros pueden estar opcionalmente fusionados con un anillo benceno, piridina o pirimidina, y en donde dicho grupo heteroarileno monocíclico de 5 miembros o su homólogo fusionado y dicho grupo heteroarileno bicíclico de 9 miembros o su homólogo fusionado, pueden estar opcional e independientemente sustituidos en uno o más átomos de nitrógeno del anillo con R^6 y en uno o más átomos de carbono del anillo con R^{12};

C es un enlace, $–C(R^5)=C(R^5)–$, –C≡C–, fenileno, heteroarileno monocíclico o heteroarileno bicíclico, en donde dicho grupo fenileno, dicho grupo heteroarileno monocíclico o dicho grupo heteroarileno bicíclico pueden estar opcional e independientemente sustituidos en uno o más átomos de nitrógeno del anillo con R^6 y en uno o más átomos de carbono del anillo con R^{12};

D es –alquileno–$N(R^7)(R^{11})$, –alquileno–$N(R^{16})(R^{11})$, heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros, heterocicloalquilo bicíclico de 7 a 11 miembros o R^{15}, en donde dicho grupo heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros, dicho grupo heterocicloalquilo bicíclico de 7 a 11 miembros o dicho grupo R^{15} pueden estar opcionalmente fusionados con un grupo cicloalquilo de 3 a 7 miembros, un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros o un grupo arilo; y en donde dicho grupo heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros, dicho grupo heterocicloalquilo bicíclico de 7 a 11 miembros o grupo R^{15} pueden estar opcional e independientemente sustituidos en uno o más átomos de nitrógeno del anillo con R^4, y en uno o más átomos de carbono del anillo con R^{12}, de tal forma que dos grupos R^{12} en el mismo átomo de carbono del anillo, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden unirse para formar un grupo cicloalquilo espirocíclico de 3 a 7 miembros o un grupo heterocicloalquilo espirocíclico de 4 a 7 miembros;

M^1 es un enlace, $–C(R^7)_2–$, –O–, $–N(R^6)–$, $–S(O)_{2–}$ $–C(R^2)=C(R^2)–$, $–C(R^2)=N–$, $–N=C(R^2)–$, $–C(R^7)_2–O–$, $–O–C(R^7)_2–$, $–C(R^7)_2–N(R^6)–$ o $–N(R^6)–$

$C(R^7)_2$–, de tal forma que dos grupos R^7 vecinos de M^1, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, pueden unirse opcionalmente para formar un grupo cicloalquilo de 3 a 7 miembros, un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros;

X^1 es $–C(R^5)–$ o –N–;

X^2 es $–C(R^5)–$ o –N–;

cada aparición de R^1 es independientemente alquilo C_1–C_6, –alquileno–O–(alquilo C_1–C_6), haloalquilo C_1–C_6, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo o heteroarilo, en donde dicho grupo cicloalquilo de 3 a 7 miembros, dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, dicho grupo arilo o dicho grupo heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos hasta con tres grupos, que pueden ser iguales o diferentes, y se seleccionan entre alquilo C_1–C_6, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo, heteroarilo, halo, haloalquilo C_1–C_6, $–Si(R^{13})_3$, –CN, $–OR^3$, $–N(R^3)_2$, $–C(O)R^{10}$, $–C(O)OR^3$, $–C(O)N(R^3)_2$, $–NHC(O)R^{10}$, $–NHC(O)NHR^3$, $–NHC(O)OR^3$, $–OC(O)R^{10}$, $–SR^3$ y $–S(O)_2R^{10}$;

cada aparición de R^2 es independientemente H, alquilo C_1–C_6, –haloalquilo C_1–C_6, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, hidroxialquilo C_1–C_6, –OH, –O–(alquilo C_1–C_6), halo, –CN, $–NH_2$, –NH(alquilo C_1–C_6), –N(alquilo $C_1C_6)_2$, –NHC(O)–(alquilo C_1–C_6), –C(O)NH–(alquilo C_1–C_6), –C(O)N(alquilo $C_1C_6)_2$ o $–Si(R^{13})_3$;

cada aparición de R^3 es independientemente H, alquilo C_1–C_6, haloalquilo C_1–C_6, –alquileno C_1–C_6–OC(O)(alquilo C_1–C_6), hidroxialquilo C_1–C_6, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo o heteroarilo, en donde dicho grupo cicloalquilo de 3 a 7 miembros, dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, dicho grupo arilo o dicho grupo heteroarilo pueden estar opcional e independientemente sustituido hasta con tres grupos seleccionados

independientemente entre –OH, halo, alquilo C_1–C_6, haloalquilo C_1–C_6, –NH(alquilo C_1–C_6) y –N(alquilo C_1–C_6)$_2$;

cada aparición de R^4 es independientemente H, –alquilo C_1–C_6, haloalquilo C_1–C_6, $–[C(R^7)_2]_qN(R^6)_2$, $–C(O)R^1$, $–C(O)–[C(R^7)_2]_qN(R^6)_2$, $–C(O)–[C(R^7)_2]_q–R^1$, $–C(O)–[C(R^7)_2]_qN(R^6)C(O)–R^1$, $–C(O)[C(R^7)_2]_qN(R^6)SO_2–R^1$, $–C(O)–[C(R^7)_2]_qN(R^6)C(O)O–R^1$, $–C(O)–[C(R^7)_2]_qC(O)O–R^1$ o –alquileno–$N(R^6)–[C(R^7)_2]_q–N(R^6)–C(O)O–R^1$;

cada aparición de R^5 es independientemente H, alquilo C_1–C_6, $–Si(R^{13})_3$, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo o heteroarilo;

cada aparición de R^6 es independientemente H, alquilo C_1–C_6, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo o heteroarilo, en donde dicho grupo cicloalquilo de 3 a 7 miembros, dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, dicho grupo arilo o dicho grupo heteroarilo pueden estar opcional e independientemente sustituidos hasta con dos grupos R^8, y en donde dos grupos R^6 que están unidos a un átomo de nitrógeno común, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden unirse opcionalmente para formar un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros;

cada aparición de R^7 es independientemente H, alquilo C_1–C_6, haloalquilo C_1–C_6, –alquileno–O–(alquilo C_1–C_6), sililalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo o heteroarilo, en donde dicho grupo cicloalquilo de 3 a 7 miembros, dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, dicho grupo arilo o dicho grupo heteroarilo pueden estar opcional e independientemente sustituidos hasta con tres grupos R^8, y en donde dos grupos R^7 geminales, junto con el átomo de carbono común al que están unidos, pueden unirse opcionalmente para formar –C(=O)–, –C(=S)–, –C(=NH)–, –C(=N–OH)–, –C(=N–alquil C_1C_6)–, –C(=N–O–alquil C_1C_6)–, –C(=N–(cicloalquil de 3 a 7

miembros))–, –C(=N–O–(cicloalquil de 3 a 7 miembros))–, –C(=N–(heterocicloalquil de 4 a 7 miembros))–, –C(=N–O–(heterocicloalquil de 4 a 7 miembros))–, un grupo cicloalquilo de 3 a 7 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, de tal forma que dos grupos $–C(R^7)_2–$ no adyacentes pueden unirse para formar un grupo –C(=O)–C(=O)–, –C(=S)–C(=S)–, –C(=O)–C(=S)– o –C(=S)–C(=O)–;

cada aparición de R^8 es independientemente H, alquilo $C_1–C_6$, halo, –haloalquilo $C_1–C_6$, hidroxialquilo $C_1–C_6$, –OH, –C(O)NH–(alquilo $C_1–C_6$), –C(O)N(alquilo $C_1C_6)_2$, –O–(alquilo $C_1–C_6$), $–NH_2$, –NH(alquilo $C_1–C_6$), –N(alquilo $C_1–C_6)_2$ y –NHC(O)–(alquilo $C_1–C_6$) o $–Si(R^{13})_3$;

cada aparición de R^{10} es independientemente alquilo $C_1–C_6$, haloalquilo $C_1–C_6$, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo o heteroarilo;

cada aparición de R^{11} es independientemente H, alquilo $C_1–C_6$, haloalquilo $C_1–C_6$, $–[C(R^7)_2]_qN(R^6)_2$, $–C(O)R^1$, $–C(O)–[C(R^7)_2]_qN(R^6)_2$, $–C(O)–[C(R^7)_2]_qN(R^6)C(O)–R^1$, $–C(O)–[C(R^7)_2]_qN(R^6)C(O)O–R^1$, $–C(O)–[C(R^7)_2]_qC(O)O–R^1$, $–C–(O)[C(R^7)_2]_qN(R^6)SO_2–R^1$ o –alquileno–$N(R^6)–[C(R^7)_2]_q–N(R^6)–C(O)O–R^1$;

cada aparición de R^{12} es H, alquilo $C_1–C_6$, haloalquilo $C_1–C_6$, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo, heteroarilo, halo, –CN, $–OR^3$, $–N(R^3)_2$, $–C(O)R^{10}$, $–C(O)OR^3$, $–C(O)N(R^3)_2$, $–NHC(O)R^{10}$, $–NHC(O)NHR^3$, $–NHC(O)OR^3$, $–OC(O)R^{10}$, $–SR^3$, $–S(O)_2R^{10}$ o $Si(R^{13})_3$ y en donde dos grupos R^{12} junto con el átomo o átomos de carbono a los que están unidos, pueden unirse opcionalmente para formar un anillo cicloalquilo de 5 a 7 miembros o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros;

cada aparición de R^{13} se selecciona independientemente entre alquilo $C_1–C_6$, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo, heteroarilo, haloalquilo $C_1–C_6$, –CN y $–OR^3$, en donde dos grupos R^{13}, junto con el

átomo de silicio al que están unidos, pueden unirse opcionalmente para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que contiene silicio;

cada aparición de R^{15} es independientemente un anillo sililheterocicloalquilo monocíclico de 5 a 7 miembros o un anillo sililheterocicloalquilo bicíclico de 7 a 11 miembros en donde dichos anillos sililheterocicloalquilo contienen como miembros heteroátomo del anillo:

(i) un $–Si(R^{13})_2–$;

(ii) un $–N(R^4)–$; y

(iii) un miembro heteroátomo adicional del anillo elegido entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre,

y en donde un grupo R^{15} puede estar opcional e independientemente sustituido en uno o dos átomos de carbono del anillo con R^{12};

cada aparición de R^{16} es independientemente:

(i) alquilo $C_1–C_6$ sustituido con $–Si(R^{13})_3$;

(ii) cicloalquilo de 3 a 7 miembros sustituido con $–Si(R^{13})_3$;

(iii) heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros sustituido con $–Si(R^{13})_3$;

(iv) fenilo sustituido con $–Si(R^{13})_3$;

(v) heteroarilo de 6 miembros sustituido con $–Si(R^{13})_3$, en donde dicho heteroarilo tiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo y ningún otro heteroátomo en el anillo; o

(vi) $–(CH_2)_r–R^{17}$,

y en donde, cuando se dice que R^{16} es dicho grupo cicloalquilo de 3 a 7 miembros, dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, dicho grupo fenilo o dicho grupo heteroarilo, entonces R^{16} puede estar opcionalmente sustituido hasta con tres grupos, que pueden ser iguales o diferentes, y se seleccionan entre alquilo $C_1–C_6$, halo, –haloalquilo $C_1–C_6$, hidroxialquilo $C_1–C_6$, –OH, –C(O)NH–

(alquilo C_1–C_6), –C(O)N(alquilo $C_1C_6)_2$, –O–(alquilo C_1–C_6), –NH_2, –NH(alquilo C_1–C_6), –N(alquilo C_1–$C_6)_2$ y –NHC(O)–(alquilo C_1–C_6);

cada aparición de R^{17} es independientemente:

(i) un anillo sililcicloalquilo de 5 a 7 miembros que tiene un miembro –$Si(R^{13})_2$– del anillo; o

(ii) un anillo sililheterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que tiene un miembro –$Si(R^{13})_2$– del anillo, y de uno a dos miembros heteroátomos del anillo, que pueden ser iguales o diferentes, y se seleccionan entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, de tal forma que el grupo –$Si(R^{13})_2$– debe estar unido únicamente a átomos de carbono del anillo; o

(iii) un anillo sililheterocicloalquilo bicíclico de 7 a 11 miembros que tiene un miembro –$Si(R^{13})_2$– del anillo, y de uno a tres miembros heteroátomos del anillo, que pueden ser iguales o diferentes, y se seleccionan entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre.

y en donde un grupo R^{17} puede estar opcional e independientemente sustituido en uno o dos átomos de carbono del anillo hasta con dos grupos R^{12};

cada aparición de q es independientemente un número entero que varía de 1 a 4; y

cada aparición de r es independientemente un número entero que varía de 0 a 6,

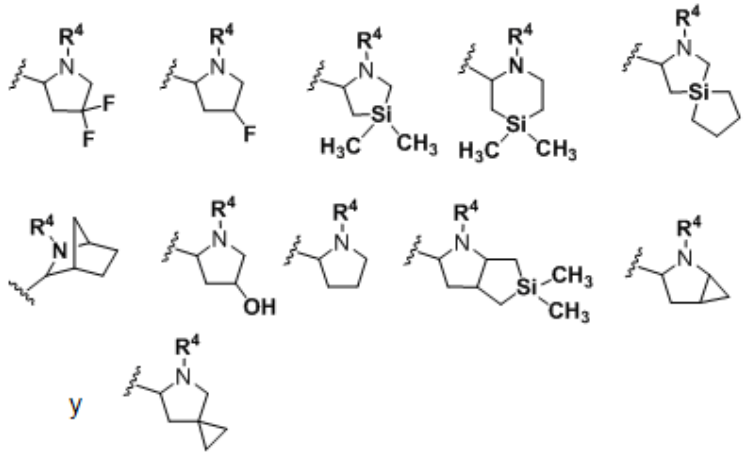
en donde al menos uno de A y D es R^{15} o –alquileno–$N(R^{16})(R^{11})$.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que B es un grupo heteroarileno monocíclico de 5 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno, en donde dicho grupo heteroarileno monocíclico de 5 miembros puede estar opcionalmente fusionado con un anillo benceno, piridina o pirimidina, y en donde dicho grupo heteroarileno monocíclico de 5 miembros o su homólogo

fusionado, pueden estar opcional e independientemente sustituidos en uno o más átomos de nitrógeno del anillo con R^6 y en uno o más átomos de carbono del anillo con R^{12}.

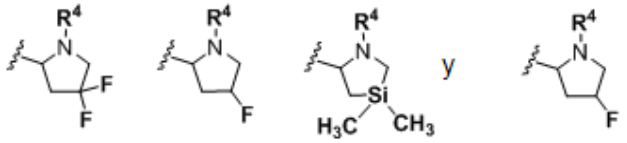
3. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en donde cada uno de A y D es independientemente un heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros, heterocicloalquilo bicíclico de 7 a 11 miembros o R^{15}, en donde dicho grupo heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros o dicho grupo R^{15} pueden estar opcionalmente fusionados con un grupo cicloalquilo de 3 a 7 miembros, un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros o un grupo arilo; y en donde dicho grupo heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros puede estar opcional e independientemente sustituido en uno o más átomos de nitrógeno del anillo con R^4, y en uno o más átomos de carbono del anillo con R^{12}, de tal forma que dos grupos R^{12} en el mismo átomo de carbono del anillo, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden unirse para formar un grupo cicloalquilo espirocíclico de 3 a 7 miembros, o un grupo heterocicloalquilo espirocíclico de 4 a 7 miembros; en donde al menos uno de A y D es R^{15}

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1–3, en donde cada uno de A y D de se selecciona independientemente entre:



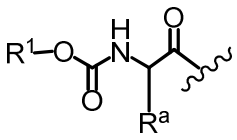
.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1–4, en donde A y D son cada uno independientemente seleccionados entre:



.

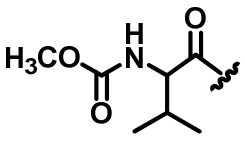
6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1–5, en donde cada aparición de R^4 es independientemente:



, en donde R^1 es H, alquilo C_1–C_6, haloalquilo C_1–C_6, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo o heteroarilo y R^a es alquilo C_1–C_6, haloalquilo C_1–C_6, sililalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 miembros o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo o heteroarilo.

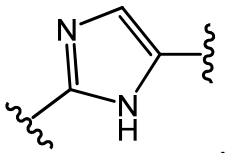
7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1–6, en donde R^a es metilo, etilo, propilo, isopropilo, t–butilo, ciclopropilo, $–CH_2CH_2Si(CH_3)_3$, $–CH_2CH_2CF_3$, piranilo, bencilo o fenilo, y R^1 es metilo, etilo o isopropilo.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1–7, en donde cada aparición de R^4 es:



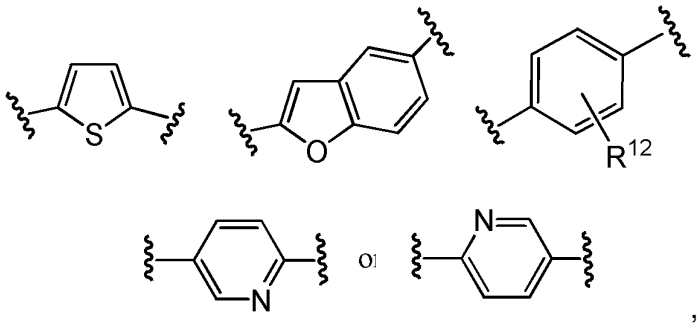
.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1–8, en donde B es:



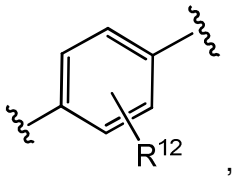
.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1–9, en donde C es:



, en donde R^{12} es un sustituyente de un solo anillo opcional seleccionado entre halo, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, –O–(alquilo C_1–C_6), –O–(hidroxialquilo C_1–C_6) y –O–(alquileno C_1–C_6)–OC(O)–(alquilo C_1–C_6).

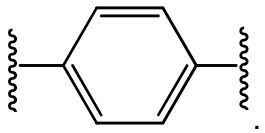
11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1–10, en donde C es:



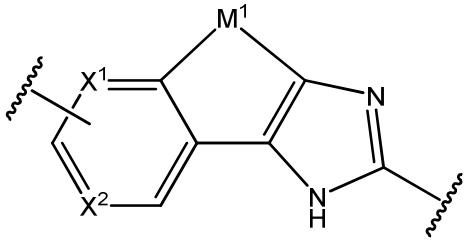
,

en donde R^{12} es un sustituyente de un solo anillo opcional seleccionado entre F, $–OCH_3$, piridilo, $–OCH_2CH_2OH$, $–OCH_2CH_2OC(O)CH_3$, ciclopropilo y tiofenilo.

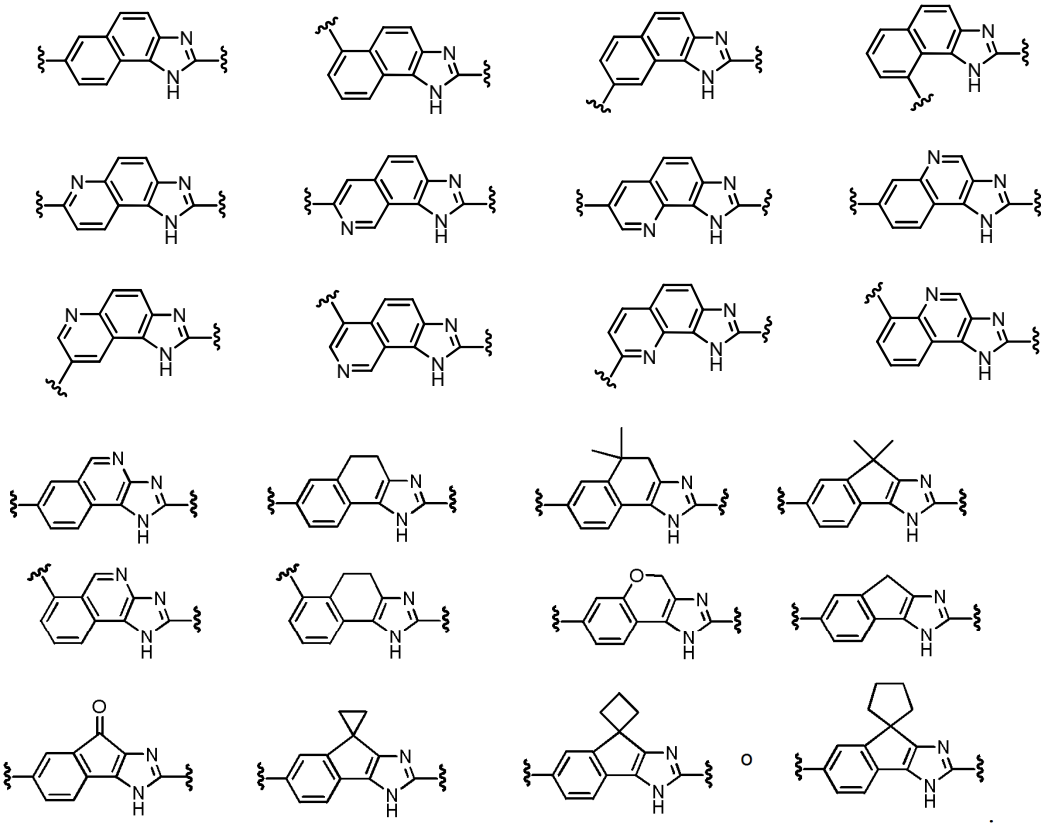
12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1–11, en donde C es:



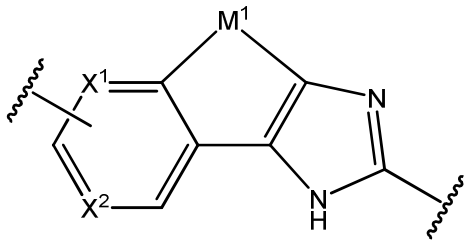
13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1–12, en donde el grupo:



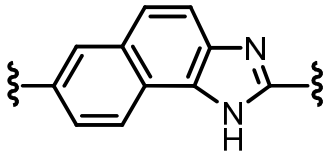
tiene la estructura:



14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1–13, en donde el grupo:

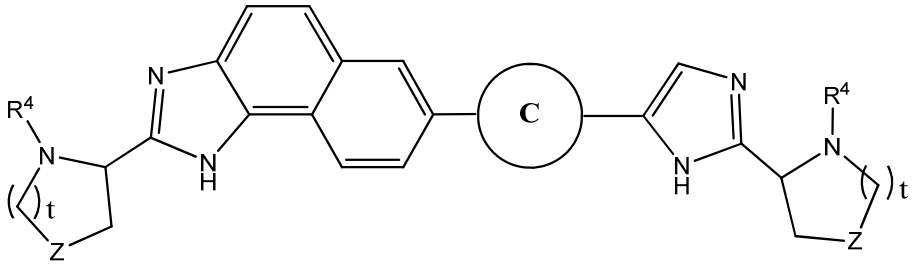


tiene la estructura:



.

15. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula:



(Ic)

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

en donde:

C es fenileno, heteroarileno monocíclico de 5 ó 6 miembros o heteroarileno bicíclico de 9 miembros, en donde dicho grupo fenileno, dicho grupo heteroarileno monocíclico de 5 ó 6 miembros o dicho grupo heteroarileno bicíclico de 9 miembros puede estar opcional e independientemente sustituido hasta con dos grupos, que pueden ser iguales o diferentes, y se seleccionan entre halo, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, –O–(alquilo C_1–C_6), –O–(hidroxialquilo C_1–C_6), o –O–(alquileno C_1–C_6)–OC(O)–(alquilo C_1–C_6);

cada aparición de Z es independientemente $–Si(R^x)_2–$, $–C(R^y)_2–$ o $–S(O)_2–$, de tal forma que al menos una aparición de Z es $–Si(R^x)_2–$;

cada aparición de R^x es independientemente alquilo $C_1–C_6$ o dos grupos R^x que están unidos al mismo átomo de Si, se combinan para formar un grupo $–(CH_2)_4–$ o $–(CH_2)_5–$; y

cada aparición de R^y es independientemente H o F;

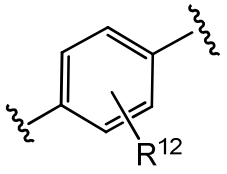
cada aparición de R^1 es independientemente alquilo $C_1–C_6$;

cada aparición de R^4 es independientemente $–C(O)CH(R^7)NHC(O)OR^1$;

cada aparición de R^7 es independientemente alquilo $C_1–C_6$, sililalquilo $C_1–C_6$ o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros; y

cada aparición de t es independientemente 1 ó 2.

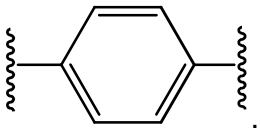
16. El compuesto de la reivindicación 15, en donde C es:



,

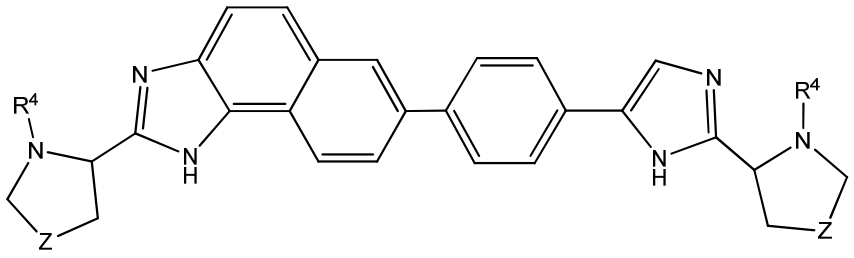
y en donde R^{12} es un sustituyente de un solo anillo opcional seleccionado entre F, $–OCH_3$, piridilo, $–OCH_2CH_2OH$, $–OCH_2CH_2OC(O)CH_3$, ciclopropilo y tiofenilo.

17. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 15 o 16, en donde C es:



.

18. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula:

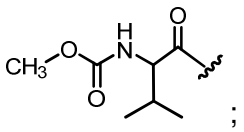


(Id)

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

en donde

cada aparición de R^4 es:



;

cada aparición de Z es independientemente $–Si(R^x)_2–$ o $–C(R^y)_2–$;

cada aparición de R^x es independientemente alquilo $C_1–C_6$ o dos grupos R^x que están unidos al mismo átomo de Si, se combinan para formar un grupo $–(CH_2)_4–$ o $–(CH_2)_5–$; y

cada aparición de R^y es independientemente H o F,

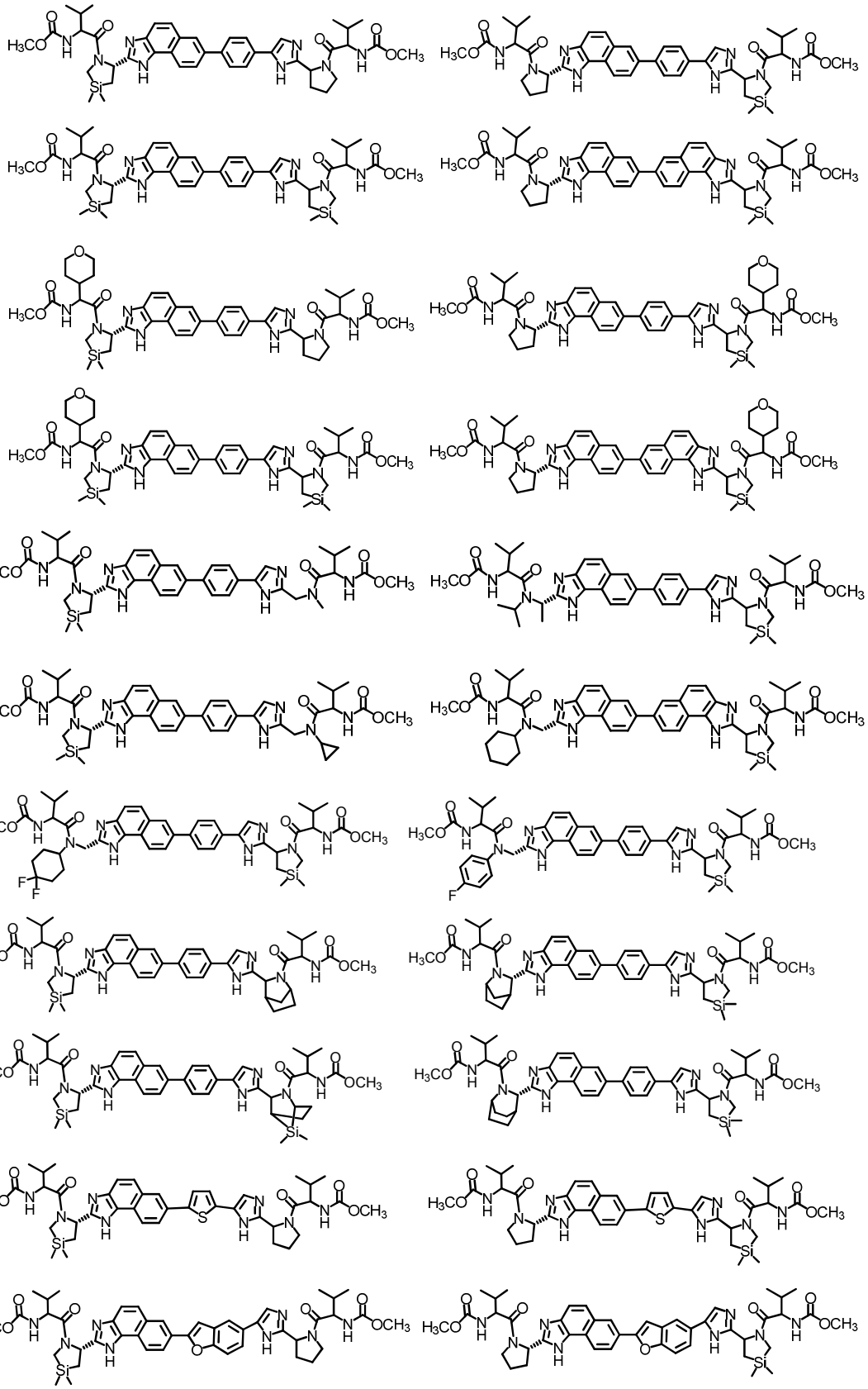
de tal forma que la menos una aparición de Z es $–Si(R^x)_2–$.

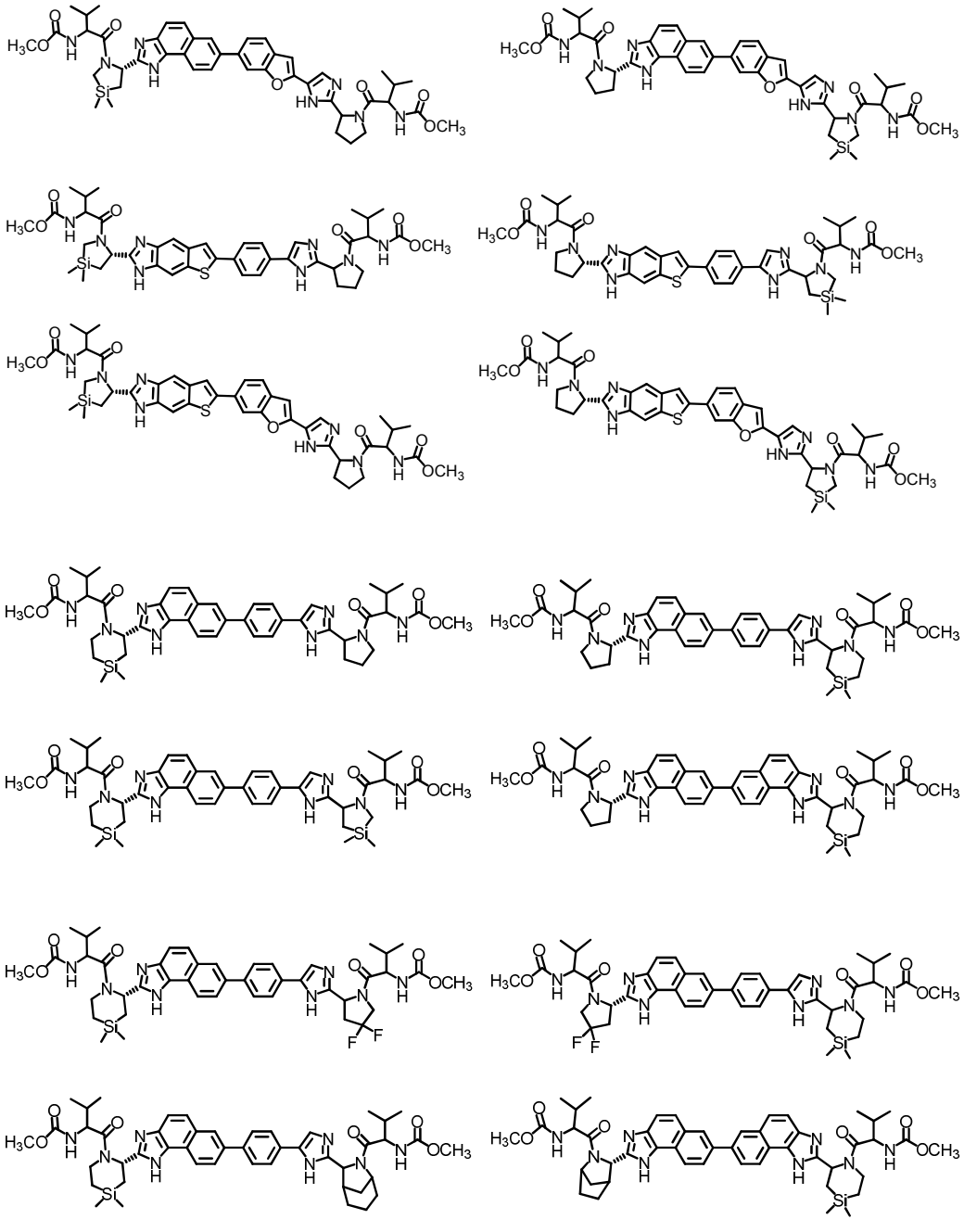
19. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 15–18, en donde una aparición de Z es $–Si(CH_3)_2–$.

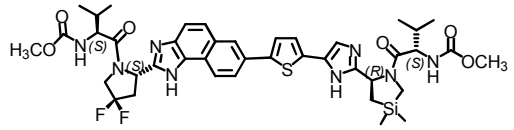
20. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 15–19, en donde una aparición de Z es $–CF_2–$.

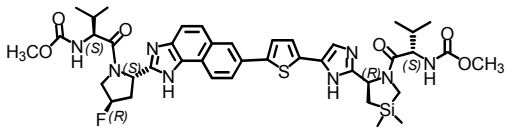
21. La sal de diclorhidrato de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1–20.

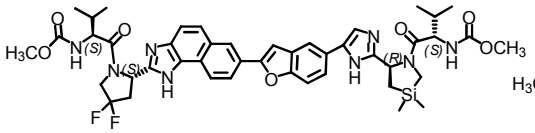
22. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura:

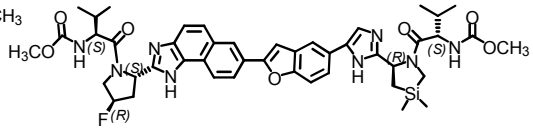


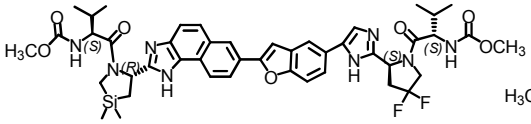


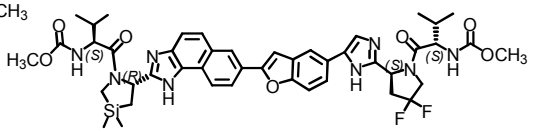


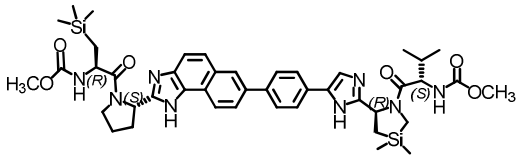


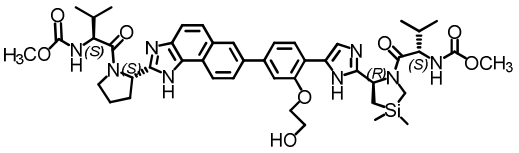


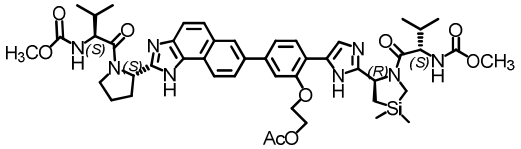


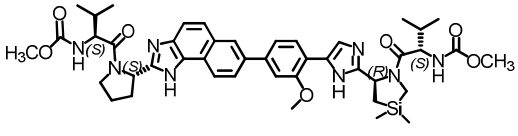


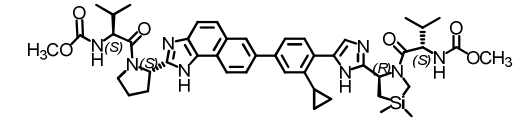


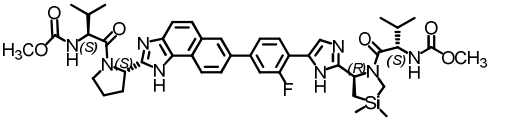


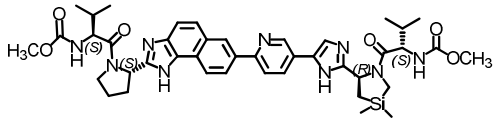


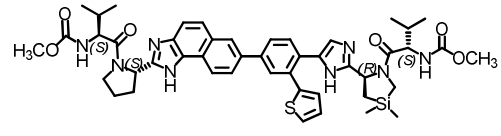


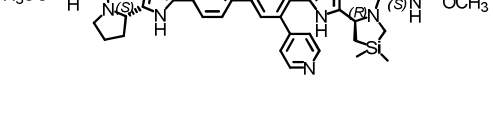


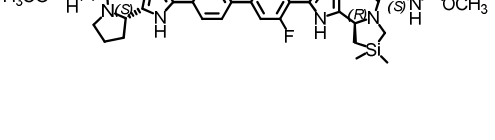


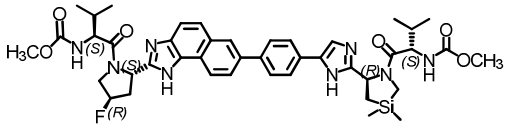


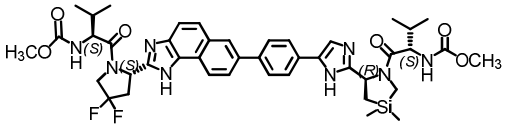


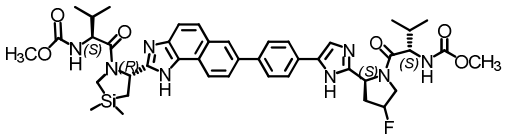


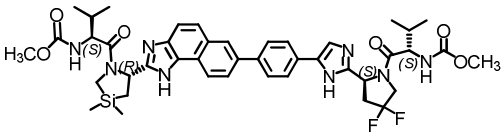


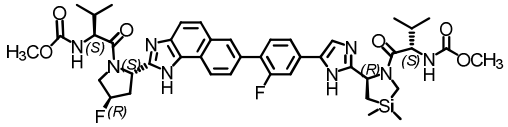


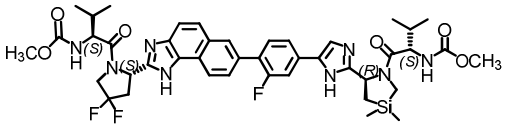


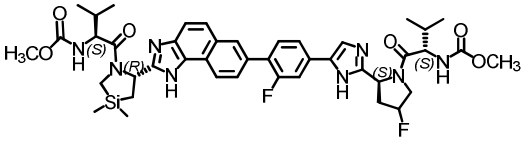


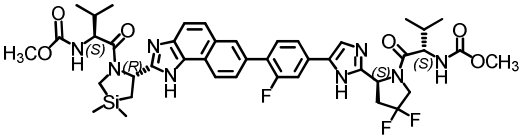


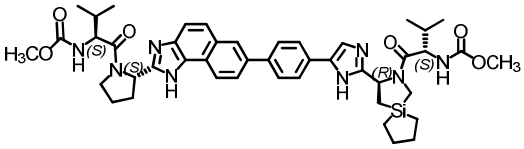


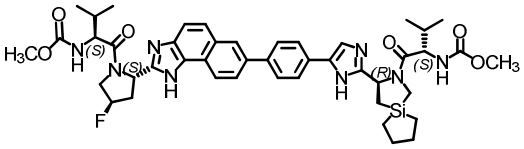


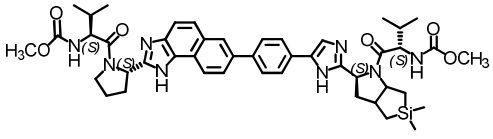


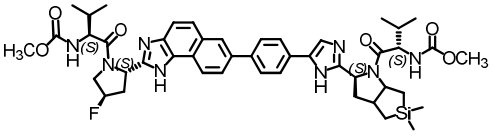


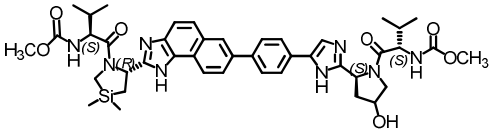


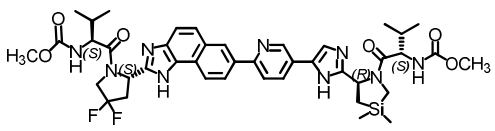


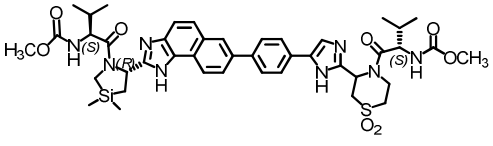


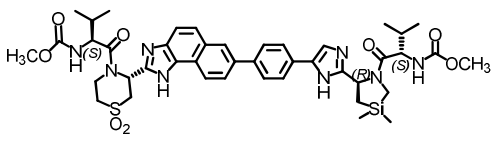


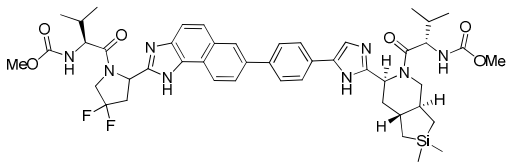


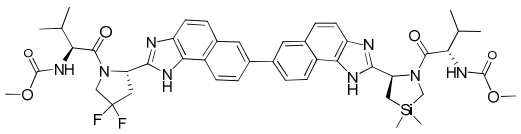


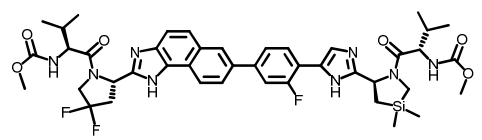
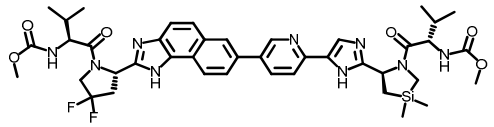
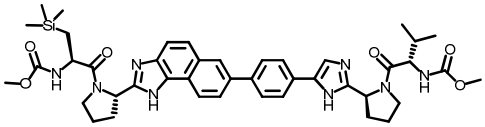
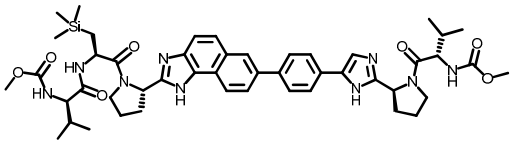
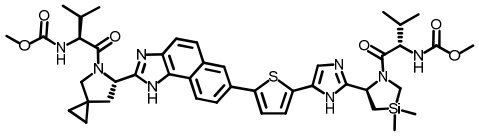
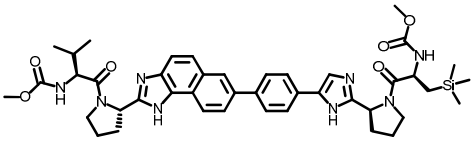
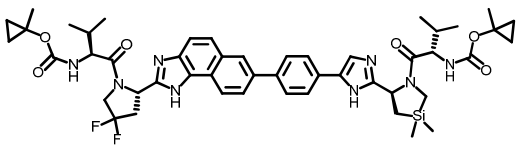
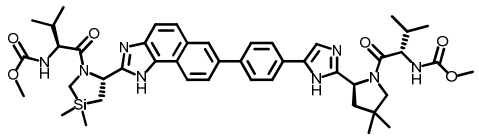
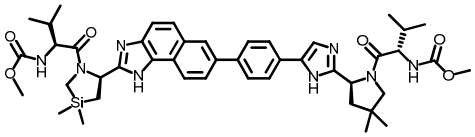
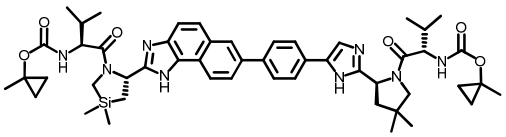
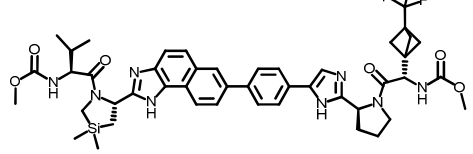


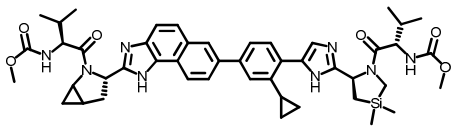
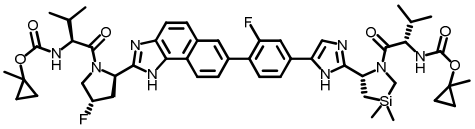
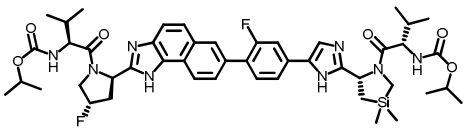
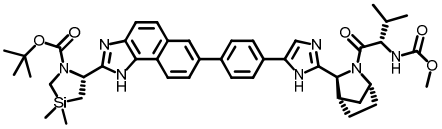
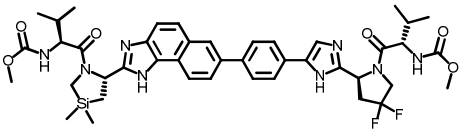
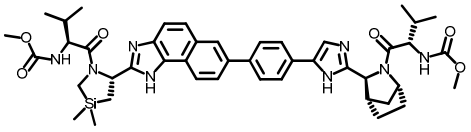
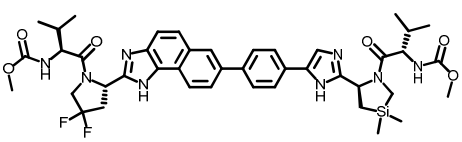


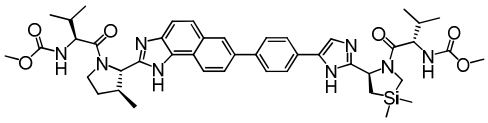
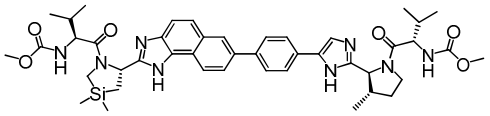
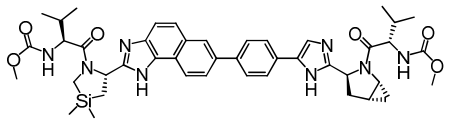
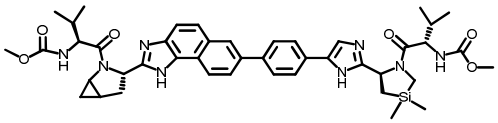
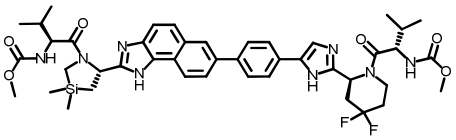
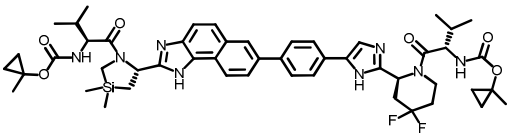
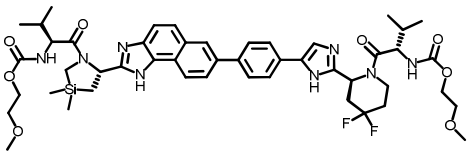
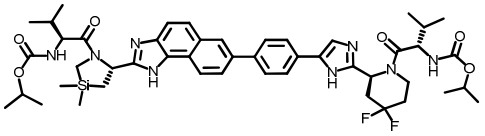
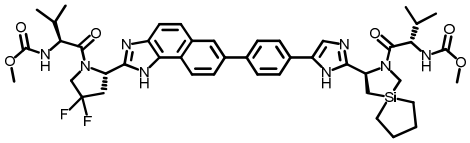
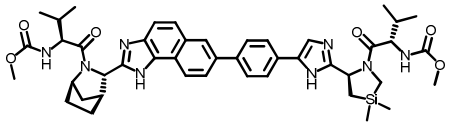
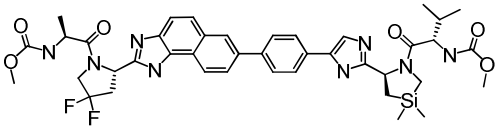
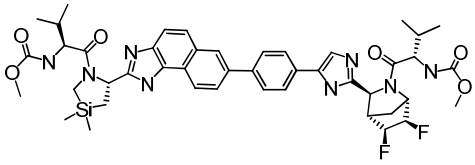
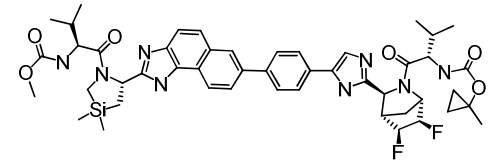
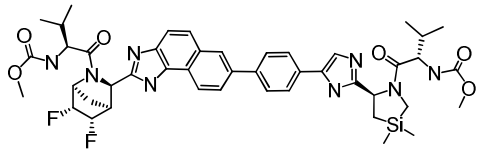
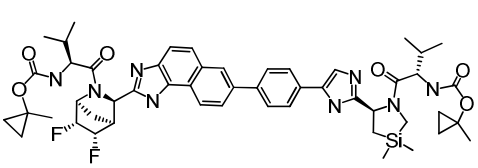
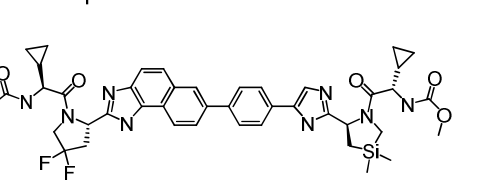
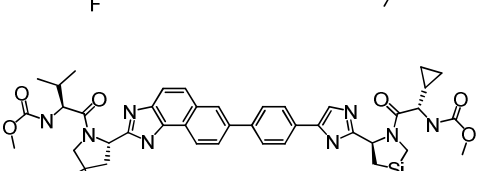
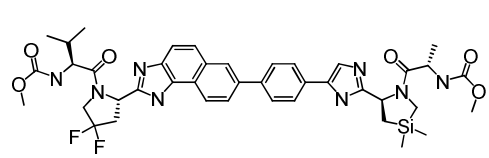
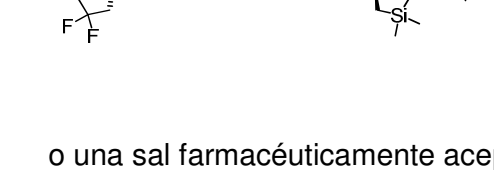
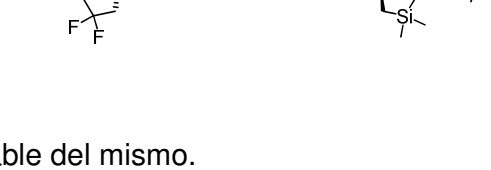






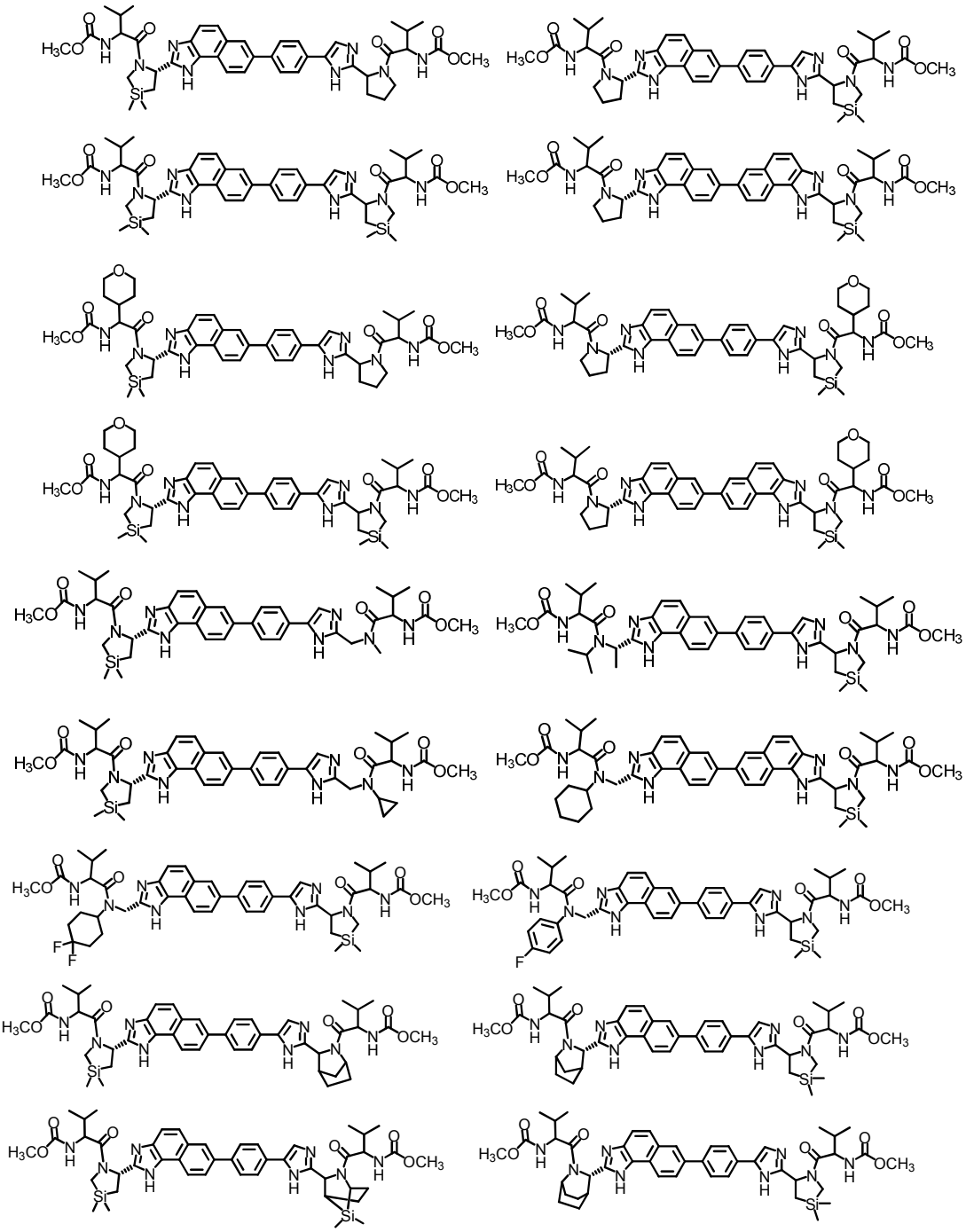












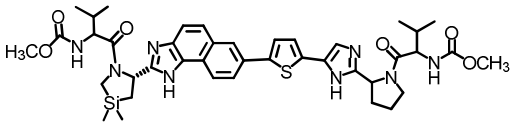
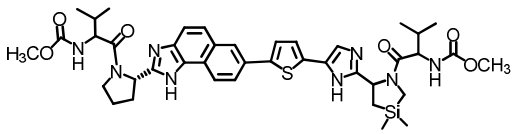
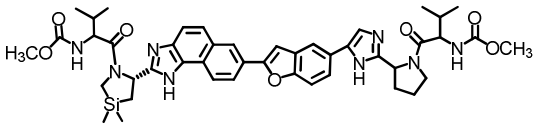
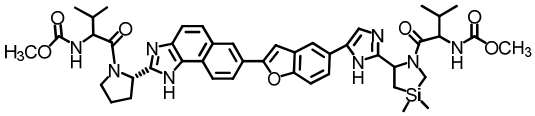
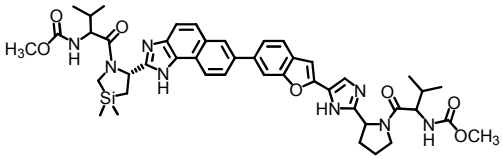
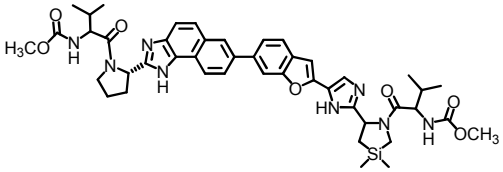
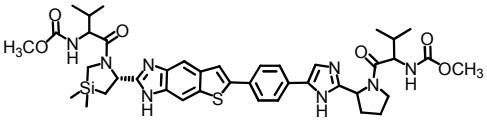
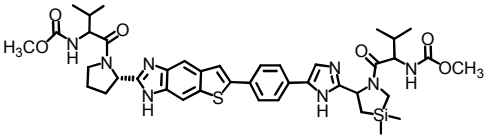
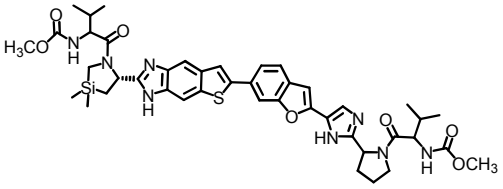
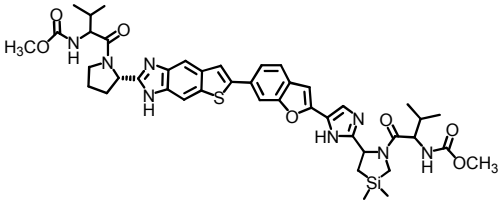
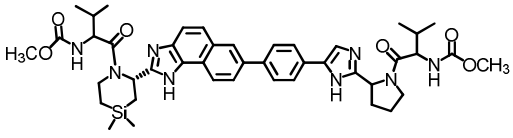
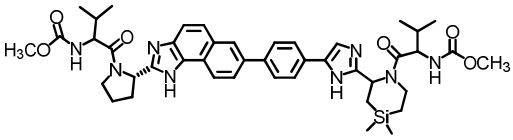
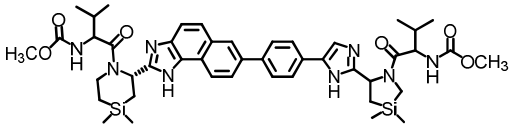
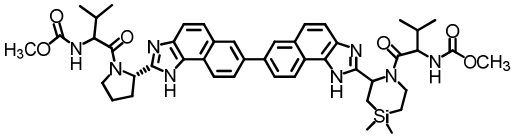
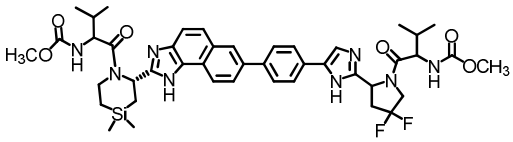
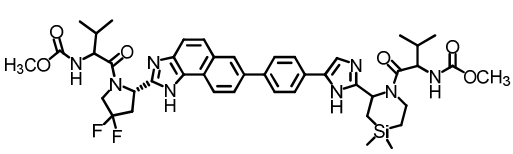
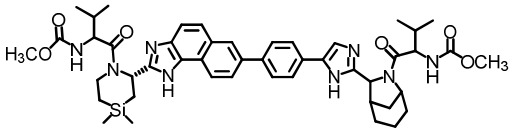
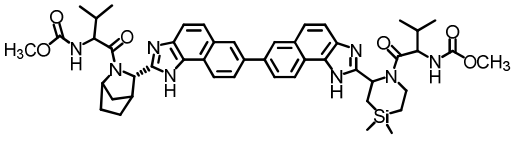








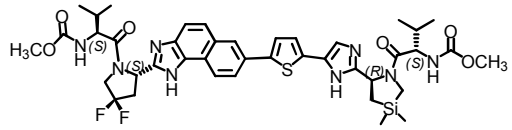





















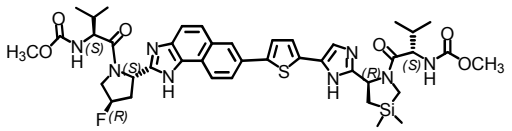
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

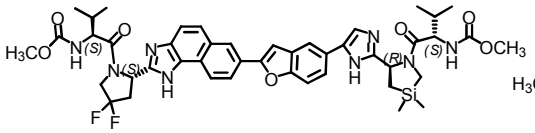
23. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura:

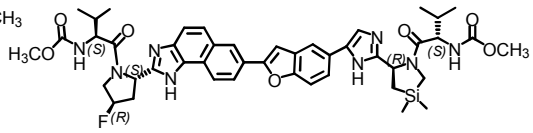


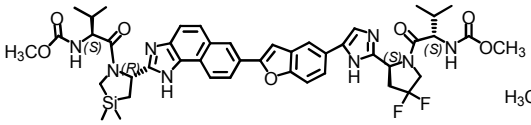



















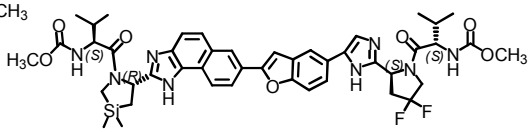


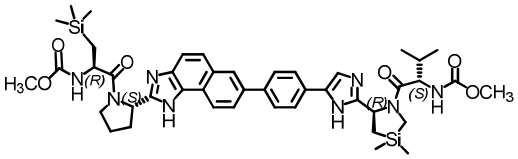


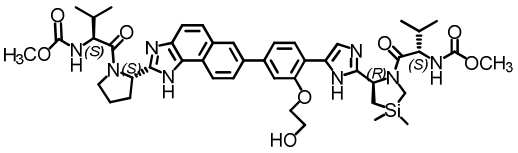


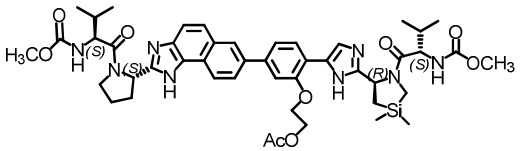


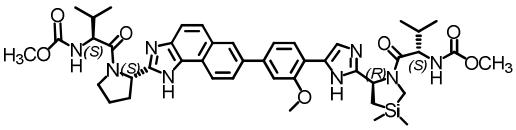


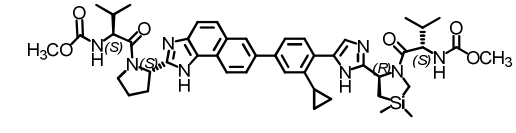


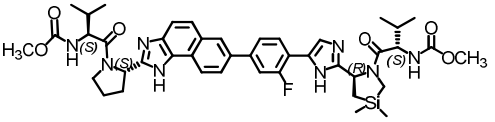


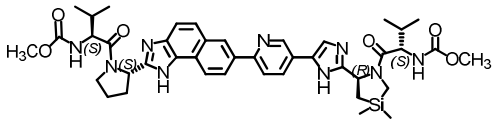


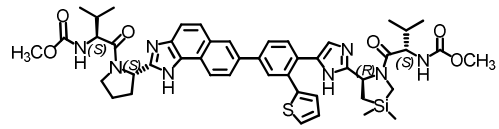


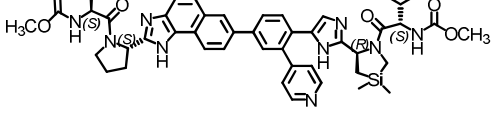


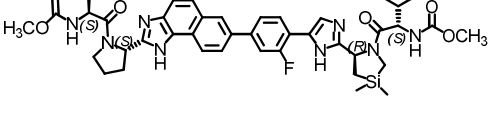


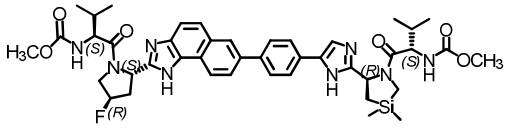


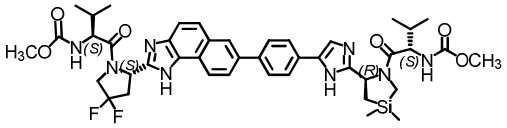


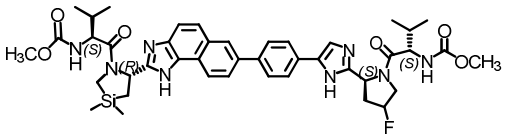


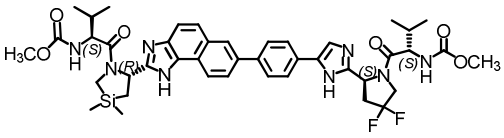


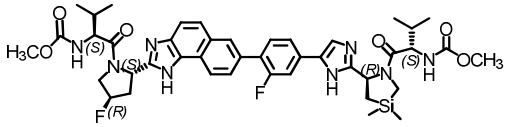


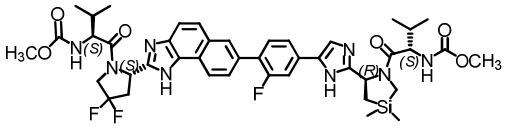


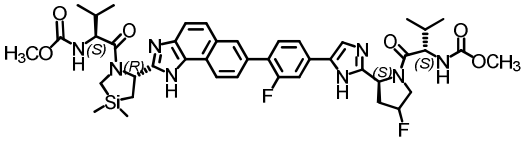


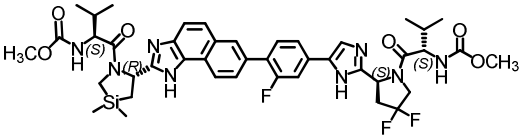


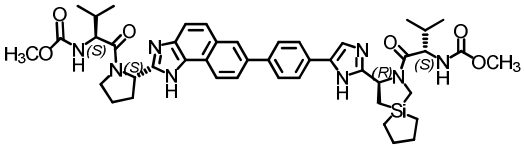


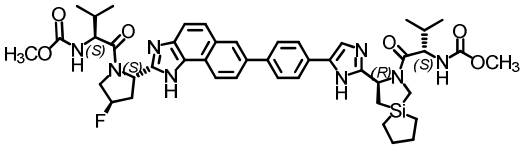


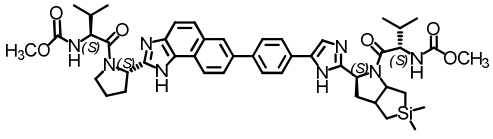


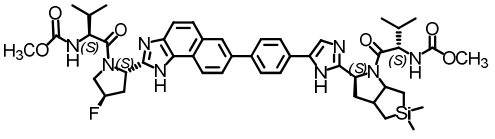


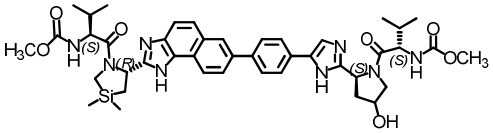


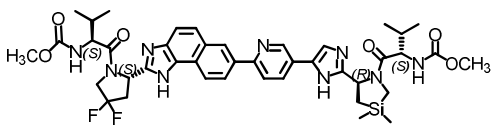


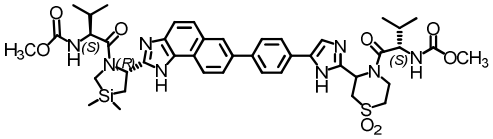


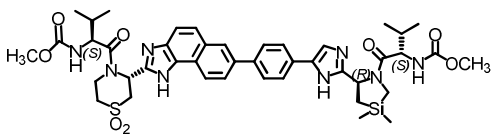


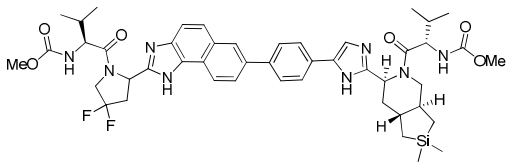


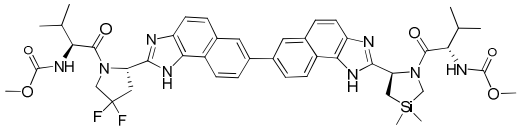


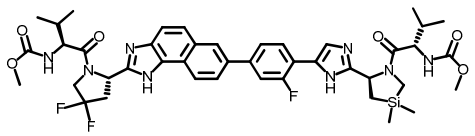


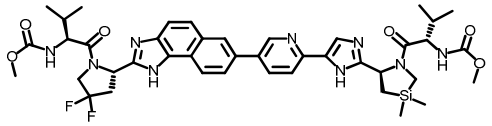


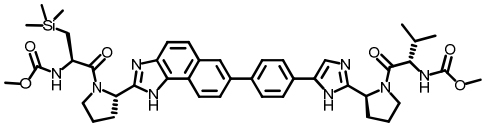


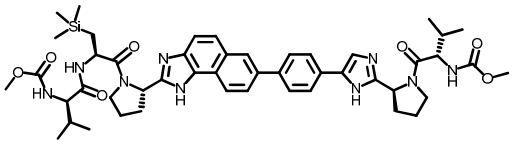


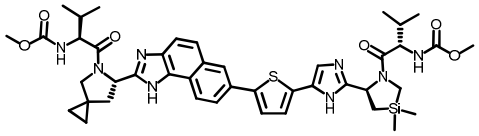


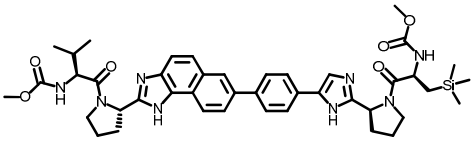


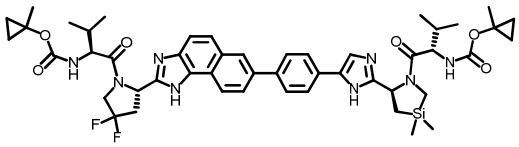


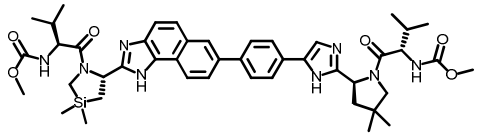


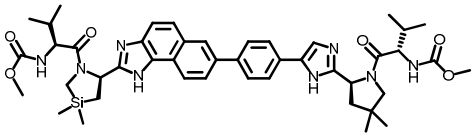


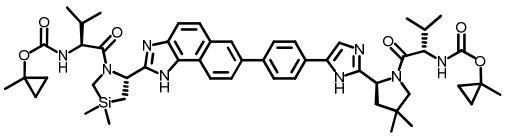


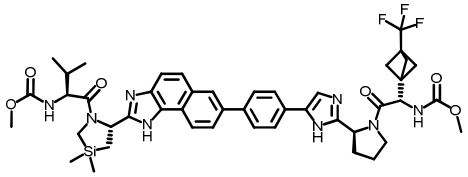


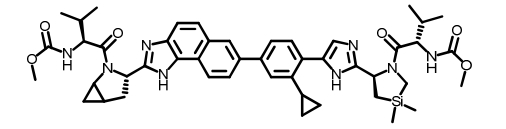


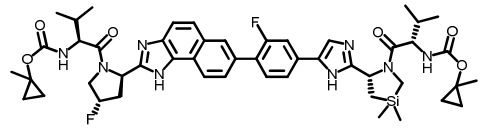


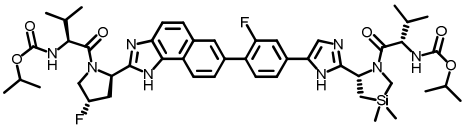


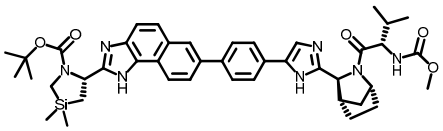


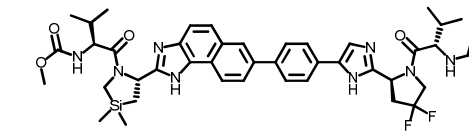


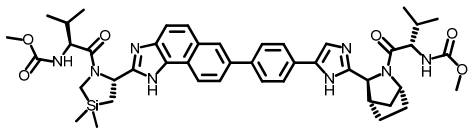


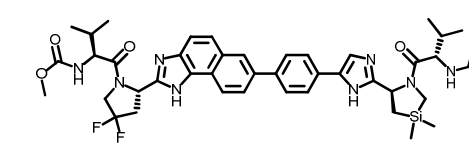


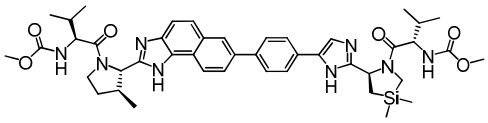
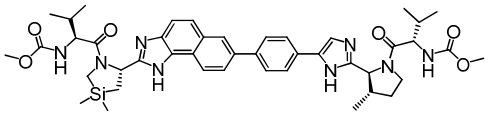
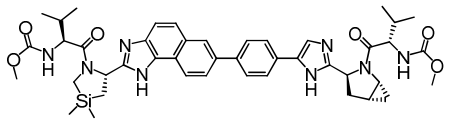
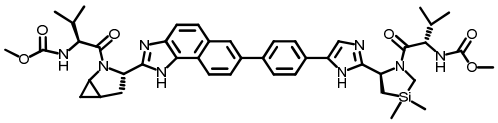
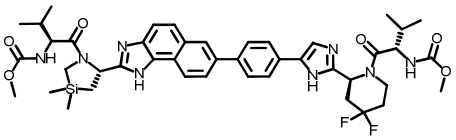
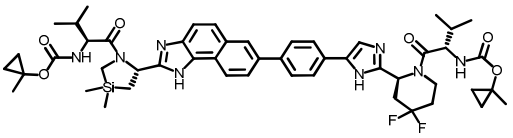
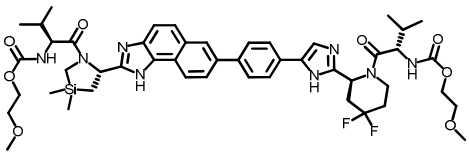
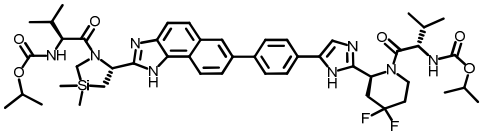
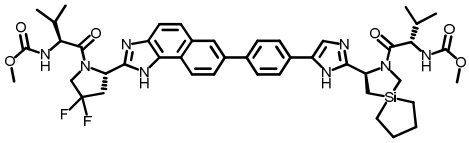
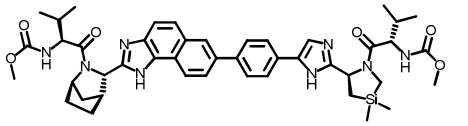
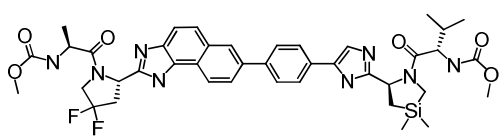
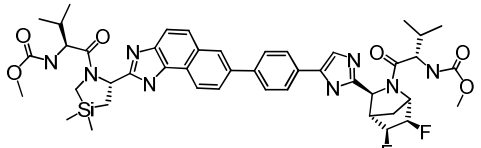
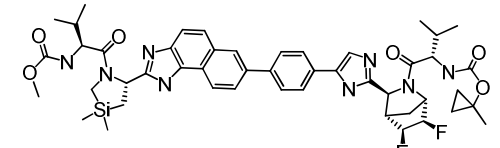
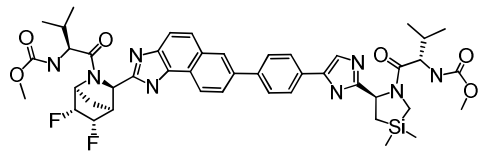
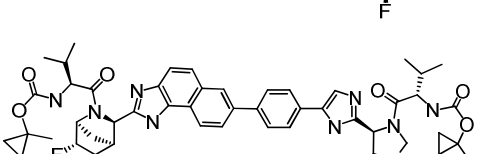
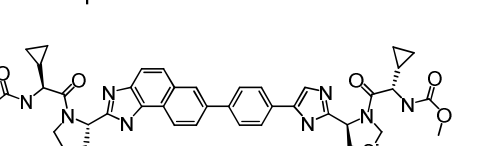
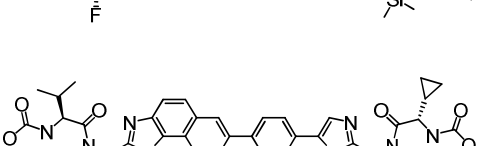
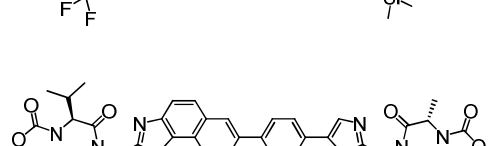
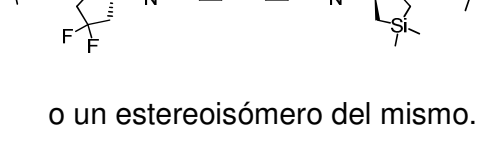











o un estereoisómero del mismo.

24. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1–23, o una sal farmacéuticamente acpetable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

25. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 24, que comprende adicionalmente un segundo agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en agentes antivirales del VHC, inmunomoduladores y agentes anti–infecciosos.

26. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 25, que comprende adicionalmente un tercer agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de proteasa de VHC, inhibidores de VHC NS5A e inhibidores de polimerasa de VHC NS5B.

27. Uso del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para inhibir la actividad de VHC NS5B o para prevenir y/o tratar la infección por VHC en un paciente que lo necesite.

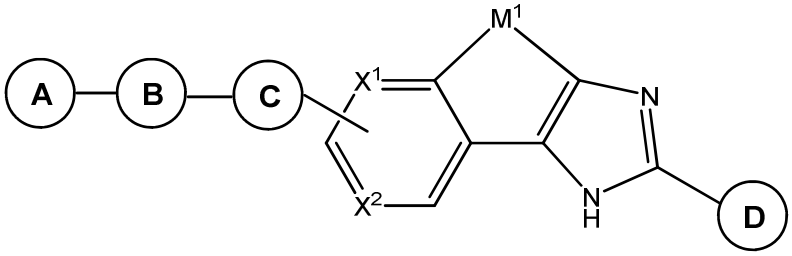
28. Un método para tratar a un paciente infectado con VHC que comprende la etapa de administrar una cantidad del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, efectivo para prevenir y/o tratar infección por VHC en dicho paciente.

29. El método de acuerdo con la reivindicación 28, que comprende adicionalmente la etapa de administrar interferón alfa pegilado y una proteasa de VHC a dicho paciente.

30. El método de acuerdo con la reivindicación 28 o 29, que comprende adicionalmente la etapa de administrar ribavirina a dicho paciente.

RESUMEN

La presente invención se refiere a nuevos Compuestos de Sililo Tricíclicos Fusionados de Fórmula (I):



(I)

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde A, B, C, D, M^1, X^1 y X^2 son como se definen en el presente documento. La presente invención también se refiere a composiciones que comprenden al menos un Compuesto de Sililo Tricíclico Fusionado, y a métodos de uso de los Compuestos de Sililo Tricíclicos Fusionados para tratar o prevenir una infección por VHC en un paciente.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

BERGMAN, Jeffrey, P.
Merck Sharp & Dohme Corp.
126 East Lincoln Avenue
Rahway, New Jersey 07065-0907
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
20 July 2012 (20.07.2012)

Applicant's or agent's file reference
IN20107118

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2011/027117

International filing date *(day/month/year)*
04 March 2011 (04.03.2011)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
SCHERING CORPORATION
2000 Galloping Hill Road
Kenilworth, New Jersey 07033
United States of America

State of Nationality: US
State of Residence: US
Telephone No.: 732-594-0994
Facsimile No.: 732-594-4720
E-mail address:

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
MERCK SHARP & DOHME CORP.
126 East Lincoln Avenue
Rahway, New Jersey 07065-0907
United States of America

State of Nationality: US
State of Residence: US
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Authorized officer
Nissen Diana
e-mail pt03.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 03

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference IN20107118	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/US2011/027117	International filing date *(day/month/year)* 04/03/2011	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)* 09/03/2010
Applicant SCHERING CORPORATION		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language,** the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. [X] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [ ] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings,**
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2011/027117

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.b of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, the international search was carried out on the basis of:

   a. (means)

   [ ] on paper

   [X] in electronic form

   b. (time)

   [X] in the international application as filed

   [ ] together with the international application in electronic form

   [ ] subsequently to this Authority for the purpose of search

2. [ ] In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2011/027117

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07F7/08 A61K31/695 A61P31/14
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2009/102633 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; BACHAND CAROL [CA]; BELEMA MAKONEN [US];) 20 August 2009 (2009-08-20) the whole document -----	1-30

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
13 May 2011	01/06/2011

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Fink, Dieter

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2011/027117

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009102633 A1	20-08-2009	AR 070366 A1	31-03-2010
		AU 2009214997 A1	20-08-2009
		CA 2715559 A1	20-08-2009
		EP 2245027 A1	03-11-2010
		KR 20100124290 A	26-11-2010
		PE 13812009 A1	18-09-2009
		US 2009202478 A1	13-08-2009