CSA673861

07

Organizacion CSA Ltda

OL
RGT

PCT

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

09-104558

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO: **"INHIBIDORES DE SERINA PROTEASAS PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES DE VHC"**

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 498/10

71. SOLICITANTE VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

DOMICILIO CAMBRIDGE, ESTADO DE MASSACHUSETTS, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

72. BOGOTA, D.C. 24 SEP 2009

(FORMA P 10)

T 1/5

Cesar, No pago Excl.
Fx. 27-09-2004

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-104558- -00000-0000
Fecha: 2009-09-24 17:13:53 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 1090

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

② **SOLICITANTE (71)**	Nombre: **VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED** Dirección: 130 Waverly Street, Cambridge, Massachusetts, Estados Unidos de América. Nacionalidad o Domicilio: Cambridge, Estado de Massachusetts, Estados Unidos de América. Lugar de Constitución: Estado de Massachusetts, Estados Unidos de América. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ **REPRESENTANTE O APODERADO**	Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE** Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.690.713 TP 53.215
④ **INVENTOR(ES) (72)**	Nombre: COTTRELL, Kevin, M.; MAXWELL, John; TANG, Qing; GRILLOT, Anne-laure; LE TIRAN, Arnaud y PEROLA, Emanuele. Dirección: 1697 Cambridge St #12, Cambridge, MA 02138; 260 Manet Avenue, Quincy, MA 02169; 6 Westside Drive, Acton, MA 01720; 102 Palmer Street, Arlington, MA 02474; 35 Vaille Avenue, Lexington, MA 02421 y 127 Second Street, Apt. 2, Cambridge, MA 02141. Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.	

⑤ **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/US2008/002541 Fecha: 27/02/08

Publicación Internacional No. WO 2008/106139 A1 Fecha: 04/09/08

⑥ **Título (54)** **"INHIBIDORES DE SERINA PROTEASAS PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES DE VHC"**

⑦ **Clasificación Internacional (51)** C07D 498/10

⑧ **Prioridad** SI ☒ NO ☐

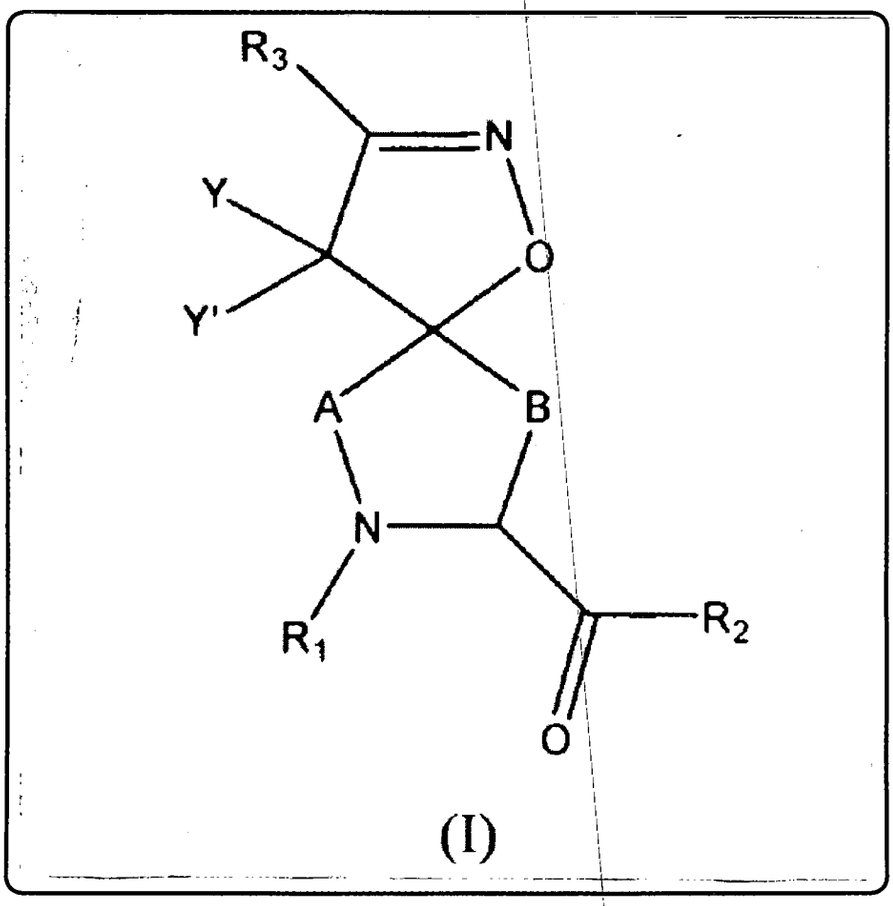
(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	27/02/07	11/711,845

⑨ **Comprobante de Pago No.** 09-60,887 **Fecha:** 18 de Agosto de 2009

(10) **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documentos que acreditan la existencia y representación legal cuando los solicitantes sean personas jurídicas.
- [x] Documentos de Representación Legal.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones
- [ ] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- [ ] 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.
- [x] Arte Final 12X12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros: Reporte de búsqueda internacional, publicación, opinión escrita y listado de secuencias.

(11) **FIGURA CARACTERISTICA:**



(I)

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 60,887
FECHA : AGOSTO 18 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-104558- -00000-0000
Fecha: 2009-09-24 17:13:53 Dep: 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 1090

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	79464103	18/08/2009	23,445,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN		540,000.00
		TOTAL :	$	540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2005-08-01-**343** de un documento escrito en inglés/español, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia Arciniegas M.,** Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ por **VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED**

Dado y firmado este 11 de Julio del 2005

(firmado)
Stephen L. Nesbitt
Jefe Consejero Patentes

SE DEBE LEGALIZAR AL OTRO LADO

Certificación Notarial (Corporación)

Legalización de la firma precedente por Notario Público

Victoria M. Clifford, Notaria Pública
Mi comisión vence el 6 de marzo del 2009

[Sello Repujado]



Commonwealth de Massachusetts

William Francis Galvin

Secretaria del Commonwealth

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de America

Este documento público

2. ha sido firmado por Victoria M. Clifford

3. actuando en su calidad de Notaria Pública

4. lleva el sello/estampilla el Estado de Massachusetts
cuya comisión vence el 6 Marzo del 2009

Certificado

5. en Boston, Massachusetts 6. el día 11 de Julio del 2005

7. por Secretario del Commonwealth

8. Número **1080638**

9. Sello/Estampilla *Gran Sello del Commonwealth*

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
- 3 SEP 2009
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROP.)

10. Firma (ilegible)

William Francis Galvin
Secretario del Commonwealth

Esta en una traducción realizada según mi mejor leal saber y entender de su original en Inglés, de la cual se deja copia para futura referencia.

MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

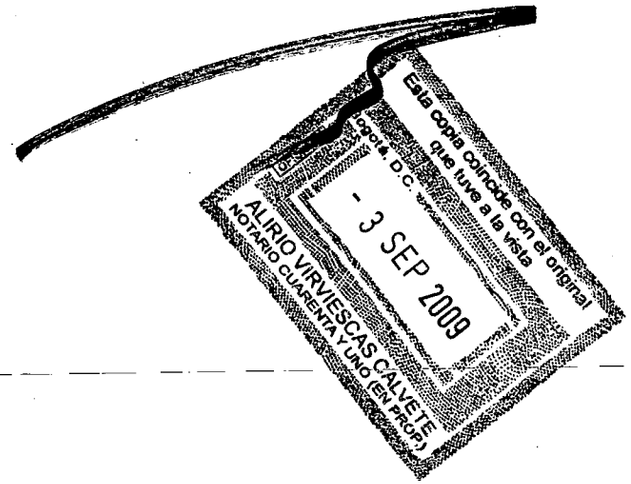
45458b

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 AUG -2 A 11:10

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



The Commonwealth of Massachusetts

William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *Country:* United States of America

This public document

2. *has been signed by:* Victoria M. Clifford
3. *acting in the capacity of:* Notary Public
4. *bears the seal/stamp of:* the State of Massachusetts

whose commission expires on: March 6, 2009

Certified

5. *at:* Boston, Massachusetts
6. *the:* 11 July, 2005
7. *by:* the Secretary of the Commonwealth
8. *No.:* 1080638
9. *Seal/stamp:*

Great Seal of the Commonwealth

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
- 3 SEP 2009
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETT
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROPIEDAD)

10. *Signature:*

William Francis Galvin

William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth

prepared by TCoughlin

VP1/00-131 CO

Los abajo firmados, The undersigned,

VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
una Sociedad organizada y existente bajo las leyes del Estado de Massachusetts, USA
domiciled at

con domicilio en **130 Waverly Street, Cambridge, Massachusetts, USA**

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

July 11, 2005

Stephen L. Nesbitt
Chief Patent Counsel

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 11 julio, 2005

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
- 3 SEP 2009
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROP.)

7

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estado de Massachusetts (ss
Condado de Middlesex
Hoy 11 de Julio de 2005, compareció Stephen L. Nesbitt, a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es Jefe Consejero Patentes de Vertex Pharmaceuticals Incorporated la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes del Estado de Massachusetts, domiciliada en la ciudad de Cambridge MA Condado Middlesex de Estado de Massachusetts, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes del Estado de ; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.
El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Cambridge, Estado de MA, con fecha , y certifica que de conformidad con la legislación de dicho Estado la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

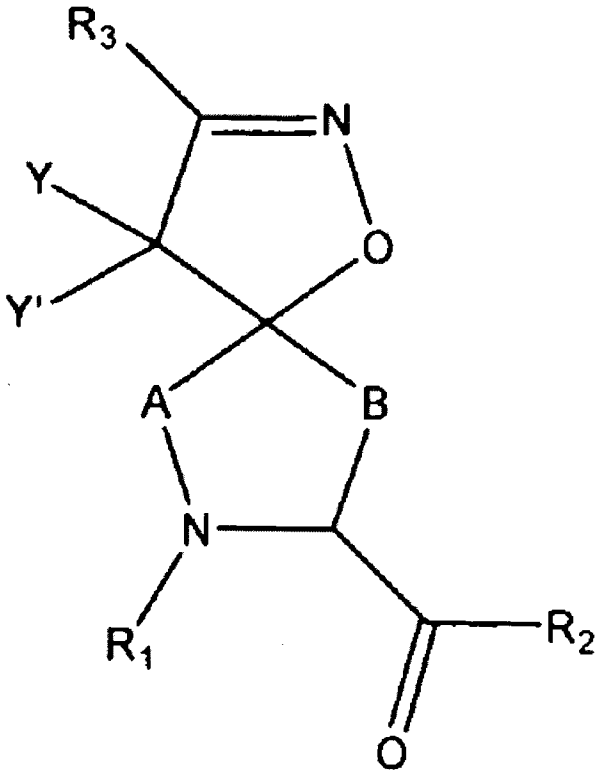
Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

State of Massachusetts ss
County of Middlesex
On this 11 day of July, 2005, personally came Stephen L. Nesbitt, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Chief Patent Counsel of Vertex Pharmaceuticals Incorporated, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the State of Massachusetts, domiciled at the City of Cambridge, MA, County of Middlesex, State of , legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of the State of Massachusetts; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.
The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Cambridge, State of MA, under date of , and hereby certifies that under the laws of said State the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Victoria M. Clifford, Notary Public
My Commission Expires: March 6, 2009

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
- 3 SEP 2009
OFICIAL
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROP



(I)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) No. de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 24-09-09

(30) Prioridad (31) ***No. Prioridad*** (32) ***Fecha*** (33) ***País***
11/711,845 27-02-07 US

(51) Int Cl: C07D 498/10

(71) Solicitante(s): **VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED**

(72) Inventor(es): COTTRELL, Kevin, M.; MAXWELL, John; TANG, Qing; GRILLOT, Anne-laure; LE TIRAN, Arnaud y PEROLA, Emanuele.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 27-09-09
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 27-02-08
No. de solicitud: ***PCT/US2008/002541***

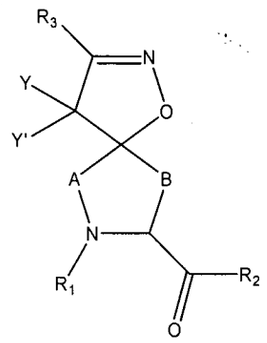
(87) Publicación internacional
Fecha: ***04-09-08***
No. publicación: ***WO 2008/106139 A1***

(54) Titulo: **INHIBIDORES DE SERINA PROTEASAS PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES DE VHC**

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de la fórmula (I),



(I)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

cada A es $-CH_2-$;

cada B es $-CH_2-$;

cada R_1 es $-Z^AR_4$, en donde Z^A es -C(O)- y R_4 es un alquilo sustituido;

cada R_2 es $-Z^BR_5$, en donde cada Z^B es independientemente un enlace o un alifático opcionalmente sustituido en donde hasta cuatro unidades de carbono de Z^B son opcional e independientemente reemplazadas por -C(O)-, $-C(O)NR^B-$, $-C(O)C(O)-NR^B-$, o $-NR^B-$;

cada R_5 es independientemente R^B, halo, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, alcoxi, o haloalcoxi;

cada R^B es independientemente hidrógeno, un alifático opcionalmente sustituido, o un cicloalifático opcionalmente sustituido; o

R_1 y R_2, junto con los átomos a los cuales están fijados, forman un anillo heterocicloalifático opcionalmente sustituido de 6 miembros;

cada R_3 es un amino opcionalmente sustituido, $-O-R_{3A}$, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R_{3A} es independientemente un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido; y

cada de Y e Y' es H.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT __X__ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL __

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 24-09-09

(51) Clasificación Internacional: C07D 498/10

(71) Solicitante(s): **VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED**

(72) Inventor(es): COTTRELL, Kevin, M.; MAXWELL, John; TANG, Qing; GRILLOT, Anne-laure; LE TIRAN, Arnaud y PEROLA, Emanuele.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) ***No. Prioridad***	(32) ***Fecha***	(33) ***País***
	11/711,845	27-02-07	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 27-09-09

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 27-02-08
No. de solicitud: ***PCT/US2008/002541***

(87) Publicación internacional
Fecha: ***04-09-08***
No. publicación: ***WO 2008/106139 A1***

(54) Titulo: **INHIBIDORES DE SERINA PROTEASAS PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES DE VHC**

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ___ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 24-09-09
(51) Clasificación Internacional: C07D 498/10

(71) Solicitante(s): **VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED**

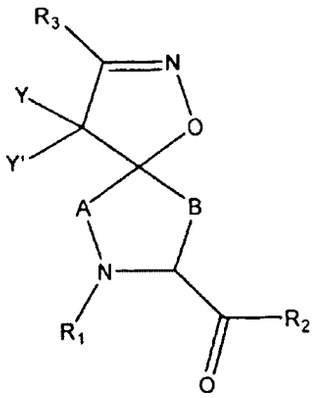
(72) Inventor(es): COTTRELL, Kevin, M.; MAXWELL, John; TANG, Qing; GRILLOT, Anne-laure; LE TIRAN, Arnaud y PEROLA, Emanuele.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) ***No. Prioridad***	(32) ***Fecha***	(33) ***País***
	11/711,845	27-02-07	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 27-09-09
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 27-02-08
No. de solicitud: ***PCT/US2008/002541***

(87) Publicación internacional:
Fecha: ***04-09-08***
No. Publicación : ***WO 2008/106139 A1***



(I)

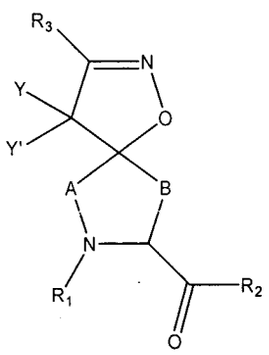
(54) Titulo:

INHIBIDORES DE SERINA PROTEASAS PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES DE VHC

(57) Resumen:

Reivindicación Número 1.-

Un compuesto de la fórmula (I),



(I)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

cada A es $-CH_2-$;

cada B es $-CH_2-$;

cada R_1 es $-Z^AR_4$, en donde Z^A es -C(O)- y R_4 es un alquilo sustituido;

cada R_2 es $-Z^BR_5$, en donde cada Z^B es independientemente un enlace o un alifático opcionalmente sustituido en donde hasta cuatro unidades de carbono de Z^B son opcional e independientemente reemplazadas por -C(O)-, $-C(O)NR^B-$, $-C(O)C(O)-NR^B-$, o $-NR^B-$;

cada R_5 es independientemente R^B, halo, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, alcoxi, o haloalcoxi;

cada R^B es independientemente hidrógeno, un alifático opcionalmente sustituido, o un cicloalifático opcionalmente sustituido; o

R_1 y R_2, junto con los átomos a los cuales están fijados, forman un anillo heterocicloalifático opcionalmente sustituido de 6 miembros;

cada R_3 es un amino opcionalmente sustituido, $-O-R_{3A}$, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R_{3A} es independientemente un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido; y

cada de Y e Y' es H.

12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/002541

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D498/10 A61K31/424 A61P31/12

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)
C07D A61K A61P

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, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DIXON S. M. ET AL: "A Spiroisoxalinoproline-Based Amino Acid Scaffold..." J. COMB. CHEM., vol. 9, 15 November 2006 (2006-11-15), pages 143-157, XP002483492 Scheme 3, Table 2: Compounds 10d, g, i, m, n-o and r-t.	1-36
X	WO 2007/016589 A (VERTEX PHARMA [US]; LYONS STEVE [US]; PERNI ROBERT B [US]) 8 February 2007 (2007-02-08) claims 1,2,49,58	1-46
P,X	WO 2007/025307 A (VERTEX PHARMA [US]; COTTRELL KEVIN M [US]; MAXWELL JOHN [US]; TANG QIN) 1 March 2007 (2007-03-01) the whole document	1-46

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] 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
9 June 2008	07/07/2008

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, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Stroeter, Thomas

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/002541

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WHITE P W ET AL: "Blunting the Swiss army knife of hepatitis C virus: inhibitors of NS3/4A protease" PROGRESS IN MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 44, 1 January 2006 (2006-01-01), pages 65-107, XP008088029 ISSN: 0079-6468 the whole document	1-46

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2008/002541

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007016589 A	08-02-2007	AR 057716 A1	12-12-2007
		AU 2006275413 A1	08-02-2007
		EP 1910341 A2	16-04-2008
WO 2007025307 A	01-03-2007	AR 055395 A1	22-08-2007
		AU 2006282771 A1	01-03-2007
		CA 2620621 A1	01-03-2007
		EP 1917269 A2	07-05-2008

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
4 September 2008 (04.09.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/106139 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 498/10 (2006.01) *A61P 31/12* (2006.01)
A61K 31/24 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2008/002541

(22) International Filing Date:
27 February 2008 (27.02.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
11/711,845 27 February 2007 (27.02.2007) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED** [US/US]; 130 Waverly Street, Cambridge, MA 02139-4242 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **COTTRELL, Kevin, M.** [US/US]; 1697 Cambridge St #12, Cambridge, MA 02138 (US). **MAXWELL, John** [US/US]; 260 Manet Avenue, Quincy, MA 02169 (US). **TANG, Qing** [CN/US]; 6 Westside Drive, Acton, MA 01720 (US). **GRILLOT, Anne-laure** [FR/US]; 102 Palmer Street, Arlington, MA 02474 (US). **LE TIRAN, Arnaud** [FR/US]; 35 Vaille Avenue, Lexington, MA 02421 (US). **PEROLA, Emanuele** [IT/US]; 127 Second Street, Apt. 2, Cambridge, MA 02141 (US).

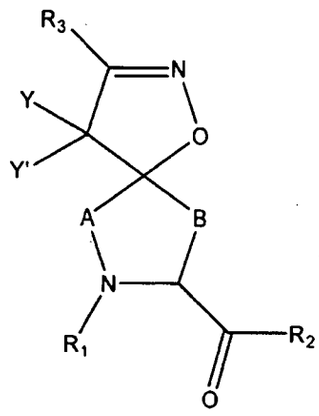
(74) Agent: **O'BRIEN, Jonathan, P.**; Miller, Canfield, Paddock And Stone, 277 S. Rose St. Suite 5000, Kalamazoo, MI 49007 (US).

(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, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*
— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*
— *with sequence listing part of description published separately in electronic form and available upon request from the International Bureau*

(54) Title: INHIBITORS OF SERINE PROTEASES FOR THE TREATMENT OF HCV INFECTIONS



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to compounds of formula (I): or a pharmaceutically acceptable salt thereof. These compounds inhibit serine protease, particularly the hepatitis C virus NS3-NS4A protease.

WO 2008/106139 A1

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing *(day/month/year)* see form PCT/ISA/210 (second sheet)	
Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA/220	**FOR FURTHER ACTION** See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2008/002541	27.02.2008	27.02.2007

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D498/10 A61K31/424 A61P31/12

Applicant
VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☒ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notifed the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	see form PCT/ISA/210	Stroeter, Thomas Telephone No. +49 89 2399-8088

Form (PCT/ISA/237) (Cover Sheet) (April 2005)

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ 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)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

   a. type of material:

      ☒ a sequence listing

      ☐ table(s) related to the sequence listing

   b. format of material:

      ☒ on paper

      ☒ in electronic form

   c. time of filing/furnishing:

      ☒ contained in the international application as filed.

      ☒ filed together with the international application in electronic form.

      ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

4. ☐ 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.

5. Additional comments:

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 41-46

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos.. 41-46 (methods of treatment) relate to the following subject matter which does not require an international search *(specify)*:

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13*ter*.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	37-46
	No:	Claims	1-36
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-46
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-40, 43-46
	No:	Claims	41, 42

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43*bis*.1 and 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43*bis*.1 and 70.9)

see form 210

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item I

Basis of the report

The present description reveals a much larger set of compounds than what is claimed, i.e. the scope of the formulae (I) differ considerably. The search report issued by the ISA and the present opinion is based on the subject-matter given in the present claims.

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 41-46 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT. Please note that claim 46 is included in this statement because "biological sample" does not exclude "in vivo" treatments in the animal or human body.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 The present application is directed to peptide-based spiroisoxazolinoproline derivatives which are NS3-NS4A serine protease inhibitors suitable for the treatment of infections with the hepatitis C virus.

2 Claims 41-46 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

3 Reference is made to the following documents:

D1: DIXON S. M. ET AL: "A Spiroisoxalinoproline-Based Amino Acid Scaffold..." J. COMB. CHEM., vol. 9, 15 November 2006, pages 143-157
D2: WO 2007/016589 A (VERTEX PHARMA) 8 February 2007
D3: WO 2007/025307 A (VERTEX PHARMA) 1 March 2007
D4: WHITE P W ET AL: "Blunting the Swiss army knife of hepatitis C virus: inhibitors of NS3/4A protease" PROGRESS IN MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 44, 1 January 2006, pages 65-107

Document D3 is mentioned exclusively under item VI. For completeness, document D4 is cited to give an overview of NS3/4A protease inhibitors with peptide-based bicyclic proline structures known before 2006.

4 The compounds of D1 mentioned in the International Search Report are novelty-destroying for the presently claimed compounds. However, D1 is silent on any pharmacological activity these compounds may have.

A part of the presently claimed compounds is encompassed by the scope of formula (I) given in claims 1 or 2 in D2. However, no specific compounds having a spiroisoxazolinoproline moiety are revealed therein rendering the presently claimed subject-matter a novel selection of the content of D2. Likewise, D4 does not comprise spiroisoxazolinoproline compounds.

Therefore, the present compound claims 1-36 are not novel vis-à-vis D1 whereas further claims 37-46 are novel and thus fulfil the requirements of Art. 33(2) PCT.

5 Document D2 reveals compounds of Formula I which are peptide-based bicyclic proline derivatives which are NS3-NS4A serine protease inhibitors suitable for the treatment of infections with the hepatitis C virus. In the absence of any further or advantageous effect it appears that the presently claimed compounds solve the problem of providing alternative NS3-NS4A serine protease inhibitors for the treatment of infections with the hepatitis C virus.

5.1 However, the selection of the present compounds in view of the known

peptide-based bicyclic proline compounds of D2 having the same activity is obvious since said solution is already disclosed in D2 wherein the spiroisoxazolinoproline moiety is mentioned in e.g. claim 2 therein. The mere choice of specific compounds within a group of compounds known for the same pharmacological activity cannot be considered inventive.

Therefore, the problem to be solved may actually be reformulated as the provision of further compounds with unexpected properties, e.g. a better inhibition activity over the closest prior art. The present description does not mention any suitable comparative tests so that it is at present not apparent whether the problem has been solved or not. Thus, the present claims are not inventive.

5.2 Furthermore, the Applicant is entitled to claim all obvious modifications of what was described (Guidelines C-III, 6.2). Open-ended terms like "(hetero)(cyclo)aliphatic", "alkyl", "(halo)alkoxy", "aryl", "heteroaryl" as well as non-limiting terms like "(optionally) substituted", not being followed by a list of specific substituents, as used throughout the claims of the present application are, however, speculative in the sense of Article 33(3) PCT: They include a great variety of structural possibilities not yet explored by the applicant, the effect of which cannot be foreseen having regard to the problem underlying the present invention. Non-limiting terms as cited above include

- chemical groups which are structurally so remote from those of the examples that the activity of molecules comprising them cannot be predicted within the limits of qualitative structure-activity-relationship considerations
- mutagenic and/or toxic groups
- known pharmacophoric groups with the same or a completely different activity which leads to hybrid molecules or bio-conjugates the actual biological activities of which are unpredictable,

i.e. it cannot be foreseen, whether those molecules have to be considered obvious modifications of prepared and tested examples or provide a solution to the problem at all.

5.3 Therefore, the present compound claims 1-36 and further claims 37-46 do not fulfil the requirements of Art. 33(3) PCT.

6 The subject-matter of the present claims 1-40 and 43-46 is industrially applicable and thus fulfils the requirements of Article 33(4) PCT.

Claims 41 and 42 cannot be considered as industrially applicable as the modulation of a protease can not be considered in itself as a therapeutic application. The discovery, that a substance modulates the activity of a protease, even if representing an important piece of scientific knowledge, still needs to find a practical application in the form of a defined, real treatment of any pathological condition in order to make a technical contribution to the art (see also item VIII (1)).

Re Item VI
Certain documents cited

The International Search Report mentions P-document D3 which does not form part of the state of the art according to Rule 64.1(b) PCT. For the purposes of this communication the priorities of the present application and the above prior art have not been checked and it has been assumed that they are valid. In case the application will be further processed in the European Phase, the Applicant is surely aware that the presently claimed subject-matter is encompassed by the content of D3.

Re Item VII
Certain defects in the international application

The requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT are not met since the most relevant background art D1-D3 has not been identified in the description.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

1 Claims 32 and 34-36 are encompassed by the scope of present claim 1. They must therefore be considered to be dependent claims. Any dependent claim must include a reference to the claim upon which it is dependent in order to fulfill the requirements of Rule 6.4 (a) PCT.

2 The inconsistency between the claims and the description already mentioned under item I leads to doubt concerning the matter for which protection is sought, thereby rendering the claims unclear, Article 6 PCT.

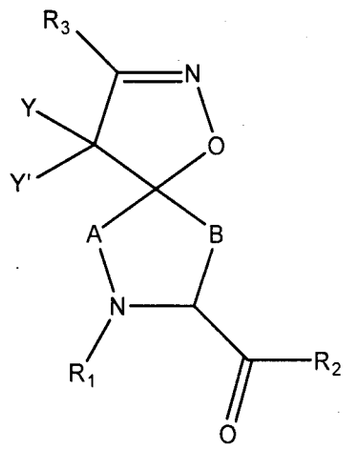
3 Claim 36 contains a reference to the examples of the description. According to Rule 6.2(a) PCT, claims should not contain such references except where absolutely necessary, which is not the case here.

4 The vague and imprecise statement in the description on page 613, last paragraph, implies that the subject-matter for which protection is sought may be different to that defined by the claims, thereby resulting in lack of clarity (Article 6 PCT) when used to interpret them. The same must be stated for the incorporation by reference of various documents throughout the application.

INHIBIDORES DE SERINA PROTEASAS PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES POR HCV

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I):



(I)

o a una sus sales farmacéuticamente aceptables. Estos compuestos inhiben serina proteasa, particularmente la proteasa NS3-NS4A del virus de la hepatitis C.

INHIBIDORES DE SERINA PROTEASAS PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES POR HCV

[001] Esta invención reclama prioridad de la solicitud de patente Norteamericana Nro. 11/711.845 presentada el 27 de febrero de 2007, la cual es incorporada aquí en su totalidad a título de referencia.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

[002] La presente invención se refiere a compuestos que inhiben la actividad de serina proteasa, en particular la actividad de la proteasa NS3-NS4A de virus de hepatitis C. Como tal, actúan al interferir en el ciclo de vida del virus de hepatitis C y también son útiles como agentes antivirales. La invención también se refiere a composiciones que comprenden estos compuestos, sea para uso ex vivo o para la administración a un paciente que padece de infección por HCV. La invención también se refiere a métodos para tratar una infección por HCV en un paciente al administrar una composición que comprende un compuesto de la presente invención.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[003] La infección por virus de hepatitis C ("HCV") es un problema médico humano acuciante. El HCV se reconoce como

27

agente causal para la mayoría de los casos de hepatitis no-A, no-B, con una seroprevalencia humana estimada global del 3% [A. Alberti et al., "Natural History of Hepatitis C", J. Hepatology, 31 (Suppl. 1), pp. 17-24 (1999)]. Casi cuatro millones de personas pueden estar infectadas tan solo en los Estados Unidos [M.J. Alter et al., "The Epidemiology of Viral Hepatitis in the United States, Gastroenterol. Clin. North Am., 23, pp. 437-455 (1994); M. J. Alter "Hepatitis C Virus Infection in the United States", J. Hepatology, 31 (Suppl. 1), pp. 88-91 (1999)].

[004] Ante la primera exposición a HCV solo aproximadamente el 20% de las personas infectadas desarrollan hepatitis clínica aguda, mientras que otras parecen resolver la infección espontáneamente. En el 70% de los casos, sin embargo, el virus establece una infección crónica que persiste durante décadas [S. Iwarson, "The Natural Course of Chronic Hepatitis", FEMS Microbiology Reviews, 14, pp. 201-204 (1994); D. Lavanchy, "Global Surveillance and Control of Hepatitis C", J. Viral Hepatitis, 6, pp. 35-47 (1999)]. Generalmente, esto causa una inflamación hepática recurrente y de empeoramiento progresivo, que a menudo conduce a estados patológicos más severos tales como cirrosis y carcinoma hepatocelular [M.C. Kew, "Hepatitis C and Hepatocellular Carcinoma", FEMS Microbiology Reviews,

[007] La serina proteasa NS3 de HCV y su cofactor asociado, NS4A, contribuyen a procesar todas las enzimas virales, y en consecuencia se considera esencial para la replicación viral. Este procesamiento parece ser análogo al realizado por la aspartiloproteasa del virus de la inmunodeficiencia humana, que también interviene en el procesamiento de las enzimas virales. Los inhibidores de proteasa de HIV, que inhiben el procesamiento de la proteína viral, son poderosos agentes antivirales en humanos, lo cual indica que la interrupción de este estadio del ciclo de vida viral da por resultado agentes terapéuticamente activos. En consecuencia, la serina proteasa NS3 de HCV también es un blanco atractivo para el descubrimiento de fármacos.

[008] En la actualidad, no hay agentes o tratamientos satisfactorios anti-HCV. Hasta recientemente, la única terapéutica establecida para la enfermedad por HCV era el tratamiento con interferón. Sin embargo, los interferones tiene significativos efectos secundarios [M. A. Walker et al., "Hepatitis C Virus C: An Overview of Current Approaches and Progress", DDT, 4, pp. 518-29 (1999); D. Moradpour et al., "Current and Evolving Therapies for Hepatitis C", Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 11, pp. 1199-1202 (1999); H. L. A. Janssen et al. "Suicide Associated with Alpha-Interferon

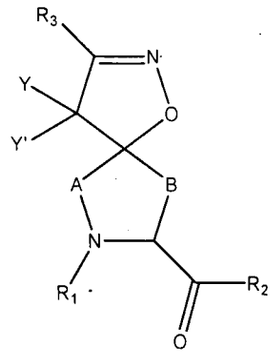
Therapy for Chronic Viral Hepatitis", J. Hepatol., 21, pp. 241-243 (1994); P.F. Renault et al., "Side Effects of Alpha Interferon", Seminars in Liver Disease, 9, pp. 273-277. (1989)] y solo inducen remisiones a largo plazo en una fracción (~ 25%) de los casos [O. Weiland, "Interferon Therapy in Chronic Hepatits C Virus Infection", FEMS Microbiol. Rev., 14, pp. 279-288 (1994)]. Las recientes introducciones de las formas pegiladas de interferón (PEG-INTRON® y PEGASYS®) y la terapéutica combinada de ribavirina e interferón pegilado (REBETROL®) dieron por resultado solo modestos mejoramientos de las tasas de remisiones y solo reducciones parciales de los efectos secundarios. Además, los prospectos para las vacunas anti-HCV efectivas aún son inciertos.

[009] En consecuencia, se mantiene la necesidad de terapéuticas anti-HCV más efectivas. Dichos inhibidores tendrían potencial como inhibidores de proteasas, en particular como inhibidores de serina proteasas, y más en particular, como inhibidores de proteasa NS3 de HCV. Específicamente, dichos compuestos pueden ser útiles como agentes antivirales, en particular como agentes anti-HCV.

SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

[010] La presente invención se refiere a compuestos de la

fórmula (I)



(I)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

cada A es $-(CX_1X_2)_a-$.

cada B es $-(CX_1X_2)_b-$.

cada X_1 es, de modo independiente, hidrógeno, halo, amino, sulfanilo, alifático opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido u $-O-X_{1A}$;

cada X_2 es, de modo independiente, hidrógeno, halo, amino, sulfanilo, alifático opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido; u $-O-X_{1B}$;

X_{1A} y X_{1B} son cada uno independientemente un alifático opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido; o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

o, X_1 y X_2 forman juntos un grupo oxo;

cada R_1 es $-Z^AR_4$, en donde cada Z^A es, de modo independiente, un enlace o un alifático opcionalmente sustituido, en donde hasta tres unidades de carbono de Z^A están opcional e independiente reemplazadas por $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(O)NR^A-$, $-C(O)NR^ANR^A-$, $-C(O)O-$, $-NR^AC(O)O-$, $-O-$, $-NR^AC(O)NR^A-$, $-NR^ANR^A-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^A-$, $-SO_2NR^A-$, o $-NR^ASO_2NR^A-$, siempre que $-NR^ANR^A-$, $-NR^AC(O)NR^A-$, o $-NR^ASO_2NR^A-$ no esté ligado directamente al átomo del anillo de nitrógeno de la fórmula (I);

cada R_4 es, de modo independiente, R^A, halo, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$ u $-OCF_3$;

cada R^A es, de modo independiente, hidrógeno, un alifático opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R_2 es $-Z^BR_5$, en donde cada Z^B es, de modo independiente, un enlace o un alifático opcionalmente sustituido en donde hasta tres unidades de carbono de Z^B están opcional e independiente reemplazadas por $-C(O)-$, $-CS-$, $-C(O)NR^B-$, $-C(O)NR^BNR^B-$, $-C(O)O-$, $-NR^BC(O)O-$, $-NR^BC(O)NR^B-$, $-NR^BNR^B-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^B-$, $-SO_2NR^B-$, o $-NR^BSO_2NR^B-$, siempre que SO, SO_2, o $-SO_2NR^B-$ no esté directamente ligado al carbonilo de fórmula (I);

cada R_5 es, de modo independiente, R^B, halo, -OH, -CN, -NO_2, -NH_2 , alcoxi, o haloalcoxi.

Cada R^B es, de modo independiente, hidrógeno, un alifático opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido; o

R_1 y R_2, junto con los átomos a los cuales están fijados, forman un anillo heterocicloalifático opcionalmente sustituido;

cada R_3 es un alifático opcionalmente sustituido, amino, sulfonilo, sulfanilo, sulfinilo, sulfonamida, sulfamida, sulfo, -O-R_{3A}, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R_{3A} es un alifático independiente y opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada Y e Y' es, de modo independiente, -Z^DR_7, en donde cada Z^D es, de modo independiente, un enlace o una cadena alifática C_{1-6} lineal o ramificada opcionalmente sustituida en

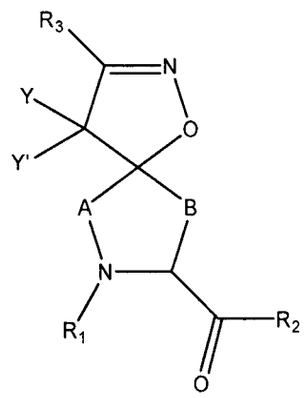
donde hasta dos unidades de carbón de Z^D están opcional e independiente reemplazadas por $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(O)NR^D-$, $-C(O)NR^DNR^D-$, $-C(O)O-$, $-NR^DC(O)O-$, $-O-$, $-NR^DC(O)NR^D-$, $-NR^DNR^D-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^D-$, $-SO_2NR^D-$, $-NR^DSO_2-$ o $-NR^DSO_2NR^D-$, o Y e Y' forman en conjunto =O o =S;

cada R_7 es, de modo independiente, R^D, halo, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$ u $-OCF_3$;

cada R^D es, de modo independiente, hidrógeno o arilo opcionalmente sustituido; y

cada a y b es independientemente 0, 1, 2 ó 3; con la condición de que **a** y **b** sea 2 ó 3.

[011] La invención asimismo se refiere a compuestos de la fórmula (I) como se indica más abajo.



(I)

En esta fórmula,

cada A es $-CH_2-$;

cada B es $-CH_2-$;

cada R_1 es $-Z^AR_4$, en donde cada Z^A es $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(O)NR^A-$, $-C(O)NR^ANR^A-$, $-C(O)O-$, $-NR^AC(O)O-$, $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^A-$, o $-SO_2NR^A-$;

cada R_4 es independientemente R^A, halo, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, alcoxi, o haloalcoxi;

cada R^A es independientemente hidrógeno, un alifático opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R_2 es $-Z^BR_5$, en donde cada Z^B es independientemente un enlace o un alifático opcionalmente sustituido en donde hasta cuatro unidades de carbono de Z^B son opcional e independientemente reemplazados por $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(O)NR^B-$, $-C(O)NR^BNR^B-$, $-C(O)O-$, $-C(O)C(O)-NR^B-$, $-NR^BC(O)O-$, $-NR^BC(O)NR^B-$, $-NR^BNR^B-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^B-$, $-SO_2NR^B-$ o $-NR^BSO_2NR^B-$, siempre que $-SO-$, $-SO_2-$, o $-SO_2NR^B-$ no está directamente ligado al carbonilo en la fórmula (I);

cada R_5 es independientemente R^B, halo, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, alcoxi, o haloalcoxi;

cada R^B es independientemente hidrógeno, un alifático opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente

sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

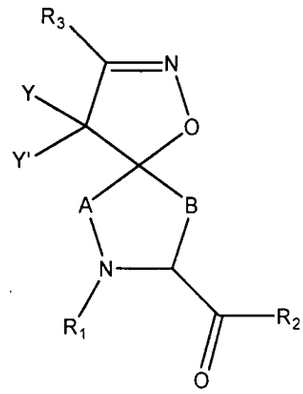
o, R_1 y R_2, junto con los átomos a los cuales están fijados, forman un anillo heterocicloalifático opcionalmente sustituido;

cada R_3 es un alifático opcionalmente sustituido, amino, sulfonilo, sulfanilo, sulfinilo, sulfonamida, sulfamida, sulfo, $-O-R_{3A}$, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R_{3A} es independientemente un alifático opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido; y

cada uno de Y e Y' es H.

[012] Además, la invención asimismo provee compuestos de la fórmula (I)



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos. En la fórmula (I),

cada A es $-CH_2-$;

cada B es $-CH_2-$;

cada R_1 es $-Z^AR_4$, en donde Z^A es $-C(O)-$ y R_4 es un alquilo sustituido;

cada R_2 es $-Z^BR_5$, en donde cada Z^B es independientemente un enlace o un alifático opcionalmente sustituido en donde hasta cuatro unidades de carbono de Z^B son opcional e independientemente reemplazados por $-C(O)-$, $-C(O)NR^B-$, $-C(O)C(O)-NR^B-$, o $-NR^B-$;

cada R_5 es independientemente R^B, halo, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, alcoxi, o haloalcoxi;

cada R^B es independientemente hidrógeno, un alifático opcionalmente sustituido, o un cicloalifático opcionalmente sustituido; o

R_1 y R_2, junto con los átomos a los cuales están ligados, forman un anillo heterocicloalifático opcionalmente sustituido; cada R_3 es un amino opcionalmente sustituido, -O-R_{3A}, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido; cada R_{3A} es independientemente un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido; y cada de Y e Y' es H.

En algunos aspectos, la invención caracteriza los números de compuesto 595 a 1044 descritos más abajo en la Tabla 1.

[013] En algunos aspectos, la invención describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos en una cantidad efectiva para inhibir una serina proteasa; y un portador aceptable, adyuvante o vehículo. La composición puede incluir un agente adicional seleccionado de un agente inmunomodulador; un agente antiviral; un segundo inhibidor de proteasa HCV; un inhibidor de otro agente en el ciclo de vida de HCV; y un inhibidor P-450 de citocromo; o combinaciones de ellos. El agente inmunomodulador es α-, β- o γ-interferón o timosina; dicho agente antiviral es ribavirina, amantadina o telbivudina; o dicho inhibidor de otro objetivo en el ciclo de vida de HCV es un inhibidor de HCV helicasa, polimerasa o

metaloproteasa. El inhibidor citocromo P-450 podría ser ritonavir.

[014] En otros aspectos, un método de inhibir la actividad de una serina proteasa comprende la etapa de contactar dicha serina proteasa con un compuesto de fórmula (I). La serina proteasa podría ser una proteasa HCV NS3. Los métodos incluyen asimismo el tratamiento de una infección por HCV en un paciente por medio de la administración de un compuesto de fórmula (I). El método podría asimismo incluir administrar a dicho paciente un agente adicional seleccionado de un agente inmunomodulador; un agente antiviral; un segundo inhibidor de HCV proteasa; un inhibidor de otro objetivo en el ciclo de vida de HCV; o combinaciones de ellos; en donde dicho agente adicional es administrado a dicho paciente en la misma forma de dosis como el inhibidor de serina proteasa o como una forma de dosis separada. El agente inmunomodulador es α-, β- o γ-interferón o timosina; dicho agente antiviral es ribavarina o amantadina; o dicho inhibidor de otro objetivo en el ciclo de vida de HCV es un inhibidor de HCV helicasa, polimerasa o metaloproteasa.

[015] En aún otros aspectos, un método para eliminar o reducir la contaminación por HCV de una muestra biológica, o médica o de equipos de laboratorio incluye la etapa de contactar dicha

muestra biológica o médica o de equipos de laboratorio con un compuesto de la fórmula (I). La muestra o el equipo se puede seleccionar de sangre, otros fluidos corporales, tejido biológico, instrumentos quirúrgicos, atuendos quirúrgicos, instrumentos de laboratorio, atuendos de laboratorio, un aparato para colectar sangre u otros fluidos corporales, o material de almacenamiento de sangre u otros fluidos corporales.

[016] Los compuestos de la invención, como están descriptos aquí, exhiben asimismo ventajosas propiedades PK y/o una potencia incrementada.

[0017] La invención también se refiere a composiciones que comprenden los compuestos anteriores y su uso; métodos de preparación de compuestos de la fórmula (I) y métodos de ensayo de compuestos para la actividad de la serina proteasa. Estas composiciones se pueden usar para pretratar dispositivos que se deben insertar en un paciente, para tratar muestras biológicas y para administración directa a un paciente. En cada caso, la composición se utilizará para reducir el riesgo o la gravedad de la infección por HCV.

DEFINICIONES

[0018] A los fines de la presente invención, los elementos

químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75.ª Ed. Adicionalmente, los principios generales de química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 y "March's Advanced Organic Chemistry", 5.ª Ed., Ed.: Smith, M.B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001, cuyos contenidos completos se incorporan en la presente por referencia.

[0019] Tal como se describe en la presente, los compuestos de la invención se pueden sustituir opcionalmente con uno o varios sustituyentes, de modo que se ilustran en general con anterioridad o como se ejemplifican por medio de clases, subclases y especies especiales de la invención.

[0020] Tal como se usa en la presente, el término "alifático" comprende los términos alquilo, alquenilo, alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se representa más abajo.

[0021] Tal como se usa en la presente, un grupo "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado alifático saturado que contiene 1-12 (por ejemplo, 1-10, 1-8, 1-6, ó 1-4) átomos de carbono. Un grupo alquilo puede ser lineal o ramificado. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-

butilo, ter-butilo, n-pentilo, n-heptilo o 2-etilhexilo. Un grupo alquilo puede estar sustituido (es decir, opcionalmente sustituido) con uno o varios sustituyentes tales como halo, fosfo, cicloalifático [por ejemplo, cicloalquilo o cicloalquenilo], heterocicloalifático [por ejemplo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo], arilo, heteroarilo, alcoxi, aroílo, heteroaroílo, acilo [por ejemplo, (alifático)carbonilo, (cicloalifático)carbonilo o (heterocicloalifático)carbonilo], nitro, ciano, amido [por ejemplo, (cicloalquilalquil)carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (heterocicloalquilalquil)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino alquilaminocarbonilo, cicloalquilaminocarbonilo, heterocicloalquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo o heteroarilaminocarbonilo], amino [por ejemplo, alifático-amino, cicloalifático-amino o heterocicloalifático-amino], sulfonilo [por ejemplo, alifático-SO_2-], sulfinilo, sulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoílo, sulfamida, oxo, carboxi, carbamoílo, cicloalifático-oxi, heterocicloalifático-oxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, heteroarilalcoxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi o hidroxi. Sin limitación, algunos ejemplos de alquilos sustituidos incluyen

carboxialquilo (tales como HOOC-alquilo, alcoxicarbonilalquilo y alquilcarboniloxialquilo), cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, acilalquilo, aralquilo, (alcoxiaril)alquilo, (sulfonilamino)alquilo (tales como (alquil-SO_2-amino)alquilo), aminoalquilo, amidoalquilo, (cicloalifático)alquilo o haloalquilo.

[0022] Tal como se usa en la presente, un grupo "alquenilo" se refiere a un grupo carbonado alifático que contiene 2-12 (por ejemplo, 2-8, 2-6 ó 2-4) átomos de carbono y al menos un enlace doble. Como un grupo alquilo, un grupo alquenilo puede ser lineal o ramificado. Ejemplos de un grupo alquenilo incluyen, pero sin limitación, alilo, isoprenilo, 2-butenilo y 2-hexenilo. Un grupo alquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes tales como halo, fosfo, cicloalifático [por ejemplo, cicloalquilo o cicloalquenilo], heterocicloalifático [por ejemplo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo], arilo, heteroarilo, alcoxi, aroílo, heteroaroílo, acilo [por ejemplo, (alifático)carbonilo, (cicloalifático)carbonilo o (heterocicloalifático)carbonilo], nitro, ciano, amido [por ejemplo, (cicloalquilalquil)carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (heterocicloalquilalquil)carbonilamino,

heteroarilcarbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino alquilaminocarbonilo, cicloalquilaminocarbonilo, heterocicloalquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo o heteroarilaminocarbonilo], amino [por ejemplo, alifático-amino, cicloalifático-amino, heterocicloalifático-amino o alifáticosulfonilamino], sulfonilo [por ejemplo, alquil-SO_2-, cicloalifático-SO_2- o aril-SO_2-], sulfinilo, sulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoílo, sulfamida, oxo, carboxi, carbamoílo, cicloalifático-oxi, heterocicloalifático-oxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, heteroaralcoxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi o hidroxi. Sin limitación, algunos ejemplos de alquenilos sustituidos incluyen cianoalquenilo, alcoxialquenilo, acilalquenilo, hidroxialquenilo, aralquenilo, (alcoxiaril)alquenilo, (sulfonilamino)alquenilo (tales como (alquil-SO_2-amino)alquenilo), aminoalquenilo, amidoalquenilo, (cicloalifático)alquenilo o haloalquenilo.

[0023] Tal como se usa en la presente, un grupo "alquinilo" se refiere a un grupo carbonado alifático que contiene 2-12 (por ejemplo, 2-8, 2-6 ó 2-4) átomos de carbono y tiene al menos un enlace triple. Un grupo alquinilo puede ser lineal o ramificado. Ejemplos de un grupo alquinilo incluyen, pero sin limitación, propargilo y butinilo. Un grupo alquinilo puede

estar opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes tales como aroílo, heteroaroílo, alcoxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, nitro, carboxi, ciano, halo, hidroxi, sulfo, mercapto, sulfanilo [por ejemplo, alifático-sulfanilo o cicloalifático-sulfanilo], sulfinilo [por ejemplo, alifático-sulfinilo o cicloalifático-sulfinilo], sulfonilo [por ejemplo, alifático-SO_2-, alifático-amino-SO_2- o cicloalifático-SO_2-], amido [por ejemplo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, cicloalquilaminocarbonilo, heterocicloalquilaminocarbonilo, cicloalquilcarbonilamino, arilaminocarbonilo, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (cicloalquilalquil)carbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino o heteroarilaminocarbonilo], urea, tiourea, sulfamoílo, sulfamida, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, cicloalifático, heterocicloalifático, arilo, heteroarilo, acilo [por ejemplo, (cicloalifático)carbonilo o (heterocicloalifático)carbonilo], amino [por ejemplo, alifático-amino], sulfoxi, oxo, carboxi, carbamoílo, (cicloalifático)oxi, (heterocicloalifático)oxi o (heteroaril)alcoxi.

[0024] Tal como se usa en la presente, un grupo "amido"

comprende tanto "aminocarbonilo" como "carbonilamino". Estos términos cuando se usan solos o en conexión con otro grupo se refieren a un grupo amido tales como $-N(R^X)-C(O)-R^Y$ o $-C(O)-N(R^X)_2$, cuando se usan de forma terminal y $-C(O)-N(R^X)-$ o $-N(R^X)-C(O)-$ cuando se usan internamente, en donde R^X y R^Y se definen más abajo. Ejemplos de grupos amido incluyen alquilamido (tales como alquilcarbonilamino o alquilaminocarbonilo), (heterocicloalifático)amido, (heteroaralquil)amido, (heteroaril)amido, (heterocicloalquil)alquilamido, arilamido, aralquilamido, (cicloalquil)alquilamido o cicloalquilamido.

[0025] Tal como se usa en la presente, un grupo "amino" se refiere a $-NR^XR^Y$ en donde cada uno de R^X y R^Y es, de modo independiente, hidrógeno, alifático, cicloalifático, (cicloalifático)alifático, arilo, aralifático, heterocicloalifático, (heterocicloalifático)alifático, heteroarilo, carboxi, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo, (alifático)carbonilo, (cicloalifático)carbonilo, ((cicloalifático)alifático)carbonilo, arilcarbonilo, (aralifático)carbonilo, (heterocicloalifático)carbonilo, ((heterocicloalifático)alifático)carbonilo, (heteroaril)carbonilo o (heteroaralifático)carbonilo, cada uno de los cuales está definido en la presente y está

14, pp. 211-220 (1994); I. Saito et. al., "Hepatits C Virus Infection is Associated with the Development of Hepatocellular Carcinoma", Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, pp. 6547-6549 (1990)]. Lamentablemente, no hay tratamientos de amplia efectividad contra la progresión debilitante de HCV crónico.

[005] El genoma de HCV codifica una poliproteína de 3010-3033 aminoácidos [Q.L. Choo, et. al., "Genetic Organization and Diversity of the Hepatitis C Virus". Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88, pp. 2451-2455 (1991); N. Kato et al., "Molecular Cloning of the Human Hepatitis C Virus Genome From Japanese Patients with Non-A, Non-B Hepatitis", Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, pp. 9524-9528 (1990); A. Takamizawa et. al., "Estructura and Organization of the Hepatitis C Virus Genome Isolated From Human Carriers", J. Virol., 65, pp. 1105-1113 (1991)]. Se supone que las proteínas no estructurales (NS) de HCV proporcionan la maquinaria catalítica esencial para la replicación viral. Las proteínas NS derivan de la escisión proteolítica de la poliproteína [R. Bartenschlager et. al., "Nonstructural Protein 3 of the Hepatitis C Virus Encodes a Serine-Type Proteinase Required for Cleavage at the NS3/4 and NS4/5 Junctions", J. Virol., 67, pp. 3835-3844 (1993); A. Grakoui et. al., "Characterization of the Hepatitis C Virus-Encoded Serine Proteinase: Determination of Proteinase-

Dependent Polyprotein Cleavage Sites", J. Virol., 67, pp. 2832-2843 (1993); A. Grakoui et. al., "Expression and Identification of Hepatitis C Virus Polyprotein Cleavage Products", J. Virol., 67, pp. 1385-1395 (1993); L. Tomei et. al., "NS3 is a serine protease required for processing of Hepatitis C Virus polyprotein", J. Virol., 67, pp. 4017-4026 (1993)].

[006] La proteína NS 3 (NS3) de HCV posee actividad de serina proteasa que contribuye a procesar la mayoría de las enzimas virales, y en consecuencia se considera esencial para la replicación y la infectividad viral. Es sabido que las mutaciones de la proteasa NS3 del virus de la fiebre amarilla disminuye la infectividad viral [Chambers, T.J. et. al., "Evidence that the N-terminal Domain of Nonstructural Protein NS3 From Yellow Fever Virus is a Serine Protease Responsible for Site-Specific Cleavages in the Viral Polyprotein", Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, pp. 8898-8902 (1990)]. Se demostró que los primeros 181 aminoácidos de NS3 (residuos 1027-1207 de la poliproteína viral) contienen el dominio de serina proteasa de NS3 que procesa los cuatro sitios corriente debajo de la poliproteína de HCV [C. Lin et al., "Hepatitis C Virus NS3 Serine Proteinase: Trans-Cleavage Requirements and Processing Kinetics", J. Virol., 68, pp. 8147-8157 (1994)].

opcionalmente sustituido. Ejemplos de grupos amino incluyen alquilamino, dialquilamino o arilamino. Cuando el término "amino" no es el grupo terminal (por ejemplo, alquilcarbonilamino), está representado por $-NR^X-$. R^X tiene el mismo significado que el definido con anterioridad.

[0026] Tal como se usa en la presente, un grupo "arilo" usado solo o como parte de un resto más grande que en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo" se refiere a sistemas de anillos monocíclicos (por ejemplo, fenilo); bicíclicos (por ejemplo, indenilo, naftalenilo, tetrahidronaftilo, tetrahidroindenilo); y tricíclicos (por ejemplo, fluorenilo, tetrahidrofluorenilo o tetrahidroantracenilo, antracenilo), en donde el sistema de anillos monocíclicos es aromático o al menos uno de los anillos en un sistema de anillos bicíclicos o tricíclicos es aromático. Los grupos bicíclicos y tricíclicos incluyen anillos carbocíclicos benzofusionados de 2-3 miembros. Por ejemplo, un grupo benzofusionado incluye fenilo fusionado con dos o más restos carbocíclicos C_{4-8}. Un arilo está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes que incluyen alifático (por ejemplo, alquilo, alquenilo o alquinilo); cicloalifático; (cicloalifático)alifático; heterocicloalifático; (heterocicloalifático)alifático; arilo; heteroarilo; alcoxi; (cicloalifático)oxi;

(heterocicloalifático)oxi; ariloxi; heteroariloxi; (aralifático)oxi; (heteroaralifático)oxi; aroílo; heteroaroílo; amino; oxo (en un anillo carbocíclico no aromático de un arilo benzofusionado bicíclico o tricíclico); nitro; carboxi; amido; acilo (por ejemplo, (alifático)carbonilo; (cicloalifático)carbonilo; ((cicloalifático)alifático)carbonilo; (aralifático)carbonilo; (heterocicloalifático)carbonilo; ((heterocicloalifático)alifático)carbonilo; o (heteroaralifático)carbonilo); sulfonilo (por ejemplo, alifático-SO_2- o amino-SO_2-); sulfinilo (por ejemplo, alifático-S(O)- o cicloalifático-S(O)-); sulfanilo (por ejemplo, alifático-S-); ciano; halo; hidroxi; mercapto; sulfoxi; urea; tiourea; sulfamoílo; sulfamida; o carbamoílo. De modo alternativo, un arilo puede no estar sustituido.

[0027] Los ejemplos no limitativos de arilos sustituidos incluyen haloarilo (por ejemplo, mono-, di (tales como *p,m*-dihaloarilo) y (tri-(tal como halo)arilo]; (carboxi)arilo [por ejemplo, (alcoxicarbonil)arilo, ((aralquil)carboniloxi)arilo y (alcoxicarbonil)arilo]; (amido)arilo [por ejemplo, (aminocarbonil)arilo, (((alquilamino)alquil)aminocarbonil)arilo, (alquilcarbonil)aminoarilo, (arilaminocarbonil)arilo y

(((heteroaril)amino)carbonil)arilo]; aminoarilo [por ejemplo, ((alquilsulfonil)amino)arilo o ((dialquil)amino)arilo]; (cianoalquil)arilo; (alcoxi)arilo; (sulfamoil)arilo [por ejemplo, (aminosulfonil)arilo]; (alquilsulfonil)arilo; (ciano)arilo; (hidroxialquil)arilo; ((alcoxi)alquil)arilo; (hidroxi)arilo, ((carboxi)alquil)arilo; (((dialquil)amino)alquil)arilo; (nitroalquil)arilo; (((alquilsulfonil)amino)alquil)arilo; ((heterocicloalifático)carbonil)arilo; ((alquilsulfonil)alquil)arilo; (cianoalquil)arilo; (hidroxialquil)arilo; (alquilcarbonil)arilo; alquilarilo; (trihaloalquil)arilo; *p*-amino-*m*-alcoxicarbonilarilo; *p*-amino-*m*-cianoarilo; *p*-halo-*m*-aminoarilo; o (*m*-(heterocicloalifático)-*o*-(alquil))arilo.

[0028] Tal como se usa en la presente, un grupo "aralifático" tales como un grupo "aralquilo" se refiere a un grupo alifático (por ejemplo, un grupo alquilo (C_{1-4})) que está sustituido con un grupo arilo. "Alifático", "alquilo" y "arilo" se definen en la presente. Un ejemplo de un aralifático tal como un grupo aralquilo grupo es bencilo.

[0029] Tal como se usa en la presente, un grupo "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo alquilo (C_{1-4})) que está sustituido con un grupo arilo. Tanto "alquilo"

como "arilo" fueron definidos más arriba. Un ejemplo de un grupo aralquilo es bencilo. Un aralquilo está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes tales como alifático [por ejemplo, alquilo, alquenilo o alquinilo, incluyendo carboxialquilo, hidroxialquilo o haloalquilo tales como trifluorometilo], cicloalifático [por ejemplo, cicloalquilo o cicloalquenilo], (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquil)alquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, heteroaralquiloxi, aroílo, heteroaroílo, nitro, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, amido [por ejemplo, aminocarbonilo, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, (cicloalquilalquil)carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (heterocicloalquilalquil)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino o heteroaralquilcarbonilamino], ciano, halo, hidroxi, acilo, mercapto, alquilsulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoílo, sulfamida, oxo o carbamoílo.

[0030] Tal como se usa en la presente, un "sistema de anillos bicíclicos" incluye estructuras de 8-12 (por ejemplo, 9, 10 u 11) miembros que forman dos anillos, en donde los dos anillos tienen al menos un átomo en común (por ejemplo, 1 átomo o 2

átomos en común). Los sistemas de anillos bicíclicos incluyen bicicloalifáticos (por ejemplo, bicicloalquilo o bicicloalquenilo), bicicloheteroalifáticos, arilos bicíclicos y heteroarilos bicíclicos.

[0031] Tal como se usa en la presente, un grupo "cicloalifático" comprende un grupo "cicloalquilo" y un grupo "cicloalquenilo", cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se representa más abajo.

[0032] Tal como se usa en la presente, un grupo "cicloalquilo" se refiere a anillo carbocíclico mono- o bicíclico saturado (fusionado o en puente) de 3-12 (por ejemplo, 5-12) átomos de carbono. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, norbornilo, cubilo, octahidro-indenilo, decahidro-naftilo, espiro[5,5]undecanilo, espiro{2,5] octanilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.3.1]nonilo, biciclo[3.3.2.]decilo, biciclo[2.2.2]octilo, adamantilo, o ((aminocarbonil)cicloalquil)cicloalquilo.

[0033] Un grupo "cicloalquenilo", tal como se usa en la presente, se refiere a un anillo mono- o bicíclico carbocíclico no aromático de 3-12 (por ejemplo, 4 a 8) átomos de carbono con uno o varios enlaces dobles. Ejemplos de grupos

cicloalquenilo incluyen ciclopentenilo, 1,4-ciclohexa-dienilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, hexahidro-indenilo, octahidro-naftilo, ciclohexenilo, ciclopentenilo, espiro[5,5[undec-3-enilo, espiro[2,5]oct-5-enilo, biciclo[2.2.2]octenilo o biciclo[3.3.1]nonenilo.

[0034] Un grupo cicloalquilo o cicloalquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes tales como fósforo, alifático [por ejemplo, alquilo, alquenilo o alquinilo], cicloalifático, (cicloalifático) alifático, heterocicloalifático, (heterocicloalifático) alifático, arilo, heteroarilo, alcoxi, (cicloalifático)oxi, (heterocicloalifático)oxi, ariloxi, heteroariloxi, (aralifático)oxi, (heteroaralifático)oxi, aroílo, heteroaroílo, amino, amido [por ejemplo, (alifático)carbonilamino, (cicloalifático)carbonilamino, ((cicloalifático)alifático)carbonilamino, (aril)carbonilamino, (aralifático)carbonilamino, (heterocicloalifático)carbonilamino, ((heterocicloalifático)alifático)carbonilamino, (heteroaril)carbonilamino o (heteroaralifático)carbonilamino], nitro, carboxi [por ejemplo, HOOC-, alcoxicarbonilo o alquilcarboniloxi], acilo [por ejemplo, (cicloalifático)carbonilo, ((cicloalifático)

alifático)carbonilo, (aralifático)carbonilo, (heterocicloalifático)carbonilo, ((heterocicloalifático)alifático)carbonilo o (heteroaralifático)carbonilo], ciano, halo, hidroxi, mercapto, sulfonilo [por ejemplo, alquil-SO_2- y aril-SO_2-], sulfinilo [por ejemplo, alquil-S(O)-], sulfanilo [por ejemplo, alquil-S-], sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoílo, sulfamida, oxo o carbamoílo.

[0035] Tal como se usa en la presente, el término "heterocicloalifático" comprende un grupo heterocicloalquilo y un grupo heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se representa más abajo.

[0036] Tal como se usa en la presente, un grupo "heterocicloalquilo" se refiere a una estructura de anillo saturado de 3-12 miembros mono- o bicíclico (fusionado o en puente) (por ejemplo, de 5 a 12 miembros mono- o bicíclico), en donde uno o varios de los átomos del anillo es un heteroátomo (por ejemplo, N, O, S o combinaciones de ellos). Ejemplos de un grupo heterocicloalquilo incluyen piperidilo, piperazilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurilo, 1,4-dioxolanilo, 1,4-ditianilo, 1,3-dioxolanilo, oxazolidilo, isoxazolidilo, morfolinilo, tiomorfolilo, octahidrobenzofurilo, octahidrocromenilo,

octahidrotiocromenilo, octahidroindolilo, octahidropirindinilo, decahidroquinolinilo, octahidrobenzo[*b*]tiofeneílo, 2-oxa-biciclo[2.2.2]octilo, 1-aza-biciclo[2.2.2]octilo, 3-aza-biciclo[3.2.1]octilo, 3-oxaespiro[5,5[undec-3-enilo, 6-oxaespiro[2,5]oct-5-enilo, y 2,6-dioxa-triciclo[3.3.1.$0^{3,7}$]nonilo.

[0037] Un grupo "heterocicloalquenilo", tal como se usa en la presente, se refiere a una estructura de anillo mono- o bicíclico (por ejemplo, de 5 a 10 miembros mono- o bicíclico) no aromático con uno o varios enlaces dobles y en donde uno o varios de los átomos del anillo es un heteroátomo (por ejemplo, N, O o S).

[0038] Los heteroalifáticos monocíclicos y bicíclicos se numeran de acuerdo con la nomenclatura química estándar. Un grupo heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes tales como fosforoso, alifático [por ejemplo, alquilo, alquenilo o alquinilo], cicloalifático, (cicloalifático)alifático, heterocicloalifático, (heterocicloalifático)alifático, arilo, heteroarilo, alcoxi, (cicloalifático)oxi, (heterocicloalifático)oxi, ariloxi, heteroariloxi, (aralifático)oxi, (heteroaralifático)oxi, aroílo, heteroaroílo, amino, amido [por ejemplo,

56

(alifático)carbonilamino, (cicloalifático)carbonilamino, ((cicloalifático) alifático)carbonilamino, (aril)carbonilamino, (aralifático)carbonilamino, (heterocicloalifático)carbonilamino, ((heterocicloalifático) alifático)carbonilamino, (heteroaril)carbonilamino o (heteroaralifático)carbonilamino], nitro, carboxi [por ejemplo, HOOC-, alcoxicarbonilo o alquilcarboniloxi], acilo [por ejemplo, (cicloalifático)carbonilo, ((cicloalifático) alifático)carbonilo, (aralifático)carbonilo, (heterocicloalifático)carbonilo, ((heterocicloalifático)alifático)carbonilo o (heteroaralifático)carbonilo], nitro, ciano, halo, hidroxi, mercapto, sulfonilo [por ejemplo, alquilsulfonilo o arilsulfonilo], sulfinilo [por ejemplo, alquilsulfinilo], sulfanilo [por ejemplo, alquilsulfanilo], sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoílo, sulfamida, oxo o carbamoílo.

[0039] Un grupo "heteroarilo", tal como se usa en la presente, se refiere a un sistema de anillos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos que tiene de 4 a 15 átomos de anillo en donde uno o varios de los átomos del anillo es un heteroátomo (por ejemplo, N, O, S o combinaciones de ellos) y en donde el sistema de anillos monocíclicos es aromático o al menos uno de los anillos en los sistemas de anillos bicíclicos o

tricíclicos es aromático. Un grupo heteroarilo incluye un sistema de anillos benzofusionado con 2 a 3 anillos. Por ejemplo, un grupo benzofusionado incluye restos benzofusionados con uno o dos restos heterocicloalifáticos de 4 a 8 miembros (por ejemplo, indolizilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolinilo, benzo[*b*]furilo, benzo[*b*]tiofenilo, quinolinilo o isoquinolinilo). Algunos ejemplos de heteroarilo son azetidinilo, piridilo, 1H-indazolilo, furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofurilo, isoquinolinilo, benztiazolilo, xanteno, tioxanteno, fenotiazina, dihidroindol, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, isoindolina, benzo[1,3]dioxol, benzo[b]furilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, benztiazolilo, purilo, cinolilo, quinolilo, quinazolilo, cinolilo, ftalazilo, quinazolilo, quinoxalilo, isoquinolilo, 4H-quinolizilo, benzo-1,2,5-tiadiazolilo o 1,8-naftiridilo.

[0040] Sin limitación, los heteroarilos monocíclicos incluyen furilo, tiofenilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, oxazolilo, tazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 2H-piranilo, 4-H-piranilo, piridilo, piridazilo, pirimidilo, pirazolilo, pirazilo o 1,3,5-triazilo.

Los heteroarilos monocíclicos se numeran de acuerdo con la nomenclatura química estándar.

[0041] Sin limitación, los heteroarilos bicíclicos incluyen indolizilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolinilo, benzo[*b*]furilo, benzo[*b*]tiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolizilo, isoindolilo, indolilo, benzo[*b*]furilo, bexo[*b*]tiofenilo, indazolilo, bencimidazilo, benztiazolilo, purinilo, 4H-quinolizilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolilo, ftalazilo, quinazolilo, quinoxalilo, 1,8-naftiridilo o pteridilo. Los heteroarilos bicíclicos se numeran de acuerdo con la nomenclatura química estándar.

[0042] Un heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes tales como alifático [por ejemplo, alquilo, alquenilo o alquinilo]; cicloalifático; (cicloalifático)alifático; heterocicloalifático; (heterocicloalifático)alifático; arilo; heteroarilo; alcoxi; (cicloalifático)oxi; (heterocicloalifático)oxi; ariloxi; heteroariloxi; (aralifático)oxi; (heteroaralifático)oxi; aroílo; heteroaroílo; amino; oxo (en un anillo carbocíclico o heterocíclico no aromático de un heteroarilo bicíclico o tricíclico); carboxi; amido; acilo [por ejemplo, alifático-carbonilo; (cicloalifático)carbonilo; ((cicloalifático)alifático)carbonilo; (aralifático)carbonilo;

(heterocicloalifático)carbonilo;
((heterocicloalifático)alifático)carbonilo; o
(heteroaralifático)carbonilo]; sulfonilo [por ejemplo, alifáticosulfonilo o aminosulfonilo]; sulfinilo [por ejemplo, alifáticosulfinilo]; sulfanilo [por ejemplo, alifáticosulfanilo]; nitro; ciano; halo; hidroxi; mercapto; sulfoxi; urea; tiourea; sulfamoílo; sulfamida; o carbamoílo. De modo alternativo, un heteroarilo puede no estar sustituido.

[0043] Los ejemplos no limitativos de heteroarilos sustituidos incluyen (halo)heteroarilo [por ejemplo, mono- y di-(halo)heteroarilo]; (carboxi)heteroarilo [por ejemplo, (alcoxicarbonil)heteroarilo]; cianoheteroarilo; aminoheteroarilo [por ejemplo, ((alquilsulfonil)amino)heteroarilo y ((dialquil)amino)heteroarilo]; (amido)heteroarilo [por ejemplo, aminocarbonilheteroarilo, ((alquilcarbonil)amino)heteroarilo, ((((alquil)amino)alquil)aminocarbonil)heteroarilo, (((heteroaril)amino)carbonil)heteroarilo, ((heterocicloalifático)carbonil)heteroarilo y ((alquilcarbonil)amino)heteroarilo]; (cianoalquil)heteroarilo; (alcoxi)heteroarilo; (sulfamoil)heteroarilo [por ejemplo, (aminosulfonil)heteroarilo]; (sulfonil)heteroarilo [por

ejemplo, (alquilsulfonil)heteroarilo]; (hidroxialquil)heteroarilo; (alcoxialquil)heteroarilo; (hidroxi)heteroarilo; ((carboxi)alquil)heteroarilo; (((dialquil)amino)alquil]heteroarilo; (heterocicloalifático)heteroarilo; (cicloalifático)heteroarilo; (nitroalquil)heteroarilo; (((alquilsulfonil)amino)alquil)heteroarilo; ((alquilsulfonil)alquil)heteroarilo; (cianoalquil)heteroarilo; (acil)heteroarilo [por ejemplo, (alquilcarbonil)heteroarilo]; (alquil)heteroarilo y (haloalquil)heteroarilo [por ejemplo, trihaloalquilheteroarilo].

[0044] Un "heteroaralifático (tales como un grupo heteroaralquilo) tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo alifático (por ejemplo, un grupo alquilo (C_{1-4})) que está sustituido con un grupo heteroarilo. "Alifático", "alquilo" y "heteroarilo" fueron definidos más arriba.

[0045] Un grupo "heteroaralquilo", tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo alquilo (C_{1-4})) que está sustituido con un grupo heteroarilo. Tanto "alquilo" como "heteroarilo" fueron definidos más arriba. Un heteroaralquilo está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes tales como alquilo (incluyendo carboxialquilo, hidroxialquilo y haloalquilo tales como

trifluorometilo), alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquil)alquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, heteroaralquiloxi, aroílo, heteroaroílo, nitro, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilo, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, (cicloalquilalquil)carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (heterocicloalquilalquil)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino, ciano, halo, hidroxi, acilo, mercapto, alquilsulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoílo, sulfamida, oxo o carbamoílo.

[0046] Tal como se usa en la presente, un grupo "acilo" se refiere a un grupo formilo o R^X-C(O)- (tales como alquil-C(O)-, también denominado "alquilcarbonilo"), donde R^X y "alquilo" fueron definidos previamente. Acetilo y pivaloílo son ejemplos de grupos acilo.

[0047] Tal como se usa en la presente, un grupo "aroílo" o "heteroaroílo" se refiere a un aril-C(O)- o un heteroaril-C(O)-. La porción de arilo y heteroarilo del aroílo o heteroaroílo está opcionalmente sustituido como se definió previamente.

[0048] Tal como se usa en la presente, un grupo "alcoxi" se refiere a un grupo alquil-O-, donde "alquilo" se definió previamente.

[0049] Tal como se usa en la presente, un grupo "carbamoílo" se refiere a un grupo que tiene la estructura $-O-CO-NR^XR^Y$ o $-NR^X-CO-O-R^Z$, en donde R^X y R^Y fueron definidos más arriba y R^Z puede ser alifático, arilo, aralifático, heterocicloalifático, heteroarilo o heteroaralifático.

[0050] Tal como se usa en la presente, un grupo "carboxi" se refiere a -COOH, $-COOR^X$, $-OC(O)H$, $-OC(O)R^X$ cuando se usa como un grupo terminal; u $-OC(O)-$ o $-C(O)O-$ cuando se usa como un grupo interno.

[0051] Tal como se usa en la presente, un grupo "haloalifático" se refiere a un grupo alifático sustituido con 1-3 halógenos. Por ejemplo, el término haloalquilo incluye el grupo $-CF_3$.

[0052] Tal como se usa en la presente, un grupo "mercapto" se refiere a -SH.

[0053] Tal como se usa en la presente, un grupo "sulfo" se refiere a $-SO_3H$ o $-SO_3R^X$ cuando se usa de forma terminal o $-S(O)_3-$ cuando se usan internamente.

[0054] Tal como se usa en la presente, un grupo "sulfamida" se refiere a la estructura $-NR^X-S(O)_2-NR^YR^Z$ cuando se usa de forma

terminal y $-NR^X-S(O)_2-NR^Y-$ cuando se usa internamente, en donde R^X, R^Y y R^Z fueron definidos más arriba.

[0055] Tal como se usa en la presente, un grupo "sulfonamida" se refiere a la estructura $-S(O)_2-NR^XR^Y$ o $-NR^X-S(O)_2-R^Z$ cuando se usa de forma terminal; o $-S(O)_2-NR^X-$ o $-NR^X-S(O)_2-$ cuando se usan internamente, en donde R^X, R^Y y R^Z se definen con anterioridad.

[0056] Tal como se usa en la presente, un grupo "sulfanilo" se refiere a $-S-R^X$ cuando se usa de forma terminal y -S- cuando se usa internamente, en donde R^X se definió con anterioridad. Ejemplos de sulfanilos incluyen alifático-S-, cicloalifático-S-, aril-S- o similares.

[0057] Tal como se usa en la presente, un grupo "sulfinilo" se refiere a $-S(O)-R^X$ cuando se usa de forma terminal y -S(O)- cuando se usa internamente, en donde R^X se definió con anterioridad. Grupos sulfinilo de ejemplo incluyen alifático-S(O)-, aril-S(O)-, (cicloalifático(alifático)) -S(O)-, cicloalquil-S(O)-, heterocicloalifático-S(O)-, heteroaril-S(O)- o similares.

[0058] Tal como se usa en la presente, un grupo "sulfonilo" se refiere a $-S(O)_2-R^X$ cuando se usa de forma terminal y $-S(O)_2-$ cuando se usa internamente, en donde R^X se definió con anterioridad. Los grupos sulfonilo de ejemplo incluyen

alifático-$S(O)_2$-, aril-$S(O)_2$-, (cicloalifático(alifático))-$S(O)_2$-, cicloalifático-$S(O)_2$-, heterocicloalifático-$S(O)_2$-, heteroaril-$S(O)_2$-, (cicloalifático(amido(alifático)))-$S(O)_2$- o similares.

[0059] Tal como se usa en la presente, un grupo "sulfoxi" se refiere a -O-SO-R^X o -SO-O-R^X, cuando se usa de forma terminal y -O-S(O)- o -S(O)-O- cuando se usa internamente, donde R^X se definió con anterioridad.

[0060] Tal como se usa en la presente, un grupo "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

[0061] Tal como se usa en la presente, un grupo "alcoxicarbonilo", que está comprendido por el término carboxi, empleado solo o en conexión con otro grupo, se refiere a un grupo tal como alquil-O-C(O)-.

[0062] Tal como se usa en la presente, un grupo "alcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo tal como alquil-O-alquil-, en donde el alquilo se definió con anterioridad.

[0063] Tal como se usa en la presente, un "carbonilo" se refiere a -C(O)-.

[0064] Tal como se usa en la presente, un grupo "oxo" se refiere a =O.

[0065] Tal como se utiliza aquí, el término "fosfo" se refiere a fosfinatos y fosfonatos. Ejemplos de fosfinatos y fosfonatos

incluyen $-P(O)(R^P)_2$, en donde R^P es alifático, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, (cicloalifático)oxi, (heterocicloalifático)oxiarilo, heteroarilo, cicloalifático o amino.

[0066] Tal como se usa en la presente, un grupo "aminoalquilo" se refiere a la estructura $(R^X)_2N$-alquilo-.

[0067] Tal como se usa en la presente, un "cianoalquilo" se refiere a la estructura (NC)-alquilo-.

[0068] Tal como se usa en la presente, un grupo "urea" se refiere a la estructura $-NR^X-CO-NR^YR^Z$ y un grupo "tiourea" se refiere a la estructura $-NR^X-CS-NR^YR^Z$ cuando se usa de forma terminal y $-NR^X-CO-NR^Y-$ o $-NR^X-CS-NR^Y-$ cuando se usa internamente, en donde R^X, R^Y y R^Z fueron definidos más arriba.

[0069] Tal como se usa en la presente, un grupo "guanidina" se refiere a la estructura $-N=C(N(R^XR^Y))N(R^XR^Y)$ o $-NR^X-C(=NR^X)NR^XR^Y$ en donde R^X y R^Y fueron definidos más arriba.

[0070] Tal como se usa en la presente, el término "amidino" se refiere a la estructura $-C=(NR^X)N(R^XR^Y)$ en donde R^X y R^Y fueron definidos más arriba.

[0071] En general, el término "vecinal" se refiere a la ubicación de los sustituyentes en un grupo que incluye dos o más átomos de carbono, en donde los sustituyentes se unen a átomos de carbono adyacentes.

[0072] En general, el término "geminal" se refiere a la ubicación de los sustituyentes en un grupo que incluye dos o más átomos de carbono, en donde los sustituyentes se unen al mismo átomo de carbono.

[0073] Los términos "de forma terminal" y "de forma interna" se refiere a la ubicación de un grupo dentro de un sustituyente. Un grupo es terminal cuando el grupo está presente al final del sustituyente no unido con el resto de la estructura química. El carboxialquilo, es decir, $R^XO(O)C$-alquilo, es un ejemplo de un grupo carboxi usado de forma terminal. Un grupo es interno cuando el grupo está presente en la mitad de un sustituyente de la estructura química. El alquilcarboxi (por ejemplo, alquil-C(O)O- o alquil-OC(O)-) y alquilcarboxiarilo (por ejemplo, alquil-C(O)O-aril- o alquil-O(CO)-aril-) son ejemplos de grupos carboxi usados de forma interna.

[0074] Tal como se usa en la presente, "grupo cíclico" o un "resto cíclico" incluye sistemas de anillos mono-, bi- y tri-cíclicos que incluyen cicloalifático, heterocicloalifático, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales fue previamente definido.

[0075] Tal como se usa en la presente, un "sistema de anillos bicíclicos en puente" se refiere a un sistema de anillos heterocíclico-alifáticos bicíclicos o cicloalifáticos

bicíclicos en donde los anillos están en puente. Ejemplos de sistemas de anillos bicíclicos en puente incluyen, pero sin limitación, adamantanilo, norbornanilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.3.1]nonilo, biciclo[3.2.3]nonilo, 2-oxabiciclo[2.2.2]octilo, 1-azabiciclo[2.2.2]octilo, 3-azabiciclo[3.2.1]octilo y 2,6-dioxa-triciclo[3.3.1.$0^{3,7}$]nonilo. Un sistema de anillos bicíclicos en puente puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes tales como alquilo (incluyendo carboxialquilo, hidroxialquilo y haloalquilo como trifluorometilo), alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquil)alquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, heteroaralquiloxi, aroílo, heteroaroílo, nitro, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilo, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, (cicloalquilalquil)carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (heterocicloalquilalquil)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino, ciano, halo, hidroxi, acilo, mercapto, alquilsulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoílo, sulfamida, oxo o carbamoílo.

[0076] Tal como se usa en la presente, una "cadena alifática" se refiere a un grupo alifático ramificado o lineal (por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquenilo o grupos alquinilo). Una cadena alifática lineal tiene la estructura $-[CH_2]_v-$, donde v es 1-6. Una cadena alifática ramificada es una cadena alifática lineal que está sustituida con uno o varios grupos alifáticos. Una cadena alifática ramificada tiene la estructura $-[CHQ]_v-$, donde Q es hidrógeno o un grupo alifático; sin embargo, Q puede ser un grupo alifático en al menos una instancia. El término cadena alifática incluye cadenas de alquilo, cadenas de alquenilo y cadenas de alquinilo, donde alquilo, alquenilo y alquinilo se definen con anterioridad.

[0077] La frase "opcionalmente sustituido" se usa de manera indistinta con la frase "sustituido o no sustituido". Tal como se describe en la presente, los compuestos de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes, tal como se ilustran en general con anterioridad o como se ejemplifican por medio de clases, subclases y especies particulares de la invención. Tal como se describe en la presente, las variables A, B, R_1, R_2, R_3, Y e Y', y otras variables contenidas en las fórmulas descriptas aquí comprenden grupos específicos, tales como alquilo y arilo. Salvo que se indique otra cosa, cada uno de los grupos

específicos para las variables A, B, R_1, R_2, R_3, Y e Y' y otras variables contenidas en la presente puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes descritos en la presente. Cada sustituyente de un grupo específico también está opcionalmente sustituido con uno a tres de halo, ciano, oxo, alcoxi, hidroxi, amino, nitro, arilo, cicloalifático, heterocicloalifático, heteroarilo, haloalquilo y alquilo. Por ejemplo, un grupo alquilo puede estar sustituido con alquilsulfanilo y el alquilsulfanilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres de halo, ciano, oxo, alcoxi, hidroxi, amino, nitro, arilo, haloalquilo y alquilo. Como un ejemplo adicional, la porción del cicloalquilo de un (cicloalquil)carbonilamino puede estar opcionalmente sustituida con uno a tres de halo, ciano, alcoxi, hidroxi, nitro, haloalquilo y alquilo. Cuando dos grupos alcoxi están unidos con el mismo átomo o átomos adyacentes, los dos grupos alcoxi pueden formar un anillo junto con el o los átomos a los que están unidos.

[0078] En general, el término "sustituido", sea precedido o no por el término "opcionalmente", se refiere al reemplazo de radicales hidrógeno en determinada estructura con un radical de un sustituyente específico. Los sustituyentes específicos se describieron con anterioridad en las definiciones y se

describen más delante en la descripción de los compuestos y sus ejemplos. A menos que se indique otra cosa, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en determinada estructura puede ser sustituida con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada posición. Un sustituyente en anillo, por ejemplo un heterocicloalquilo, puede estar unido a otro anillo, por ejemplo cicloalquilo, para formar un sistema de anillo espirobicíclico, por ejemplo, que ambos anillos compartan un átomo común. Tal como reconocerá un experto en el arte, las combinaciones de sustituyentes prevista por la presente invención son aquellas combinaciones que sean el resultado de la formación de compuestos estables o químicamente posibles.

[0079] La frase "estable o químicamente posible" tal como se usa en la presente, se refiere a compuestos que no están sustancialmente alterados cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección, y de preferencia su recuperación, purificación, y uso para uno o más de los objetivos descritos en la presente. En algunas formas de realización, un compuesto estable o químicamente posible es el que no está sustancialmente alterado cuando se mantiene a una

temperatura de 40 °C o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

[0080] Tal como se usa en la presente, una cantidad efectiva se define como la cantidad requerida para conferir un efecto terapéutico al paciente tratado, y generalmente se determina sobre la base de la edad, la superficie, el peso, y la condición del paciente. Las interrelaciones de las dosis de animales y humanos (sobre la base de miligramos por metro cuadrado de superficie corporal) se describen en Freireich et al., *Cancer Chemother. Rep.*, 50: 219 (1966). La superficie corporal se puede determinar aproximadamente a partir de la altura y el peso del paciente. Ver, por ejemplo, Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, Nueva York, 537 (1970). Tal como se usa en la presente, "paciente" se refiere a un mamífero, incluso un humano.

[0081] A menos que se establezca otra cosa, las estructuras descritas en la presente también pretenden incluir todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace (Z) y (E), e isómeros de conformación (Z) y (E). En consecuencia, los

isómeros estereoquímicos simples, además de las mezclas enantioméricas, diastereoméricas, y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A menos que se establezca otra cosa, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención.

[0082] A menos que se establezca otra cosa, las estructuras descritas en la presente también pretenden incluir compuestos que solo difieren en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Dichos compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas o sondas en ensayos biológicos, o como agentes terapéuticos.

[0083] En otros aspectos, la invención describe ciertos compuestos como están descriptos en forma genérica y específica más abajo. Tales descripciones específicas son ilustrativas únicamente y no significan una limitación al alcance de los compuestos o sus usos.

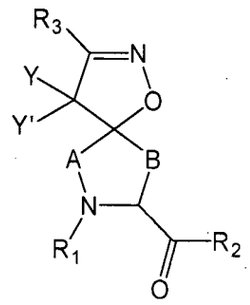
DESCRIPCIÓN DETALLADA

I. COMPUESTOS

A. Compuestos genéricos

[0084] En algunos aspectos, la invención provee compuestos de la fórmula (I) de utilidad para inhibir la actividad de la serina

proteasa y métodos para inhibir la actividad de la serina proteasa. Los compuestos de la fórmula (I) incluyen:



I

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

cada A es $-(CX_1X_2)_a-$.

cada B es $-(CX_1X_2)_b-$.

cada X_1 es, de modo independiente, hidrógeno, halo, amino, sulfanilo, alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido u $-O-X_{1A}$;

cada X_2 es, de modo independiente, hidrógeno, halo, amino, sulfanilo, alifático (C_{1-4}) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido; o u $-O-X_{1B}$;

cada X_{1A} y X_{1B} son independientemente un alifático opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido; o

X_1 y X_2 forman en conjunto un grupo oxo;

cada R_1 es $-Z^AR_4$, en donde cada ZA es, de modo independiente, un enlace o una cadena alifática C_{1-12} ramificada o lineal opcionalmente sustituida en donde hasta tres unidades de carbono de Z^A están opcional e independiente reemplazadas por $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(O)NR^A-$, $-C(O)NR^ANR^A-$, $-C(O)O-$, $-NR^AC(O)O-$, $-O-$, $-NR^AC(O)NR^A-$, $-NR^ANR^A-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^A-$, $-SO_2NR^A-$ o $-NR^ASO_2NR^A-$ -, siempre que $-NR^ANR^A-$, $-NR^AC(O)NR^A-$, o $-NR^ASO_2NR^A-$ no esté directamente ligado al átomo del anillo de nitrógeno de fórmula (I);

cada R_4 es, de modo independiente, R^A, halo, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$ u $-OCF_3$;

cada R^A es, de modo independiente, hidrógeno, un alifático opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R_2 es $-Z^BR_5$, en donde cada Z^B es, de modo independiente, un enlace o una cadena alifática C_{1-12} ramificada o lineal opcionalmente sustituida en donde hasta tres unidades de carbono de Z^B están opcional e independiente reemplazadas por $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(O)NR^B-$, $-C(O)NR^BNR^B-$, $-C(O)O-$, $-NR^BC(O)O-$, $-NR^BC(O)NR^B-$, $-NR^BNR^B-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^B-$, $-SO_2NR^B-$, o -

$NR^BSO_2NR^B-$, siempre que SO, SO_2, o $-SO_2NR^B-$ no está directamente ligado al carbonilo de fórmula (I);

cada R_5 es, de modo independiente, R^B, halo, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$ u $-OCF_3$;

cada R^B es, de modo independiente, hidrógeno, un alifático opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido; o

R_1 y R_2, en conjunto con los átomos a los cuales los mismos están fijados, forman un anillo heterocicloalifático opcionalmente sustituido;

cada R_3 es un alifático opcionalmente sustituido, amino, sulfonilo, sulfanilo, sulfinilo, sulfonamida, sulfamida, sulfo, $-O-R_{3A}$, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R_{3A} es independientemente un alifático opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

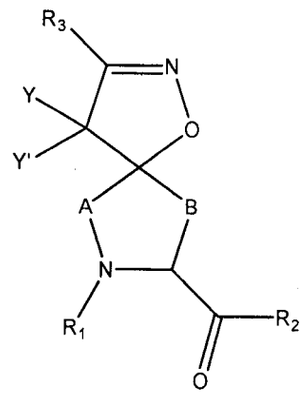
cada uno de Y e Y' es, de modo independiente, $-Z^DR_7$, en donde cada Z^D es, de modo independiente, un enlace o una cadena alifática C_{1-6} lineal o ramificada opcionalmente sustituida en donde hasta dos unidades de carbón de Z^D están opcional e independiente reemplazadas por $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(O)NR^D-$, $-C(O)NR^DNR^D-$, $-C(O)O-$, $-NR^DC(O)O-$, $-O-$, $-NR^DC(O)NR^D-$, $-NR^DNR^D-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^D-$, $-SO_2NR^D-$, $-NR^DSO_2-$ o $-NR^DSO_2NR^D-$, o Y e Y' forman en conjunto =O o =S;

cada R_7 es, de modo independiente, R^D, halo, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$ u $-OCF_3$;

cada R^D es, de modo independiente, hidrógeno o arilo opcionalmente sustituido; y

cada uno de **a** y **b** es independientemente 0, 1, 2 ó 3;, siempre que la suma de **a** y **b** es 2 ó 3.

[0085] En otro aspecto, la invención provee compuestos de fórmula (I) como se indica más abajo



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos. En esta fórmula,

cada A es $-CH_2-$;

cada B es $-CH_2-$;

cada R_1 es $-Z^AR_4$, en donde Z^A es $-C(O)-$ y R_4 es un alquilo sustituido;

cada R_2 es $-Z^BR_5$, en donde cada Z^B es independientemente un enlace o un alifático opcionalmente sustituido en donde hasta cuatro unidades de carbono de Z^B son opcional e independientemente reemplazados por $-C(O)-$, $-C(O)NR^B-$, $-C(O)C(O)-NR^B-$, o $-NR^B-$;

cada R_5 es independientemente R^B, halo, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, alcoxi, o haloalcoxi;

cada R^B es independientemente hidrógeno, un alifático opcionalmente sustituido, o un cicloalifático opcionalmente sustituido; o

R_1 y R_2, junto con los átomos a los cuales están ligados, forman un anillo heterocicloalifático de 6 miembros opcionalmente sustituido;

cada R_3 es una amina opcionalmente sustituido, $-O-R_{3A}$, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo

opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R_{3A} es independientemente un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido; y

cada de Y e Y' es H.

B. Compuestos Específicos

1. Sustituyente R_1:

[0086] Cada R_1 es $-Z^AR_4$, en donde cada Z^A es independientemente un enlace o una cadena alifática C_{1-12} ramificada o recta opcionalmente sustituida en donde hasta tres unidades de carbono de Z^A son opcional e independientemente reemplazados por $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(O)NR^A-$, $-C(O)NR^ANR^A-$, $-C(O)O-$, $-NR^AC(O)O-$, $-O-$, $-NR^AC(O)NR^A-$, $-NR^ANR^A-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^A-$, $-SO_2NR^A-$, o $-NR^ASO_2NR^A-$, siempre que $-NR^ANR^A-$, $-NR^AC(O)NR^A-$, o $-NR^ASO_2NR^A-$ no esté directamente ligado al átomo de nitrógeno del anillo de formula (I).

[0087] Cada R_4 es, de modo independiente, R^A, halo, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$ u $-OCF_3$.

[0088] Cada R^A es, de modo independiente, hidrógeno, un alifático opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido.

[0089] En varias formas de realización, R_1 está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes.

[0090] En ciertas formas de realización, R_1 es $-Q_4-W_4-Q_3-W_3-Q_2-W_2-Q_1$; en donde cada uno de W_2, W_3 y W_4 es, de modo independiente, un enlace, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(O)N(Q_5)-$, $-C(O)O-$, $-O-$, $-N(Q_5)C(O)N(Q_5)-$, $-SO_2-$, $-N(Q_5)SO_2-$, $-S-$, $-N(Q_5)-$, $-SO-$, $-OC(O)-$, $-N(Q_5)C(O)O-$ o $-SO_2N(Q_5)-$; cada uno de Q_1, Q_2, Q_3 y Q_4 es, de modo independiente, un enlace, un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido; o un hidrógeno cuando Q_1, Q_2, Q_3 o Q_4 es un grupo terminal de R1; y cada Q_5 es, de modo independiente, hidrógeno o un alifático opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones específicas, Q_4 es un enlace.

[0091] En varias formas de realización, R_1 es un grupo acilo opcionalmente sustituido. En varios ejemplos, R_1 es un alquilcarbonilo opcionalmente sustituido. Los ejemplos adicionales de R_1 incluyen (amino)alquilcarbonilo, (halo)alquilcarbonilo, (aril)alquilcarbonilo, (cicloalifático)alquilcarbonilo o (heterocicloalifático)alquilcarbonilo. Están incluidas en estos ejemplos formas de realización, donde R_1 es

(heterocicloalquil(oxi(carbonil(amino))))alquilcarbonilo,
(heteroaril(carbonil(amino(alquil(carbonil(amino))))))
alquilcarbonilo,
(bicicloaril(sulfonil(amino)))alquilcarbonilo,
(aril(alcoxi(carbonil(amino))))alquilcarbonilo,
(alquil(carbonil(amino)))alquilcarbonilo,
(alquenil(alcoxi(carbonil(amino))))alquilcarbonilo,
(cicloalifático(alquil(amino(carbonil(amino)))))
alquilcarbonilo,
(heteroaril(carbonil(amino(alquil(carbonil(amino))))))
alquilcarbonilo,
(alquil(amino(carbonil(amino))))alquilcarbonilo o
(bicicloaril(amino(carbonil(amino))))alquilcarbonilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes.

[0092] En varias formas de realización, R_1 es un grupo carboxi opcionalmente sustituido. En un ejemplo, R_1 es alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido. Otro ejemplo de R_1 incluye alcoxi (C_{1-4})-carbonilo o (tricicloaril)alcoxicarbonilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes. Otros grupos carboxi incluyen (alifático(oxi))carbonilo, un (heteroaralquil(oxi))carbonilo, (heterocicloalifático(oxi)carbonilo, (aralquil(oxi))carbonilo,

cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con 1-3 de halo, alcoxi, alifático, cicloalifático, heterocicloalifático, arilo, heteroarilo, o combinaciones de ellos.

[0093] En varias formas de realización, R_1 es aminocarbonilo opcionalmente sustituido. Ejemplos de R_1 incluyen (alcoxi(aril(alquil)))aminocarbonilo, (alquil)aminocarbonilo o (aril(alcoxi(carbonil(alquil(amino(carbonil(alquil)))))))amino carbonilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes.

[0094] En varias formas de realización, R_1 está heteroarilo opcionalmente sustituido. En un ejemplo, R_1 es un oxazolilo, pirrolilo, furilo, tiofenilo, triazinilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridazinilo opcionalmente sustituido.

[0095] En varias formas de realización, R_1 es un alquilsulfonilo, aminosulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, cicloalifático-sulfonilo o heterocicloalifático-sulfonilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes.

[0096] En varias formas de realización, R_1 es un alquilsulfonilo opcionalmente sustituido. Ejemplos de R_1 incluyen (aril)alquilsulfonilo o (alquil(amino))alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, arilsulfonilo,

heteroarilsulfonilo, cicloalifático-sulfonilo, o heterocicloalifático-sulfonilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes. En ciertas realizaciones, R_1 es un alquilsulfonilo opcionalmente sustituido.

[0097] En varias realizaciones, R_1 es (aril)alquilsulfonilo, o (alquil(amino))alquilsulfonilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido.

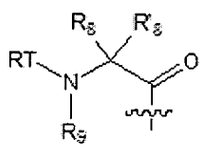
[0098] En algunas realizaciones específicas, R_1 es (amino)alquilcarbonilo, (halo)alquilcarbonilo, (aril)alquilcarbonilo, (cicloalifático)alquilcarbonilo, o (heterocicloalifático)alquilcarbonilo, (heterocicloalquil(oxi(carbonil(amino))))alquilcarbonilo, (heteroaril(carbonil(amino(alquil(carbonil(amino))))))alquilcarbonilo, (bicicloaril(sulfonil(amino)))alquilcarbonilo, (aril(alquoxi(carbonil(amino))))alquilcarbonilo, (alquil(carbonil(amino)))alquilcarbonilo, (alquenil(alquoxi(carbonil(amino))))alquilcarbonilo, (cicloalifático(alquil(amino(carbonil(amino)))))alquilcarbonilo, (heteroaril(carbonil(amino(alquil(carbonil(amino))))))alquilcarbonilo, (alquil(amino(carbonil(amino))))alquilcarbonilo, o

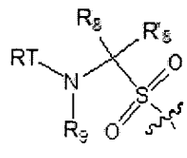
(bicicloaril(amino(carbonil(amino)))alquilcarbonilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido.

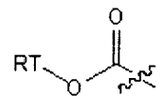
[0099] En algunas realizaciones específicas, R_1 es un heteroarilcarbonilo, un (cicloalifático(alquil(amido(alquil))))carbonilo, un (heterocicloalifático(oxi(amido(alquil))))carbonilo, un (aril(sulfonil(amino(alquil))))carbonilo, un (aralquil(oxi(amido(alquil))))carbonilo, un (alifático(oxi(amido(alquil))))carbonilo, un (cicloalifático(alquil(amido(alquil))))carbonilo, un (heterocicloalifático)carbonilo, o un (heteroaril(amido(alquil(amido(alquil))))carbonilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con 1-4 de halo, alifático, cicloalifático, acilo, alcoxi, o combinaciones de ellos.

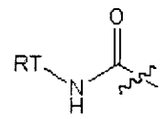
[00100] En aún otras realizaciones, R_1 es amido. Por ejemplo, R_1 es (alquoxi(aril(alquil)))aminocarbonilo, (alquil)aminocarbonilo, o (aril(alquoxi(carbonil(alquil(amino(carbonil(alquil))))))))aminocarbonilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido.

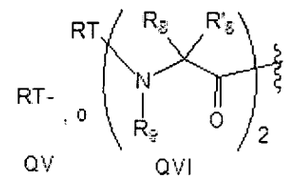
[00101] En varias formas de realización, R_1 es


QI


QII


QIII


QIV

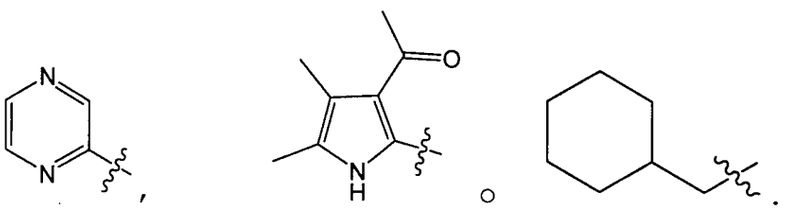

QV QVI

en donde T es un enlace, -C(O)-, -OC(O)-, -NHC(O)-, -S(O)$_2$N(H)-, -C(O)C(O)- o -SO$_2$-; cada R es, de modo independiente, hidrógeno, amino, un alifático opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido; cada R_8 y R'_8 es, de modo independiente, hidrógeno, un alifático opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido; y cada R_9 es, de modo independiente, hidrógeno, un alifático opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un fenilo opcionalmente sustituido o R_8 y R_9, unidos a átomos adyacentes, tomados juntos con los átomos a los que están unidos, forman un heterocicloalifático monocíclico opcionalmente sustituido de 5 a 7 miembros o un heterocicloalifático bicíclico opcionalmente sustituido de 6 a 12 miembros, o R_8 y R'_8,

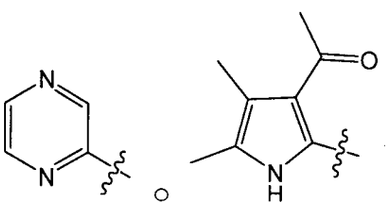
tomados en conjunto con los átomos a los cuales están fijados forman un cicloalifático opcionalmente sustituido o un heterocicloalifático opcionalmente sustituido. Con fines de claridad, cuando R_1 es QVI, cada uno de R_8, R'_8 y R_9 en cada subunidad puede ser independientemente seleccionado como se describió más arriba. El conjunto de variables R_8, R'_8 y R_9 en una subunidad no necesariamente es idéntico al mismo conjunto de variables R_8, R'_8 y R_9 en las otras subunidades.

[00102] En otras realizaciones, R_1 es QI o QII.

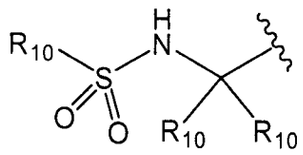
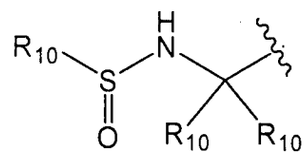
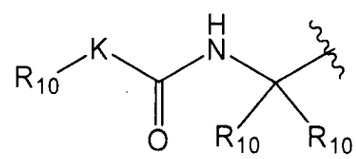
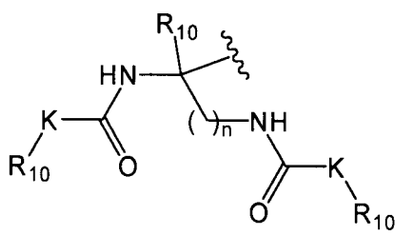
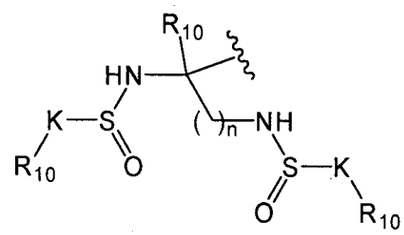
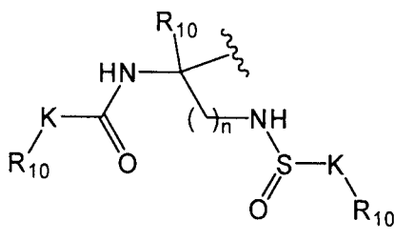
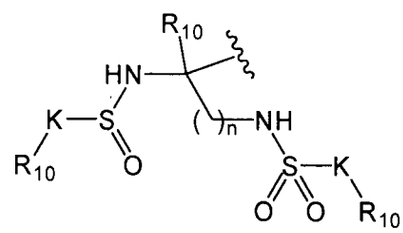
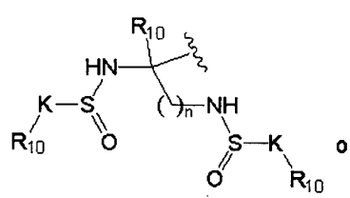
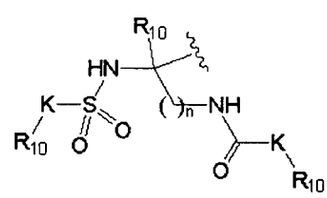
[00103] En algunas formas de realización, R en el sustituyente en QI, QII, QIII o QIV es



[00104] En otras realizaciones, R_1 es QVI y R es



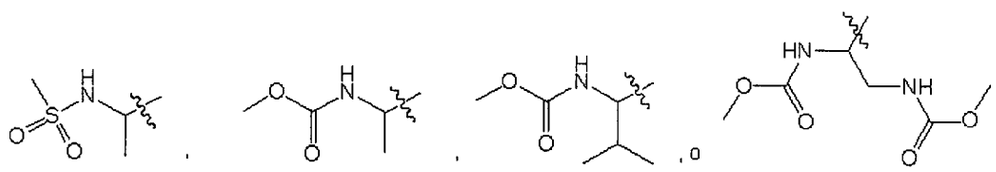
[00105] En otras formas de realización, R en el sustituyente QI, QII, QIII o QIV es


,

,

,

,

,

,

,

o


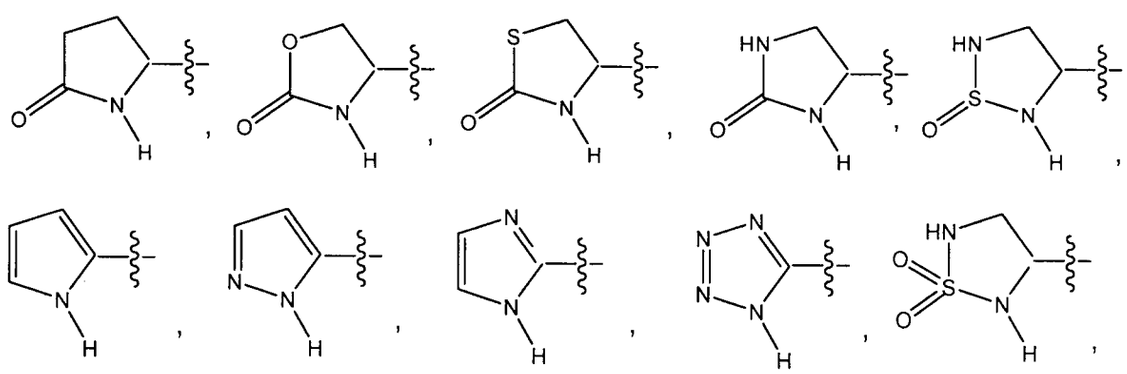
en donde cada R_{10} y R'_{10} es, de modo independiente, hidrógeno, alifático opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalifático opcionalmente sustituido o cicloalifático opcionalmente sustituido; o R_{10} y R'_{10} en conjunto con el átomo al cual ellos están ligados forman un cicloalifático opcionalmente sustituido o un heterocicloalifático opcionalmente sustituido; y cada K es, de modo independiente, un enlace, alifático (C_{1-12}), -O-, -S-, $-S(O)_2-$, $-NR_{14}-$, -C(O)- o

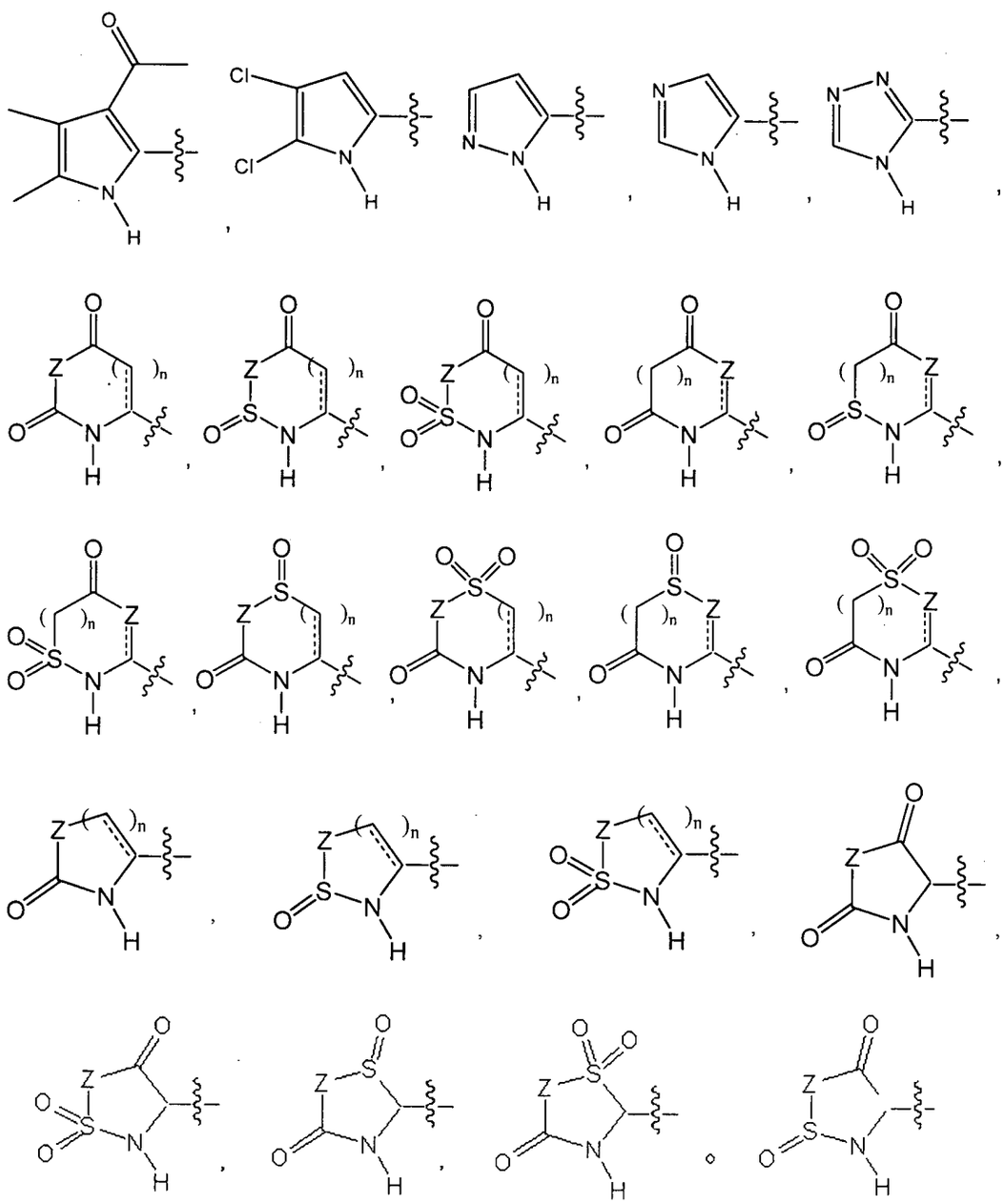
$-C(O)NR_{14}-$, en donde R_{14} es hidrógeno o un alifático (C_{1-12}) opcionalmente sustituido; y n es 1-3. Con fines de claridad, cuando más de un R_{10} está presente en QI, QII, QIII, QIV, QV, o QVI, cada R_{10} puede ser el mismo o diferente. En algunas realizaciones, R_{10} o R'_{10} es [cicloalquilo (C_{3-10}) o cicloalquenil]-alifático (C_{1-12}), heterocicloalifático (de 3 a 10 miembros), heterocicloalifático (de 3 a 10 miembros)-alifático (C_{1-12}), heteroarilo (de 5 a 10 miembros) o heteroaril (de 5 a 10 miembros)-alifático (C_{1-12}).

[00106] En otras formas más de realización, R en el sustituyente en QI, QII, QIII o QIV es



[00107] En otras formas de realización , R en el sustituyente en QI, QII, QIII o QIV es

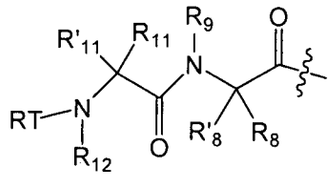
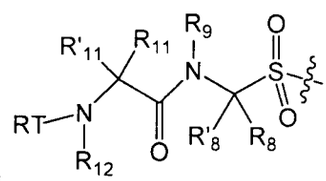
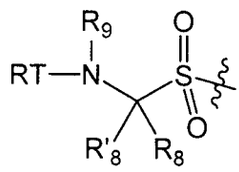




en donde cada Z es, de modo independiente, -O-, -S-, -NR_{50}- o -$C(R_{50})_2$-, ⁼⁼⁼⁼⁼ es, de modo independiente, un enlace simple o un enlace doble y cada R_{50} es independientemente hidrógeno, alifático opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido,

heterocicloalifático opcionalmente sustituido, o cicloalifático opcionalmente sustituido; y n es 1 ó 2.

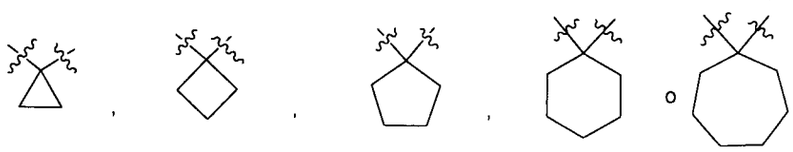
[00108] En varias formas de realización, R_1 es

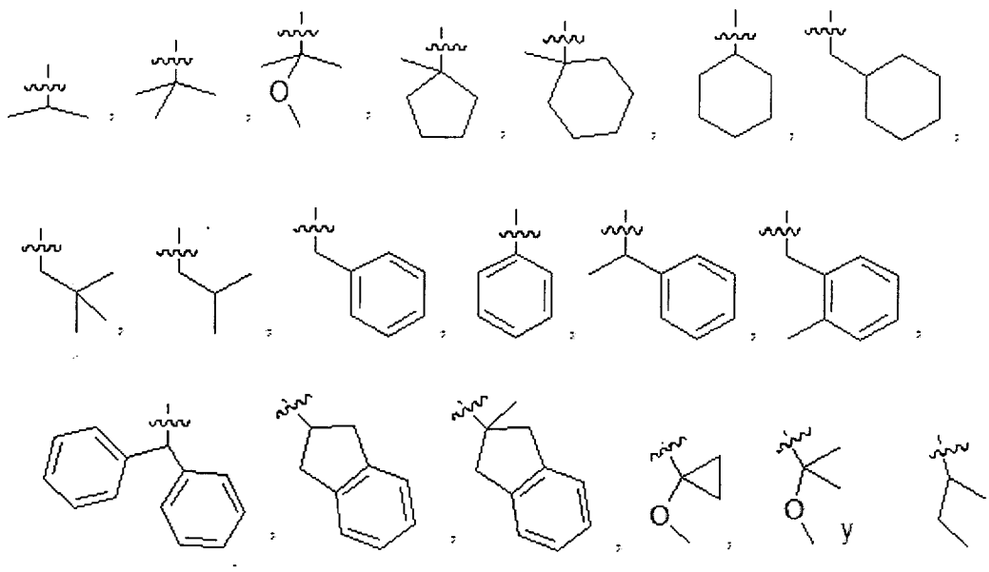
, , o , en donde en donde T es un enlace, -C(O)-, -OC(O)-, -NHC(O)-, -$S(O)_2N(H)$-, -C(O)C(O)- o -SO_2-; cada R es independientemente hidrógeno, amino, un alifático opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido; cada uno de R_8 y R'_8 es independientemente hidrógeno, un alifático opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido; y cada R_9 es independientemente hidrógeno, un alifático opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un fenilo opcionalmente sustituido, o R_8 y R_9, enlazados en átomos adyacentes, tomados en conjunto con los átomos a los cuales están fijados forman un heterocicloalifático monocíclico opcionalmente sustituido de 5

a 7 miembros, o un heterocicloalifático bicíclico opcionalmente sustituido de 6 a 12 miembros, en el cual cada anillo heterocicloalifático; o R_8 y R'_8 tomados en conjunto con los átomos a los cuales los mismos están fijados forman un cicloalifático opcionalmente sustituido o un heterocicloalifático opcionalmente sustituido; cada R_{11} y R'_{11} es, de modo independiente, hidrógeno, un alifático opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un fenilo opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido; o R_{11} y R'_{11} junto con el átomo al que ambos están unidos, forman un anillo cicloalifático o heterocicloalifático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; y cada R_{12} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo protector.

[00109] En algunas formas de realización, R_{11} y R'_{11} junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo de 3 a 7 miembros. Los ejemplos no limitativos incluyen:



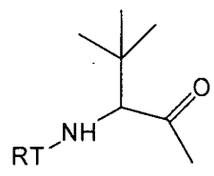
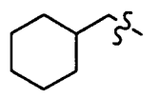
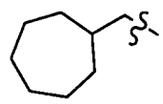
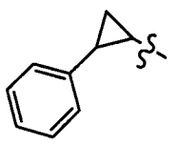
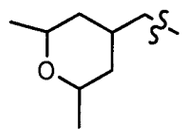
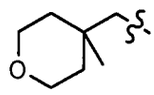
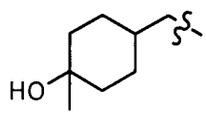
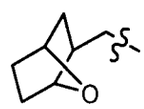
[00110] Los ejemplos no limitativos de R_8 y R_{11} incluyen:



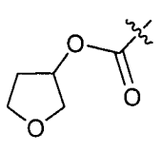
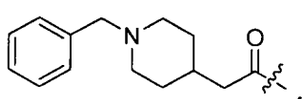
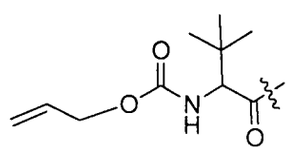
[00111] De modo alternativo, R_8 y R_{11}, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un heterocicloalifático monocíclico de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido o un heterocicloalifático bicíclico de 6 a 12 miembros opcionalmente sustituido, en el que cada heterocicloalifático o anillo arilo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S y N.

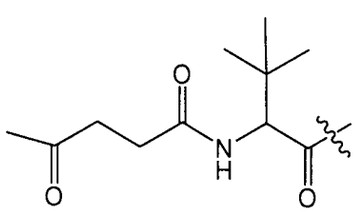
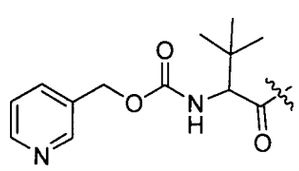
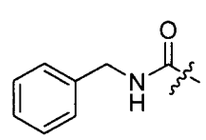
[00112] Además, R_8 y R_9 junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo, R_7 y el sistema de anillos formados por R_8 y R_9 forman un sistema de anillos fusionados bicíclicos de 8 a 14 miembros opcionalmente sustituidos, en donde el sistema de anillos fusionados bicíclicos está opcionalmente fusionado también con un fenilo opcionalmente

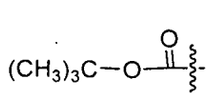
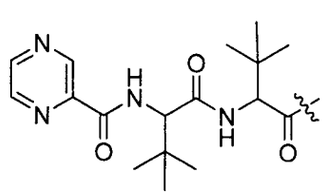
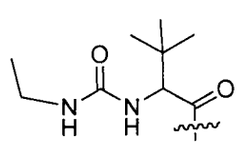
sustituido para formar un sistema de anillos fusionados tricíclicos de 10 a 16 miembros opcionalmente sustituido.

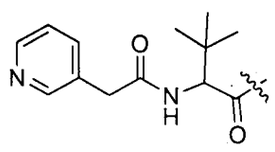
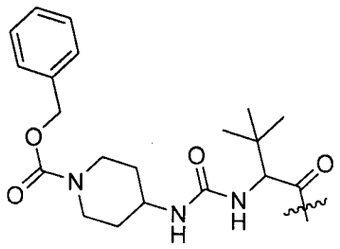
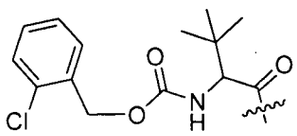
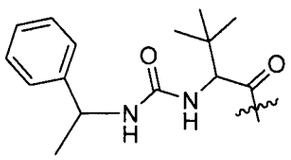
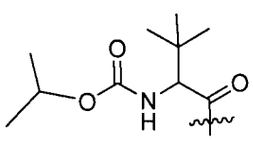
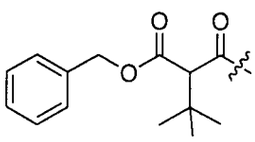
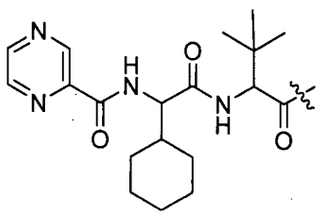
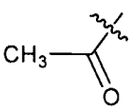
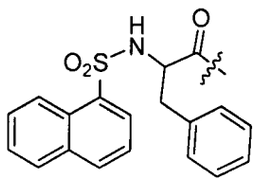
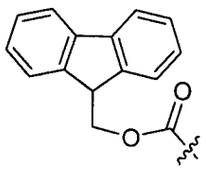
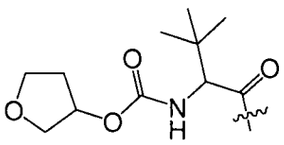
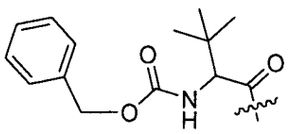
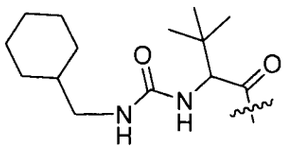
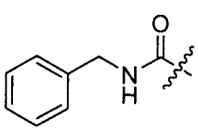
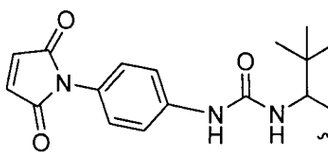
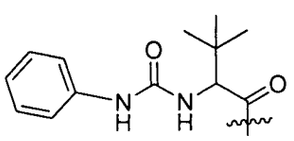
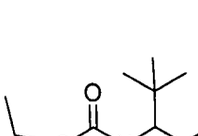
[00113] En varias formas de realización, R_1 es:  , en donde T es -C(O)- y R es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  .

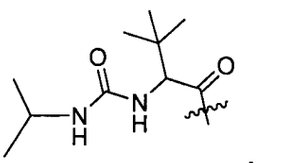
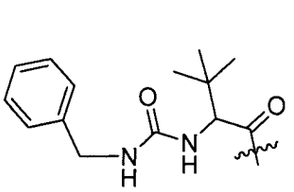
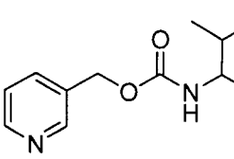
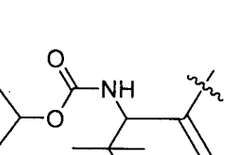
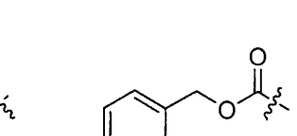
[00114] En varias formas de realización, R_1 es un grupo seleccionado de:

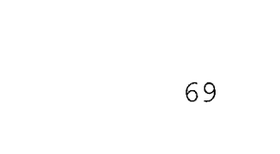
 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

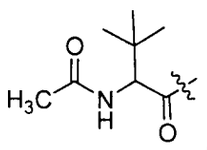
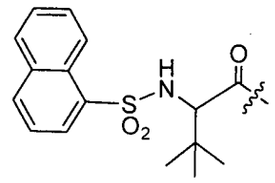
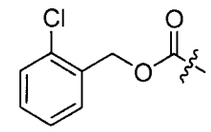
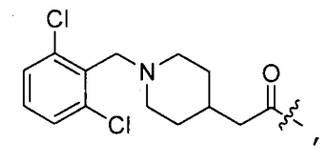
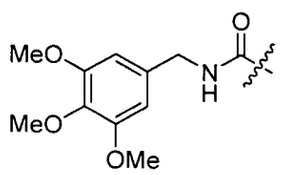
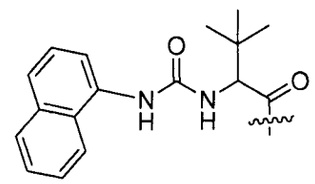
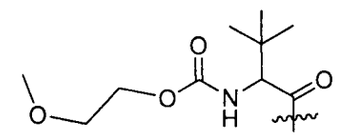
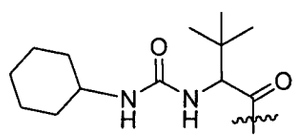
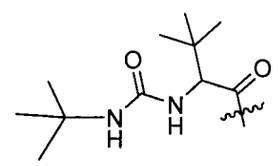
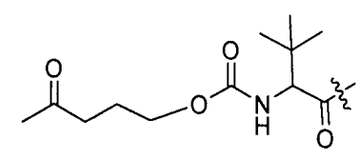
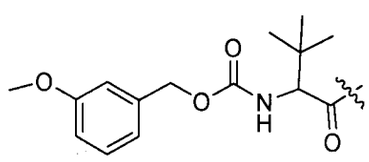
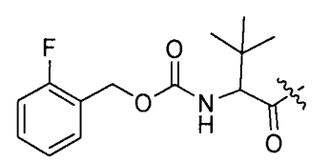
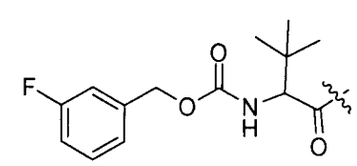
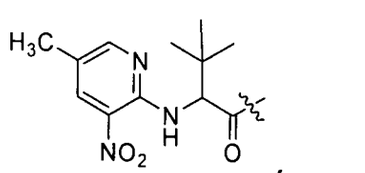
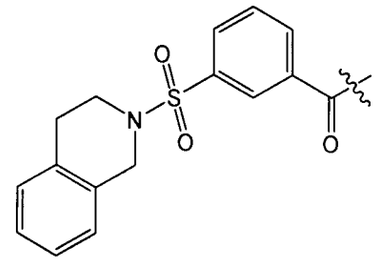
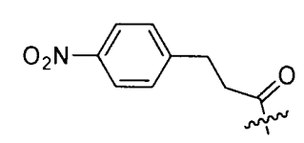

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

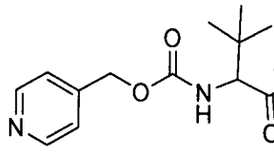
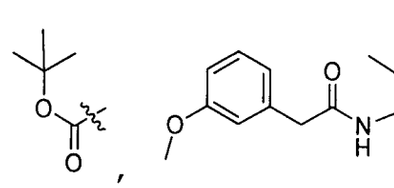
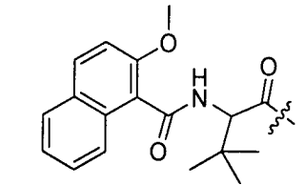
,

,

,

,

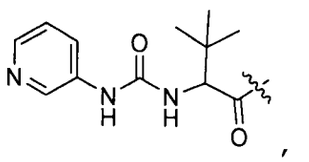
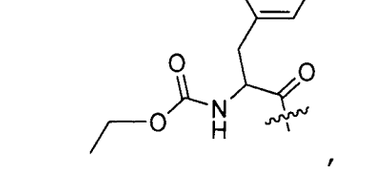
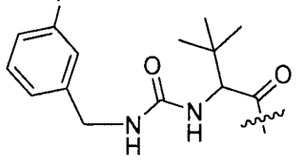

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

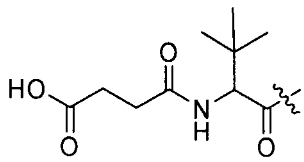
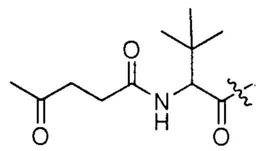
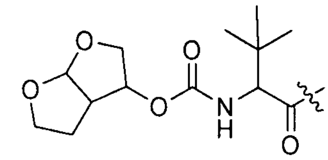
,

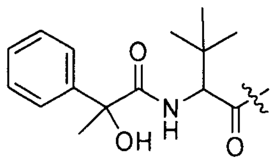
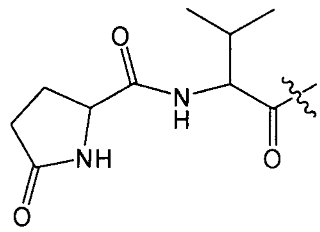
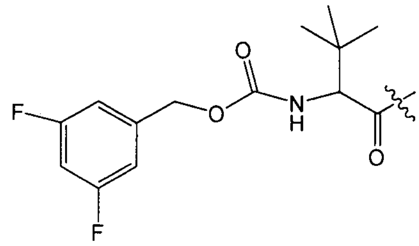
,

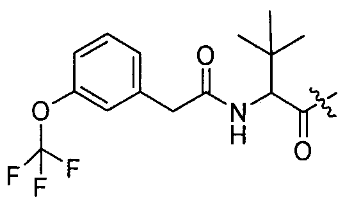
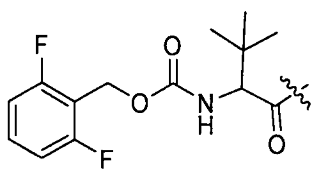
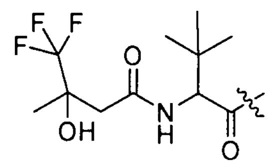
,

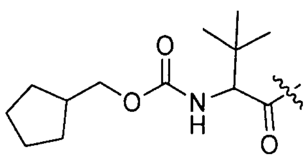
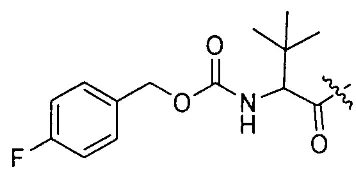
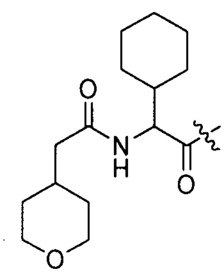
,

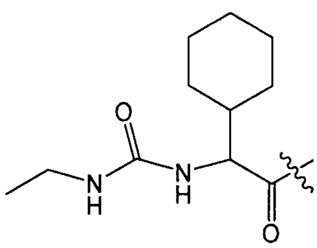
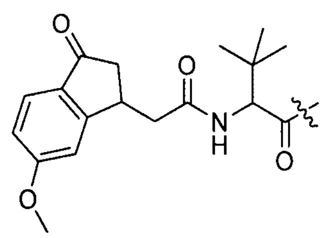
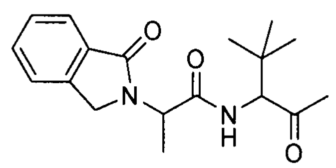
,

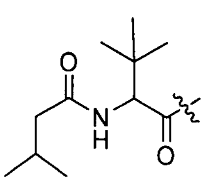
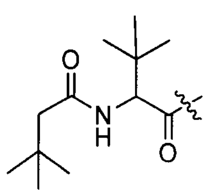
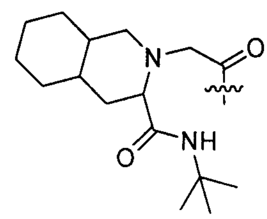
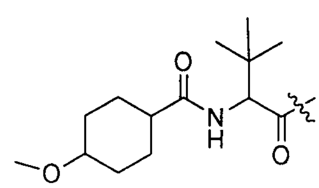
 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

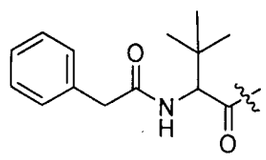
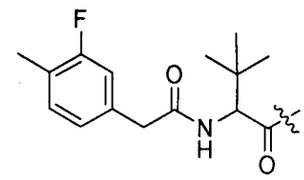
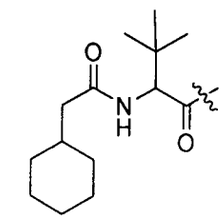
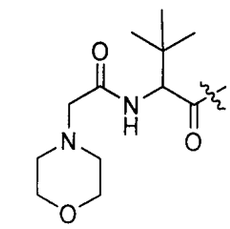
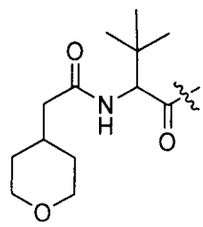
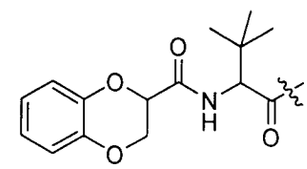
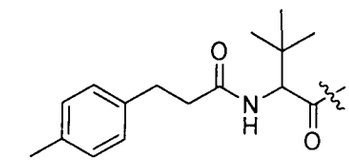
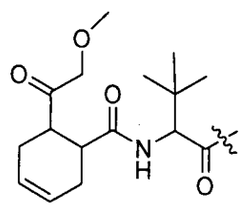
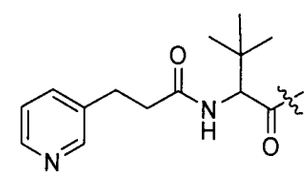
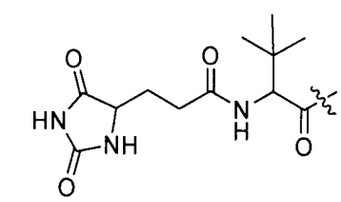
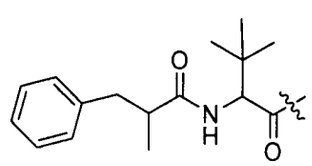
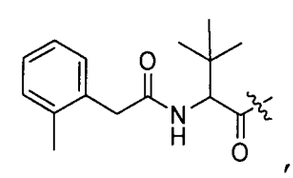
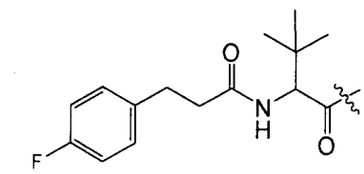
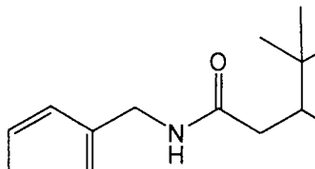
 ,  ,  ,

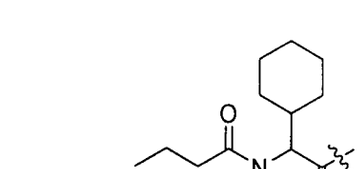
 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

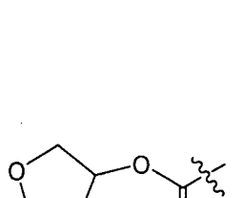
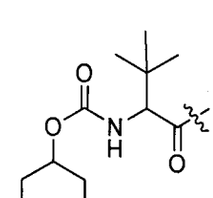
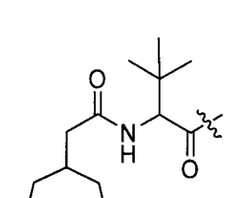
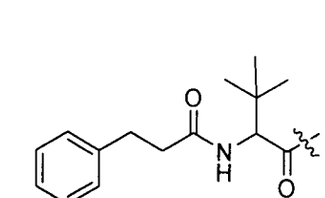
 ,  ,  ,  ,

96


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

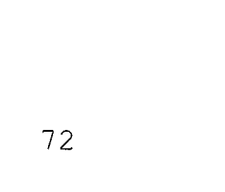
,

,

,

,

,

,

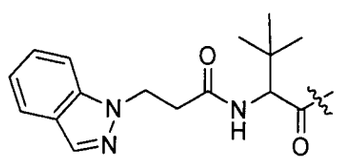
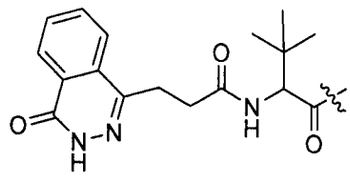
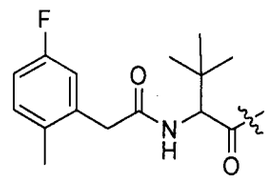
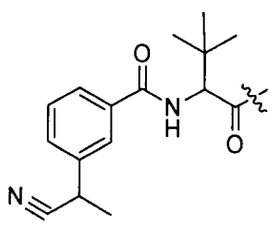
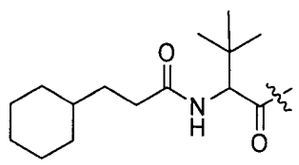
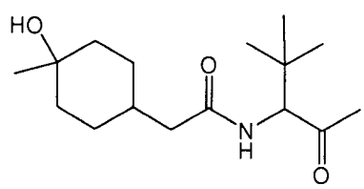
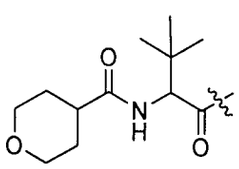
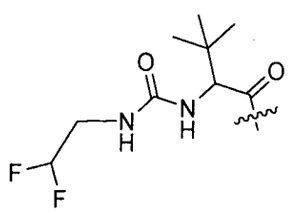
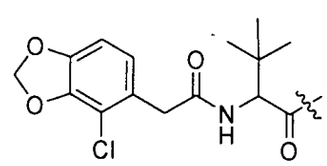
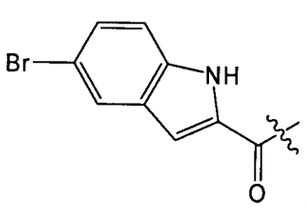
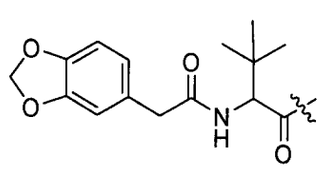
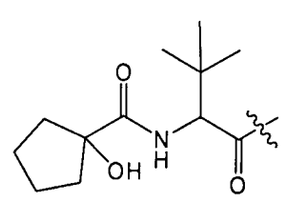
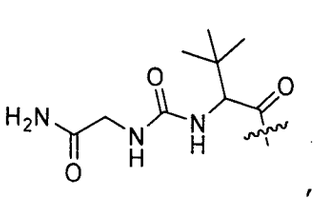
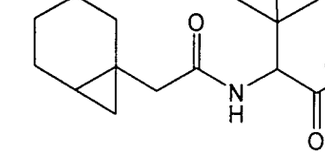
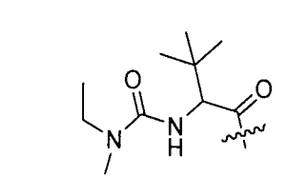
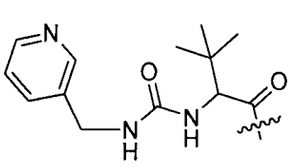
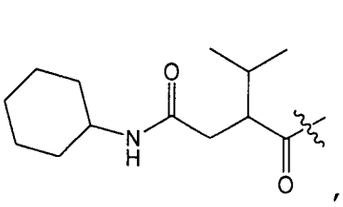
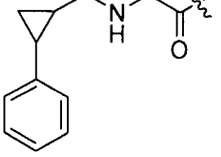
,

,

,

,

,

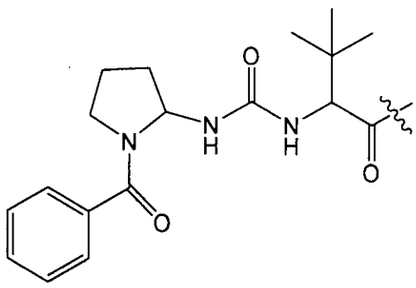
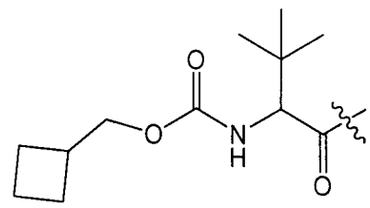
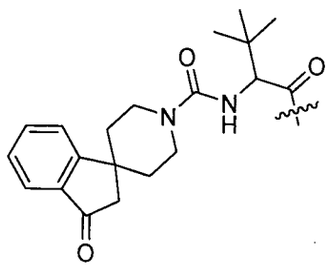
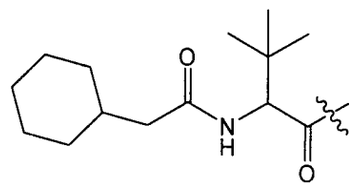
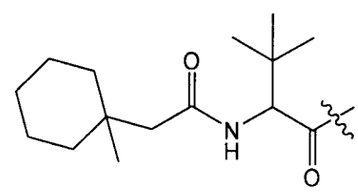
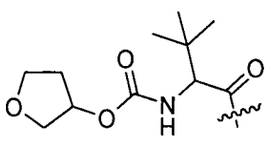
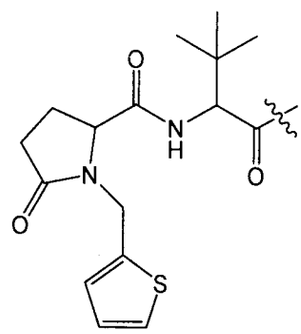
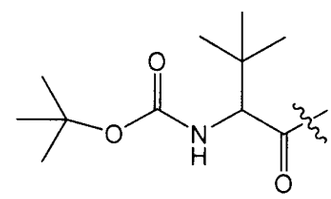
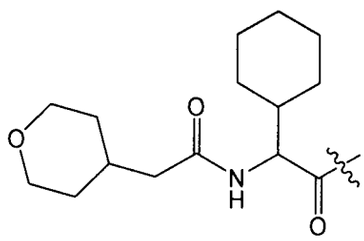
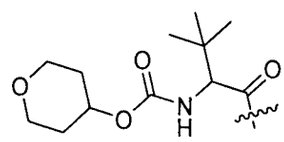
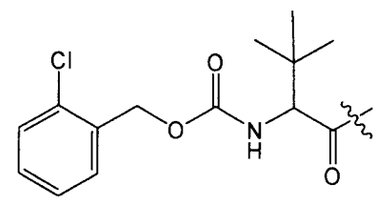
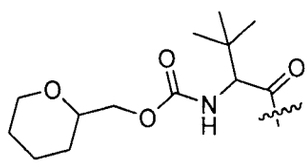
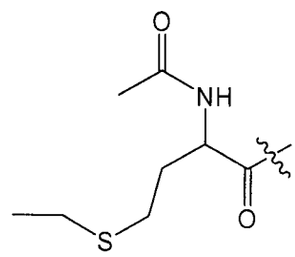
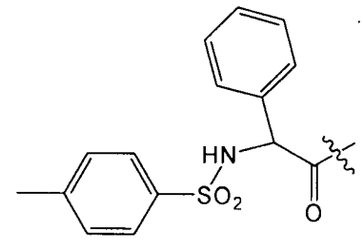
,

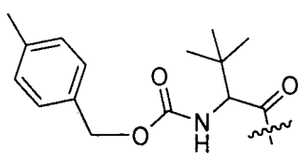
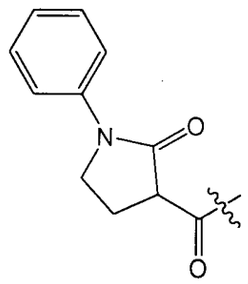
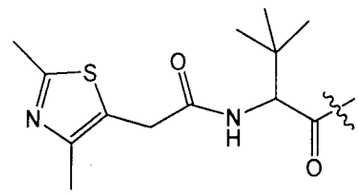
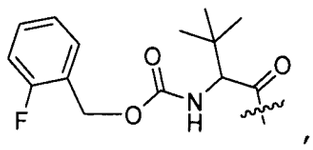
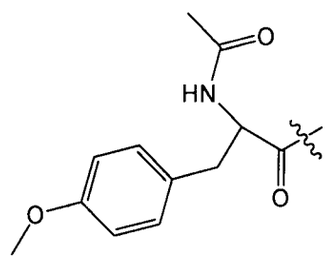
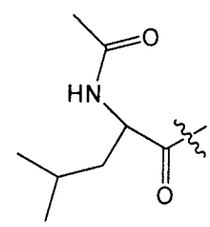
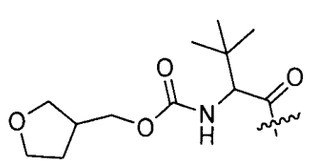
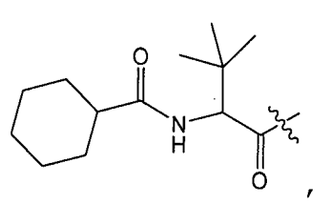
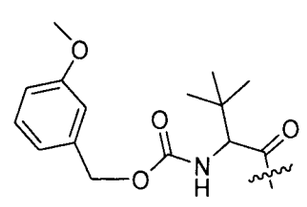
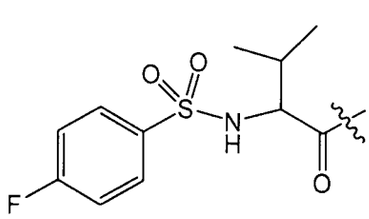
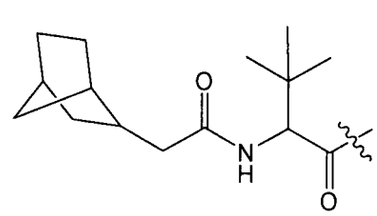
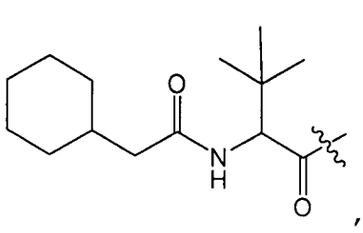

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

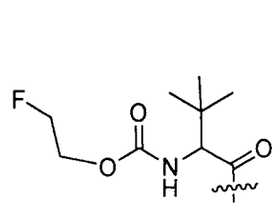
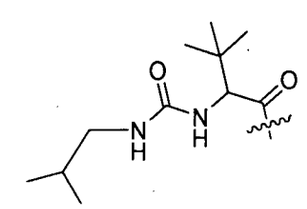
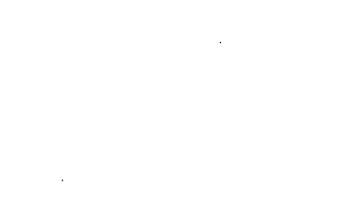
,

,

,

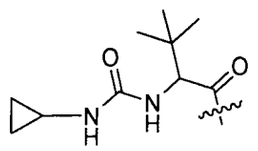
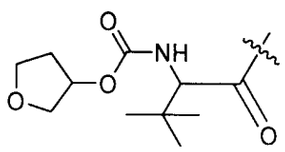
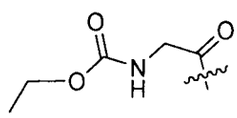
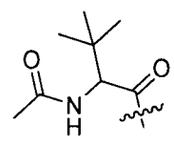
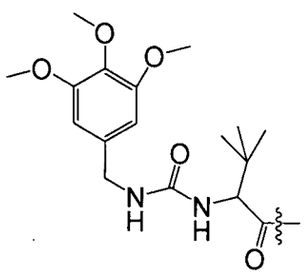
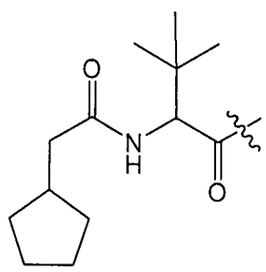

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

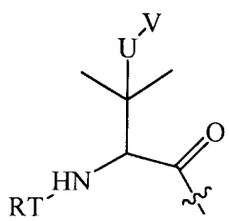

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

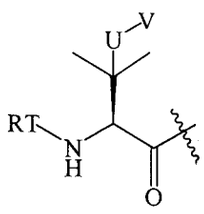
,

,

,

,

,

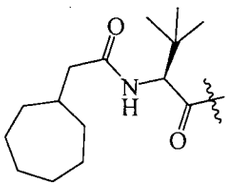
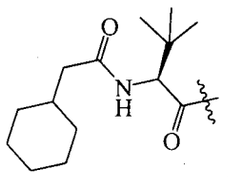
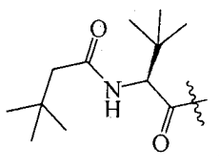
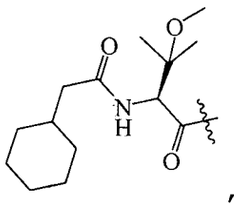
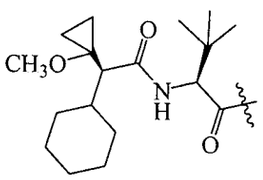
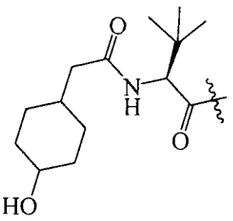
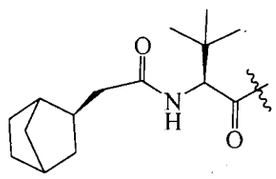
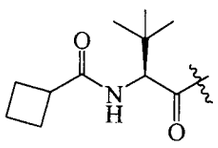
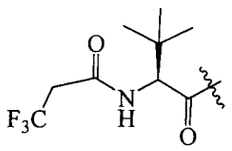
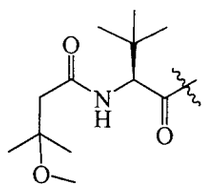
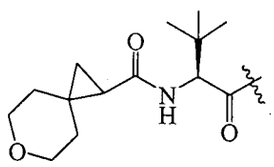
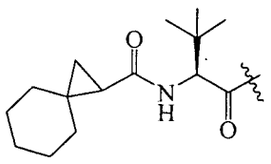
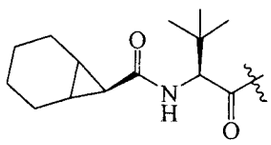
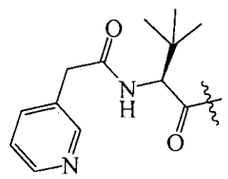
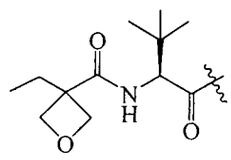
,


,

,

,

,

y

.

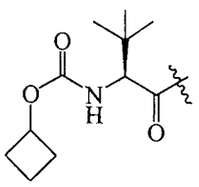
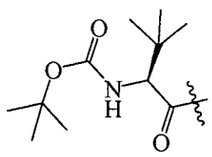
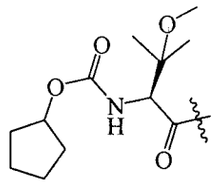
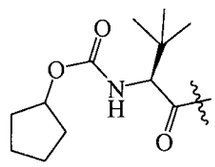
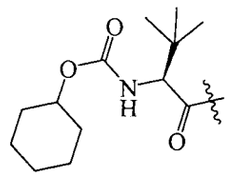
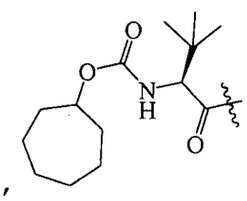
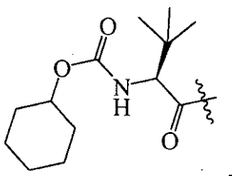
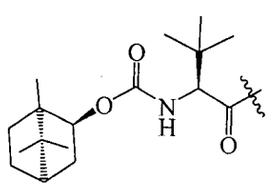
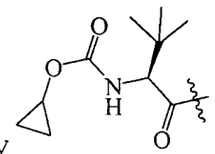
[00115] En varias realizaciones, R_1 es  , en donde U es un enlace o -O-; V es un alquilo; T es -C(O)-; y R es un alifático, cicloalifático, heterocicloalifático, arilo, heteroarilo, alcoxi o cicloalcoxi. Ejemplos de R_1 incluyen


en el cual R, U, y V son como se los definió recién.

[00116] En algunas realizaciones, R es un alifático, cicloalifático o heterocicloalifático de forma tal que los ejemplos de R_1 incluyen

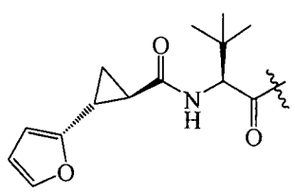
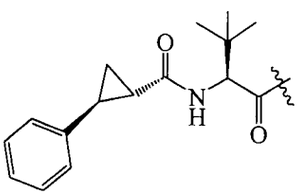
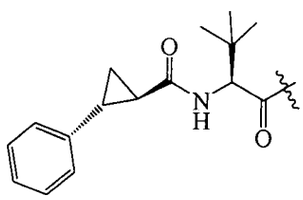
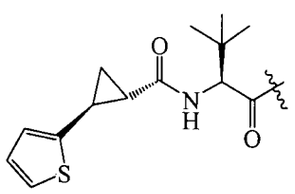
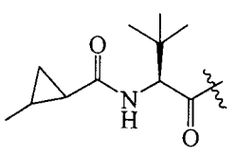
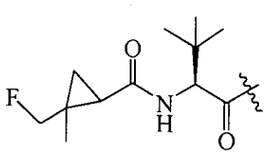
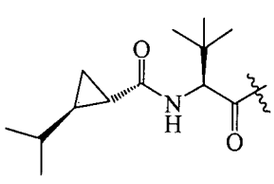
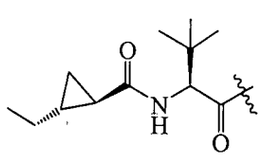
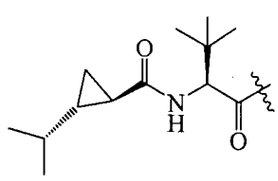
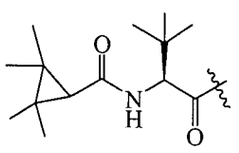
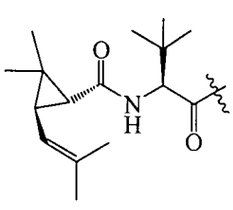
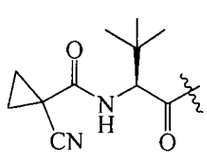
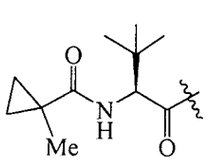
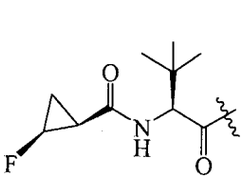

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,


,

, y

.

[00117] En otras realizaciones, R es un alcoxi o cicloalcoxi de forma tal que los ejemplos de R_1 incluyen


,

,

,

,

,

,

,

, y

.

[00118] En realizaciones adicionales, R es ciclopropilo

opcionalmente sustituido con ciano, halo, alifático, cicloalifático, heterocicloalifático, arilo, o heteroarilo tal que R_1 es seleccionado del grupo consistente de:

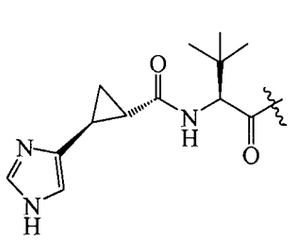
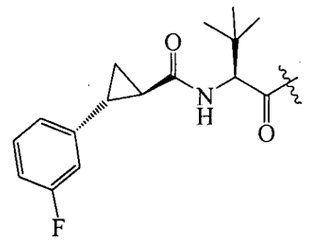
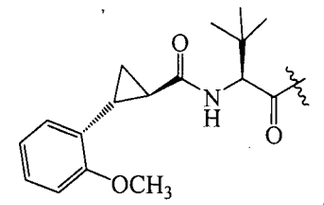
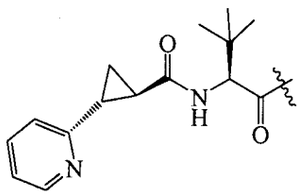
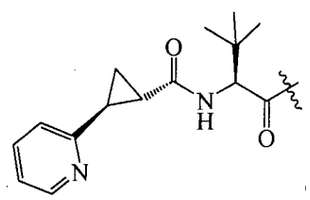
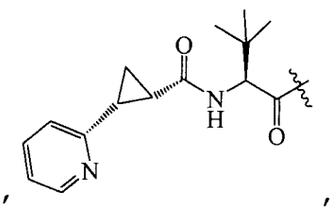
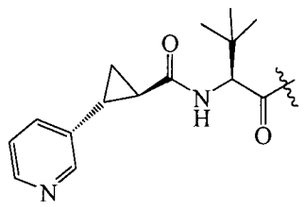
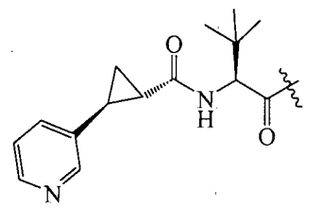
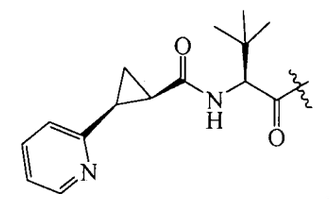
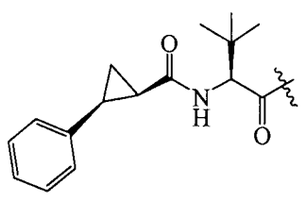
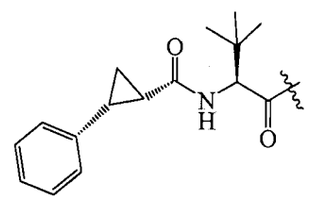
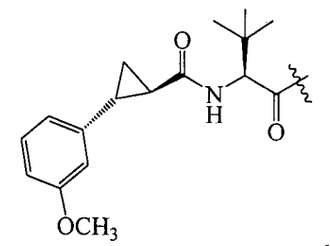
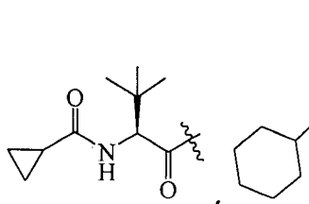
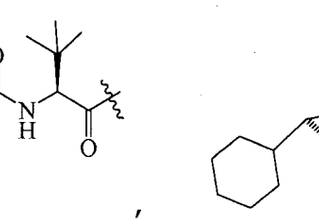
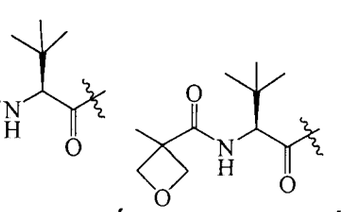

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

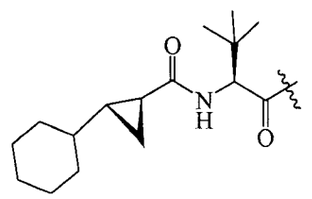
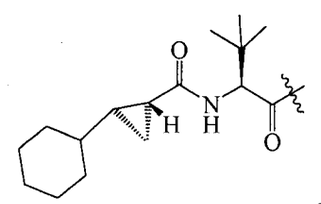
,

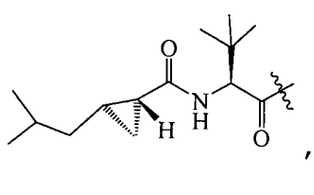
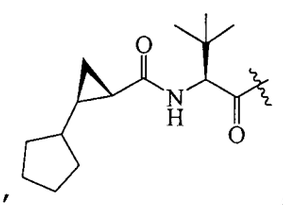
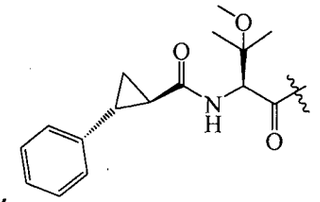
,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

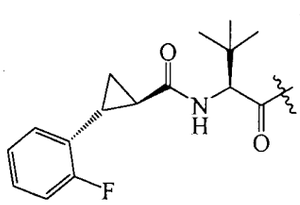
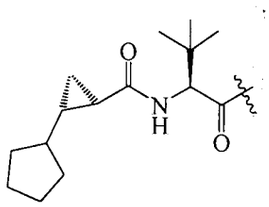
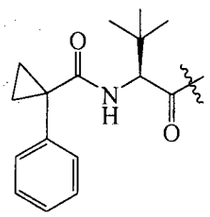
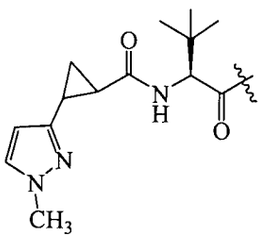
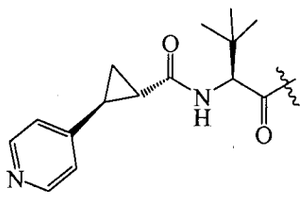
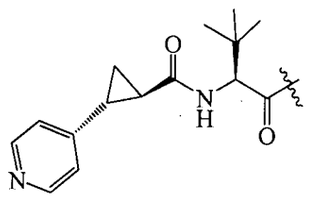
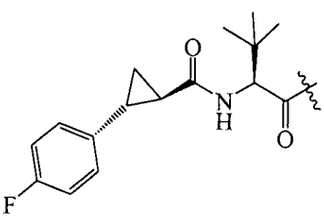
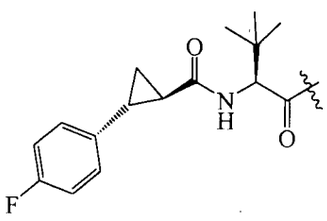
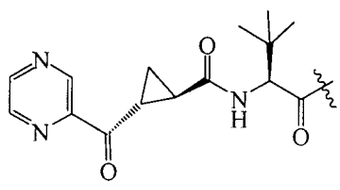
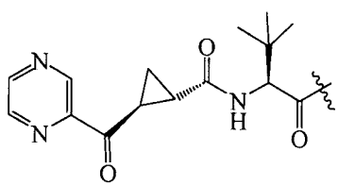
,

,

,

,

,

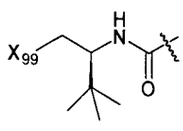
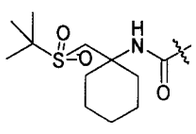
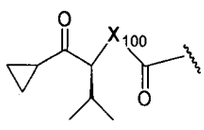
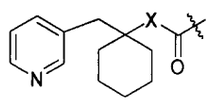
,

,

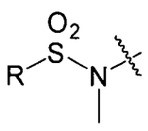
,


,

,

,

,

,

,

,

,

, y

.

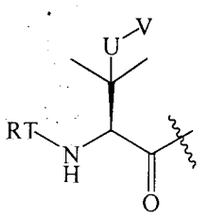
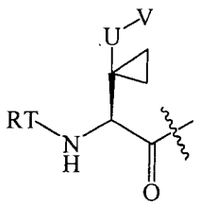
[00119] En algunas realizaciones, R_1 es

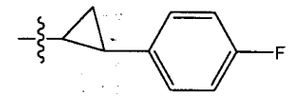
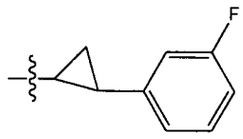
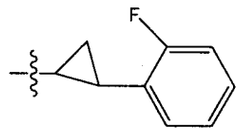
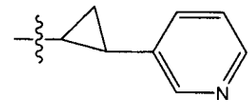
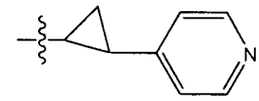
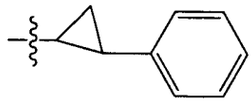
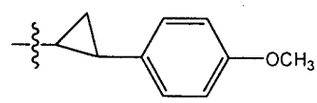
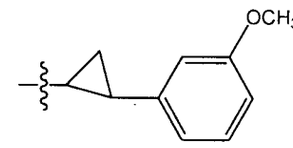
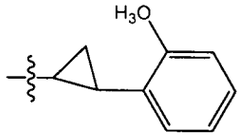
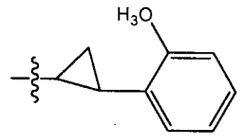
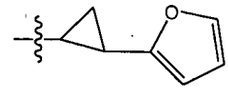
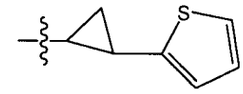
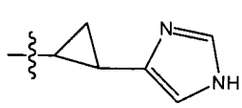
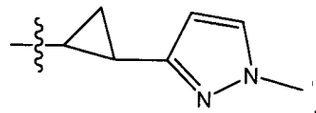
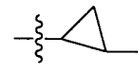
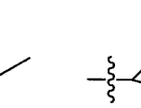
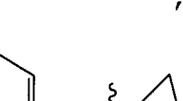
en donde X_{99} es O, OC(NH)R, o

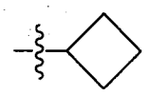

;

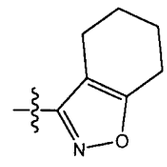
X_{100} es NH, CH_2; y R es como se lo definió más arriba.

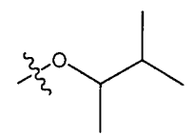
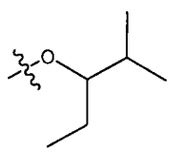
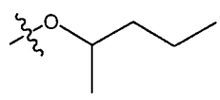
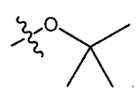
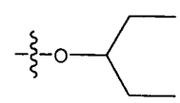
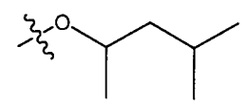
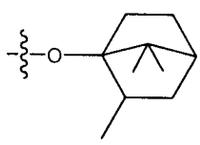
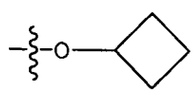
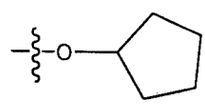
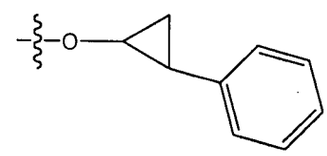
[00120] En algunas realizaciones, R_1 es  o  , en donde U es un enlace o -O-; V es un alquilo (por ejemplo, metilo); T es -C(O)-; y R es un alquilo, ciclo alquilo, heterociclo alquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, u oxi(cicloalquilo), cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo consistente de halo, hidroxi, ciano, amino, nitro, alifático, haloalifático, (alifático)oxi, (halo(alifático))oxi, (alifático(oxi(arilo)))oxi, arilo, heteroarilo, haloarilo, cicloalifático, o heterocicloalifático.

[00121] Un ejemplo de R es ciclopropilo el cual presenta de 1 a 4 sustituyentes opcionales, cada una es independientemente arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, alquilo, alquenilo, ciano, o halo, y fijado a ciclopropilo vía un enlazador opcional de carbonilo; o dos de los sustituyentes opcionales, junto con el átomo o los átomos a los cuales están fijados, forman heterocicloalquilo o cicloalquilo. Ejemplos

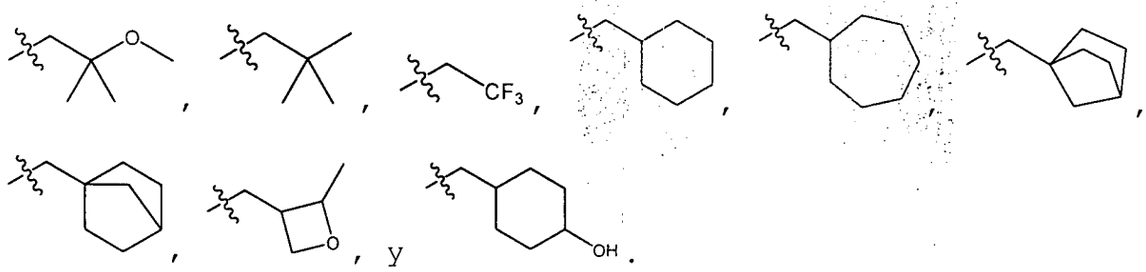
específicos de tales R incluyen  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , ,  , , ,  ,  ,  , , , , ,  , , , , ,  , , , , , , , , , , , , y .

[00122] Otro ejemplo de R es ciclobutilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, ) o heterociclobutilo opcionalmente sustituido.

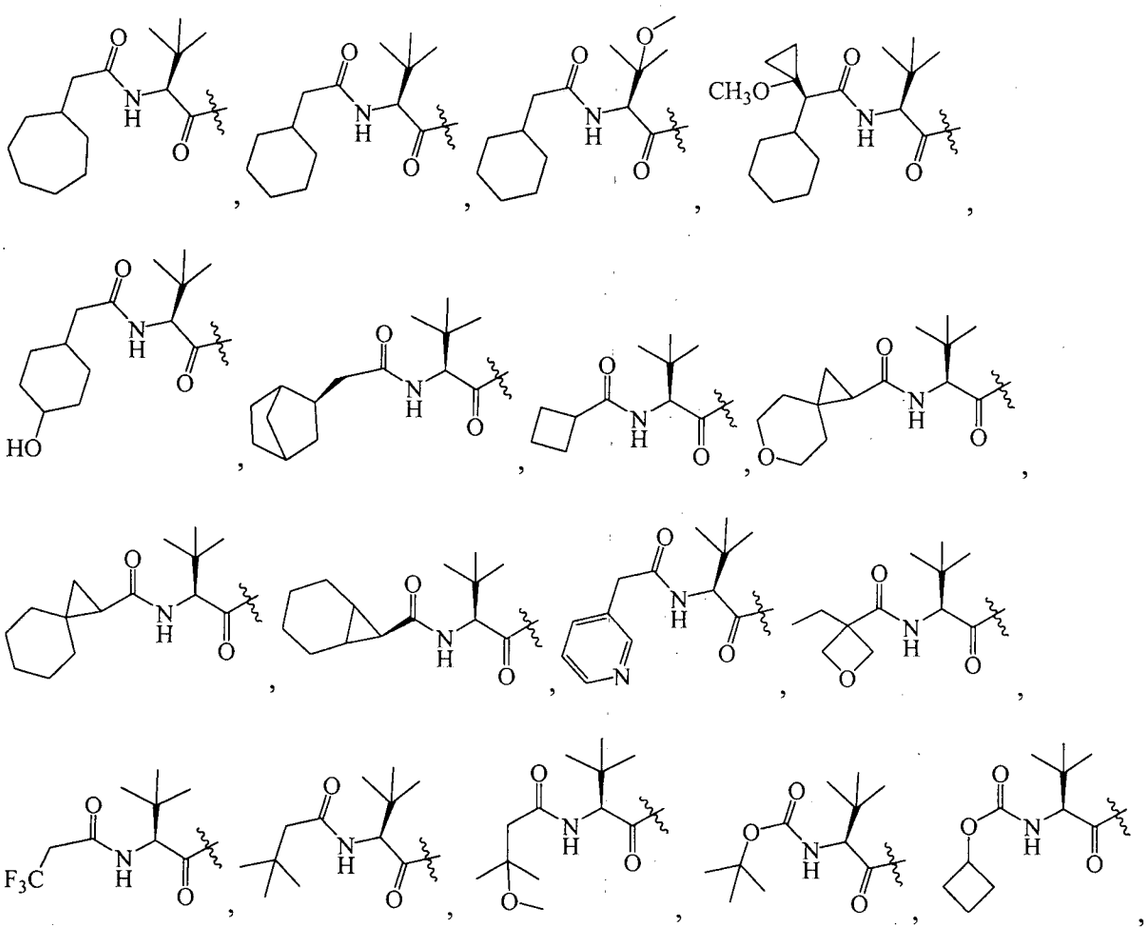
[00123] Otro ejemplo de R es un heteroarilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, ).

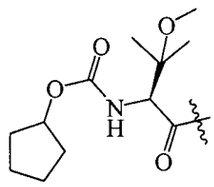
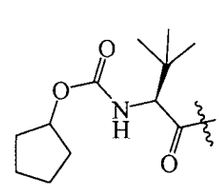
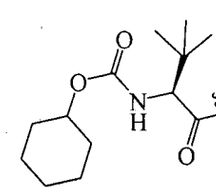
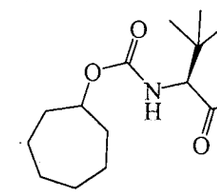
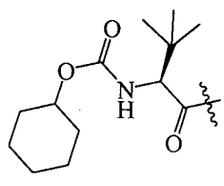
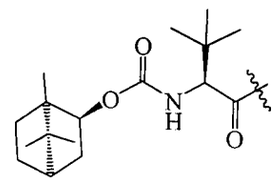
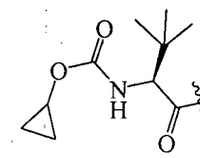
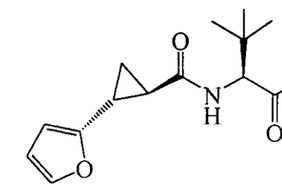
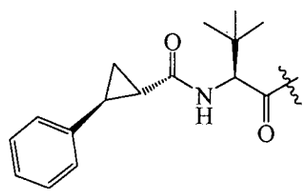
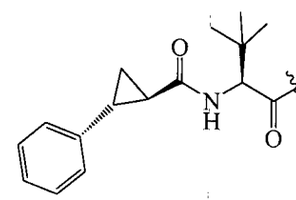
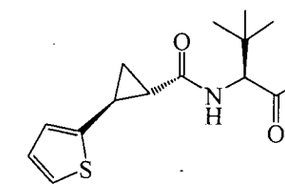
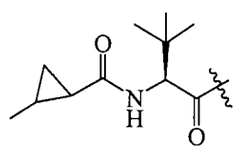
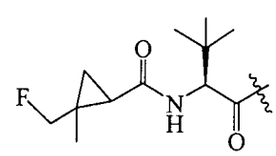
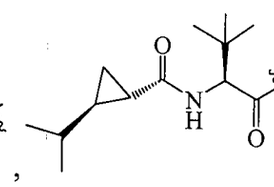
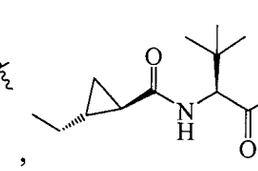
[00124] Otro ejemplo adicional de R es un alcoxi opcionalmente sustituido o cicloalquiloxi opcionalmente sustituido. Ejemplos específicos de tales incluyen  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

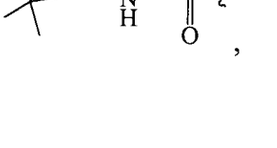
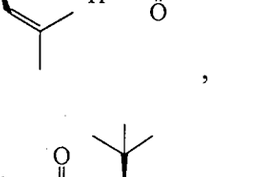
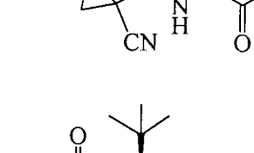
[00125] Aún otro ejemplo de R es un alquilo opcionalmente sustituido. Ejemplos específicos de tales R incluyen

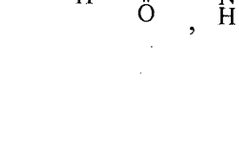


[00126] Ejemplos específicos de R_1 para los compuestos de esta invención incluyen




,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

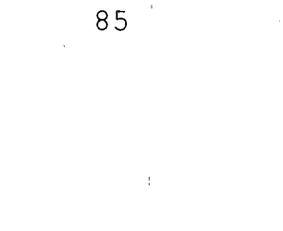
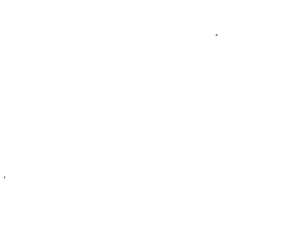
,

,

,

,

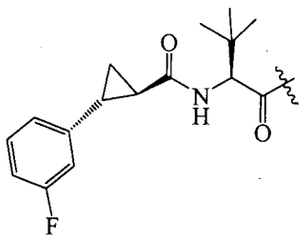
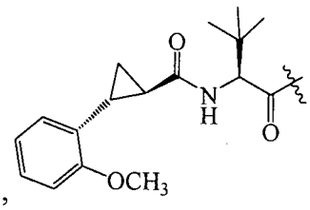
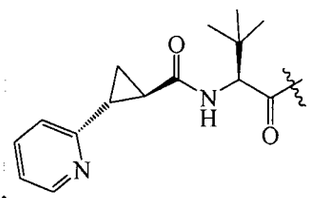
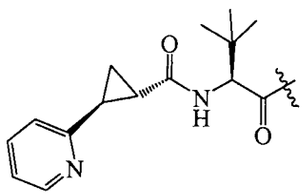
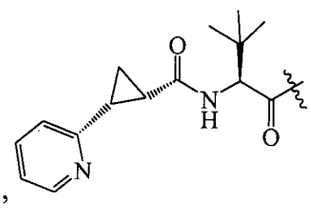
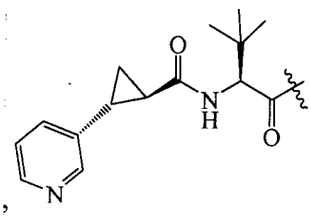
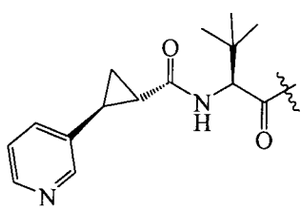
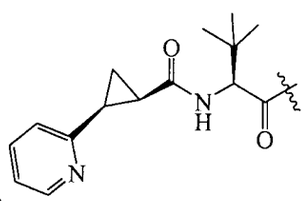
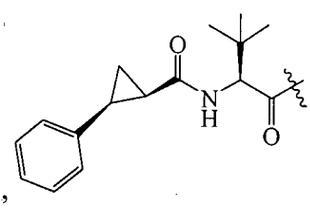
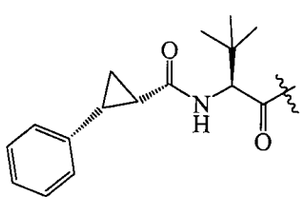
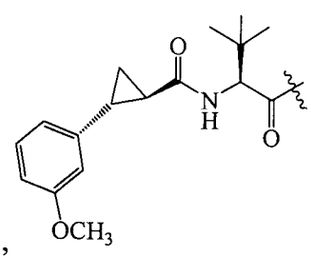
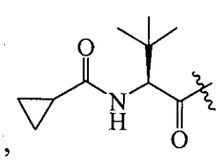
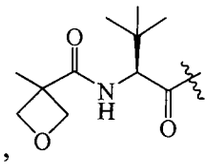
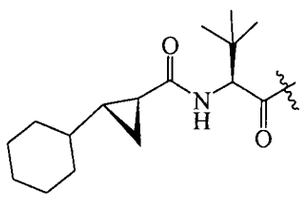
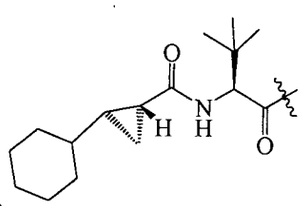
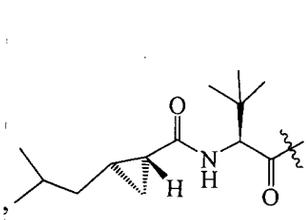
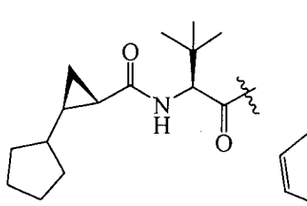
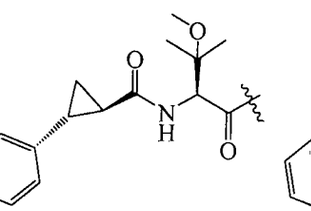
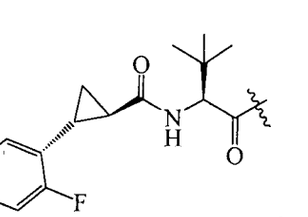
,

,

,

,

,

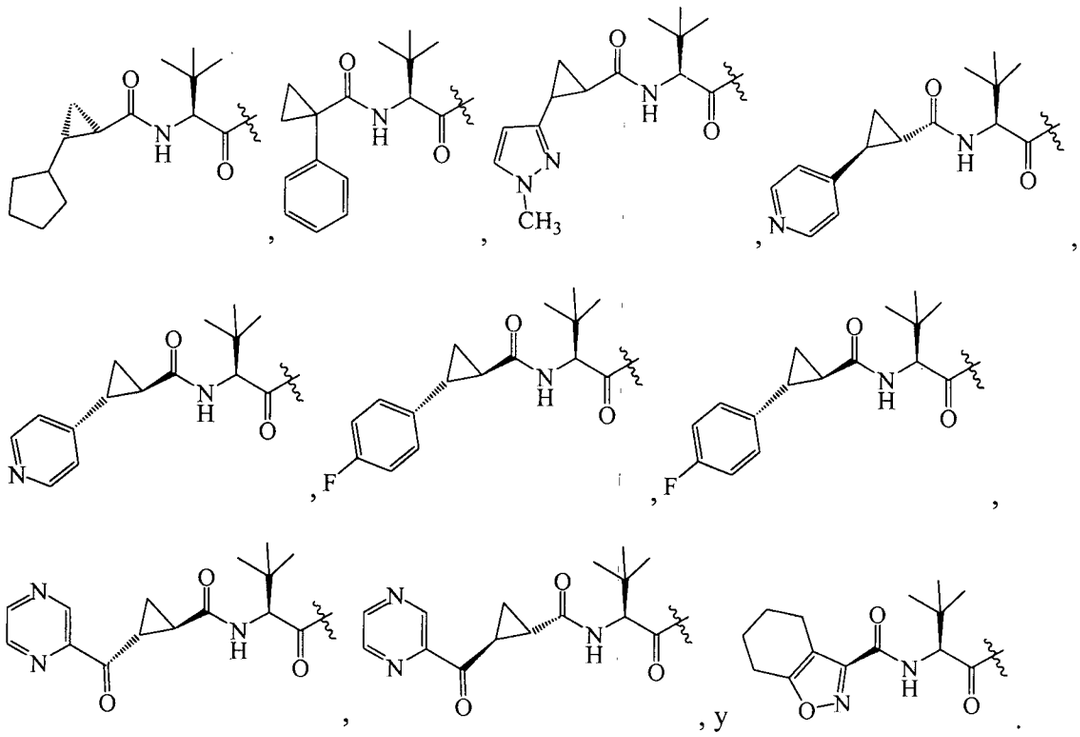
,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



[00127] Ejemplos adicionales de R_1 están ilustrados en las solicitudes PCT números WO 2004/103996 A1, WO 2004/72243 A2, WO 03/064456 A1, WO 03/64455 A2, WO 03/064416 A1, y la publicación de patente de Estados Unidos US 2005/0090450, así como aquellas otras publicaciones referenciadas aquí, cada una de las cuales se incorpora en su totalidad a título de referencia.

2. Sustituyente R_2:

[00128] En varias realizaciones, R_2 es $-Z^BR_5$, en donde cada ZB es, de modo independiente, un enlace o una cadena alifática C_{1-12} ramificada o lineal opcionalmente sustituida, en donde hasta

tres unidades de carbono de Z^B están opcional e independiente reemplazadas por -C(O)-, -CS-, $-C(O)NR^B-$, $-C(O)NR^BNR^B-$, -C(O)O-, $-NR^BC(O)O-$, $NR^BC(O)NR^B-$, $-NR^BNR^B-$, S-, -SO-, $-SO_2-$, $-NR^B-$, $-SO_2NR^B-$, o $-NR^BSO_2NR^B-$, siempre que SO, SO_2 o $-SO_2NR^B$ no está directamente ligado al carbonilo de fórmula (I). Cada R_5 es, de modo independiente, R^B, halo, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$ u $-OCF_3$. Cada R^B es, de modo independiente, hidrógeno, un alifático opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido.

[0129] En otras formas más de realización, R_2 es $-Z_1-V_1-Z_2-V_2-Z_3-V_3$ cada uno de V_1, V_2 y V_3 es, de modo independiente, un enlace, un alifático opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido o un hidrógeno; cuando V_1, V_2, V_3 es el grupo terminal de R_2; cada uno de Z_1, Z_2 y Z_3 es, de modo independiente, un enlace, -C(O)-, -C(O)C(O)-, -C(S)-, $-C(O)N(Q_6)-$, $-N(Q_6)C(O)-$, $-C(O)C(O)N(Q_6)-$, -O-, SO-, $-SO_2-$, $-N(Q_6)SO_2-$, $-N(Q_6)C(O)N(Q_6)-$, $-N(Q_6)C(S)N(Q_6)-$, $-N(Q_6)-$, $-N(Q_6)SO_2-$, $-SO_2N(Q_6)-$, $-C(O)N(Q_6)SO_2-$, $-SO_2N(Q_6)C(O)-$ o hidrógeno; cuando Z_1, Z_2 o Z_3 es

WB

el grupo terminal de R_2; y cada Q_6 es, de modo independiente, hidrógeno o un alifático opcionalmente sustituido.

[0130] En otras realizaciones, R_2 es un amino(alifático) opcionalmente sustituido en donde la porción alifática de R_2 es $-Z_2-V_2-Z_3-V_3$ o $-Z_3-V_3$ en donde cada uno de Z_2 y Z_3 es independientemente un enlace, $-C(O)-$, $-N(Q_5)-$, $-CH(OH)-$, $-C(O)N(Q_6)-$, o $-C(O)C(O)N(Q_6)-$; V_2 es independientemente un enlace, un alifático opcionalmente sustituido, o un cicloalifático opcionalmente sustituido; y V_3 es hidrógeno, un alifático opcionalmente sustituido, o un cicloalifático opcionalmente sustituido.

[0131] En otras realizaciones adicionales, Z_2 es $-CH(OH)-$, V_2 es un enlace, y Z_3 es $-C(O)N(Q_6)-$ tal que R_2 es $-N(Q_6)-CH(OH)-C(O)-N(V_3)(Q_6)$.

[0132] En ciertas realizaciones, R_2 es un amino (alifático) opcionalmente sustituido, amino (cicloalifático) opcionalmente sustituido, un alcoxi opcionalmente sustituido o hidroxi.

[0133] En aún otras realizaciones, R_2 es un alcoxi opcionalmente sustituido con 1-3 de halo, hidroxi, alifático, cicloalifático, o heterocicloalifático.

[0134] En varias formas de realización, R_2 es un amino. Ejemplos de R_2 incluyen un amino monosustituido. Los ejemplos adicionales de R_2 incluyen

(cicloalifático(carbonil(carbonil(alquil))))amino, (amino(carbonil(carbonil(alifático))))amino, (alifático(carbonil(carbonil(alifático))))amino o (aril(amino(carbonil(carbonil(alifático)))))amino, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes.

[0135] En varias formas de realización, R_2 es $-NR_{2Z}R'_{2Z}$, $-SR_{2Y}$, o $-NR_{2Y}-CR_{2X}R'_{2X}-L_1-NR_{2Z}-R_{2W}$, en donde R_{2Y} es independientemente hidrógeno, un alifático opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido; cada R_{2W} es independientemente hidrógeno, alifático opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalifático opcionalmente sustituido, o cicloalifático opcionalmente sustituido; cada R_{2X} y R'_{2X} es independientemente hidrógeno, un alifático opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un fenilo opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido; o R_{2X} y R'_{2X} junto con el átomo al cual los mismos están fijados forman un cicloalifático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido o un

anillo heterocicloalifático; cada L_1 es $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-CF_2-$, $-C(O)C(O)-$, $-C(O)O-$, $-S(O)-$, o $-SO_2-$; cada R_{2z} o R'_{2z} es hidrógeno, un alifático opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido; o R_{2z} y R'_{2z} junto con el nitrógeno al que están ambos unidos, pueden formar un anillo heterocicloalifático opcionalmente sustituido de 3 a 7 miembros.

[0136] En varias formas de realización, cada R_{2x} y R'_{2x} es, de modo independiente, hidrógeno o alifático opcionalmente sustituido, cicloalifático opcionalmente sustituido o (cicloalifático)alifático opcionalmente sustituido.

[0137] En varias formas de realización, L_1 es $-C(O)C(O)-$ o $-SO_2-$.

[0138] En varias otras formas de realización, cada R_{2w} es hidrógeno o cicloalifático opcionalmente sustituido.

[0139] En varias formas de realización, R_2 es $-NH-CHR_{2x}-C(O)-C(O)-N(R_{2z})R_{2w}$.

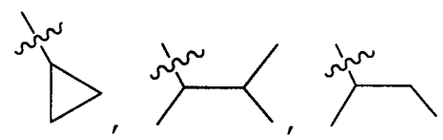
[0140] En varias formas de realización, R_2 es $-NH-CHR_{2x}-CH(OH)-C(O)-N(R_{2z})R_{2w}$.

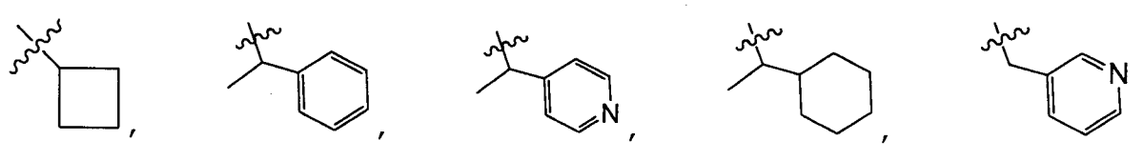
[0141] En varias formas de realización, R_2 es $-NH-CHR_{2X}-C(O)-C(O)-NHR_{2Z}$ en donde $-NHR_{2Z}$ es NH-ciclopropilo, -NH-Me, -NH-Et, -NH-iPr, -NH-nPr.

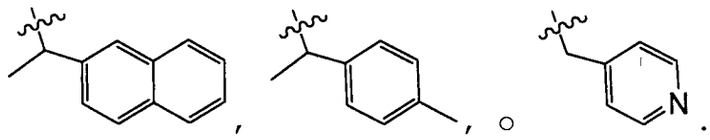
[0142] En varias formas de realización R_2 es $-NR_{2Z}R'_{2Z}$, $-SR_{2Z}$ en donde cada R_{2Z} y R'_{2Z} es, de modo independiente, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o aralquilo. Los ejemplos no limitativos de R_{2Z} incluyen metilo, etilo, *t*-butilo, ciclopentilo, ciclohexilo y bencilo.

[0143] En otras formas de realización, R_2 es $(-NH-CR_{2X}R'_{2X}-L_1-C(O))_i-M$; en donde cada M es independientemente -OH, R_{2X}, $-NR_{2Z}R'_{2Z}$, o $-OR_{2X}$, cada i es 1 ó 2, y L_1, R_{2Z}, R_{2X}, y R'_{2Z} se los define con anterioridad.

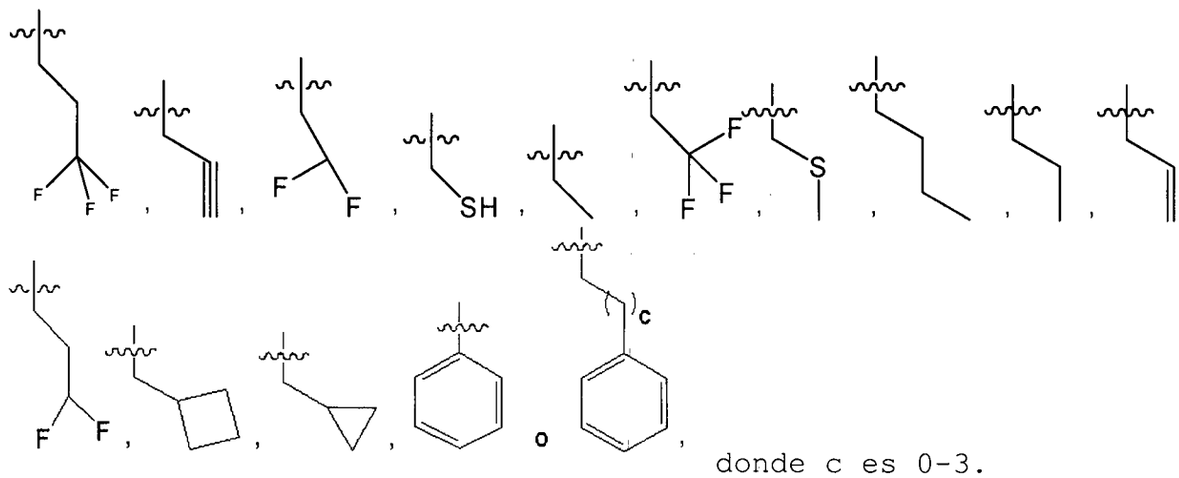
[0144] En varias formas de realización, R_2 es $(-NH-CR_{2Z}R'_{2Z}-L_1-C(O))_i-M$ en donde L_1 es -C(O)-, i es 1 y M es, de modo independiente, R_{2X}, $-N(R_{2X}R'_{2X})$, $-OR_{2X}$, $-NHSO_2R_{2X}$, o $-SR_{2X}$.

[0145] En algunas formas de realización, R'_{2Z} es H y R_{2Z} es un alifático, (aril)alifático o cicloalifático. Los ejemplos no limitativos de R_{2X} incluyen hidrógeno, 



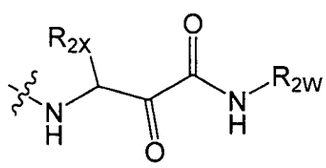


[0146] En algunas formas de realización R'_{2X} es H y R_{2X} es un alifático opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroalifático opcionalmente sustituido o heteroaralquilo opcionalmente sustituido. Algunos ejemplos no limitativos de R_{2X} incluyen:

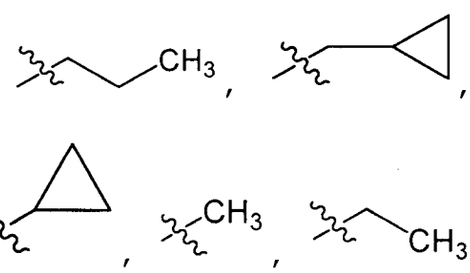


donde c es 0-3.

[0147] En varias formas de realización, R_2 es:



, en donde R_{2X} es

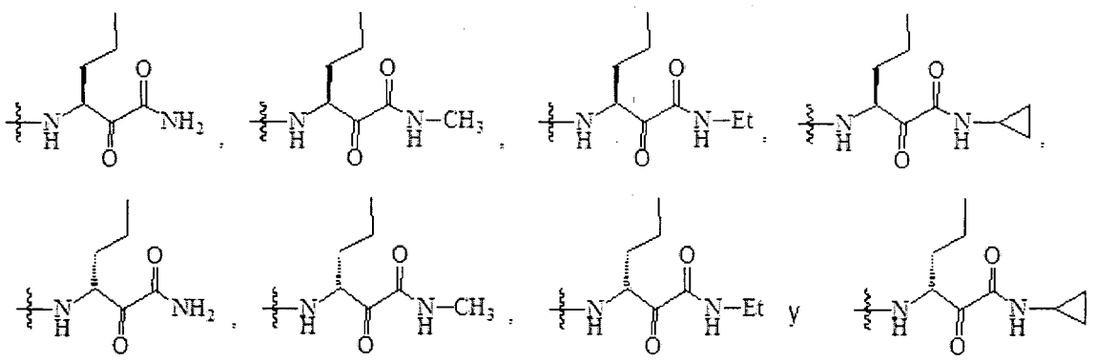


y R'_{2W} es

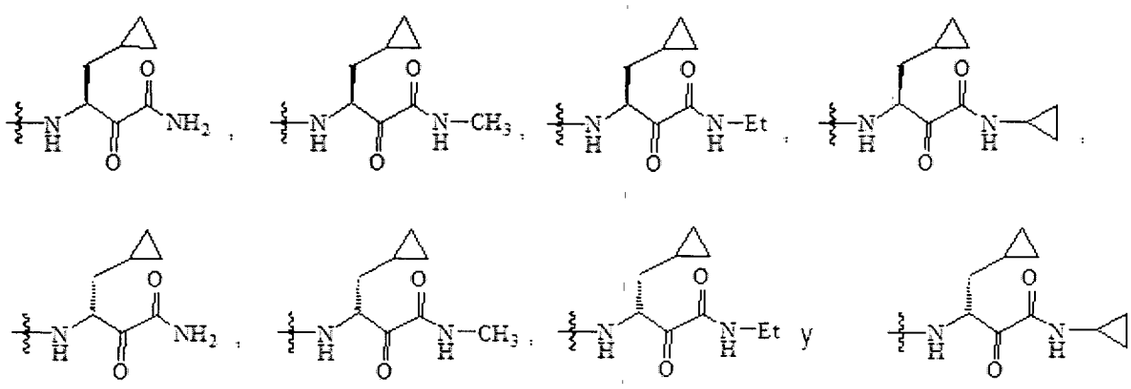
$-CH_2CF_3$ o hidrógeno.

118

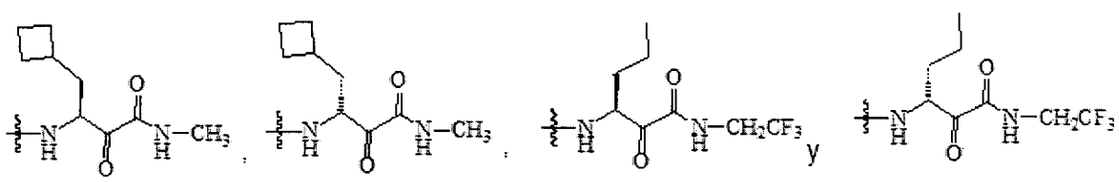
[0148] En algunas formas de realización, R_2 es seleccionado del grupo que consiste en:

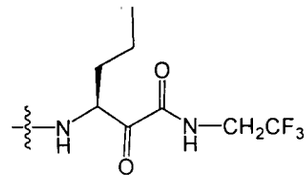
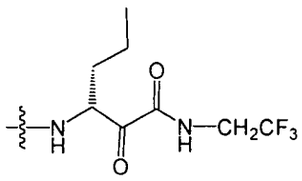


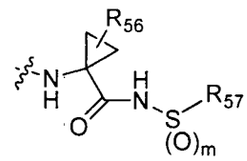
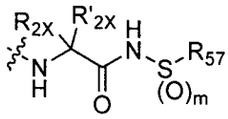
[0149] En algunas realizaciones, R_2 está seleccionado del grupo que consiste en:



[0150] En algunas realizaciones, R_2 está seleccionado del grupo que consiste en:



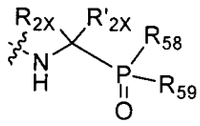
[0151] En algunas realizaciones, R_2 es  o  .

[0152] En algunas realizaciones, R_2 es  o 

en donde cada R_{56} es, de modo independiente, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido; arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalifático opcionalmente sustituido o heterocicloalifático opcionalmente sustituido; cada R_{57} es, de modo independiente, alifático opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, alifático opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alifático opcionalmente sustituido, cicloalifático opcionalmente sustituido o amino opcionalmente sustituido; y m es 1 ó 2; y cada R_{2X} y R'_{2X} es independientemente hidrógeno, un alifático opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un

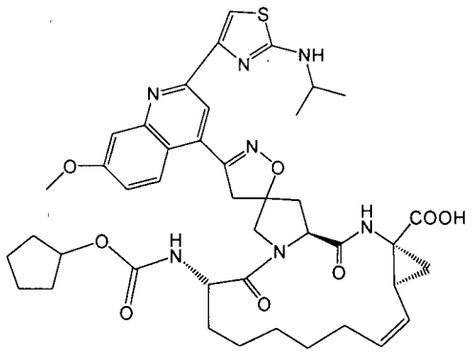
heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido; o R_{2X} y R'_{2X} juntos con el átomo al cual están fijados forman un anillo heterocicloalifático o cicloalifático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido.

[0153] En algunas otras realizaciones, R_2 es

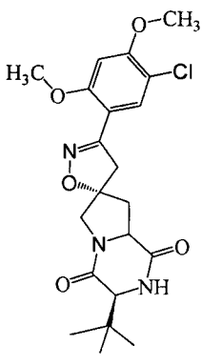


, en donde R_{58} y R_{59} son cada uno independientemente seleccionado de alifático opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, (cicloalifático)oxi opcionalmente sustituido, (heterocicloalifático)oxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalifático opcionalmente sustituido o amino opcionalmente sustituido; y cada R_{2X} y R'_{2X} es independientemente hidrógeno, un alifático opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido; o R_{2X} y R'_{2X} junto con el átomo al cual están ambos fijados forman un anillo heterocicloalifático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido.

[0154] En varias realizaciones, una porción de R_1 y una porción de R_2 juntas pueden formar una estructura cíclica, por ejemplo, un anillo cicloheteroalifático de 5 a 18 miembros (por ejemplo, un anillo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido de 6 miembros). Algunos ejemplos no limitativos de compuestos así formados incluyen

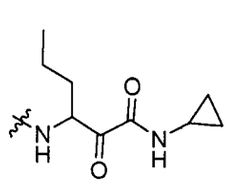


y

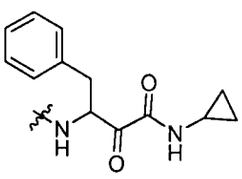


.

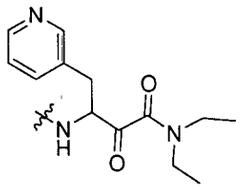
[0155] En varias formas de realización, R_2 es uno seleccionado de:



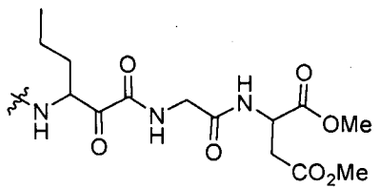
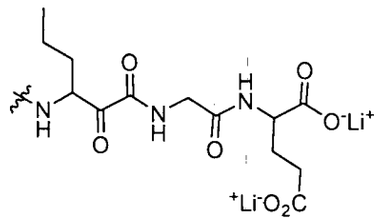
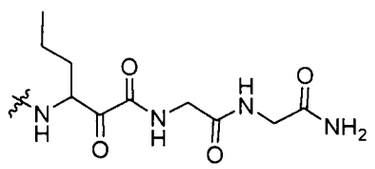
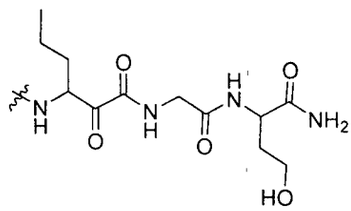
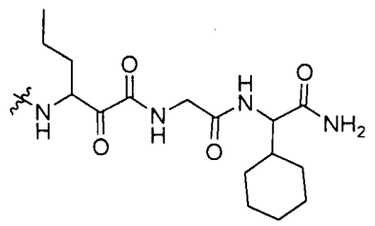
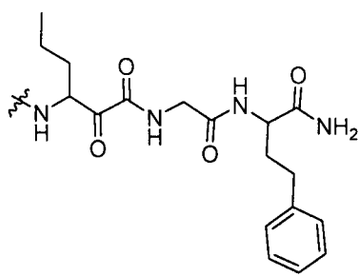
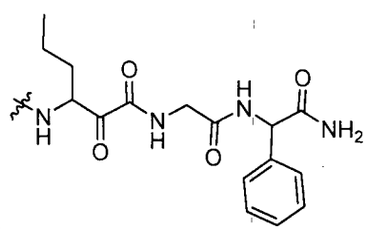
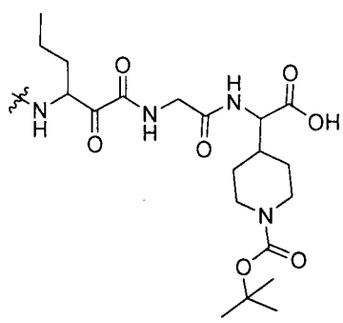
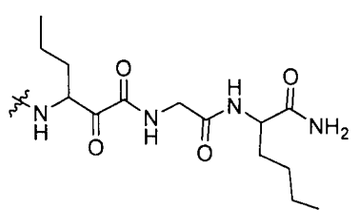
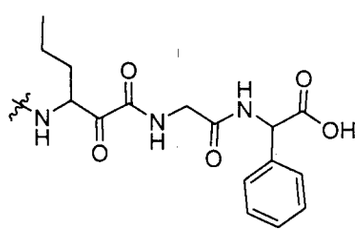
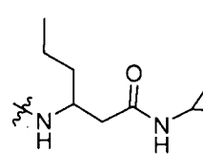
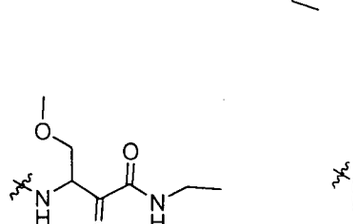
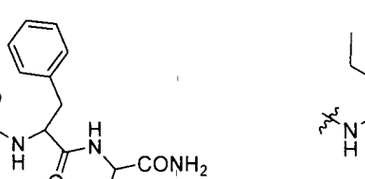
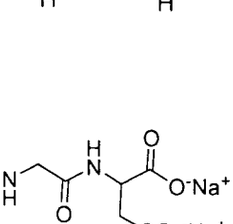
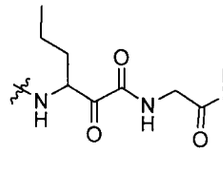
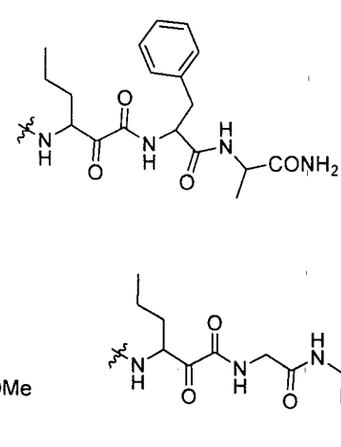
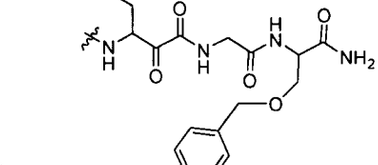
,

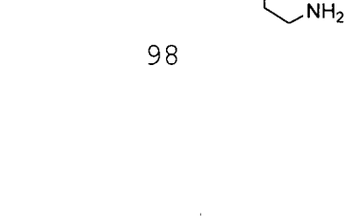
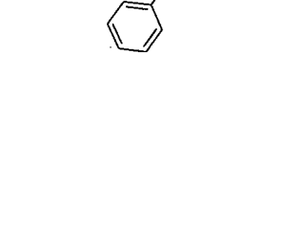


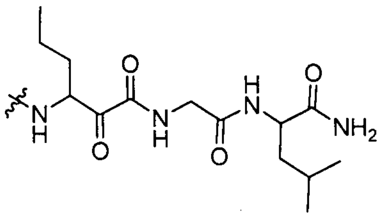
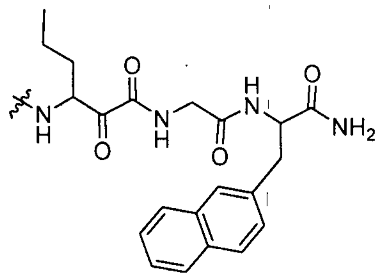
,

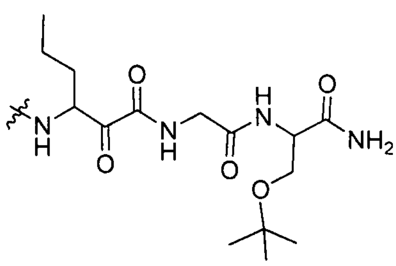
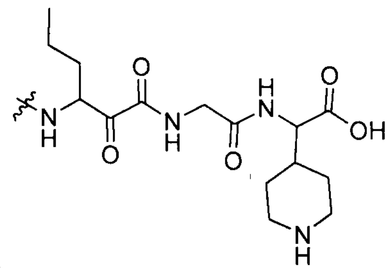
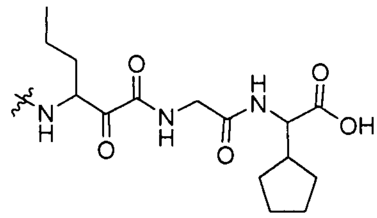


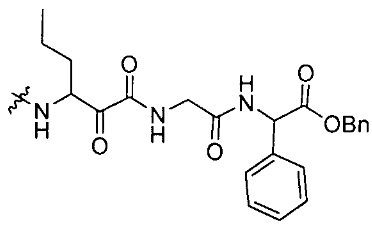
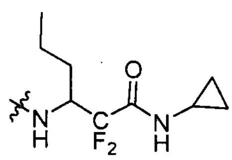
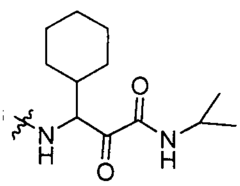
,

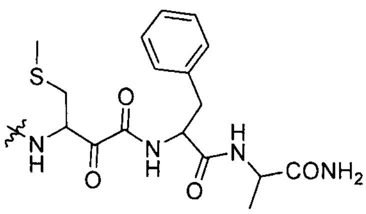
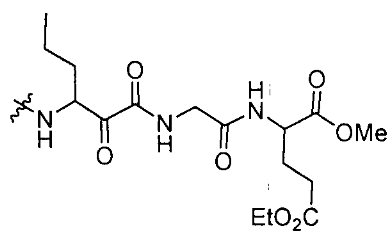
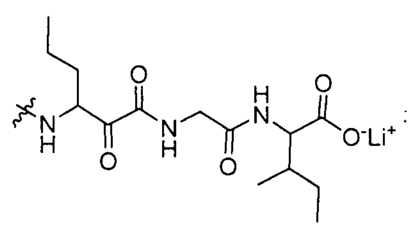


















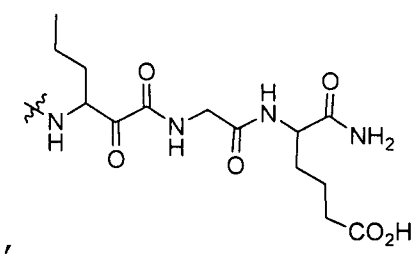
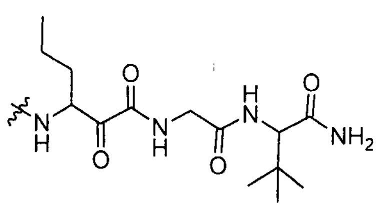



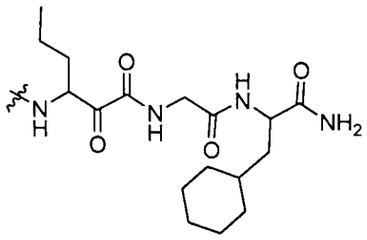
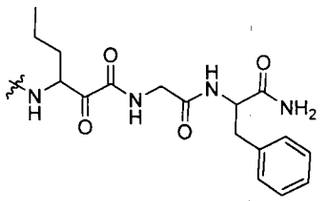
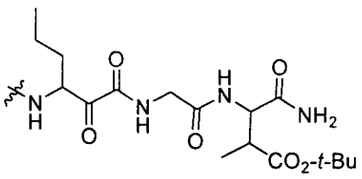
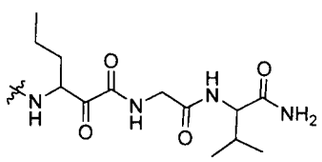
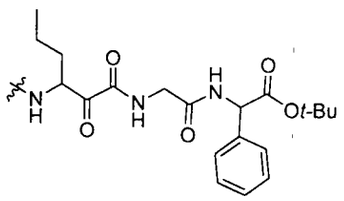
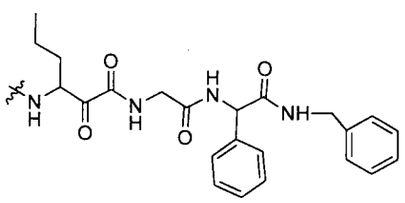
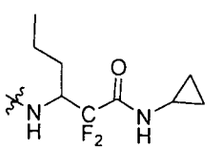
 ,
 ,

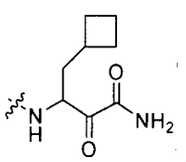
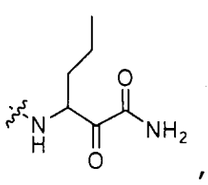
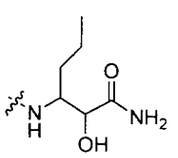
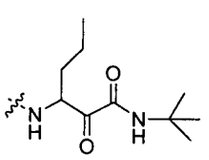
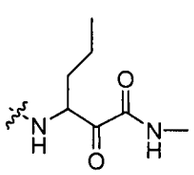
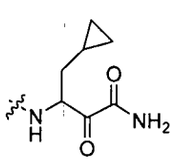
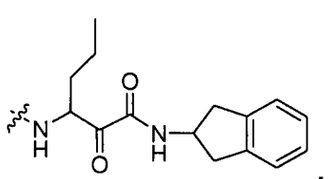
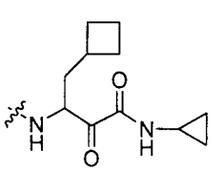
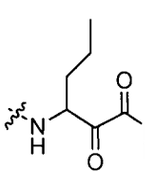
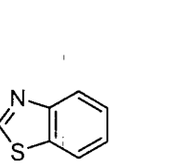
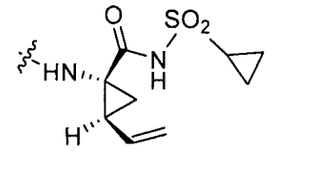
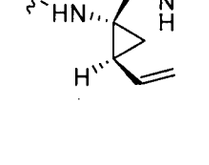
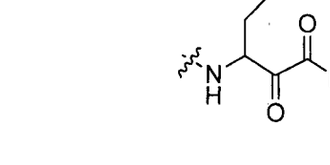
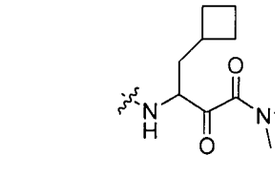
 ,
 ,


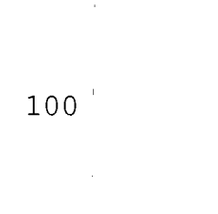
,
 ,
 ,
 ,

 ,
 ,


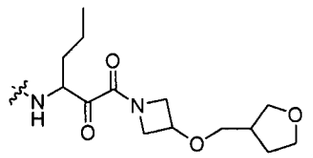
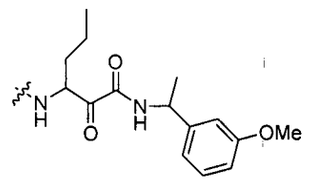
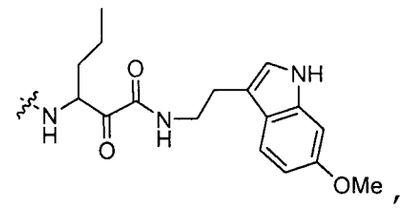
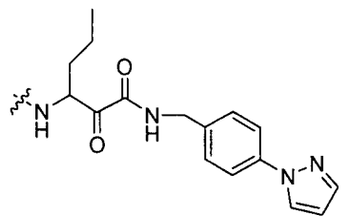
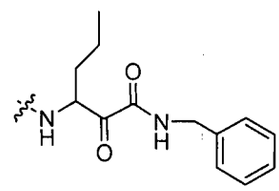
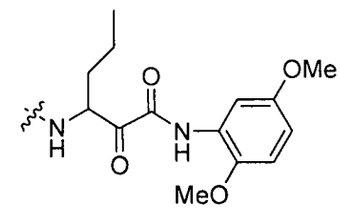
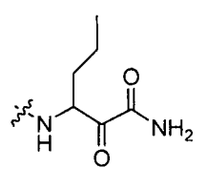
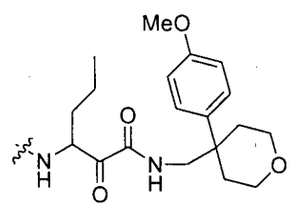
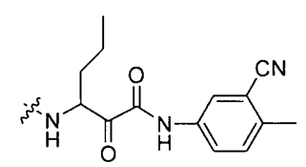
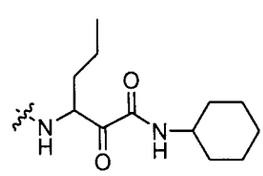
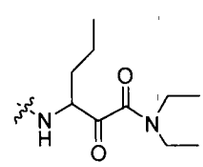
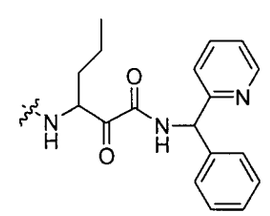
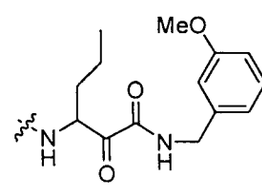
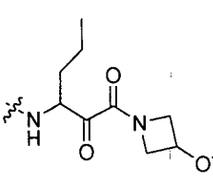
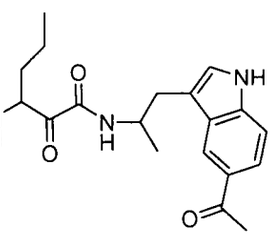
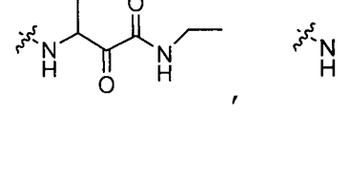
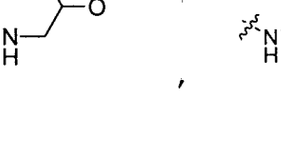
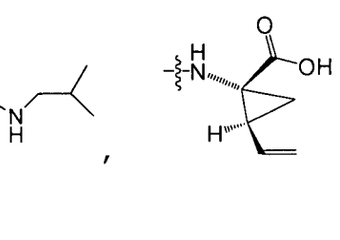
,
 ,
 ,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

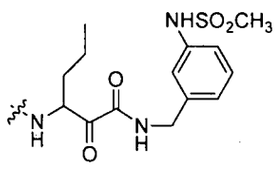
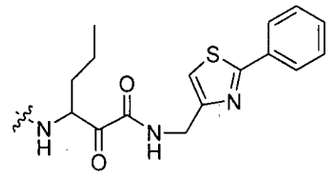
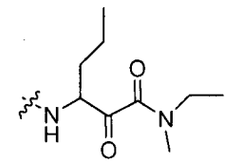
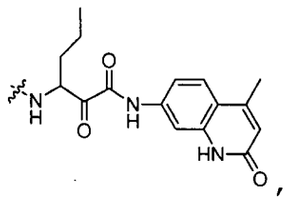
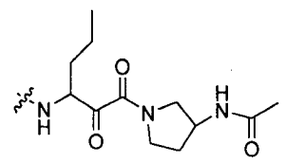
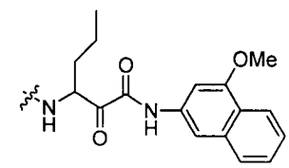
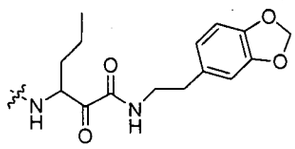
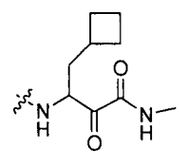
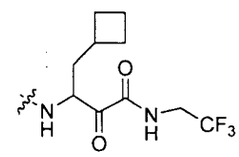
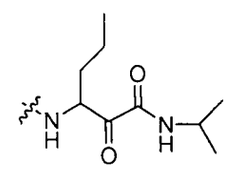
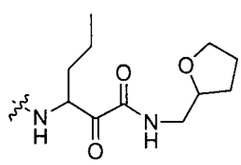
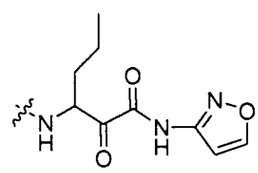
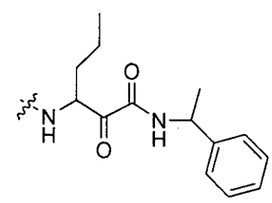
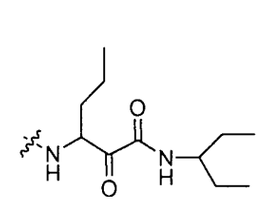
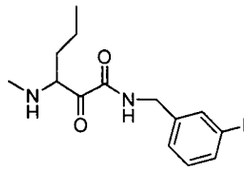
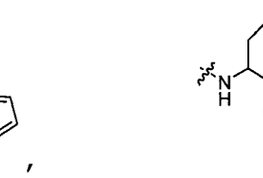
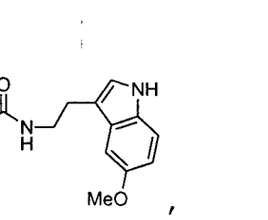
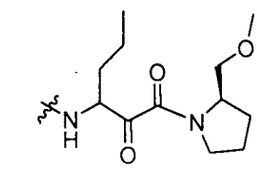
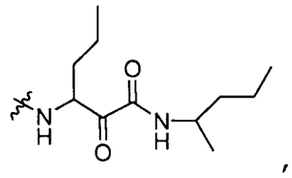
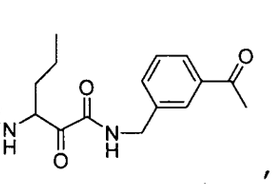
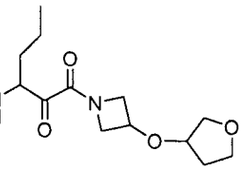
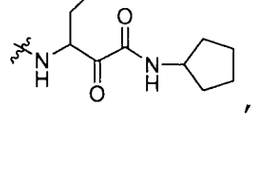
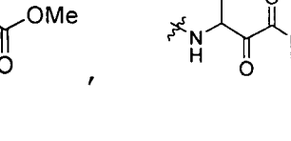
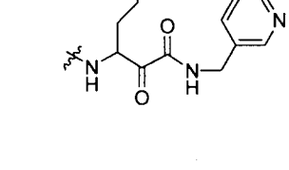

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

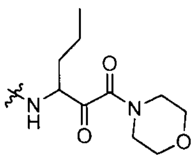
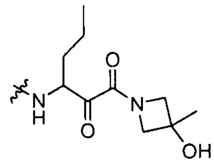
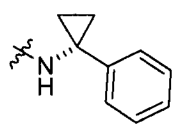
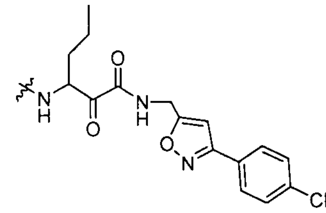
,

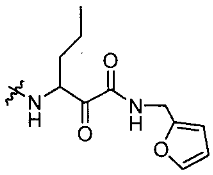
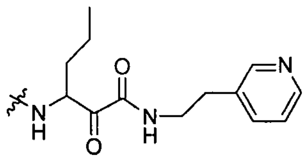
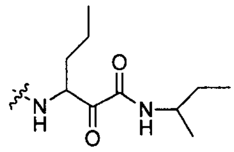
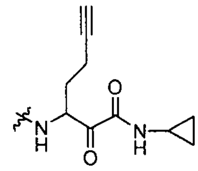
,

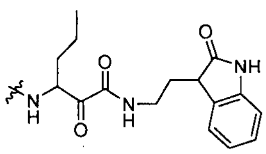
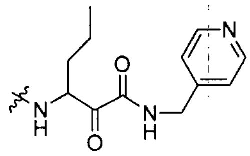
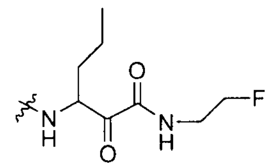
,

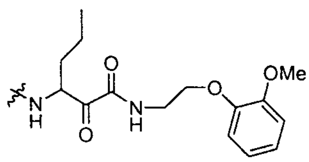
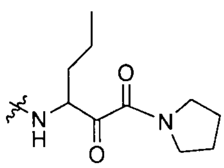
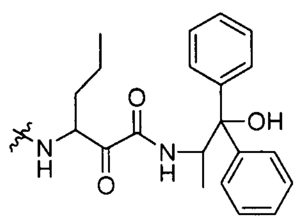
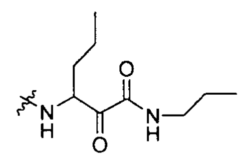

























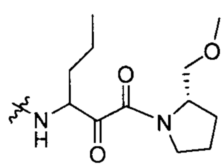
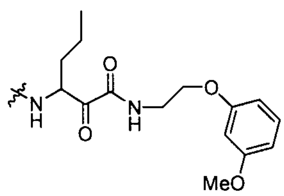
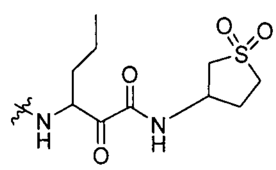


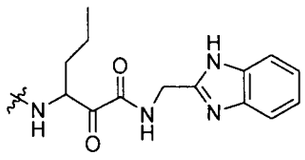
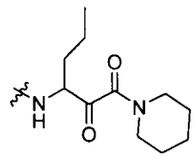
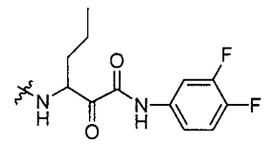
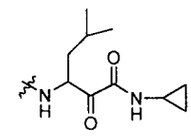
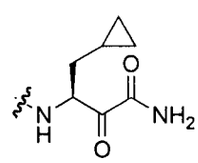
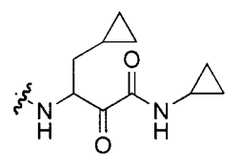
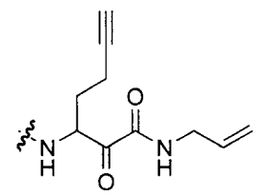
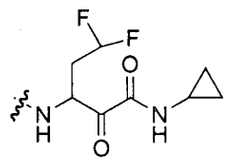
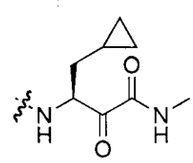
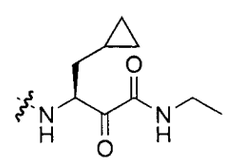
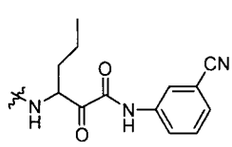
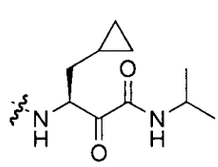
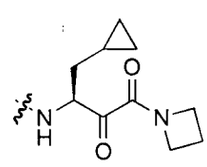
 ,
 ,
 ,
 ,

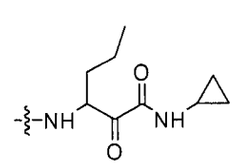
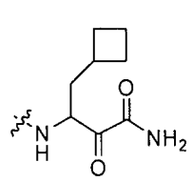
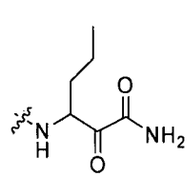
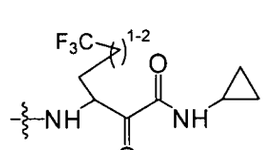
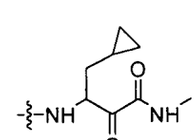
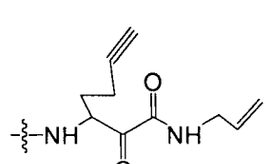
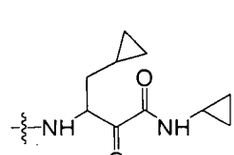
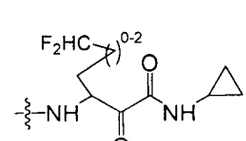
 ,
 ,
 ,
 ,

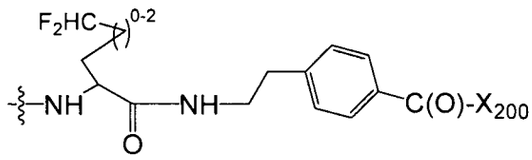
 ,
 ,
 ,

 ,
 ,
 ,
 ,

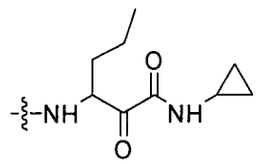
 ,
 ,
 ,


,

,

,

,







,


.

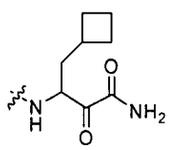
[0156] En algunas realizaciones específicas, R_2 es  ,

,

,

,

,

,

,

o

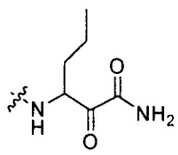


, donde X_{200} es $-OX_{202}$ o $-X_{202}$, y X_{202} es alifático, ciclo alifático, heterociclo alifático, arilo, o heteroarilo.

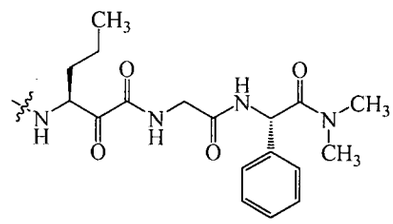
[0157] En algunas realizaciones, R_2 es 

,



, o 

.

[0158] En algunas realizaciones, R_2 es 

.

[0159] Los ejemplos adicionales de R_2 se ilustran en las publicaciones PCT WO 2004/103996 A1, WO 2004/72243 A2, WO 03/064456 A1, WO 03/64455 A2, WO 03/064416 A1 y la publicación de patente norteamericana US 2005/0090450, así como todas aquellas otras publicaciones referenciadas aquí, cada una de las cuales se incorpora en su totalidad por referencia.

3. <u>Sustituyente R_3</u>:

[0160] Cada R_3 es un alifático, un cicloalifático, un heterocicloalifático, un arilo o un heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

[0161] En varias formas de realización, cada R_3 es, de modo independiente, $-Z^CR_6$, en donde cada Z^C es, de modo independiente, un enlace o alifático opcionalmente sustituido, en donde hasta dos unidades de carbón de Z^C están opcional e independiente reemplazadas por $-C(O)-$, $-CS-$, $-C(O)NR^C-$, $-C(O)NR^CNR^C-$, $-C(O)O-$, $-NR^CC(O)O-$, $-O-$, $-NR^CC(O)NR^C-$, $-NR^CNR^C-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^C-$, $-SO_2NR^C-$, o $-NR^CSO_2NR^C-$. Cada R_6 es, de modo independiente, R^C, halo, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, alcoxi o haloalcoxi. Cada R^C es, de modo independiente, hidrógeno, un grupo alifático opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido. Sin embargo, en muchas formas de realización, cuando Z^C es un enlace y R_6 es R^C, entonces R^C es, de modo independiente, un grupo alifático opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido.

[0162] En aún otras realizaciones, cada R_3 es un alifático opcionalmente sustituido, amino, sulfonilo, sulfanilo, sulfinilo, sulfonamida, sulfamida, sulfo, $-O-R_{3A}$, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido; y cada R_{3A} es independientemente un alifático opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido.

[0163] En algunas realizaciones, R_3 es un amino opcionalmente sustituido, $-O-R_{3A}$, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido, y R_{3A} es un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido.

[0164] En varias formas de realización, R_3 es un arilo opcionalmente sustituido. En algunos ejemplos, R_3 es un arilo monocíclico, bicíclico o tricíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. Por ejemplo, R_3 es un fenilo opcionalmente sustituido, un naftilo opcionalmente sustituido o un antracenilo opcionalmente sustituido. En otros ejemplos,

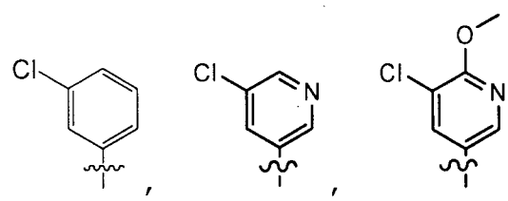
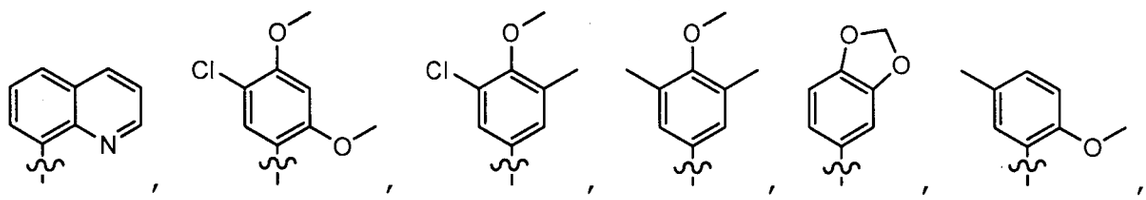
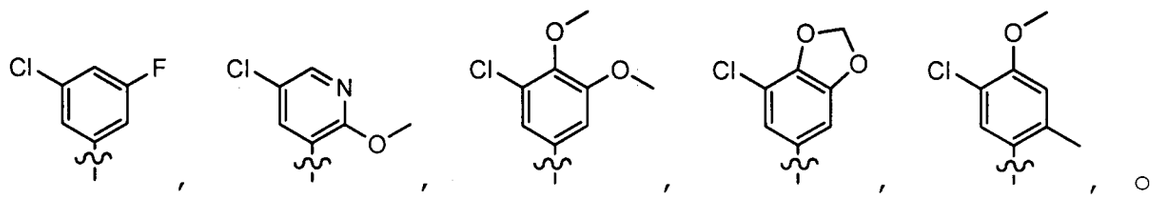
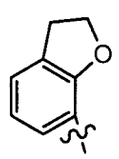
R_3 es un arilo monocíclico, bicíclico o tricíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-4 de halo, hidroxi, ciano, nitro, alifático, haloalifático, (alifático)oxi, (halo(alifático))oxi, (alifático(oxi(aril)))oxi, arilo, heteroarilo, haloarilo, cicloalifático, heterocicloalifático o combinaciones de ellos. En varios ejemplos, R_3 es un arilo bicíclico fusionado opcionalmente sustituido. En varios ejemplos, R_3 es un arilo tricíclico fusionado opcionalmente sustituido.

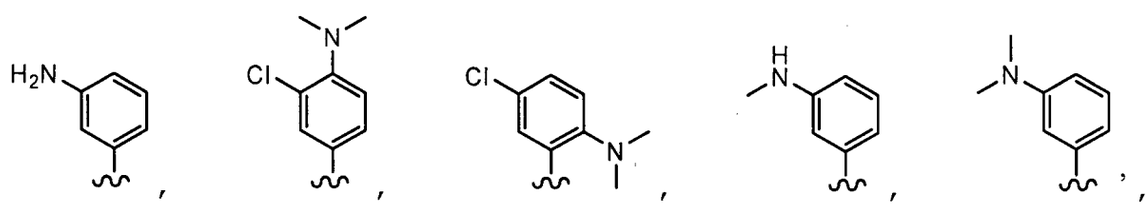
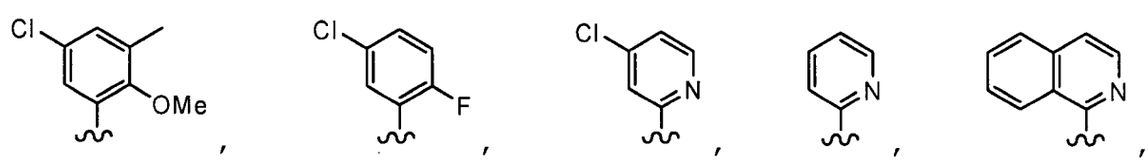
[0165] En varias formas de realización, R_3 es un heteroarilo opcionalmente sustituido. En varios ejemplos, R_3 es un heteroarilo monocíclico o bicíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 4 de halo, hidroxi, ciano, nitro, alifático, haloalifático, (alifático)oxi, (halo(alifático))oxi, (alifático(oxi(aril)))oxi, arilo, heteroarilo, haloarilo, cicloalifático, heterocicloalifático o combinaciones de ellos.

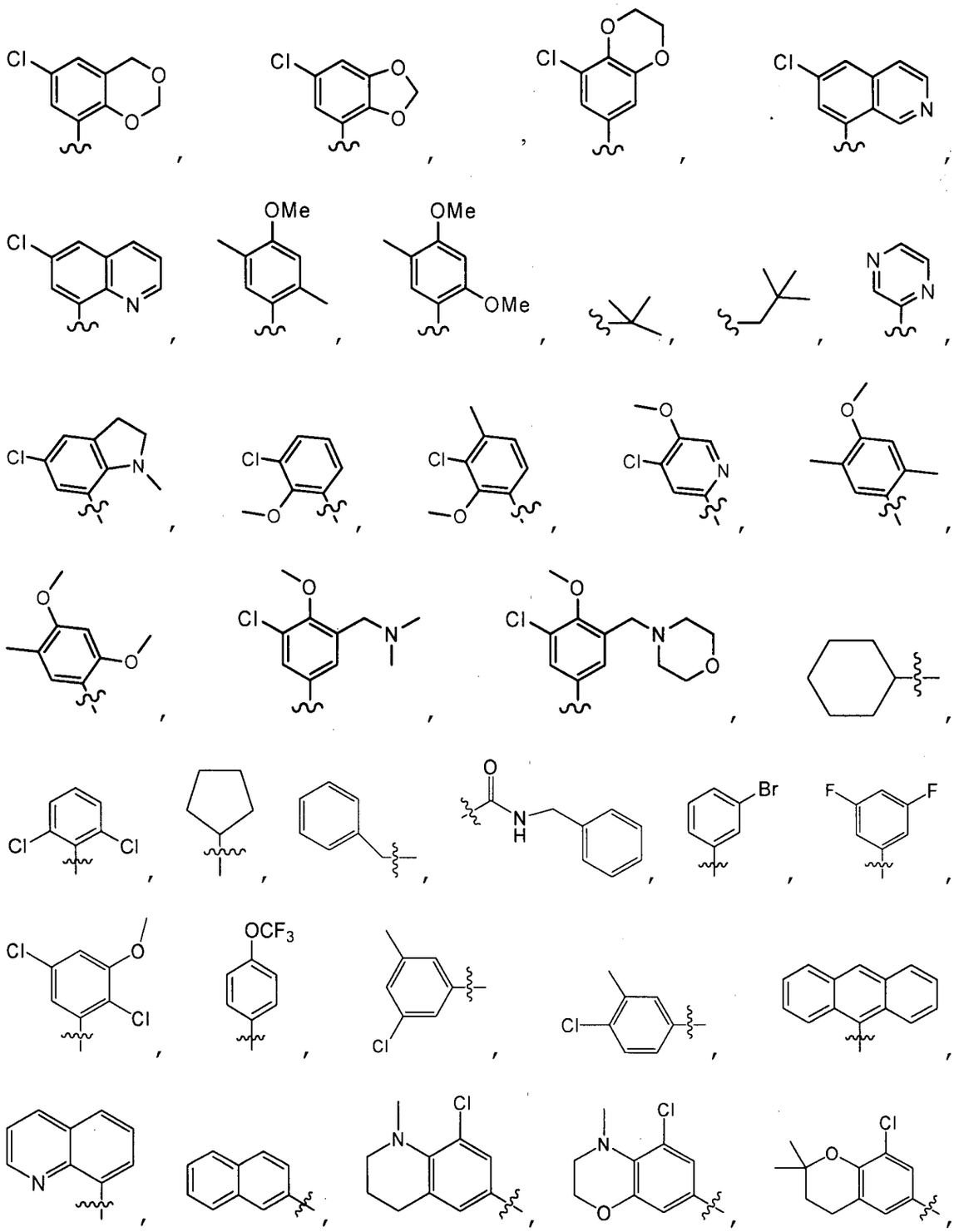
[0166] En algunas formas de realización, R_3 es alifático opcionalmente sustituido tales como metilo, etilo o propilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

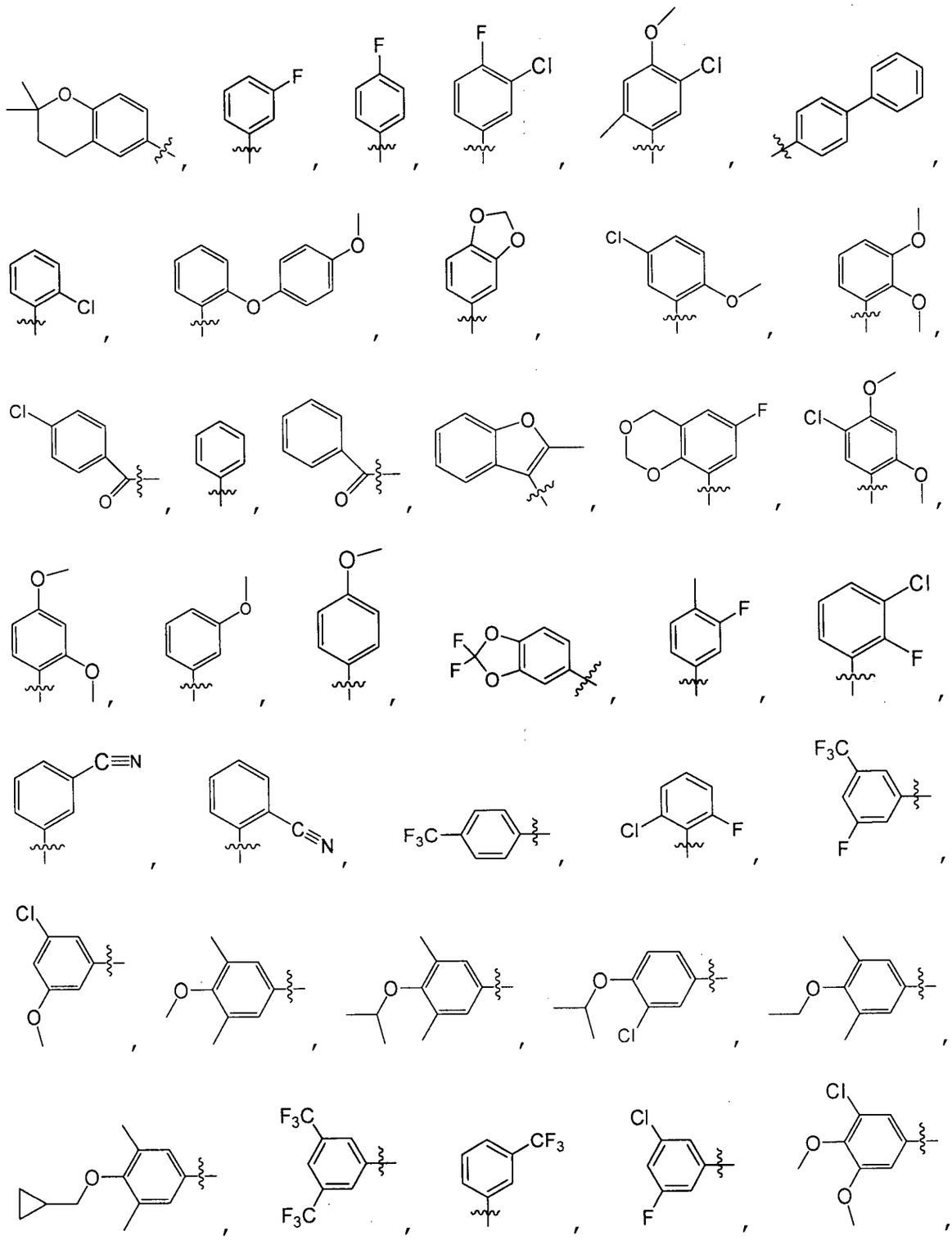
[0167] De acuerdo con otras formas de realización, R_3 es un alifático opcionalmente sustituido.

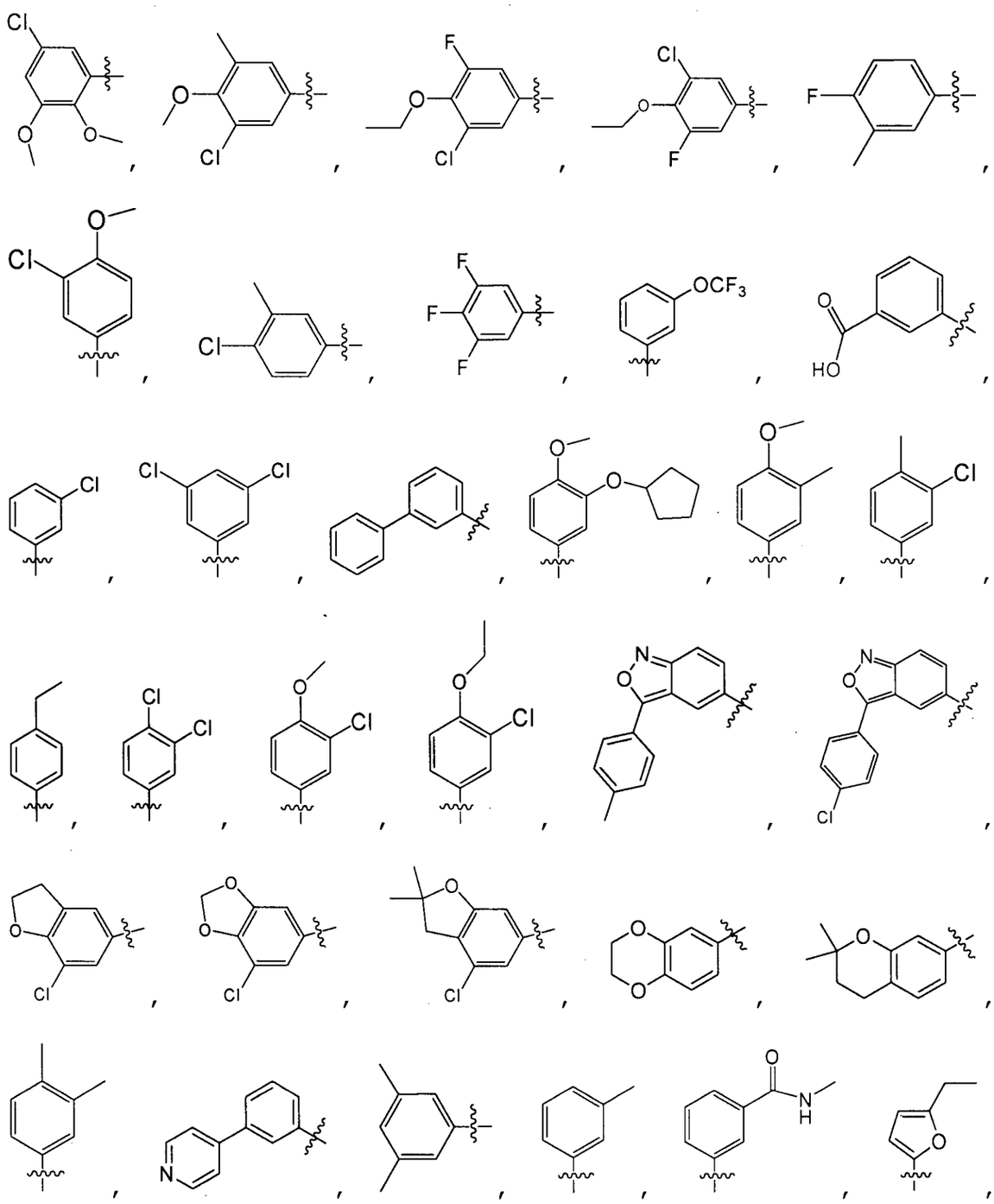
[0168] De acuerdo con otras formas de realización, R_3 es un alifático C_{1-5} opcionalmente sustituido.

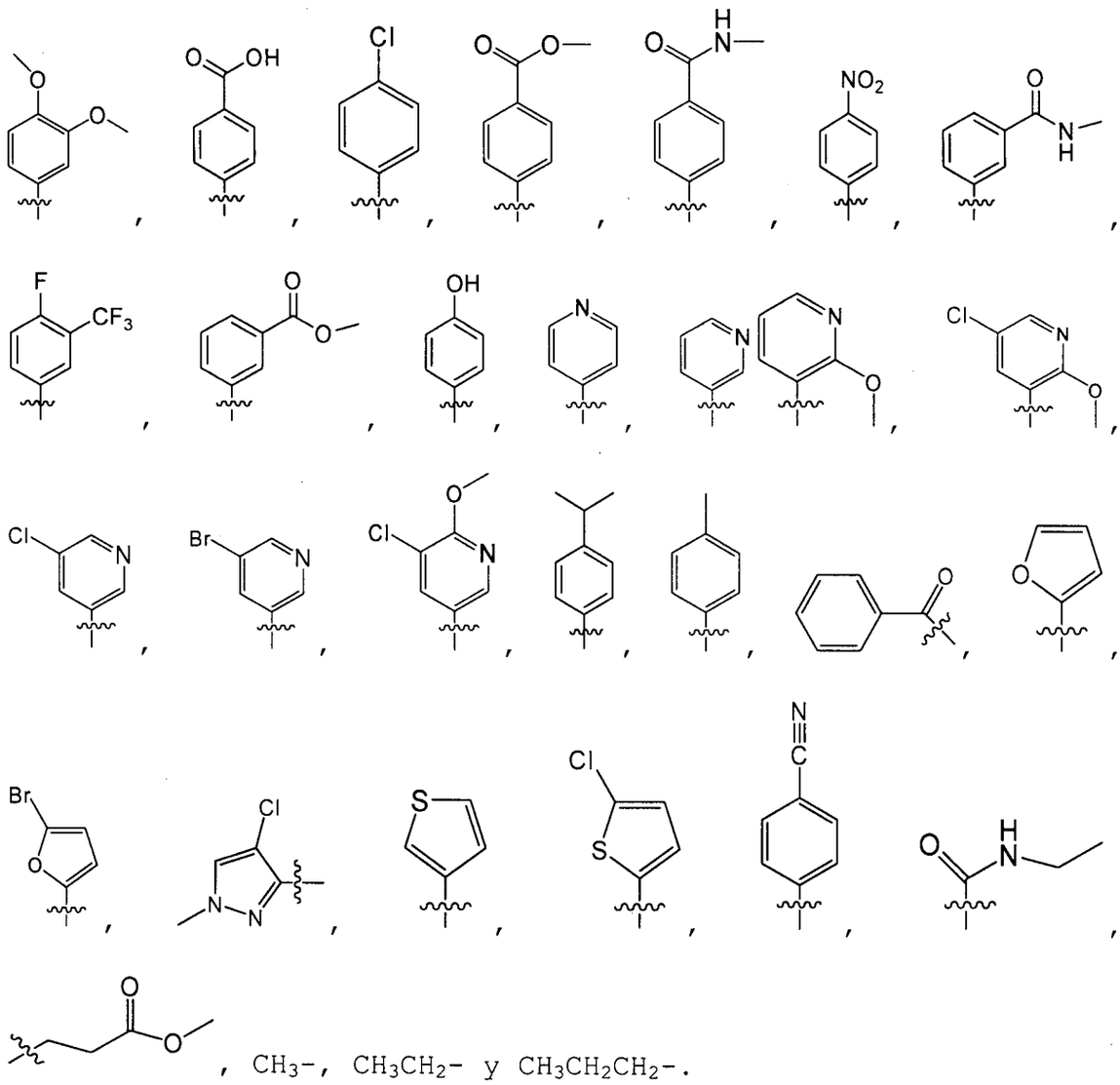
[0169] En varios ejemplos, R_3 es  ,  ,  , o  .

[0170] En varias formas de realización, R_3 es uno seleccionado de:  ,  .



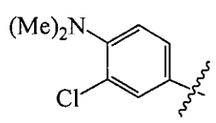
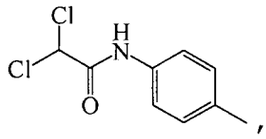
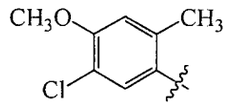
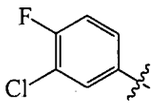
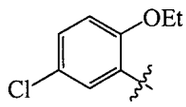
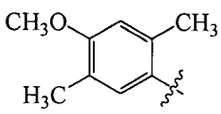
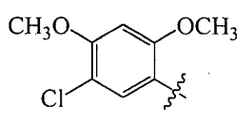
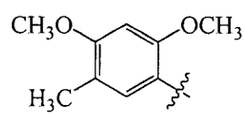
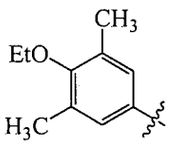
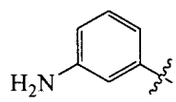
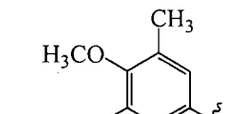
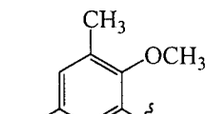
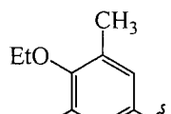
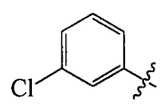
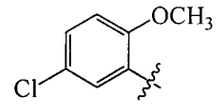
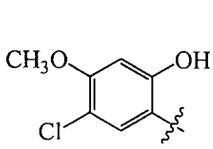
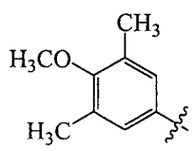
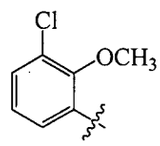
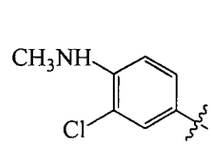
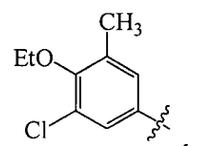
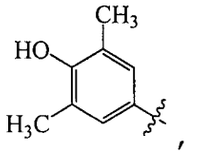
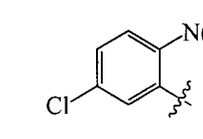
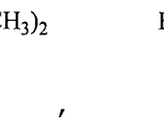
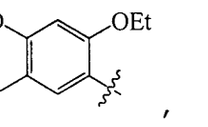
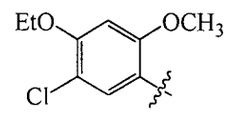
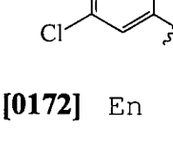
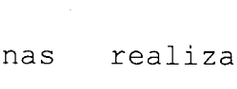
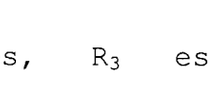
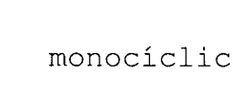
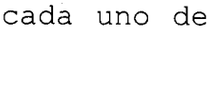






, CH_3-, CH_3CH_2- y $CH_3CH_2CH_2$-.

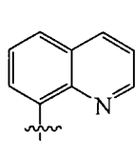
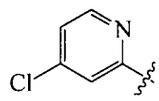
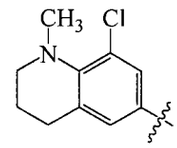
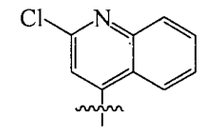
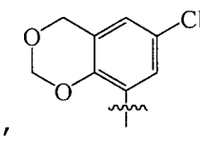
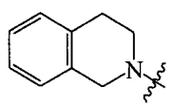
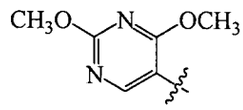
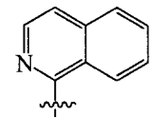
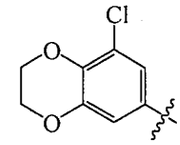
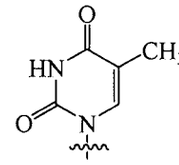
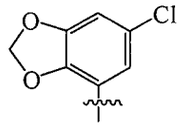
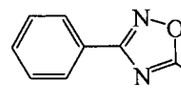
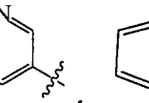
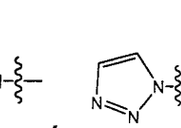
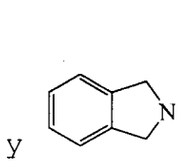
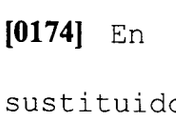
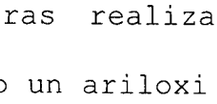
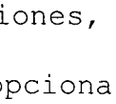
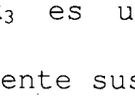
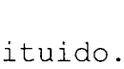
[0171] En algunas realizaciones, R_3 está seleccionado del grupo que consiste en:






























y


[0172] En algunas realizaciones, R_3 es un monocíclico opcionalmente sustituido, bicíclico, o tricíclico heteroarilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con 1-3 de

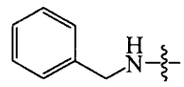
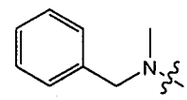
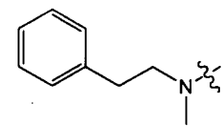
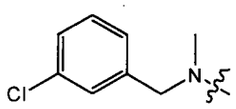
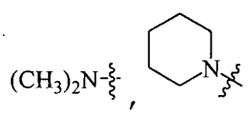
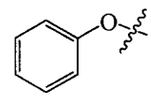
halo, hidroxi, ciano, nitro, alifático, haloalifático, (alifático)oxi, oxi(halo(alifático)), (alifático(oxi(arilo)))oxi, arilo, heteroarilo, haloarilo, cicloalifático, heterocicloalifático, o combinaciones de los mismos.

[0173] En realizaciones adicionales, R_3 está seleccionado del grupo que consiste en:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, y

.

[0174] En otras realizaciones, R_3 es un amino opcionalmente sustituido o un ariloxi opcionalmente sustituido.

[0175] En algunas realizaciones, R_3 es seleccionado del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  , y  .

4. GRUPO A

[0176] Cada A es $-(CX_1X_2)_a-$, en donde cada X_1 y X_2 es, de modo independiente, hidrógeno, alifático (C_{1-4}) opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido; o X_1 y X_2 tomados juntos, forman un grupo oxo; y cada a es 0 a 3.

[0177] En varias formas de realización, X_1 o X_2 es hidrógeno.

[0178] En varias formas de realización, X_1 o X_2 es alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido. Ejemplos de X_1 o X_2 incluyen trifluorometilo o etilo, propilo, butilo opcionalmente sustituido o sus isómeros.

[0179] En varias formas de realización, X_1 o X_2 es un arilo opcionalmente sustituido. Ejemplos de X_1 o X_2 incluyen fenilo, naftilo o azulenilo opcionalmente sustituido.

5. Grupo B:

[0180] Cada B es $-(CX_1X_2)_b-$, en donde cada X_1 y X_2 es, de modo independiente, hidrógeno, alifático C_{1-4} opcionalmente

sustituido o arilo opcionalmente sustituido; o X_1 y X_2 tomados juntos, forman un grupo oxo; y cada b es 0 a 3.

[0181] En varias formas de realización, X_1 o X_2 es hidrógeno.

[0182] En varias formas de realización, X_1 o X_2 es alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido. Ejemplos de X_1 o X_2 incluyen trifluorometilo o etilo, propilo, butilo opcionalmente sustituido o sus isómeros. En varios ejemplos adicionales, X_1 o X_2 es un (amino)-alifático C_{1-4} mono- o disustituido opcionalmente sustituido.

[0183] En varias formas de realización, X_1 o X_2 es un arilo opcionalmente sustituido. Ejemplos de X_1 o X_2 incluyen fenilo, naftilo, indenilo o azulenilo opcionalmente sustituido.

6. Sustituyentes Y e Y'

[0184] En varias formas de realización, cada Y e Y' es, de modo independiente, hidrógeno, alifático opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido.

[0185] Cada Y e Y' es, de modo independiente, $-Z^DR_7$, en donde cada Z^D es, de modo independiente, un enlace o una cadena alifática (C_{1-6}) lineal o ramificada opcionalmente sustituida en donde hasta dos unidades de carbón de Z^D están opcional e independiente reemplazadas por $-C(O)-$, $-CS-$, $-C(O)NR^D-$, $-C(O)NR^DNR^D-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-NR^DC(O)O-$, $-O-$, $-NR^DC(O)NR^D-$, $-OC(O)NR^D-$, $-NR^DNR^D-$, $-NR^DC(O)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^D-$,

$-SO_2NR^D-$, $-NR^DSO_2-$ o $-NR^DSO_2NR^D-$. Cada R_7 es, de modo independiente, R^D, halo, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$ u $-OCF_3$. Cada R^D es, de modo independiente, hidrógeno o arilo opcionalmente sustituido.

[0186] En varias formas de realización, uno seleccionado de Y e Y' es hidrógeno.

[0187] En varias formas de realización, uno seleccionado de Y e Y' es alifático opcionalmente sustituido.

[0188] En varias formas de realización, uno seleccionado de Y e Y' es arilo opcionalmente sustituido.

[0189] En varias formas de realización, tanto Y como Y' son hidrógeno.

[0190] En varias formas de realización, uno de Y o Y' es hidrógeno y el otro es flúor.

[0191] En varias formas de realización, tanto Y como Y' son flúor.

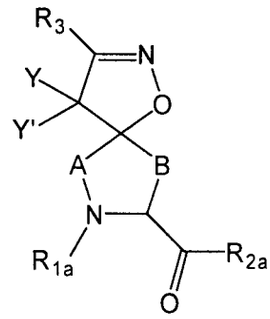
[0192] En ejemplos adicionales, uno de Y o Y' es hidrógeno y el otro es metoxicarbonilo; uno de Y o Y' es hidrógeno y el otro es hidroxi; o juntos, Y e Y' forman un grupo oxo o forma =S.

7. Excepciones:

[0193] En los compuestos de la fórmula (I), la suma de a y b es 2 ó 3. Por ejemplo, a es 0 y b es 3; a es 1 y b es 2; a es 2 y b es 1; o a es 3 y b es 0.

C. Compuestos subgenéricos:

[0194] Otro aspecto de la presente invención provee compuestos de la fórmula (I)a útiles para inhibir la actividad de la serina proteasa y métodos para inhibir la actividad de la serina proteasa. Los compuestos de la fórmula (Ia) incluyen:



(Ia)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R_3, A, B, Y e Y' se definen con anterioridad en la fórmula (I).

[0195] Cada R_{1a} es Q_4-W_4-Q_3-W_3-Q_2-W_2-Q_1; en donde cada uno de W_2, W_3 y W_4 es, de modo independiente, un enlace, -C(O)-, -C(S)-, -C(O)N(Q_5)-, -C(O)O-, -O-, -N(Q_5)C(O)N(Q_5)-, -SO_2-, -N(Q_5)SO_2-, -S-, -N(Q_5)-, -SO-, -N(Q_5)C(O)-, -OC(O)-, -N(Q_5)C(O)O- o -SO_2N(Q_5)-; cada uno de Q_1, Q_2, Q_3 y Q_4 es, de modo independiente, un enlace, un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo, o un hidrógeno cuando Q_1, Q_2, Q_3, o Q_4 es el grupo terminal de R_1 opcionalmente

sustituido; y cada Q_5 es, de modo independiente, hidrógeno o un alifático opcionalmente sustituido.

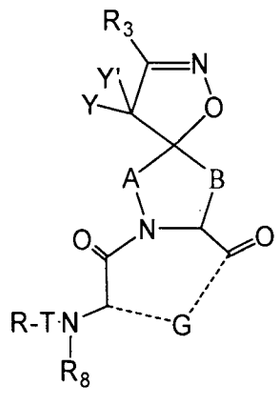
[0196] Cada R_{2a} es $-Z_1-V_1-Z_2-V_2-Z_3-V_{3e}$; en donde cada uno de V_1, V_2 y V_3 es, de modo independiente, un enlace, un alifático opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido o un hidrógeno; cuando V_1, V_2, V_3 es el grupo terminal de R_2; cada uno de Z_1, Z_2, y Z_3 es independientemente un enlace, $-C(O)-$, $-C(O)C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(O)N(Q_5)-$, $-N(Q_5)C(O)-$, $-C(O)C(O)N(Q_5)-$, $-O-$, $SO-$, $-SO_2-$, $-N(Q_5)SO_2-$, $-N(Q_5)C(O)N(Q_5)-$, $-N(Q_5)C(S)N(Q_5)-$, $-N(Q_5)-$, $-N(Q_5)SO_2-$, $-SO_2N(Q_5)-$, $-C(O)N(Q_5)SO_2-$, $-SO_2N(Q_5)C(O)-$, o hidrógeno cuando Z_1, Z_2, o Z_3 es el grupo terminal de R_2; y cada Q_5 es, de modo independiente, hidrógeno o un alifático opcionalmente sustituido.

[0197] En varios ejemplos, R_{2a} es un (alifático)amino opcionalmente sustituido, un alcoxi opcionalmente sustituido o hidroxi.

[0198] En varios ejemplos, R_{2a} es un (alifático)amino en donde el átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido con $-Z_2-V_2-Z_3-V_3$ o $-Z_3-V_3$ en donde cada uno de Z_2 y Z_3 es, de modo independiente, un enlace, $-C(O)-$, $-N(Q_5)-$ o $-C(O)C(O)N(Q_5)-$; y

cada uno de V_2 y V_3 es, de modo independiente, un enlace, un alifático opcionalmente sustituido o un cicloalifático opcionalmente sustituido.

[0199] Otro aspecto de la presente invención provee compuestos de la fórmula (I)b útiles para inhibir la actividad de la serina proteasa y métodos para inhibir la actividad de la serina proteasa. Los compuestos de la fórmula (I)b incluyen:

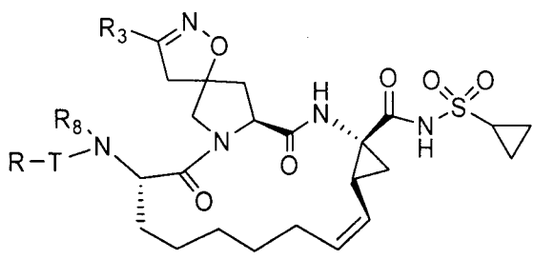
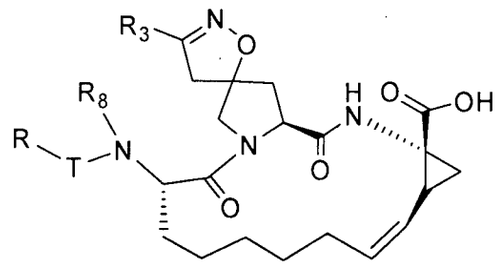


(Ib)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R_3, R_8, R, T, A, B, Y e Y' se definen con anterioridad en la fórmula (I).

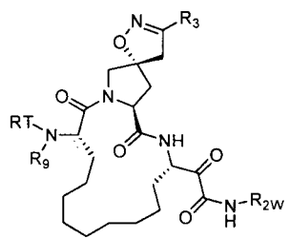
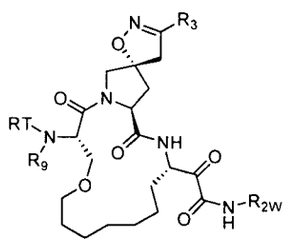
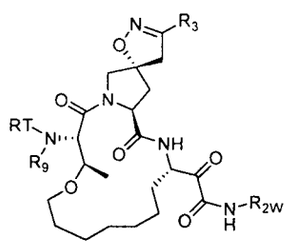
[0200] Cada G es una cadena alifática de 2 a 15 átomos opcionalmente sustituida que contiene opcionalmente 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N.

[0201] Ejemplos de compuestos de la fórmula (I)b incluyen:

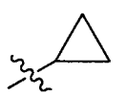
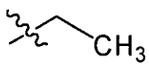

o

,

en donde T, R y R_3 se definen con anterioridad en la fórmula (I).

[0202] Aún otros ejemplos de fórmula (I)b son


,

, o

,

en donde cada R_{2W} es independientemente

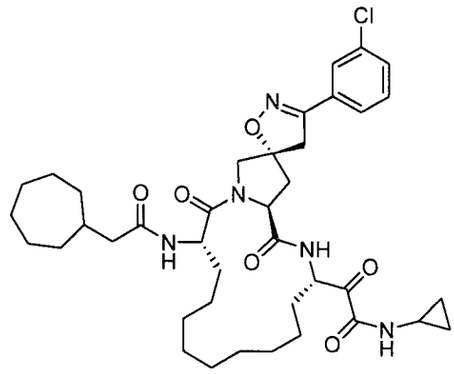

,  ,  ,

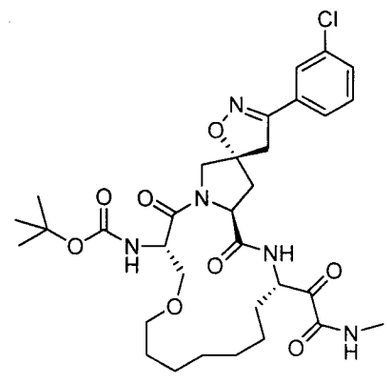
o hidrógeno; cada T es independientemente un enlace, -C(O)-, -OC(O)-, -NHC(O)-, -$S(O)_2N(H)$-, -C(O)C(O)- o -SO_2-; cada R es independientemente hidrógeno, un alifático opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido; y cada R_9 es independientemente hidrógeno, un

147

alifático opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un fenilo opcionalmente sustituido.

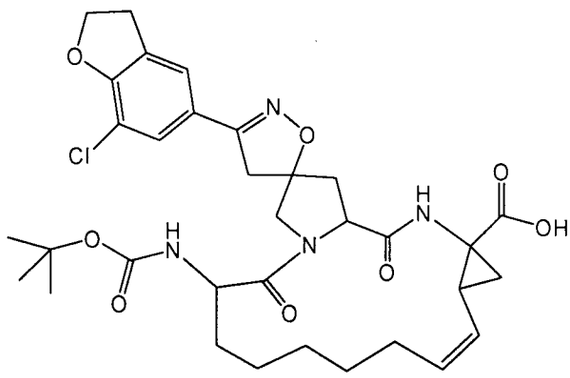
[0203] Ejemplos adicionales específicos de compuestos de fórmula



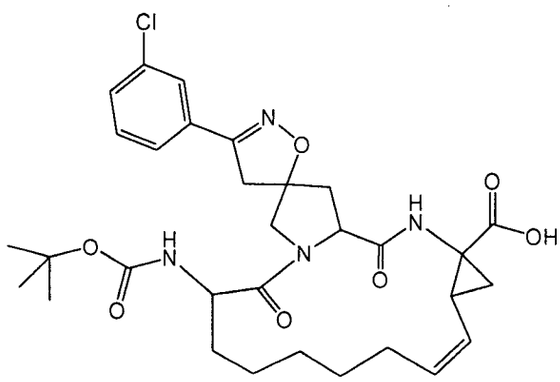


(I)b son

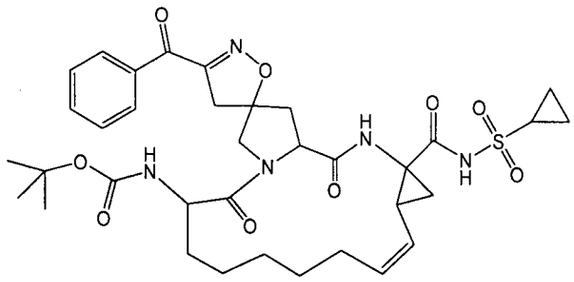
[0204] Otros ejemplos de compuestos de la fórmula (I)b incluyen:



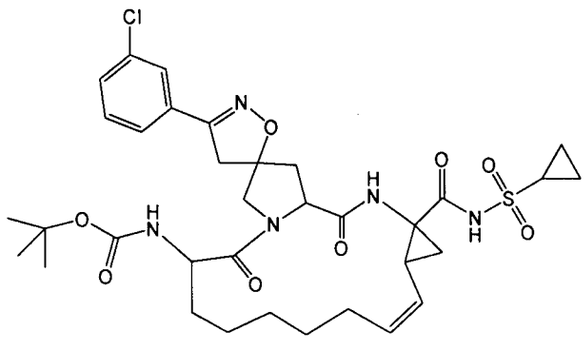
,



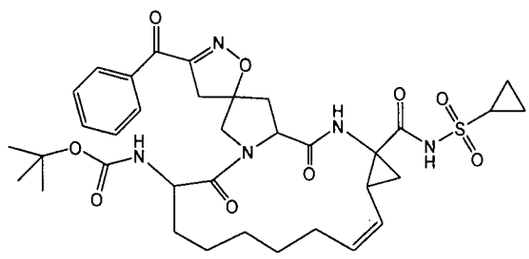
,



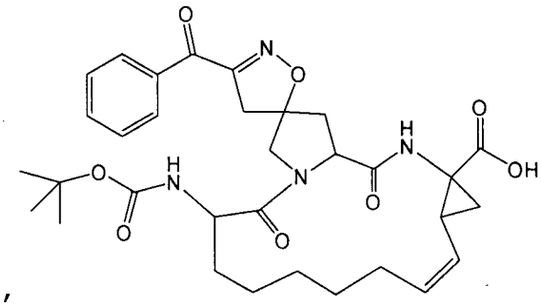
,



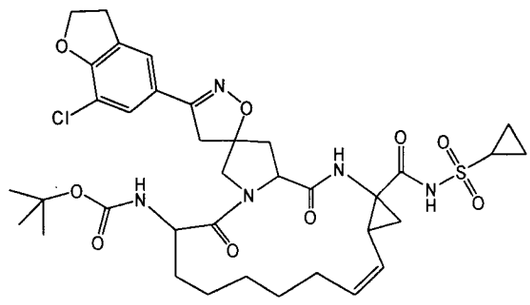
,



,

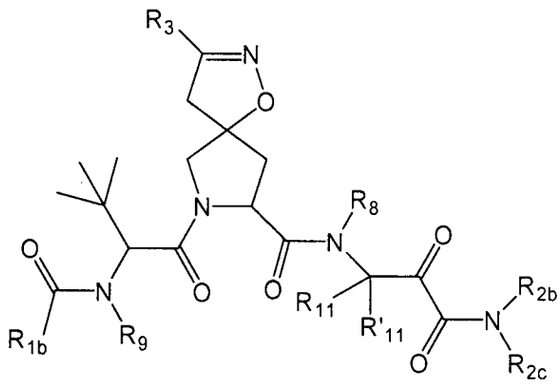


, o



.

[0205] Otro aspecto de la presente invención provee compuestos de la fórmula (I)I útiles para inhibir la actividad de la serina proteasa y métodos para inhibir la actividad de la serina proteasa. Los compuestos de la fórmula (II) incluyen:



(II)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

cada R_3 es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R_{2Y} es independientemente hidrógeno, un alifático opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R_9 es independientemente hidrógeno, alifático opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, o un cicloalifático opcionalmente sustituido;

cada R_{2X} y R'_{2X} es hidrógeno opcionalmente sustituido, un alifático opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un fenilo opcionalmente sustituido,

un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido; o R_{2X} y R'_{2X} junto con el átomo al cual están ambos fijados forman un anillo heterocicloalifático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, o R_{2X} y R_{2Y} junto con los átomos a los cuales están fijados forman un anillo heterocicloalifático de 5 a 7 miembros;

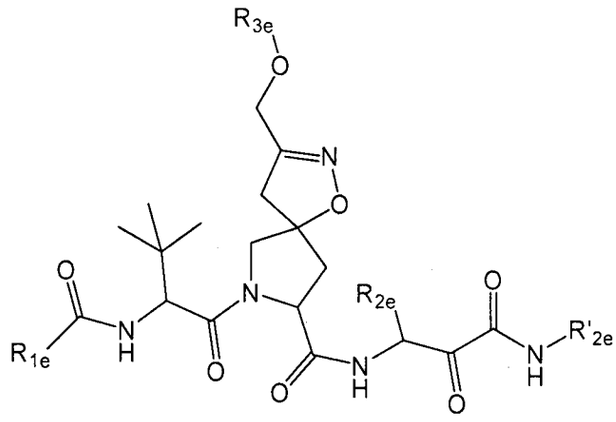
cada R_{1b} es $-Z^ER_{21}$, en donde Z^E es $-CH_2-$, $-NH-$, $-CH(R_{1z})-$, o $-O-$, y R_{21} es un cicloalifático opcionalmente sustituido de 6-7 miembros o *ter*-butilo opcionalmente sustituido;

cada R_{1z} es alifático opcionalmente sustituido, cicloalifático opcionalmente sustituido, heterocicloalifático opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R_{2z} es hidrógeno, cicloalifático opcionalmente sustituido, heterocicloalifático opcionalmente sustituido, o alifático opcionalmente sustituido; y

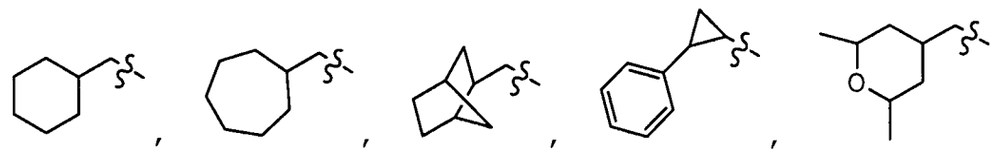
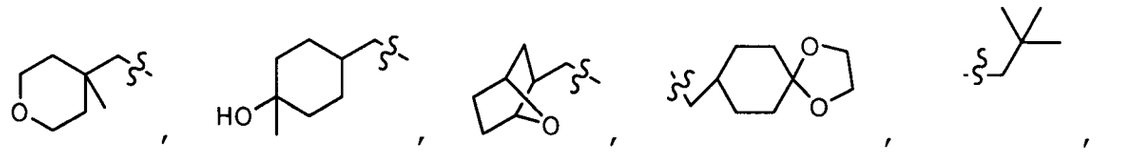
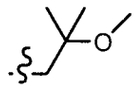
cada R_{2W} es hidrógeno, cicloalifático opcionalmente sustituido, heterocicloalifático opcionalmente sustituido, o alifático opcionalmente sustituido, o R_{2z} y R_{2W}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están fijados forman un heterocicloalifático opcionalmente sustituido.

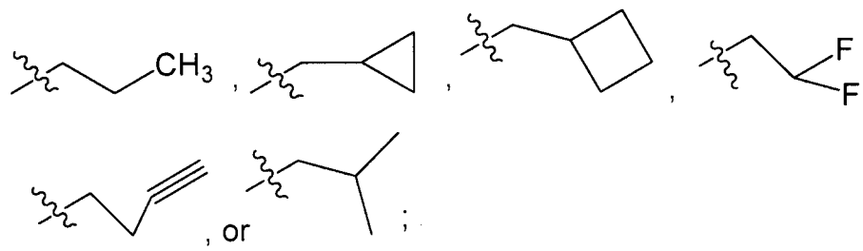
[0206] Otro aspecto de la presente invención provee compuestos de la fórmula (I)II útiles para inhibir la actividad de la serina proteasa y métodos para inhibir la actividad de la serina proteasa. Los compuestos de la fórmula (III) incluyen:



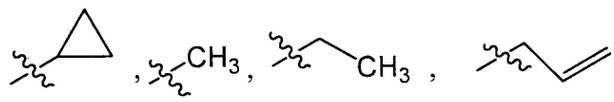
(III)

o una sal farmacéuticamente aceptable, en donde

R_{1e} es   o  .



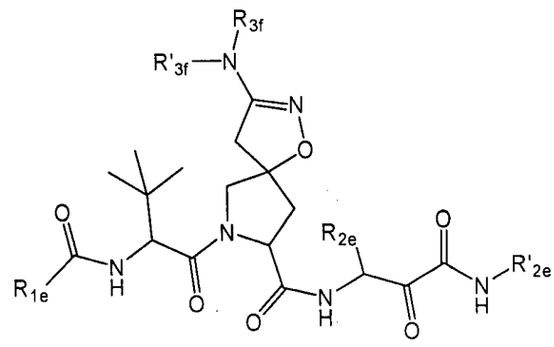
R_{2e} es ;

R'_{2e} es  o hidrógeno;

y

R_{3e} es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

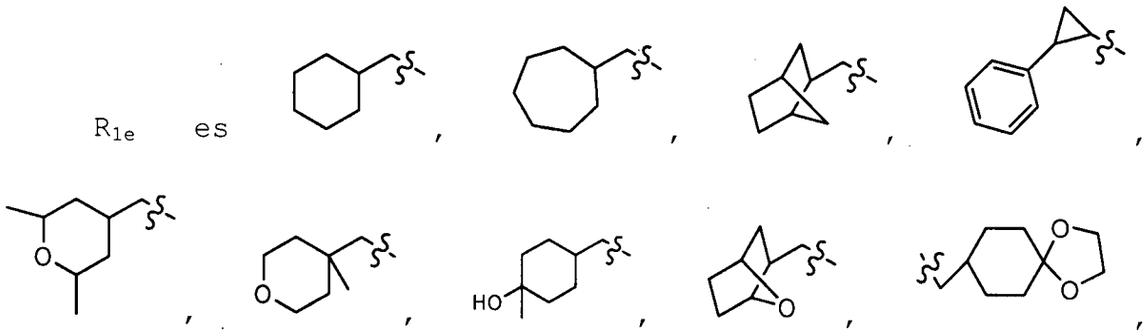
[0207] Otro aspecto de la presente invención provee compuestos de la fórmula (IV) útiles para inhibir la actividad de la serina proteasa y métodos para inhibir la actividad de la serina proteasa. Los compuestos de la fórmula (IV) incluyen:

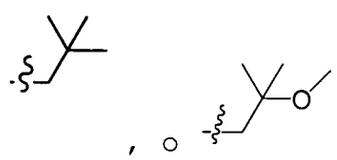


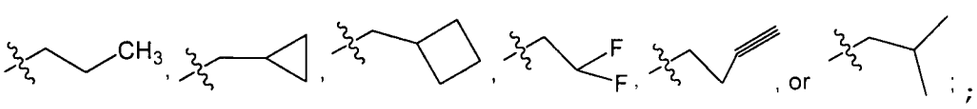
(IV)

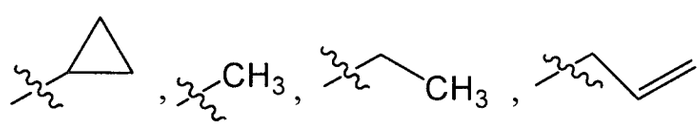
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

R_{1e} es 



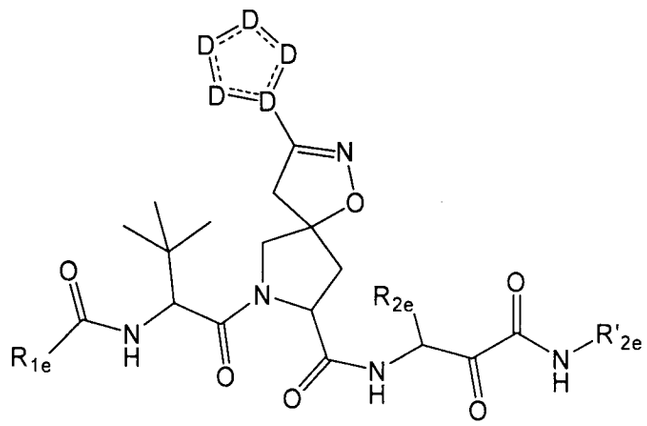
R_{2e} es 

R'_{2e} es  o hidrógeno; y

cada uno de R_{3f} y R'_{3f} es independientemente hidrógeno, sulfonamida, sulfonilo, sulfinilo, acilo opcionalmente sustituido, alifático opcionalmente sustituido, cicloalifático opcionalmente sustituido, heterocicloalifático opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido, o R_{3f} y R'_{3f} junto con el átomo de nitrógeno al cual están fijados forman un heteroarilo o heterocicloalifático de 5 a 8 miembros opcionalmente

sustituido, saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado.

[0208] Otro aspecto de la presente invención provee compuestos de la fórmula V útiles para inhibir la actividad de la serina proteasa y métodos para inhibir la actividad de la serina proteasa. Los compuestos de la fórmula V incluyen:

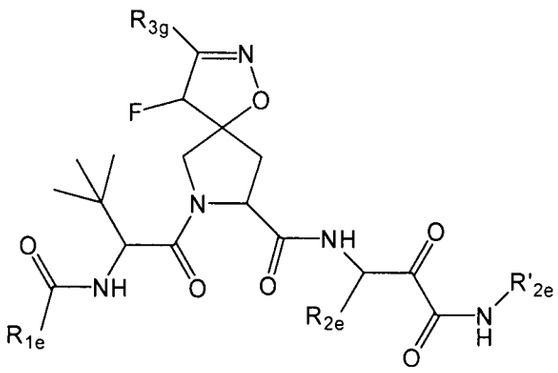


(V)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R_{1e}, R_{2e} y R'_{2e} se definen con anterioridad en la fórmula (III).

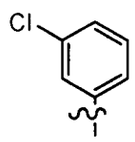
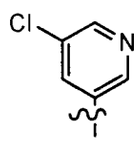
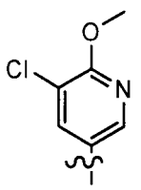
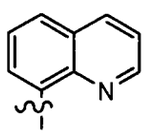
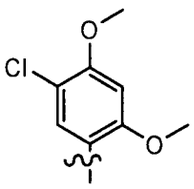
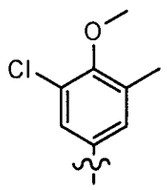
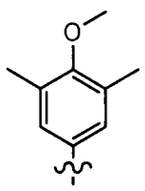
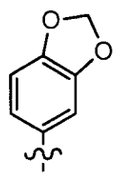
[0209] Cada D es, de modo independiente, $-CR_8-$, N, S u O, con la condición de que no más de dos D sean, de modo independiente, S u O y R_8 se define con anterioridad en la fórmula (I).

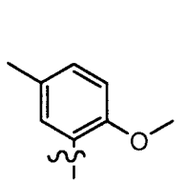
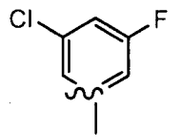
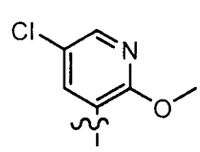
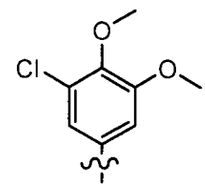
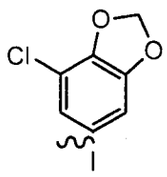
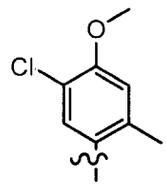
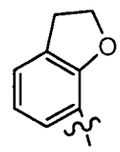
[0210] Otro aspecto de la presente invención provee compuestos de la fórmula VI útiles para inhibir la actividad de la serina proteasa y métodos para inhibir la actividad de la serina proteasa. Los compuestos de la fórmula VI incluyen:



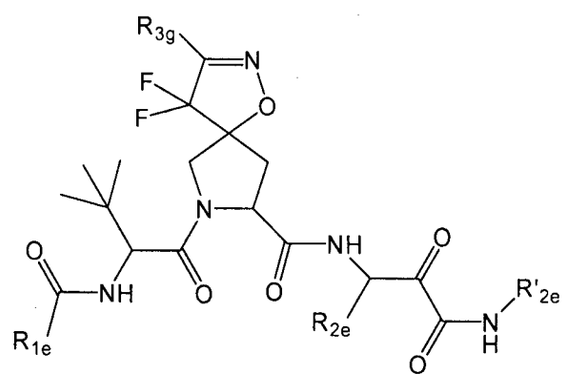
(VI)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R_{1e}, R_{2e} y R'_{2e} se definen con anterioridad en la fórmula (III).

[0211] Cada R_{3g} es un arilo sustituido o un heteroarilo sustituido. En algunas realizaciones, R_{3g} es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,


,

,

,

,


, o

.

[0212] Otro aspecto de la presente invención provee compuestos de la fórmula VII útiles para inhibir la actividad de la serina proteasa y métodos para inhibir la actividad de la serina proteasa. Los compuestos de la fórmula VII incluyen:

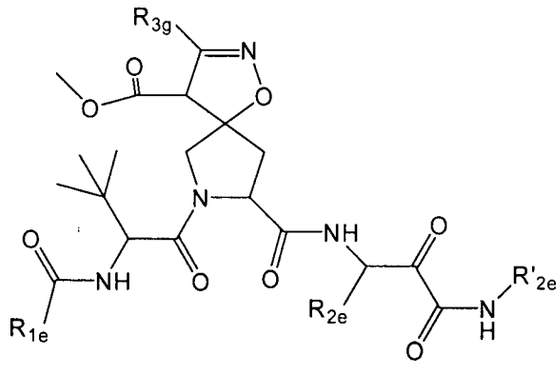


(VII)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R_{1e}, R_{2e} y R'_{2e} se definen con anterioridad en la fórmula (III) y R_{3g} se define en la fórmula VI.

[0213] Otro aspecto de la presente invención provee compuestos de la fórmula VIII útiles para inhibir la actividad de la

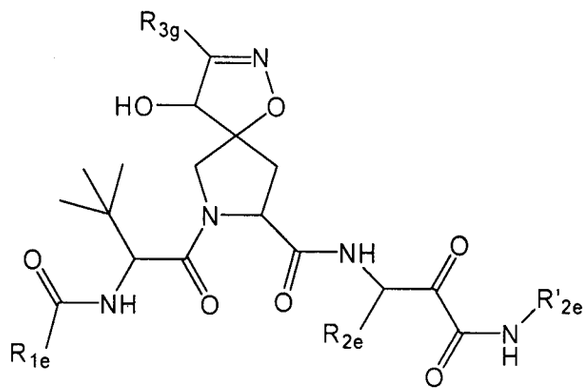
serina proteasa y métodos para inhibir la actividad de la serina proteasa. Los compuestos de la fórmula VIII incluyen:



(VIII)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R_{1e}, R_{2e} y R'_{2e} se definen con anterioridad en la fórmula (III) y R_{3g} se define en la fórmula VI.

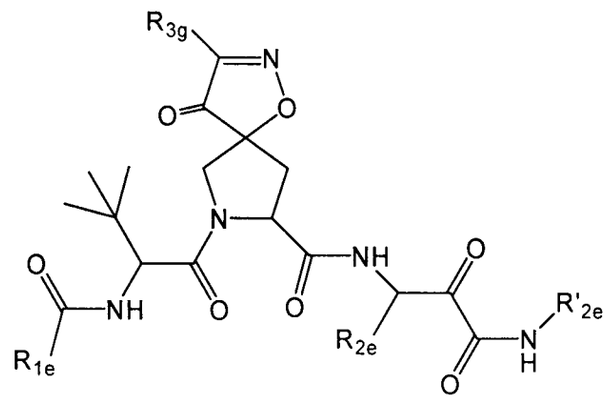
[0214] Otro aspecto de la presente invención provee compuestos de la fórmula (I)X útiles para inhibir la actividad de la serina proteasa y métodos para inhibir la actividad de la serina proteasa. Los compuestos de la fórmula (IX) incluyen:



(IX)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R_{1e}, R_{2e} y R'_{2e} se definen con anterioridad en la fórmula (III) y R_{3g} se define en la fórmula VI.

[0215] Otro aspecto de la presente invención provee compuestos de la fórmula (X) útiles para inhibir la actividad de la serina proteasa y métodos para inhibir la actividad de la serina proteasa. Los compuestos de la fórmula (X) incluyen:



(X)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R_{1e}, R_{2e} y R'_{2e} se definen con anterioridad en la fórmula (III) y R_{3g} se define en la fórmula VI.

D. Combinaciones de formas de realización

[0216] Otras formas de realización incluyen cualquier combinación de los antes mencionados sustituyentes R_1, R_2, R_3, A, B, Y e Y'.

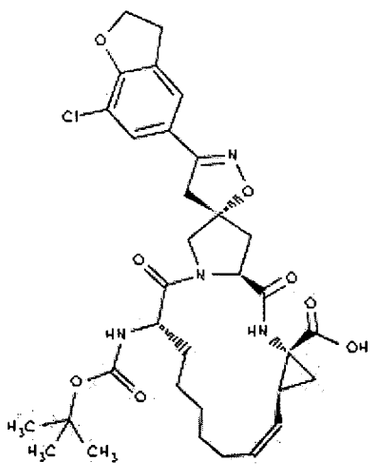
E. Compuestos de ejemplo

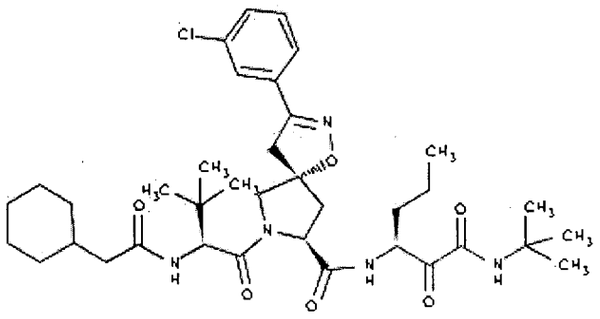
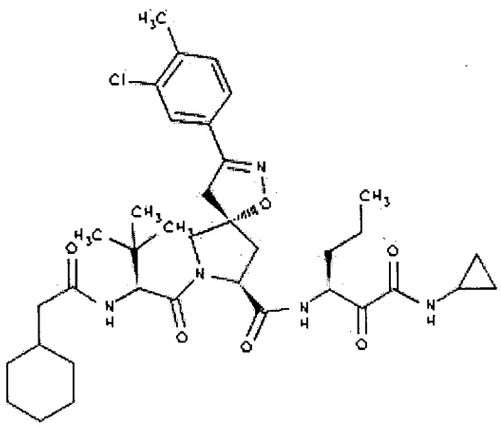
[0217] La invención pretende incluir compuestos en donde R_1 y R_2 contienen elementos estructurales de un inhibidor de serina proteasa. Los compuestos con los elementos estructurales de un inhibidor de serina proteasa incluyen, sin limitaciones, los compuestos de las siguientes publicaciones: WO 97/43310, US 20020016294, WO 01/81325, WO 01/58929, WO 01/32691, WO 02/08198, WO 01/77113, WO 02/08187, WO 02/08256, WO 02/08244, WO 03/006490, WO 01/74768, WO 99/50230, WO 98/17679, WO 02/48157, WO 02/08251, WO 02/07761, WO 02/48172, WO 02/08256, US 20020177725, WO 02/060926, US 20030008828, WO 02/48116, WO 01/64678, WO 01/07407, WO 98/46630, WO 00/59929, WO 99/07733, WO 00/09588, US 20020016442, WO 00/09543, WO 99/07734, US 6,018,020, US 6,265,380, US 6,608,027, US 20020032175, US 20050080017, WO 98/22496, WO 05/028502, US 5,866,684, WO 02/079234, WO 00/31129, WO 99/38888, WO 99/64442, WO 2004/072243, WO 02/18369, US 2006/046956, US 2005/197301, WO 200530796, WO2005021584, WO2005113581, WO2005087731, WO2005087725, WO2005087721, WO2005085275, WO2005085242, US2003216325, WO2003062265, WO2003062228, WO2002008256, WO 2002008198, WO2002008187, WO 2002048172, WO 2001081325, WO 2001077113, US 6251583, US 5990276, US20040224900, US20040229818, WO2004037855, WO2004039833,

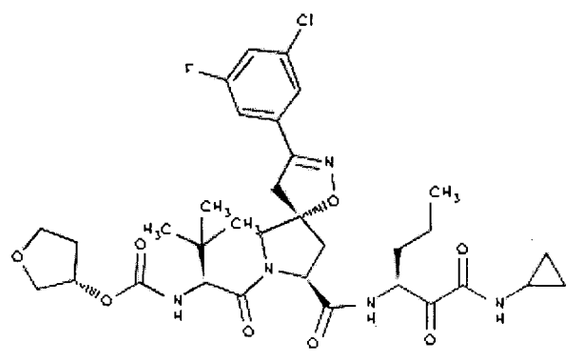
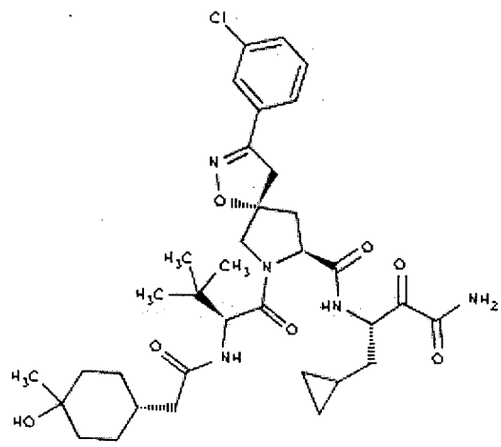
WO200489974, WO2004103996, WO2004030670, WO2005028501, WO2006007700, WO2005070955, WO2006007708, WO2006000085, WO2005073195, WO2005073216, WO2004026896, WO2004072243, WO2004113365, WO2005010029, US20050153877, WO2004093798, WO2004094452, WO2005046712, WO2005051410, WO2005054430, WO2004032827, WO2005095403, WO2005077969, WO2005037860, WO2004092161, WO2005028502, WO2003087092, y WO2005037214, cada uno de los cuales se incorporan en la presente como referencia.

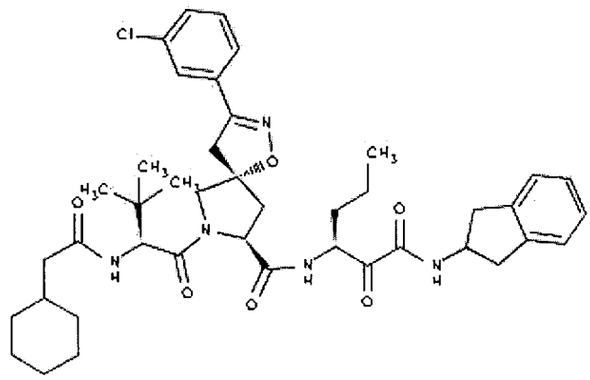
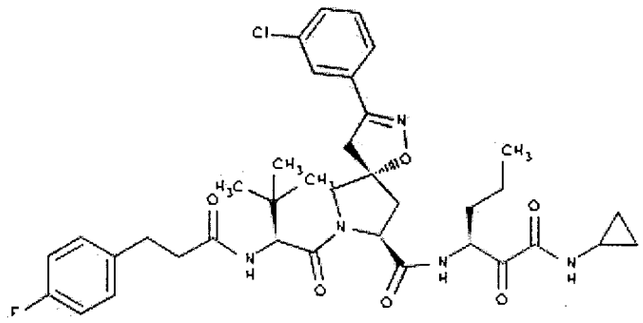
[0218] Los ejemplos específicos de compuestos de las fórmulas (I, Ia y Ib) se muestran a continuación en la Tabla 1.

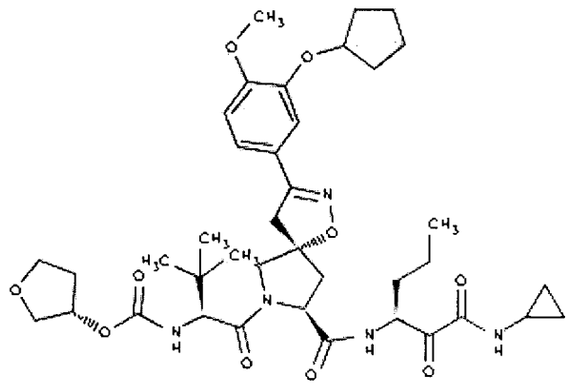
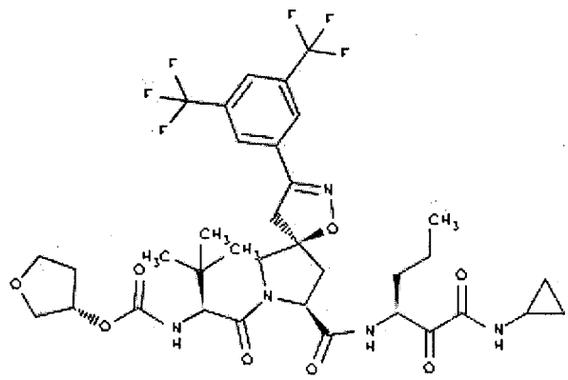
Tabla 1: Compuestos ejemplificativos de la fórmula (I)

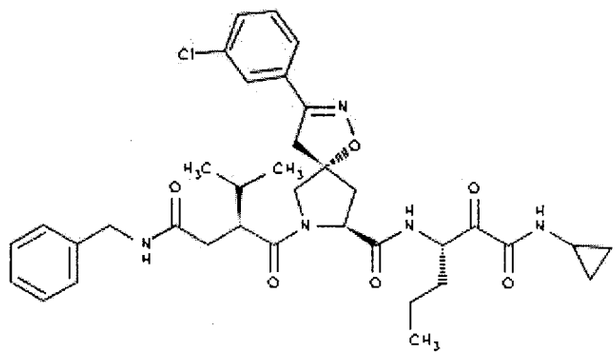
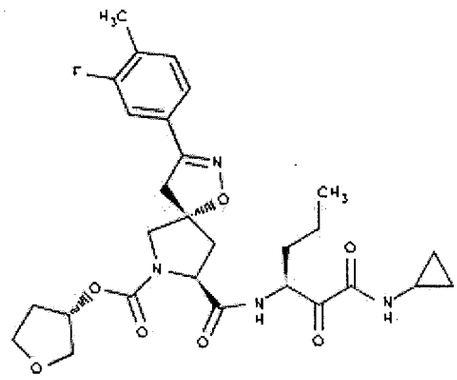
Estructura	**Compuesto N.°**
	1

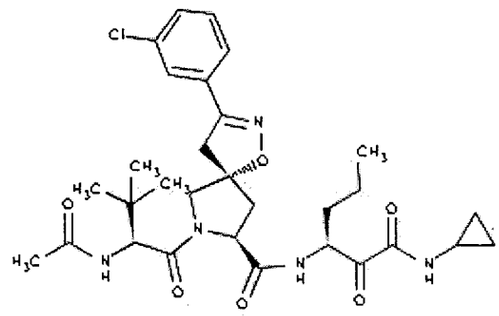
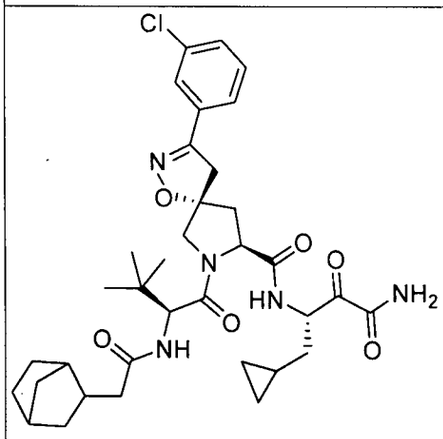
	2
	3

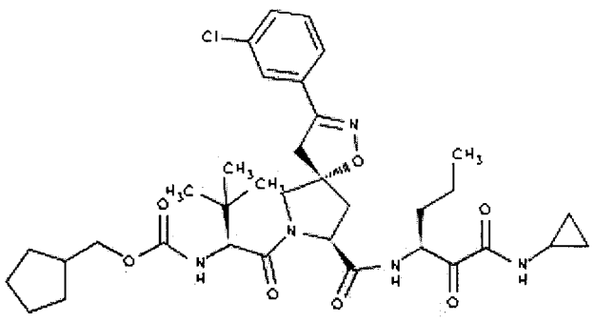
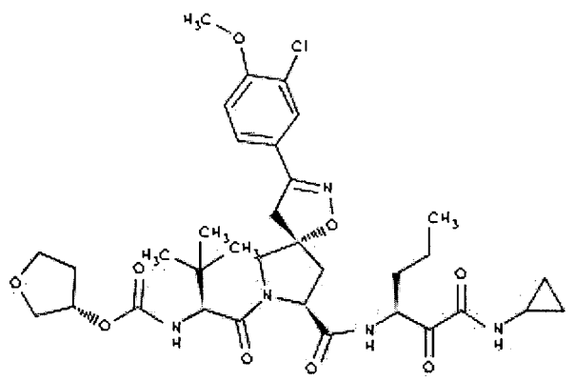
	4
	5

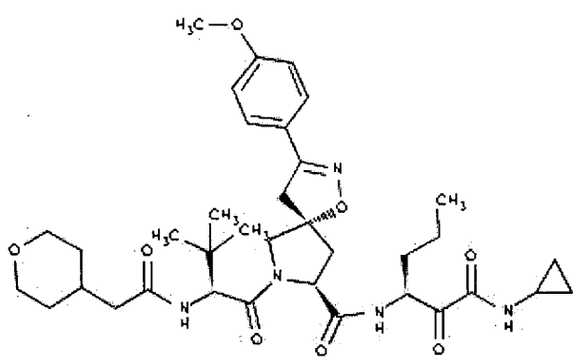
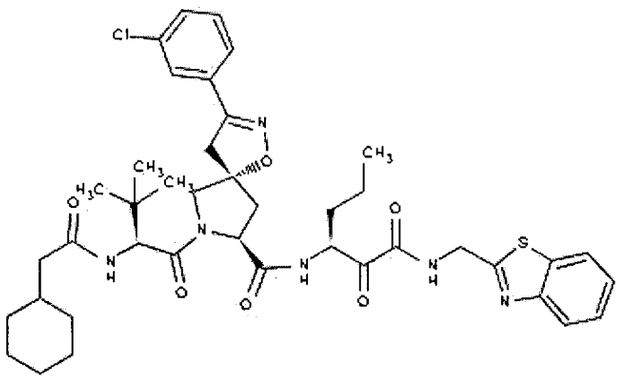
	6
	7

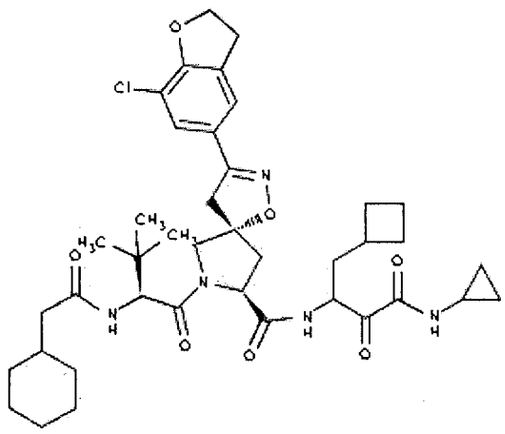
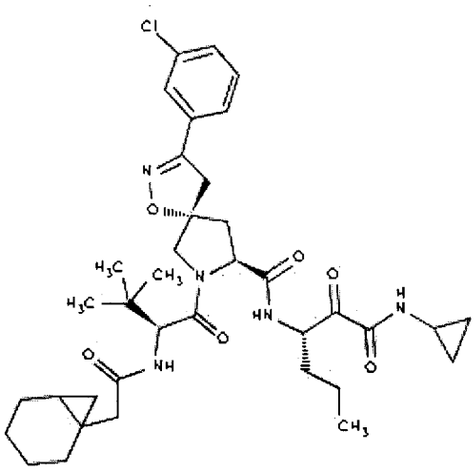
	8
	9

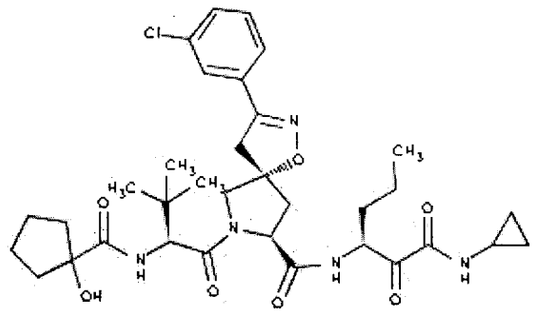
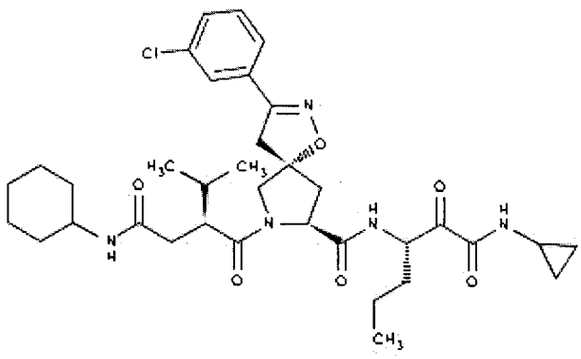
	10
	11

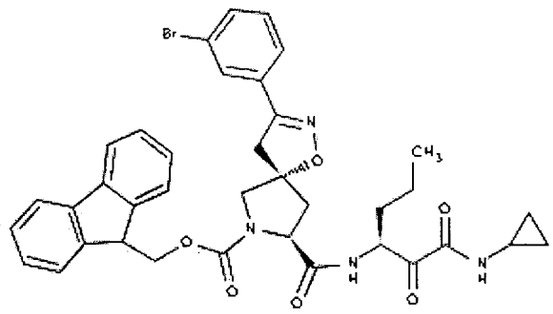
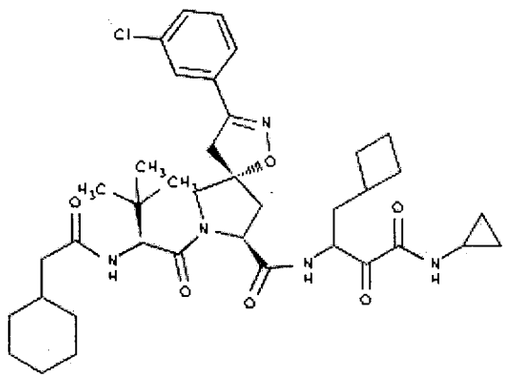
	12
	13

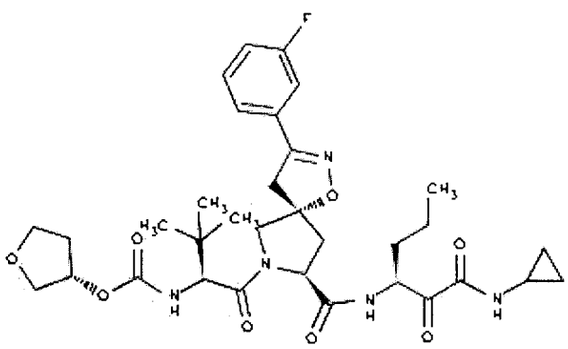
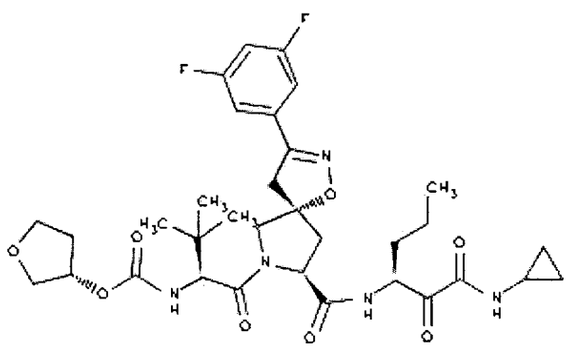
	14
	15

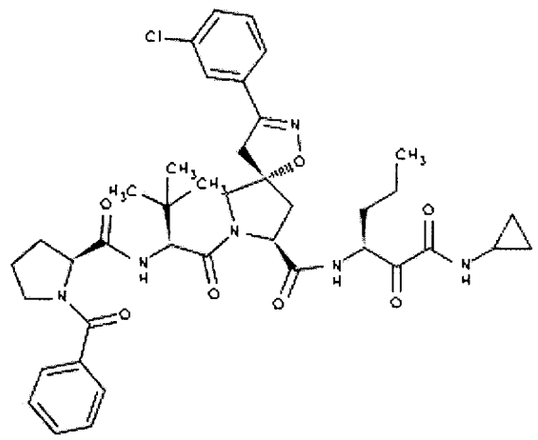
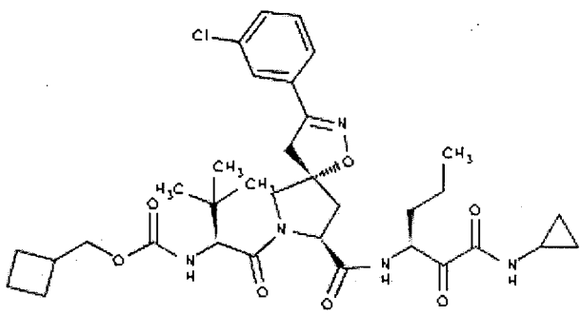
	16
	17

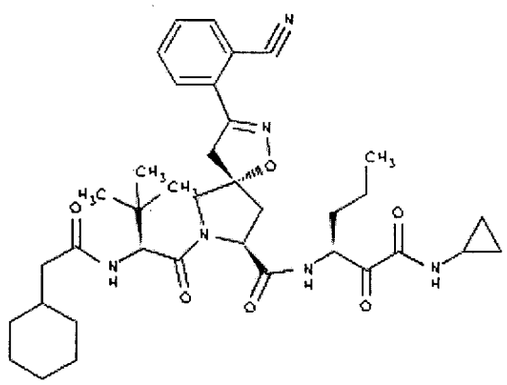
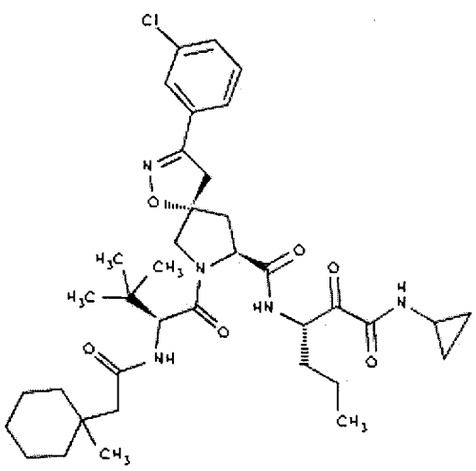
	18
	19

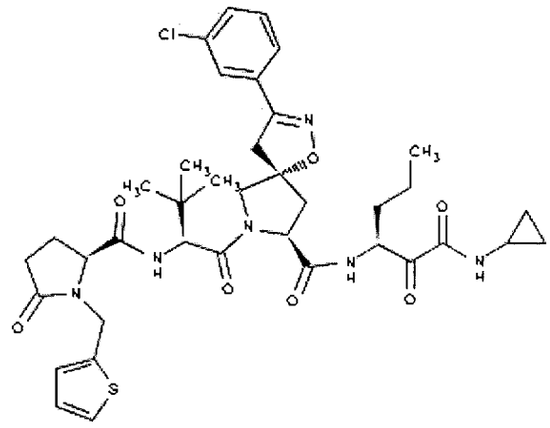
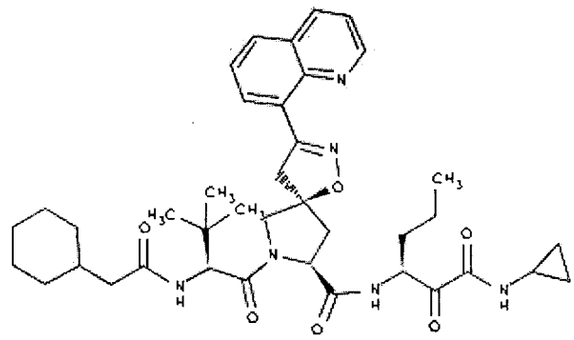
	20
	21

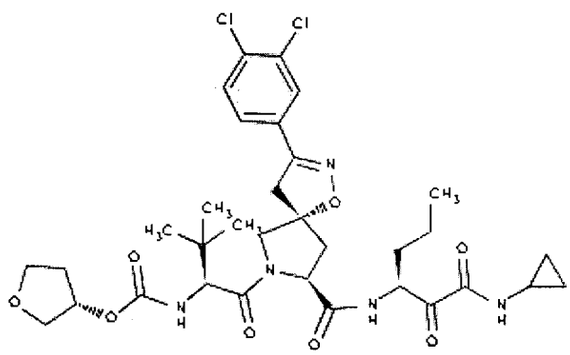
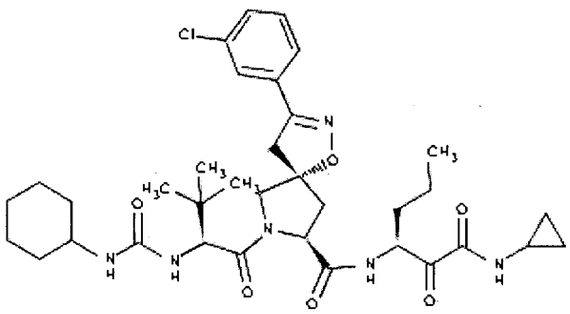
	22
	23

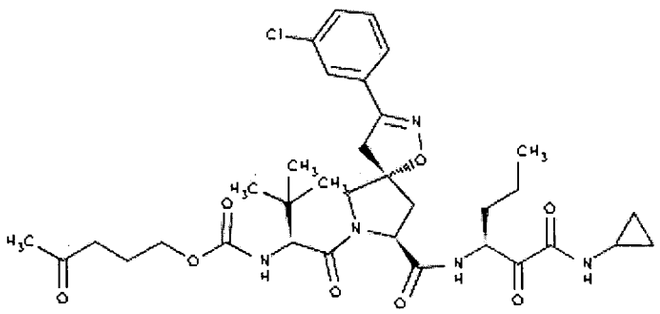
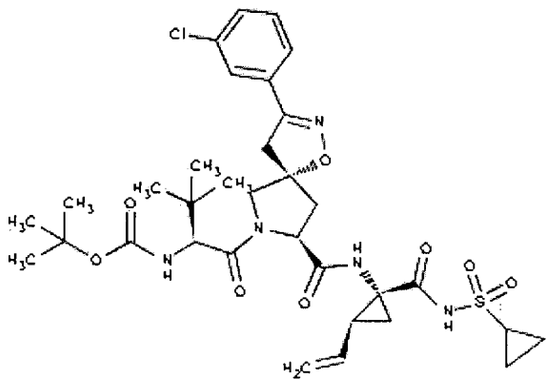
	24
	25

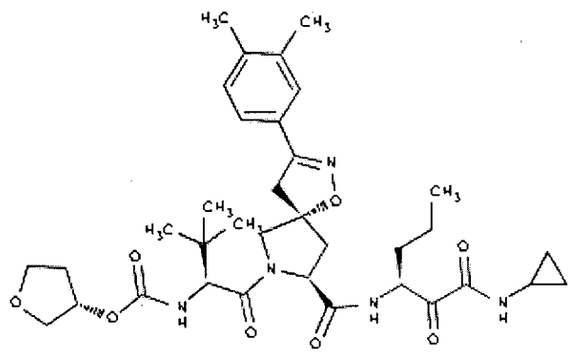
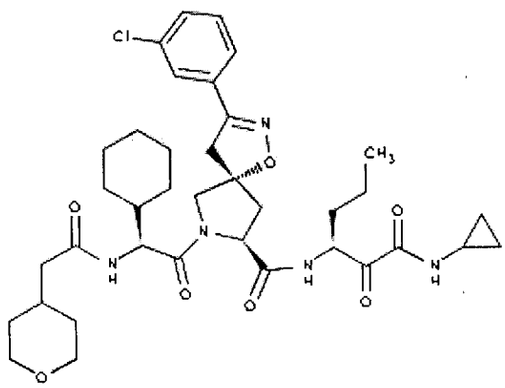
	26
	27

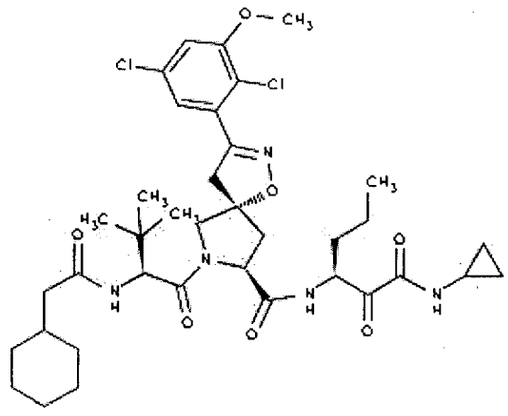
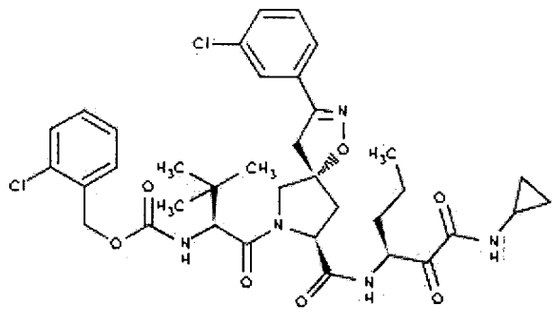
	28
	29

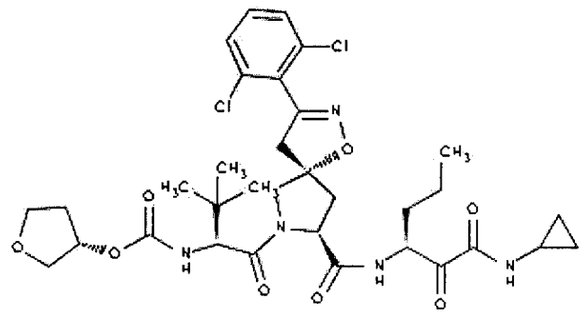
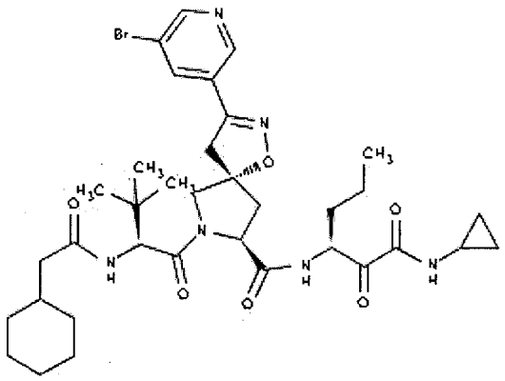
	30
	31

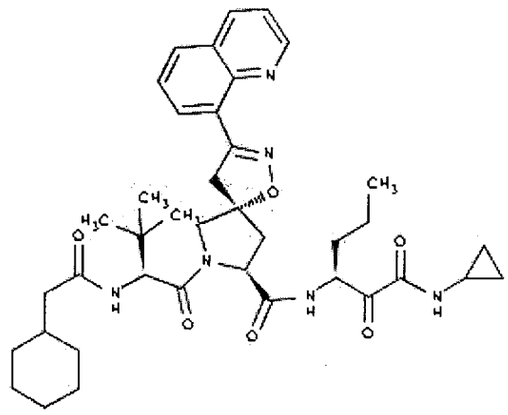
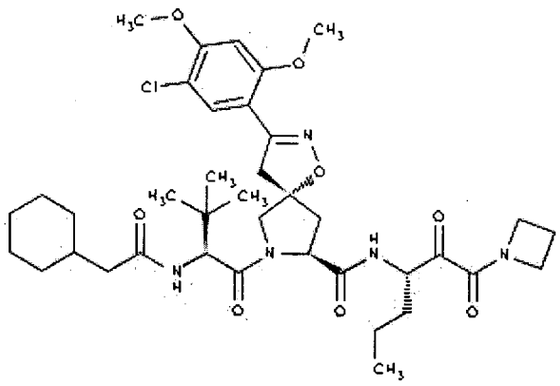
	32
	33

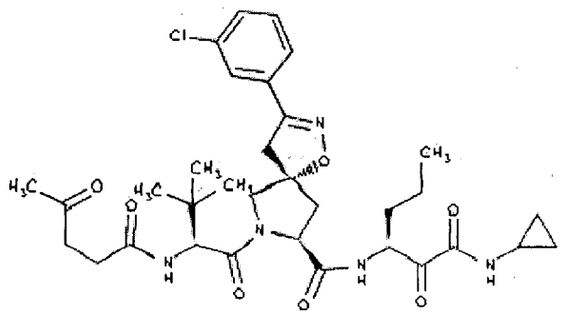
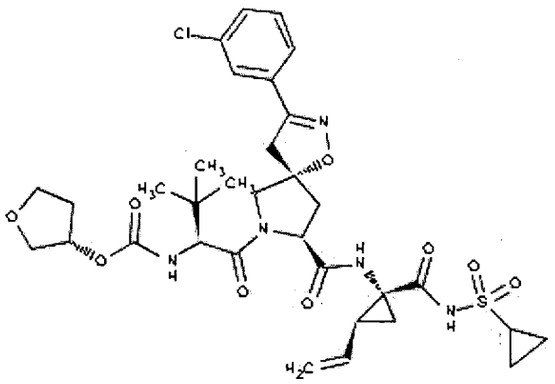
	34
	35

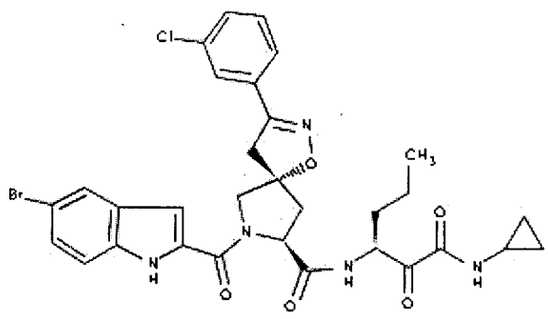
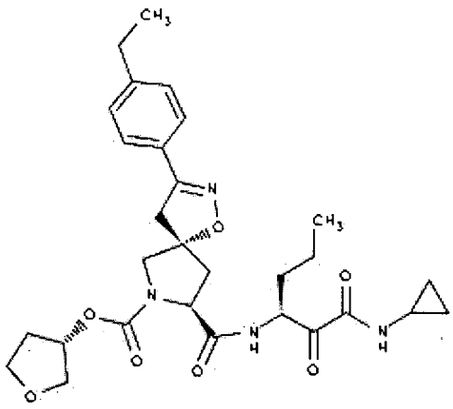
	36
	37

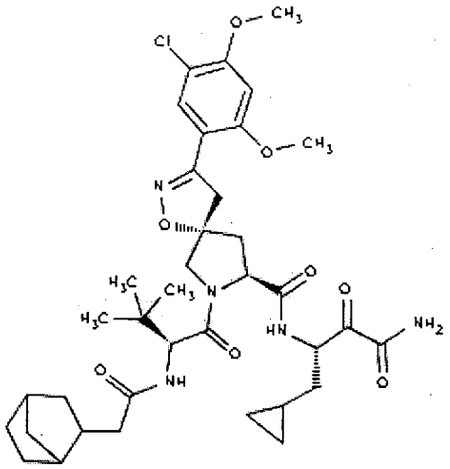
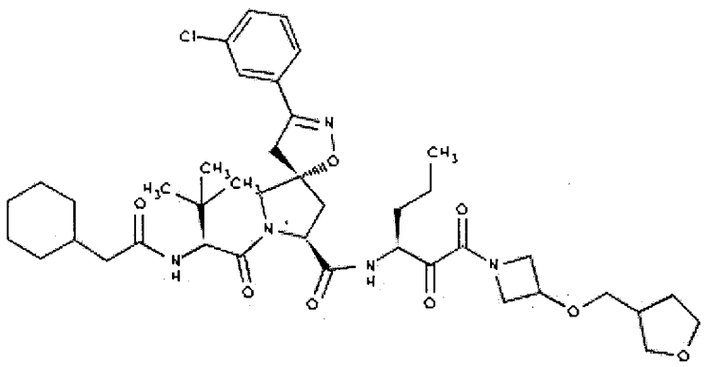
	38
	39

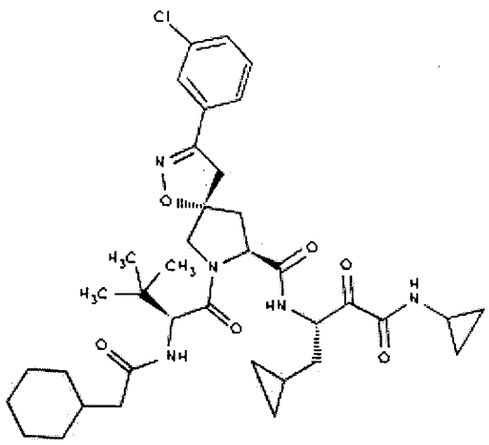
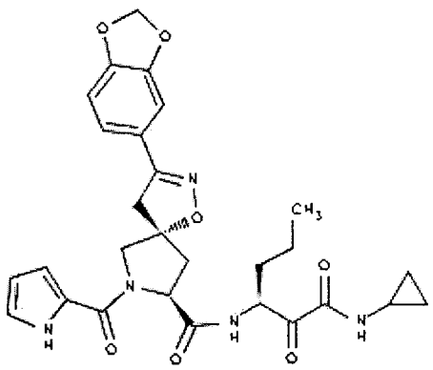
	40
	41

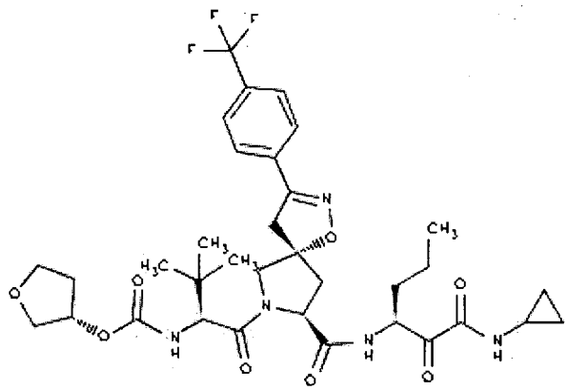
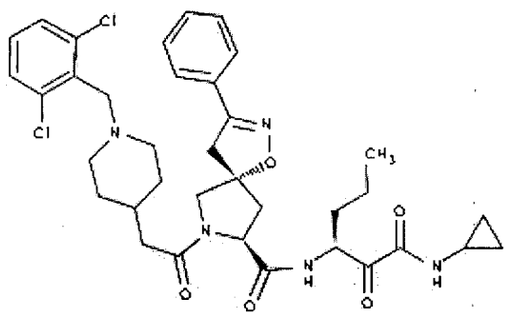
	42
	43

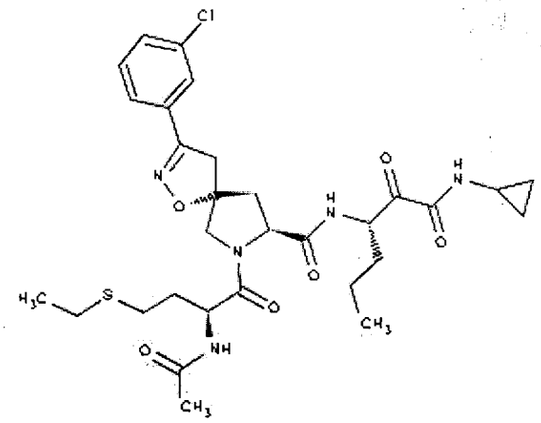
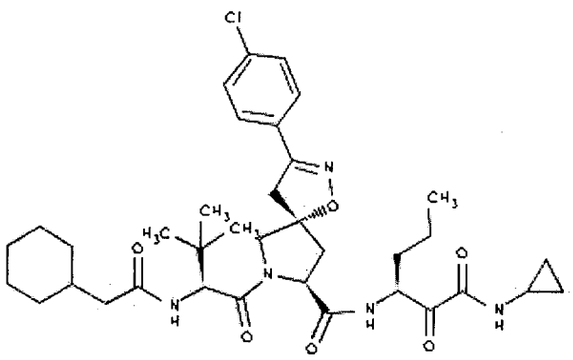
	44
	45

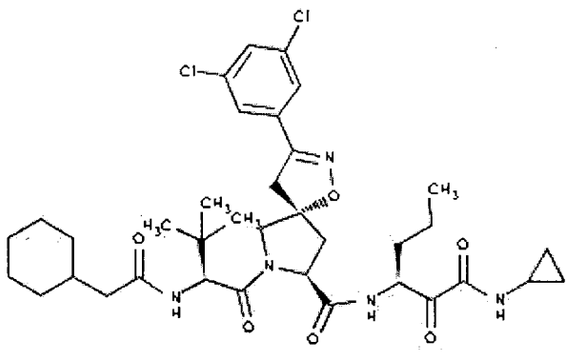
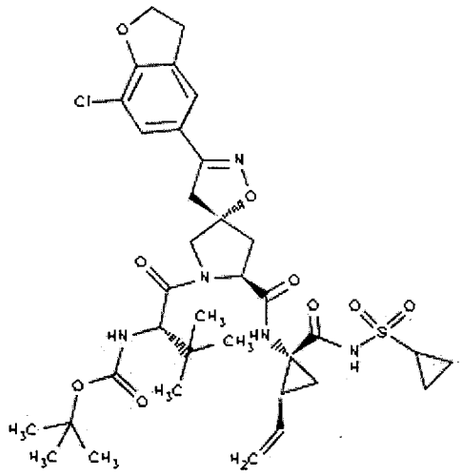
	46
	47

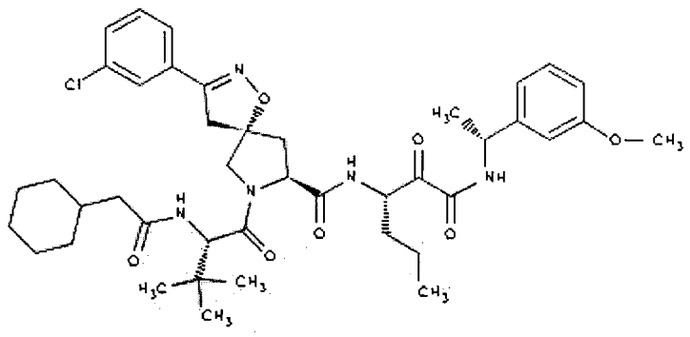
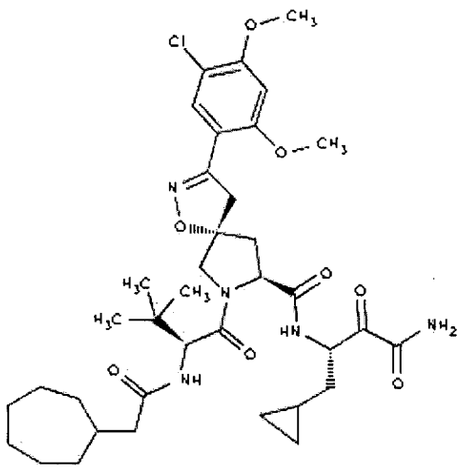
	48
	49

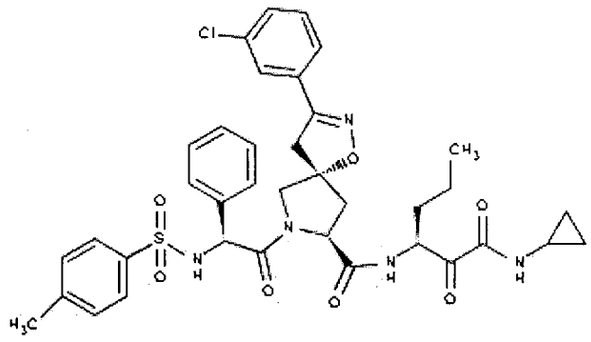
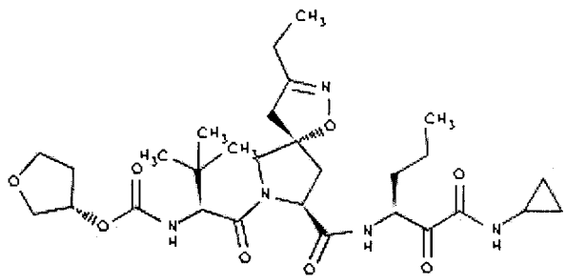
	50
	51

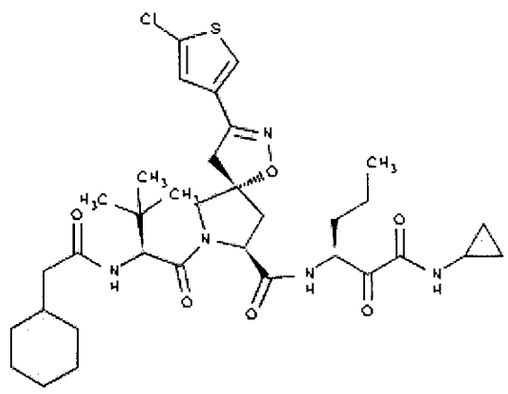
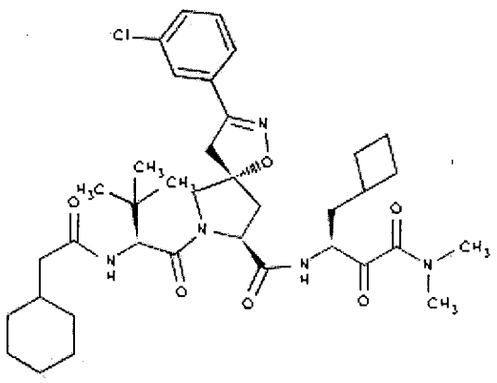
	52
	53

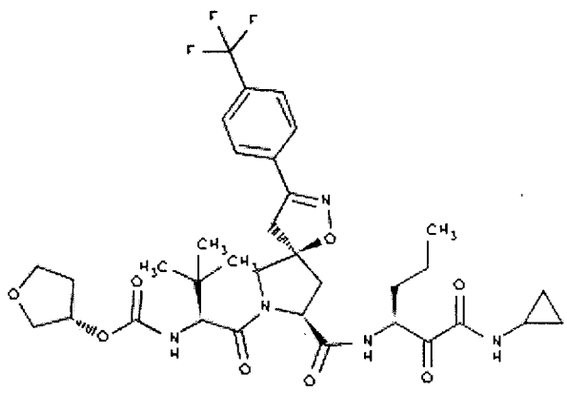
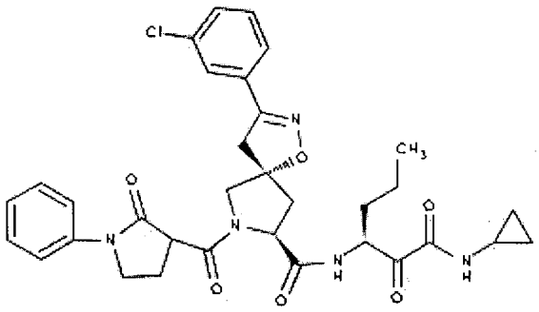
	54
	55

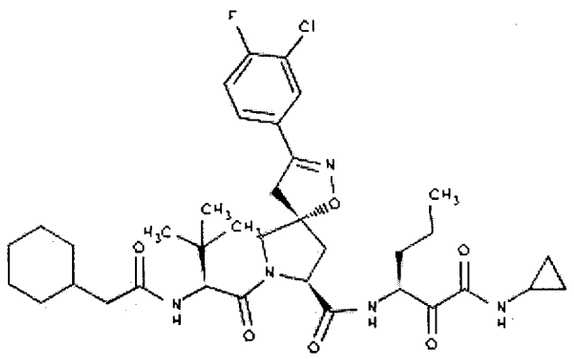
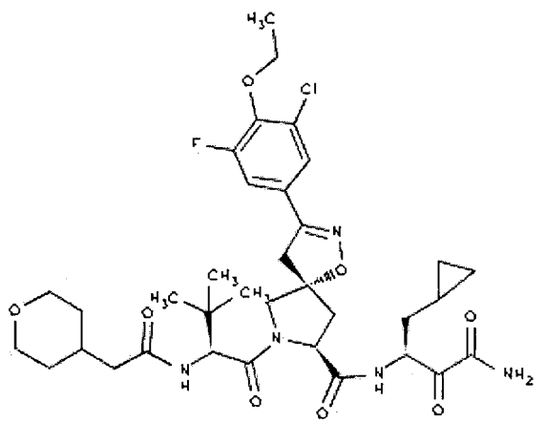
	56
	57

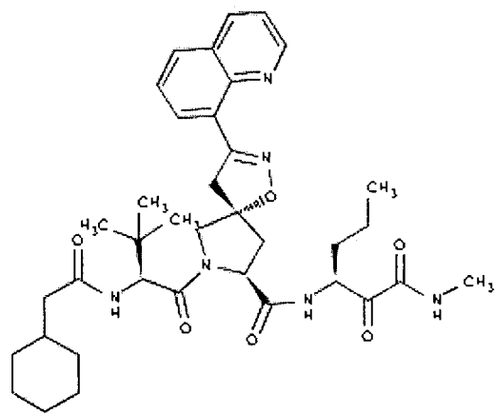
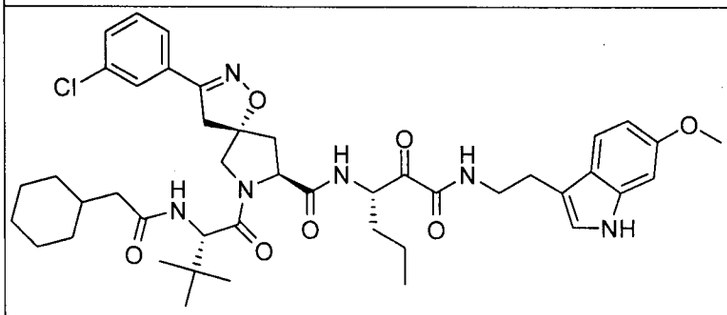
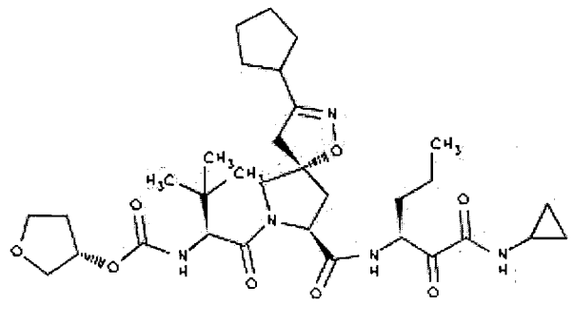
	58
	59

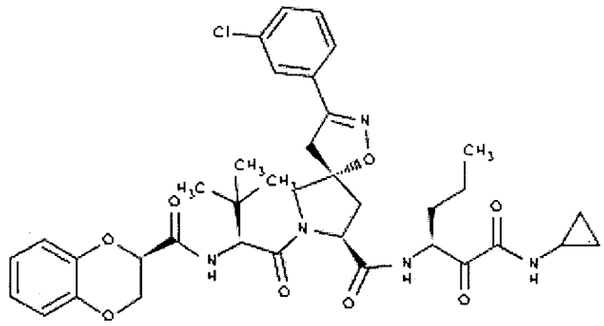
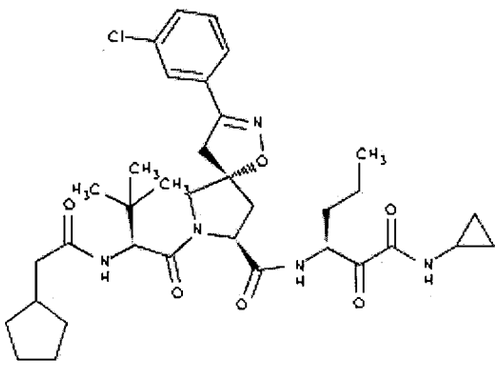
	60
	61

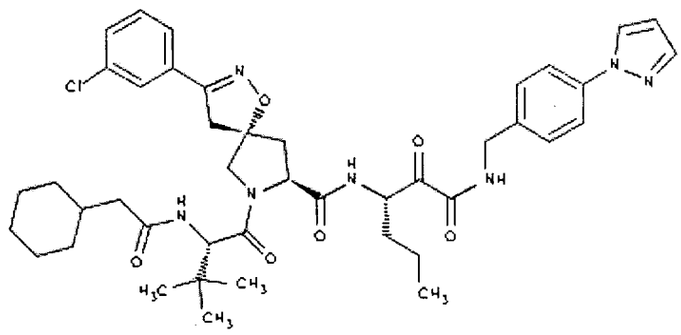
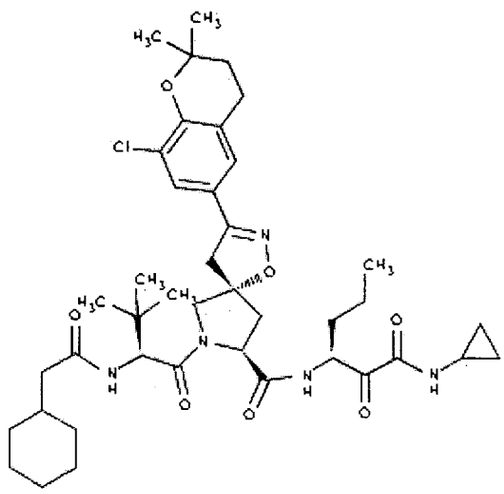
	62
	63

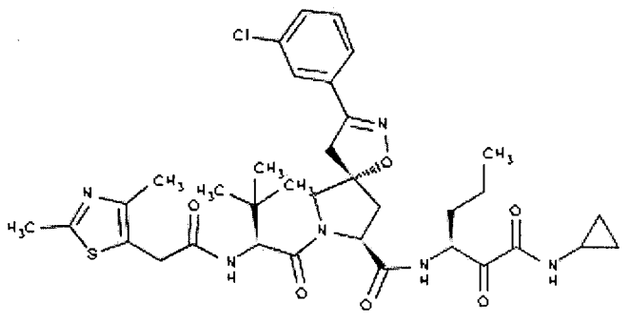
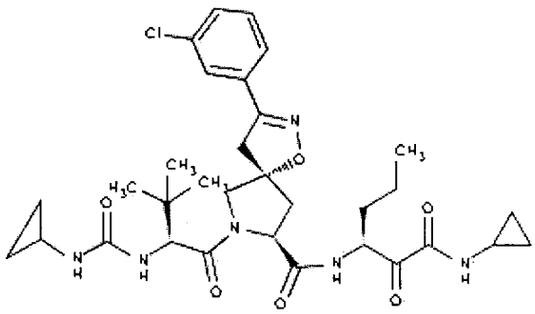
	64
	65

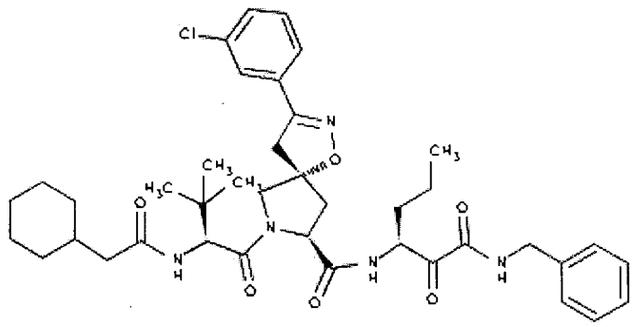
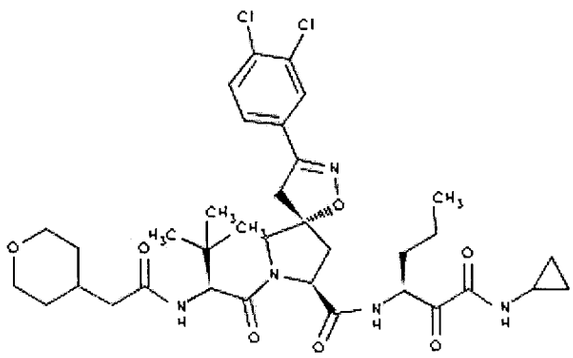
	66
	67

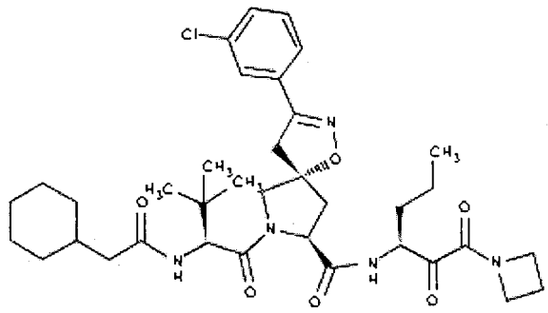
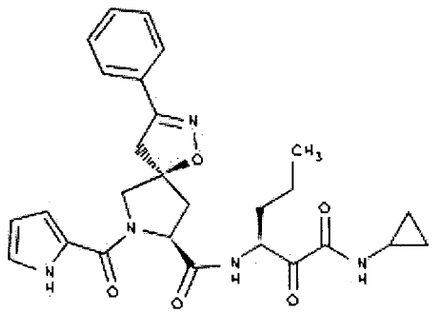
	68
	69
	70

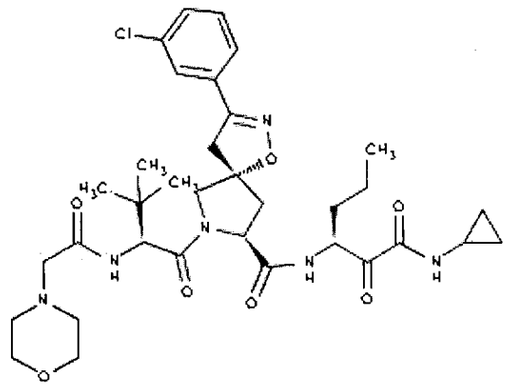
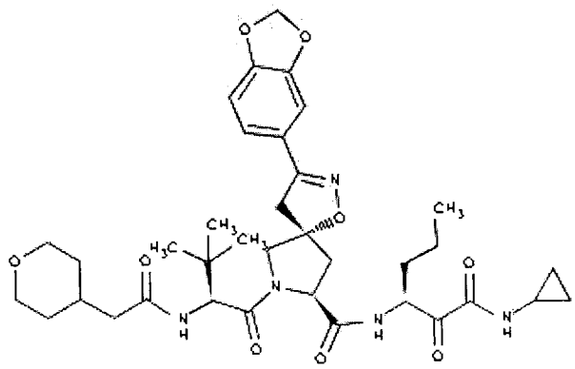
	71
	72

	73
	74

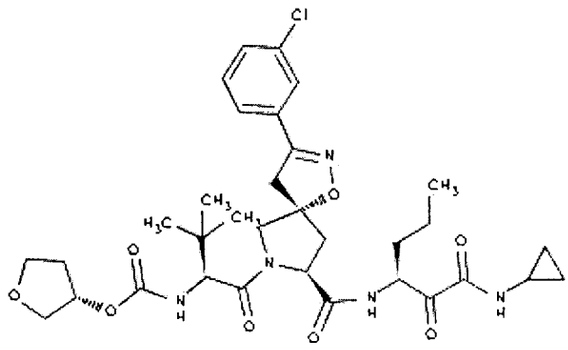
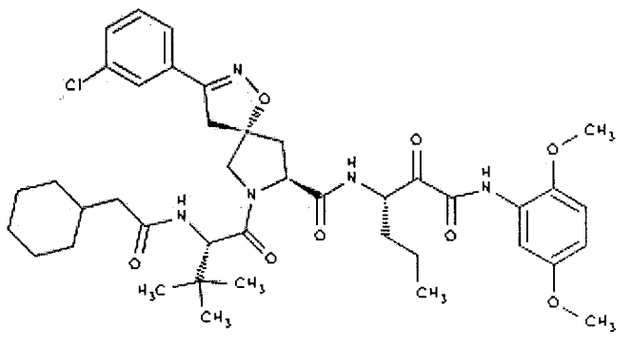
	75
	76

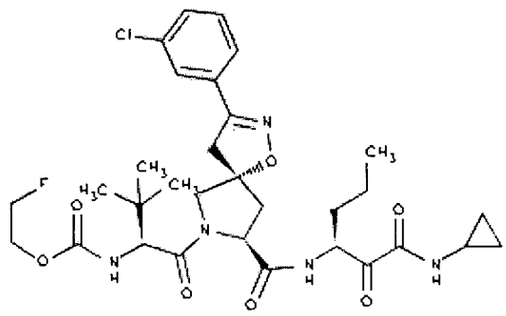
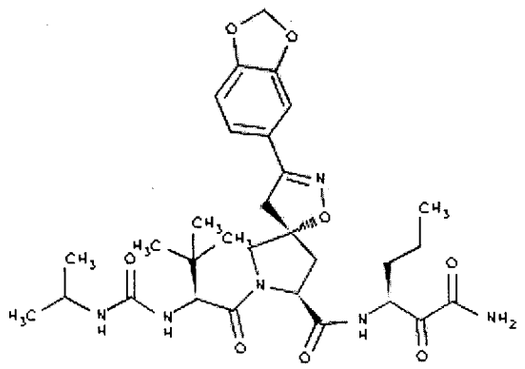
	77
	78

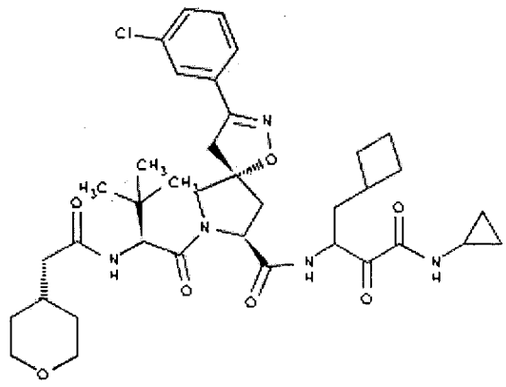
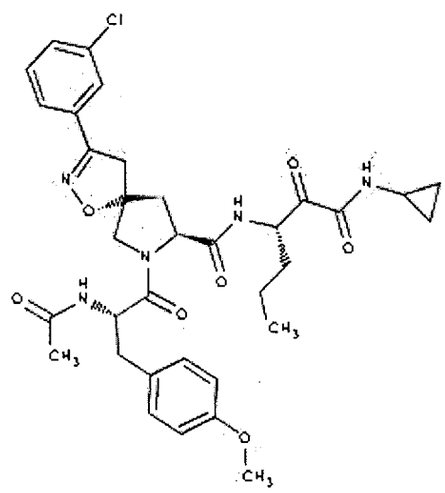
	79
	80

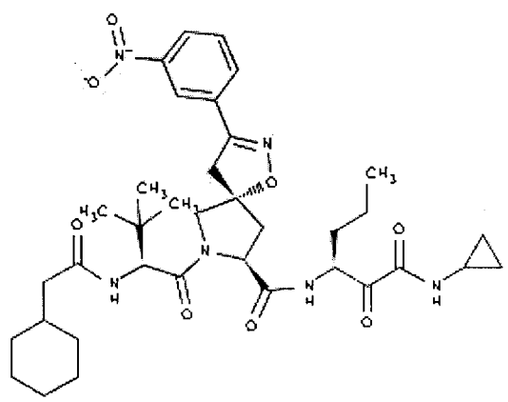
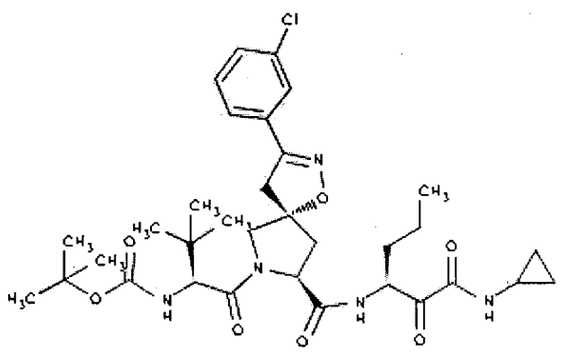
	81
	82

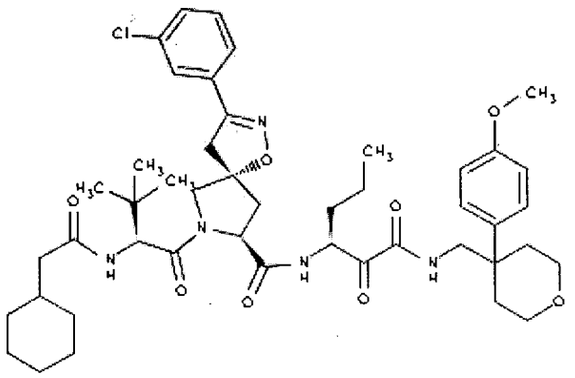
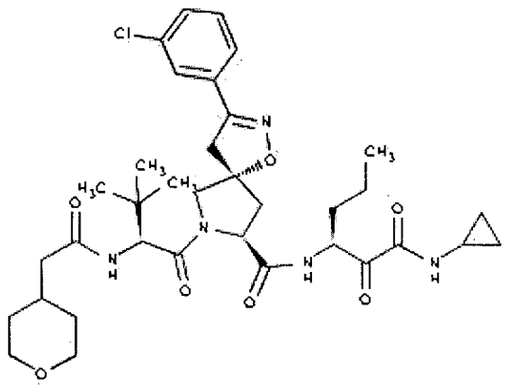
201

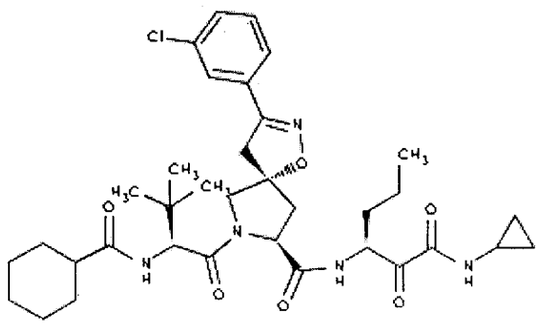
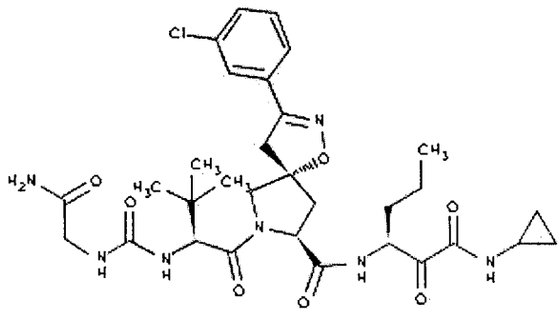
	83
	84

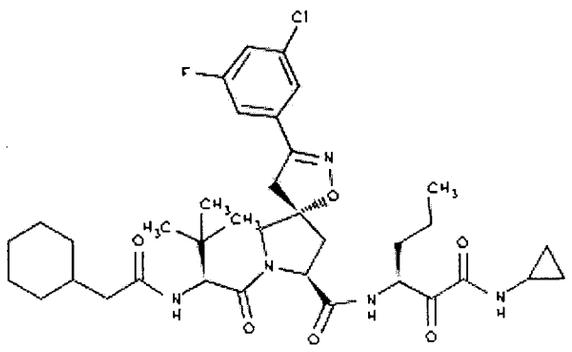
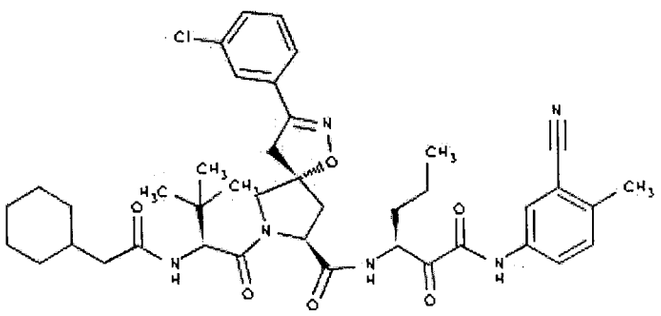
	85
	86

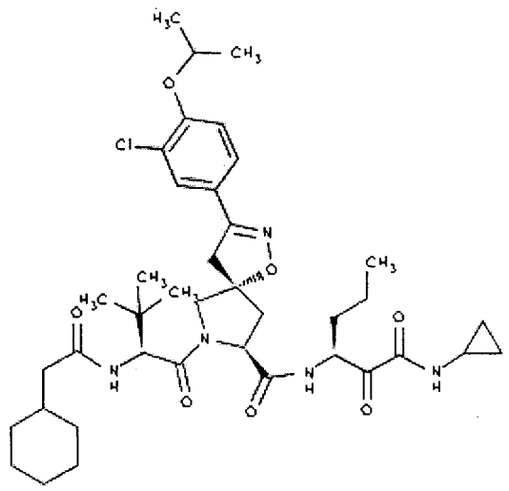
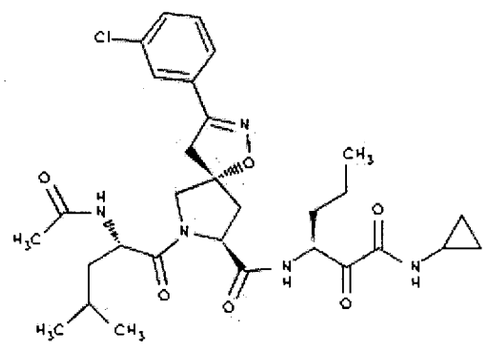
	87
	88

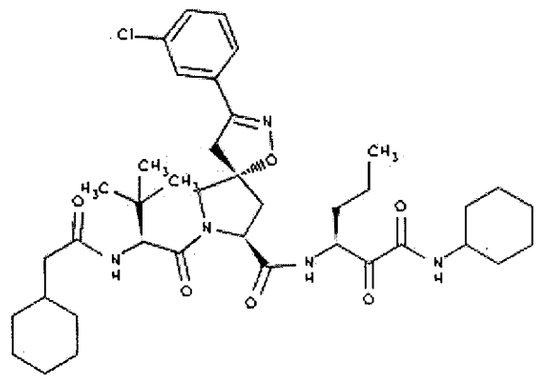
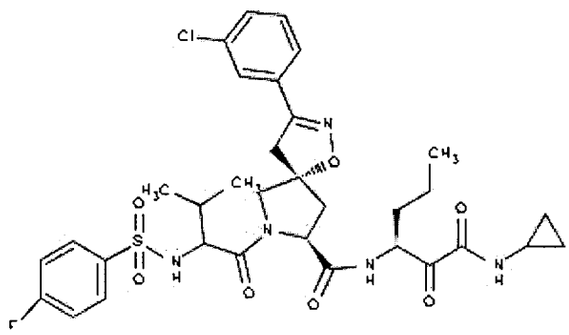
	89
	90

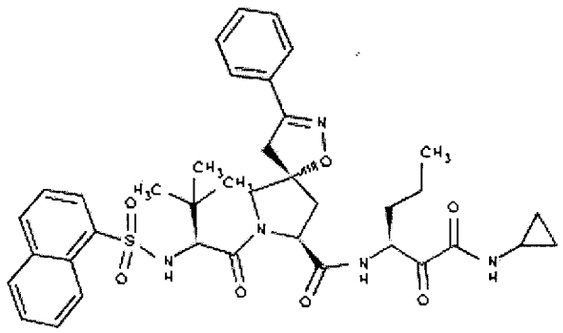
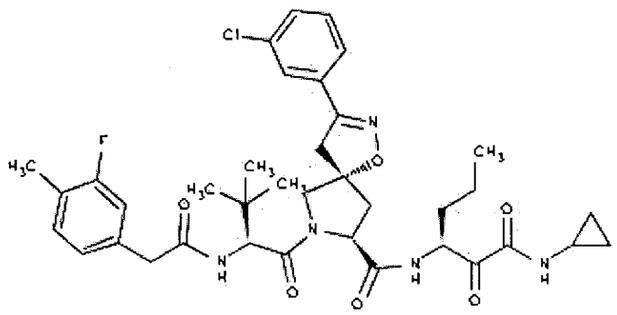
	91
	92

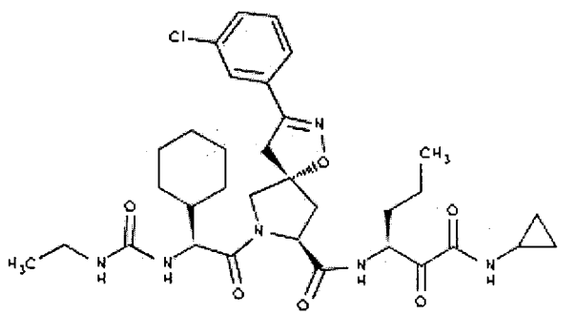
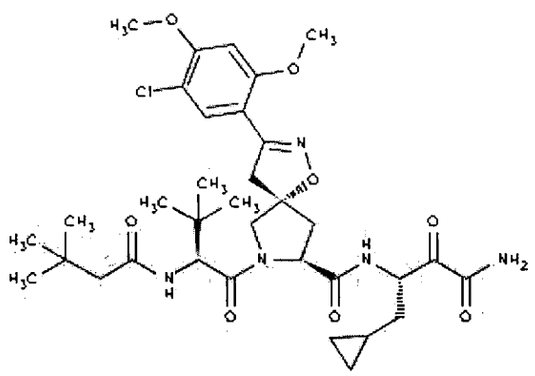
	93
	94

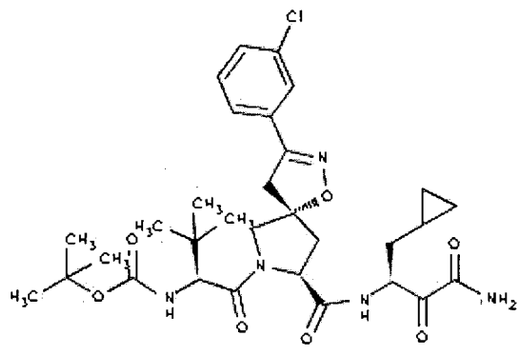
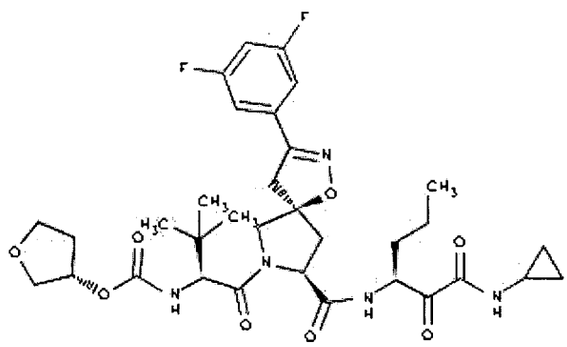
	95
	96

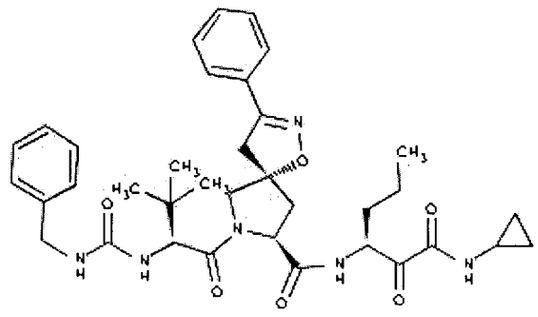
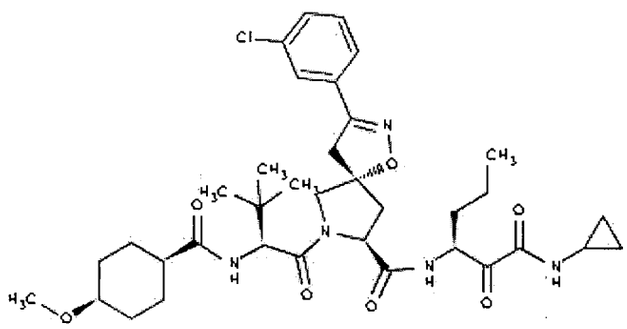
	97
	98

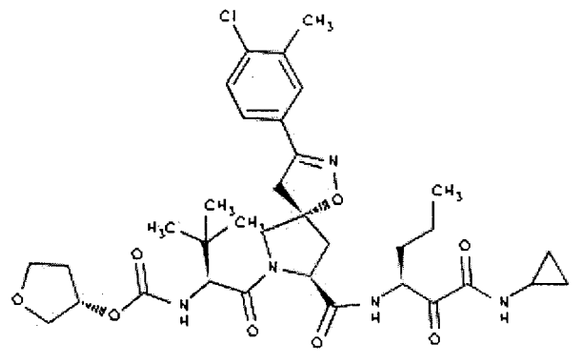
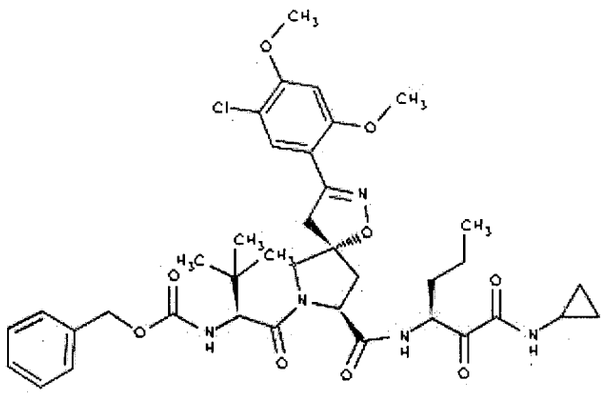
	99
	100

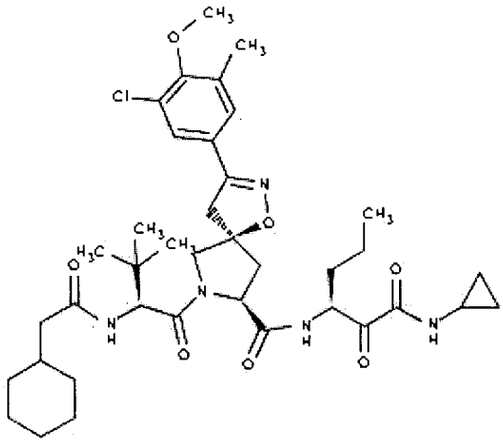
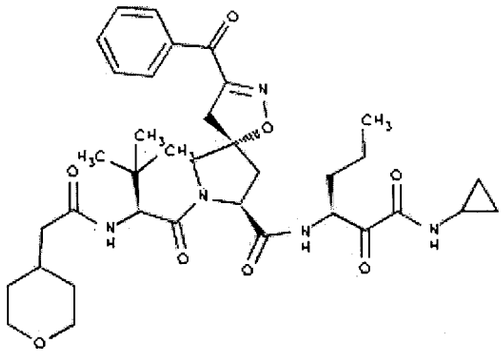
	101
	102

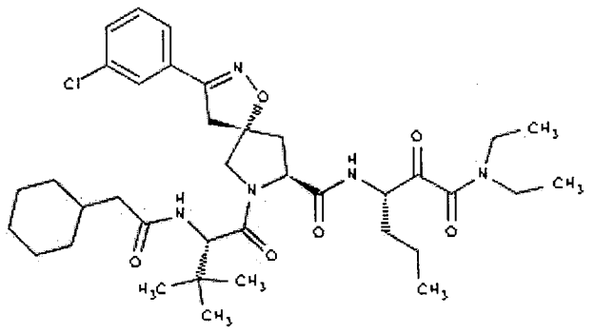
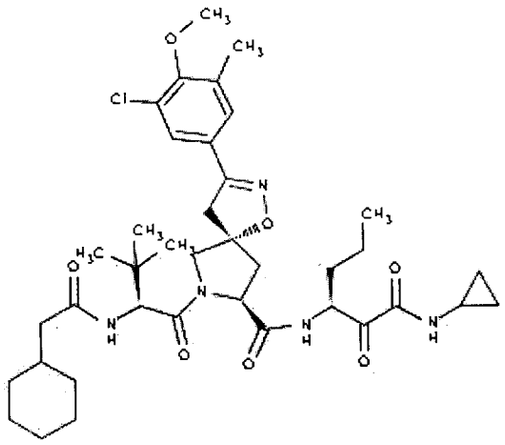
	103
	104

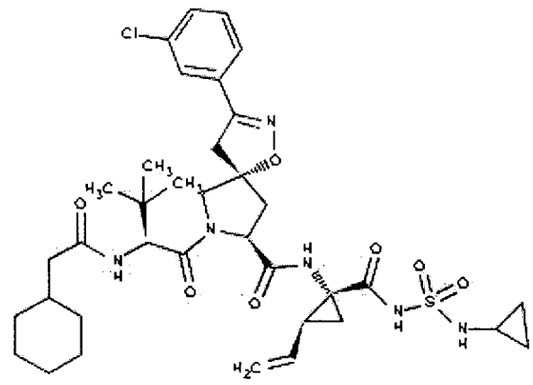
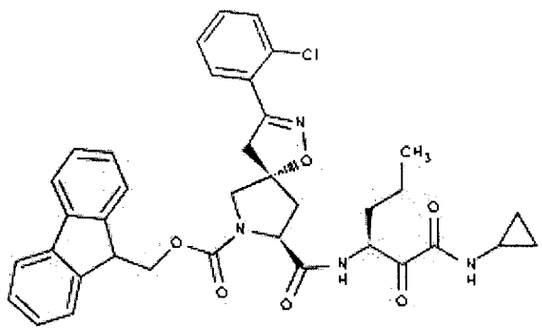
	105
	106

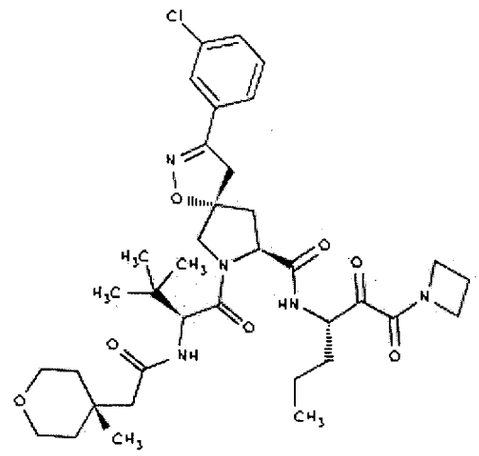
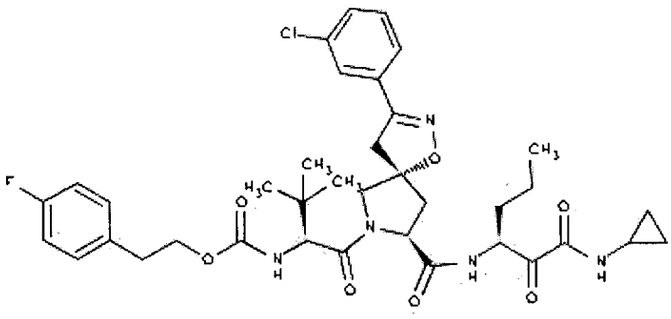
	107
	108

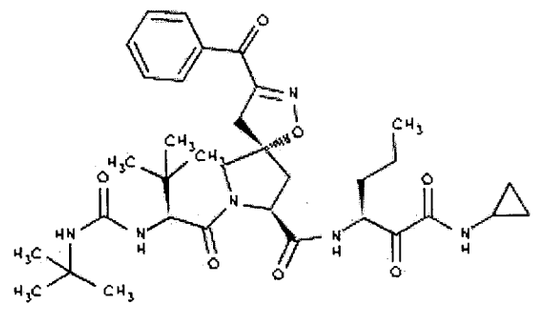
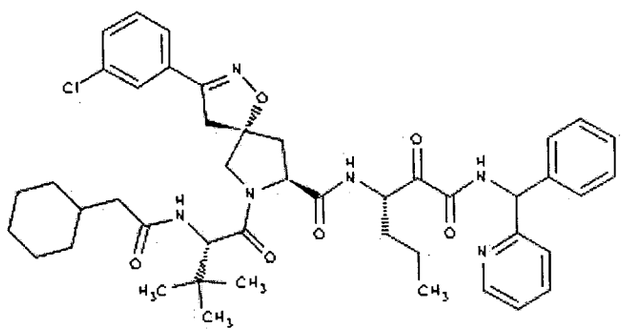
	109
	110

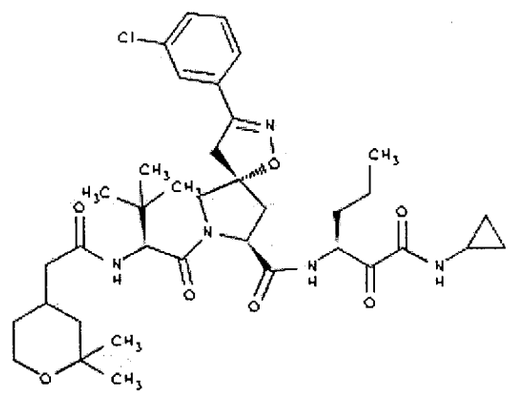
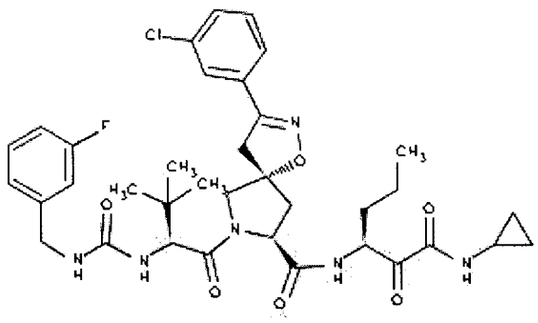
	111
	112

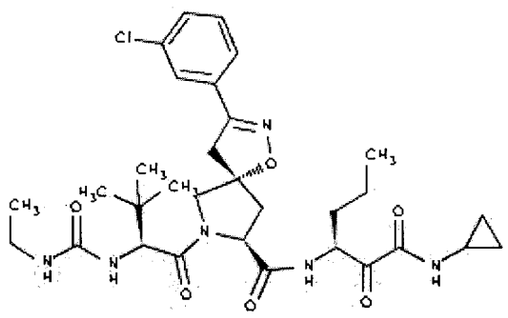
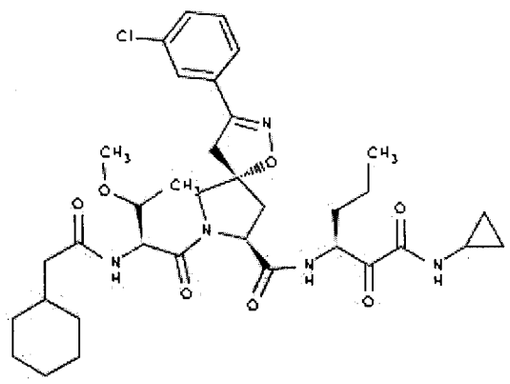
	113
	114

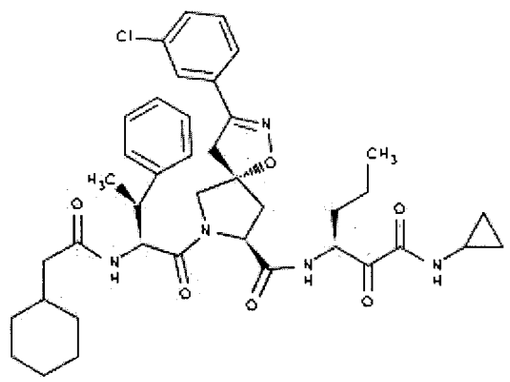
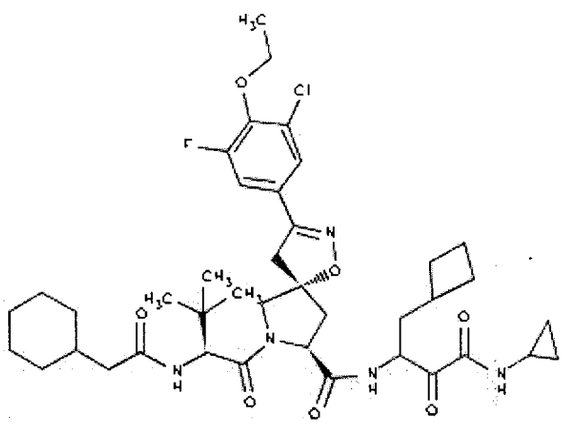
	115
	116

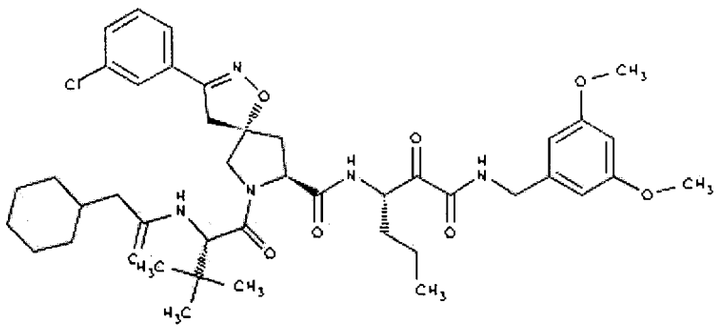
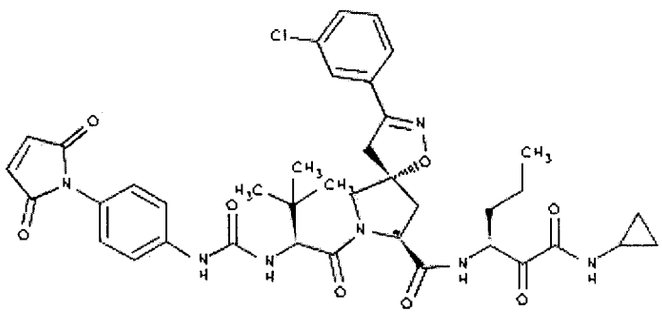
	117
	118

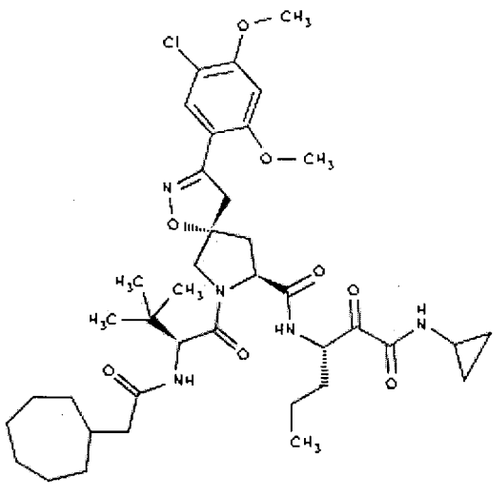
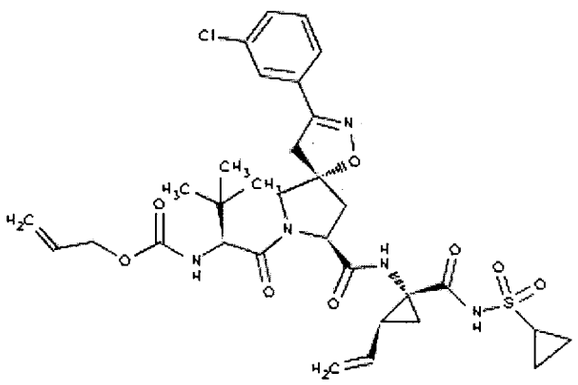
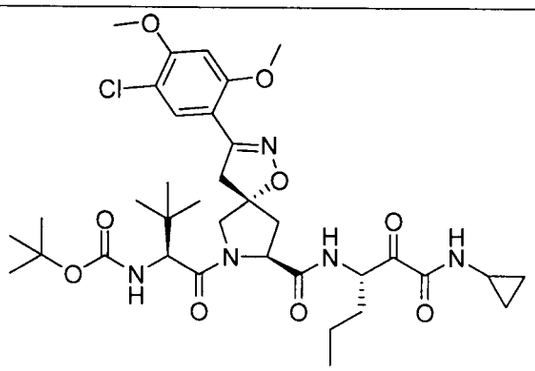
	119
	120

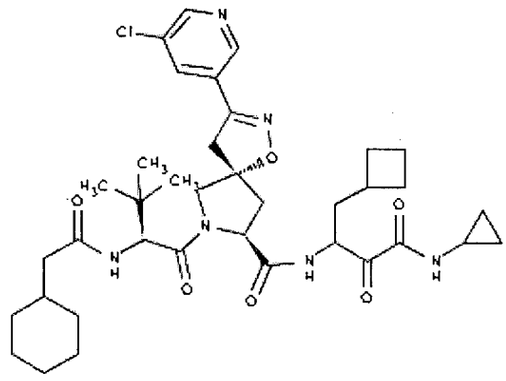
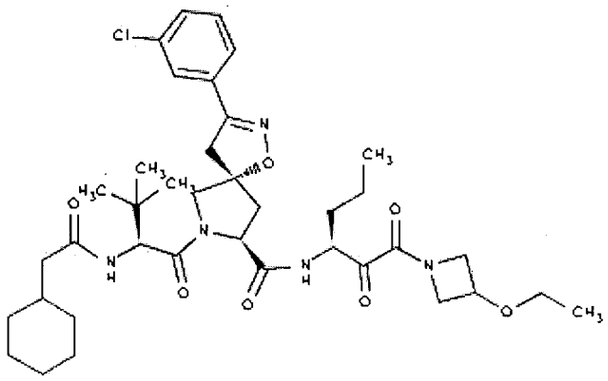
	121
	122

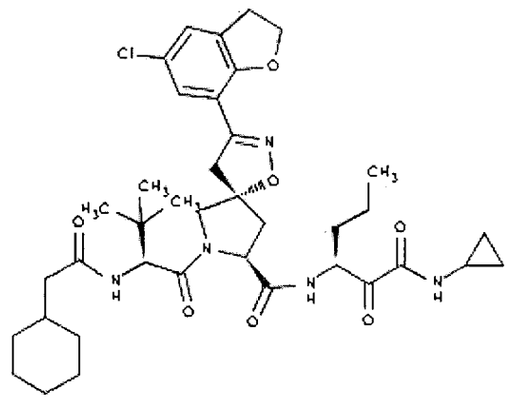
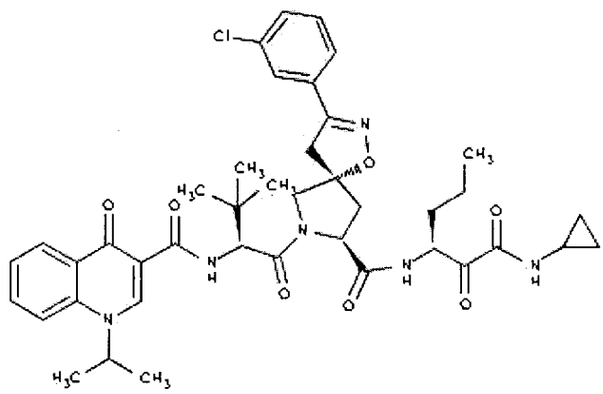
	123
	124

	125
	126

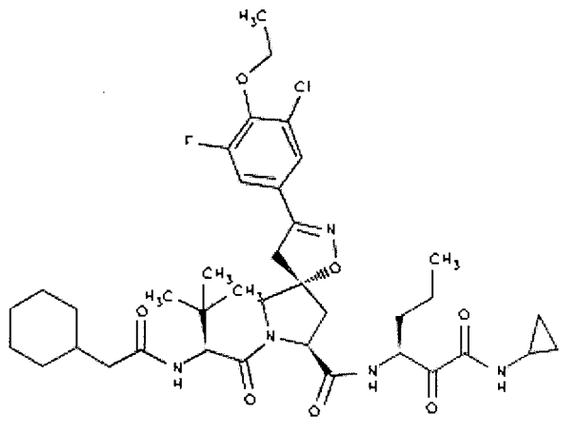
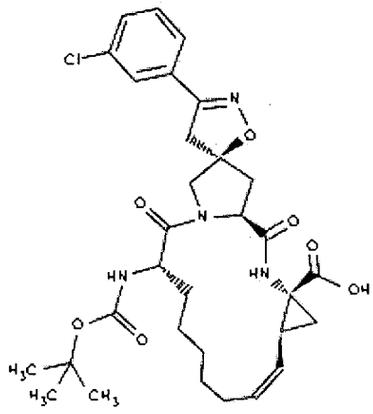
	127
	128

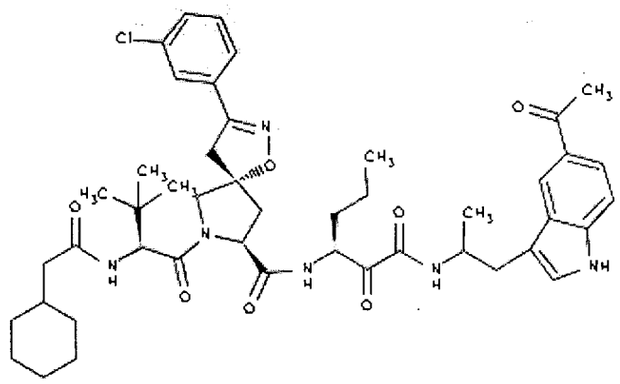
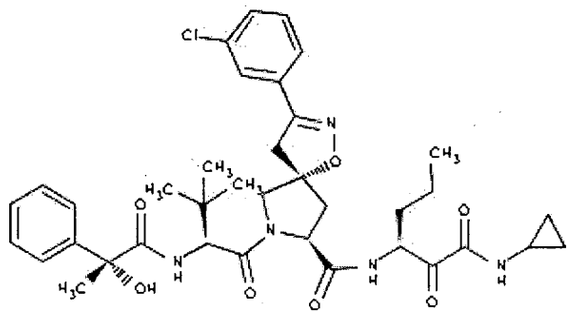
	129
	130
	131

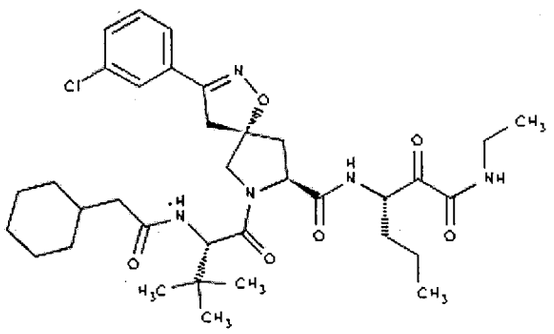
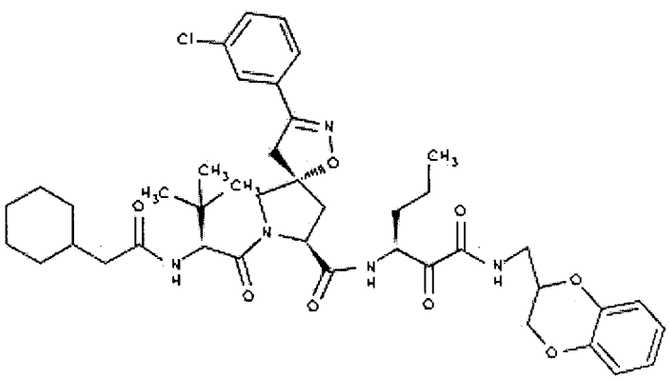
	132
	133

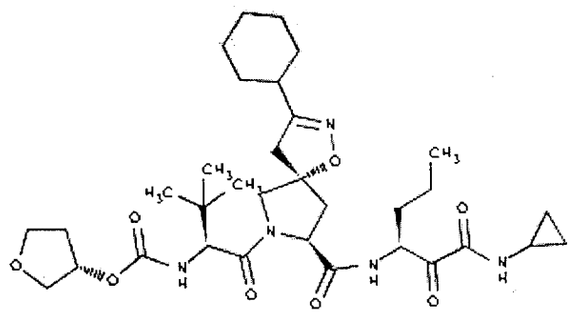
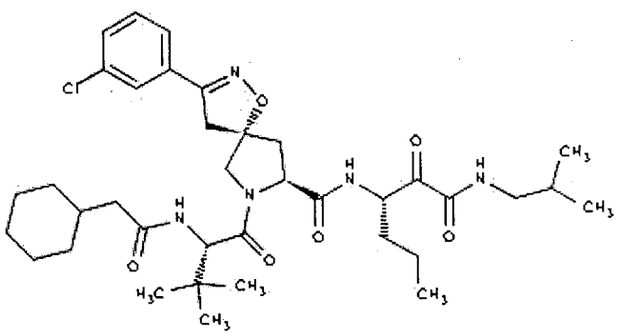
	134
	135

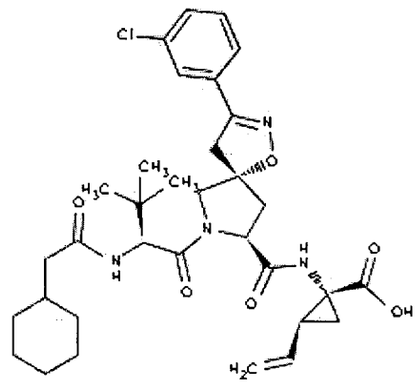
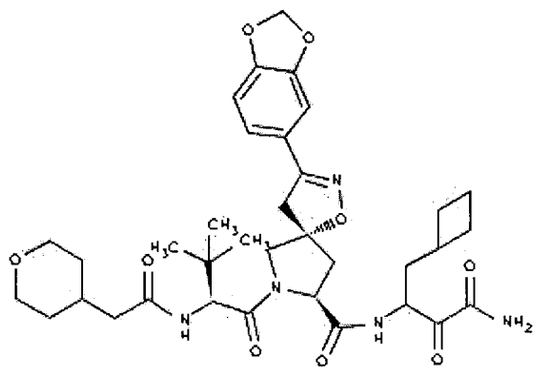
22a

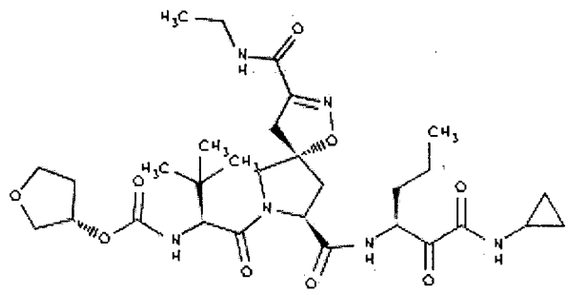
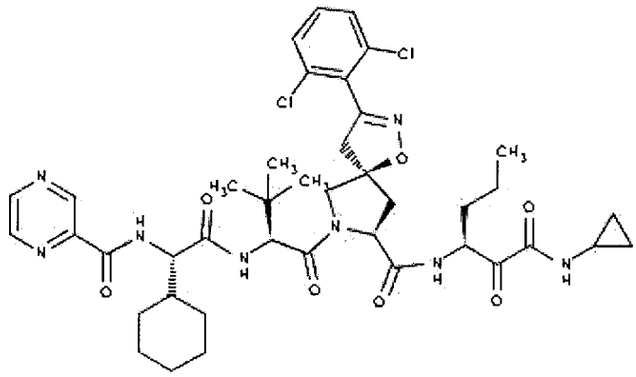
	136
	137

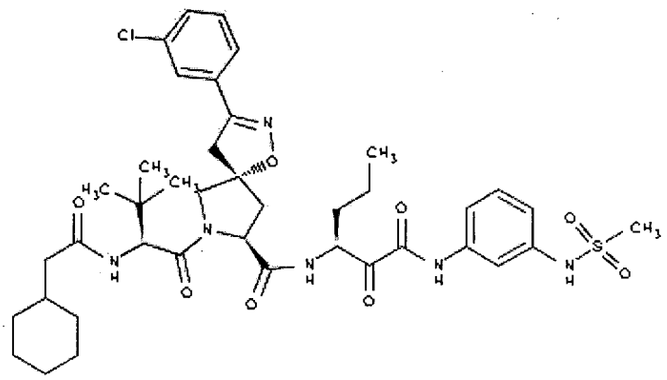
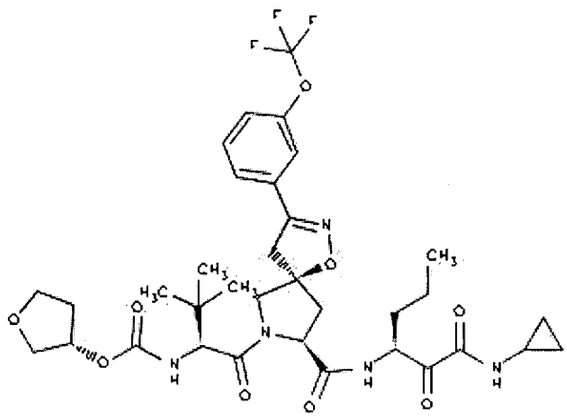
	138
	139

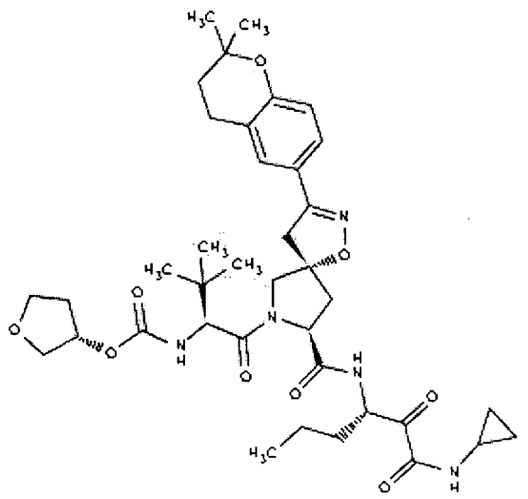
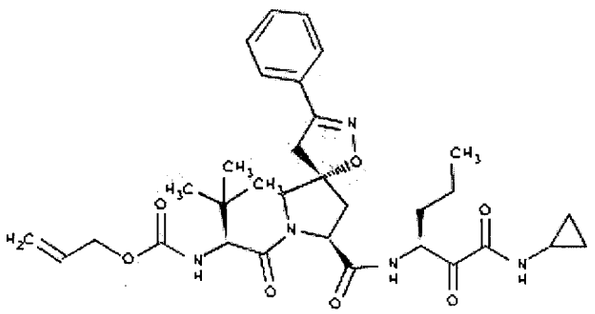
	140
	141

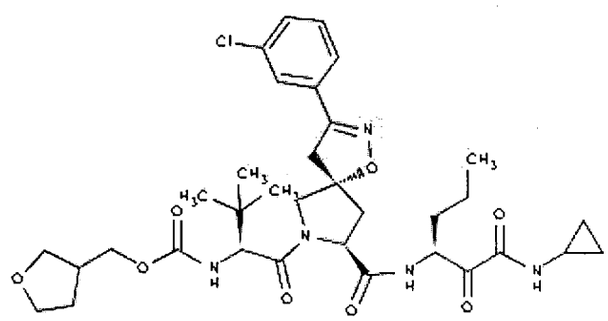
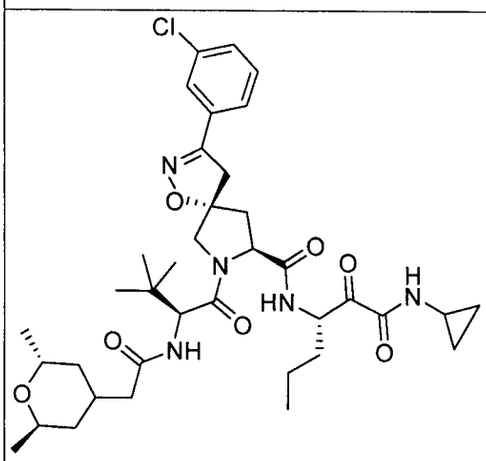
	142
	143

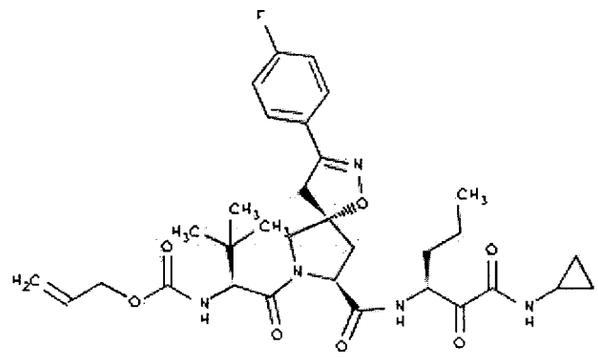
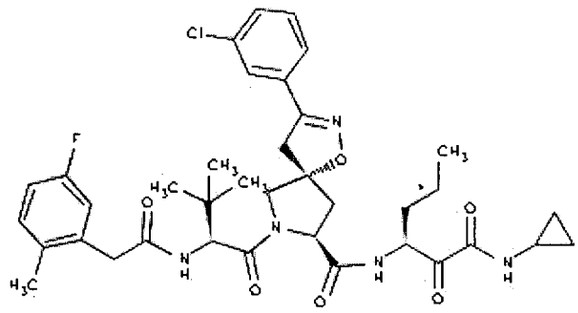
	144
	145

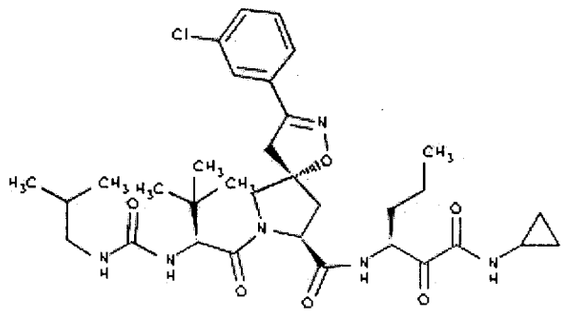
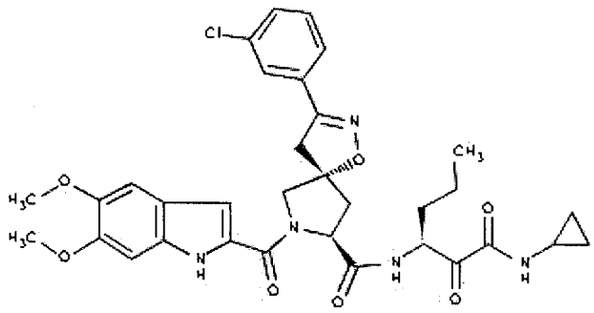
	146
	147

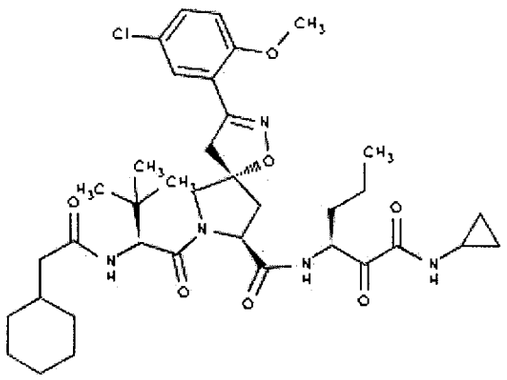
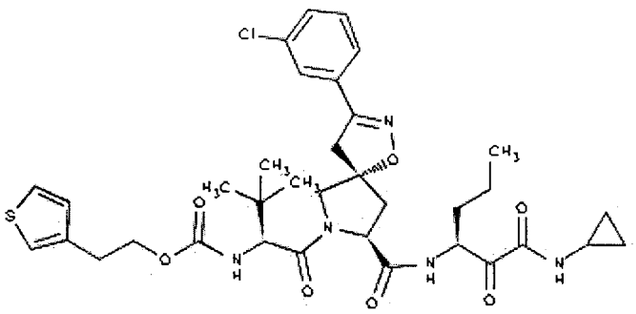
	148
	149

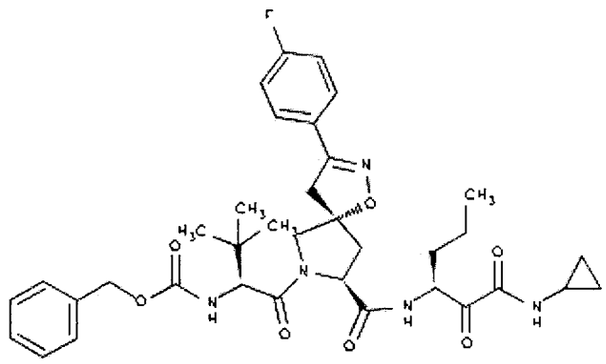
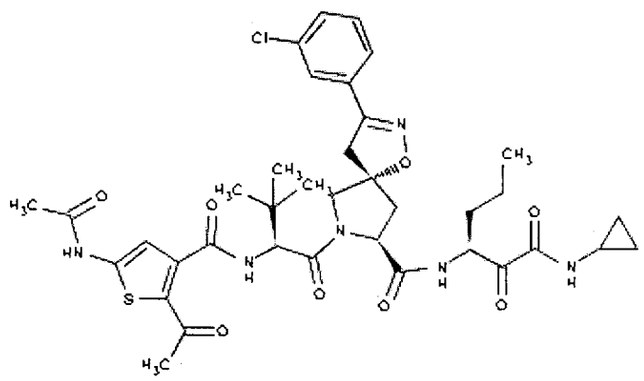
	150
	151

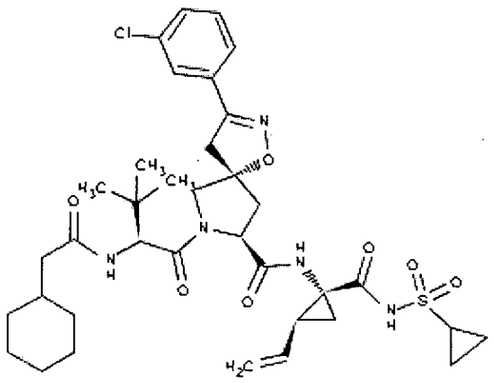
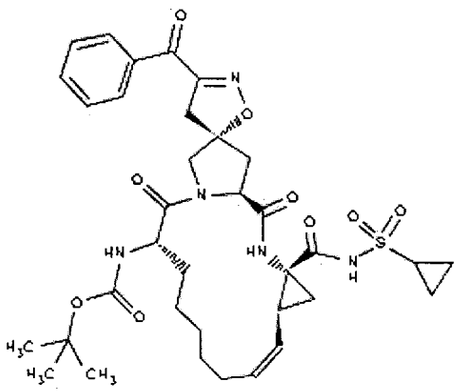
	152
	153

	154
	155

	156
	157

	158
	159

	160
	161

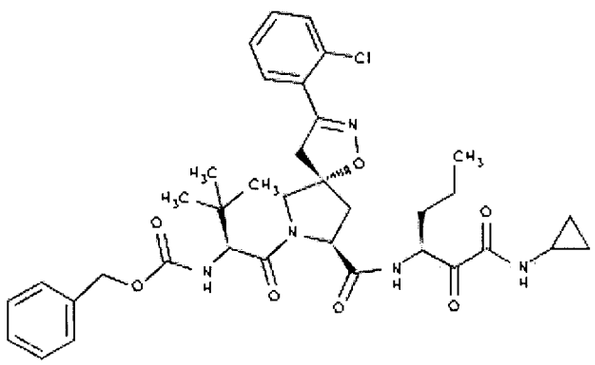
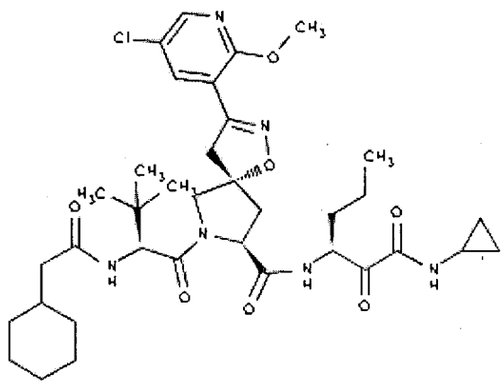
	162
	163

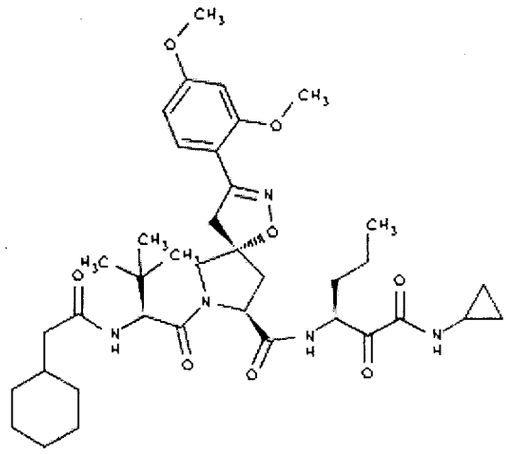
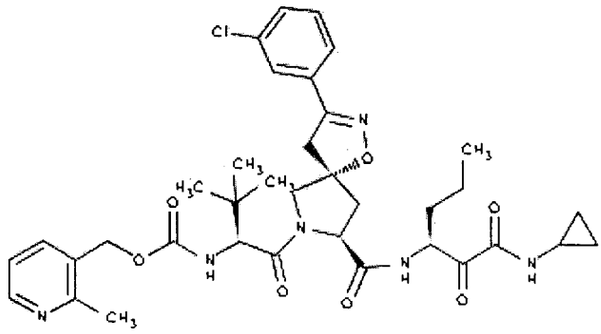
PATENTE DE INVENCION

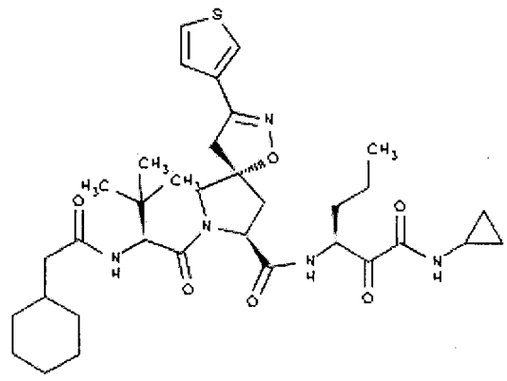
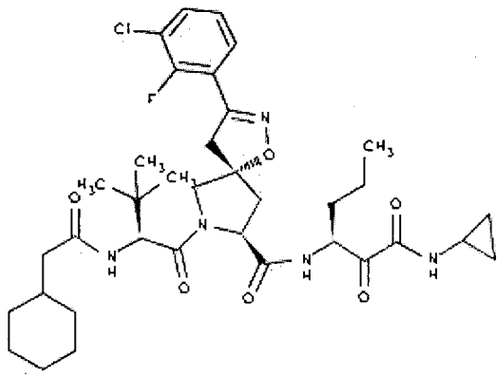
09-104558

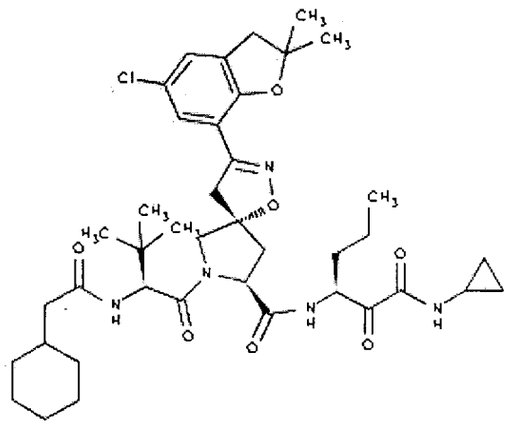
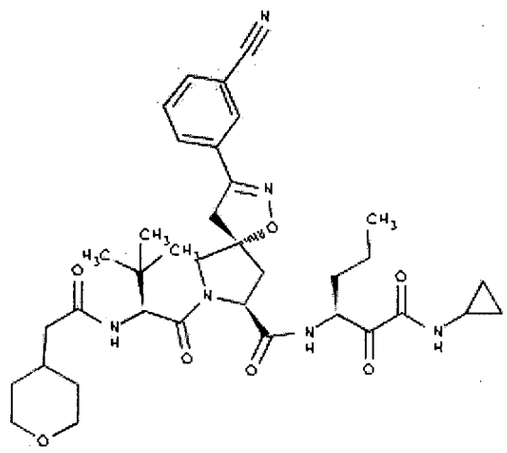
T 2/5

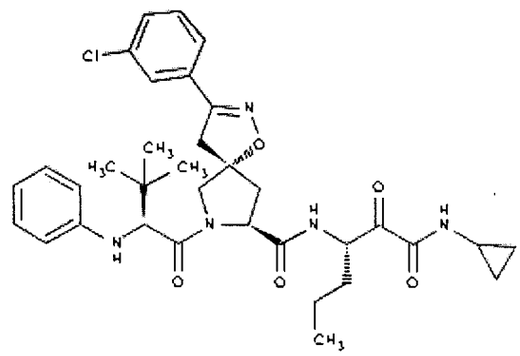
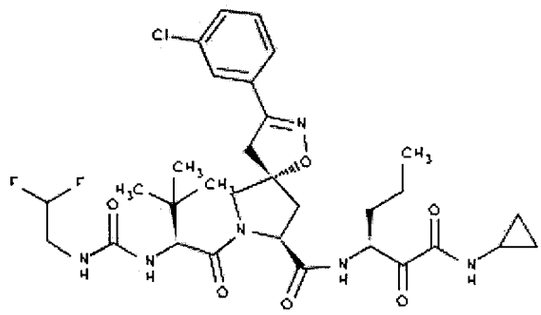
Organizacion y Digitalizacion CSA Ltda

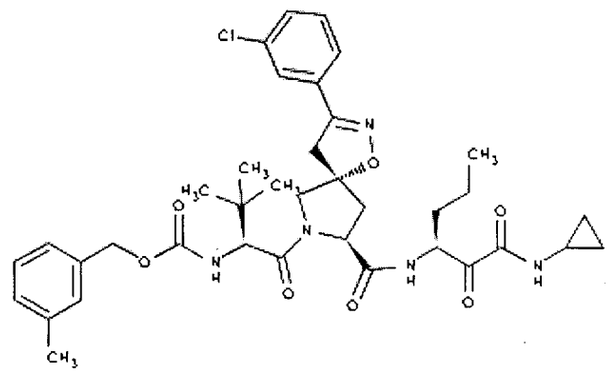
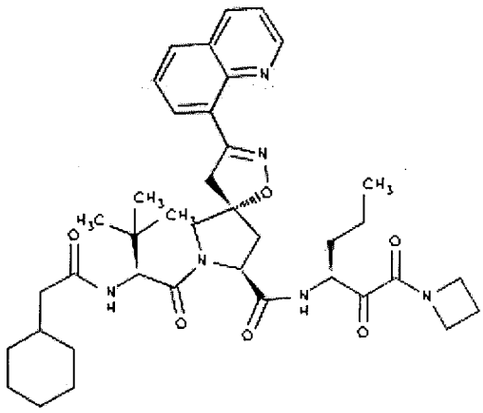
	164
	165

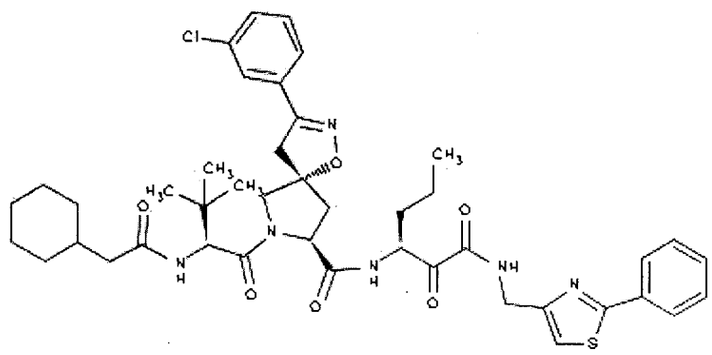
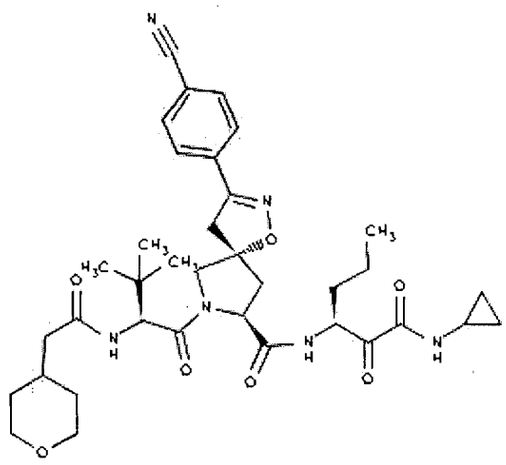
	166
	167

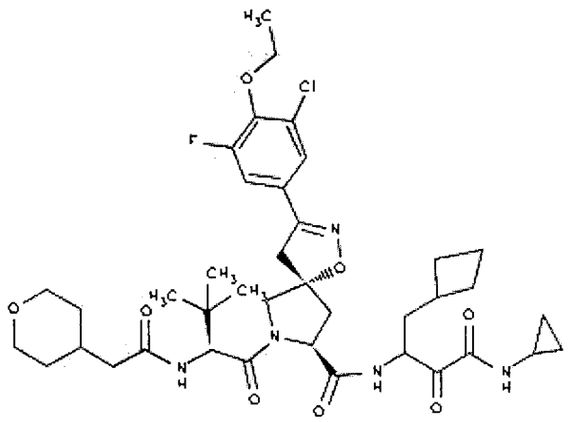
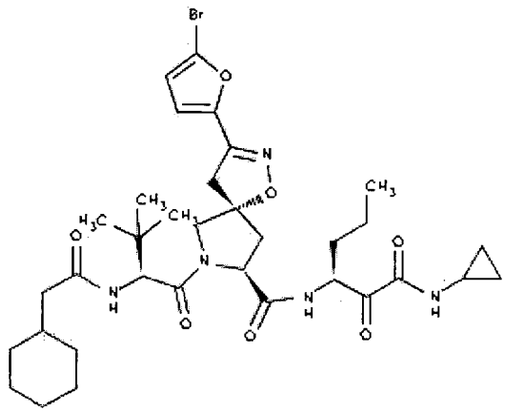
	168
	169

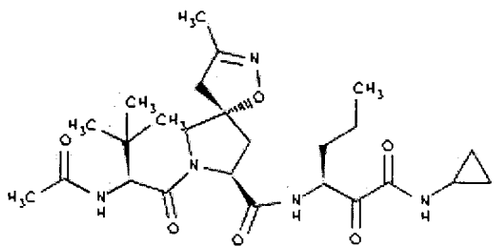
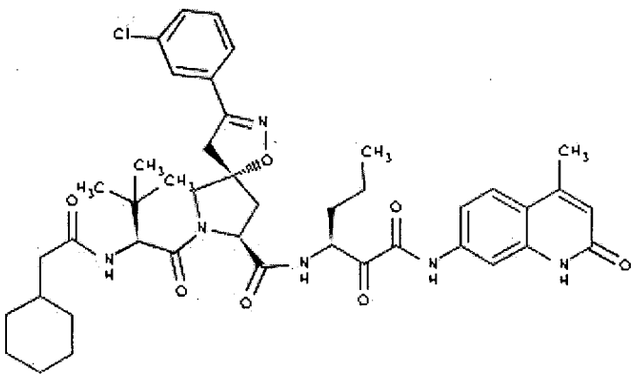
	170
	171

	172
	173

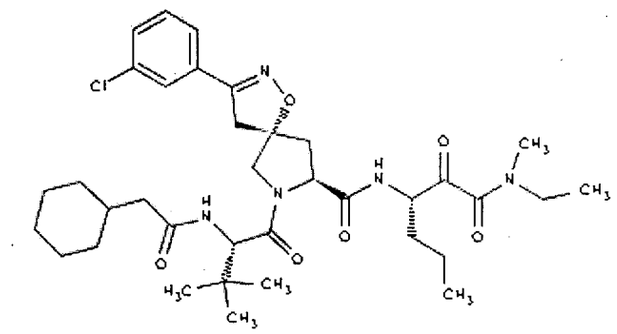
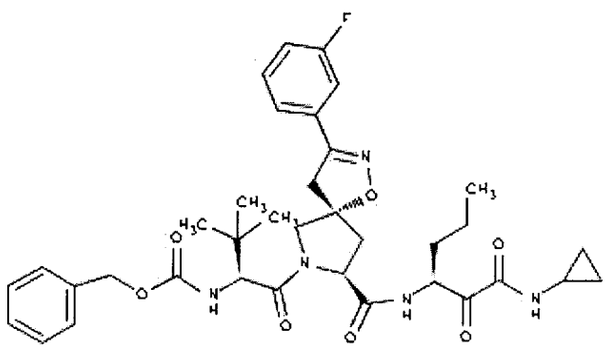
	174
	175

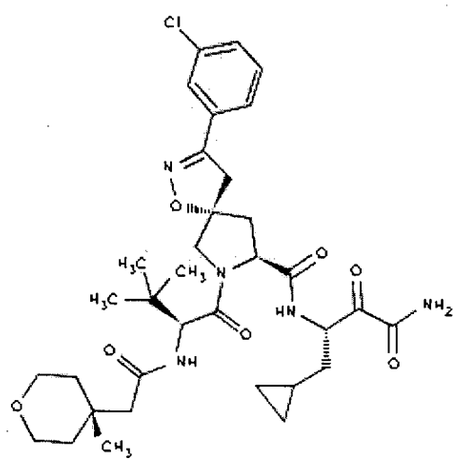
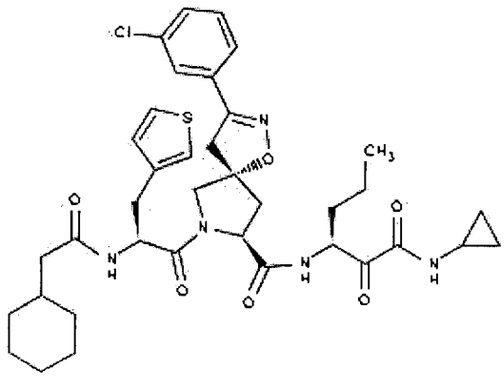
	176
	177

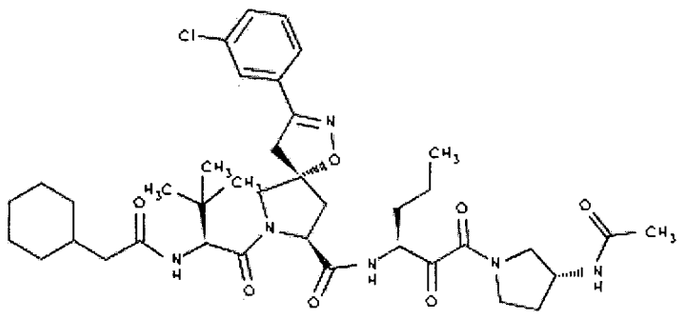
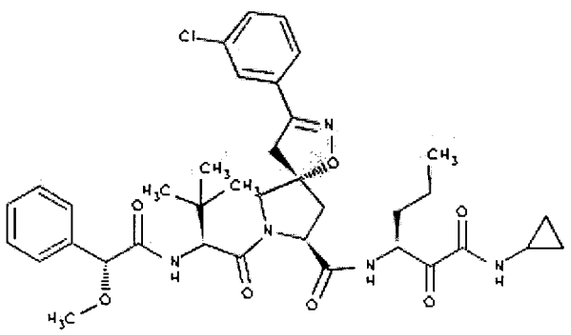
	178
	179

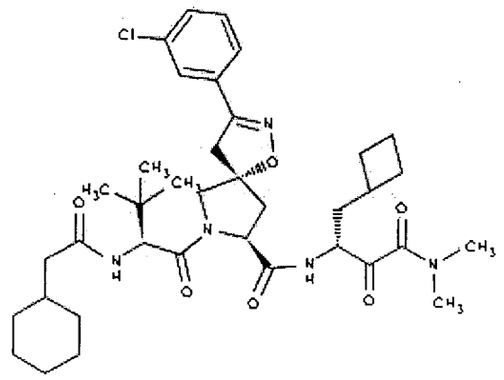
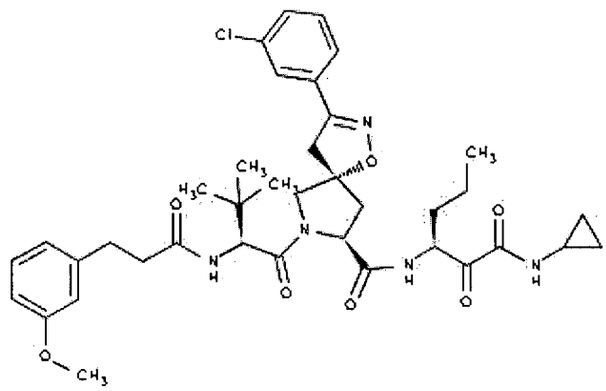
	180
	181

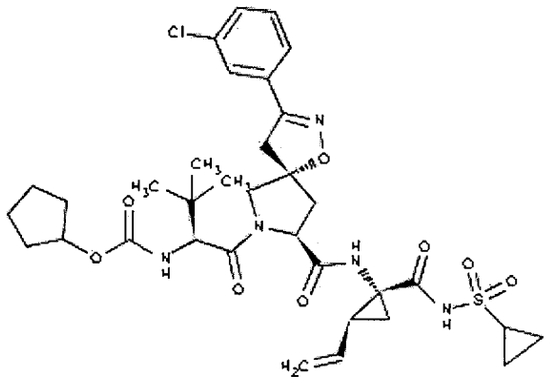
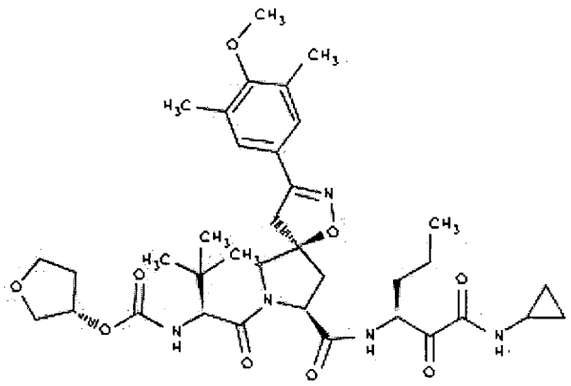
250

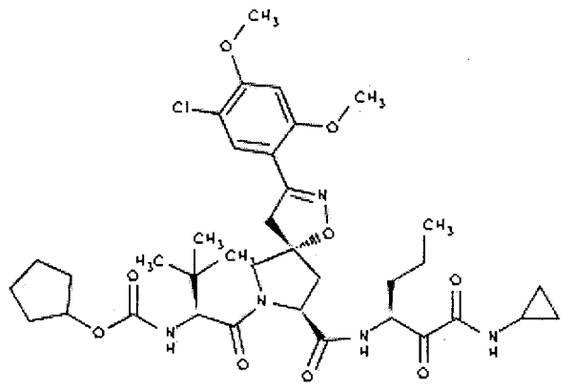
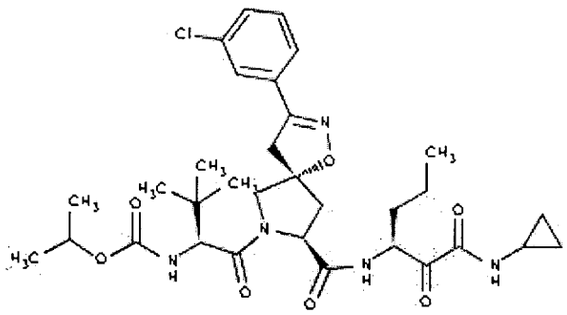
	182
	183

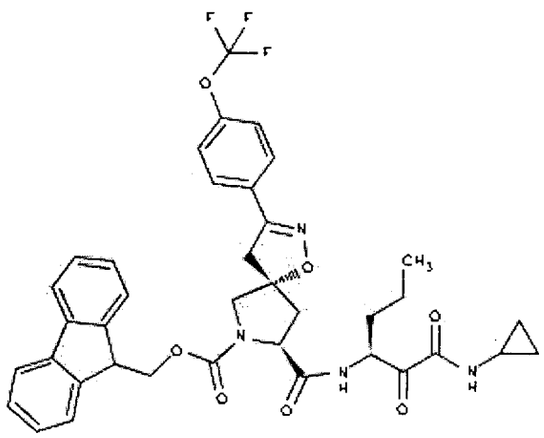
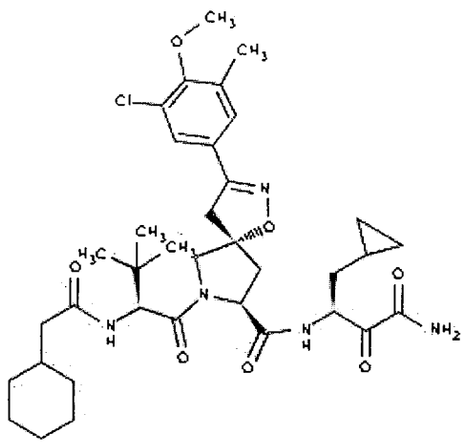
	184
	185

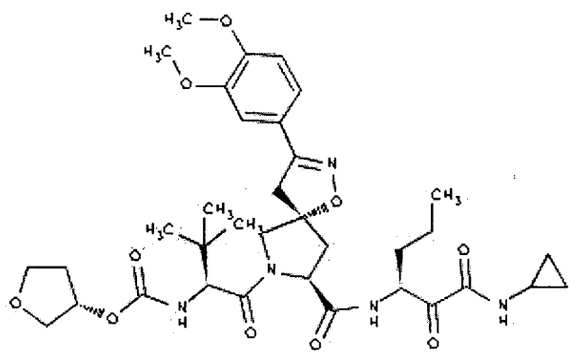
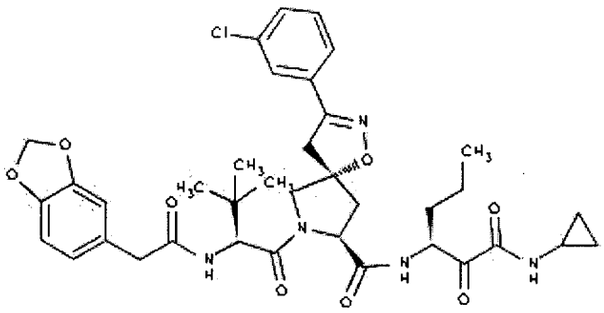
	186
	187

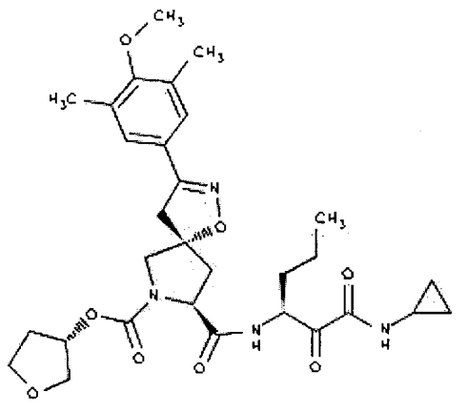
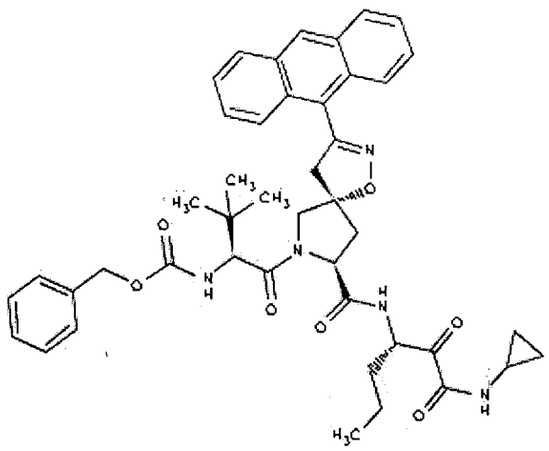
	188
	189

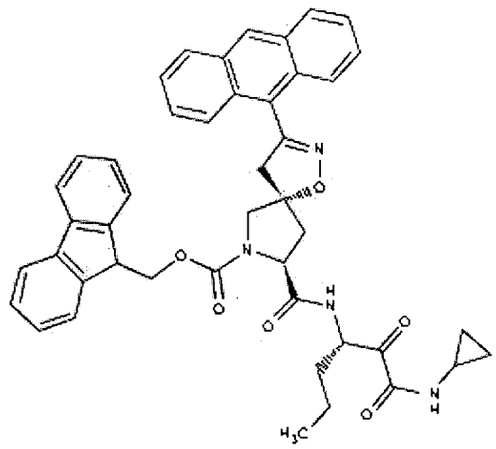
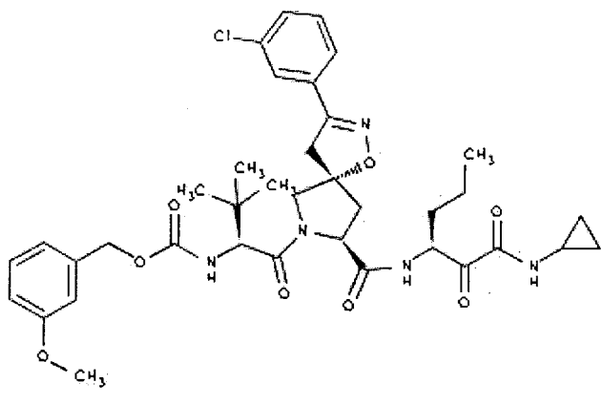
	190
	191

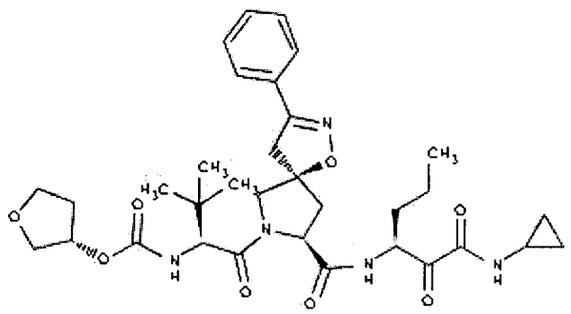
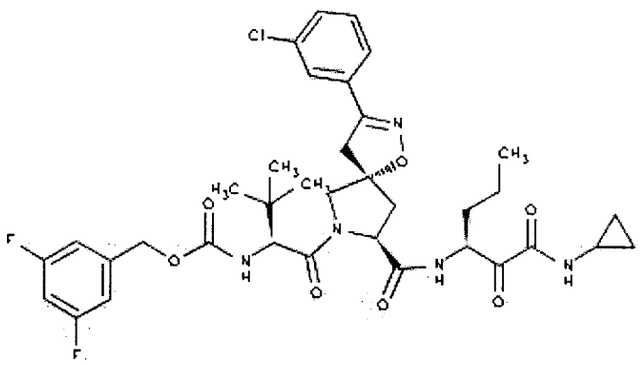
	192
	193

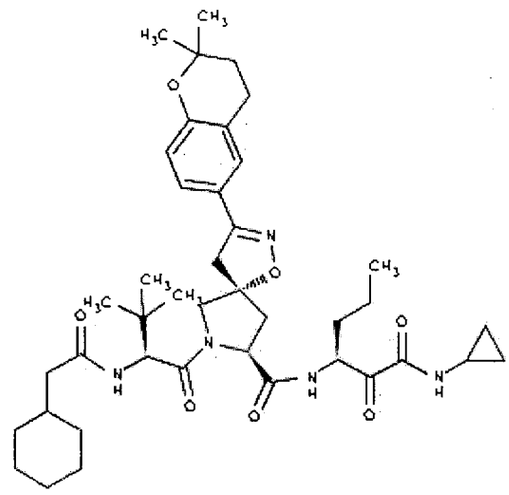
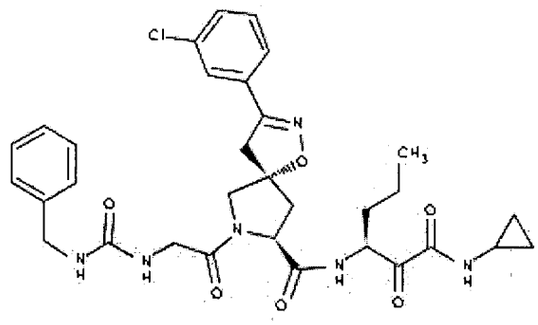
	194
	195

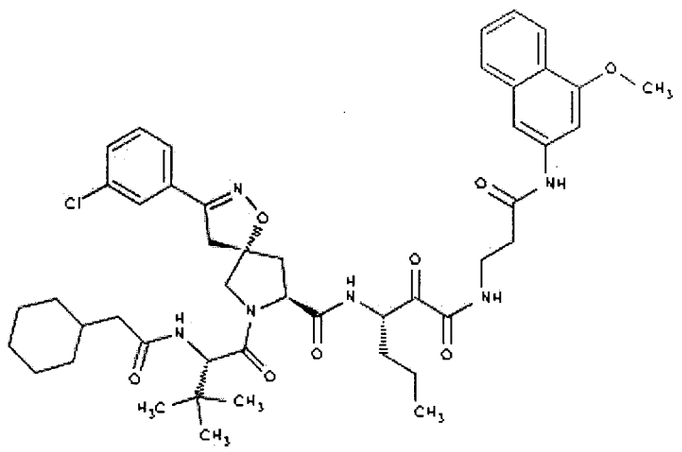
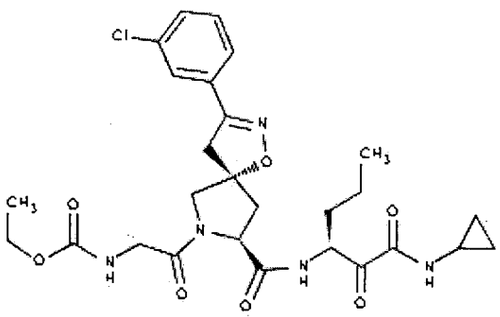
	196
	197

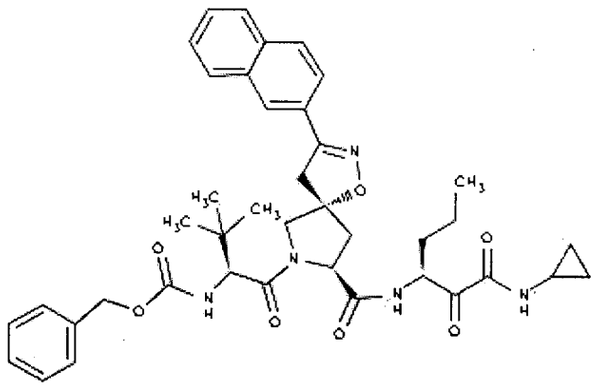
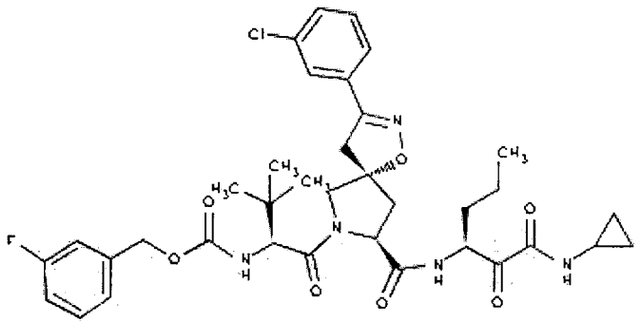
	198
	199

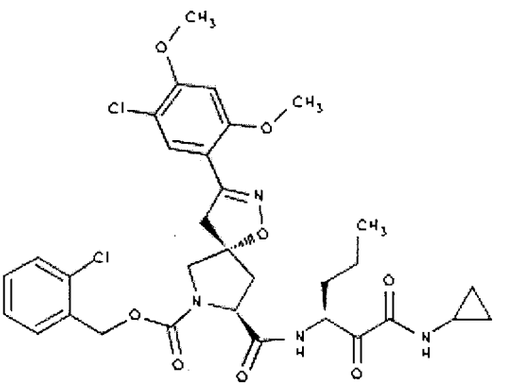
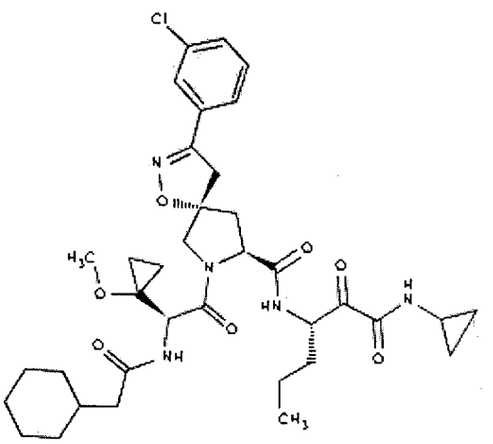
	200
	201

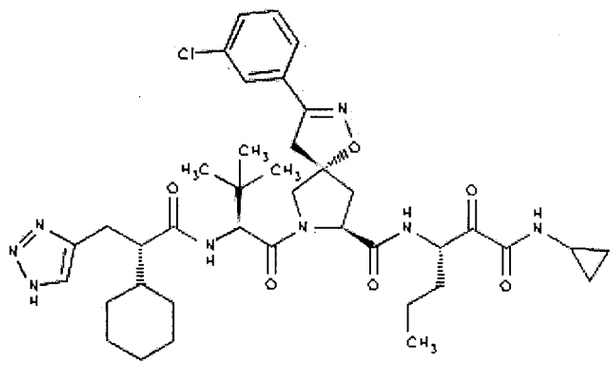
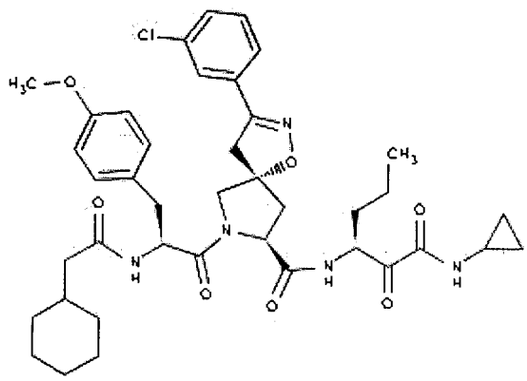
	202
	203

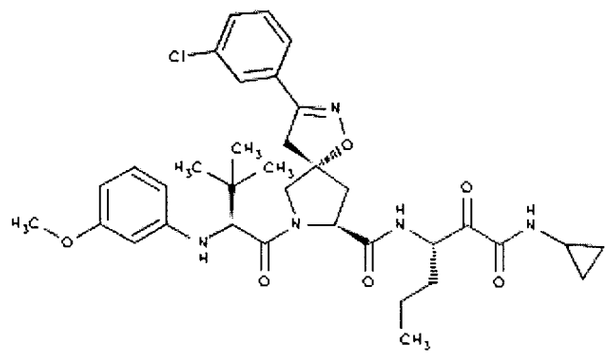
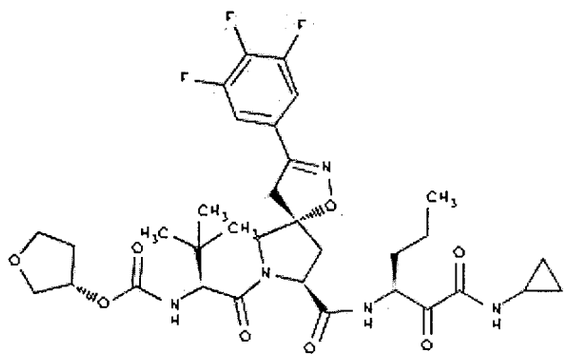
	204
	205

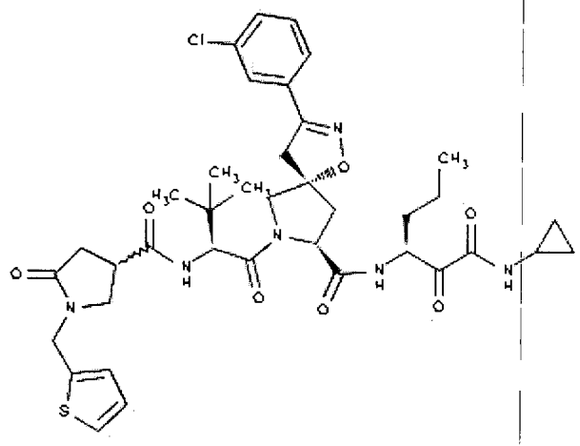
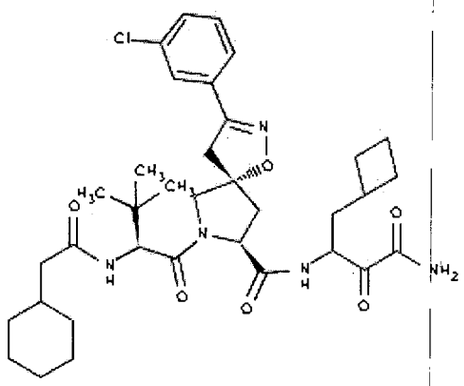
	206
	207

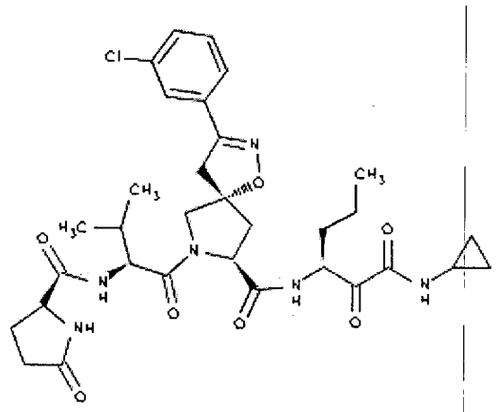
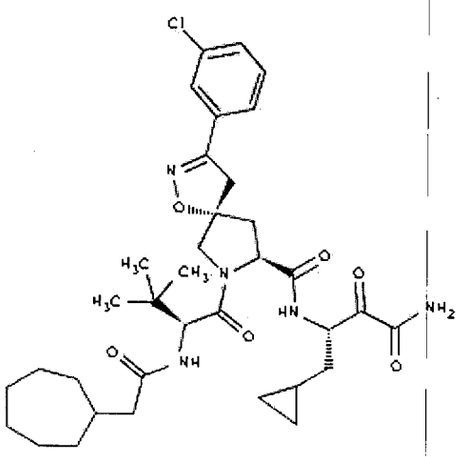
	208
	209

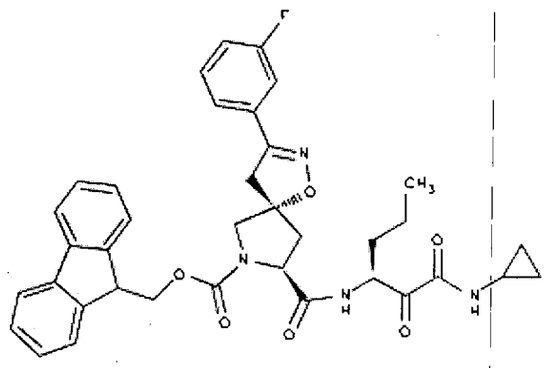
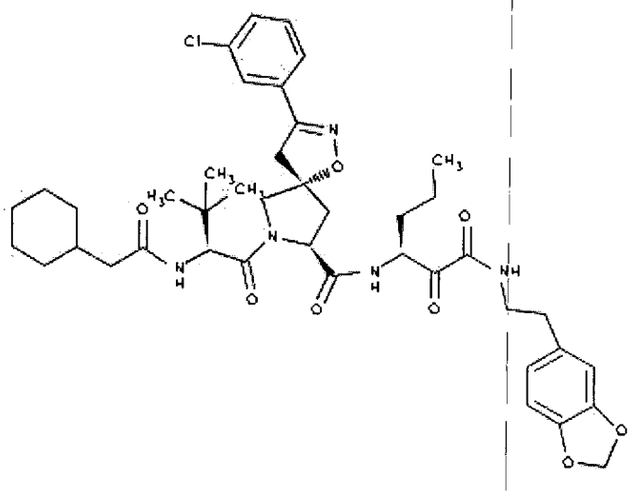
	210
	211

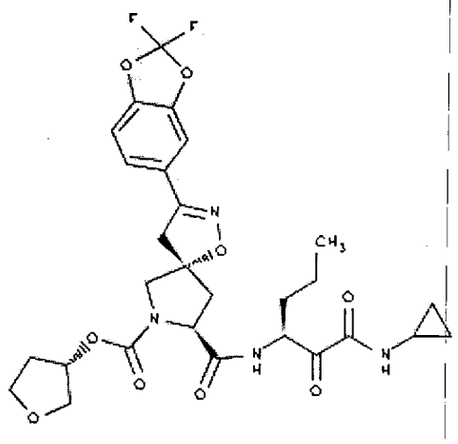
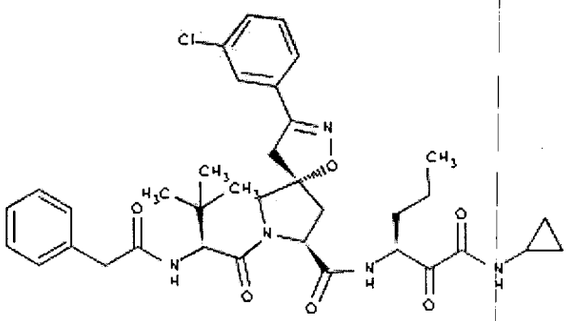
	212
	213

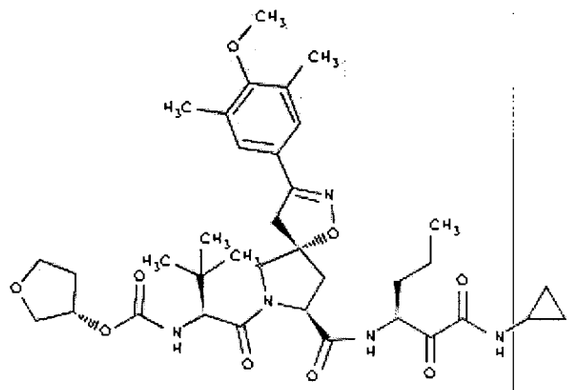
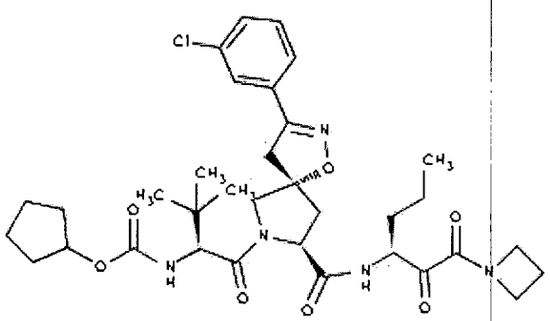
	214
	215

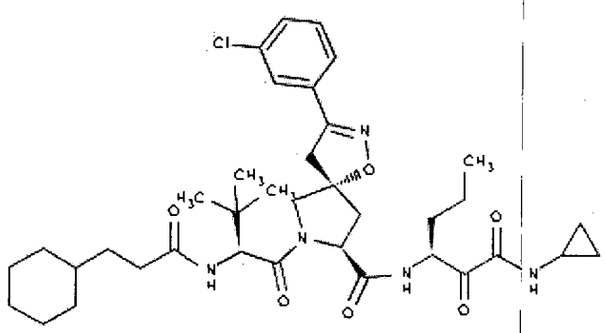
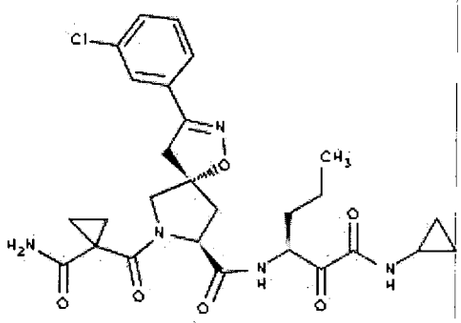
	216
	217

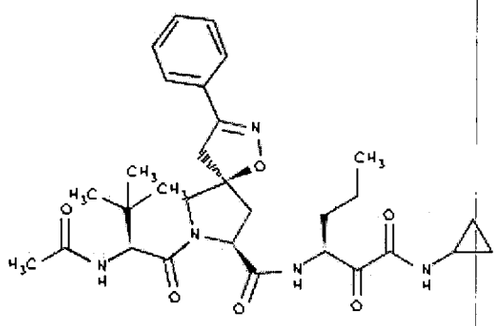
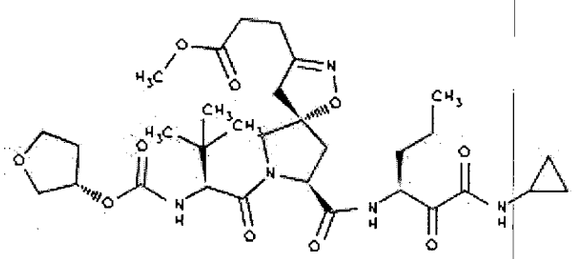
	218
	219

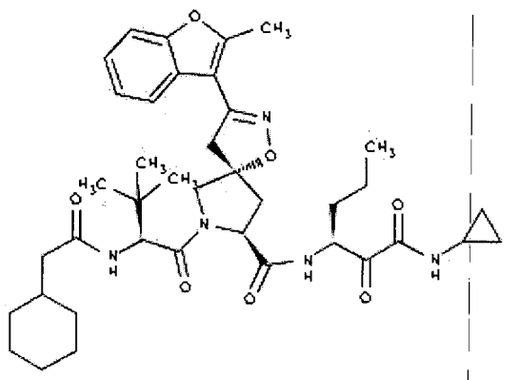
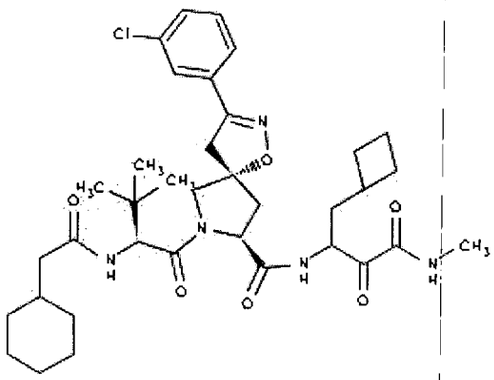
	220
	221

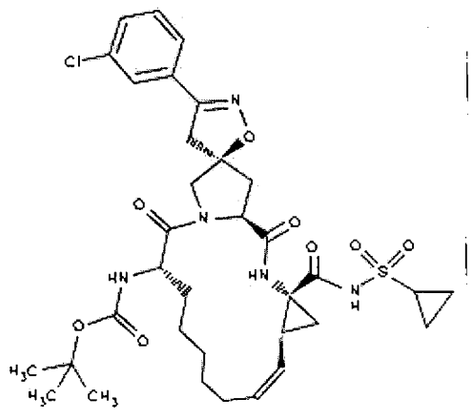
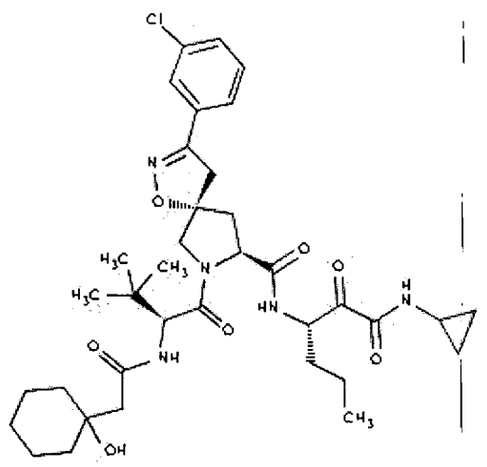
	222
	223

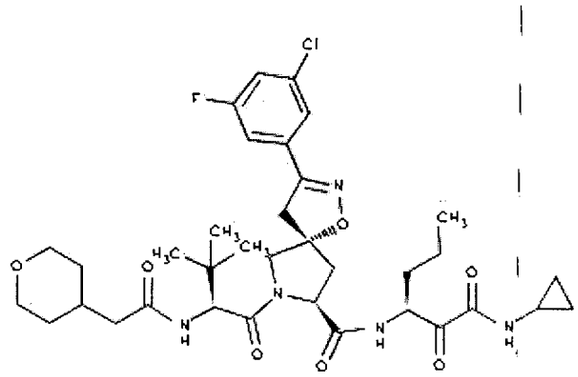
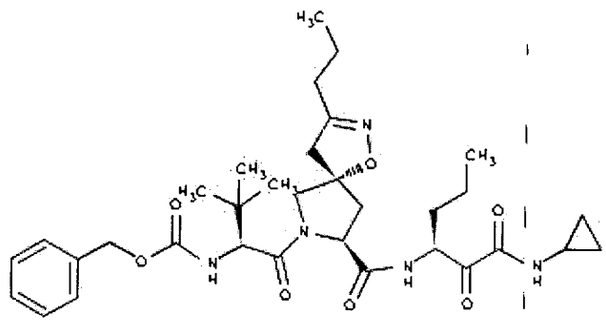
	224
	225

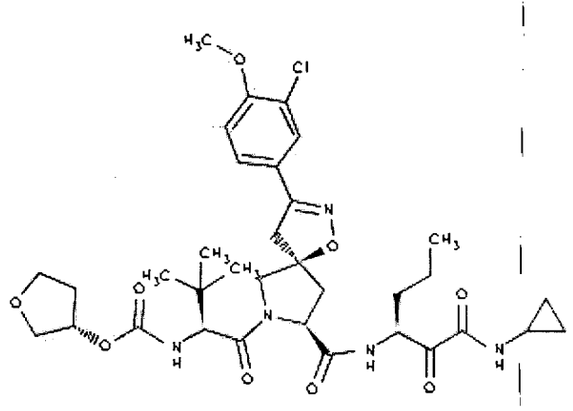
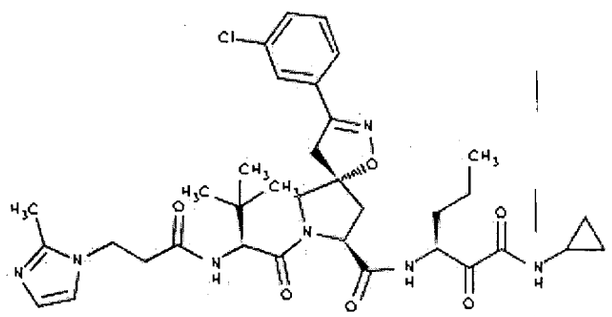
	226
	227

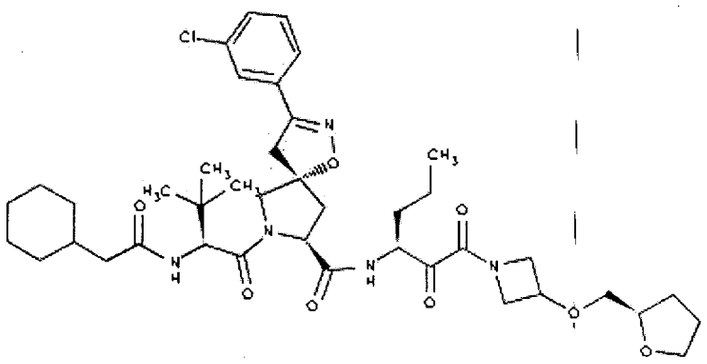
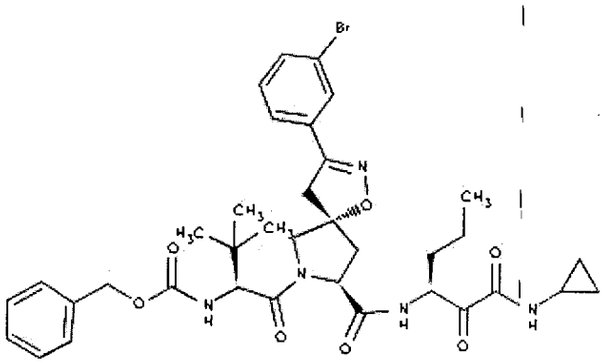
	228
	229

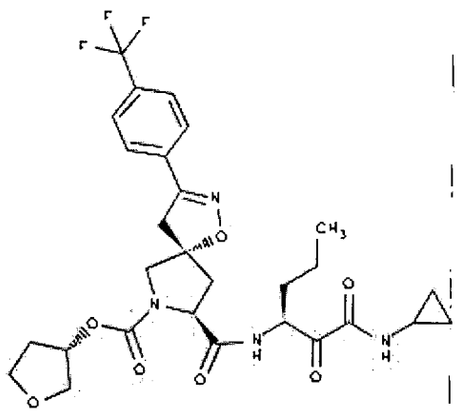
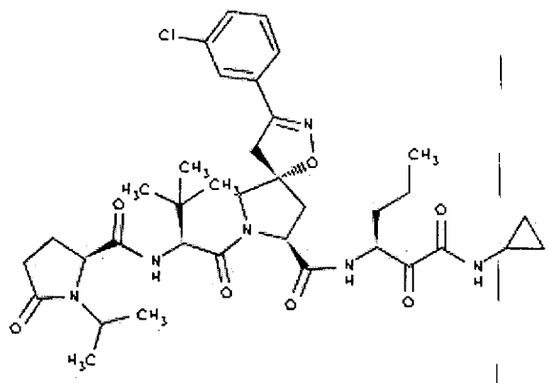
	230
	231

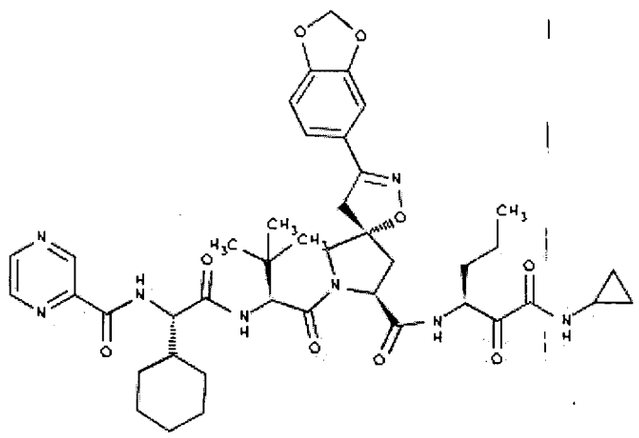
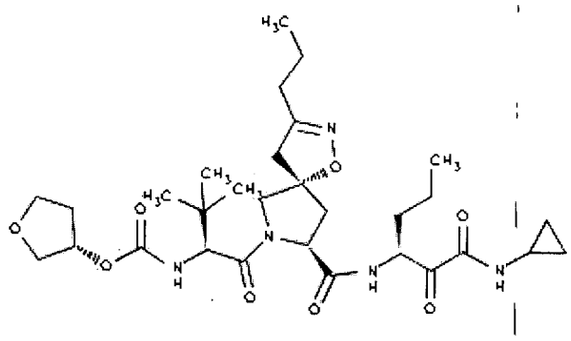
	232
	233

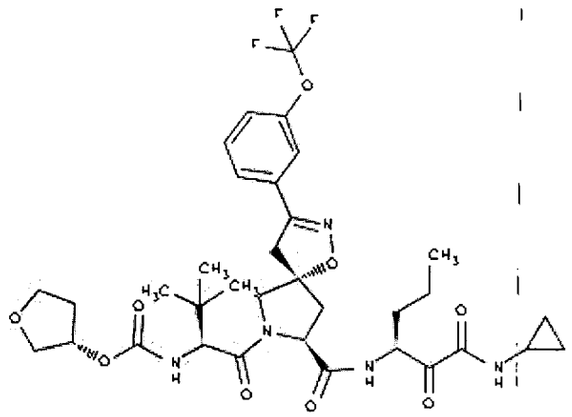
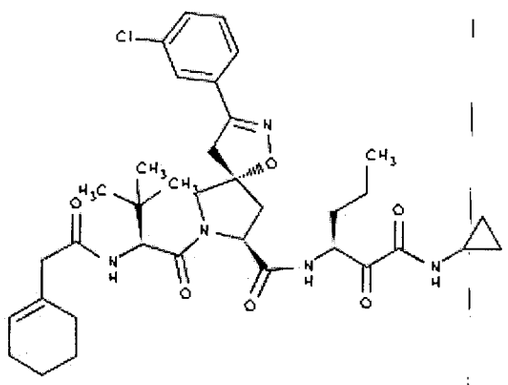
	234
	235

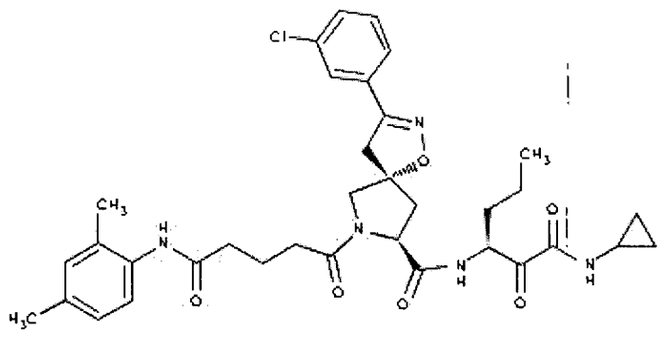
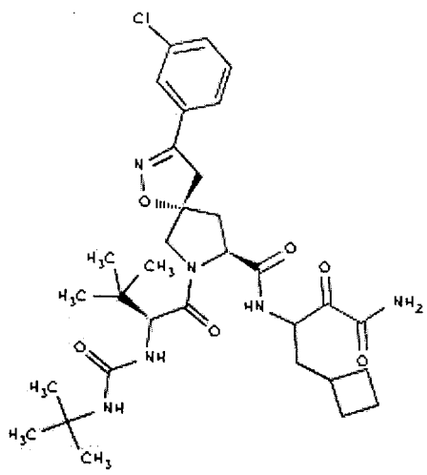
	236
	237

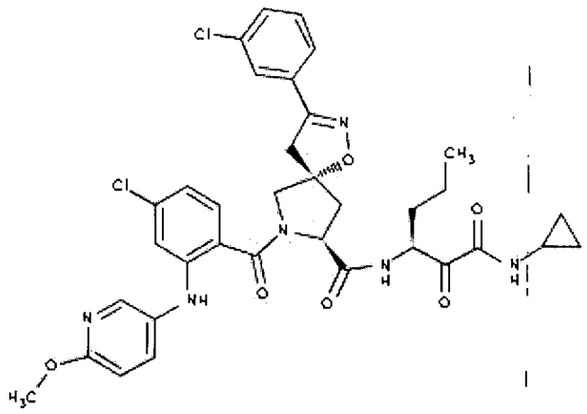
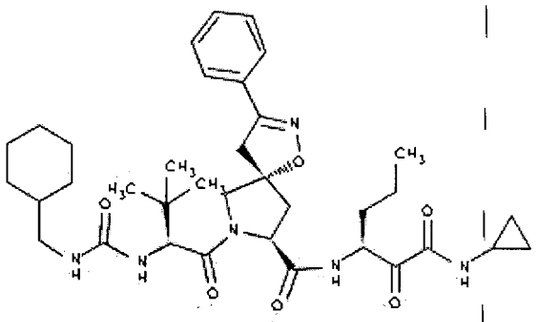
	238
	239

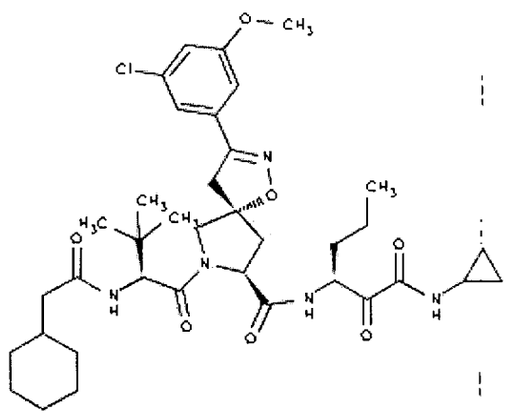
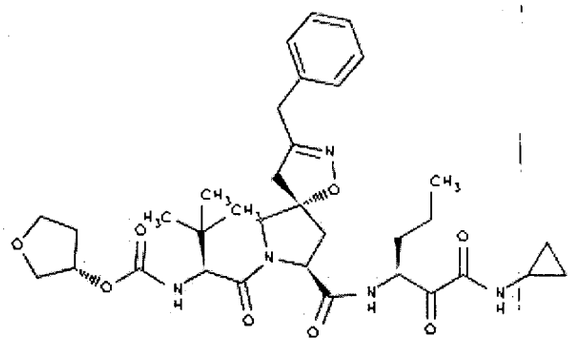
	240
	241

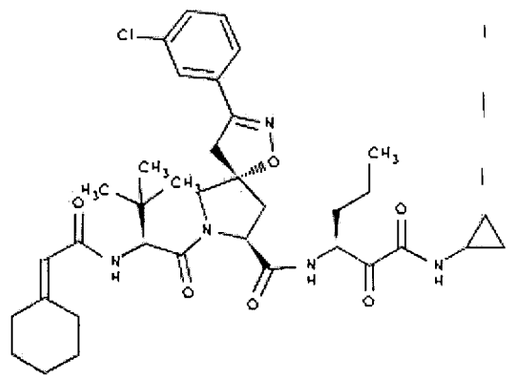
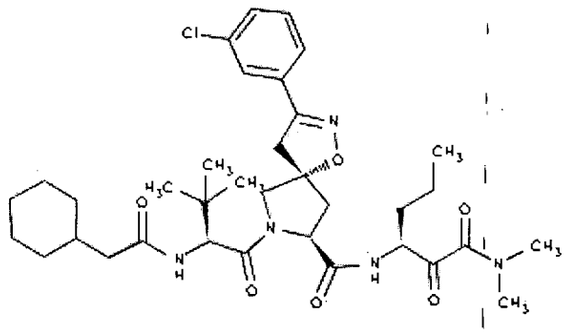
	242
	243

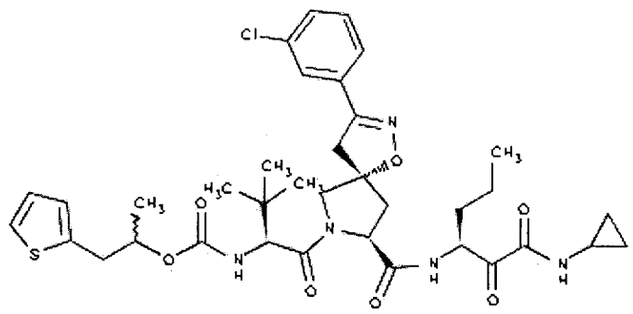
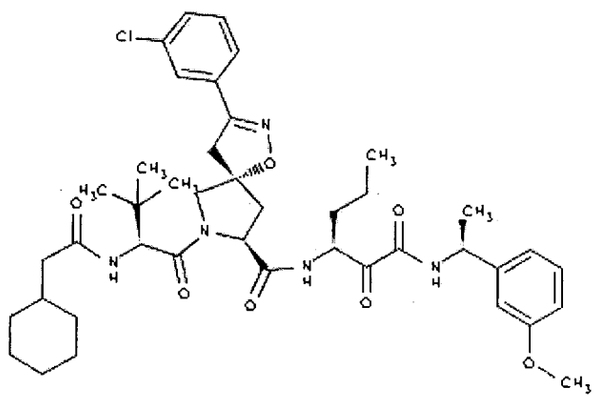
	244
	245

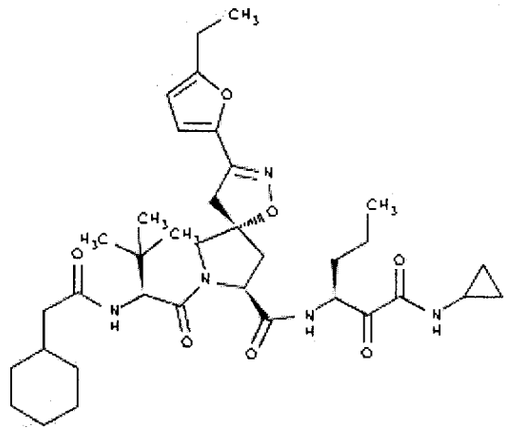
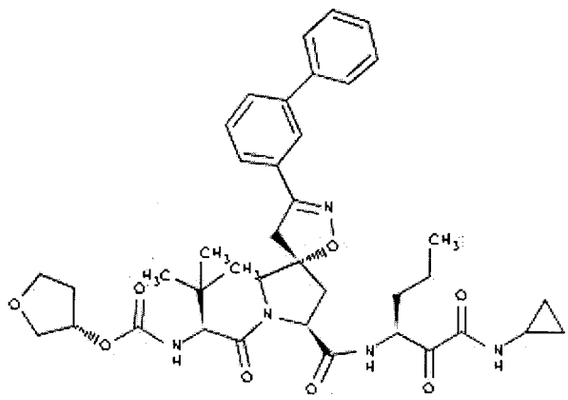
	246
	247

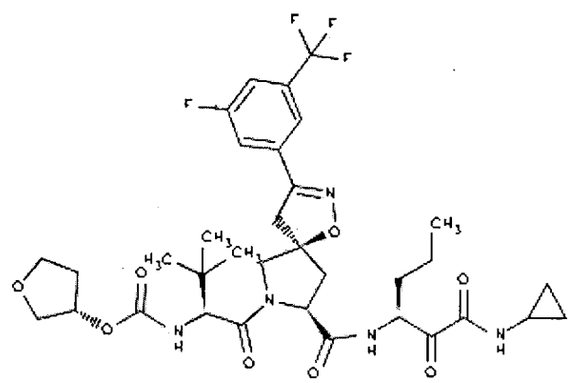
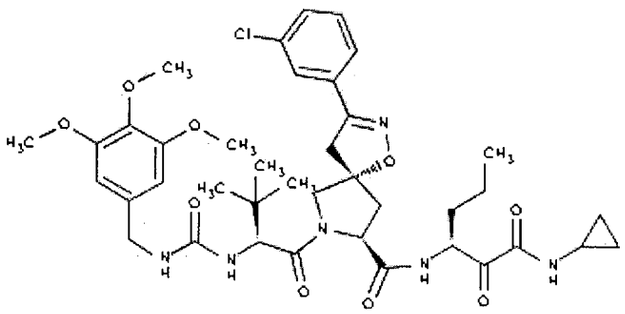
	248
	249

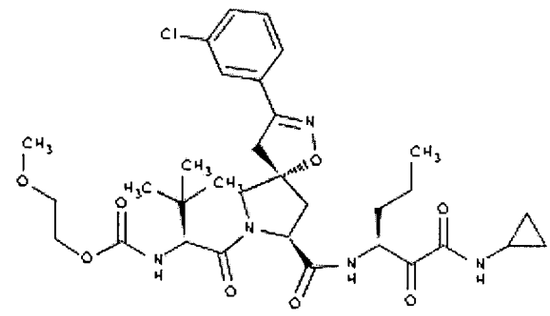
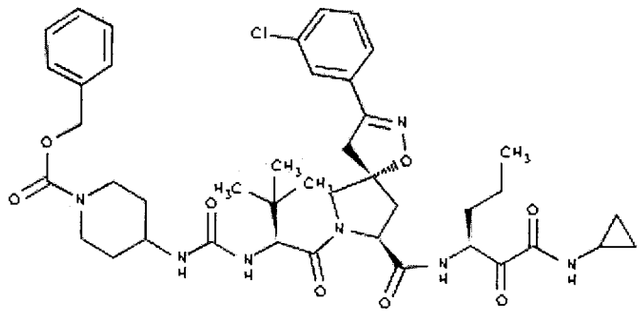
	250
	251

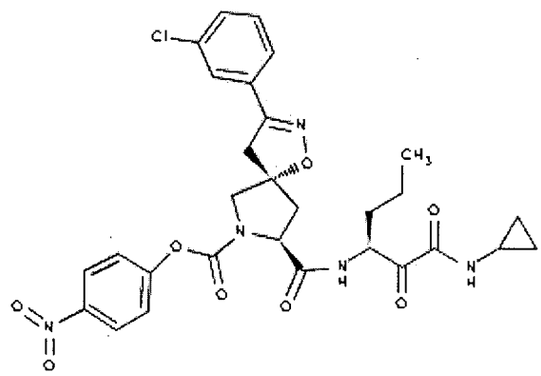
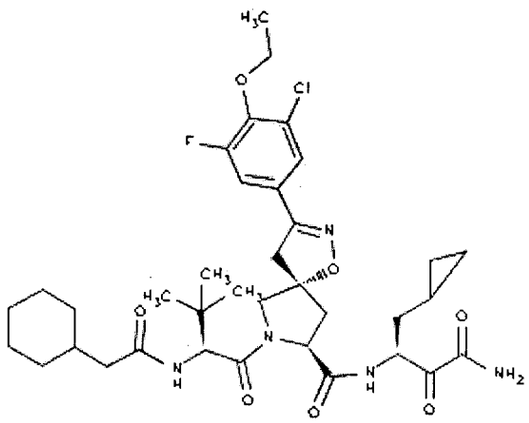
	252
	253

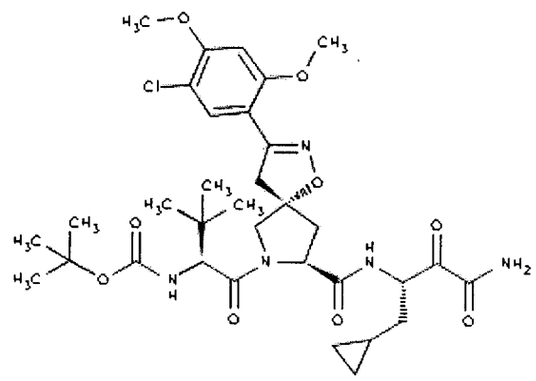
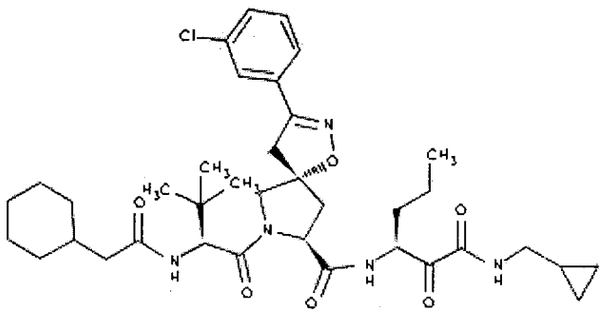
	254
	255

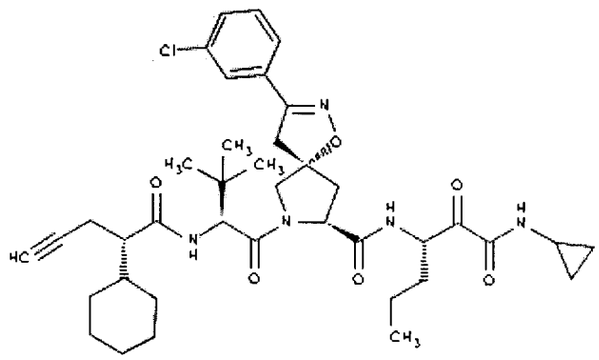
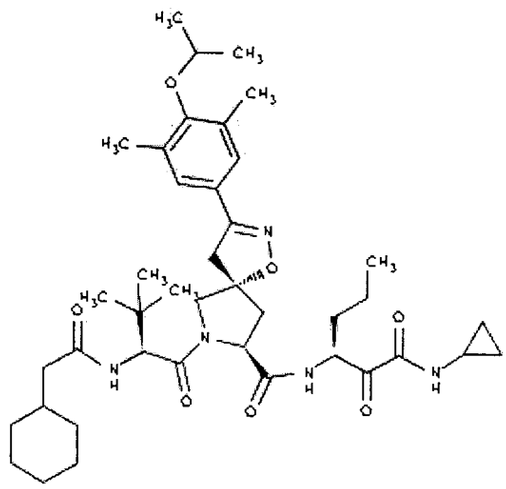
	256
	257

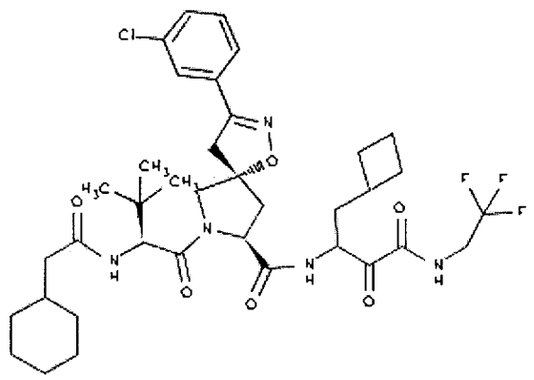
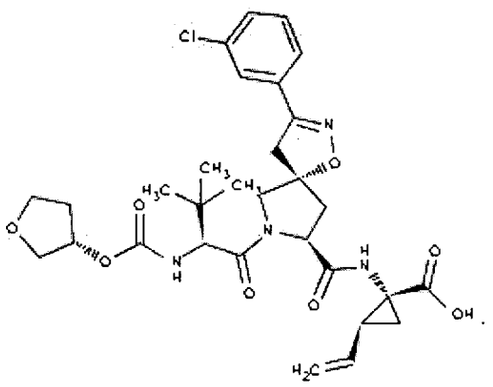
	258
	259

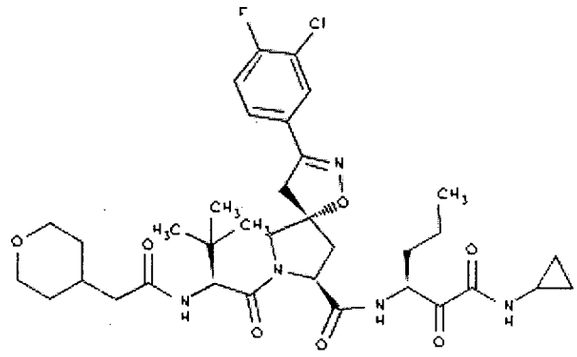
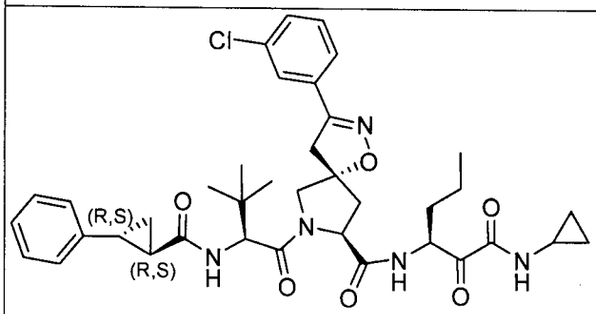
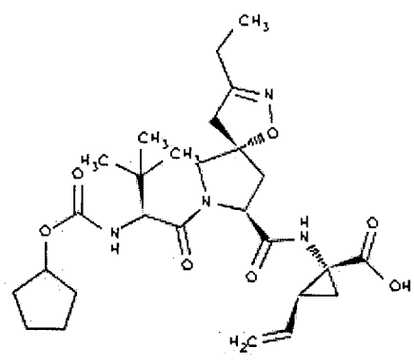
	260
	261

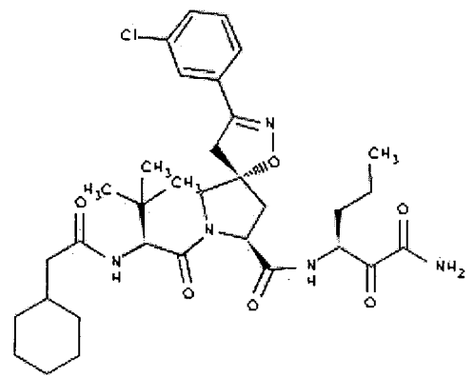
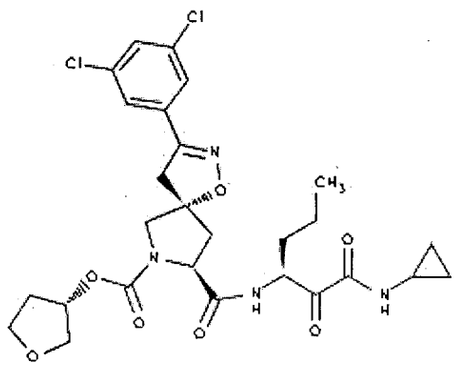
	262
	263

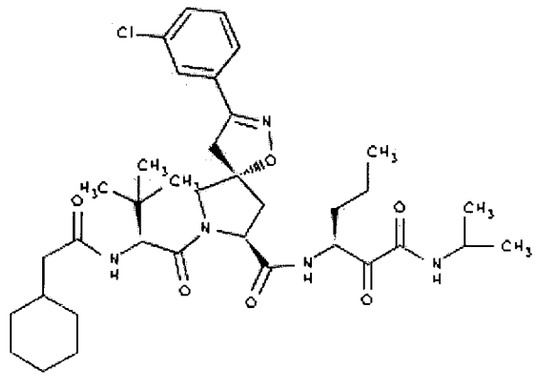
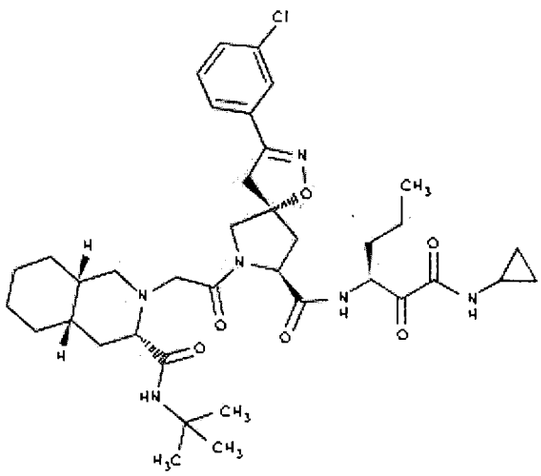
	264
	265

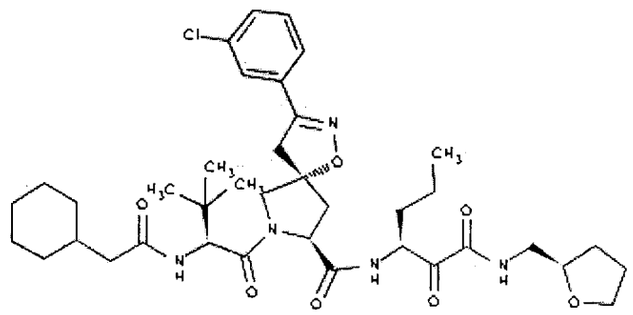
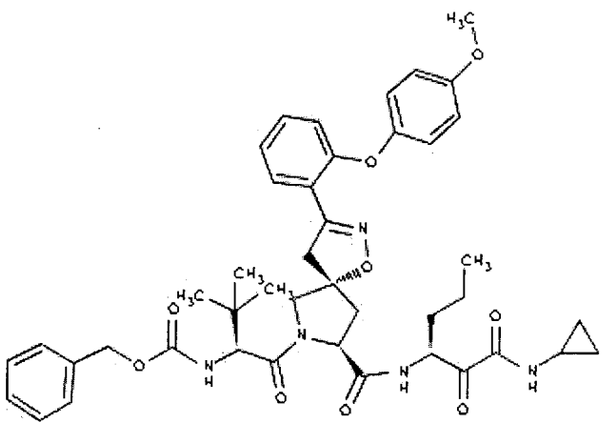
	266
	267

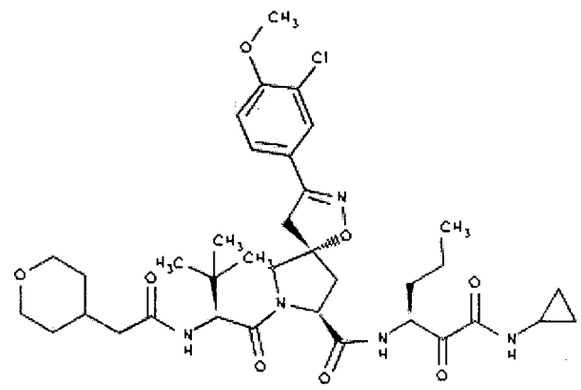
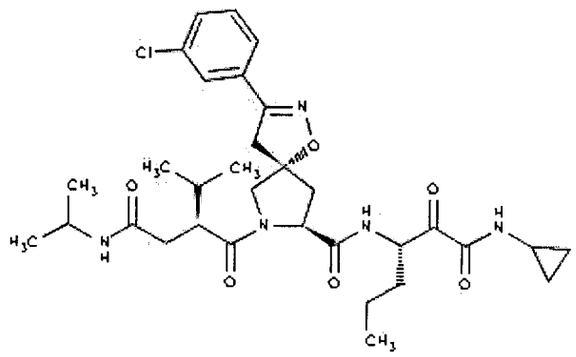
	268
	269

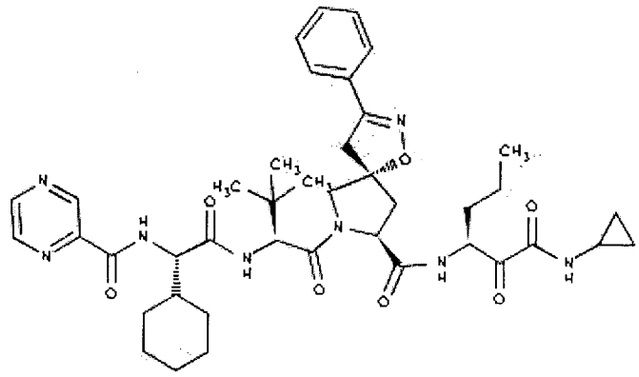
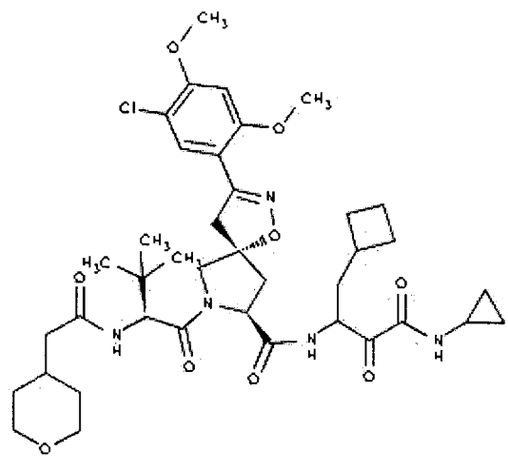
	270
	271
	272

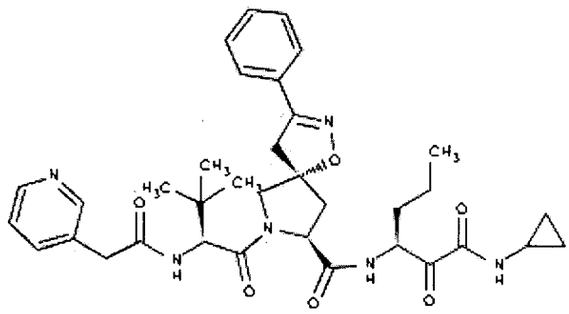
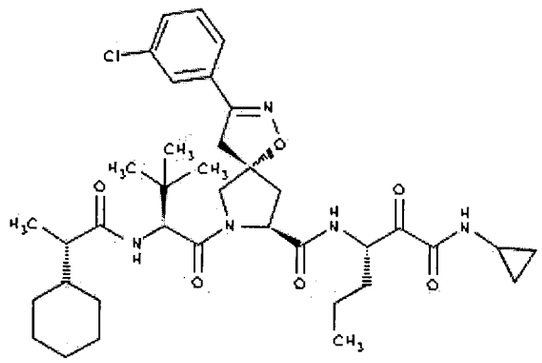
	273
	274

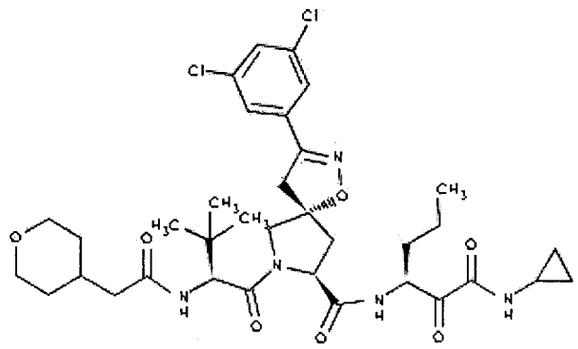
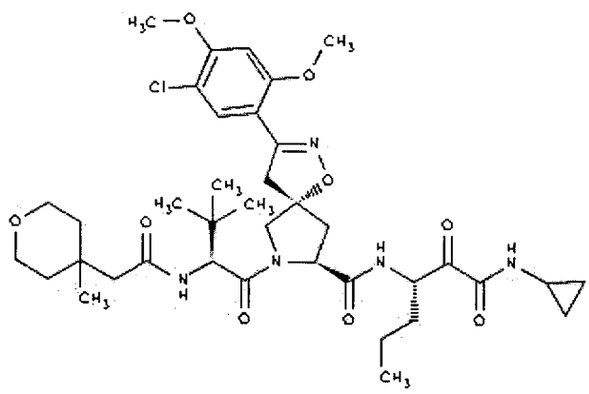
	275
	276

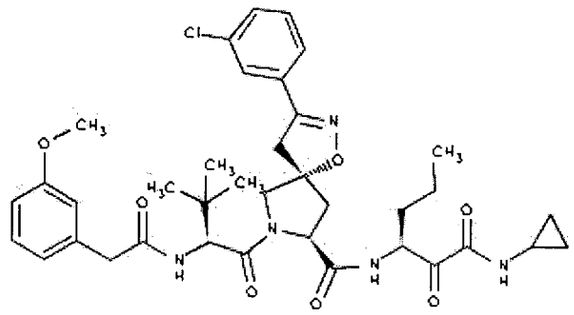
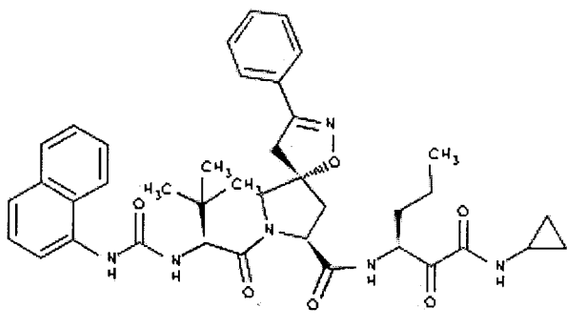
	277
	278

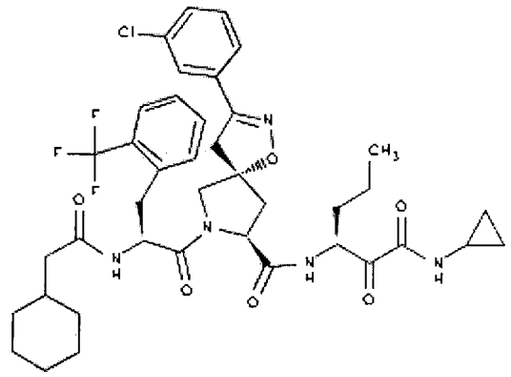
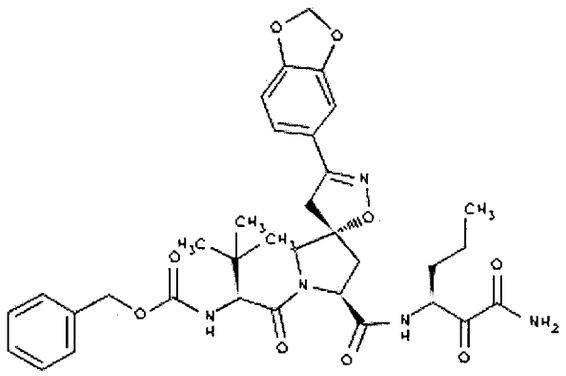
	279
	280

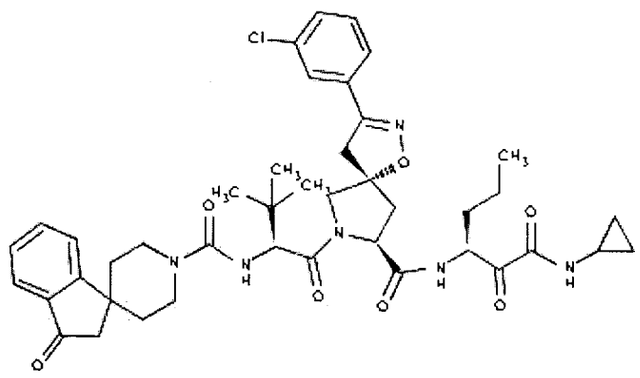
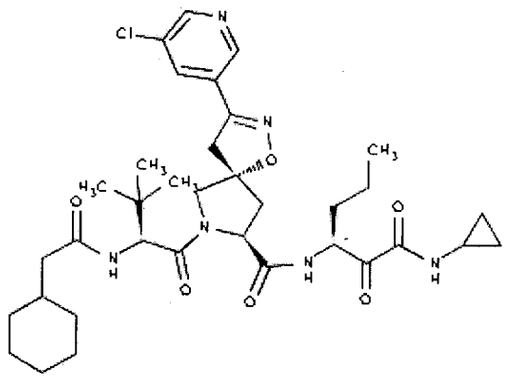
		281
		282

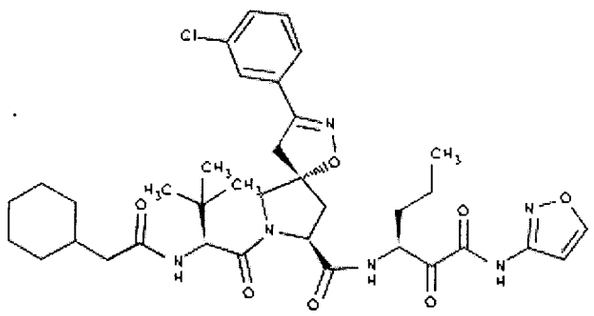
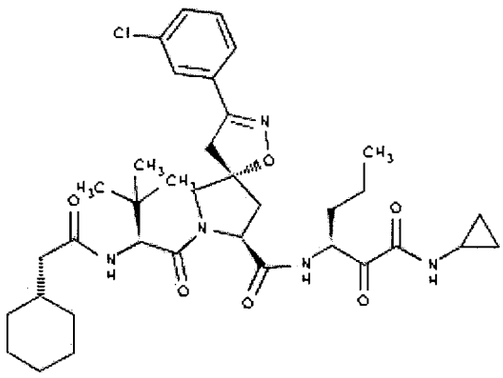
		283
		284

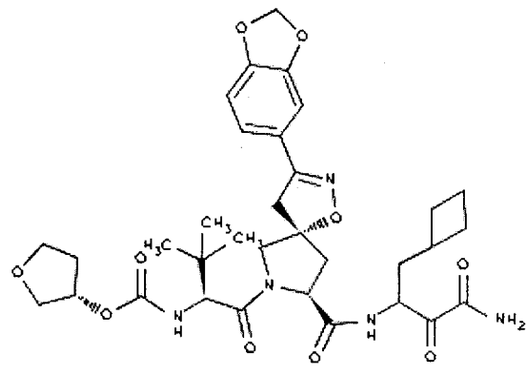
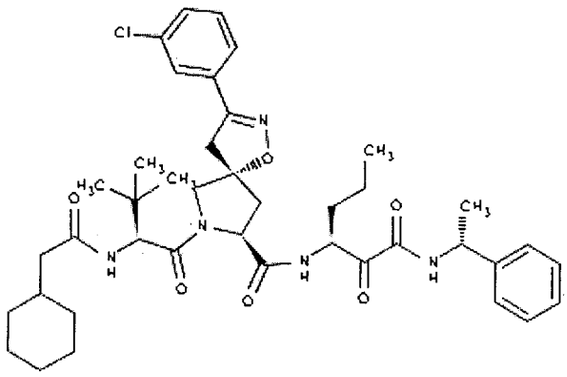
		285
		286

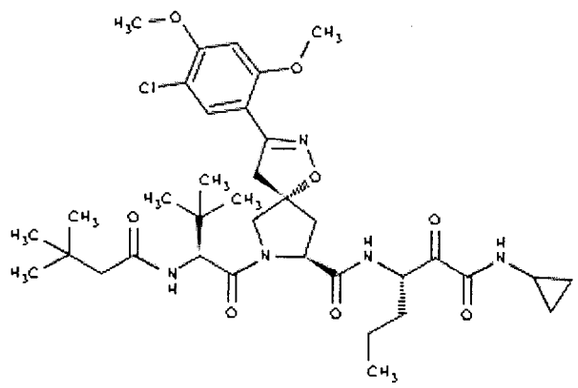
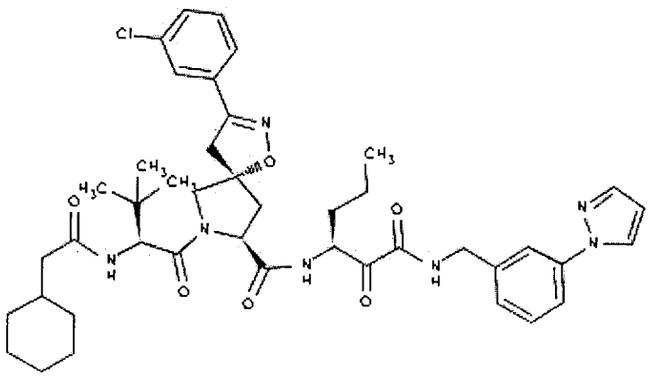
		287
		288

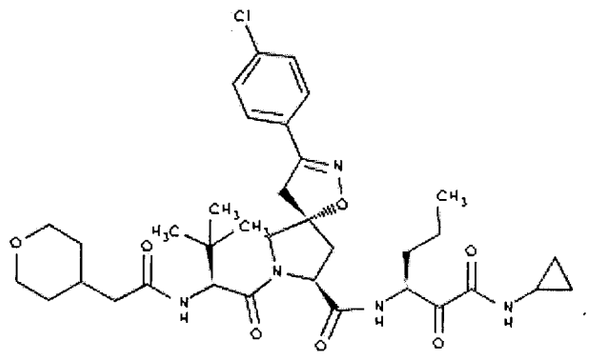
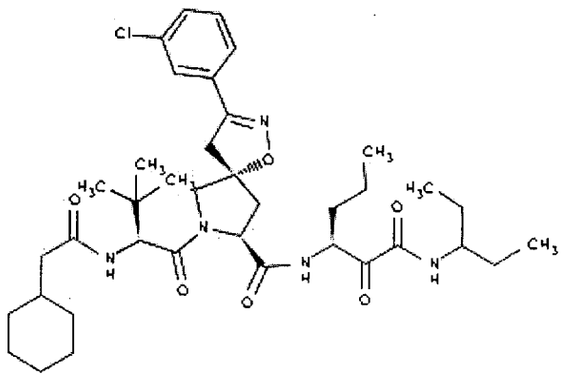
		289
		290

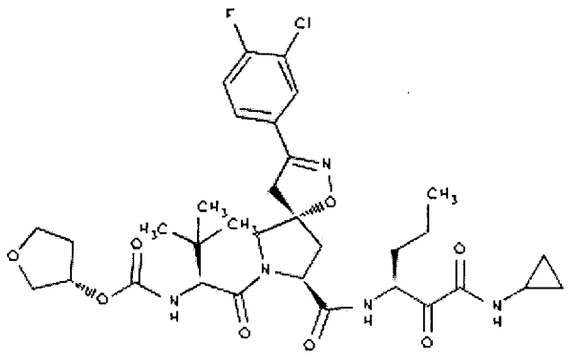
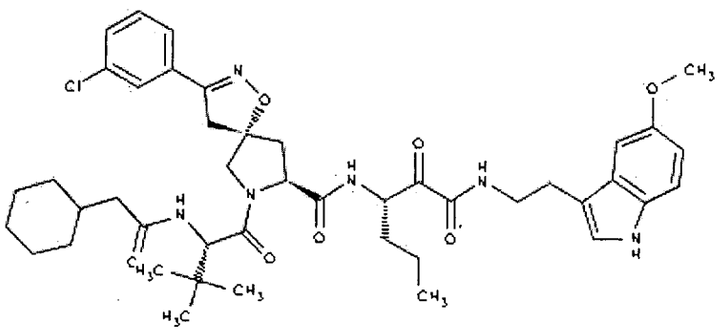
		291
		292

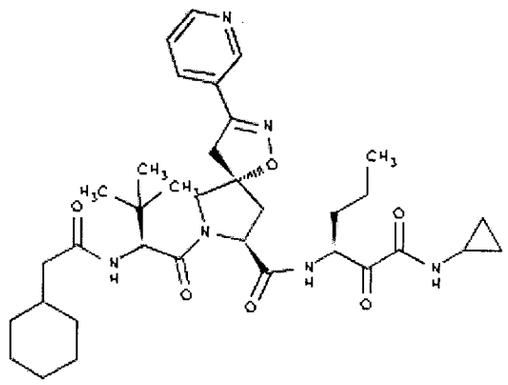
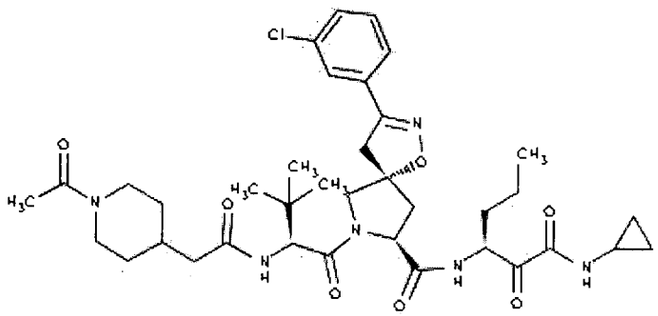
	293
	294

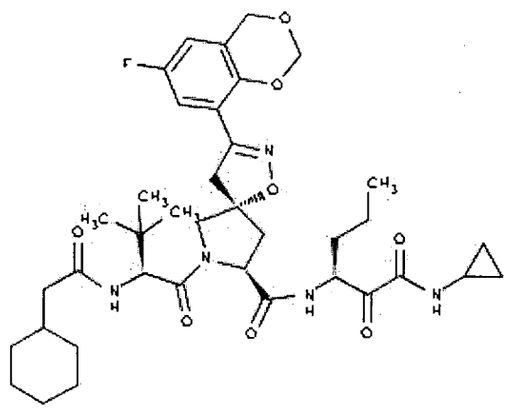
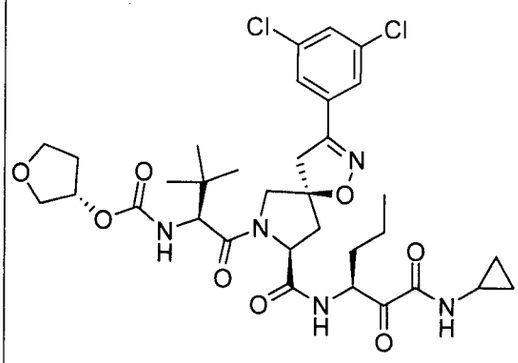
	295
	296

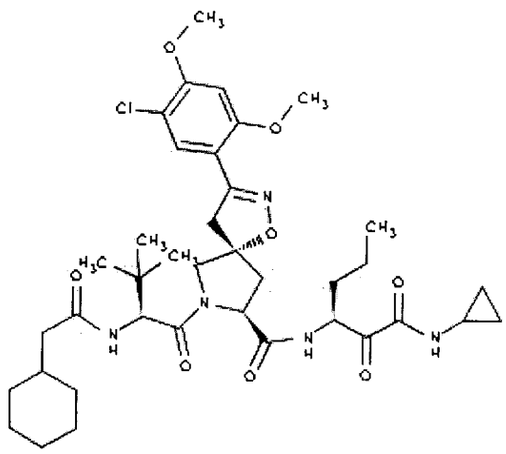
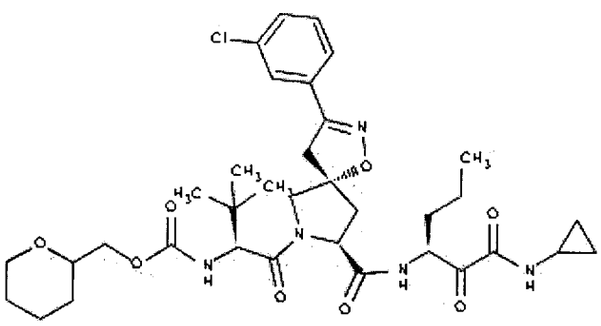
	297
	298

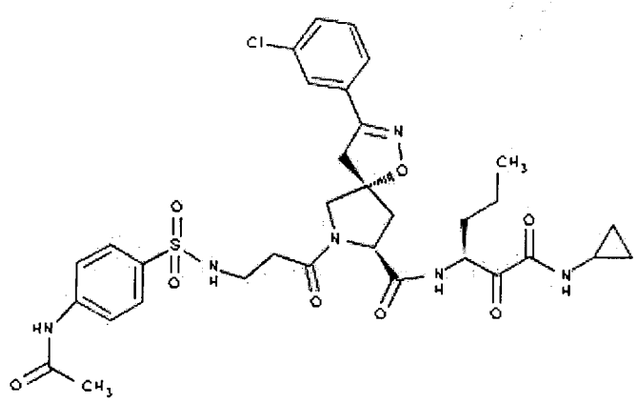
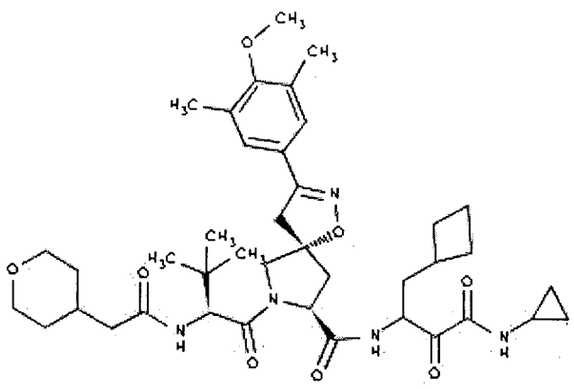
	299
	300

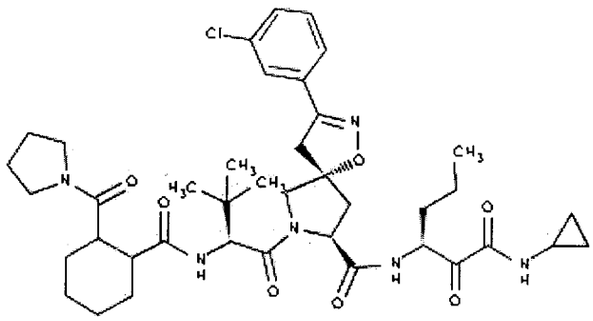
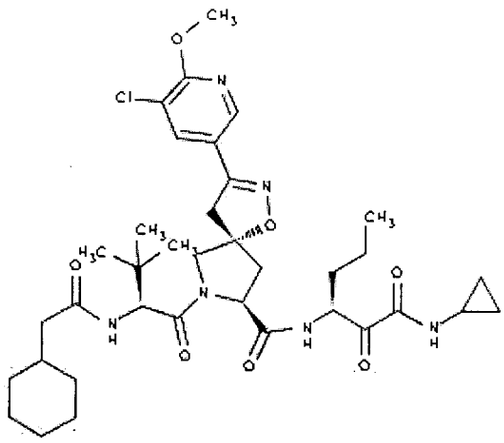
	301
	302

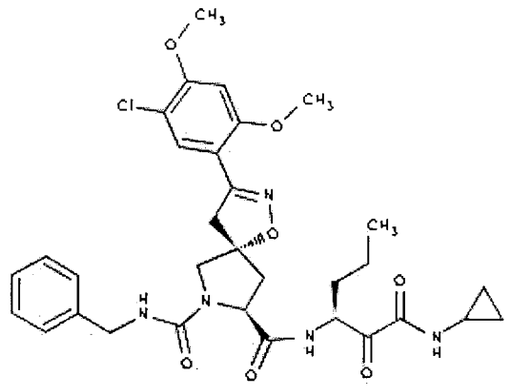
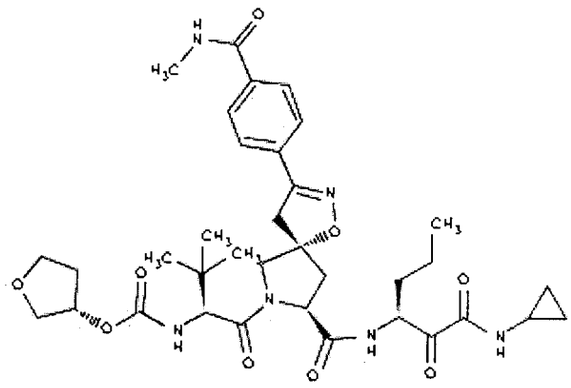
	303
	304

	305
	306

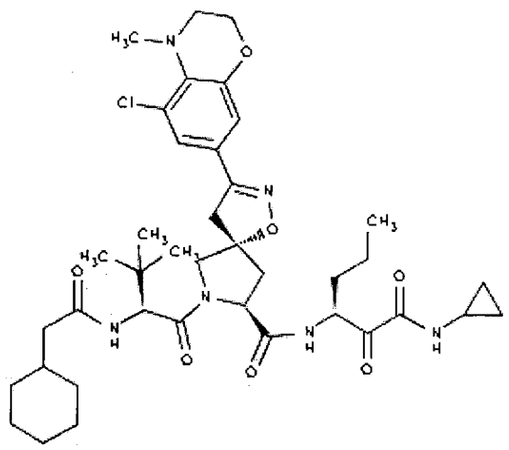
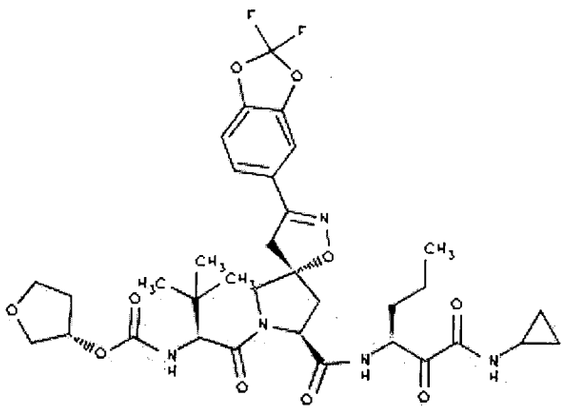
	307
	308

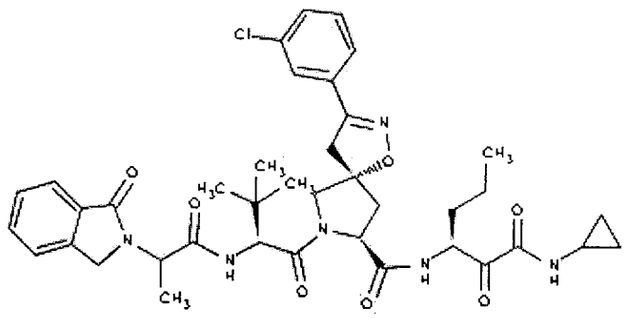
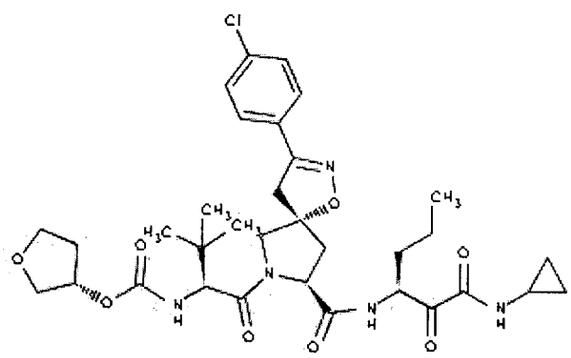
	309
	310

	311
	312

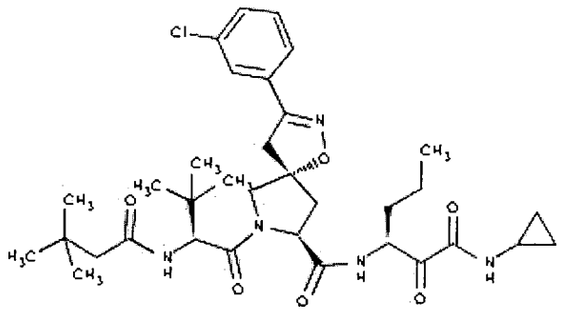
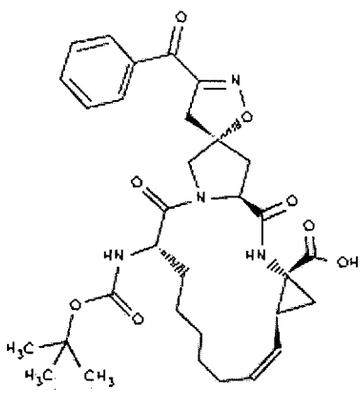
	313
	314

316

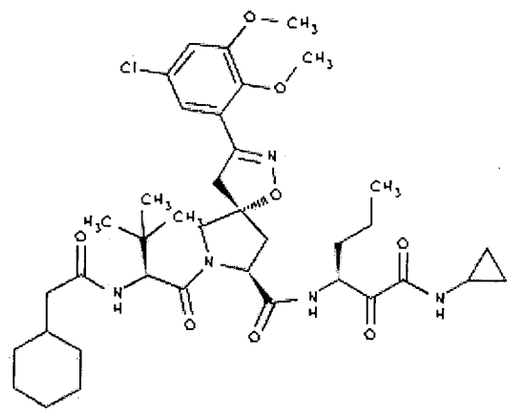
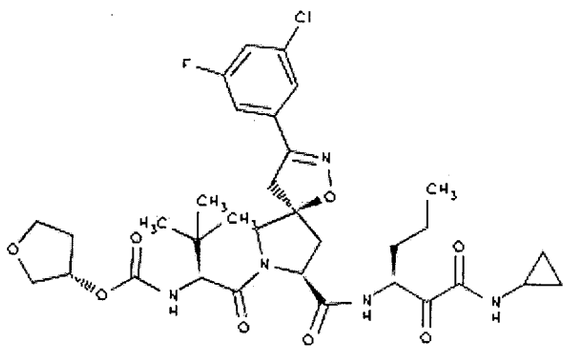
	315
	316

	317
	318

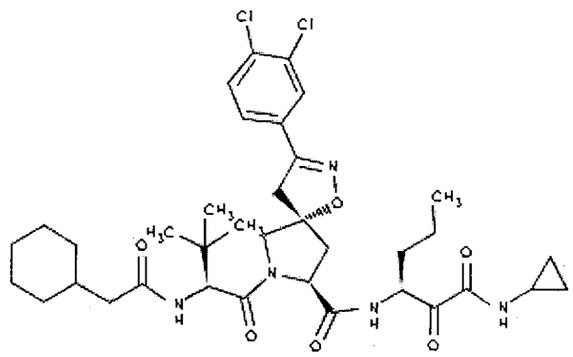
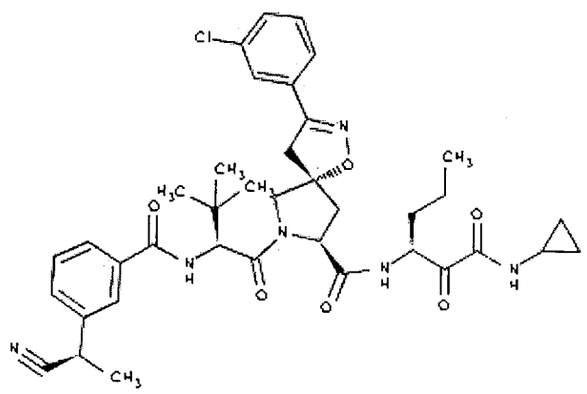
316

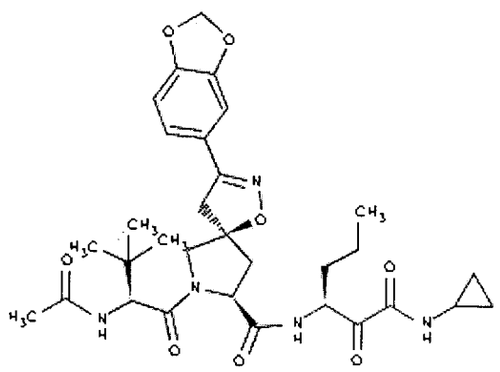
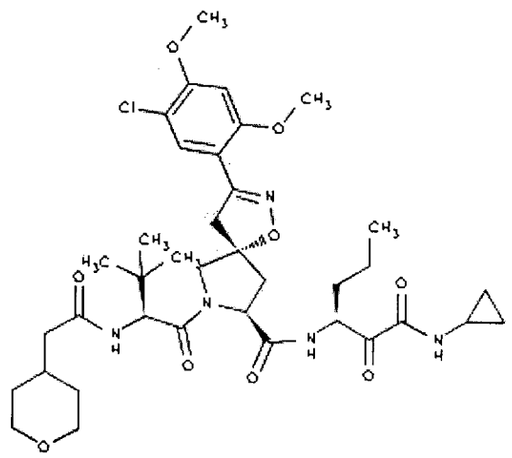
	319
	320

319

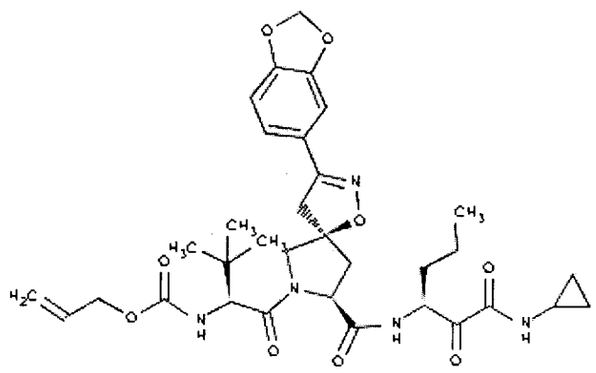
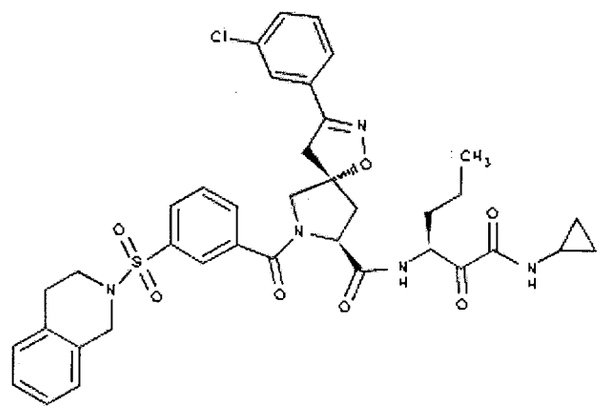
	321
	322

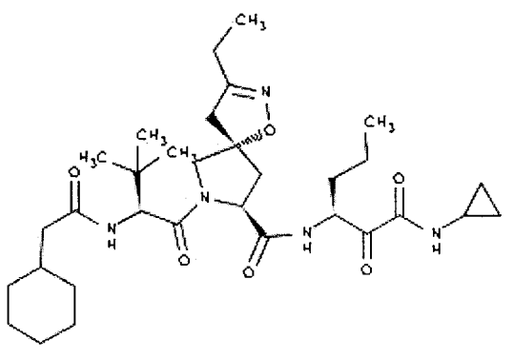
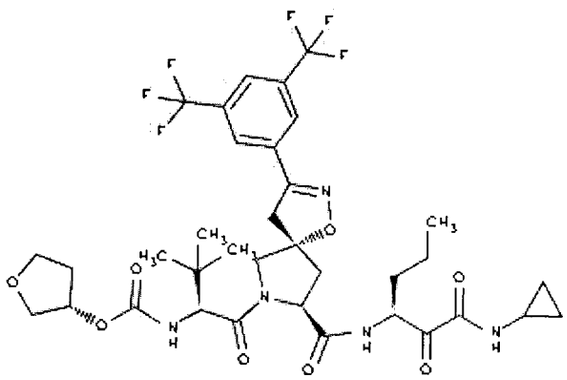
320

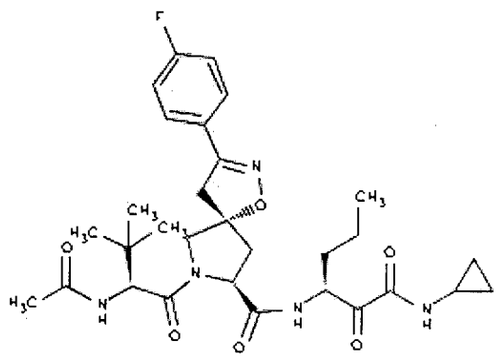
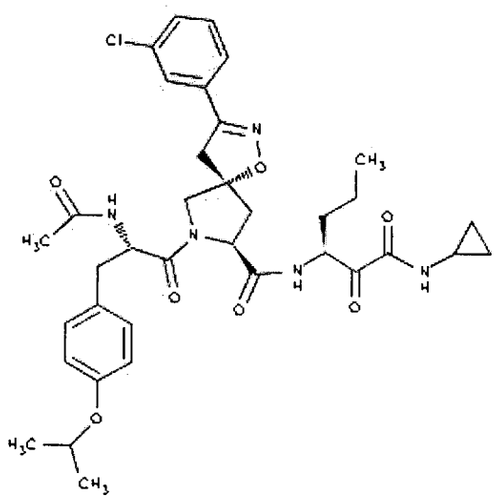
	323
	324

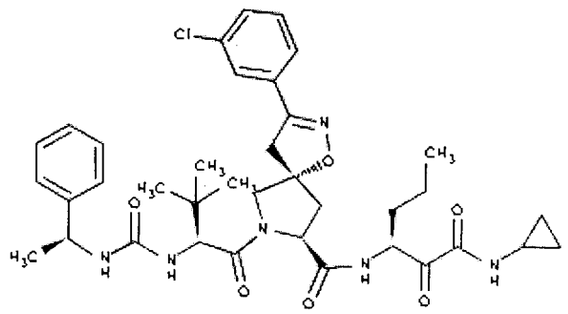
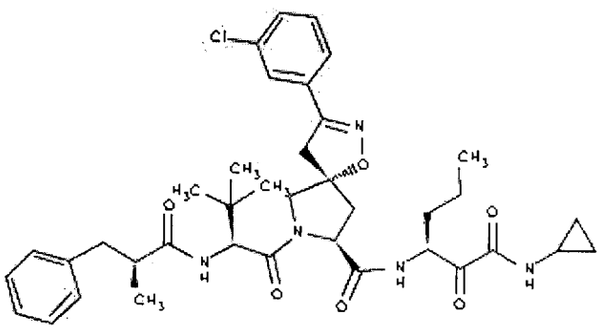
	325
	326

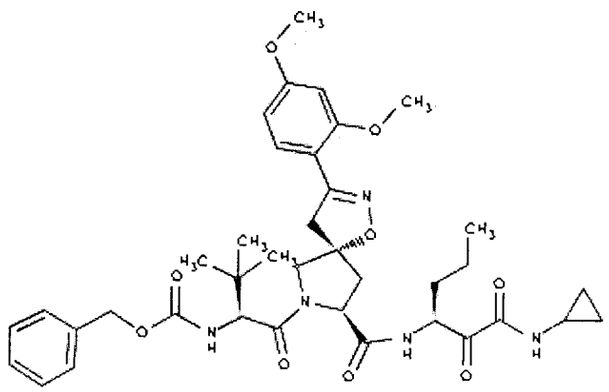
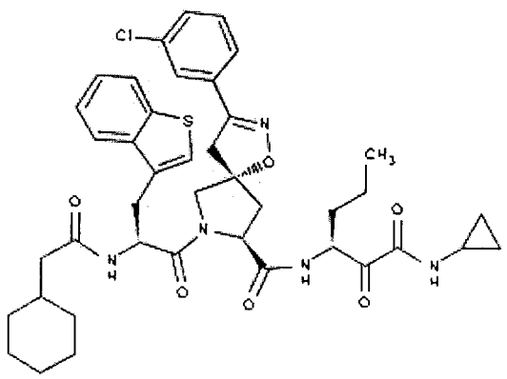
322

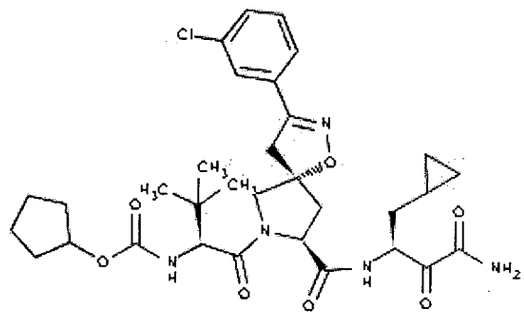
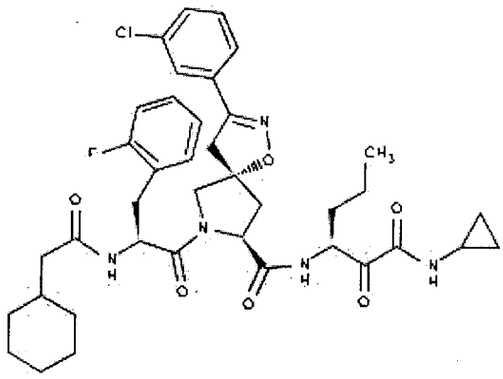
	327
	328

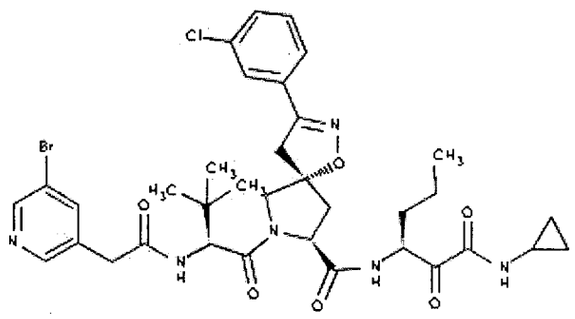
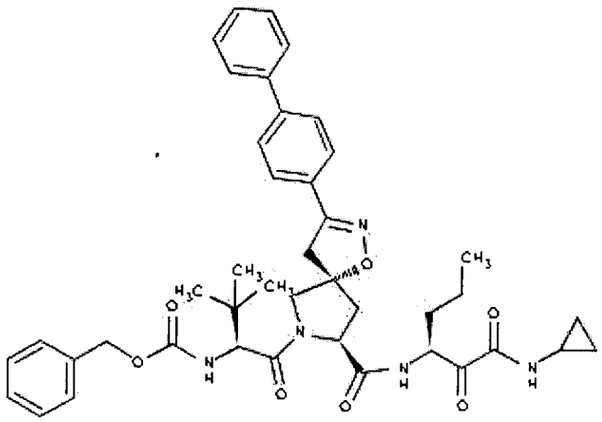
	329
	330

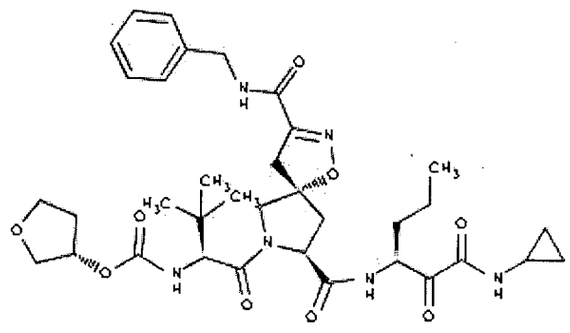
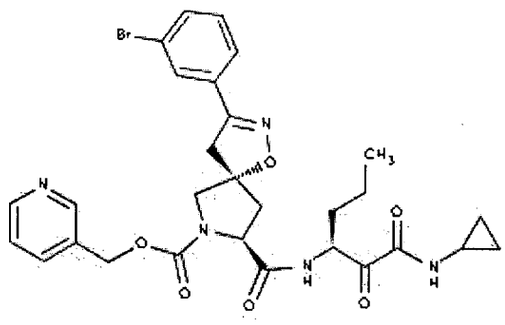
	331
	332

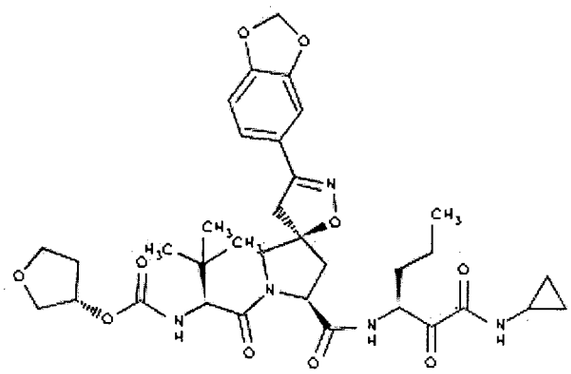
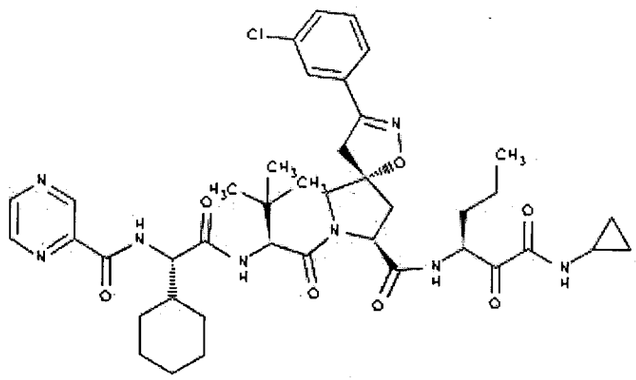
	333
	334

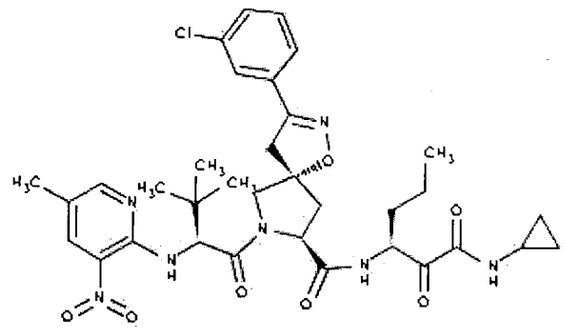
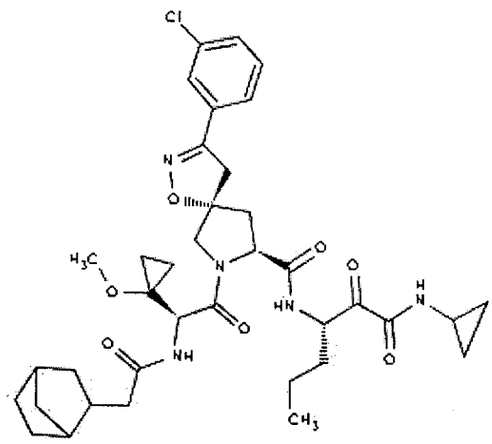
	335
	336

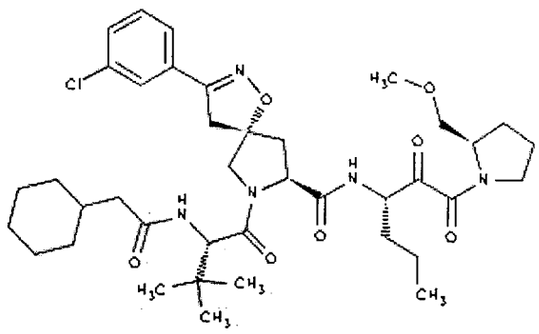
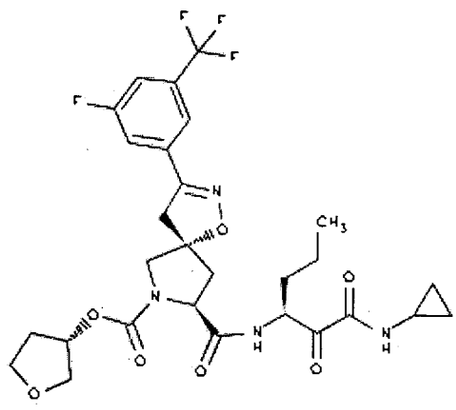
	337
	338

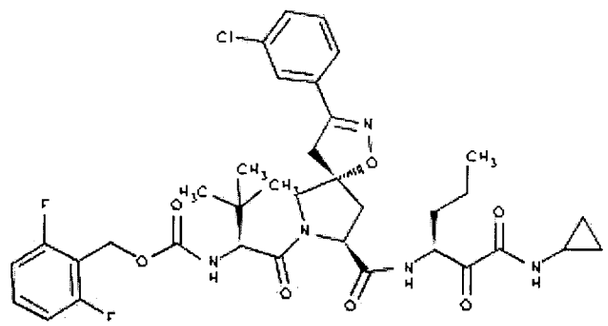
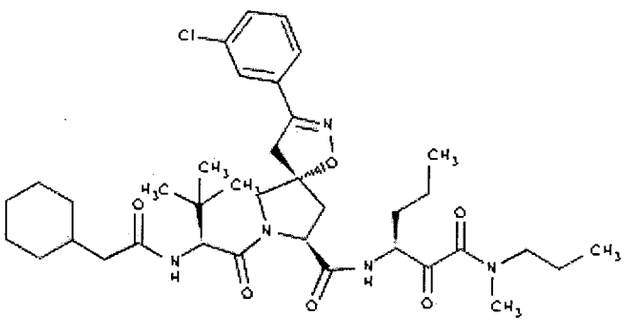
	339
	340

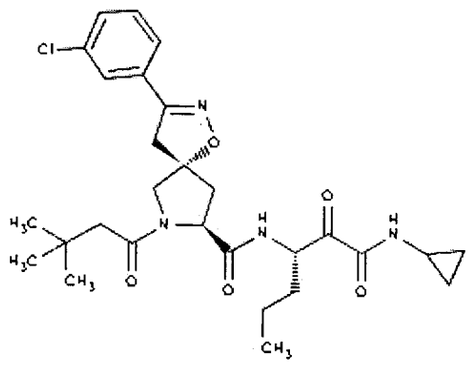
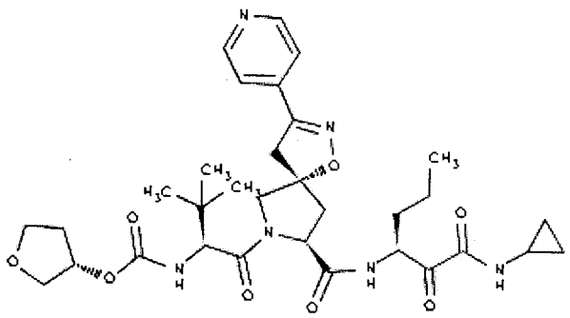
	341
	342

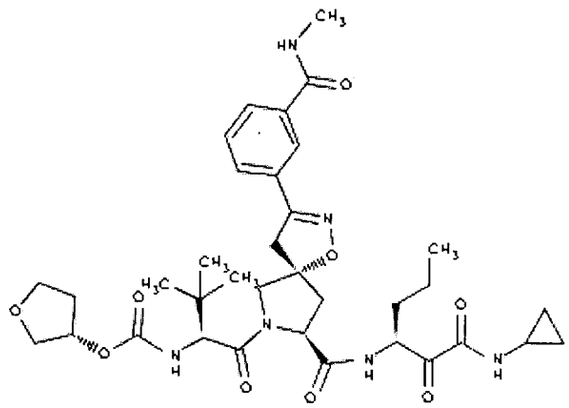
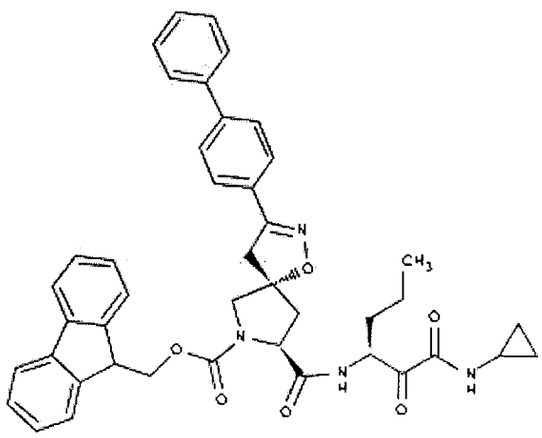
	343
	344

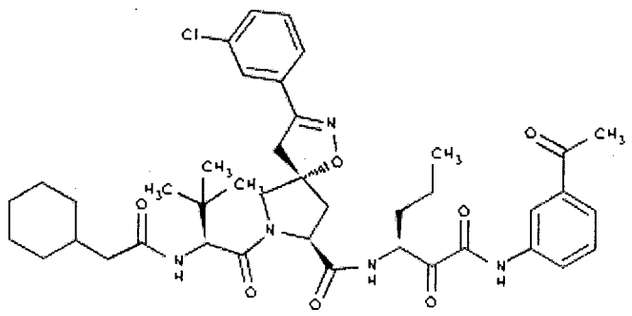
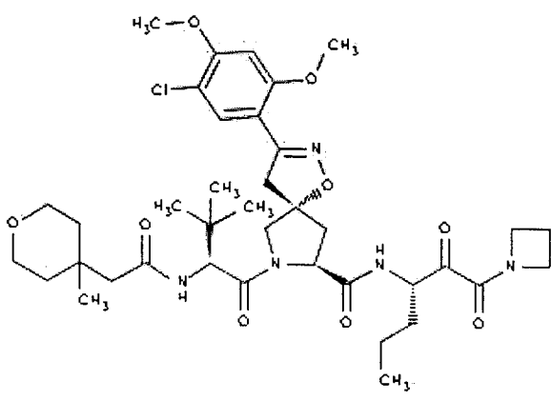
	345
	346

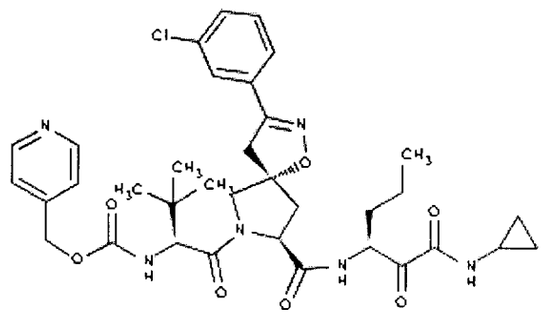
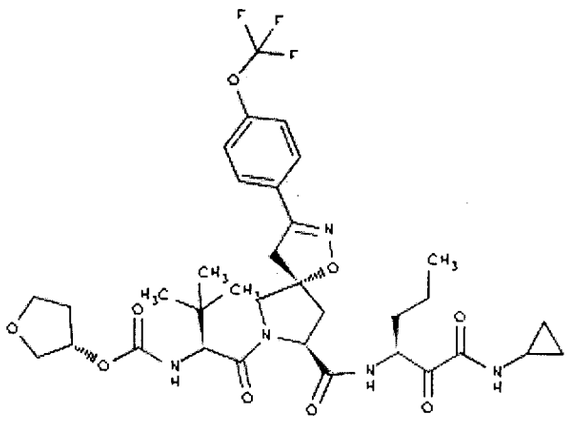
	347
	348

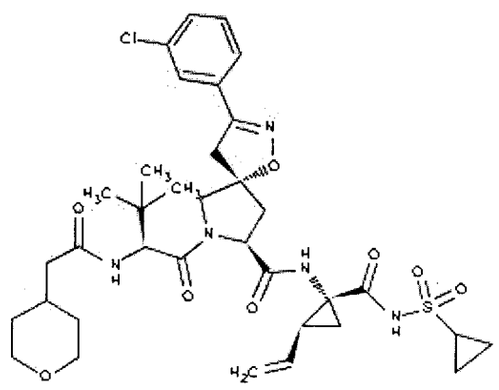
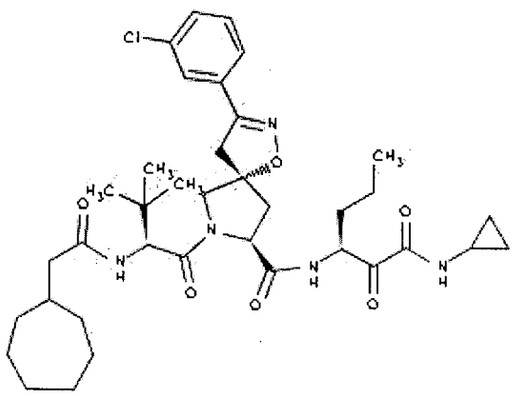
	349
	350

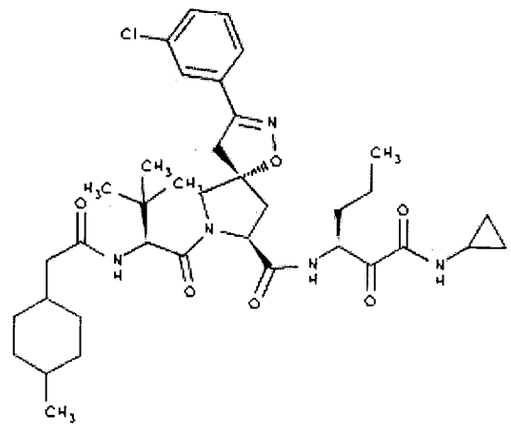
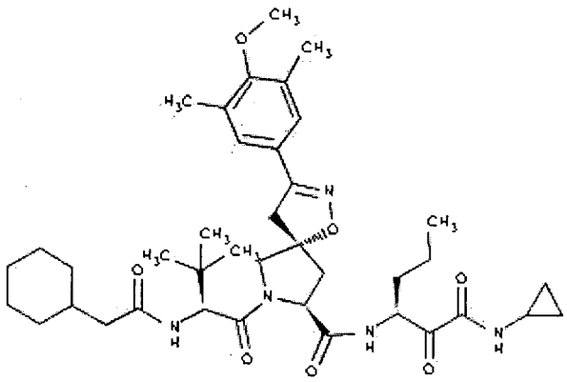
	351
	352

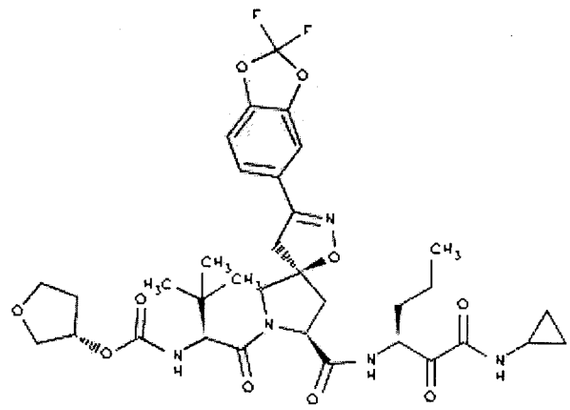
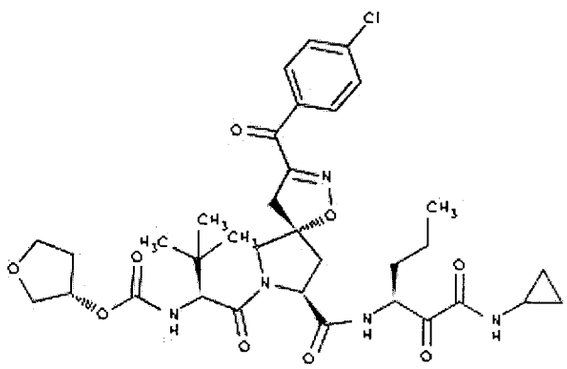
	353
	354

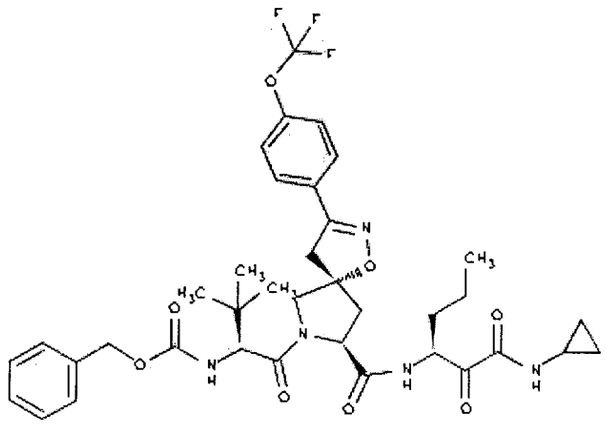
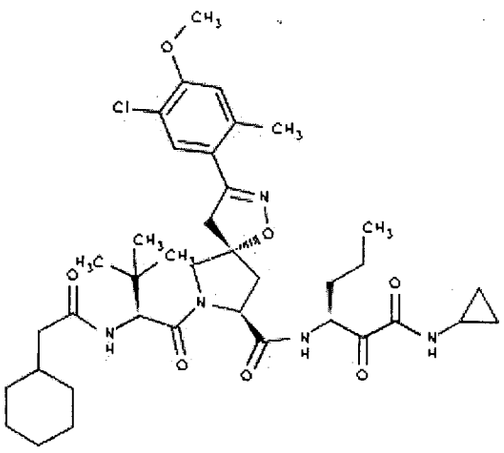
	355
	356

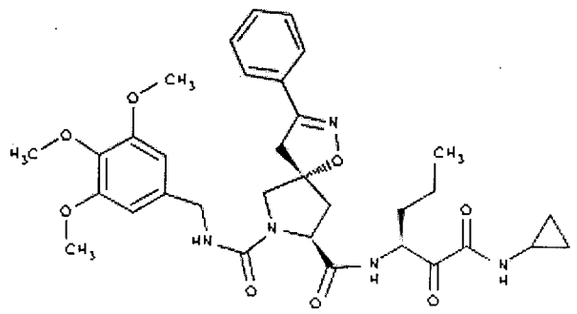
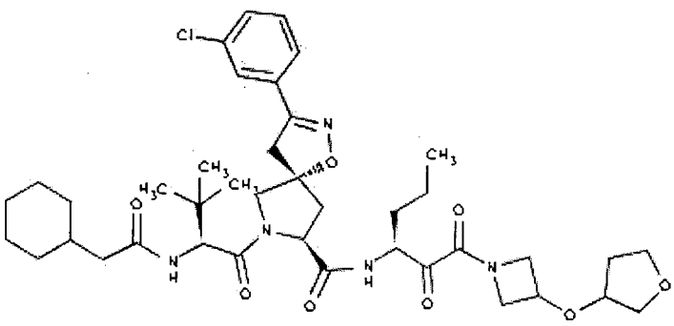
	357
	358

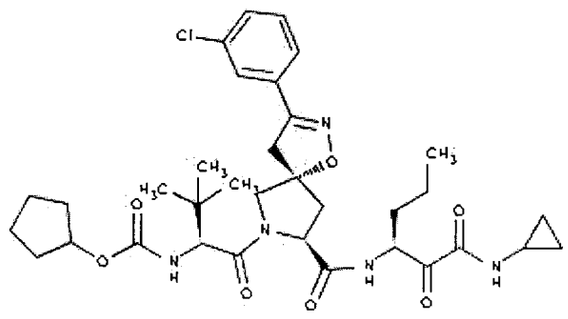
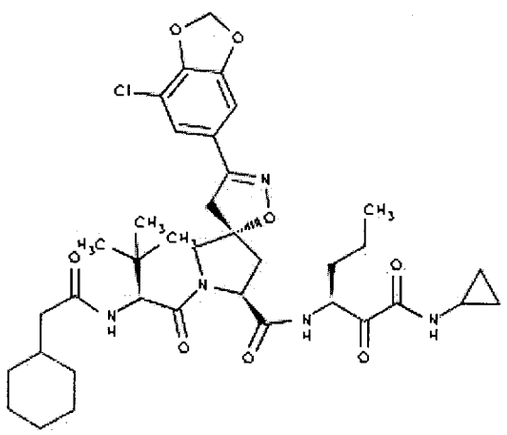
	359
	360

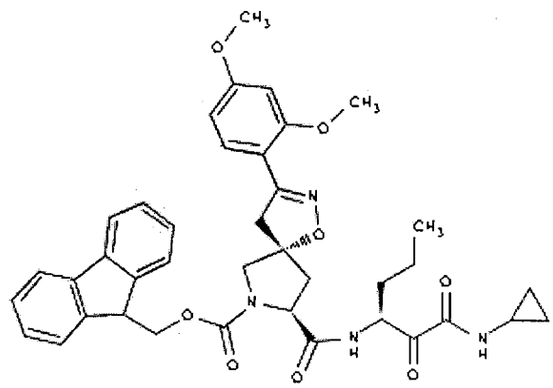
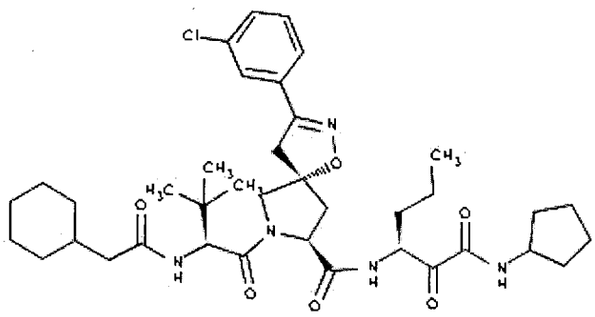
	361
	362

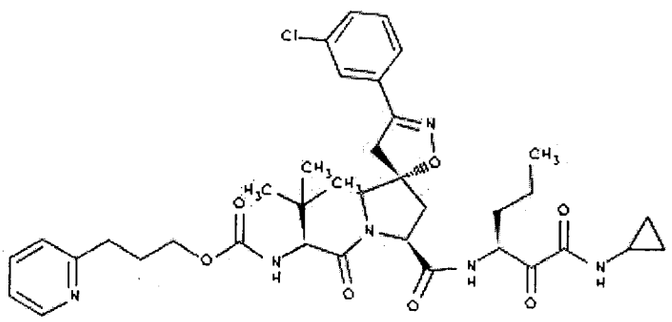
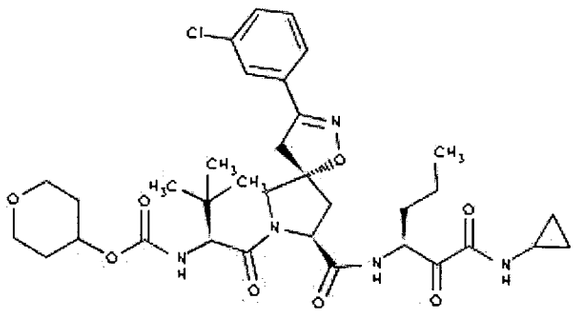
	363
	364

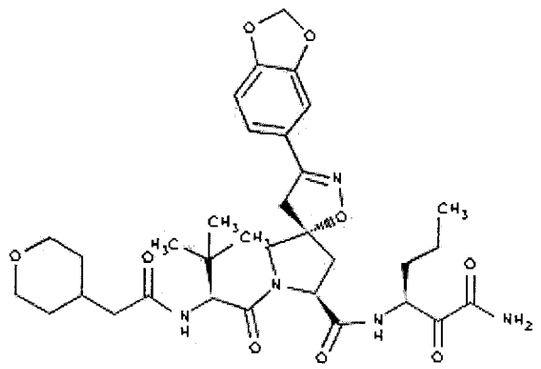
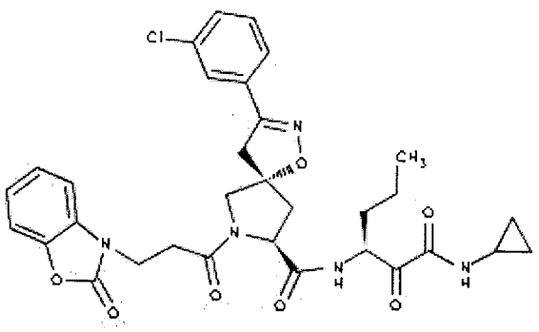
	365
	366

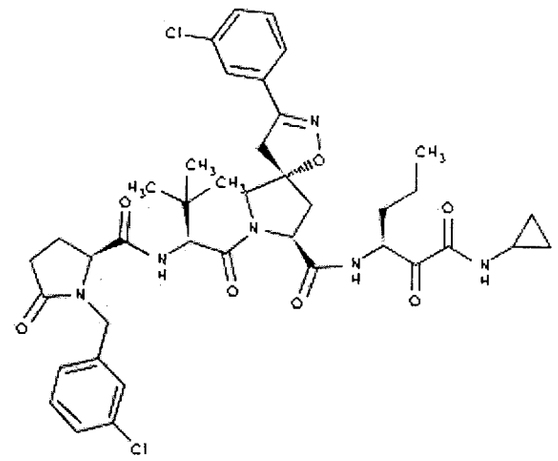
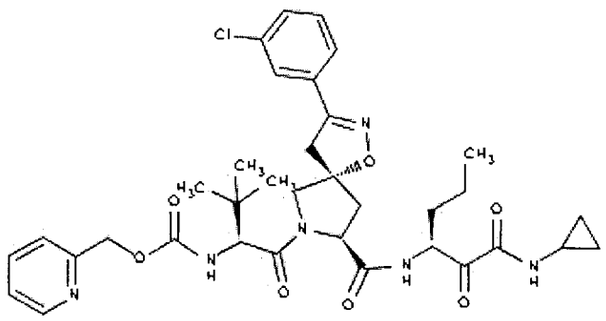
	367
	368

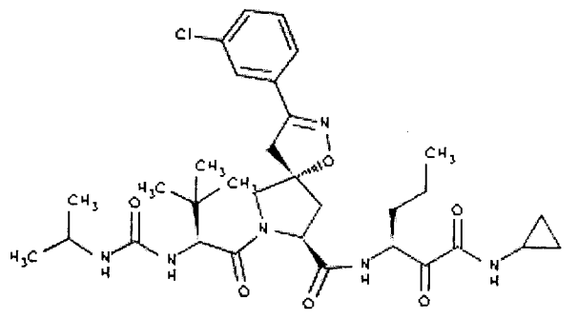
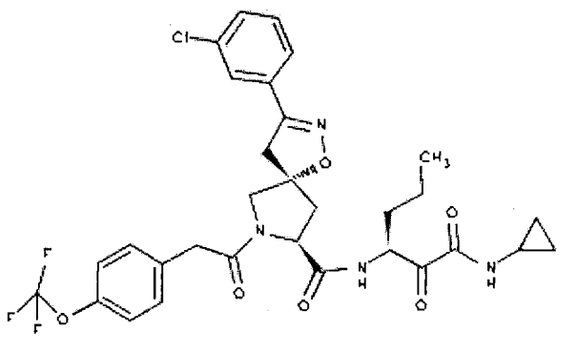
	369
	370

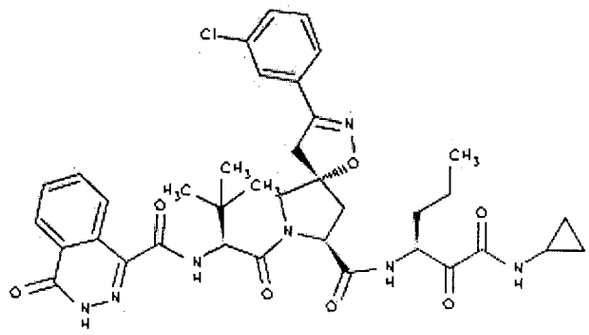
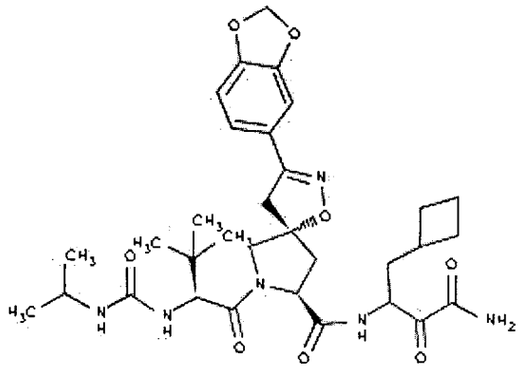
	371
	372

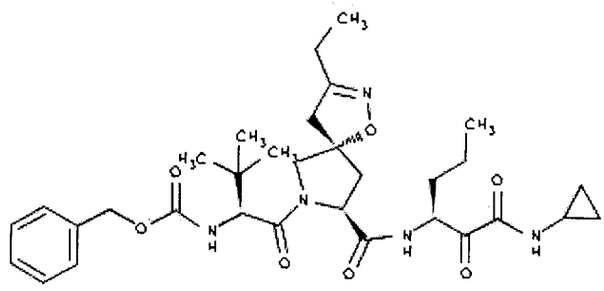
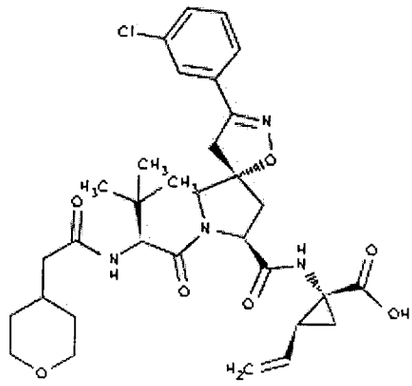
	373
	374

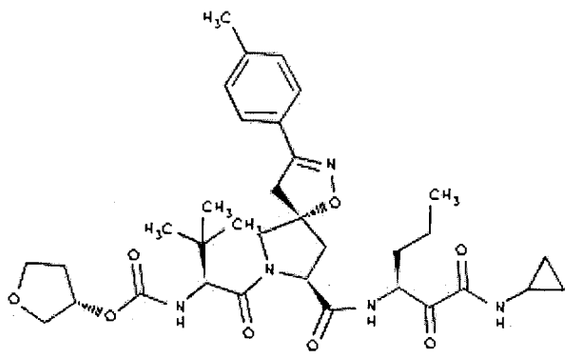
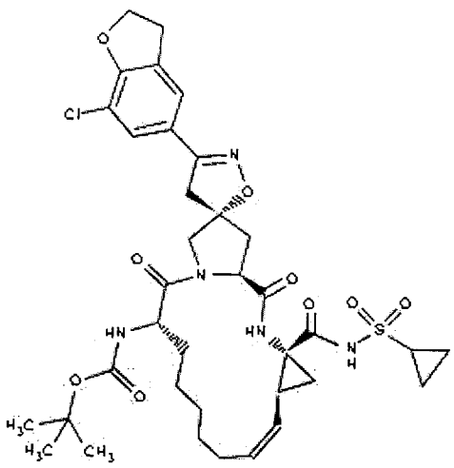
	375
	376

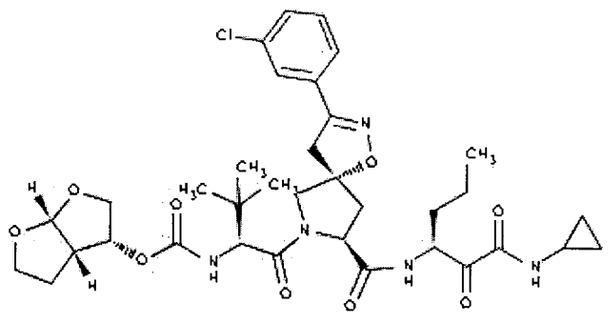
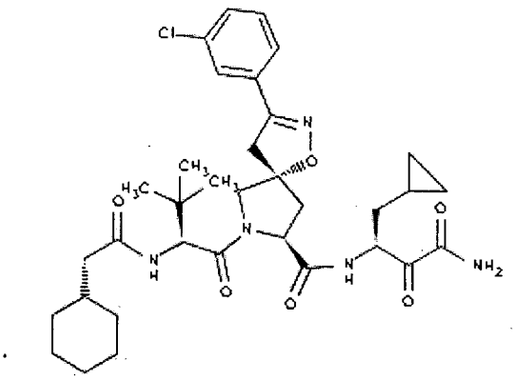
	377
	378

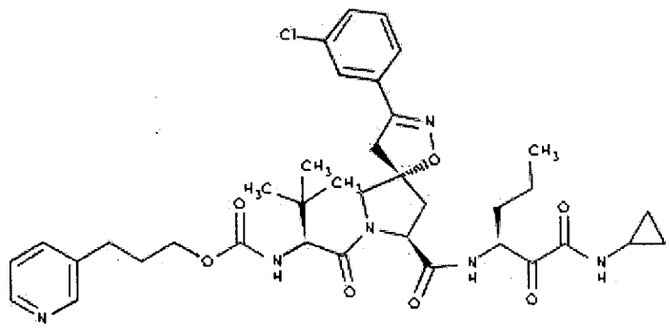
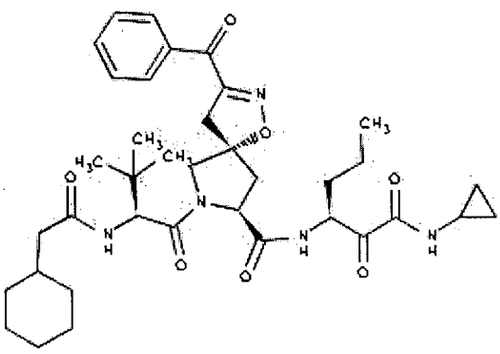
	379
	380

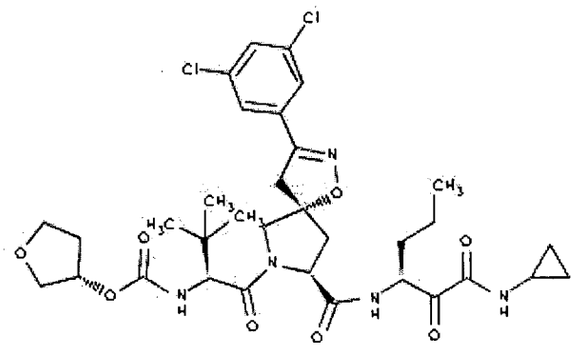
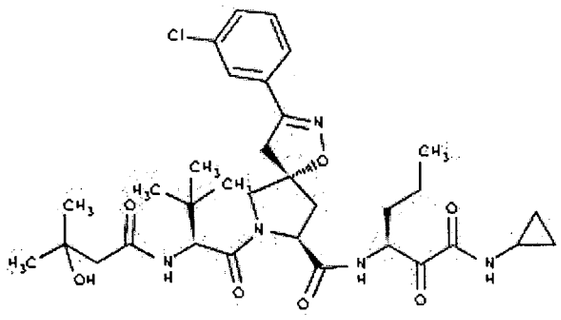
	381
	382

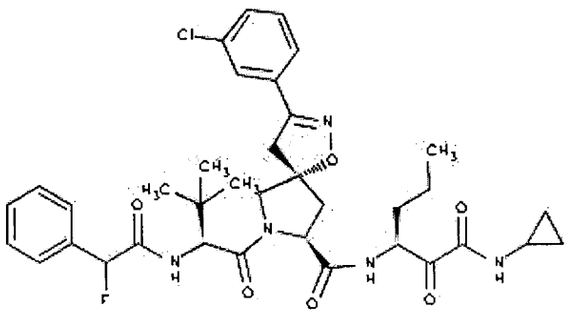
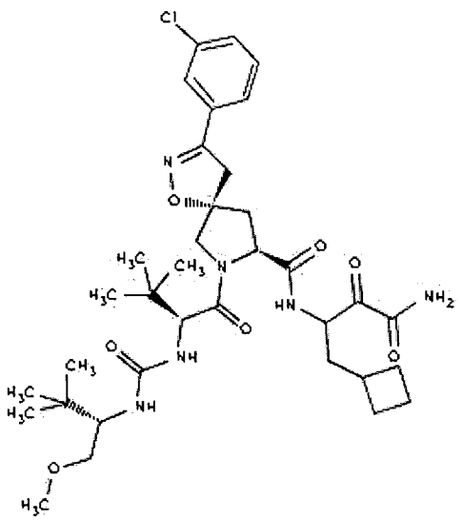
	383
	384

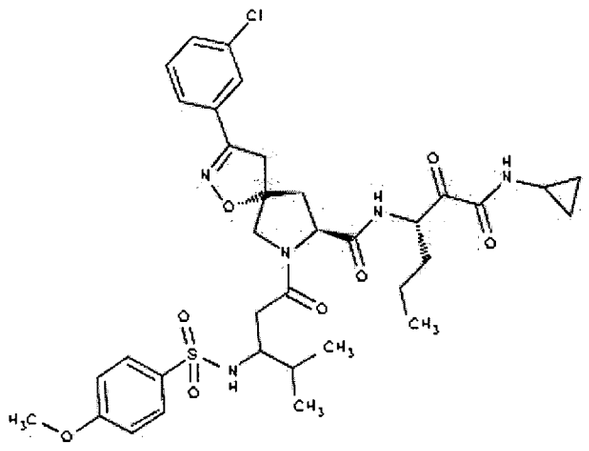
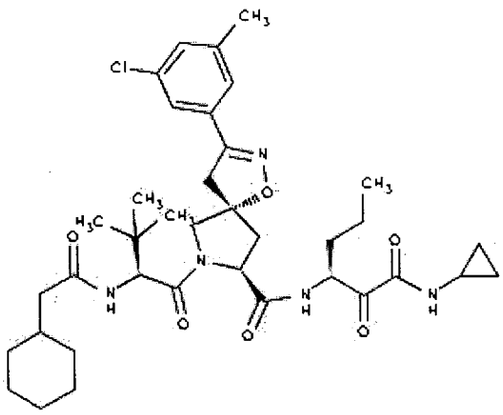
	385
	386

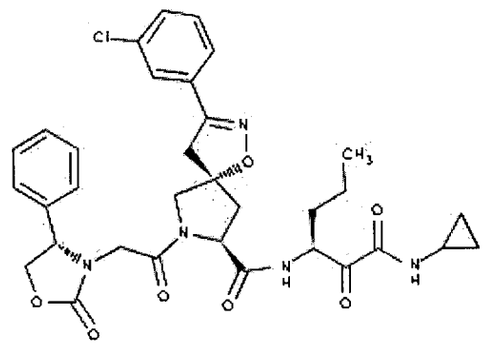
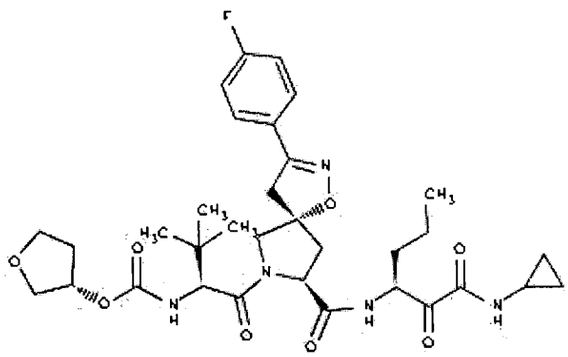
	387
	388

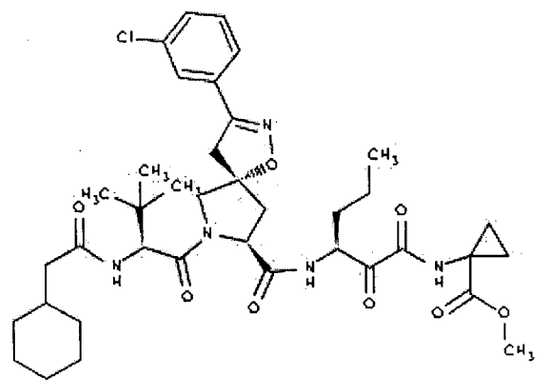
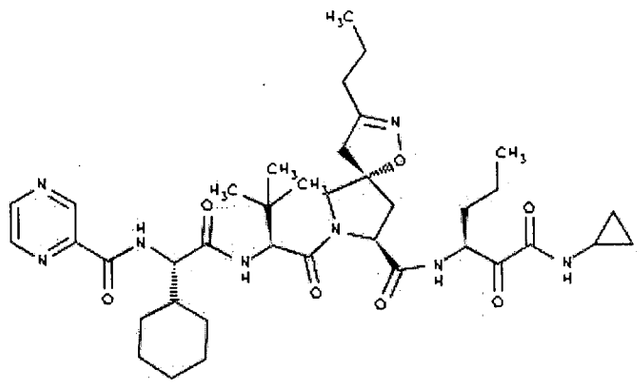
	389
	390

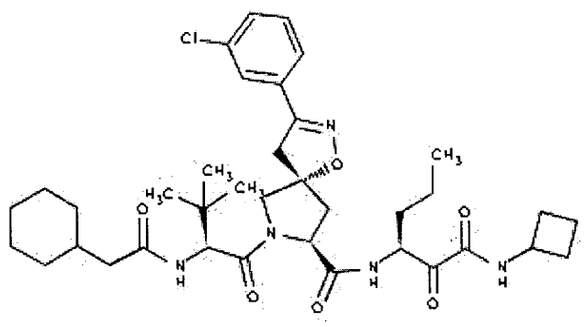
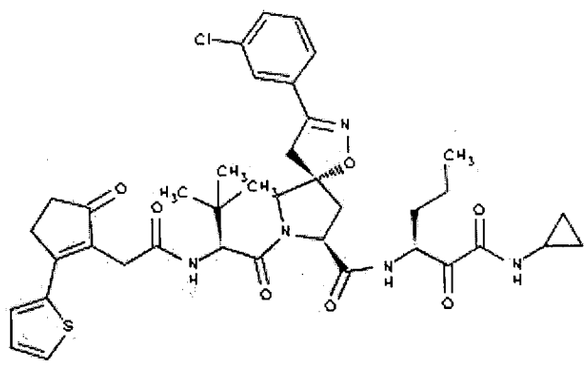
	391
	392

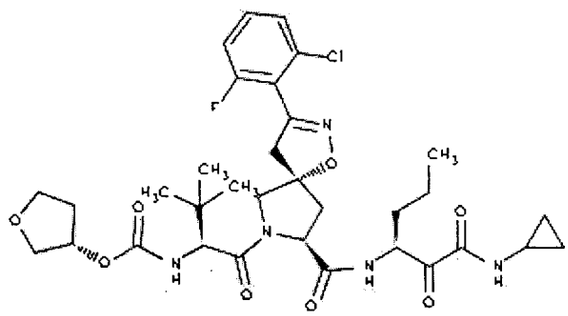
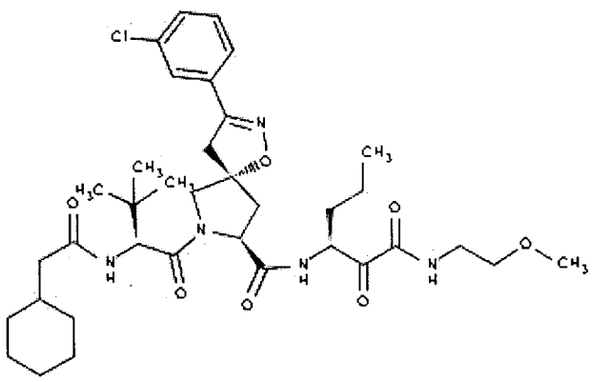
	393
	394

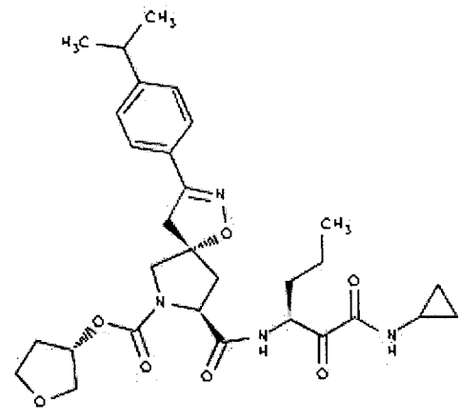
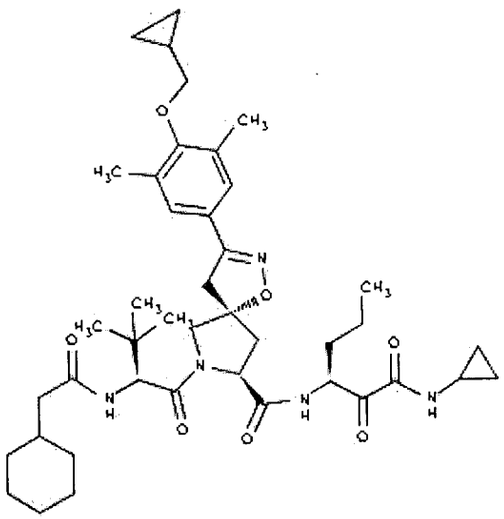
	395
	396

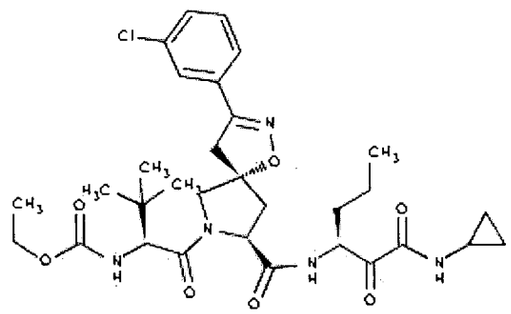
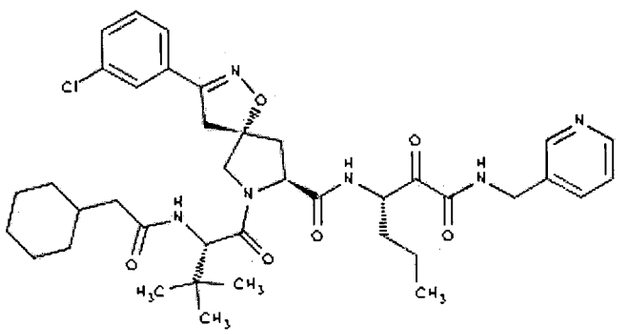
	397
	398

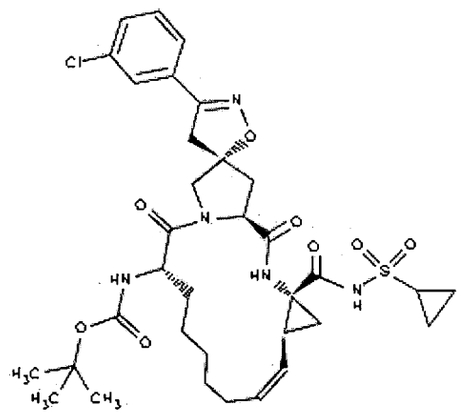
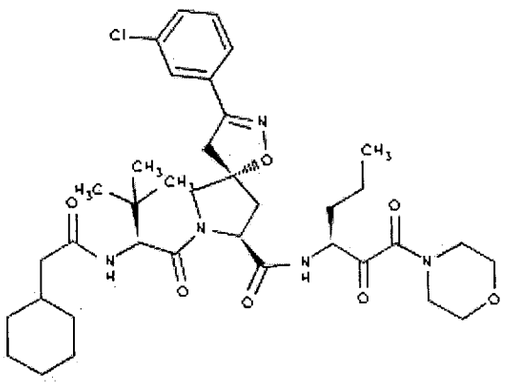
	399
	400

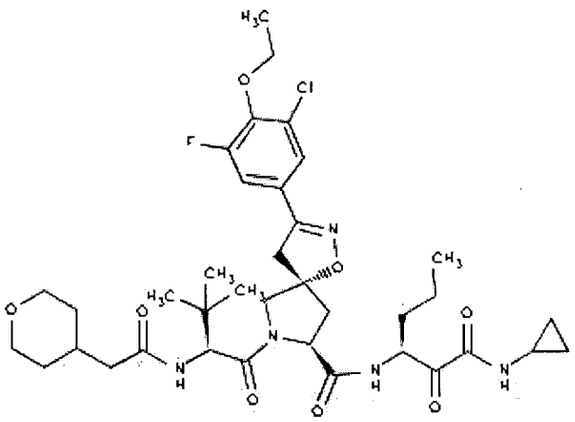
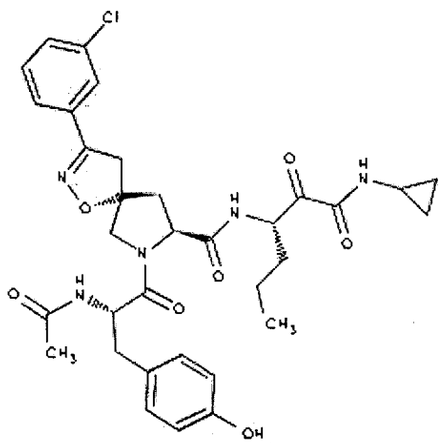
	401
	402

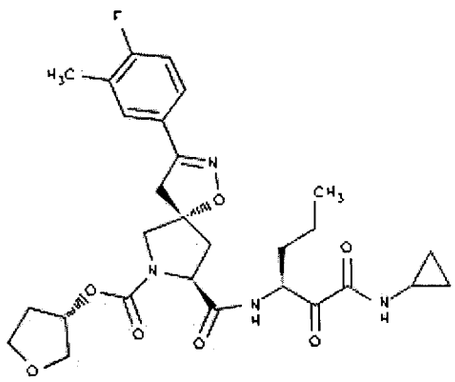
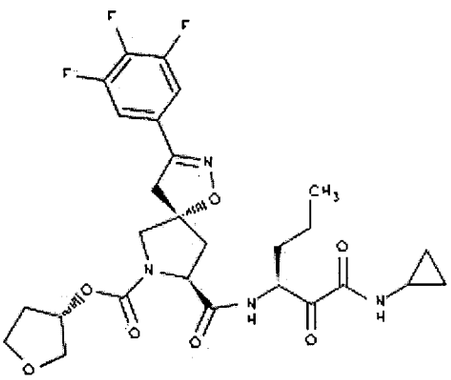
	403
	404

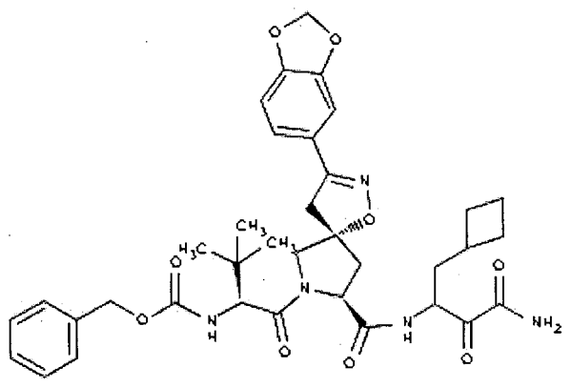
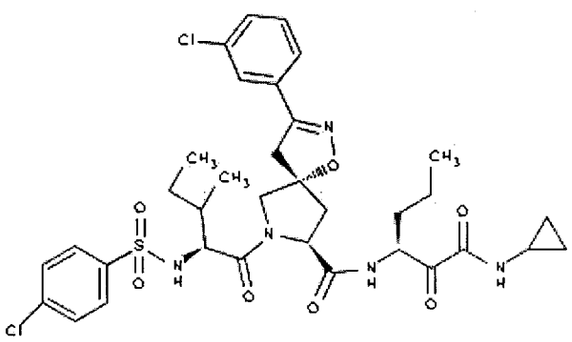
	405
	406

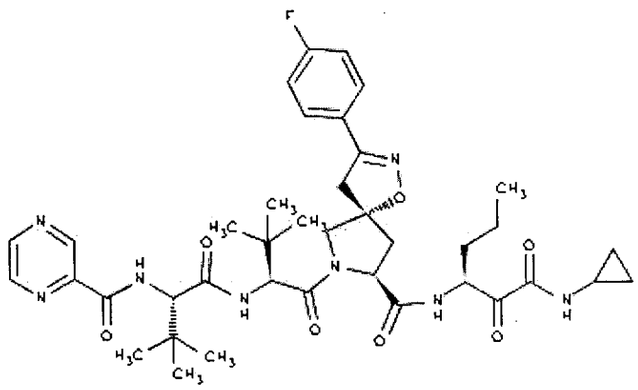
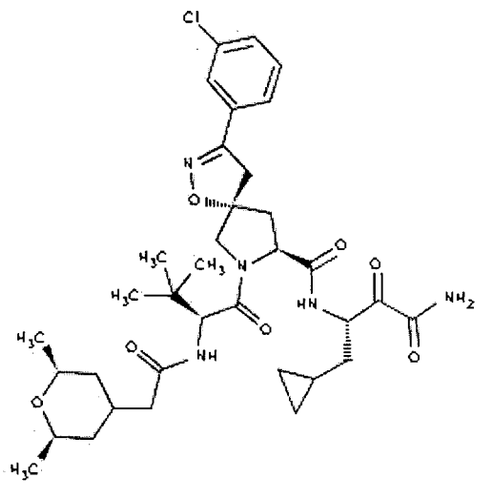
	407
	408

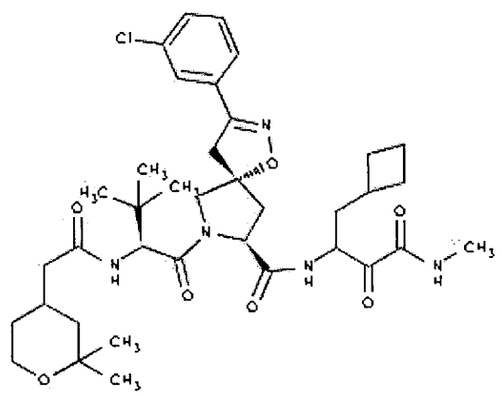
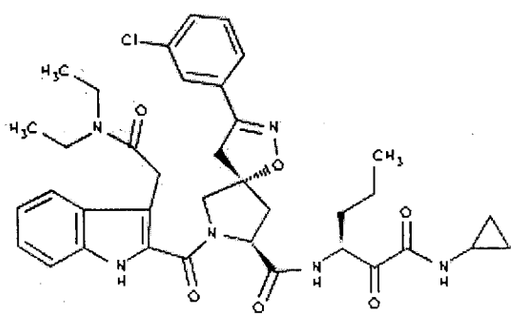
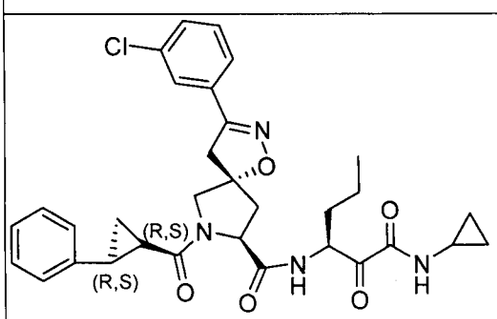
	409
	410

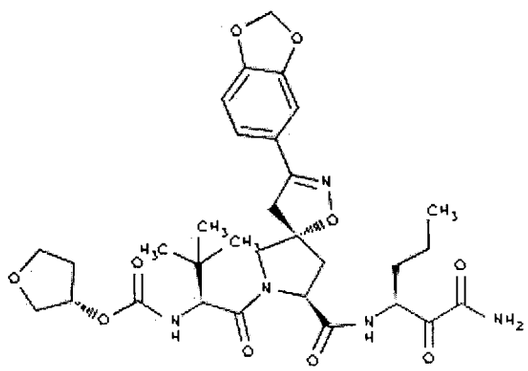
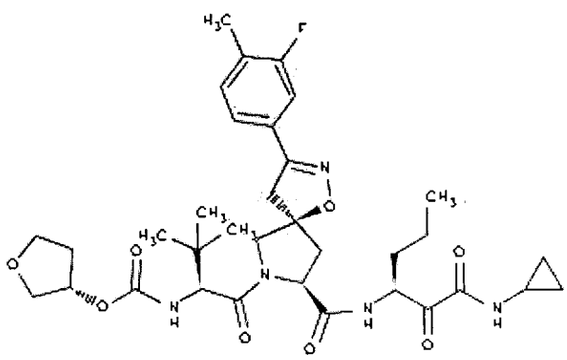
	411
	412

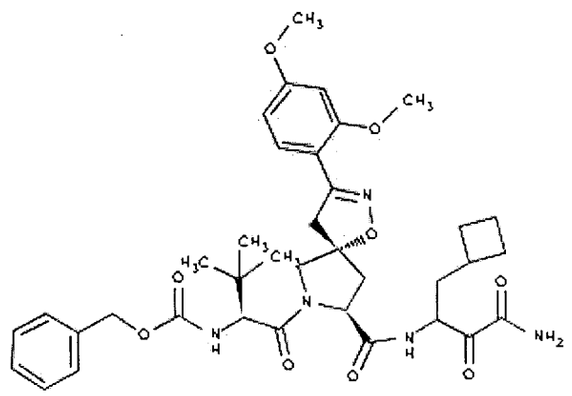
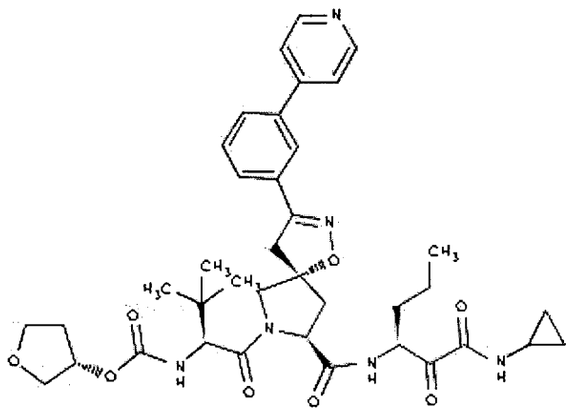
	413
	414

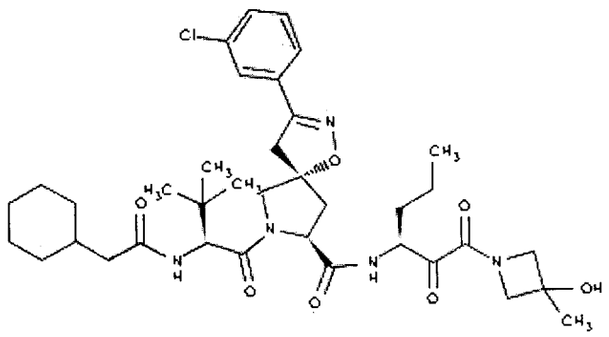
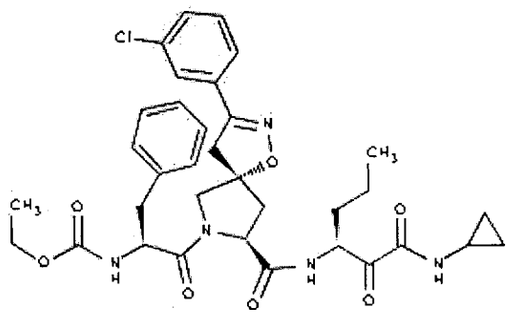
	415
	416

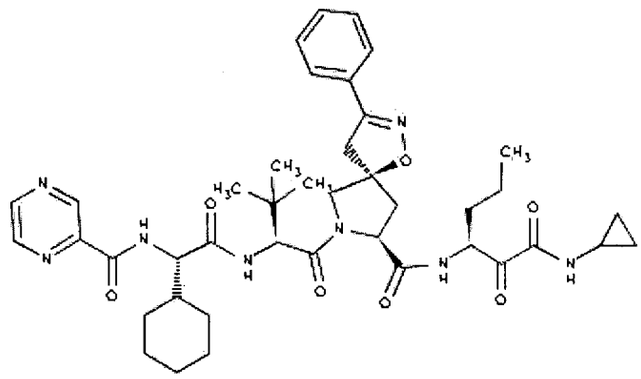
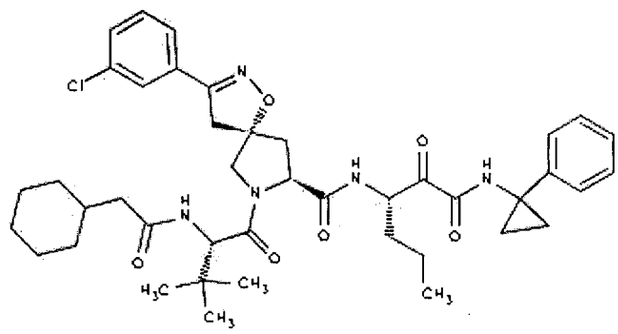
	417
	418

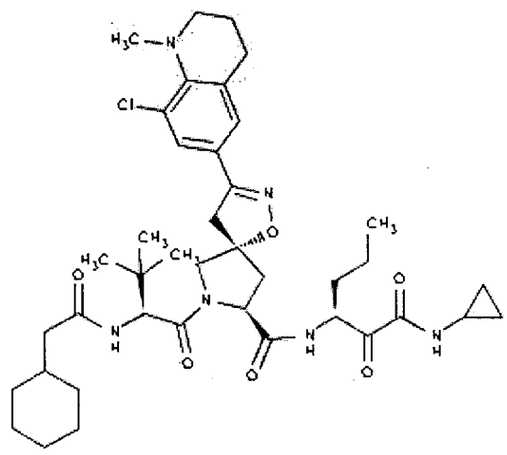
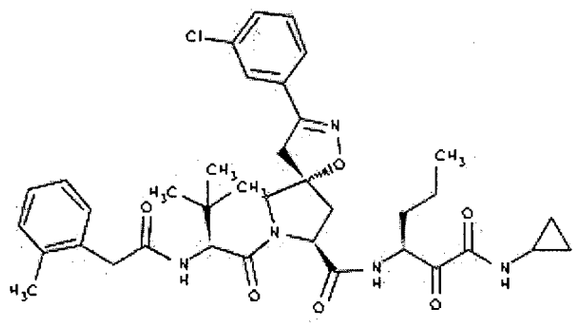
	419
	420
	421

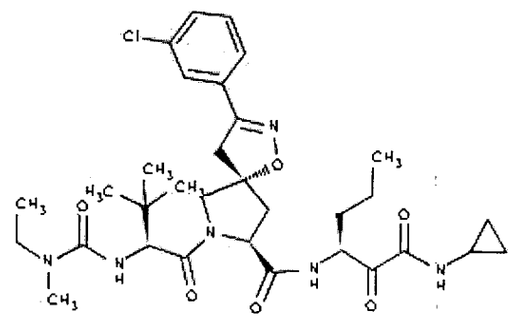
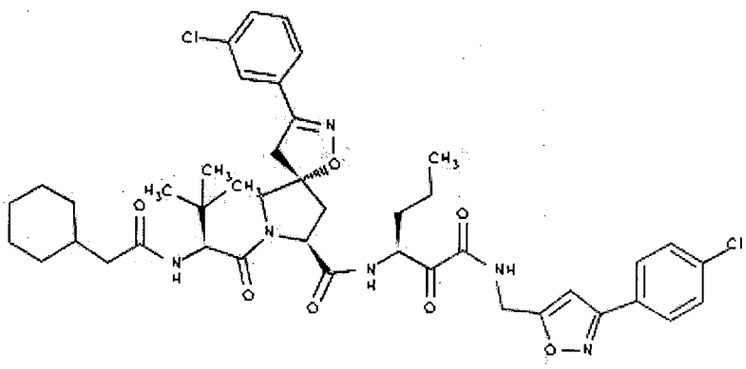
	422
	423

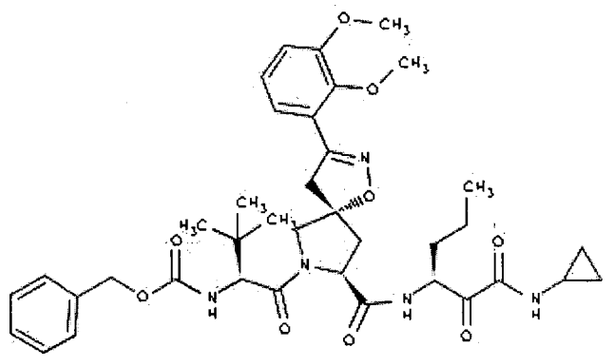
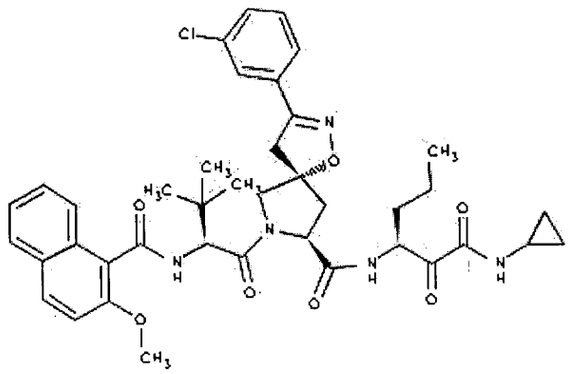
	424
	425

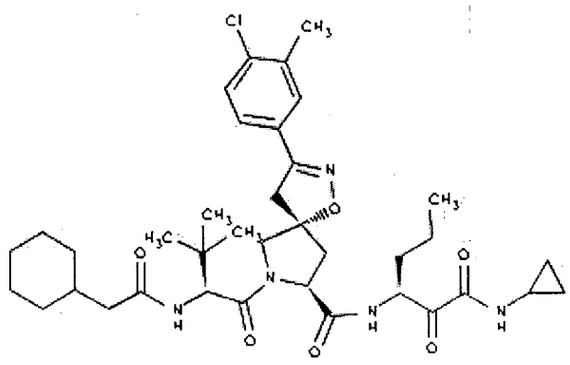
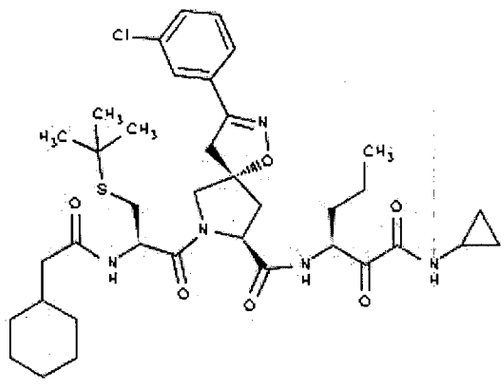
	426
	427

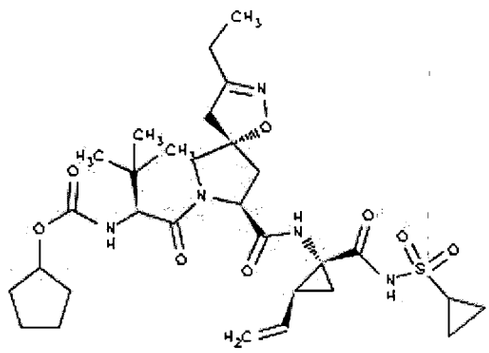
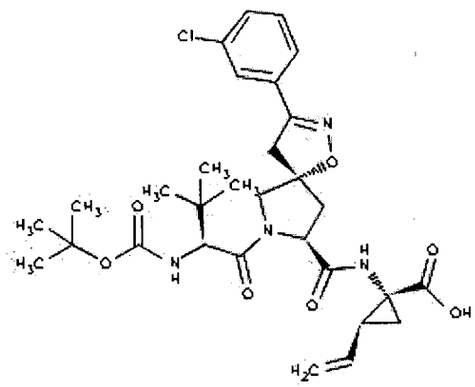
	428
	429

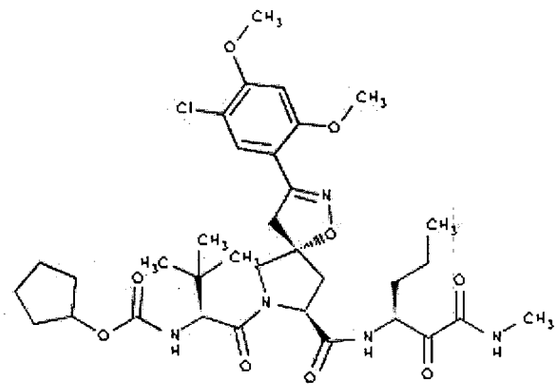
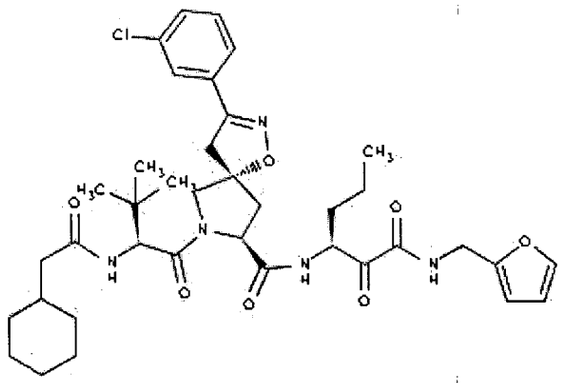
	430
	431

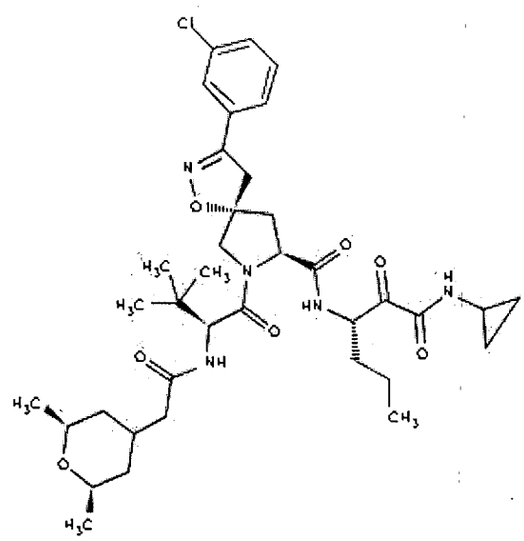
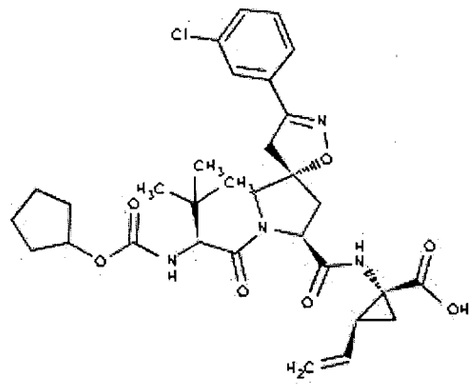
	432
	433

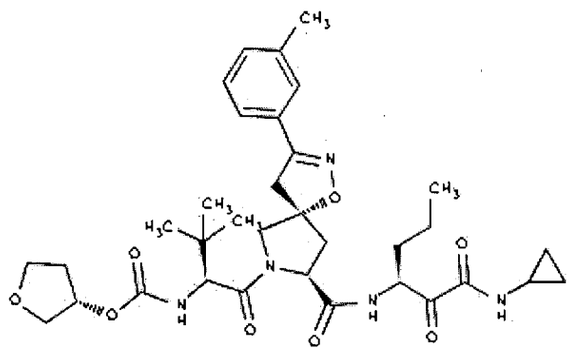
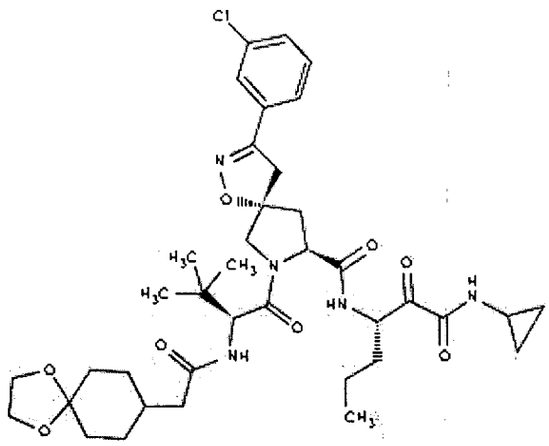
	434
	435

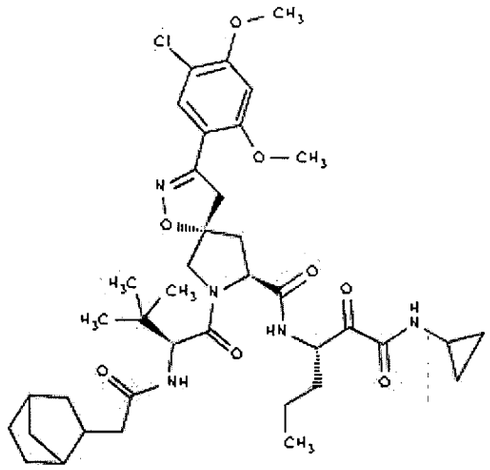
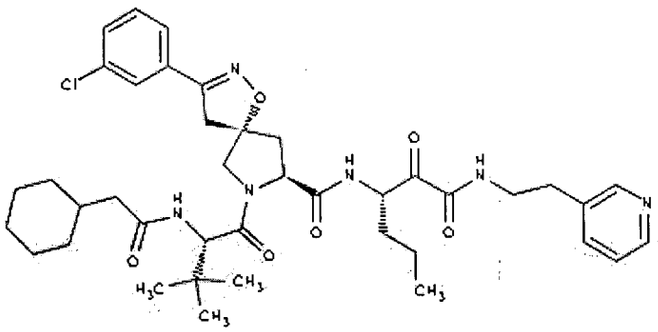
	436
	437

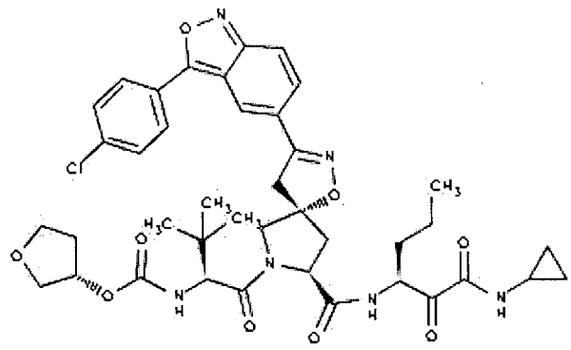
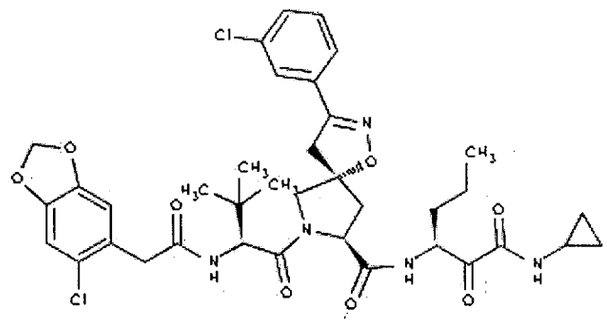
	438
	439

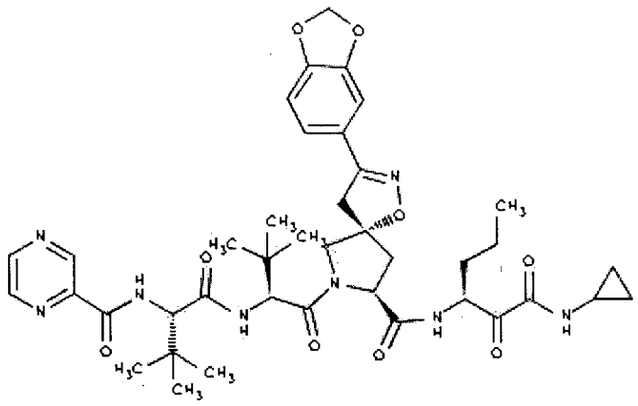
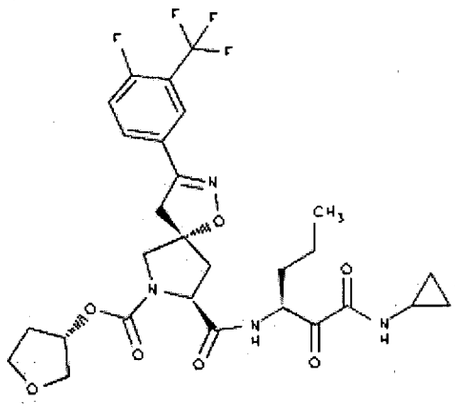
	440
	441

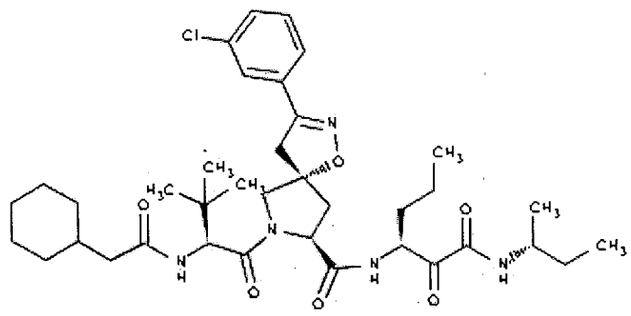
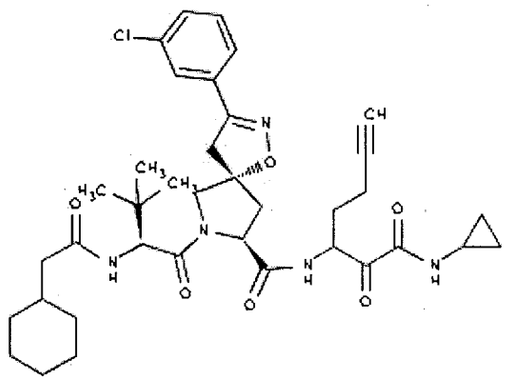
	442
	443

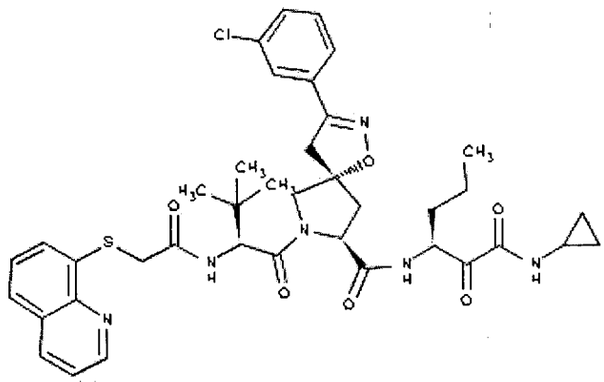
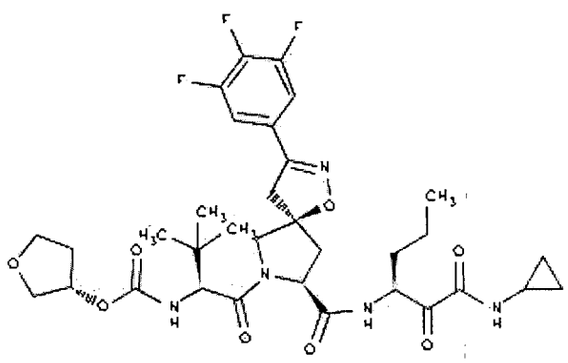
	444
	445

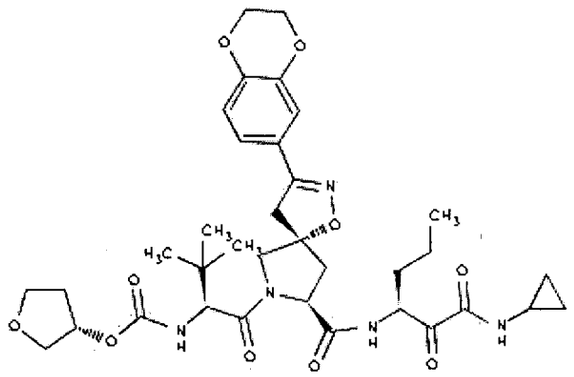
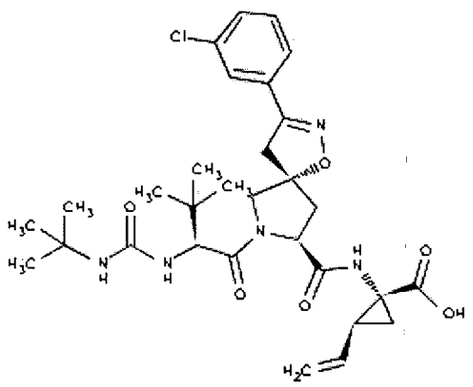
	446
	447

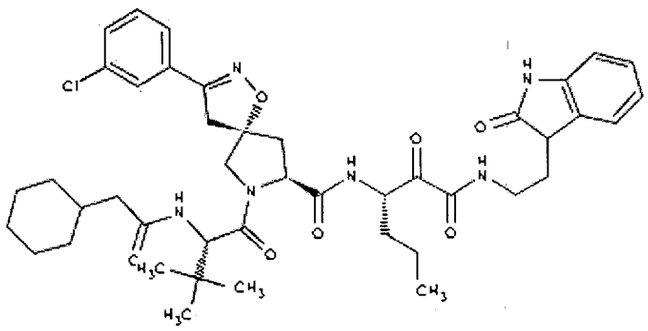
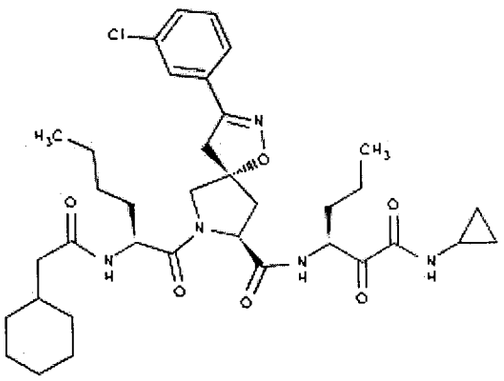
	448
	449

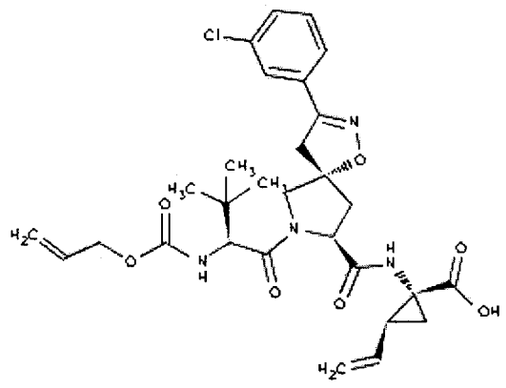
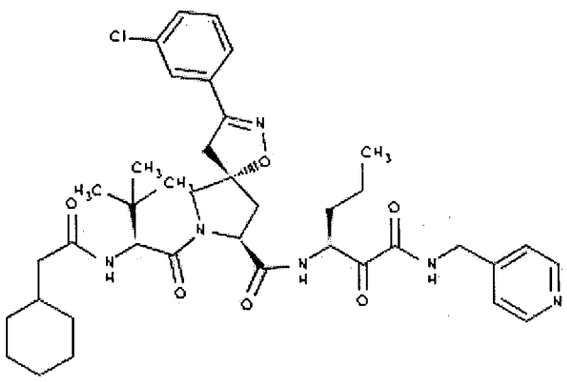
	450
	451

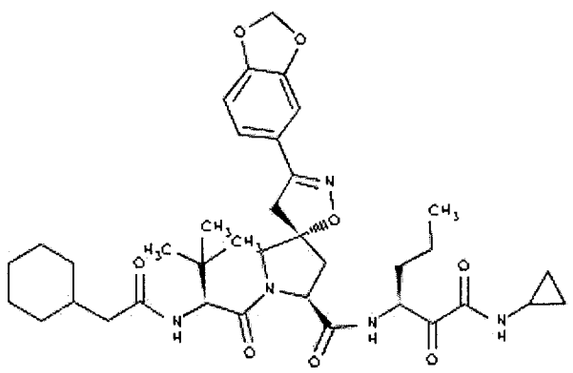
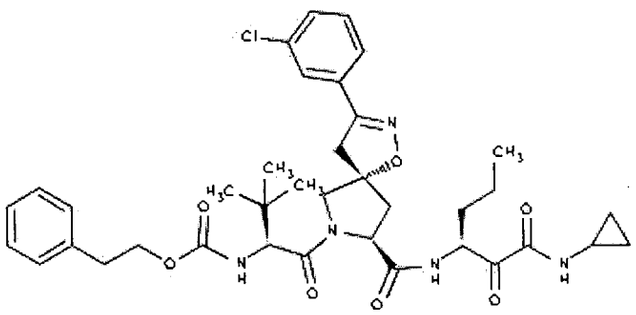
	452
	453

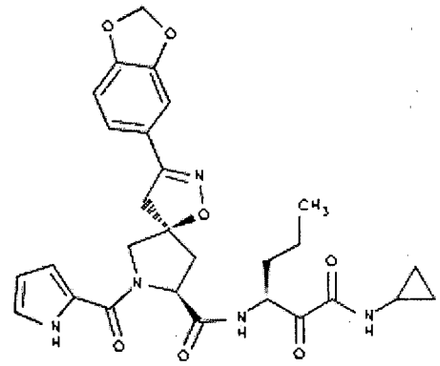
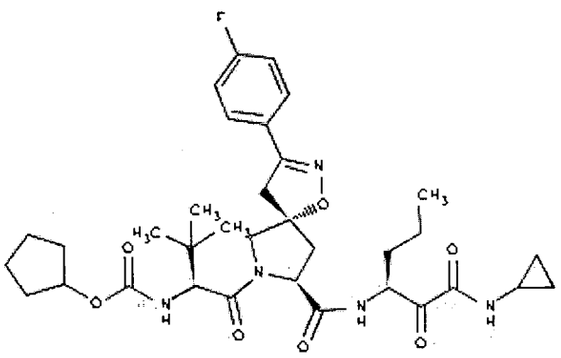
	454
	455

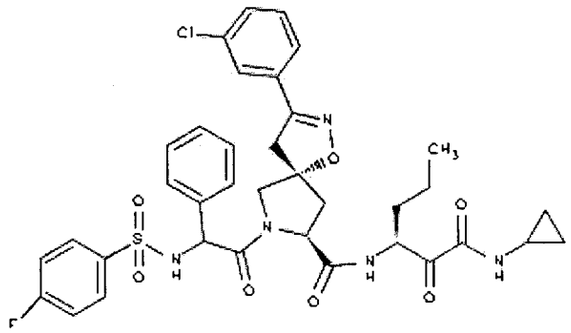
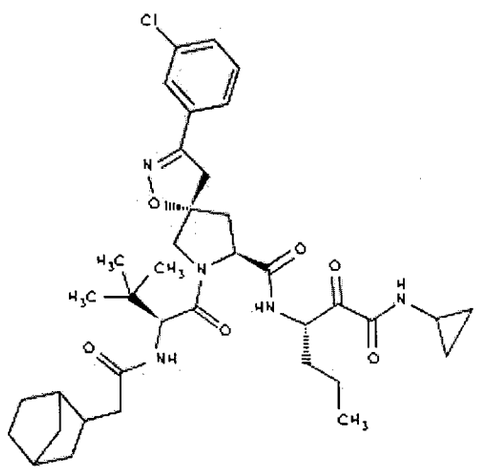
	456
	457

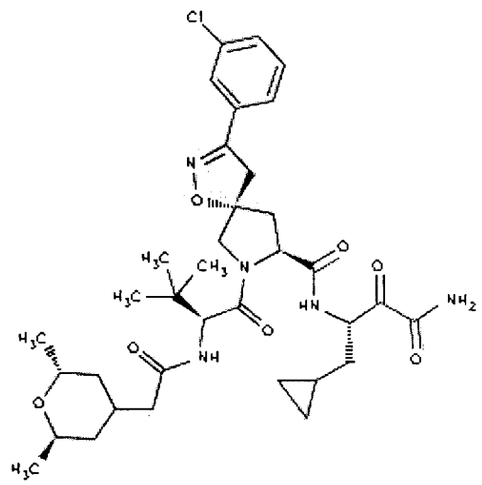
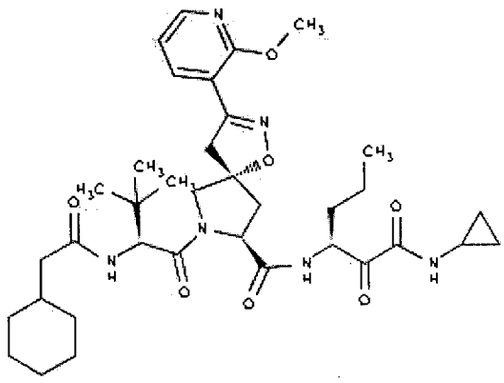
	458
	459

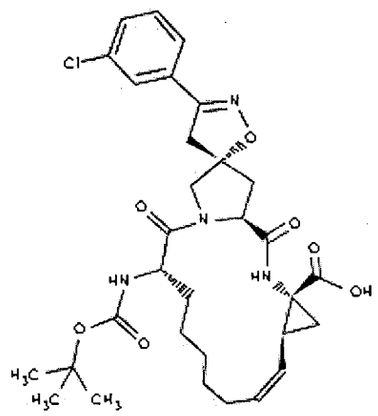
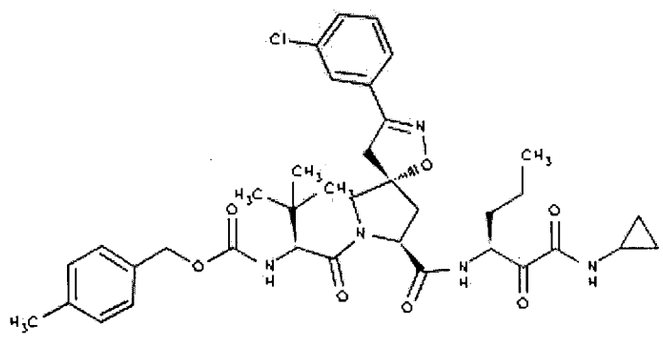
	460
	461

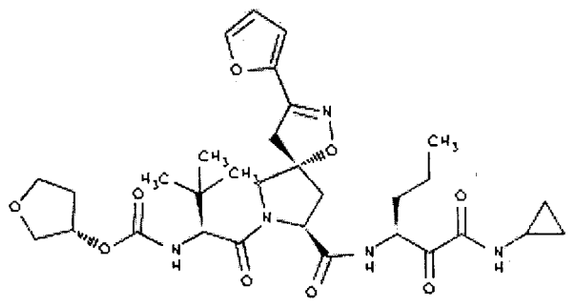
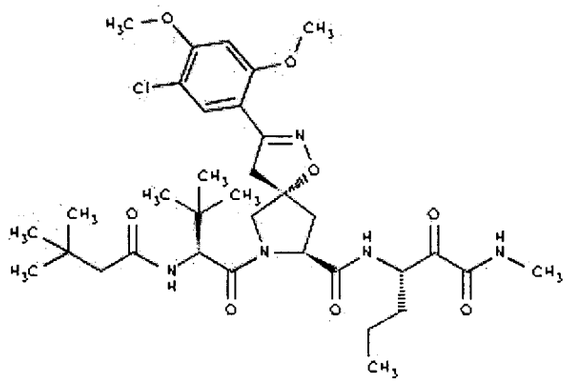
	462
	463

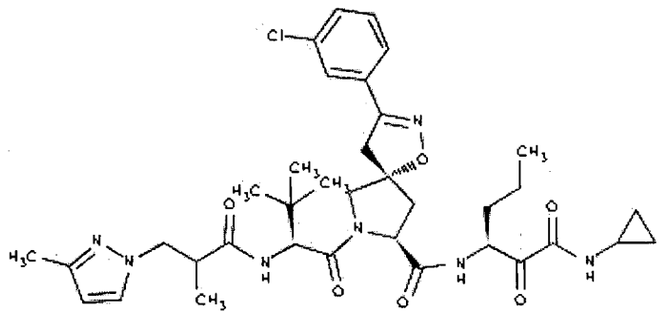
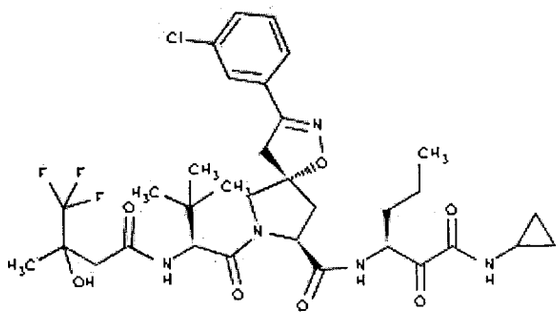
	464
	465

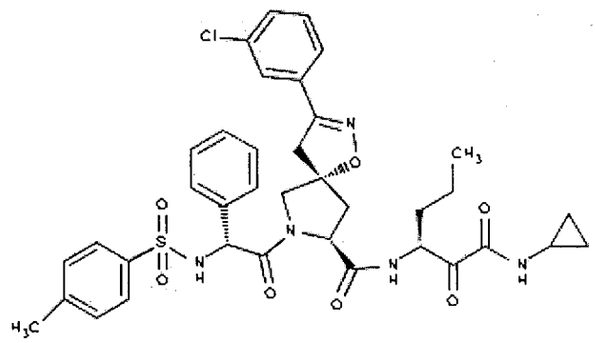
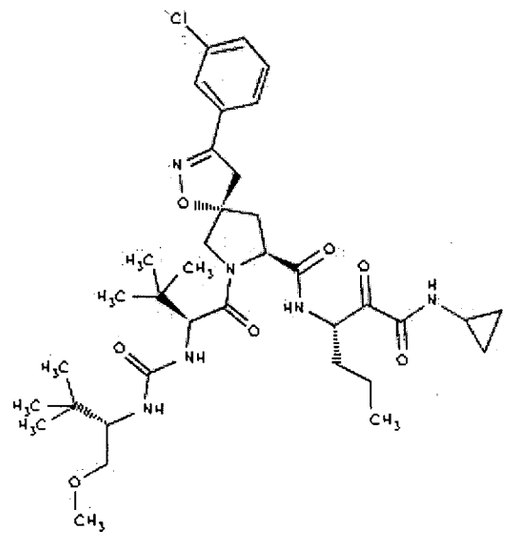
	466
	467

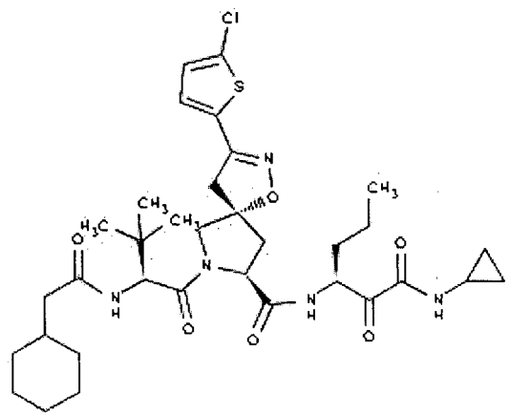
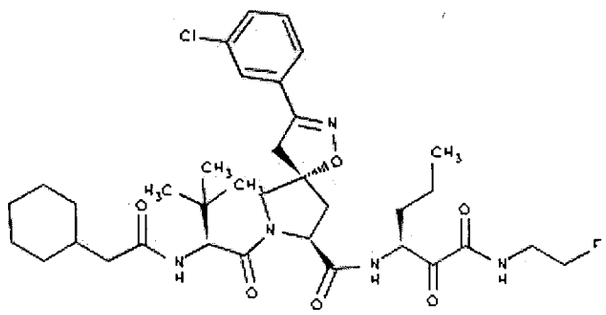
	468
	469

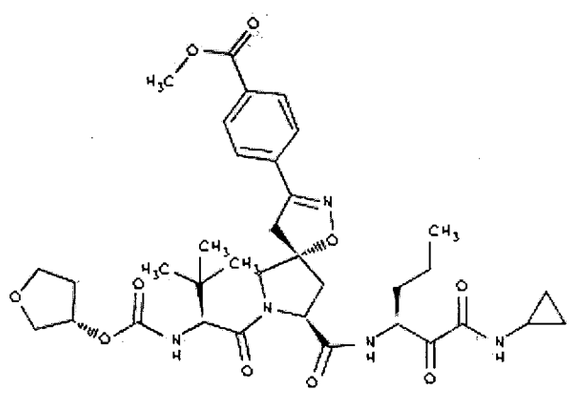
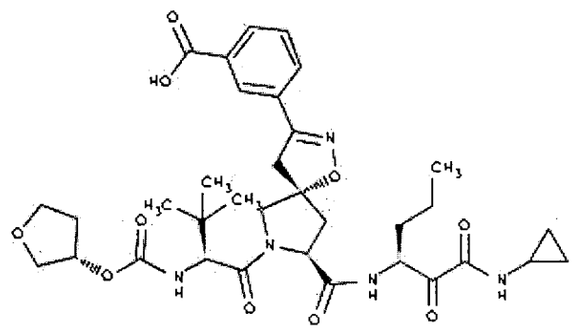
	470
	471

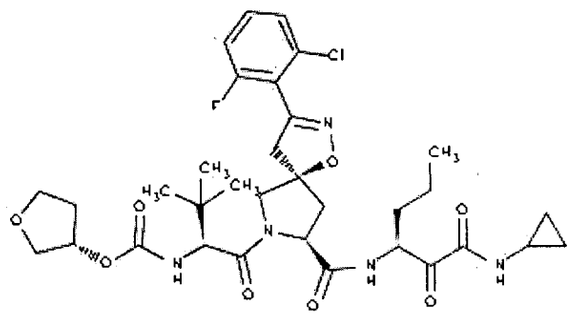
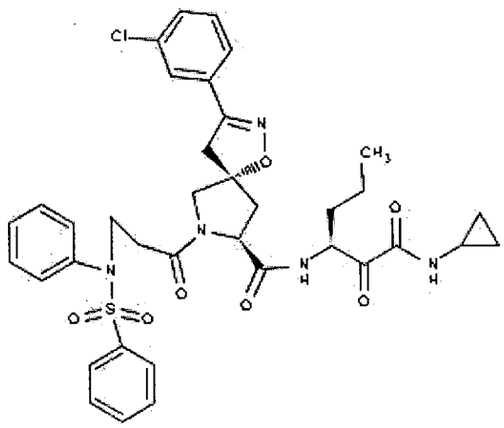
	472
	473

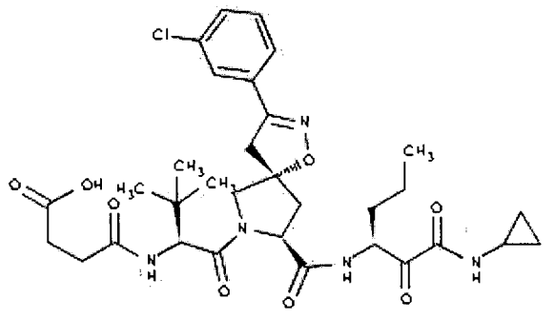
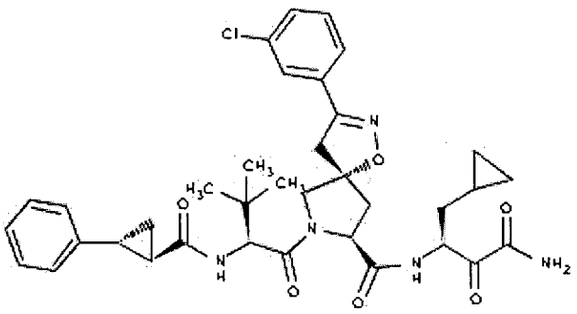
	474
	475

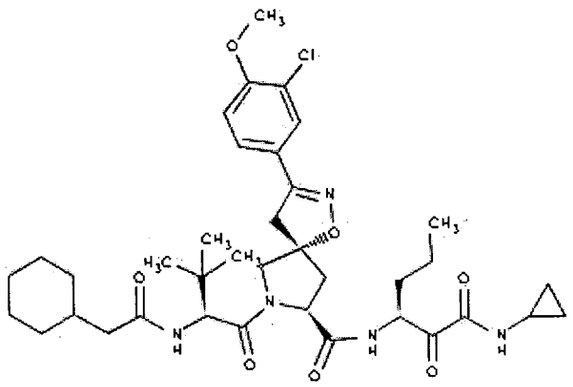
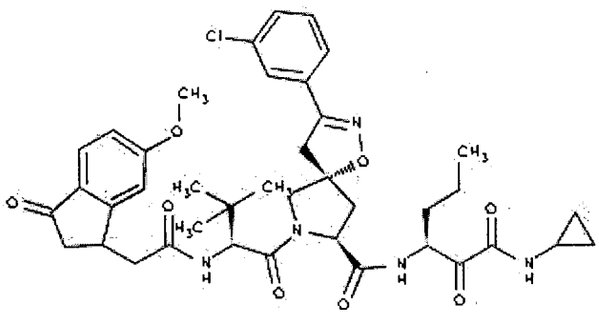
	476
	477

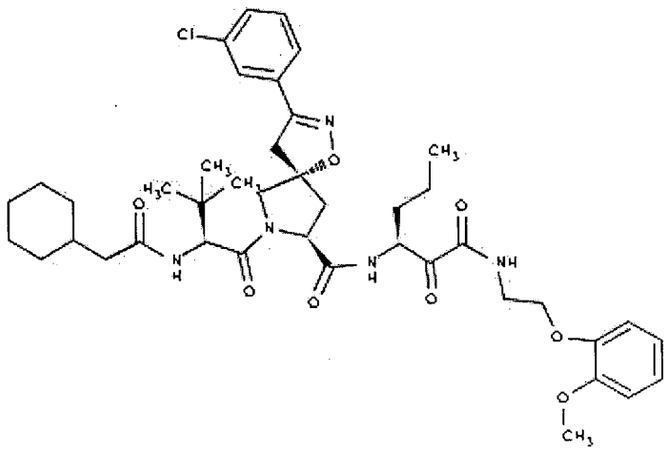
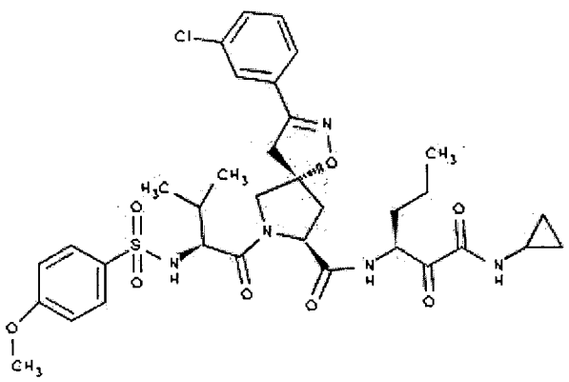
	478
	479

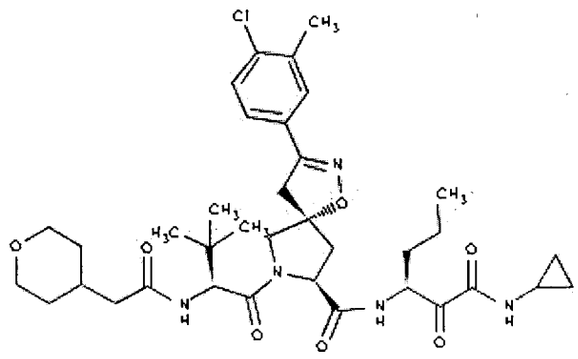
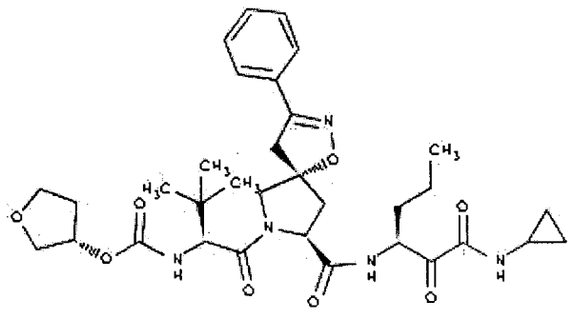
	480
	481

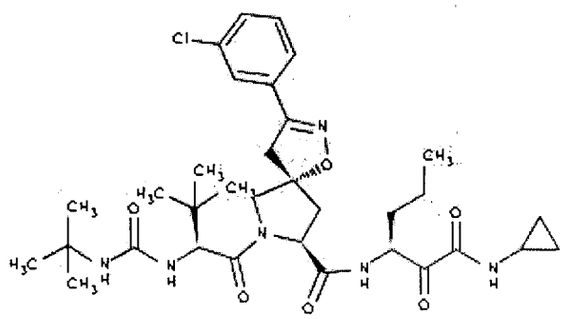
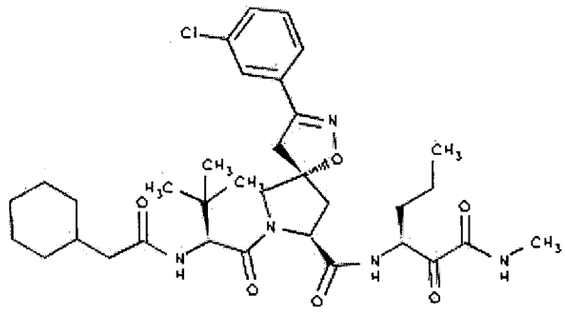
	482
	483

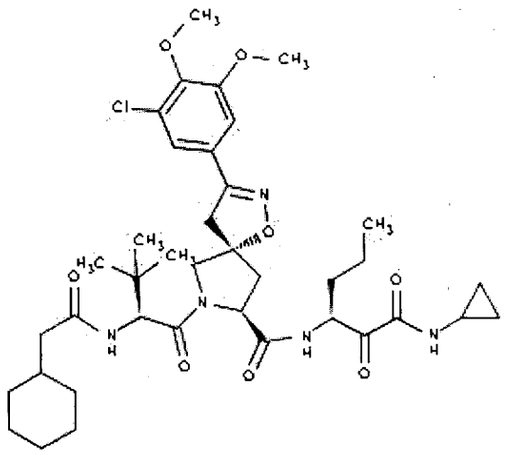
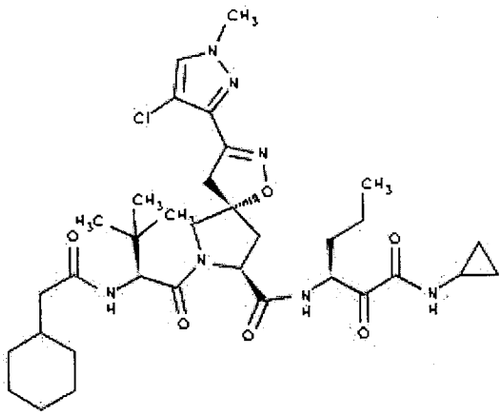
	484
	485

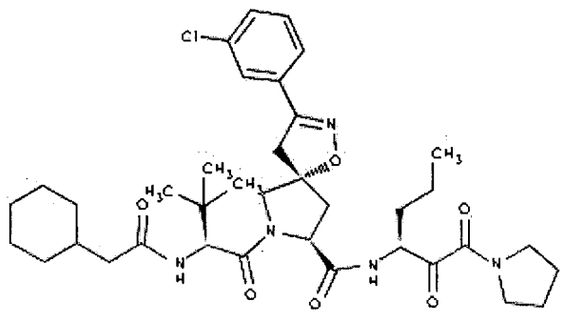
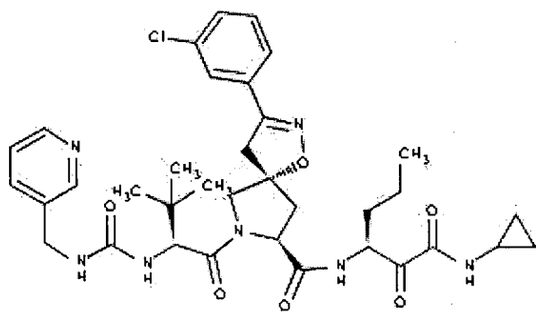
	486
	487

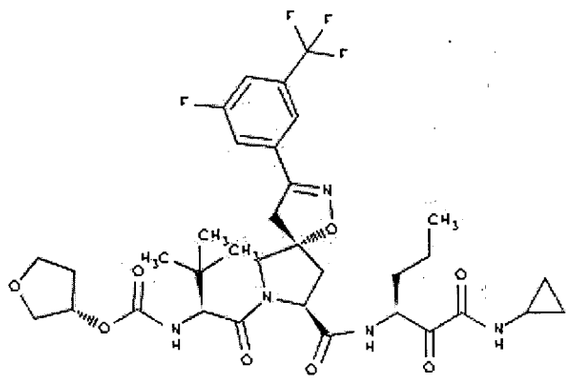
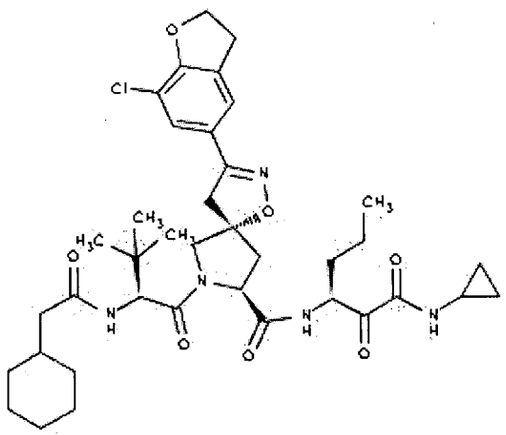
	488
	489

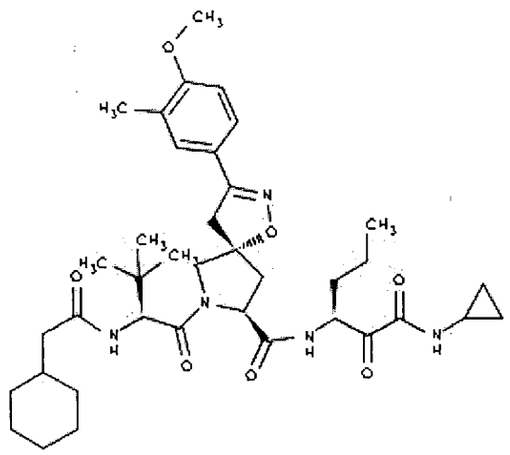
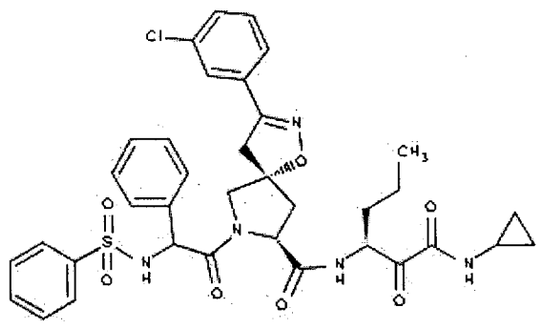
	490
	491

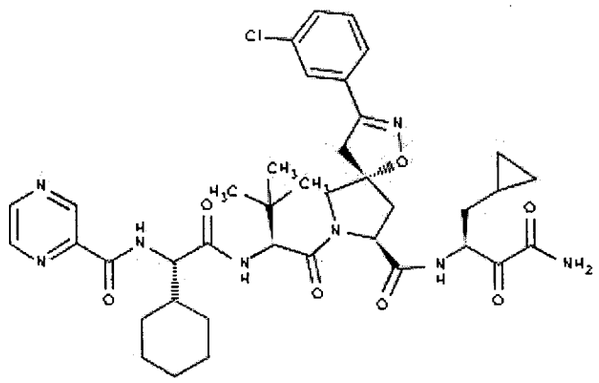
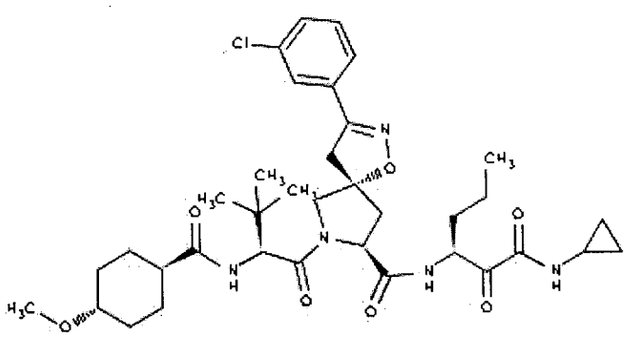
	492
	493

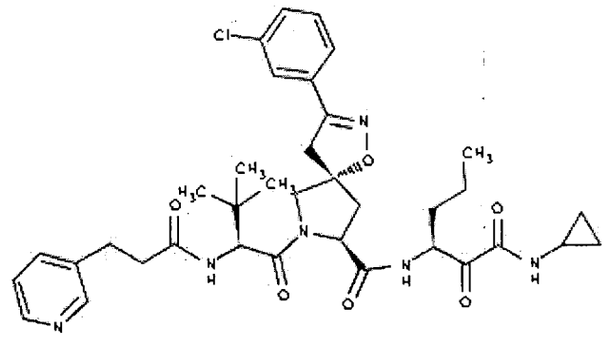
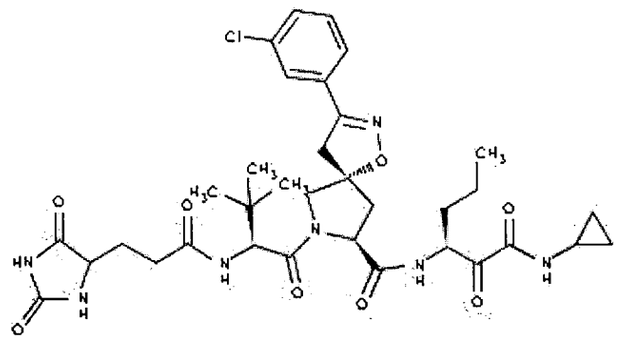
	494
	495

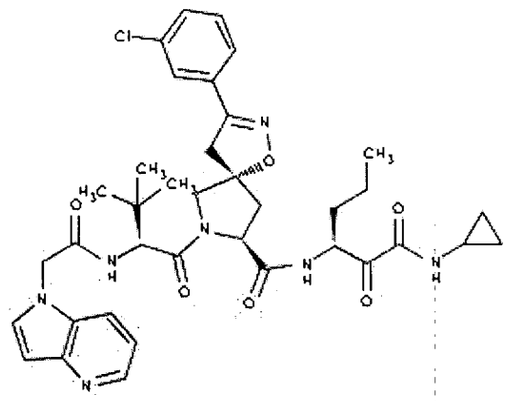
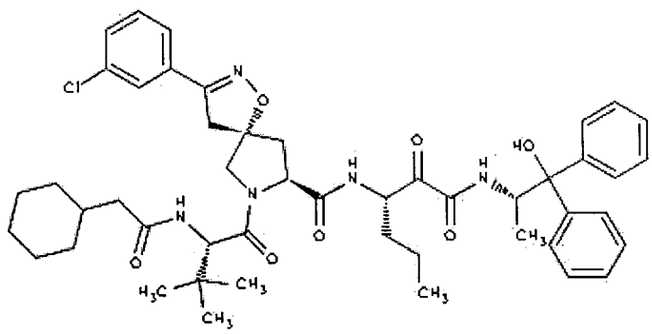
	496
	497

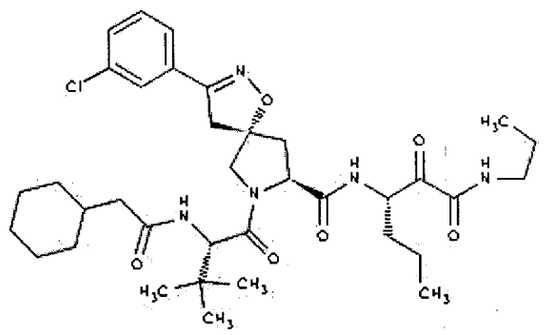
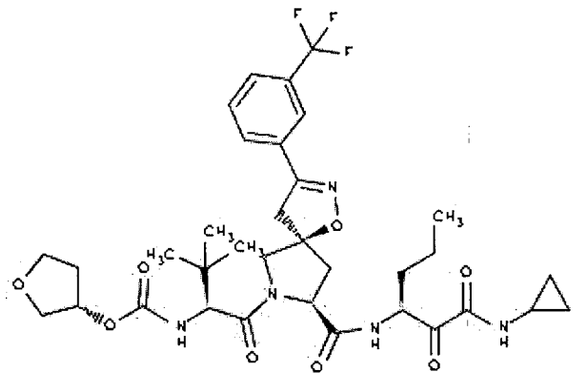
	498
	499

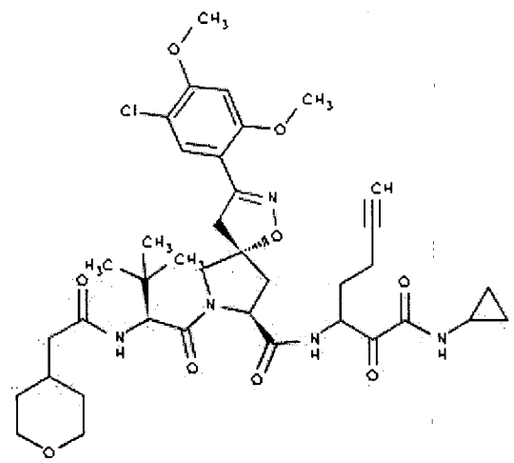
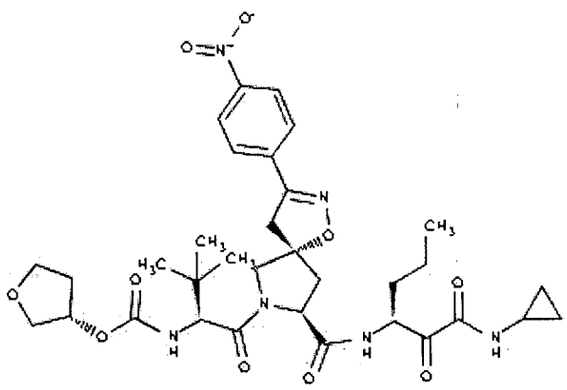
	500
	501

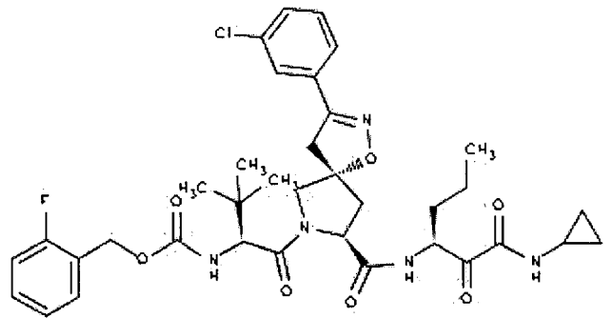
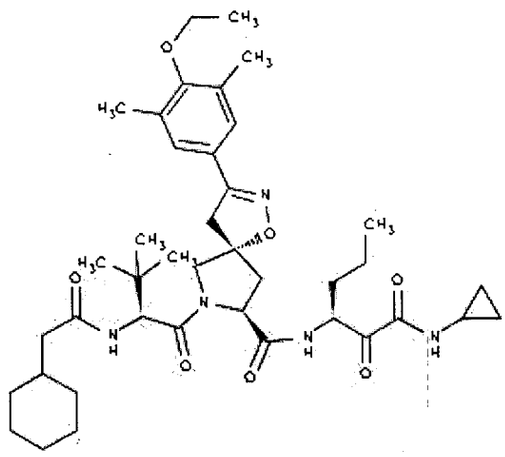
	502
	503

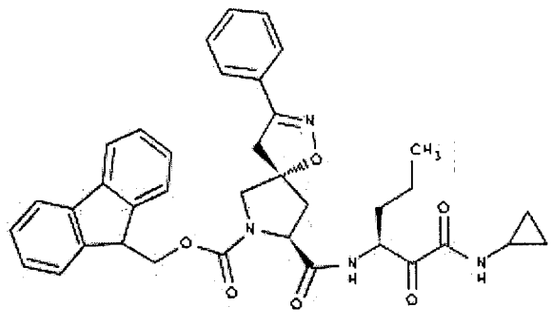
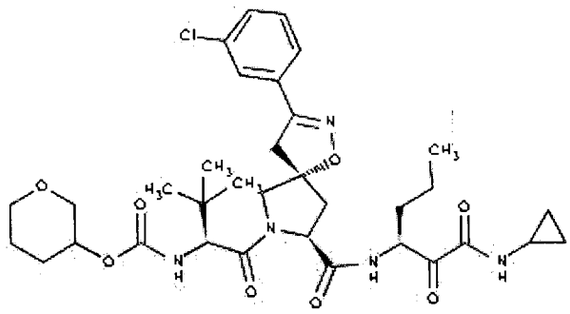
	504
	505

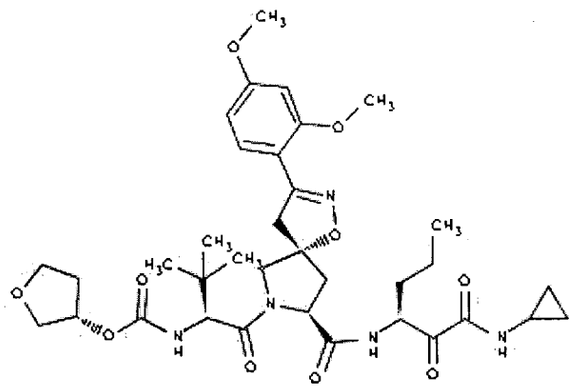
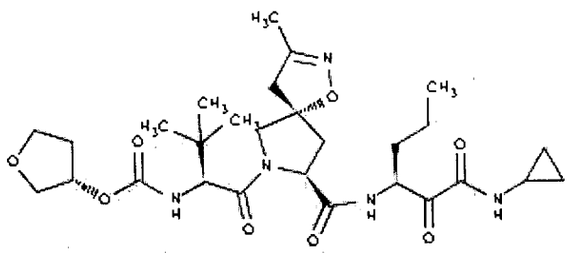
	506
	507

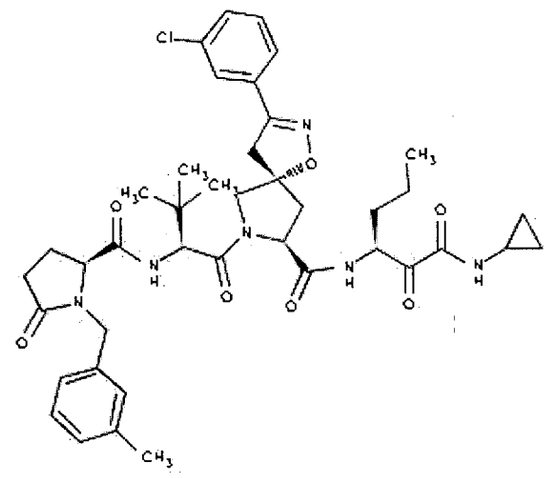
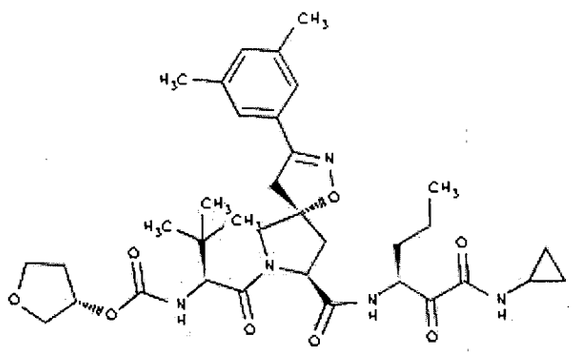
	508
	509

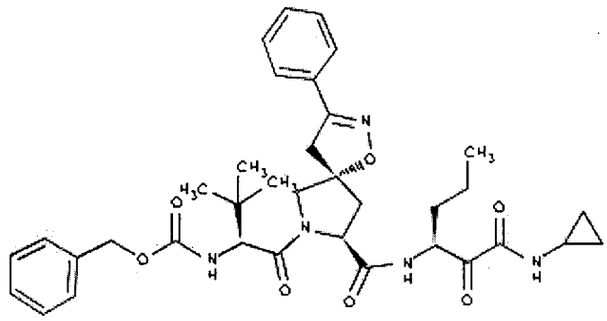
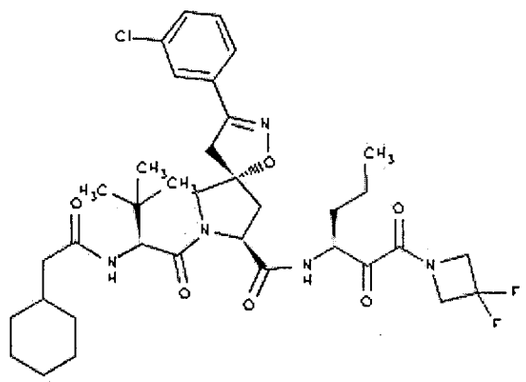
	510
	511

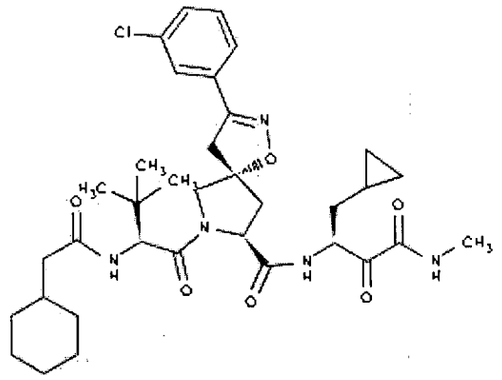
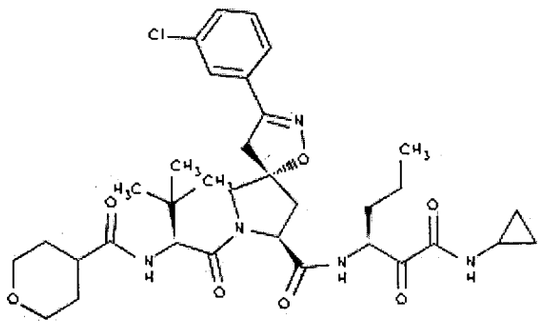
	512
	513

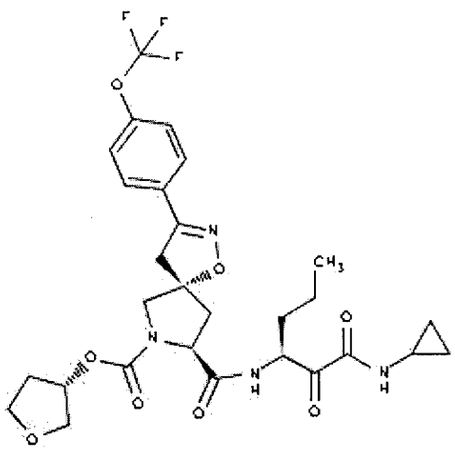
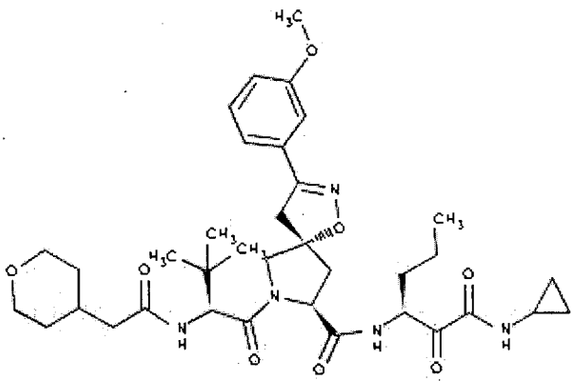
	514
	515

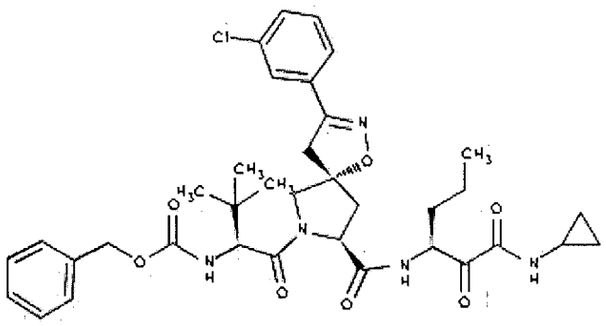
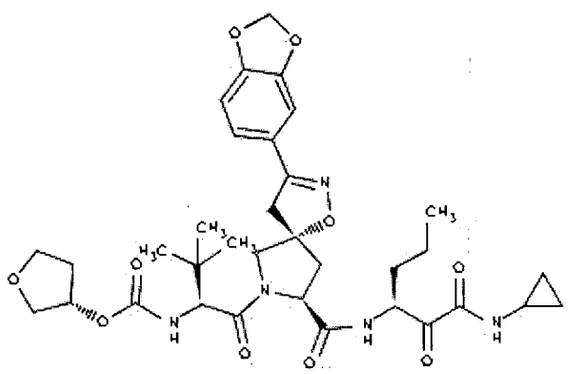
	516
	517

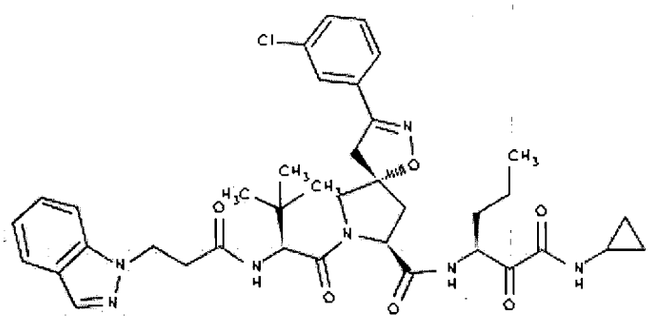
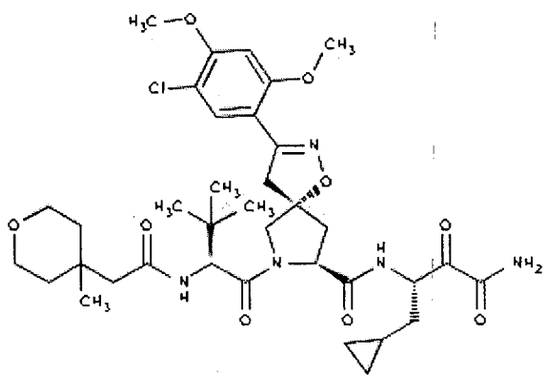
	518
	519

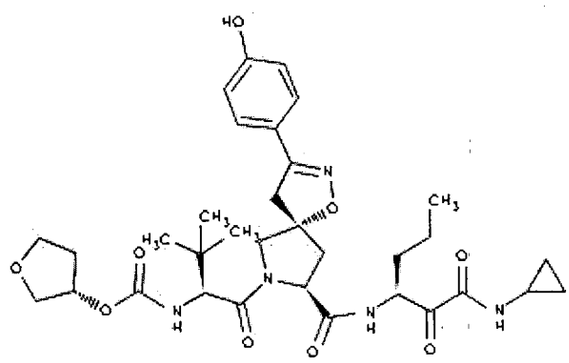
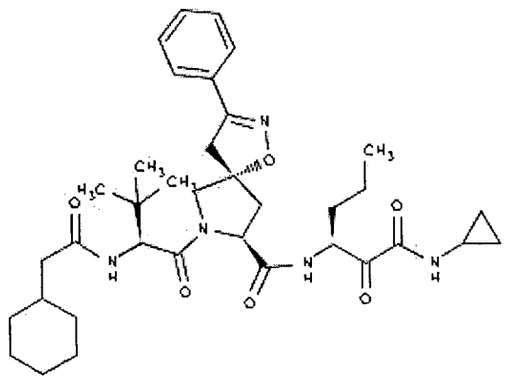
	520
	521

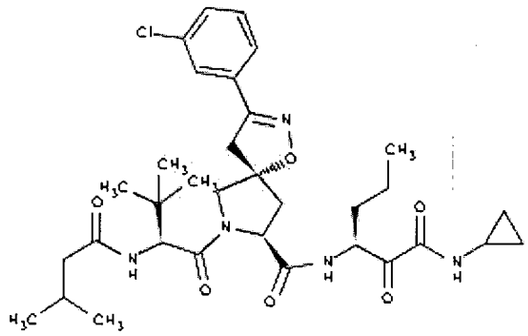
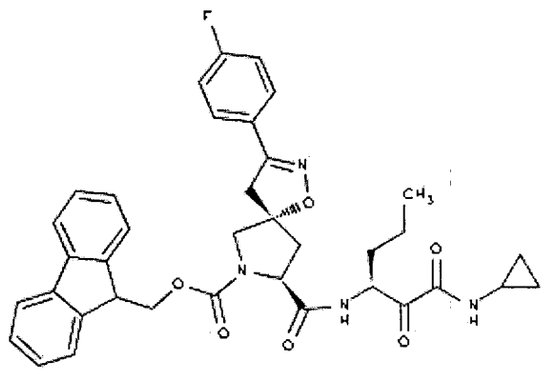
	522
	523

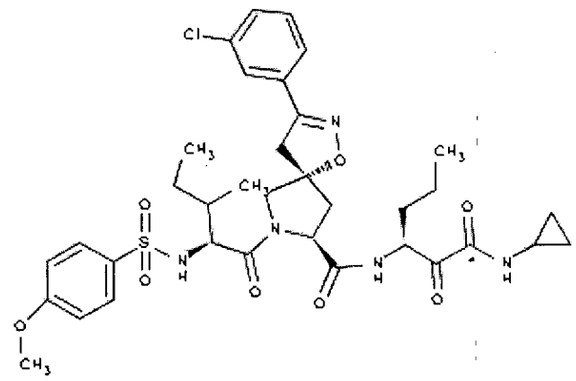
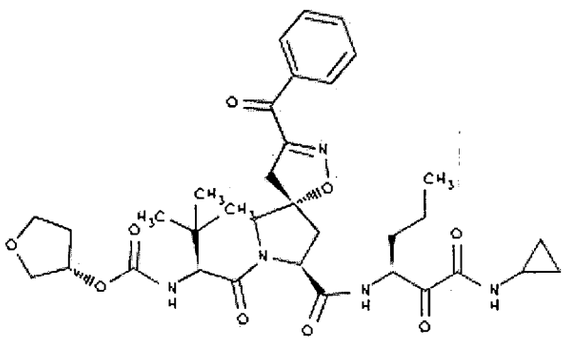
	524
	525

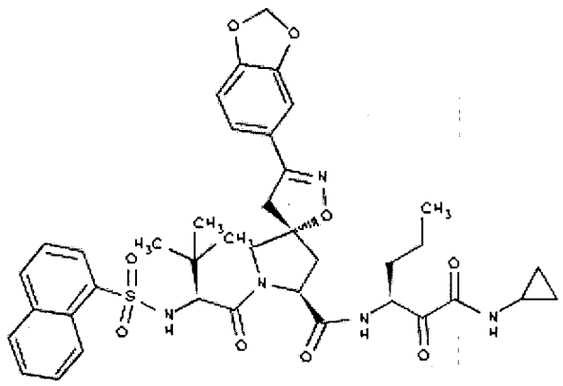
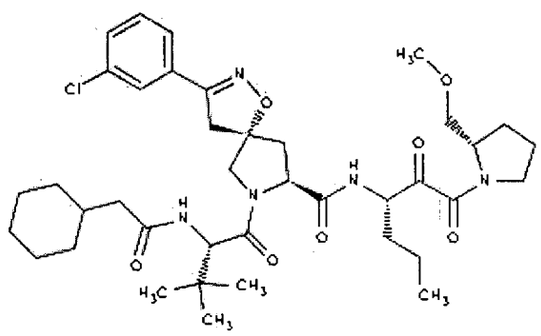
	526
	527

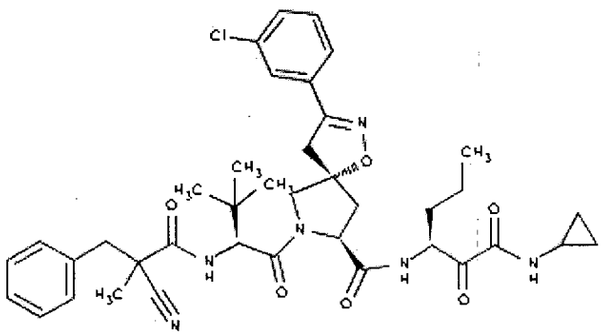
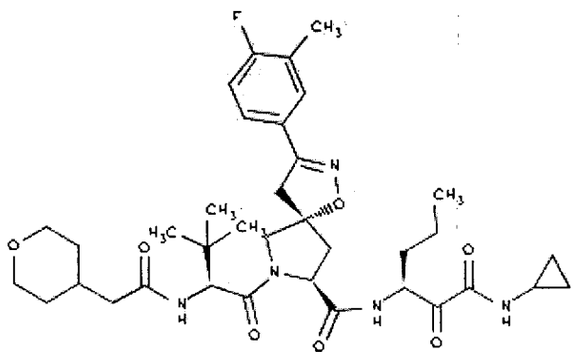
	528
	529

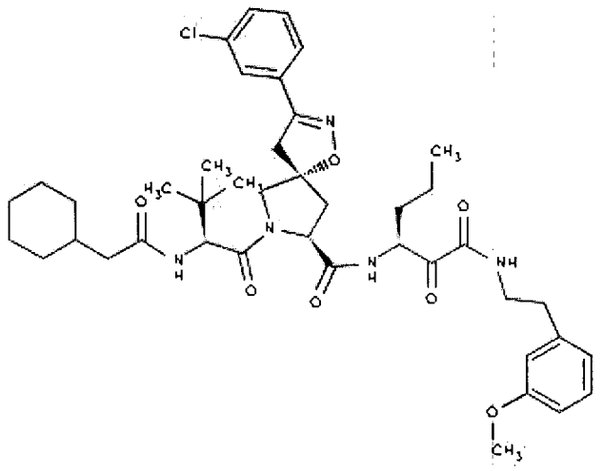
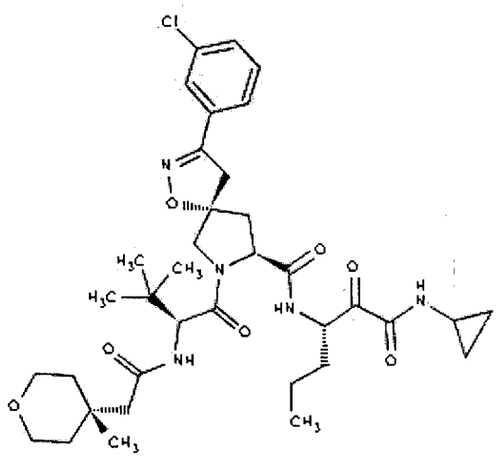
	530
	531

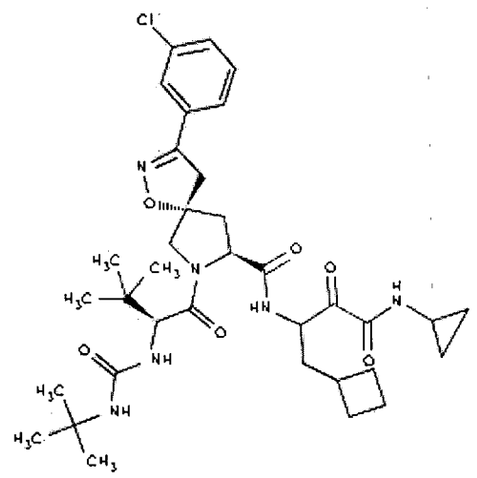
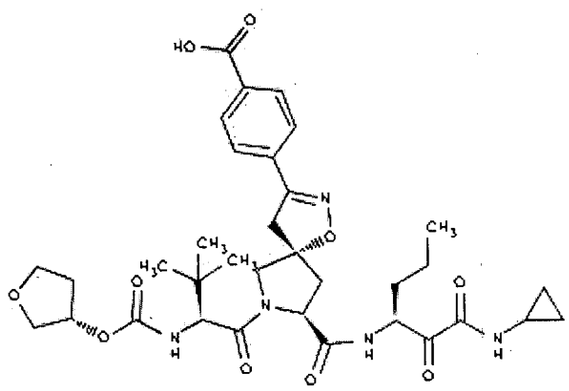
	532
	533

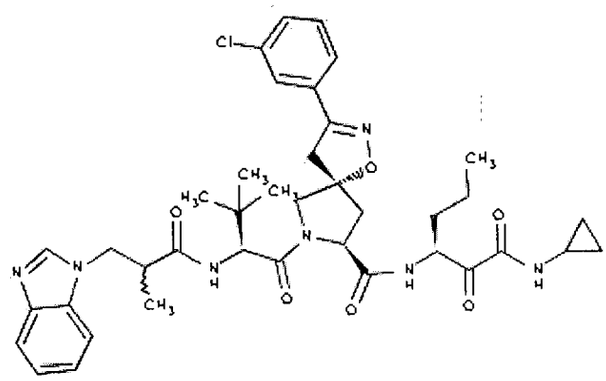
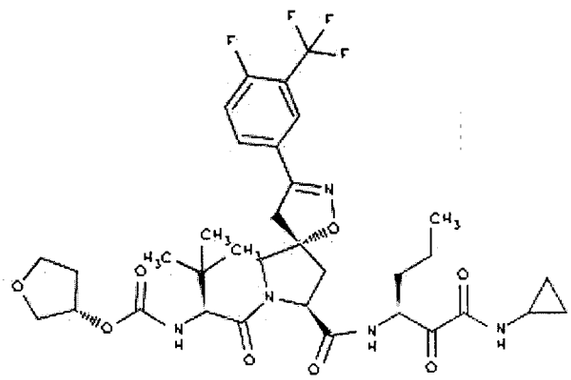
	534
	535

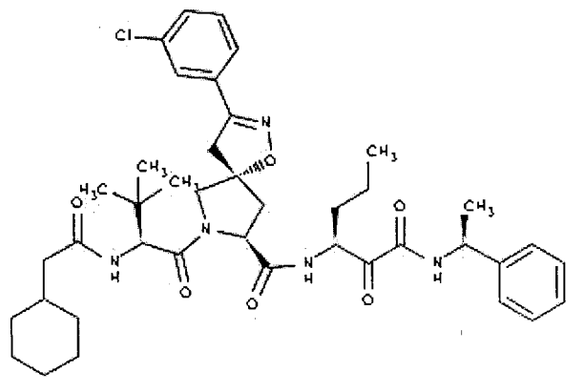
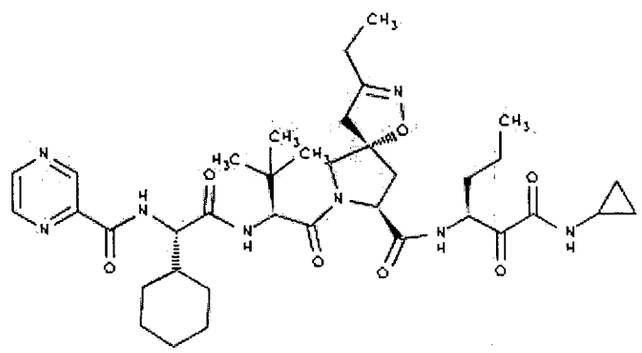
	536
	537

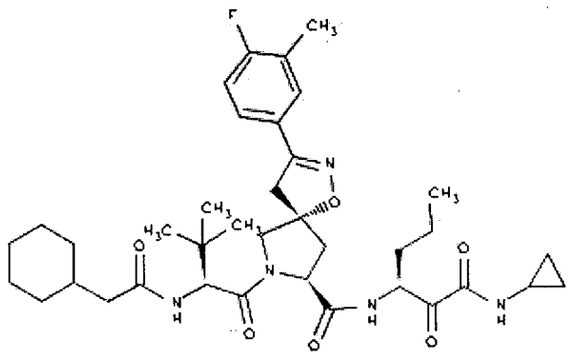
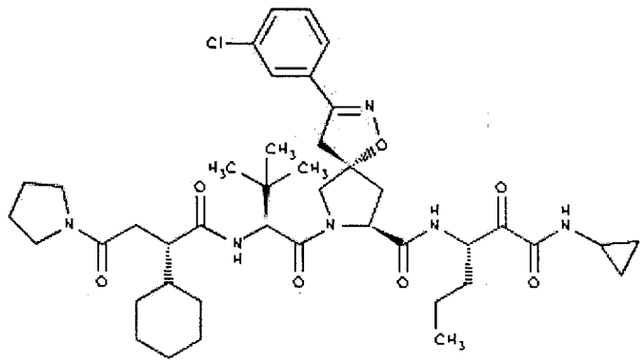
	538
	539

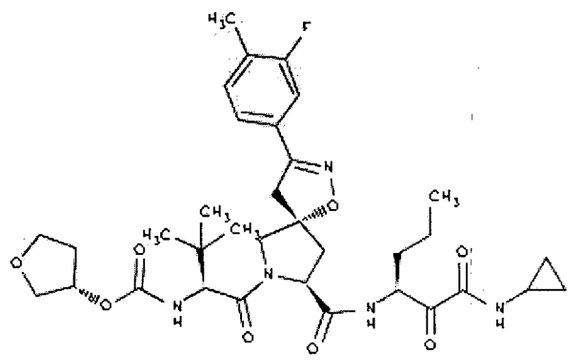
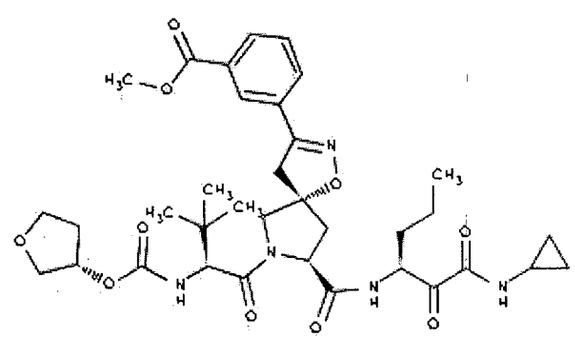
	540
	541

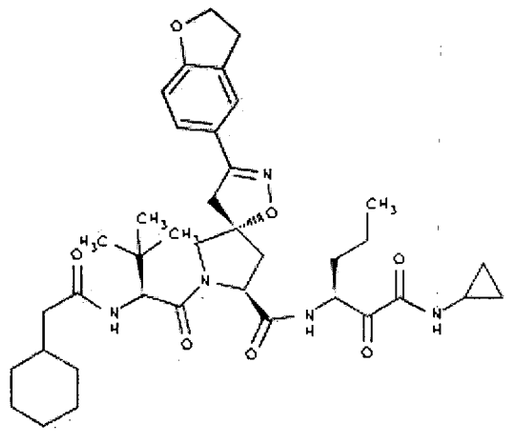
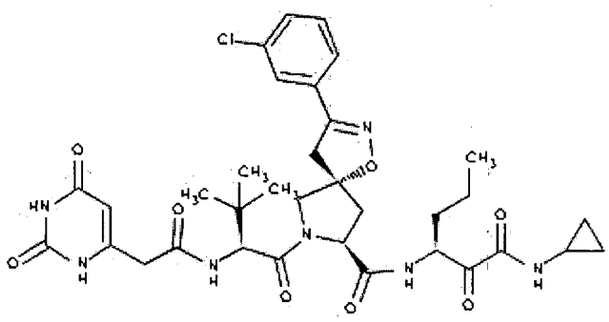
	542
	543

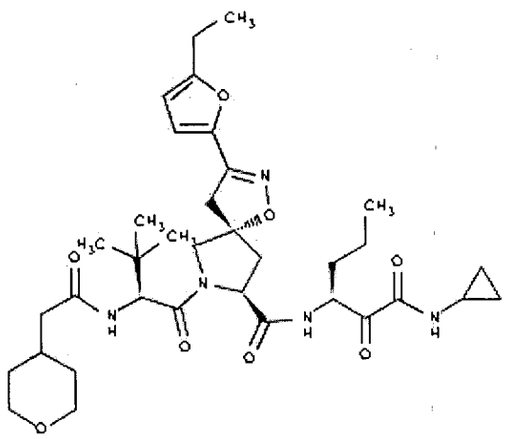
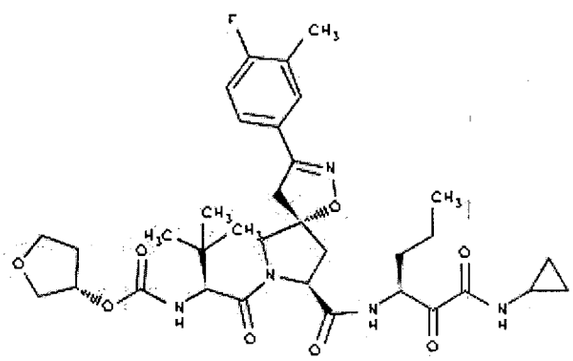
	544
	545

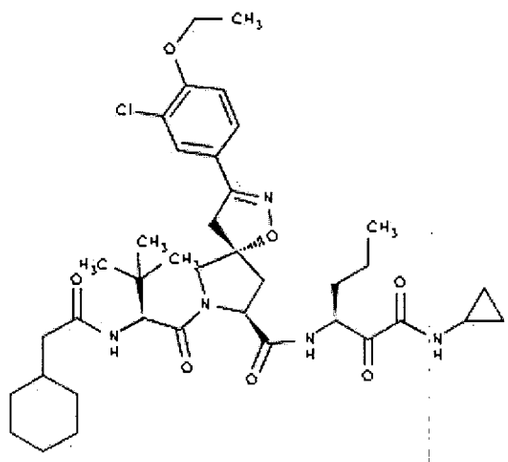
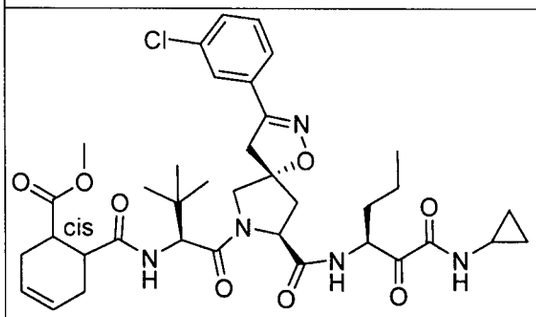
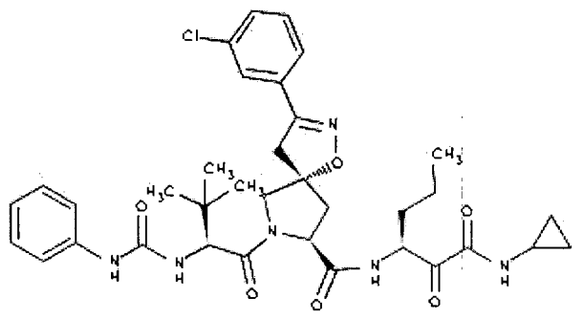
	546
	547

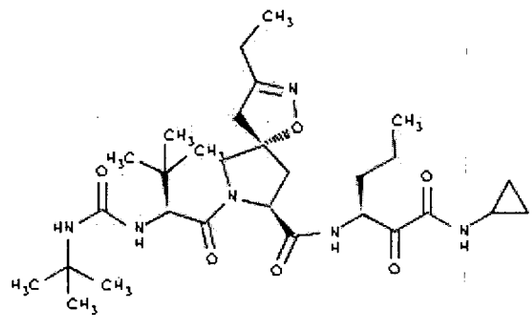
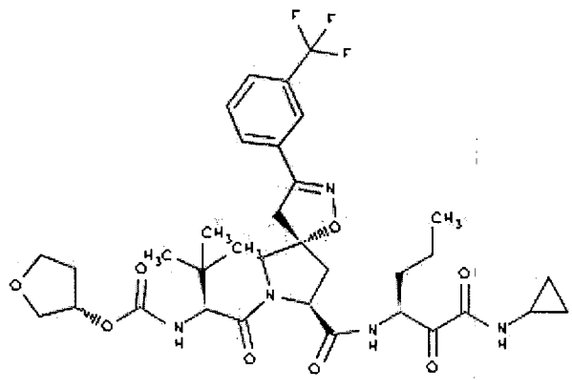
	548
	549

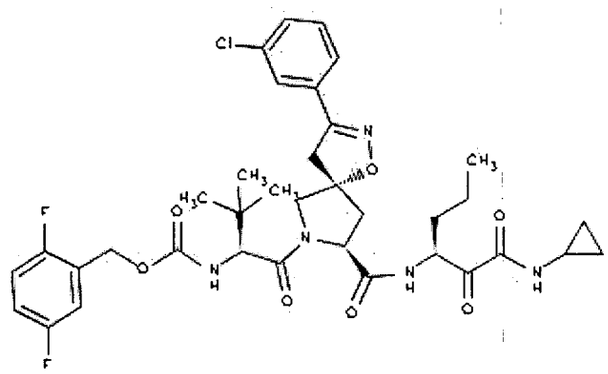
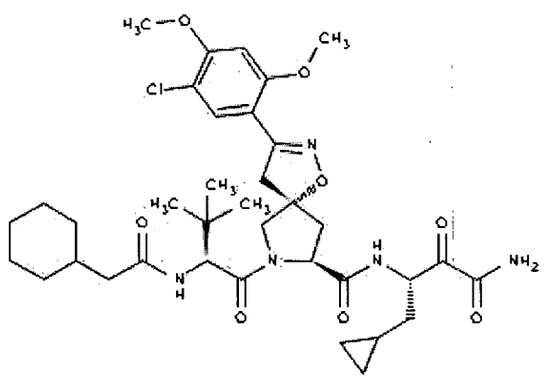
	550
	551

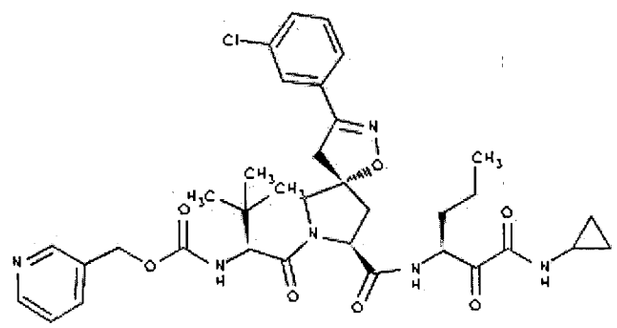
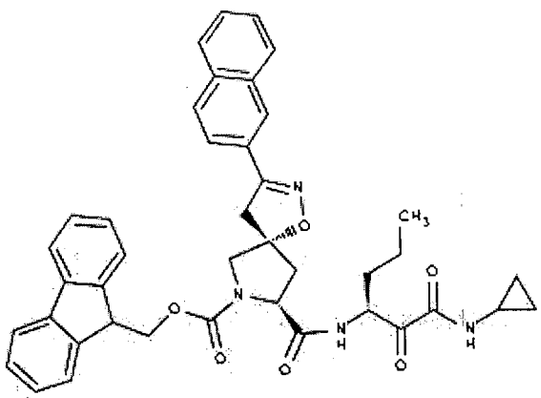
	552
	553

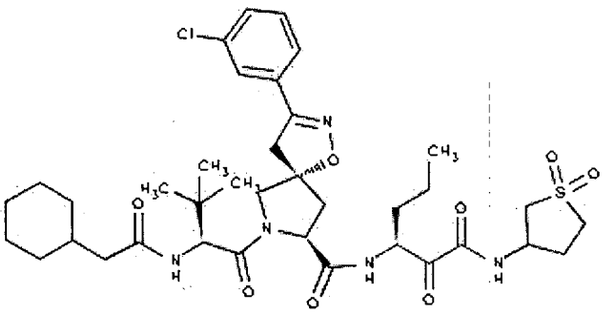
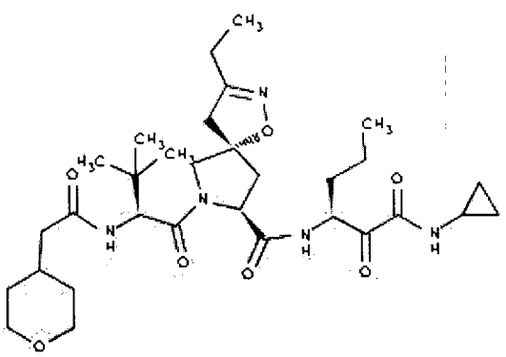
	554
	555

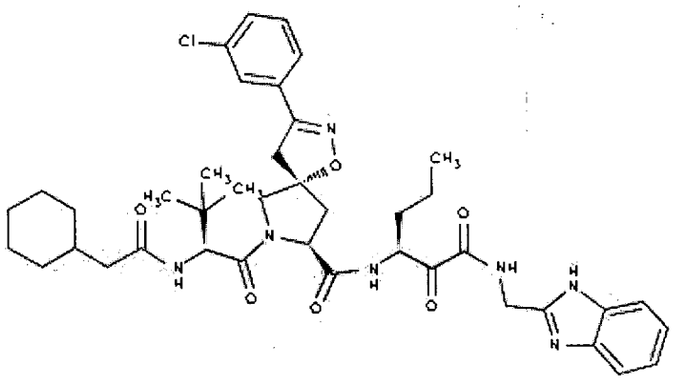
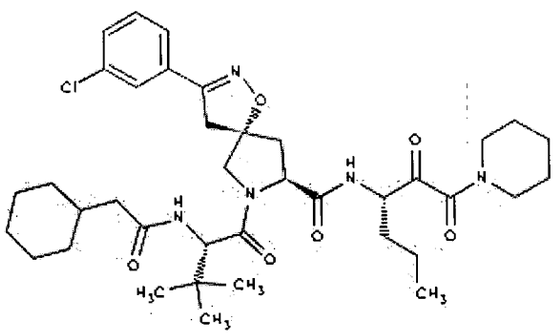
	556
	557
	558

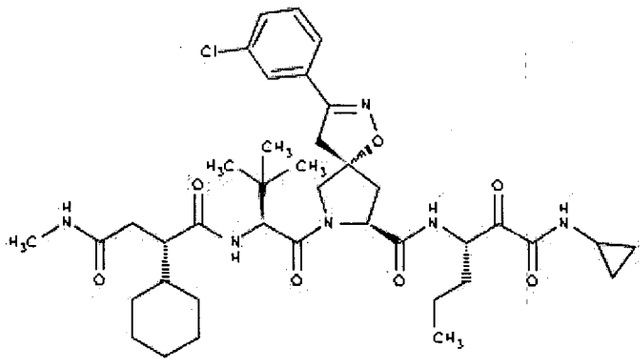
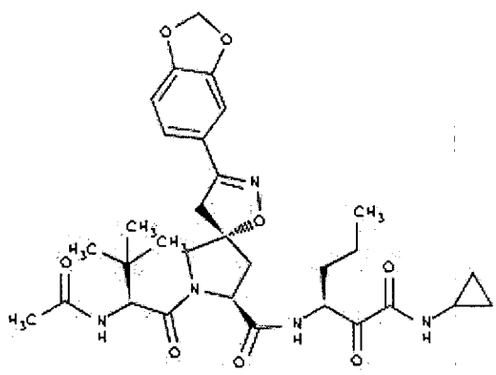
	559
	560

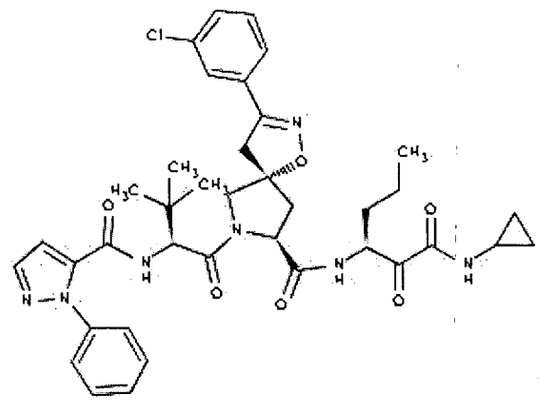
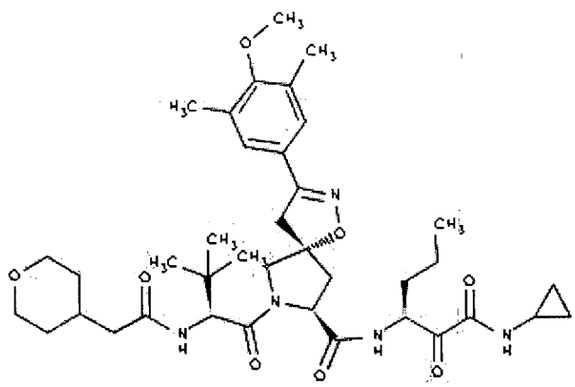
	561
	562

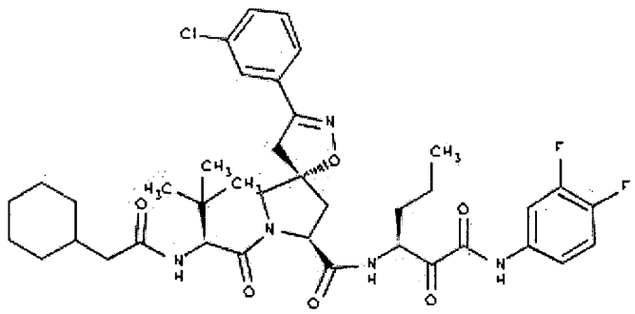
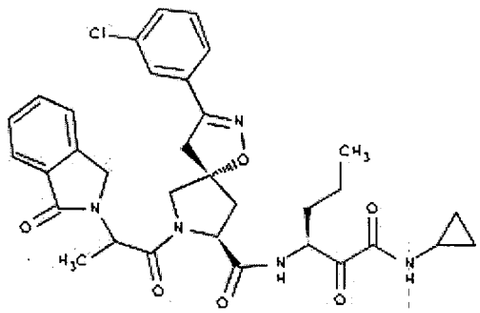
	563
	564

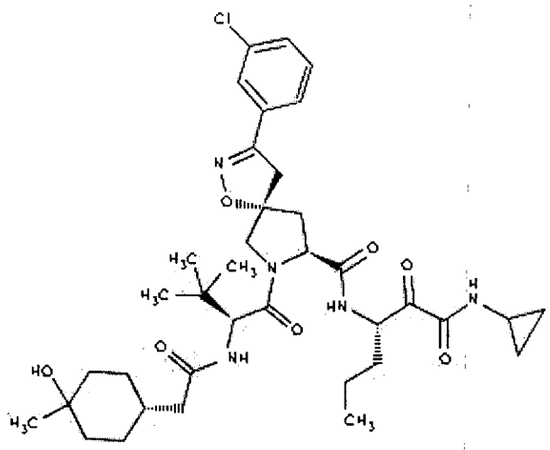
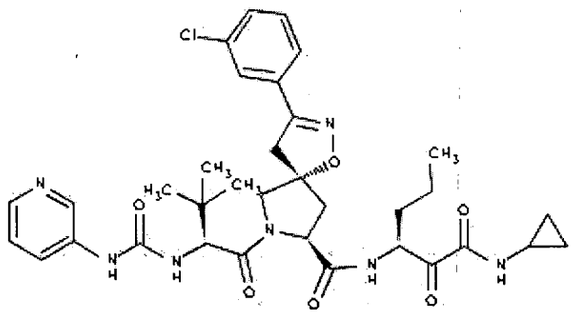
	565
	566

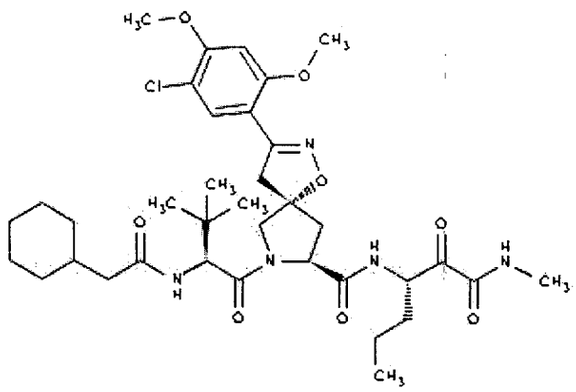
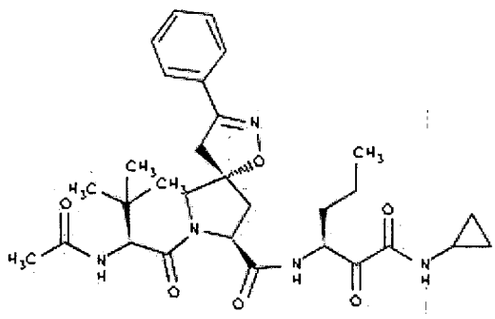
	567
	568

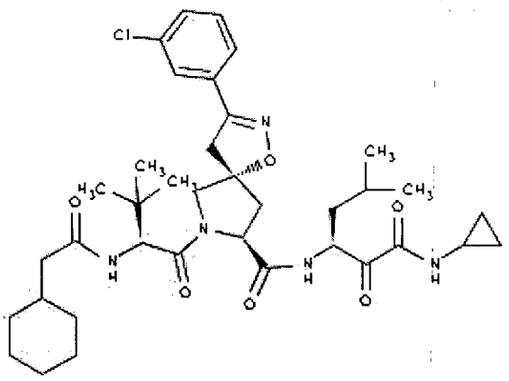
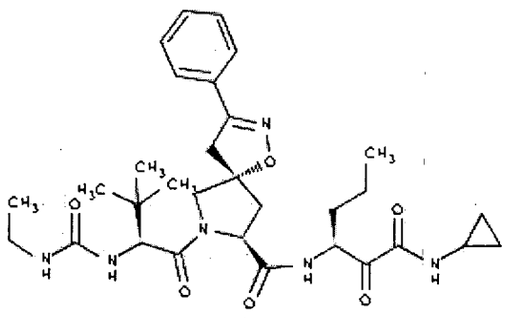
	569
	570

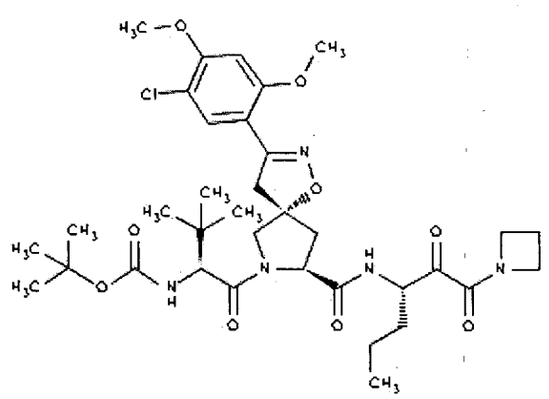
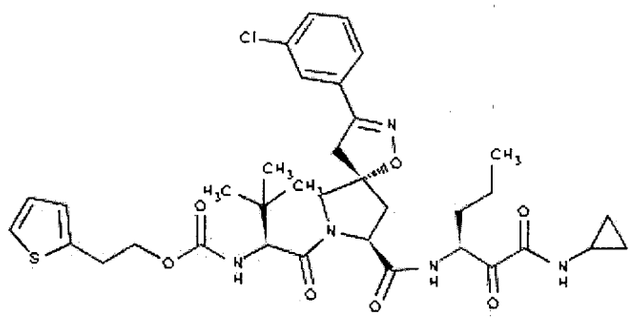
	571
	572

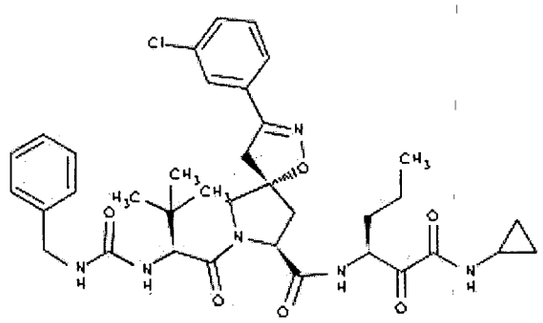
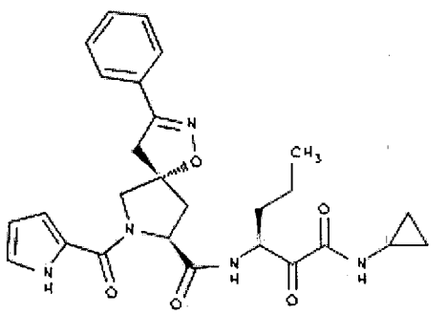
	573
	574

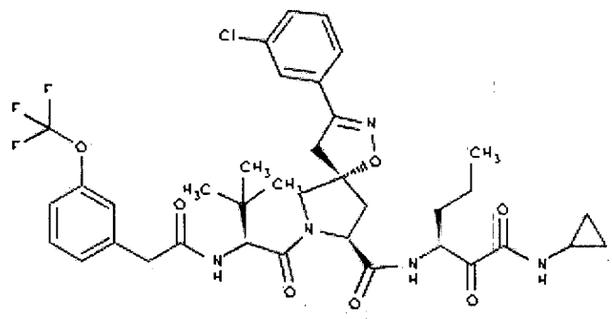
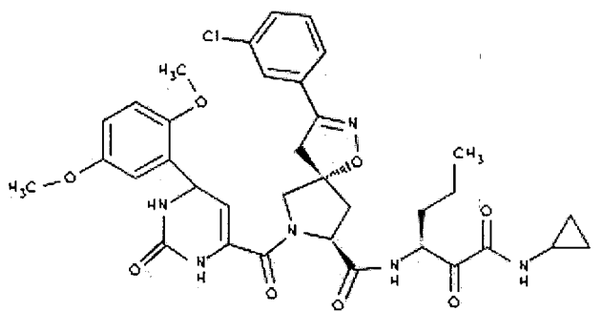
	575
	576

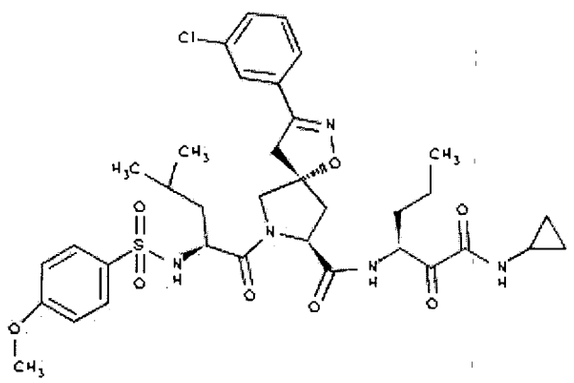
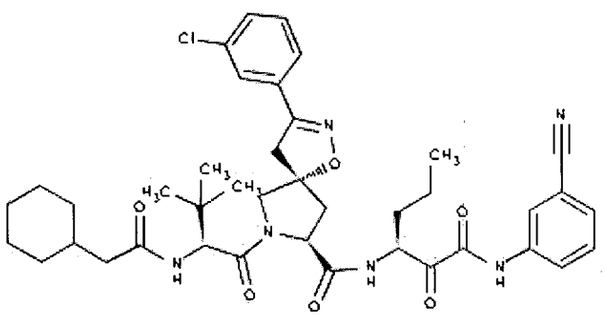
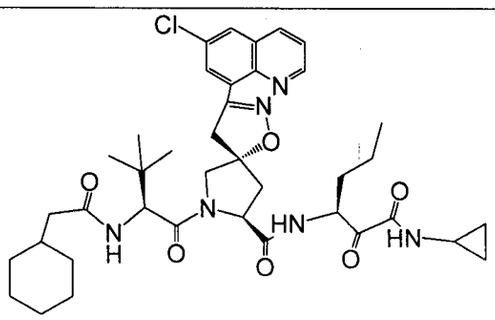
	577
	578

	579
	580

	581
	582

	583
	584

	585
	586

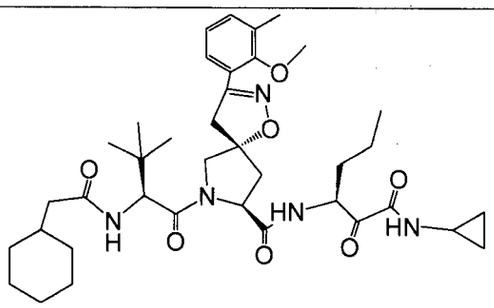
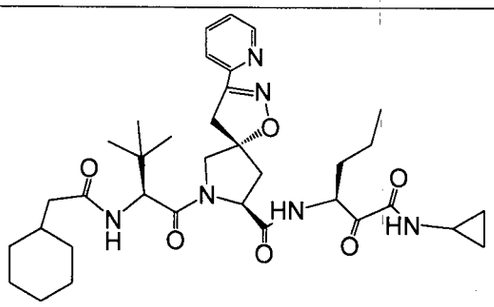
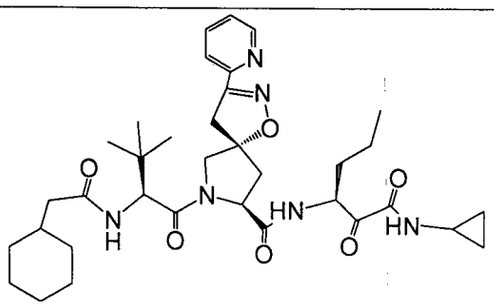
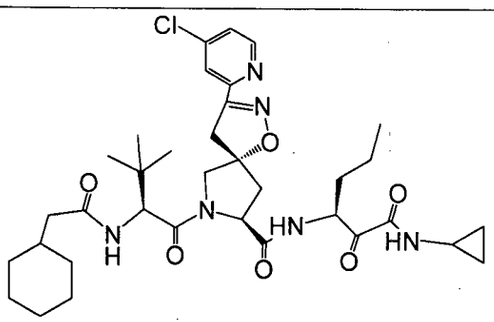
	587
	588
	589

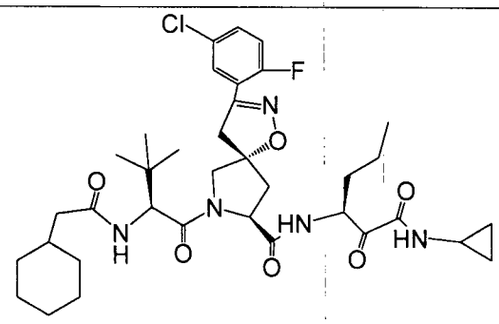
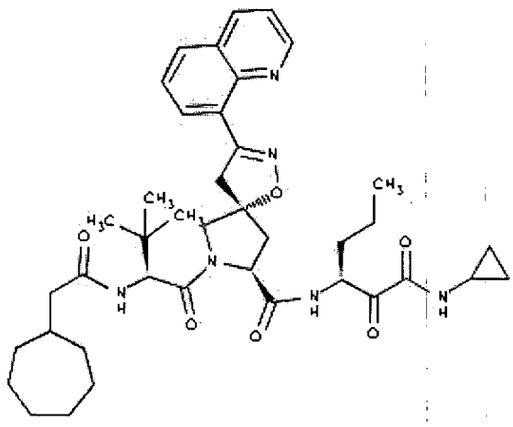
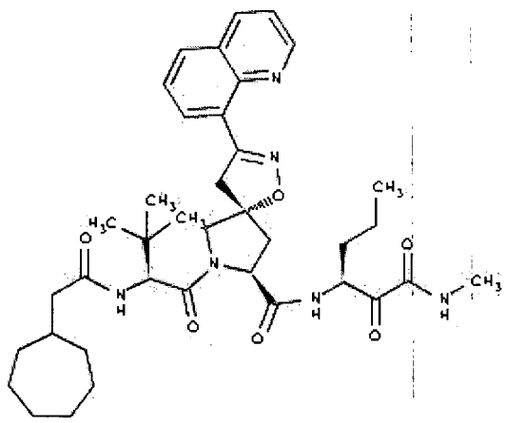
PATENTE DE INVENCION

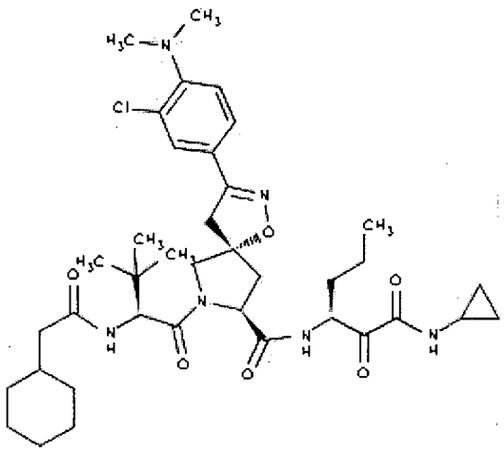
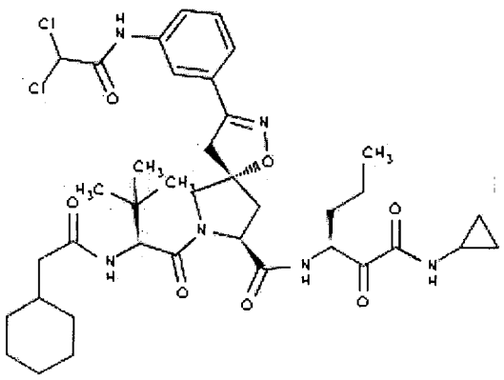
09-104558

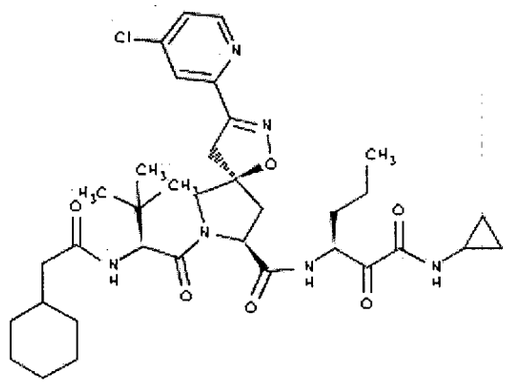
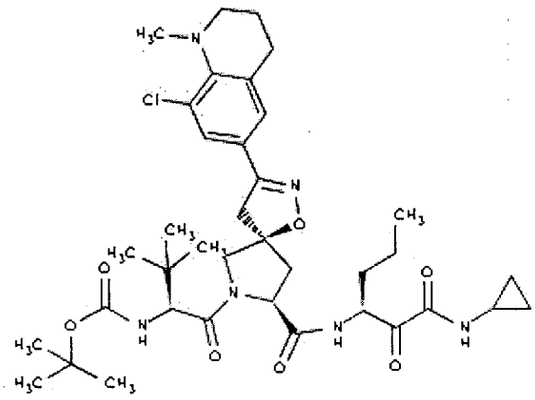
T 3/5

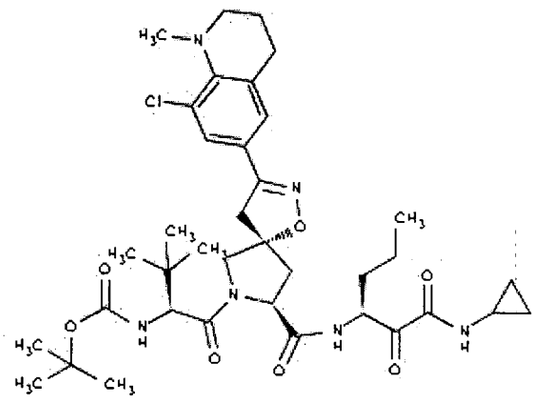
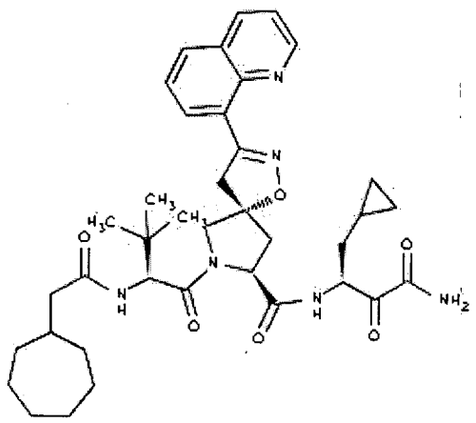
OK
DGT
Organización y
Digitalización CSA Ltda.

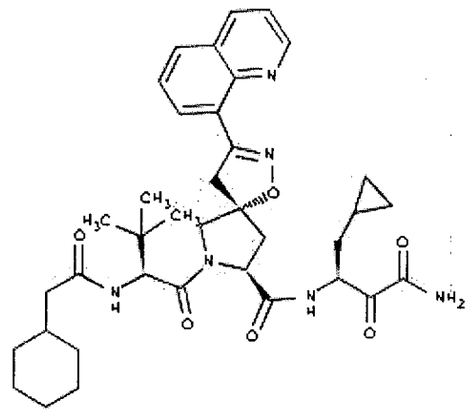
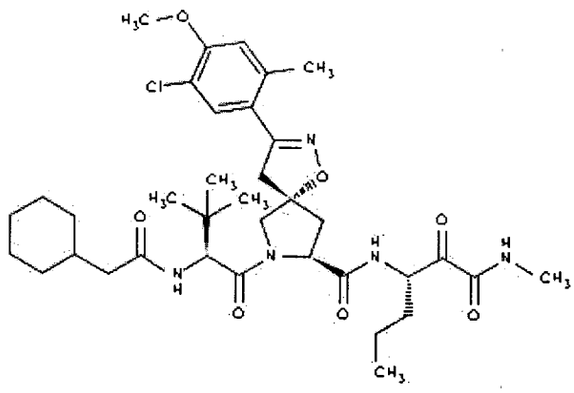
	590
	591
	592
	593

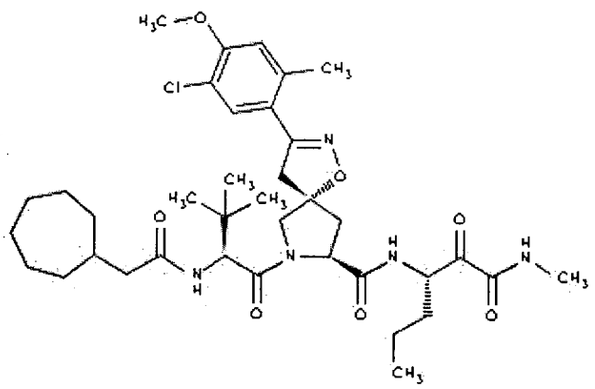
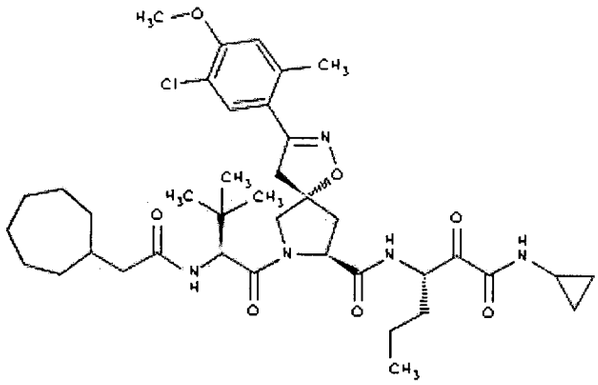
	594
	595
	596

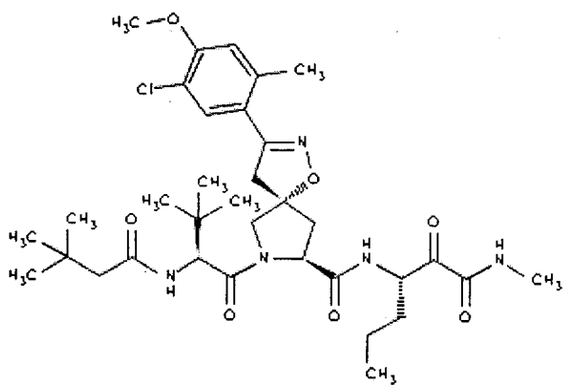
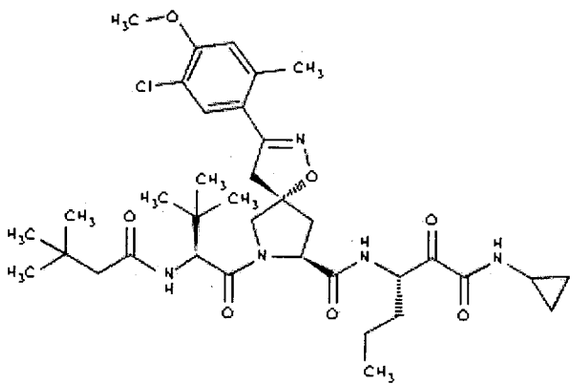
	597
	598

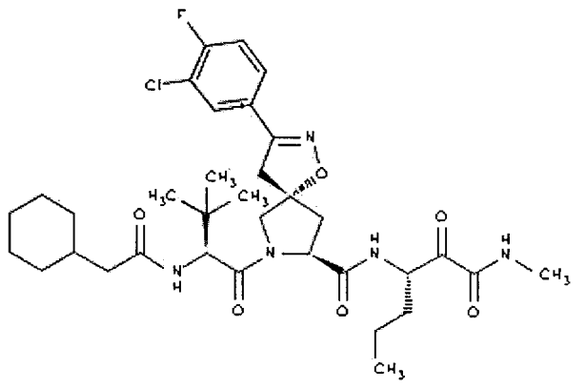
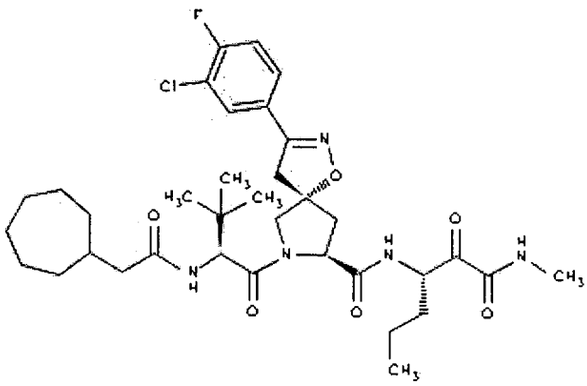
	599
	600

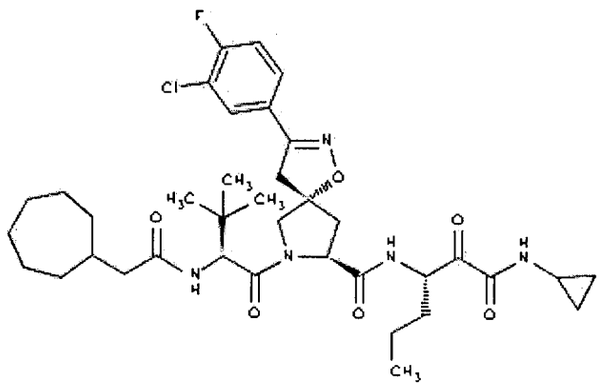
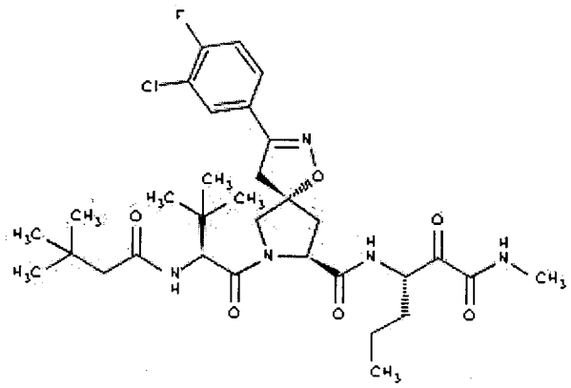
	601
	602

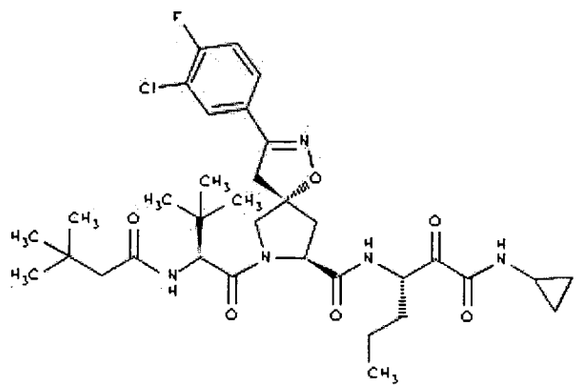
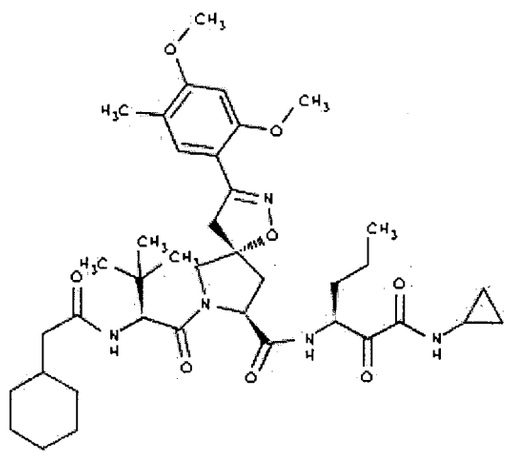
	603
	604

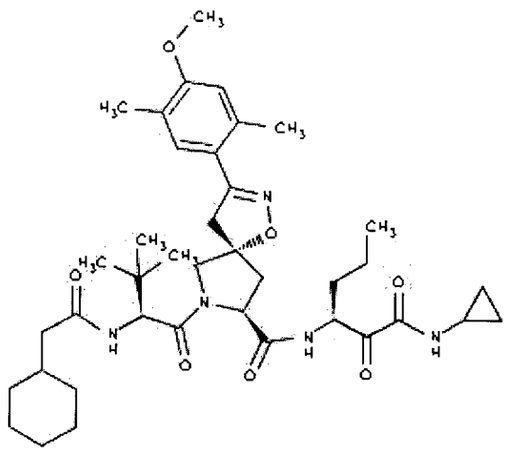
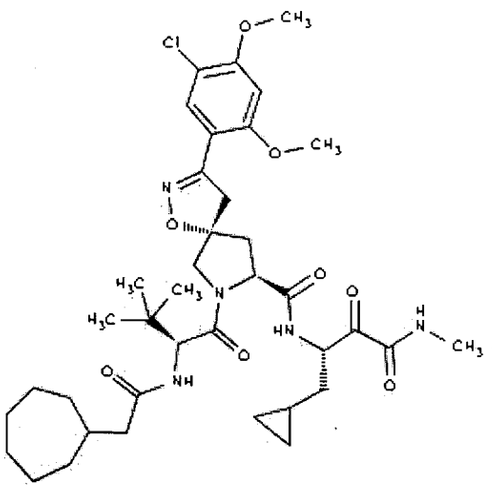
	605
	606

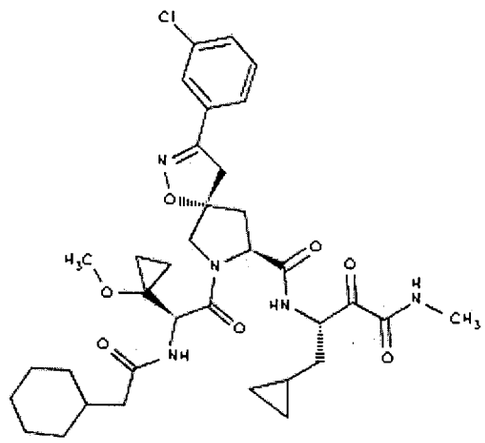
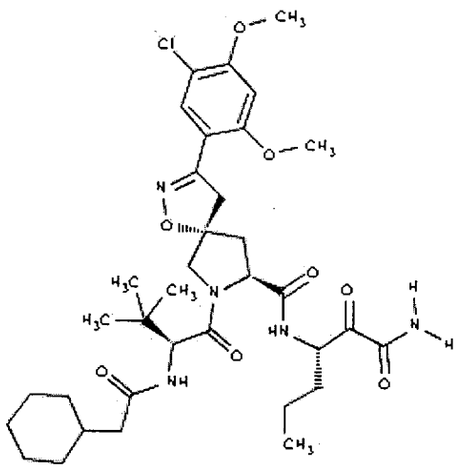
	607
	608

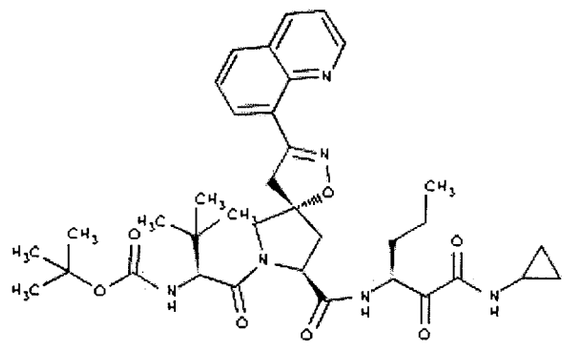
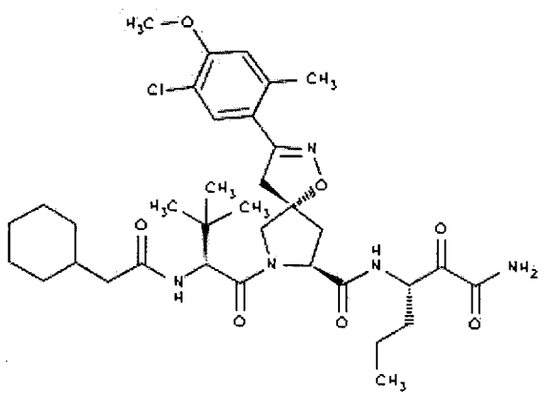
	609
	610

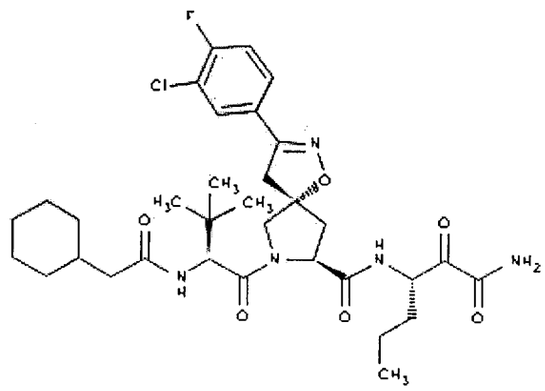
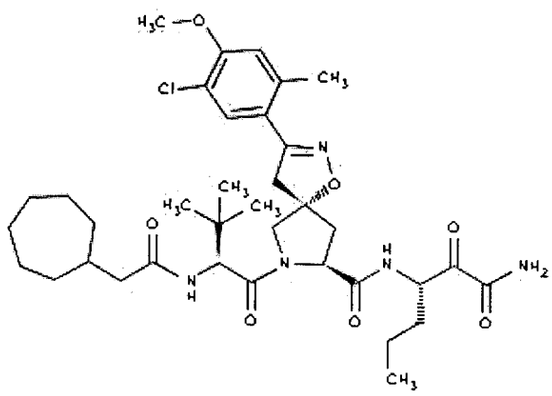
	611
	612

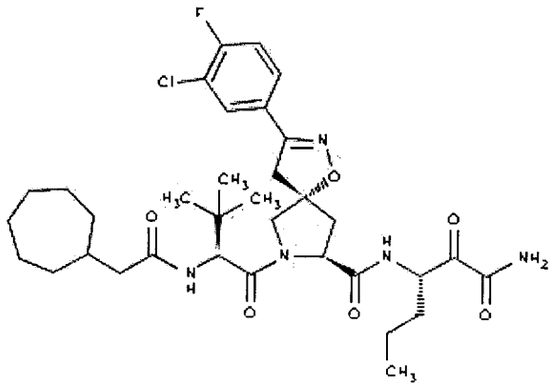
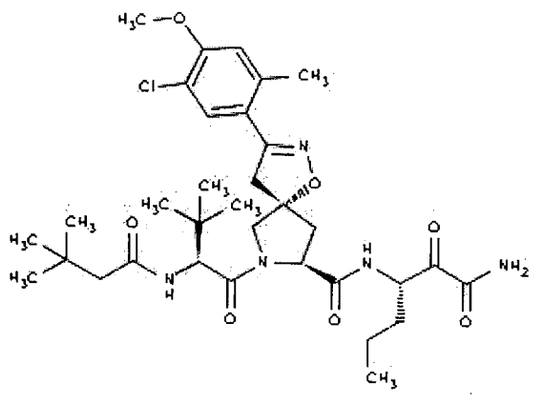
	613
	614

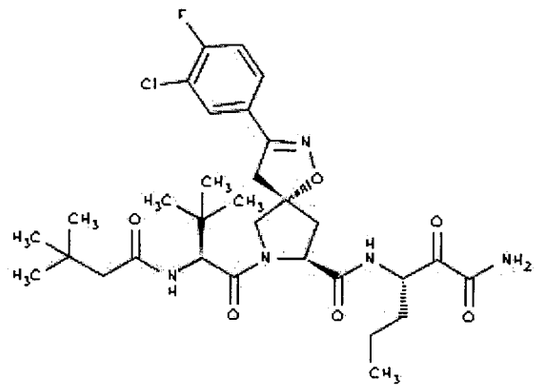
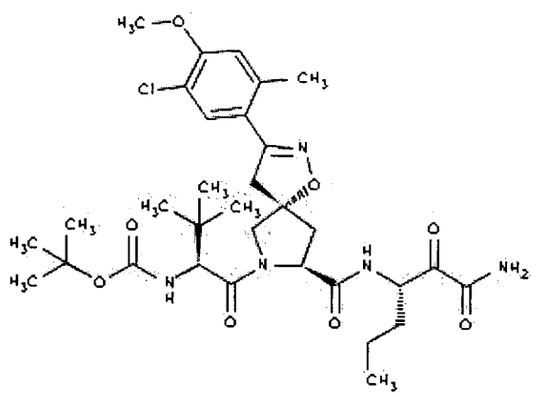
	615
	616

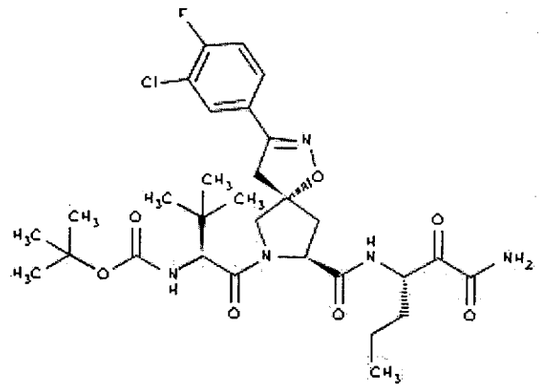
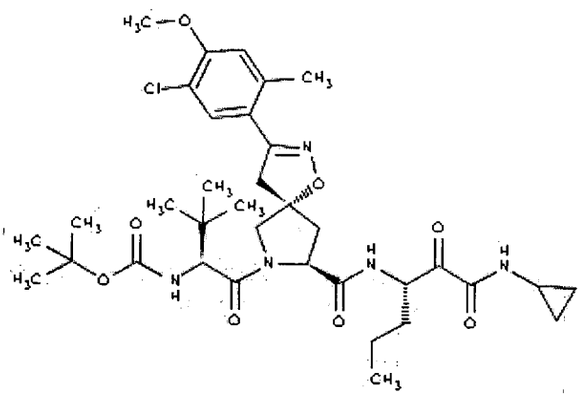
	617
	618

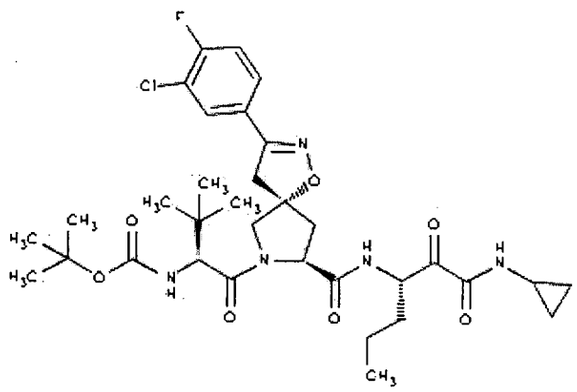
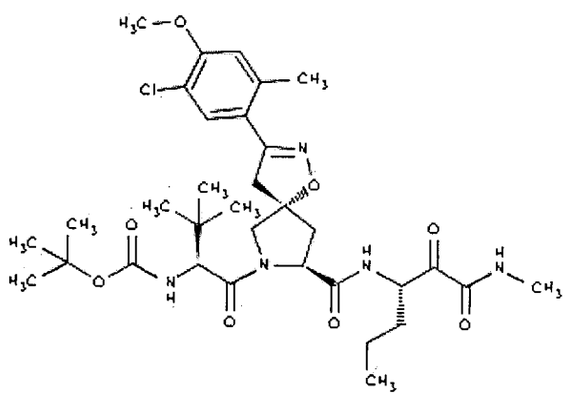
	619
	620

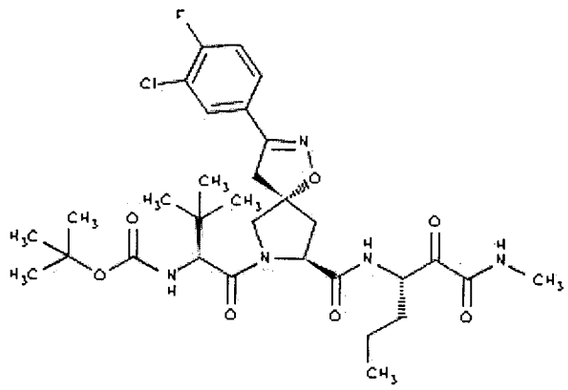
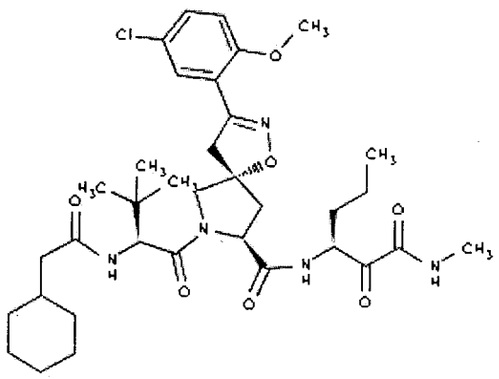
	621
	622

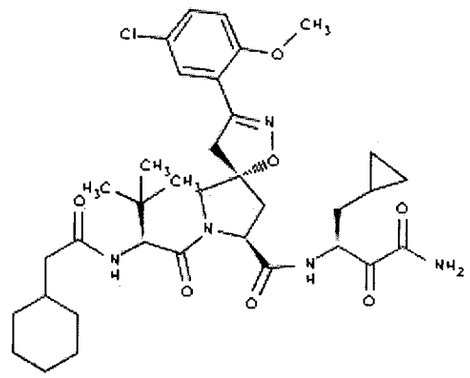
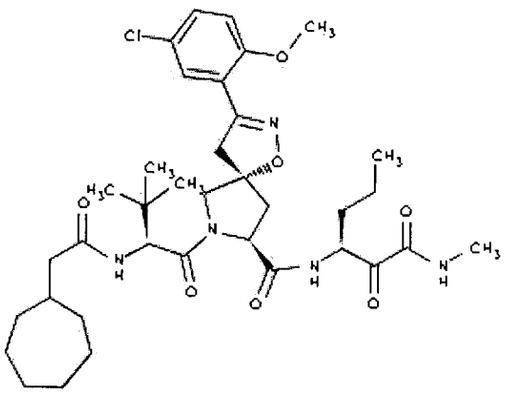
	623
	624

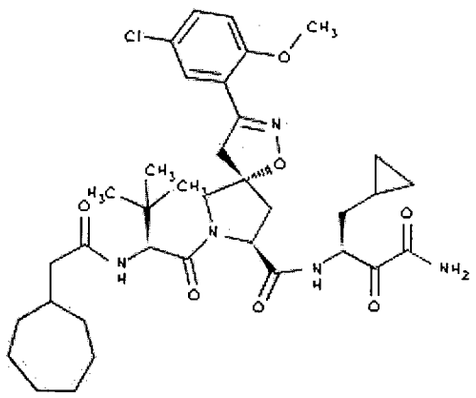
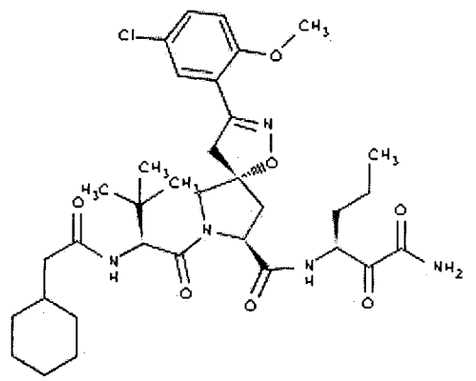
	625
	626

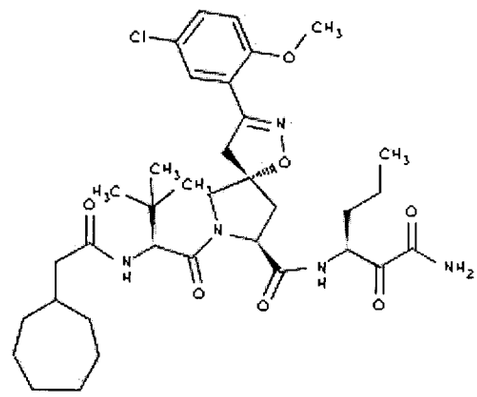
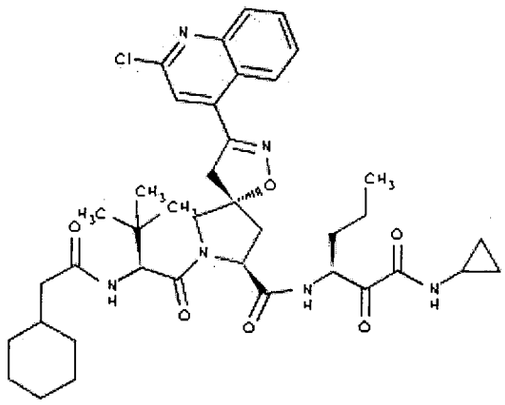
	627
	628

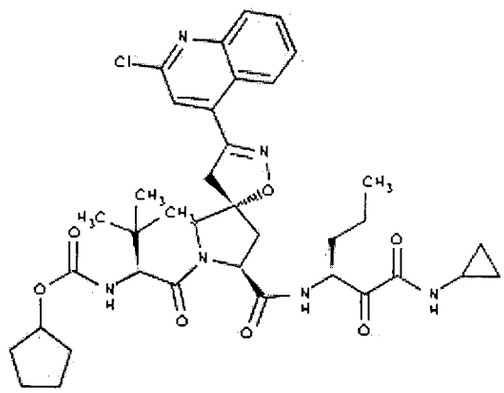
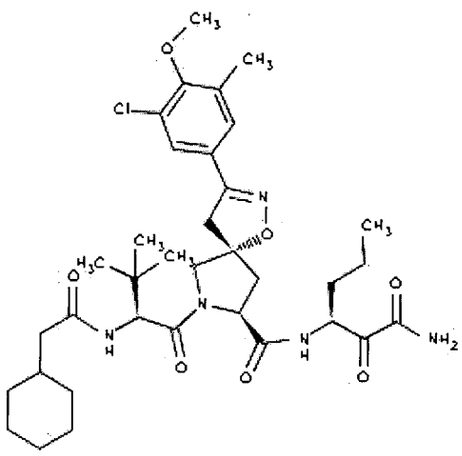
	629
	630

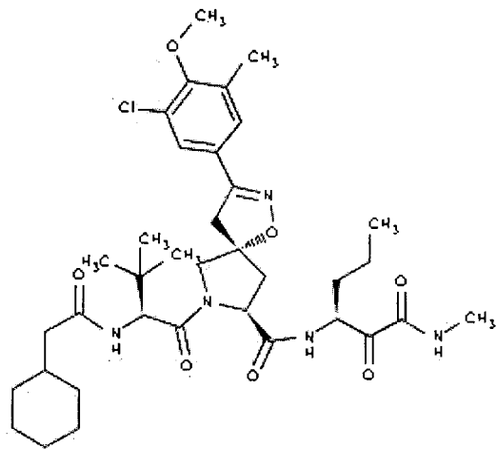
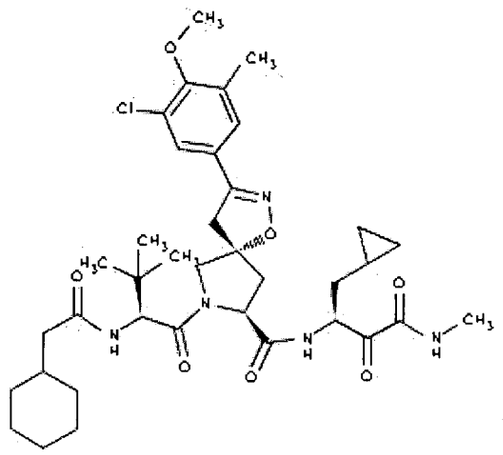
	631
	632

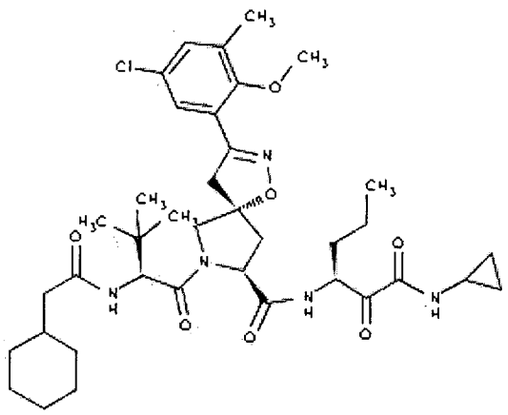
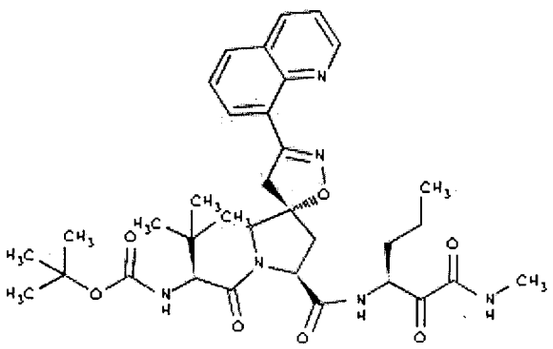
	633
	634

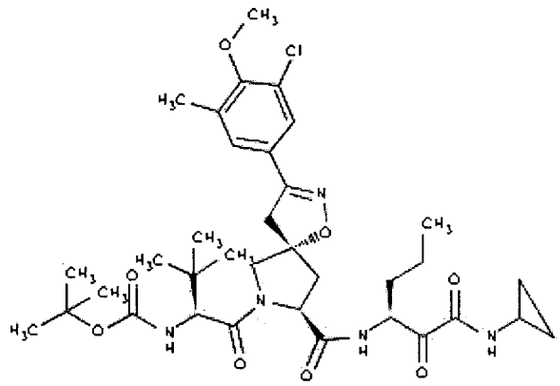
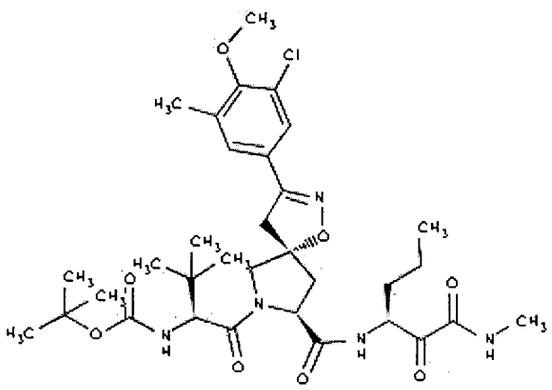
	635
	636

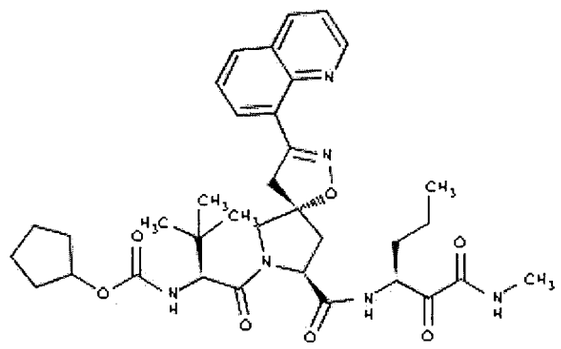
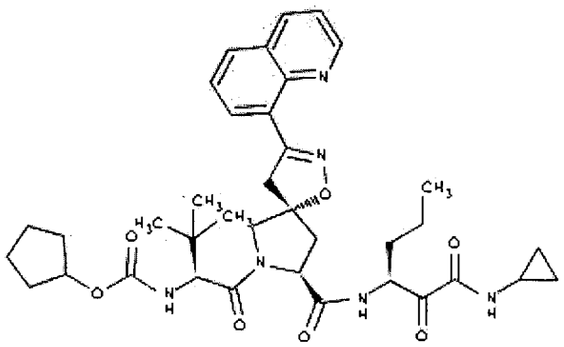
	637
	638

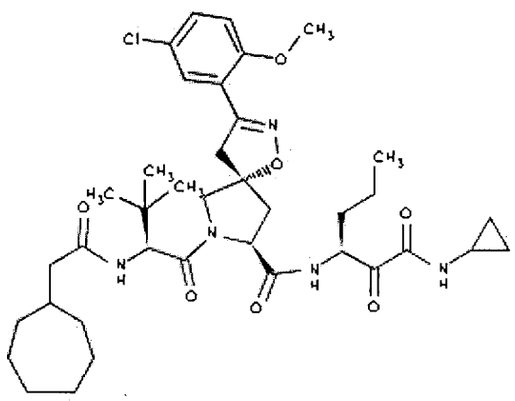
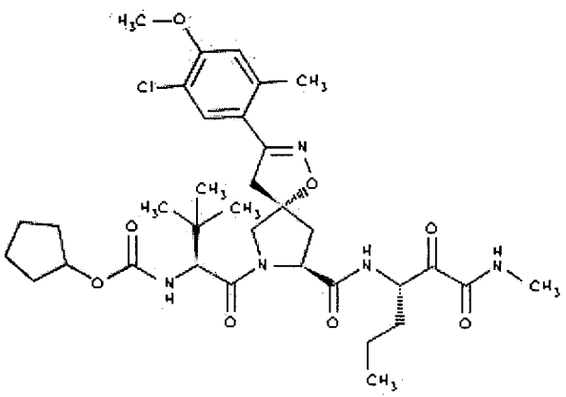
	639
	640

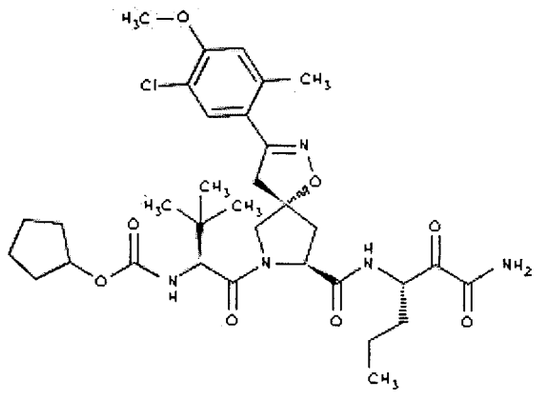
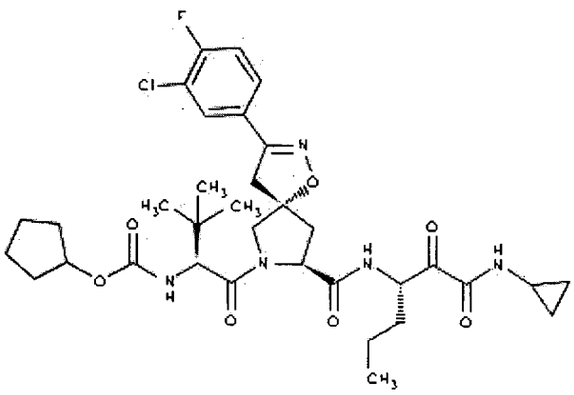
	641
	642

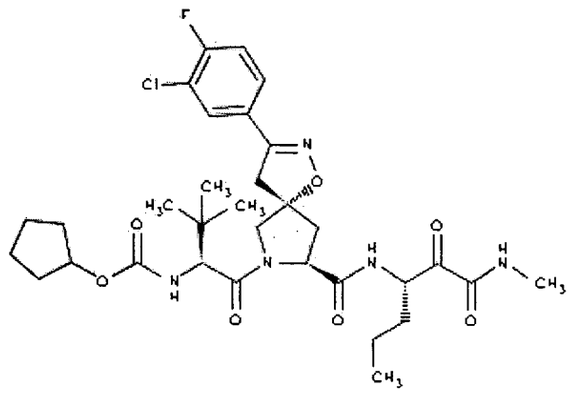
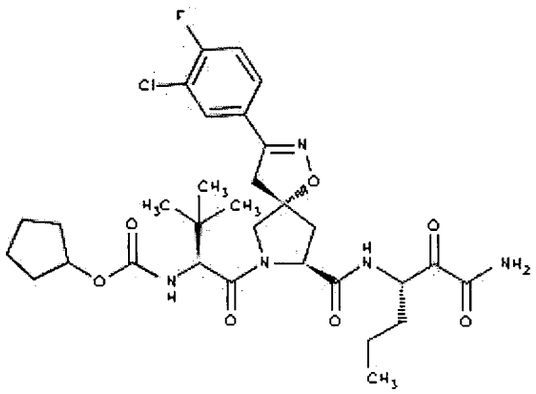
	643
	644

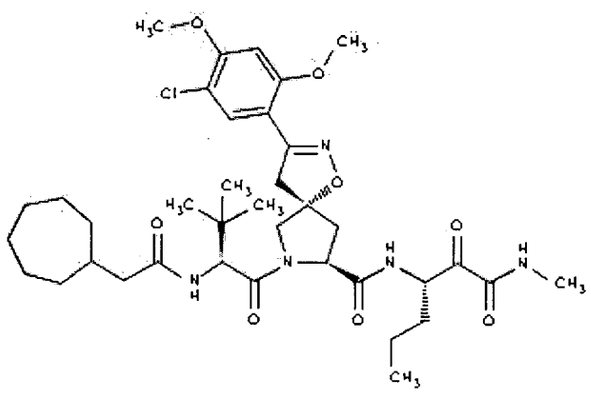
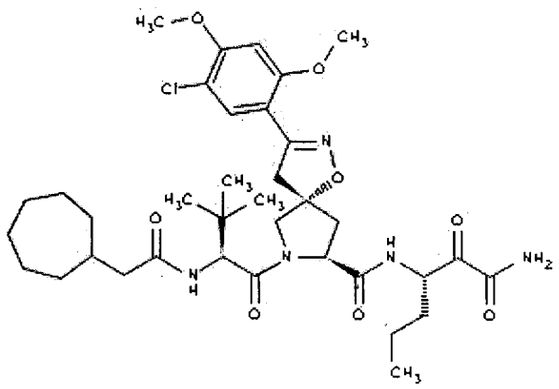
	645
	646

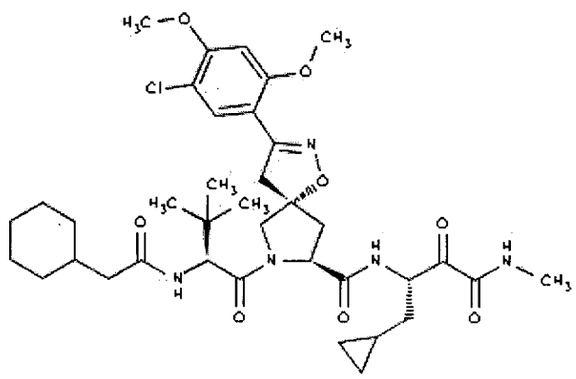
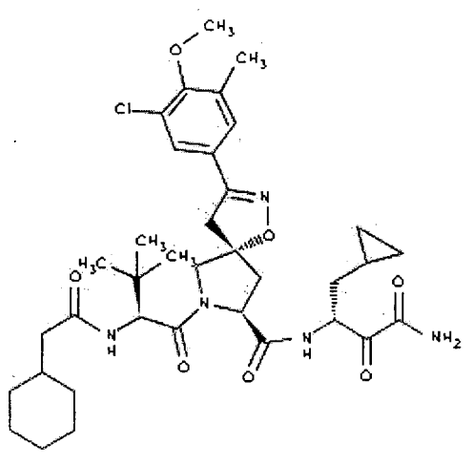
	647
	648

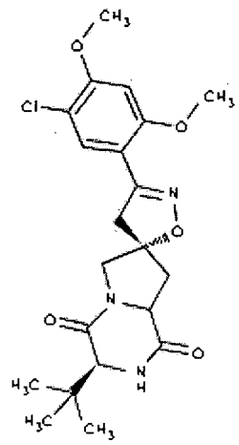
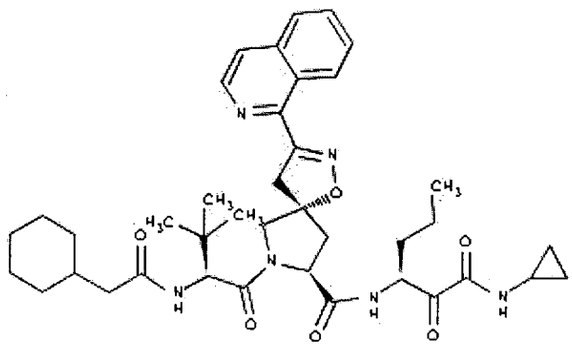
	649
	650

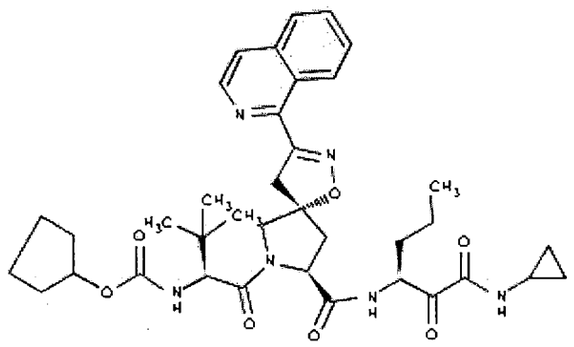
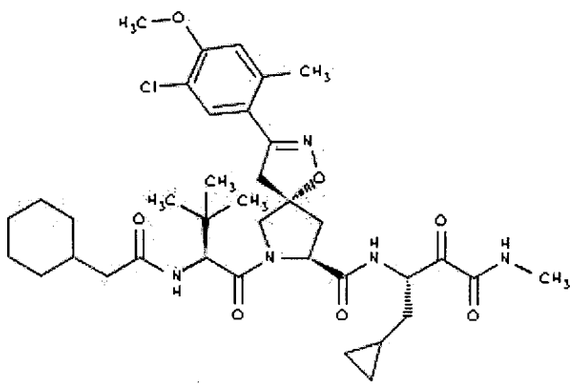
	651
	652

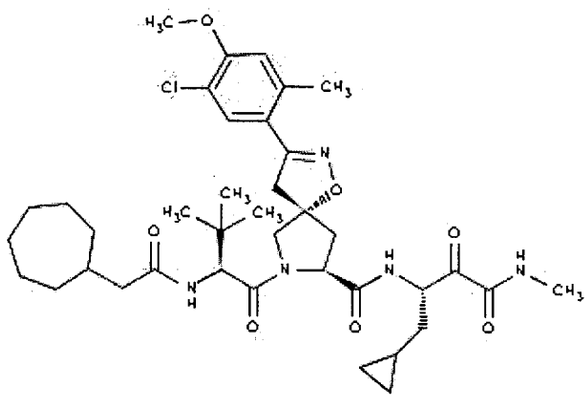
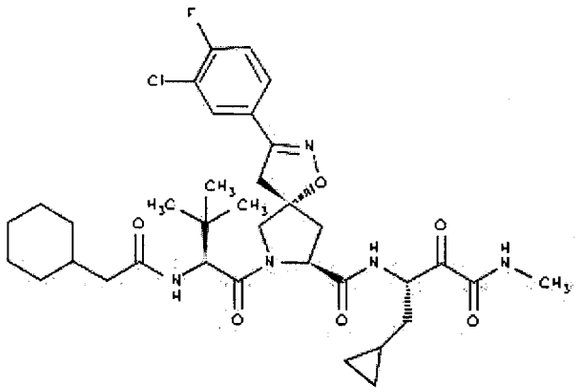
	653
	654

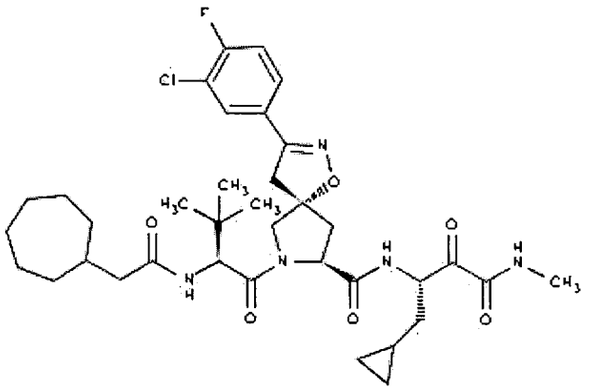
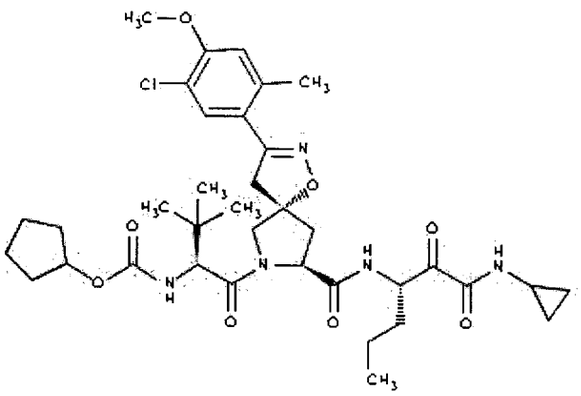
	655
	656

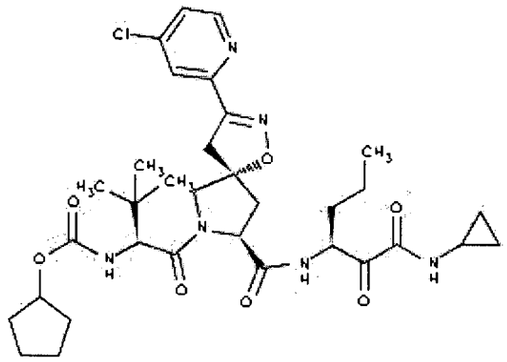
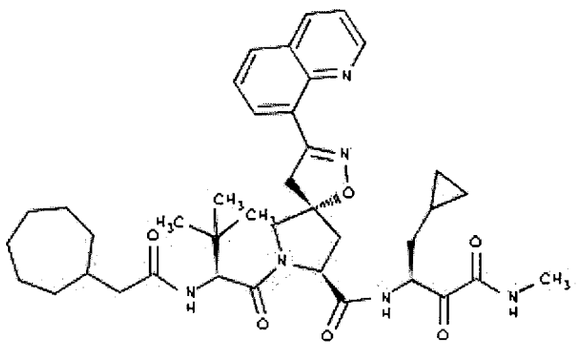
	657
	658

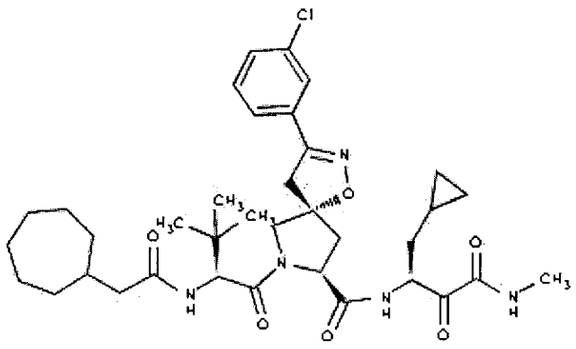
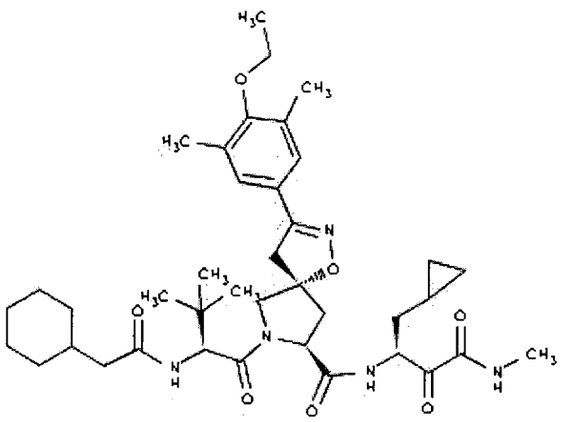
	659
	660

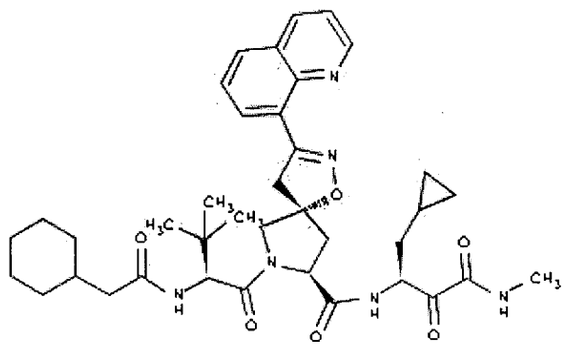
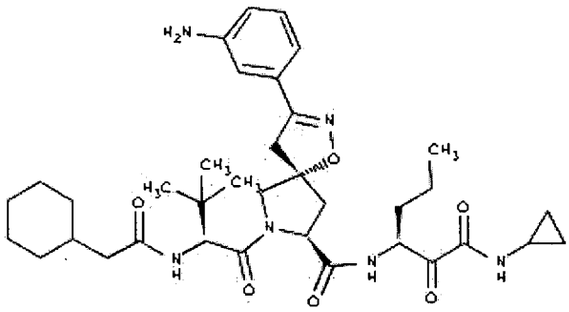
	661
	662

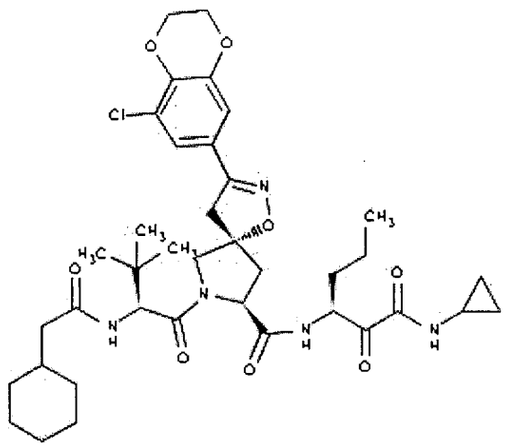
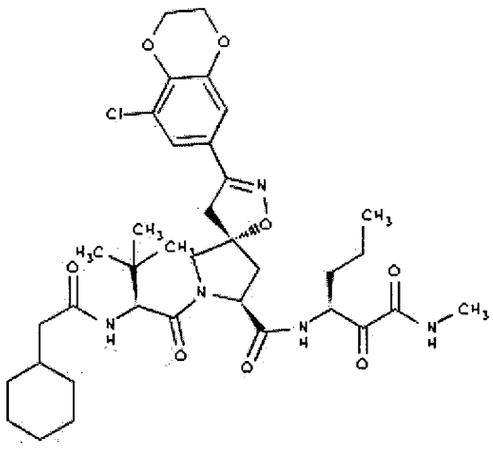
	663
	664

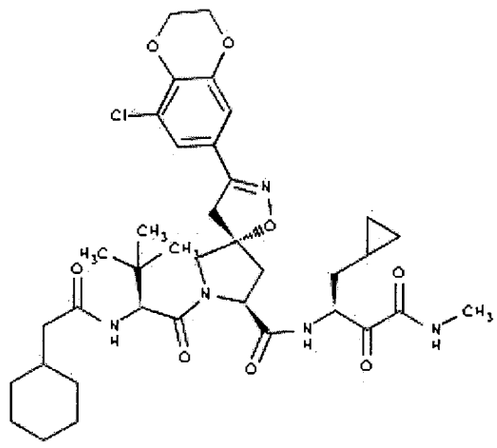
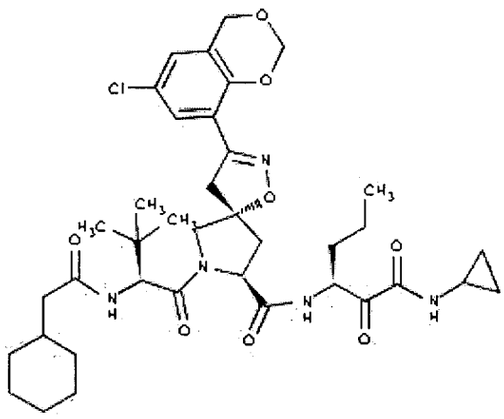
	665
	666

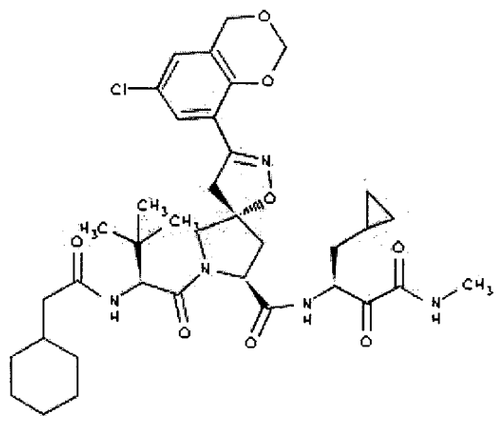
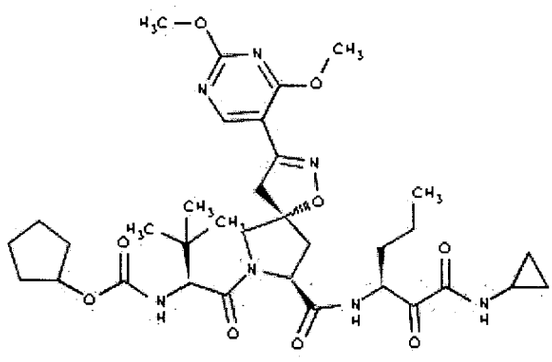
	667
	668

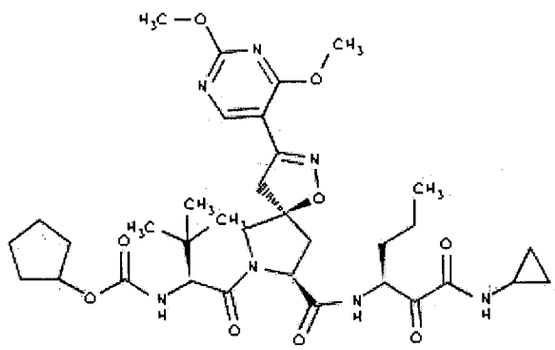
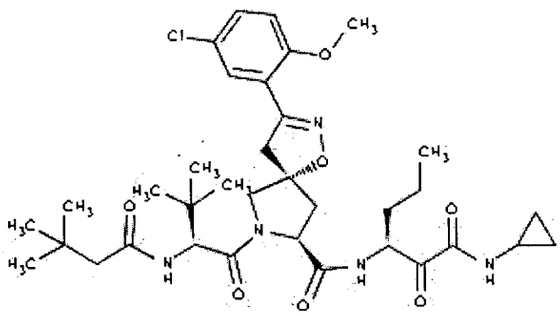
	669
	670

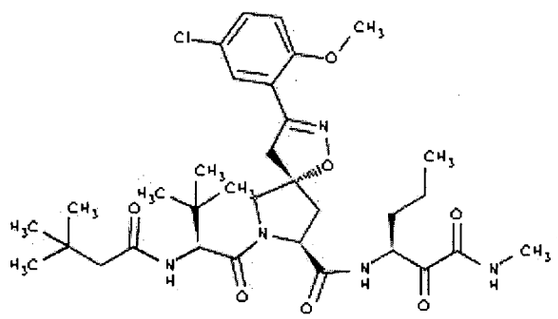
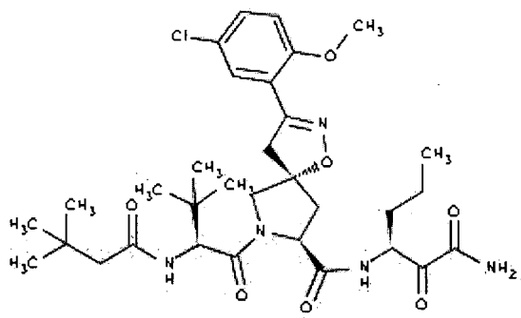
	671
	672

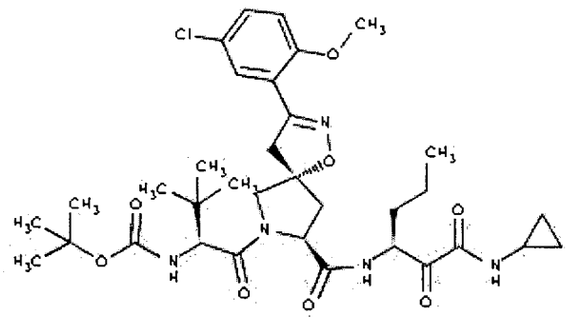
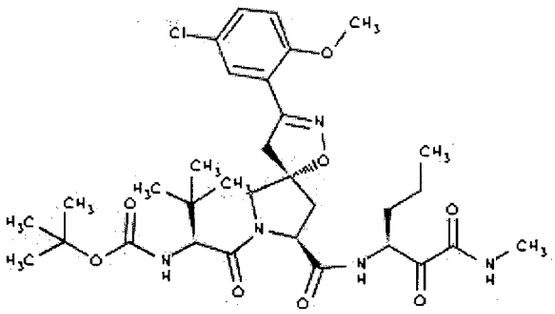
	673
	674

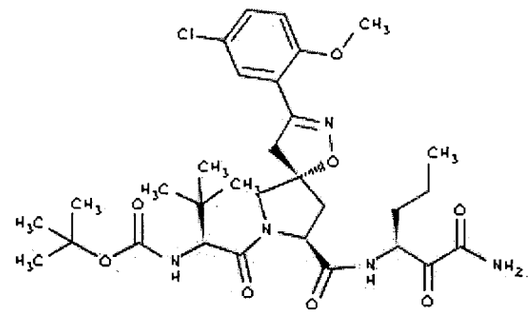
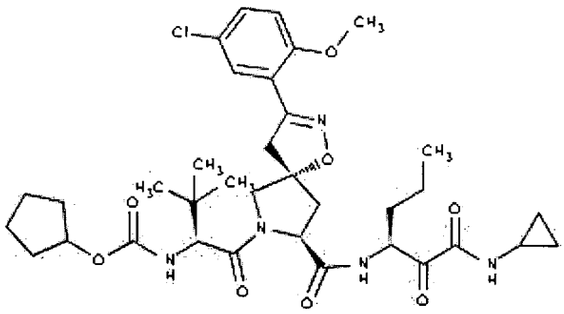
	675
	676

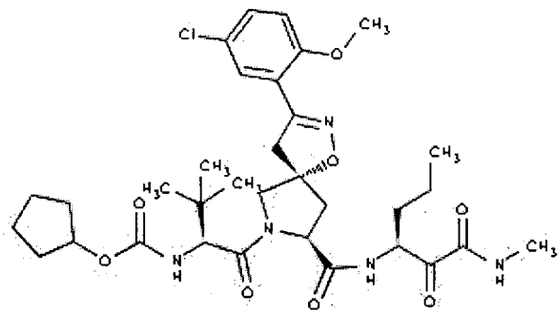
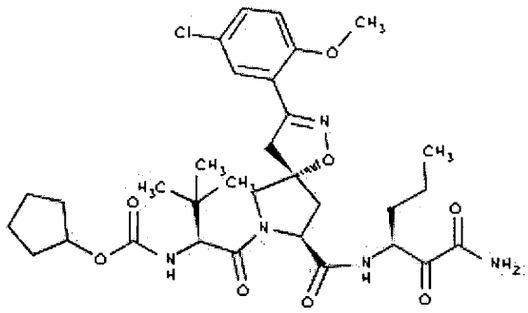
	677
	678

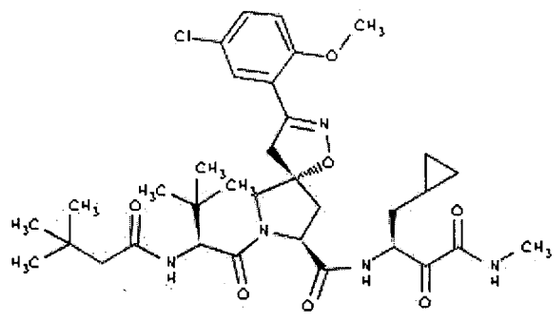
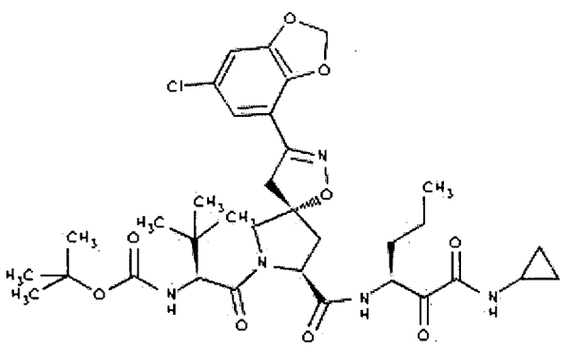
	679
	680

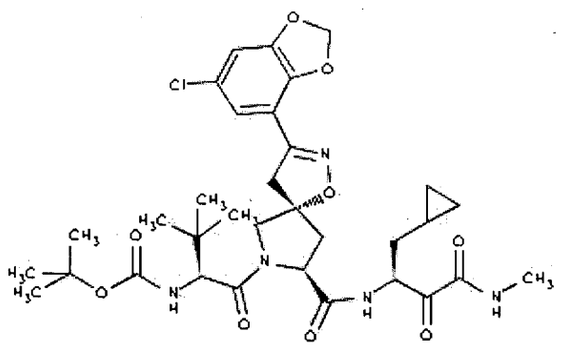
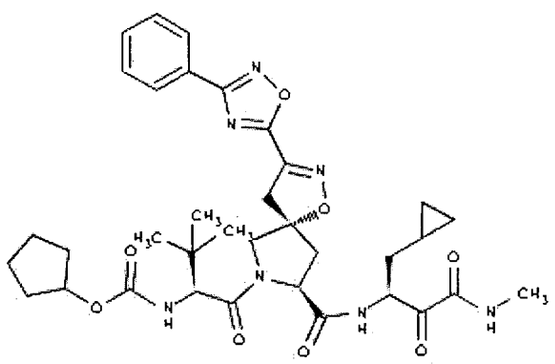
	681
	682

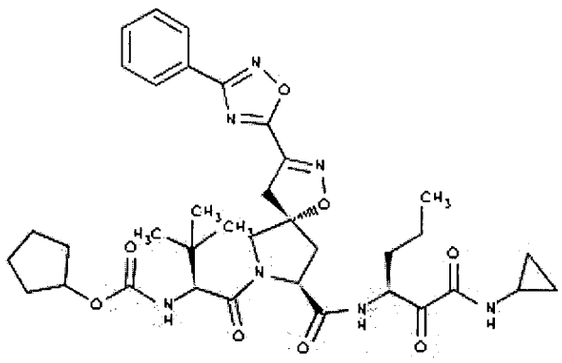
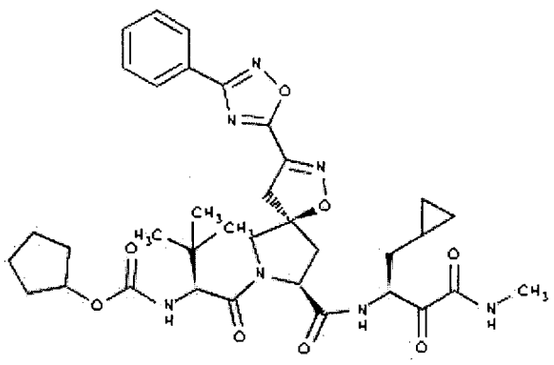
	683
	684

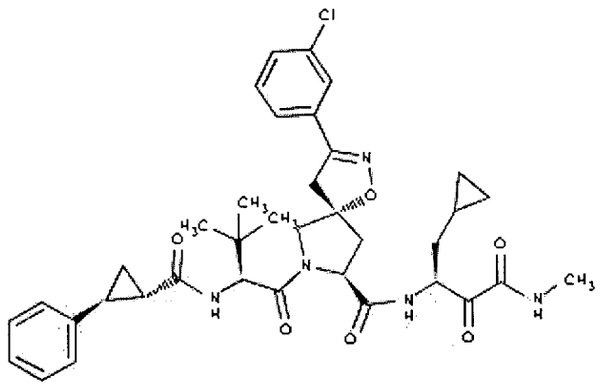
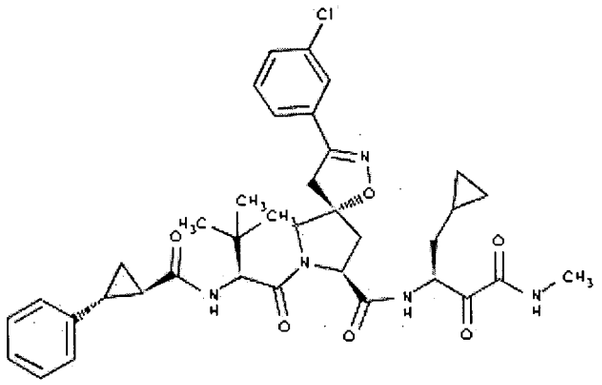
	685
	686

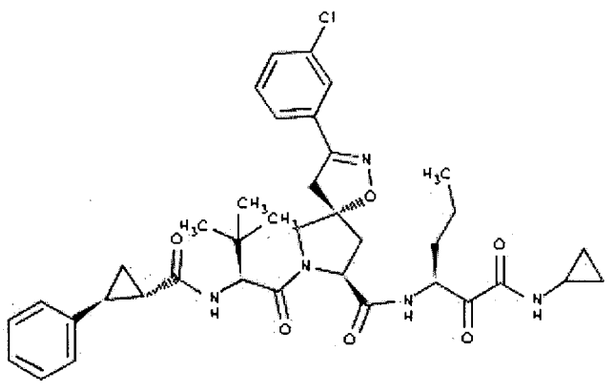
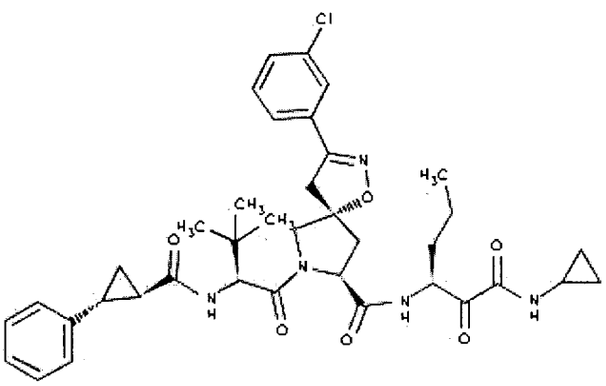
	687
	688

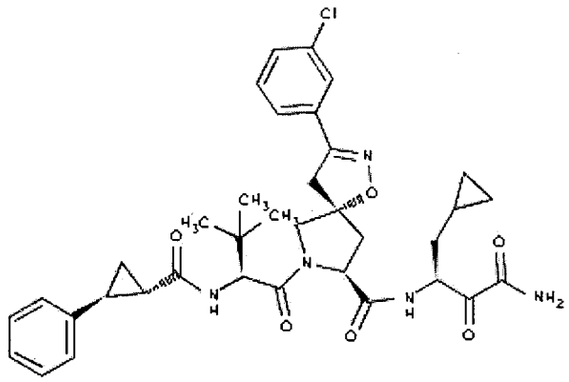
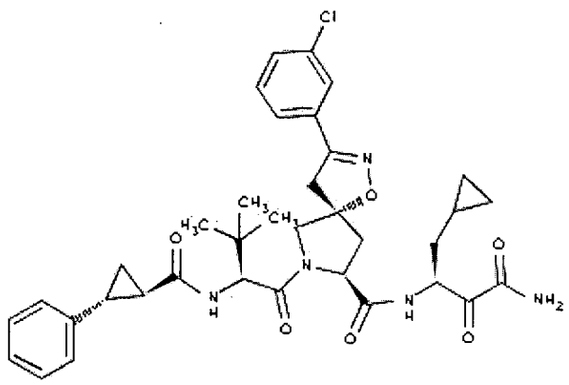
	689
	690

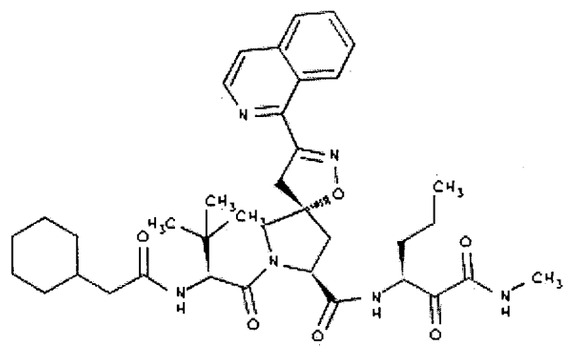
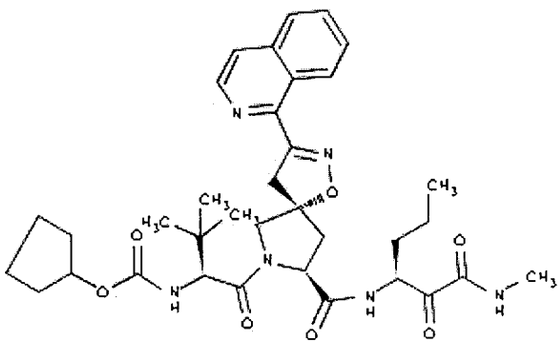
	691
	692

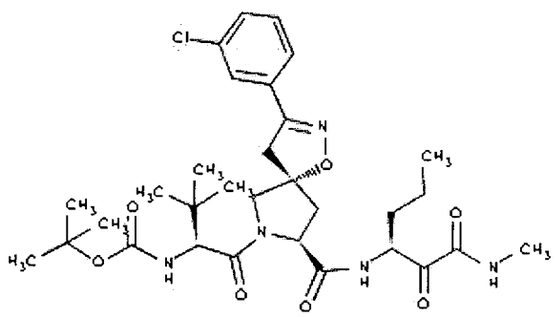
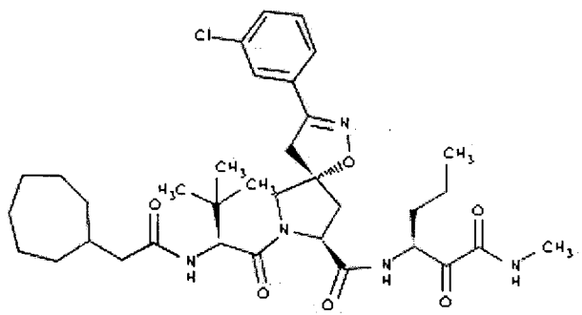
	693
	694

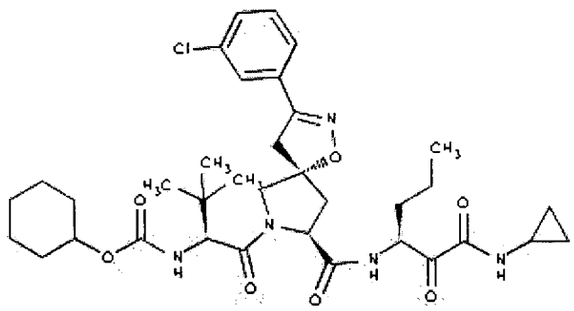
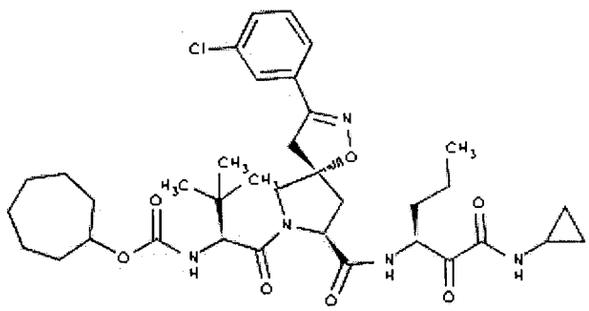
	695
	696

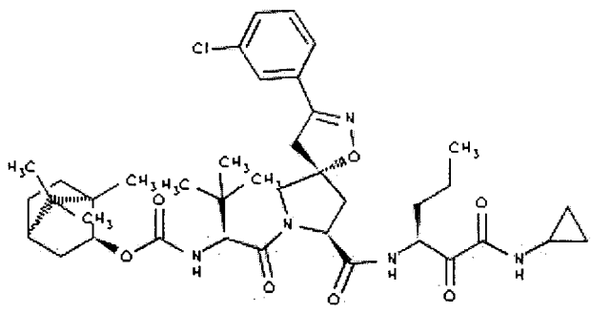
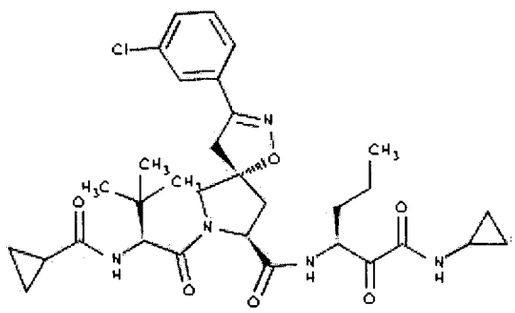
	697
	698

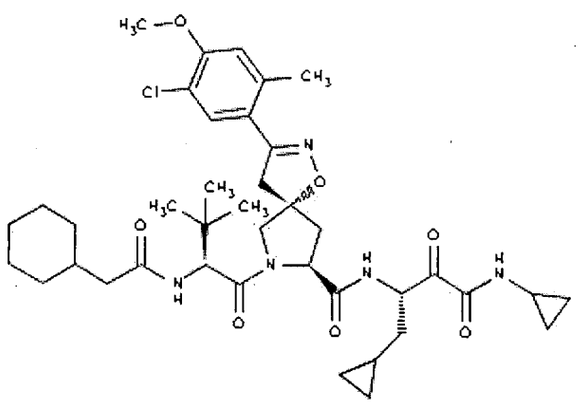
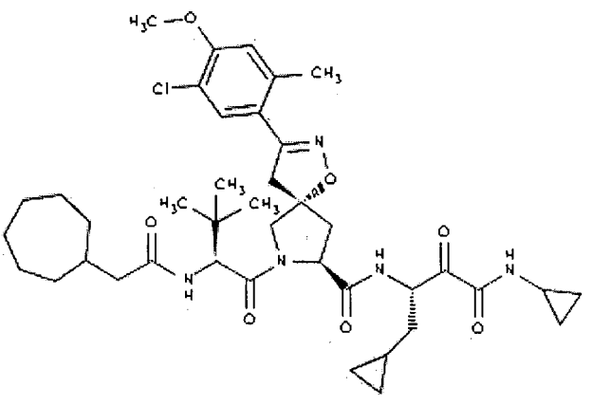
	699
	700

	701
	702

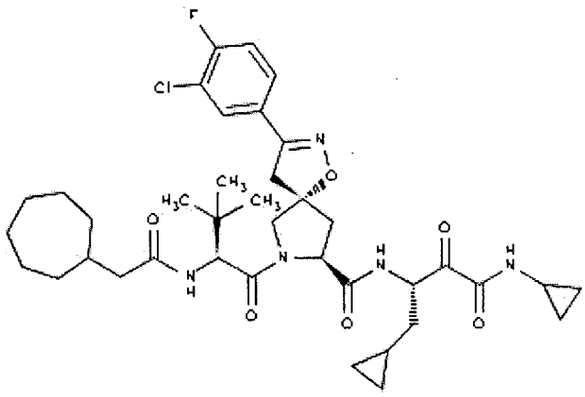
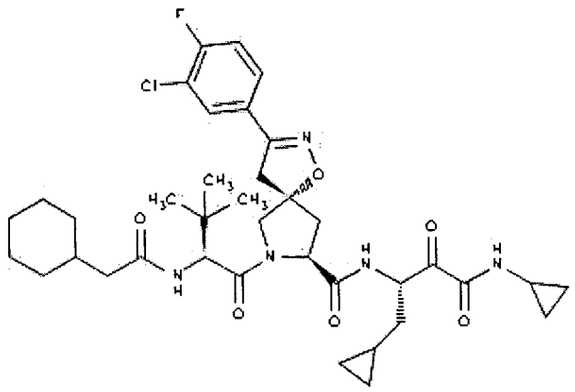
	703
	704

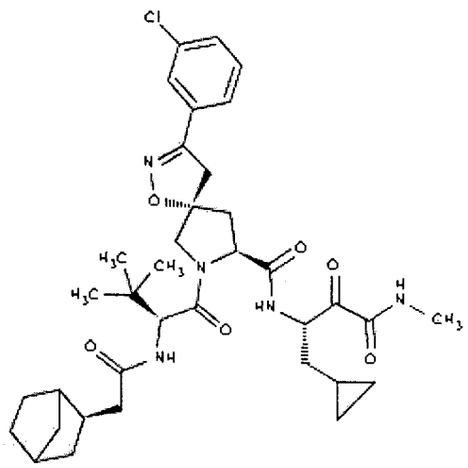
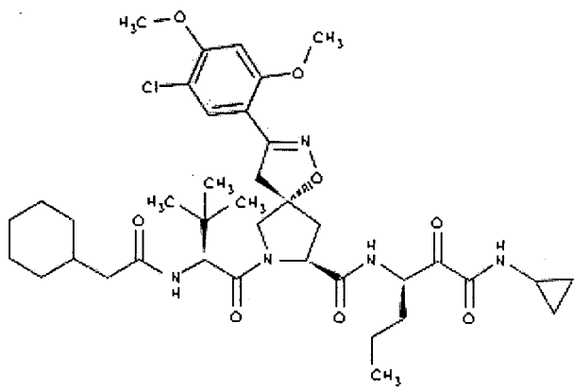
	705
	706

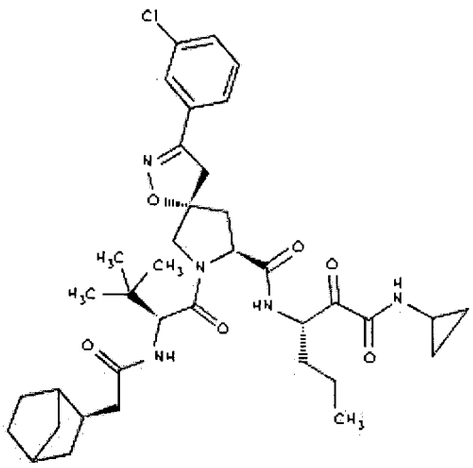
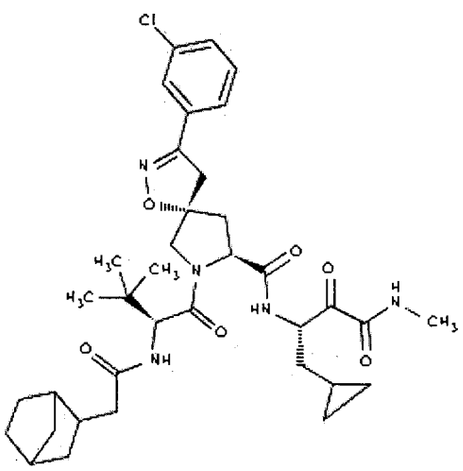
	707
	708

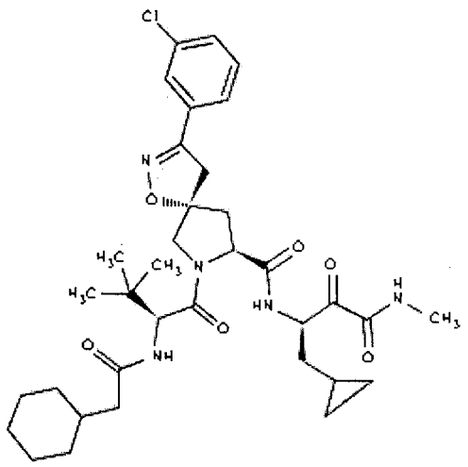
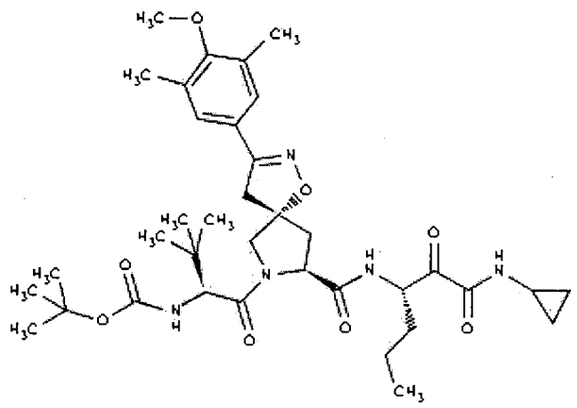
	709
	710

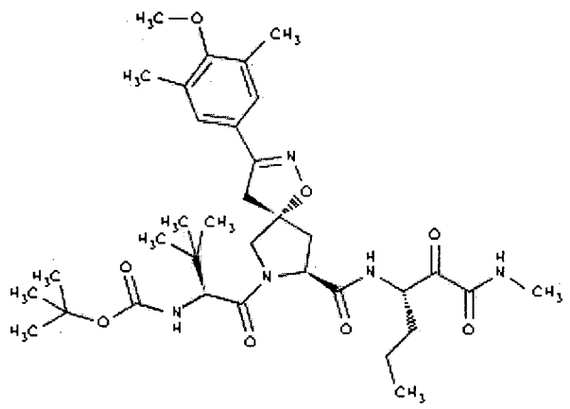
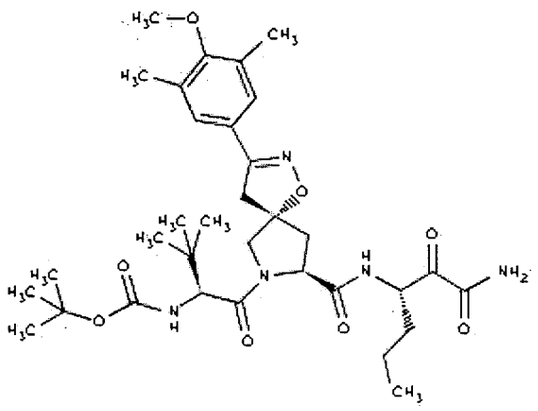
511

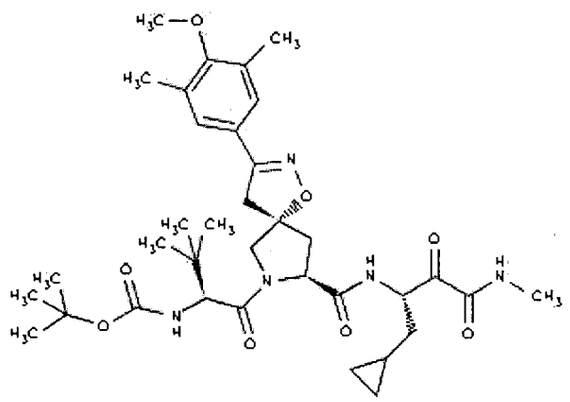
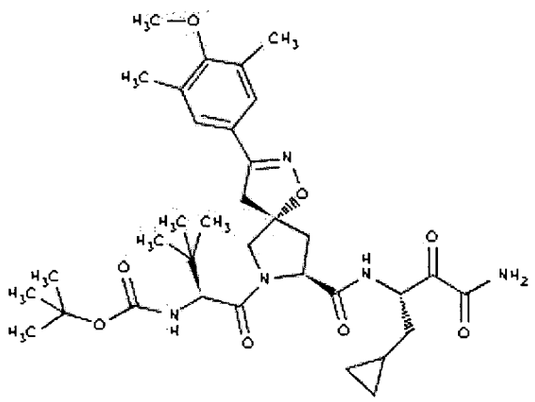
	711
	712

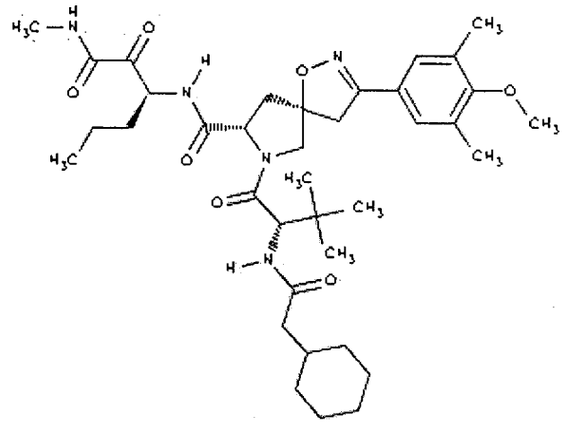
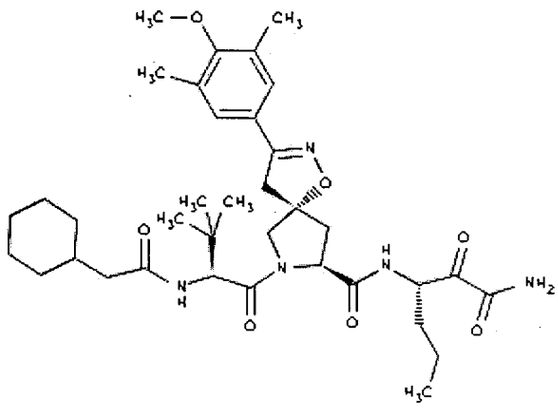
	713
	714

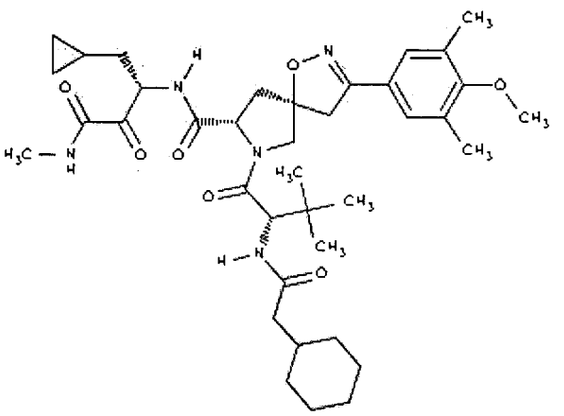
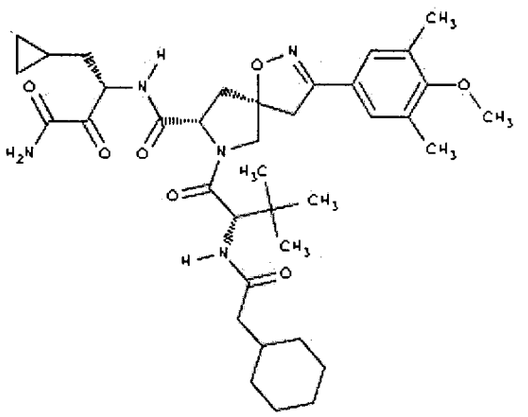
	715
	716

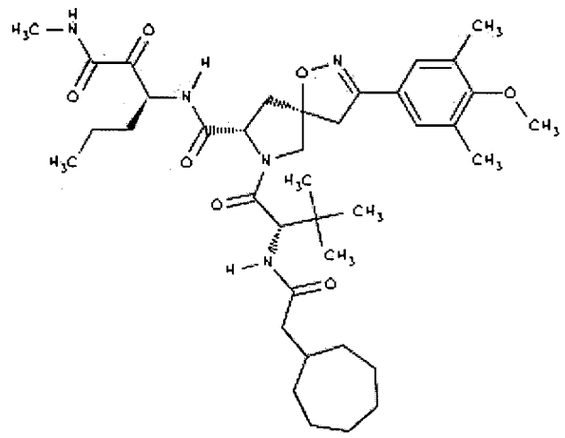
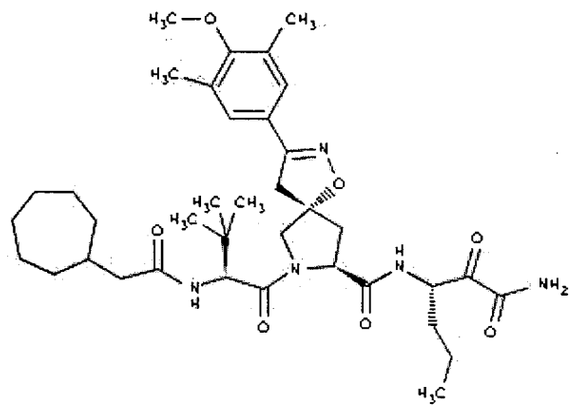
	717
	718

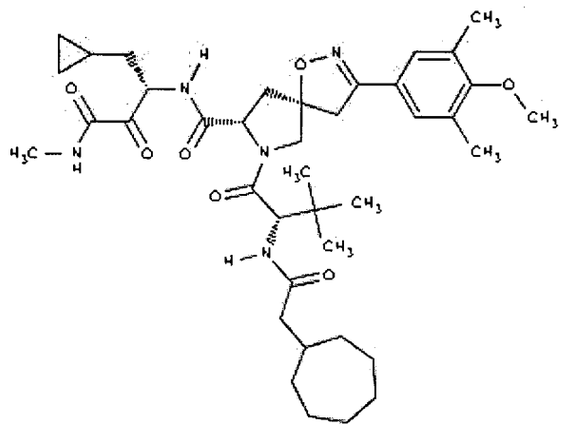
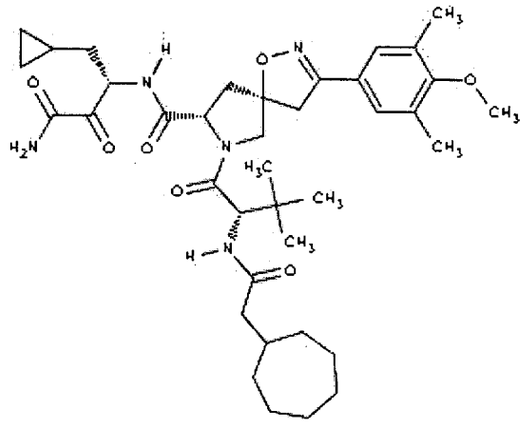
	719
	720

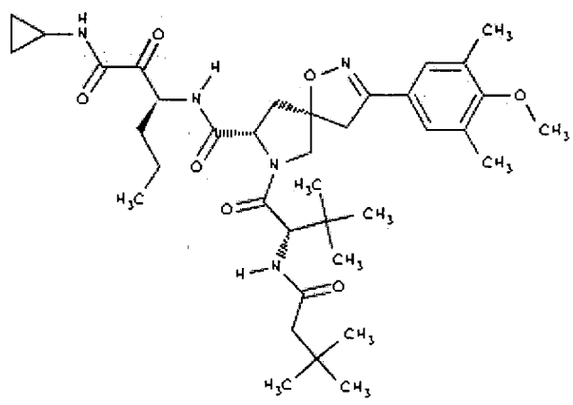
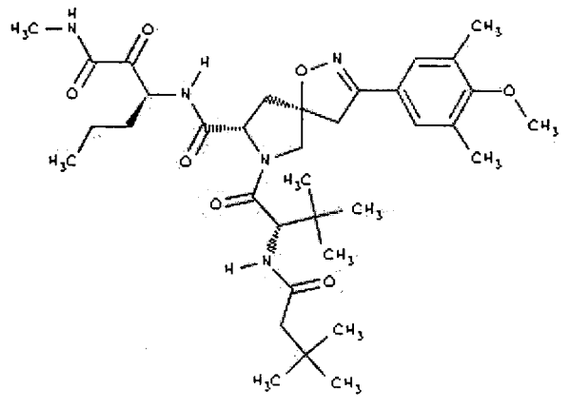
	721
	722

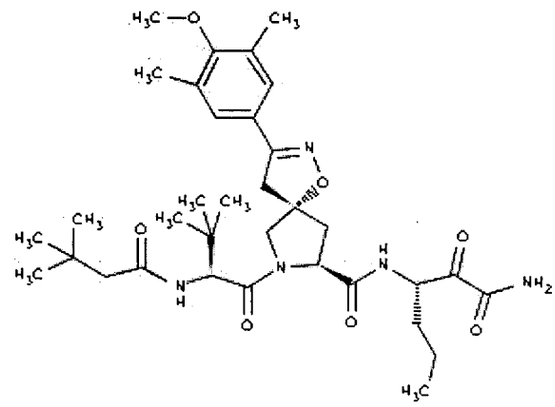
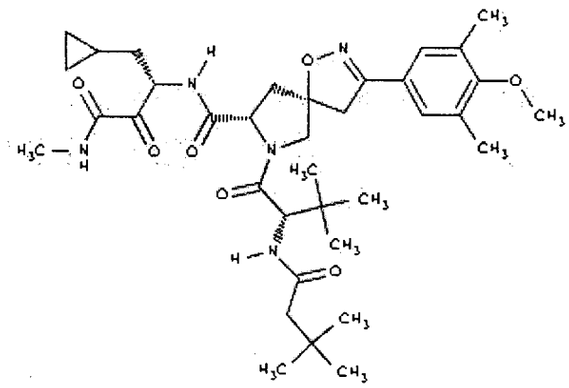
	723
	724

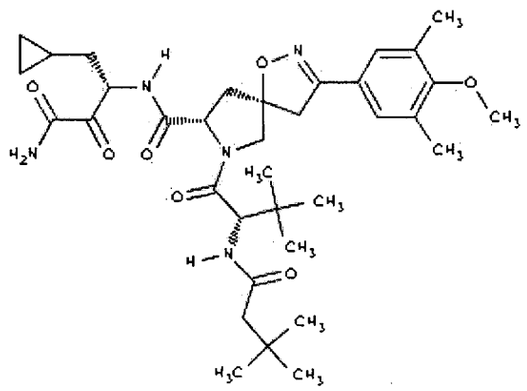
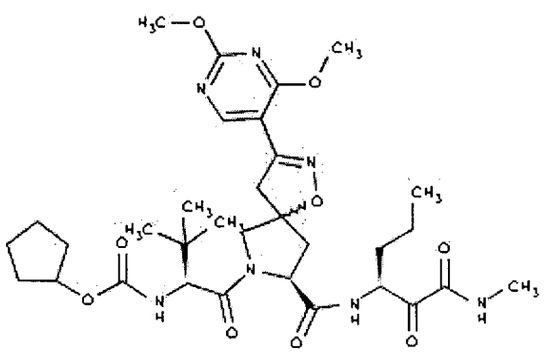
	725
	726

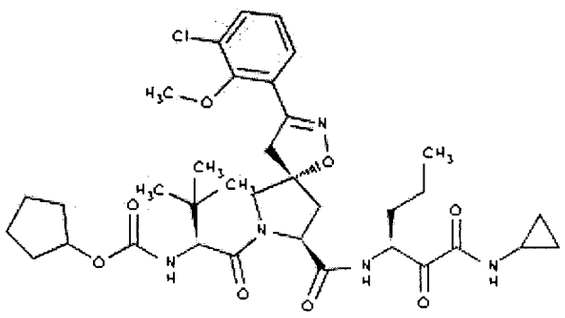
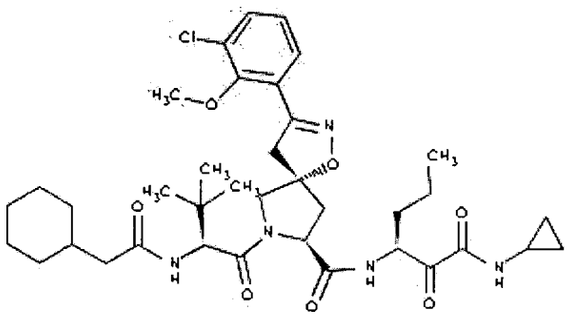
	727
	728

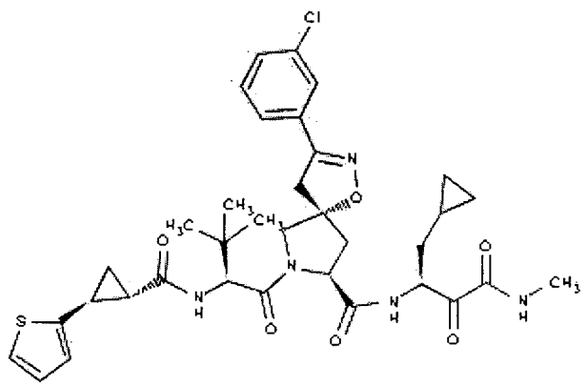
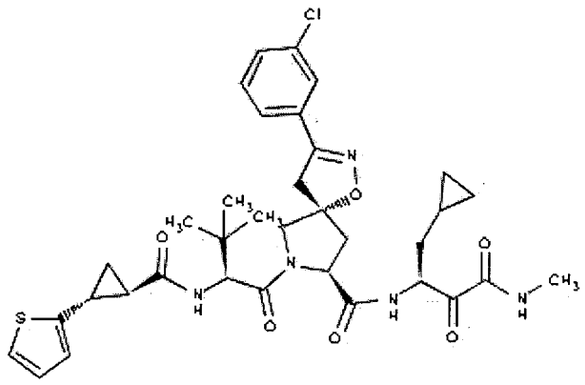
	729
	730

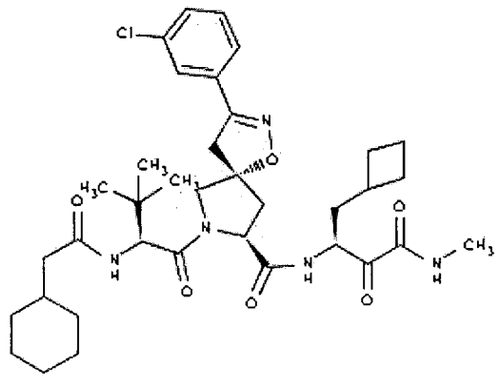
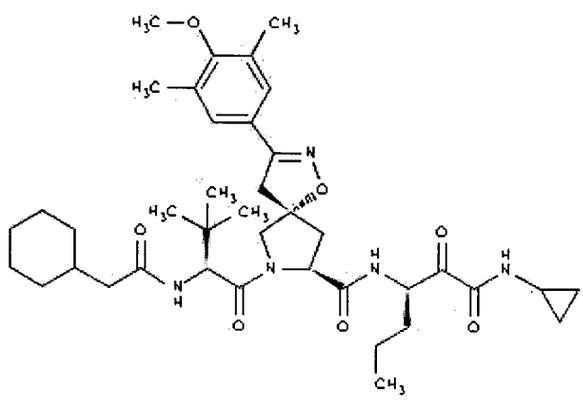
	731
	732

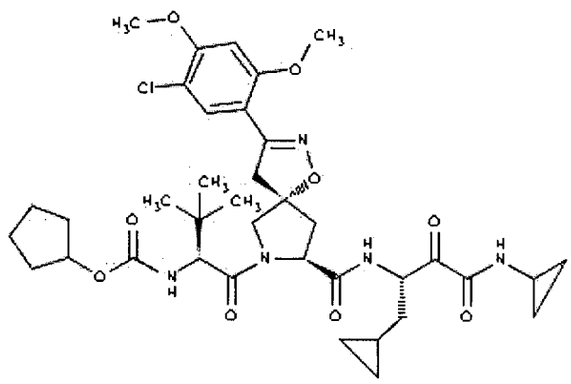
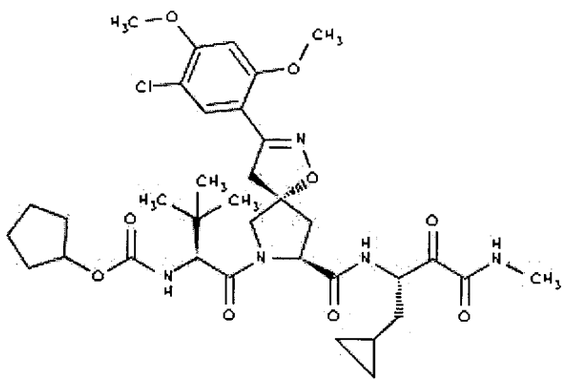
	733
	734

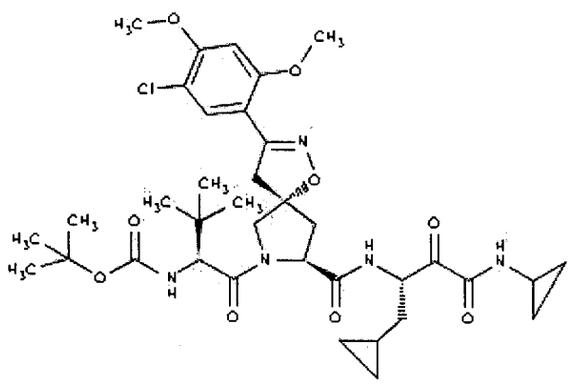
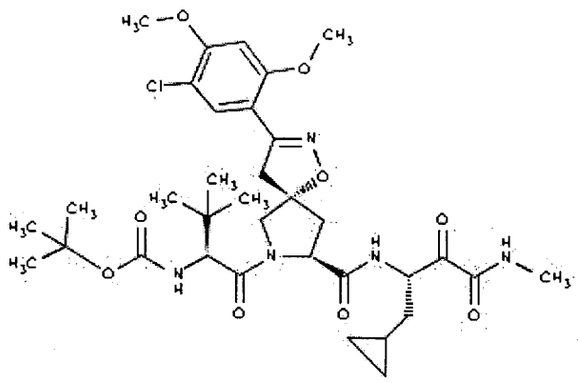
	735
	736

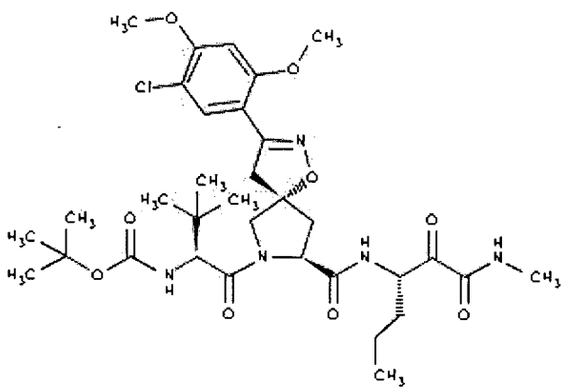
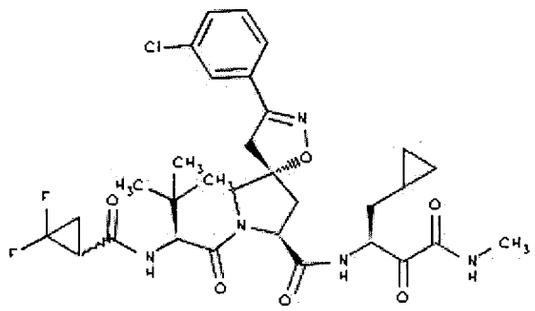
	737
	738

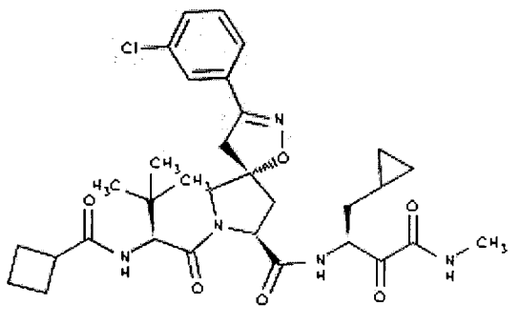
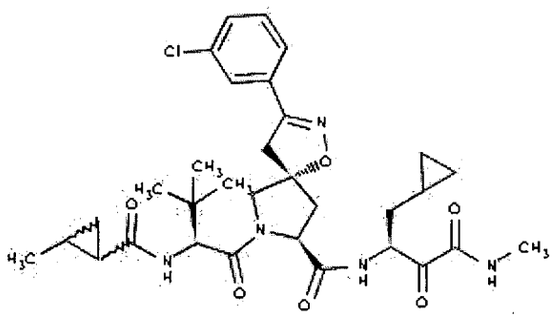
	739
	740

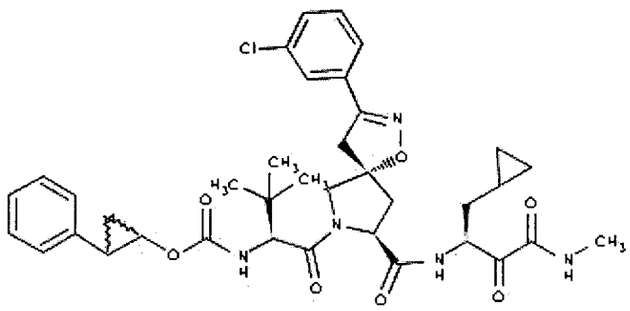
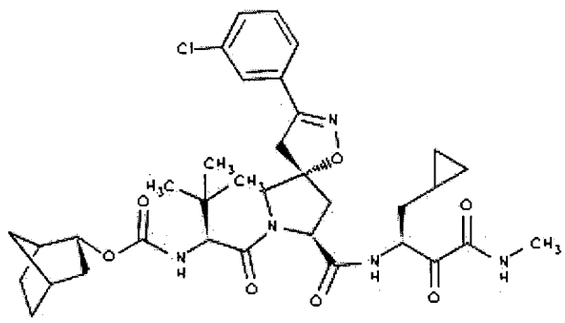
	741
	742

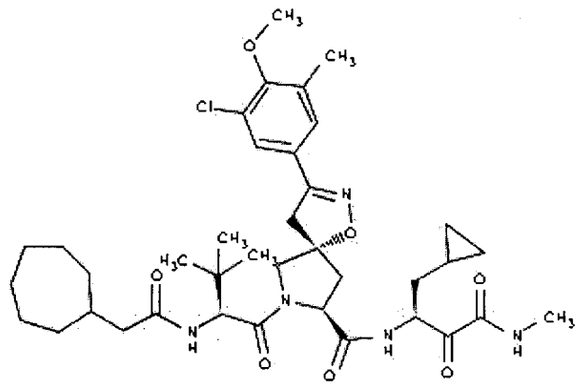
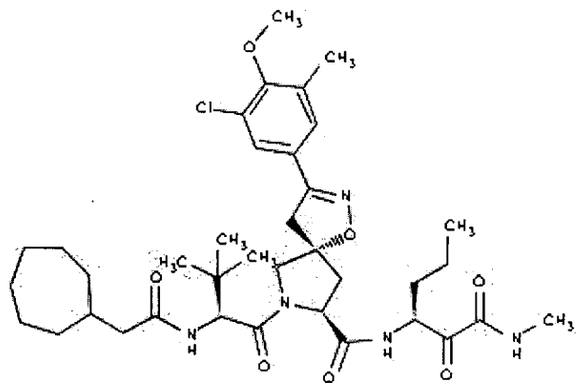
	743
	744

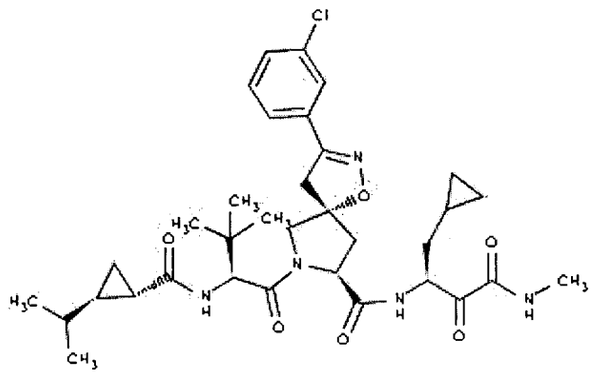
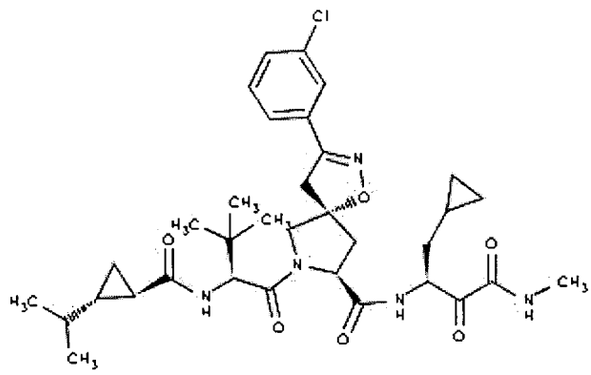
	745
	746

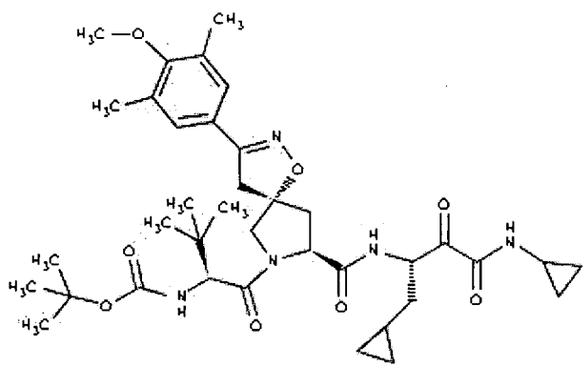
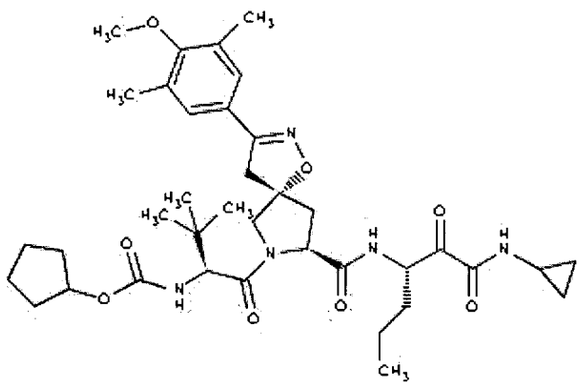
	747
	748

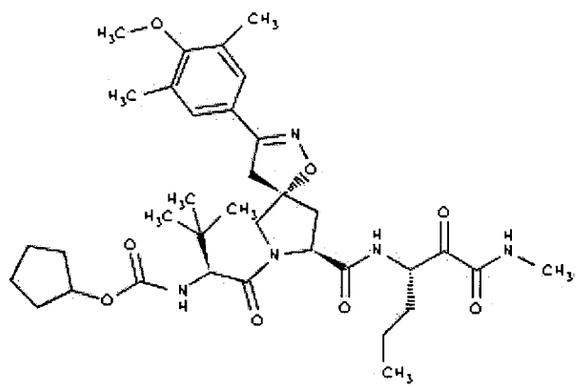
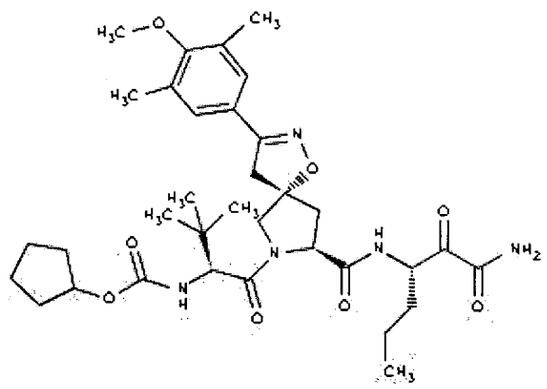
	749
	750

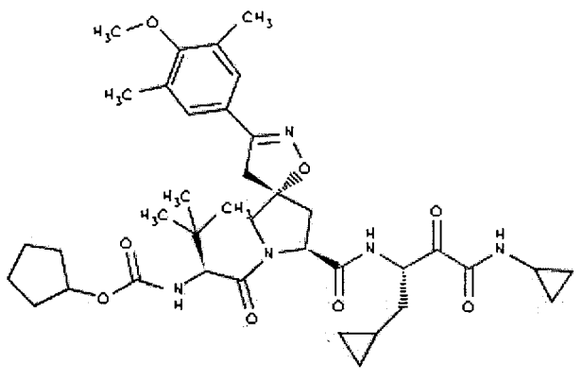
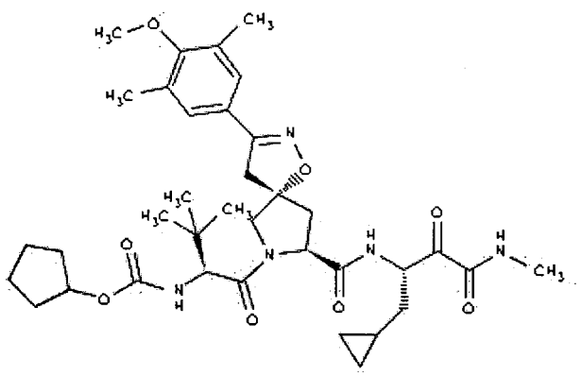
	751
	752

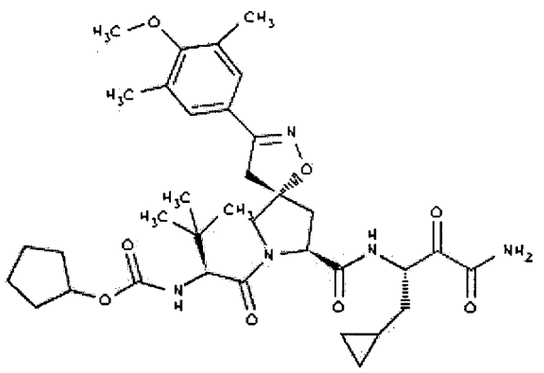
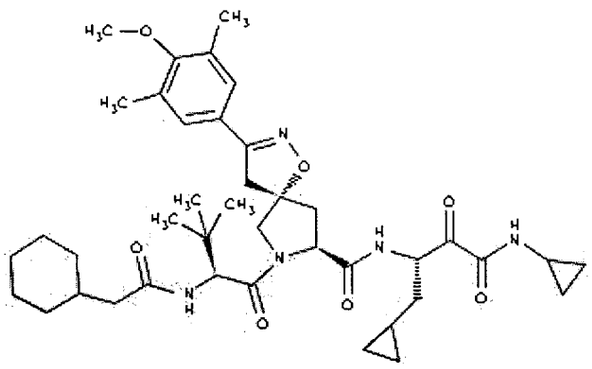
	753
	754

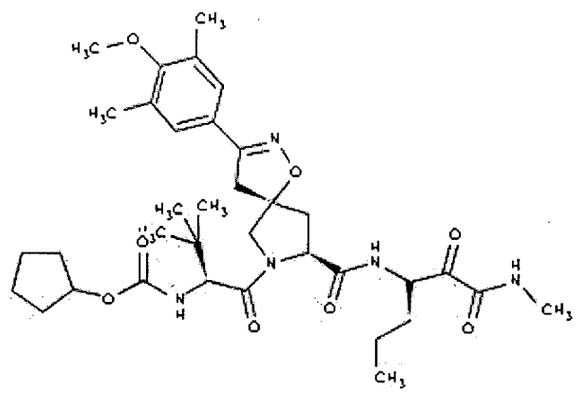
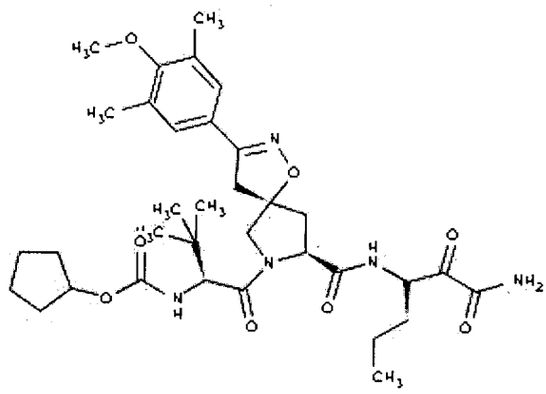
	755
	756

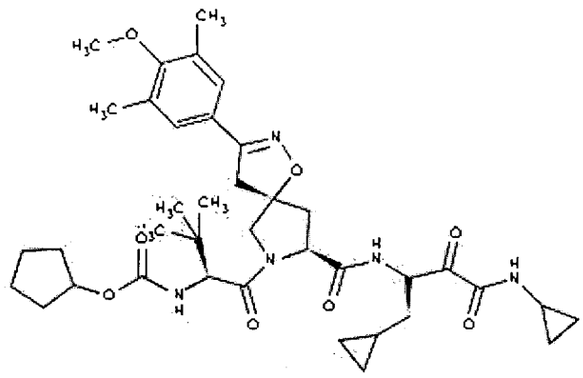
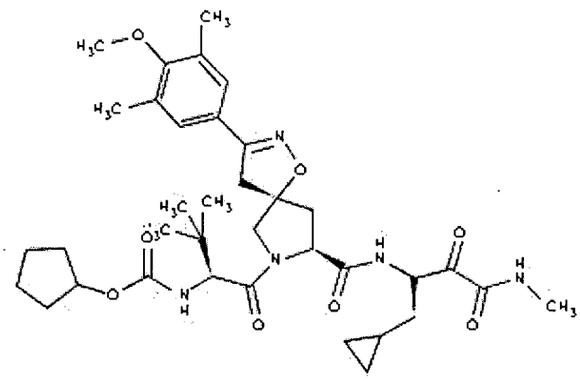
	757
	758

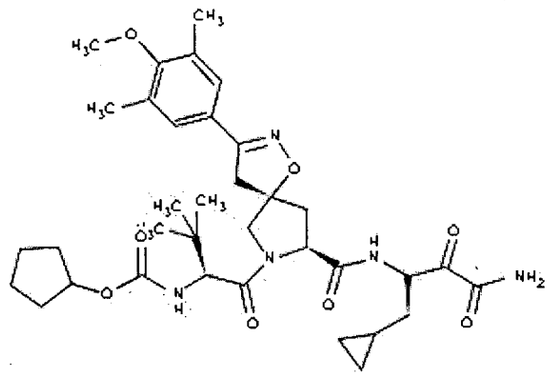
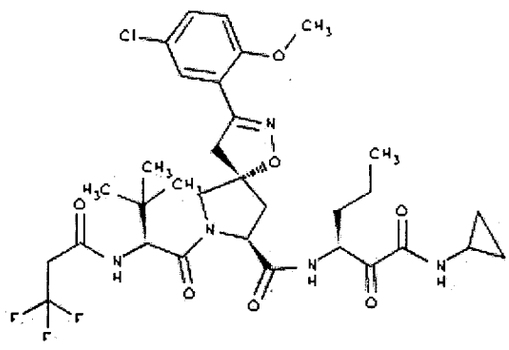
	759
	760

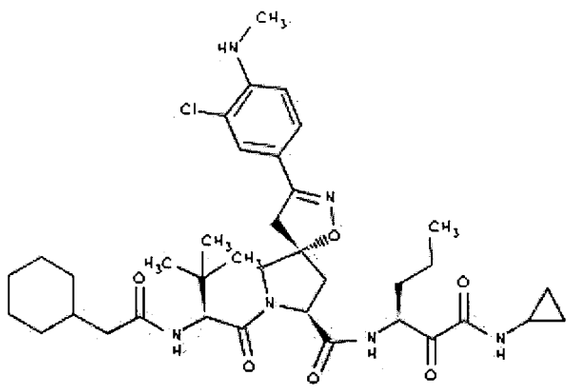
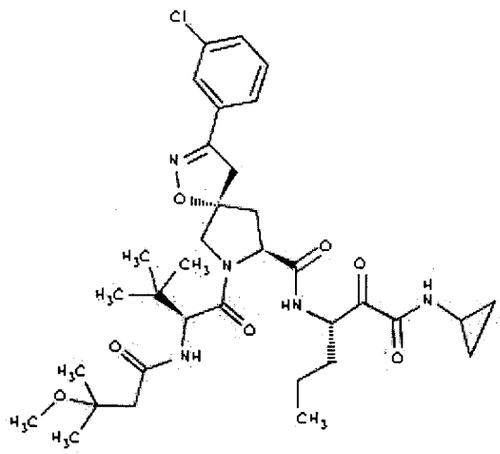
	761
	762

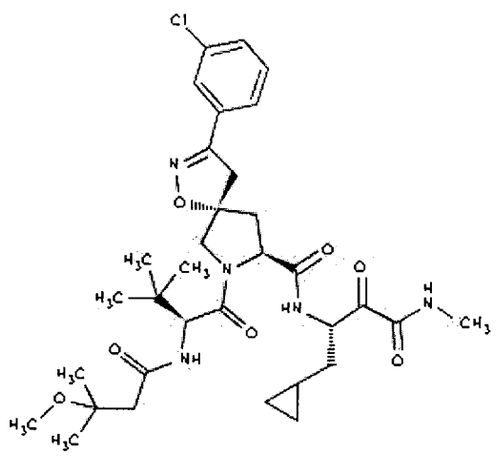
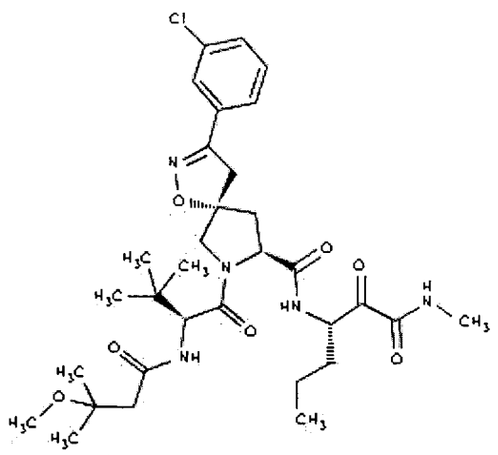
	763
	764

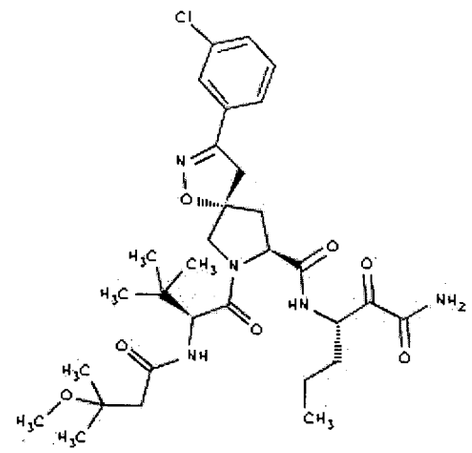
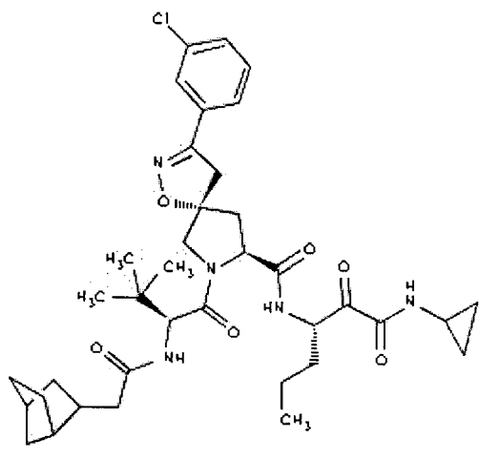
	765
	766

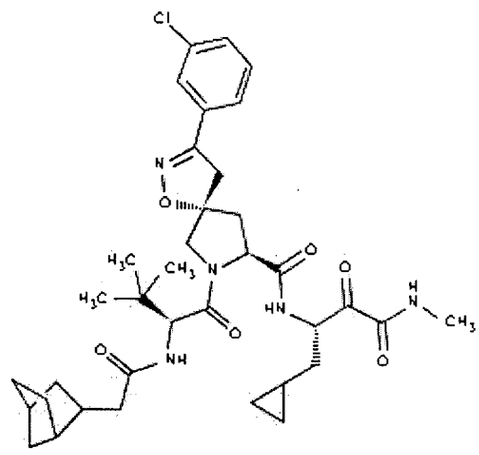
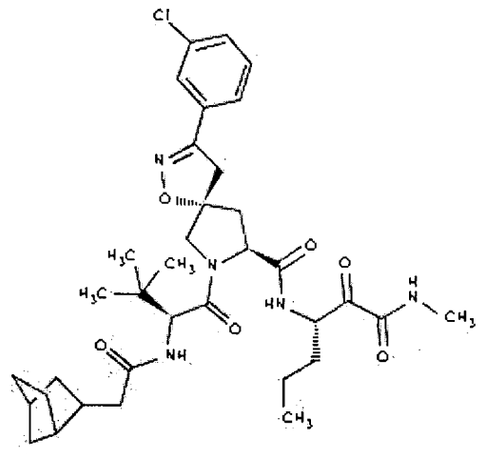
	767
	768

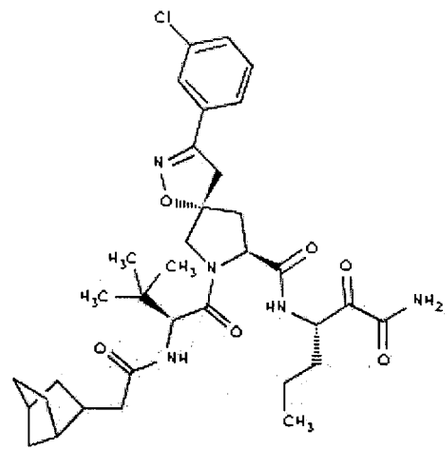
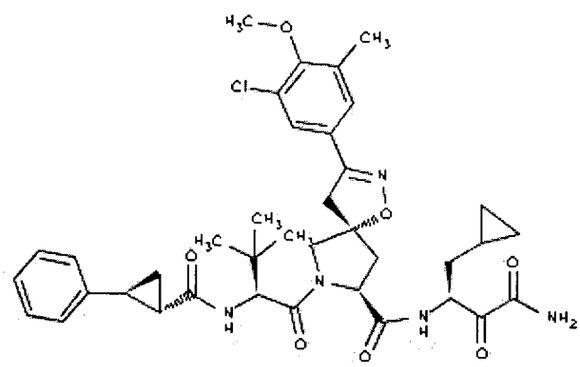
	769
	770

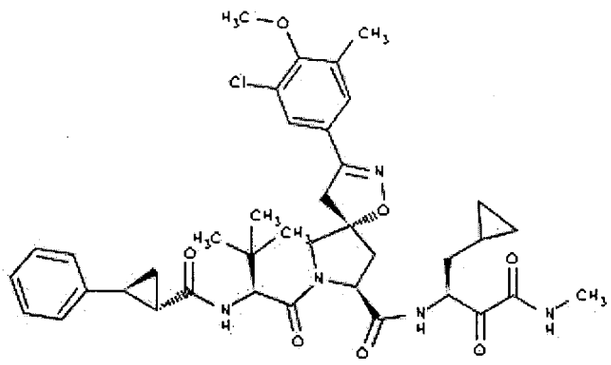
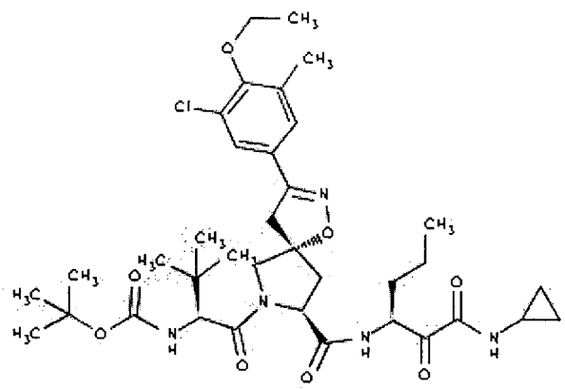
	771
	772

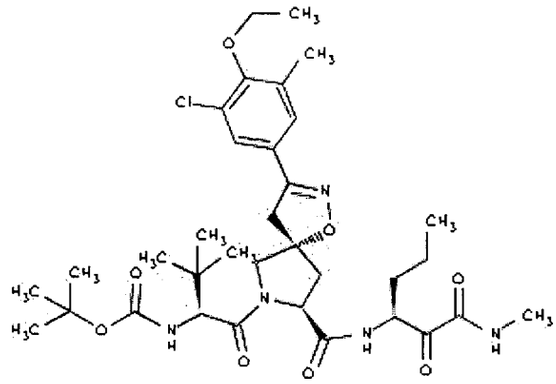
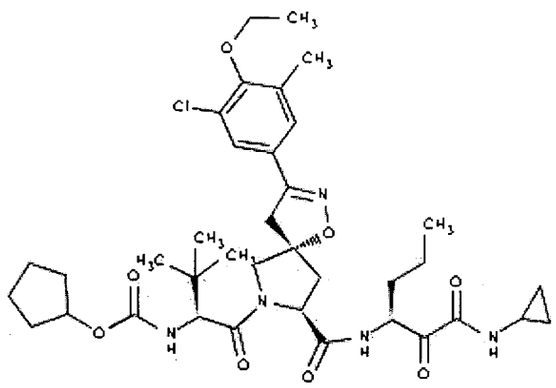
	773
	774

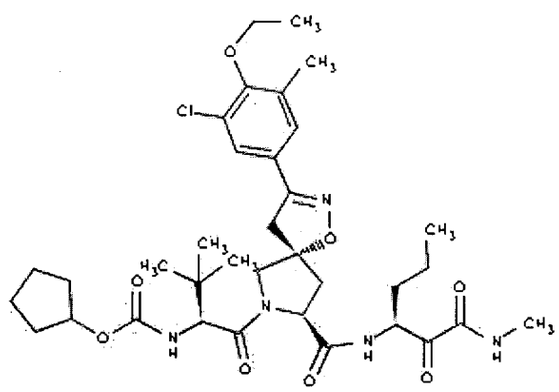
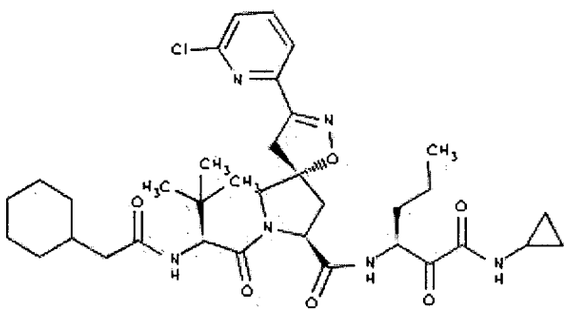
	775
	776

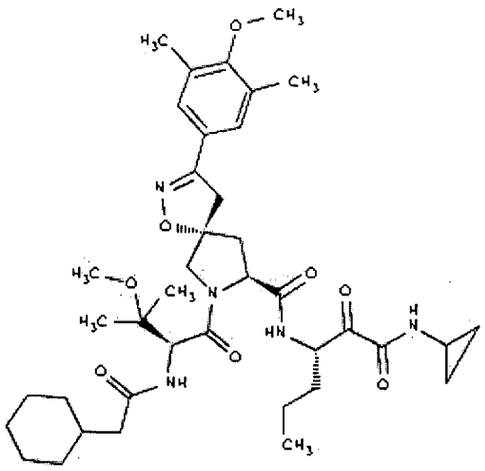
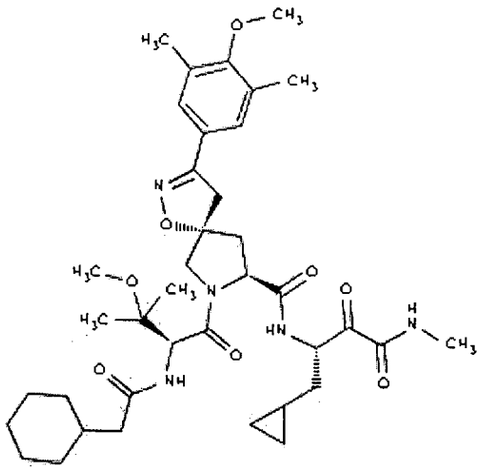
	777
	778

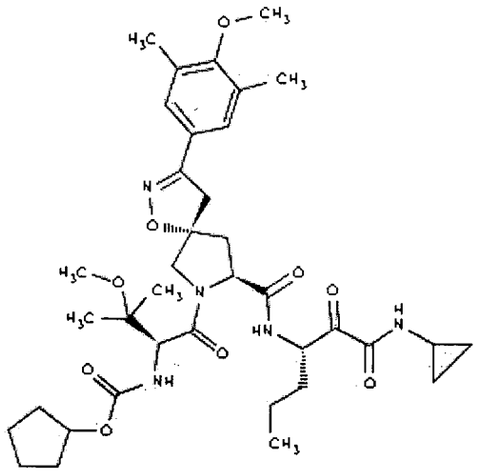
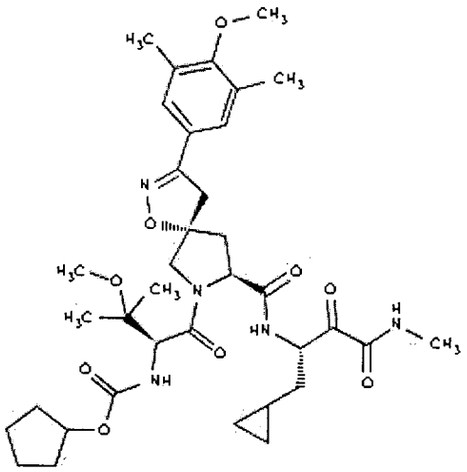
	779
	780

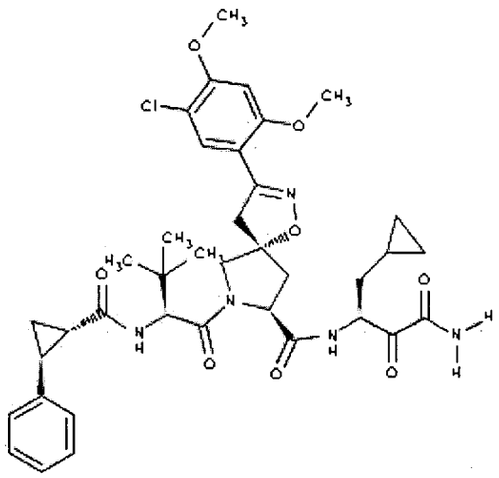
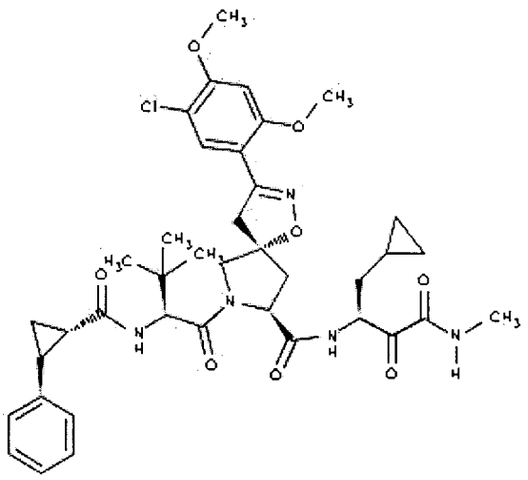
	781
	782

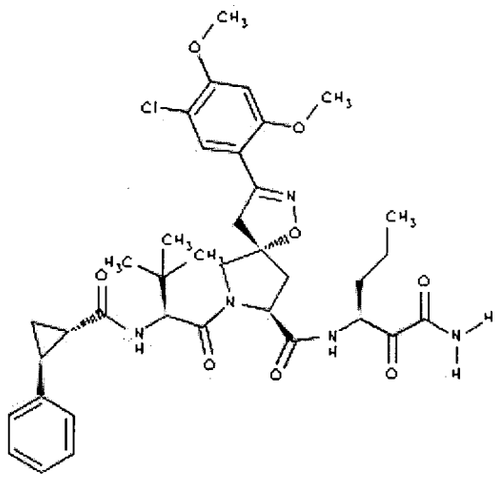
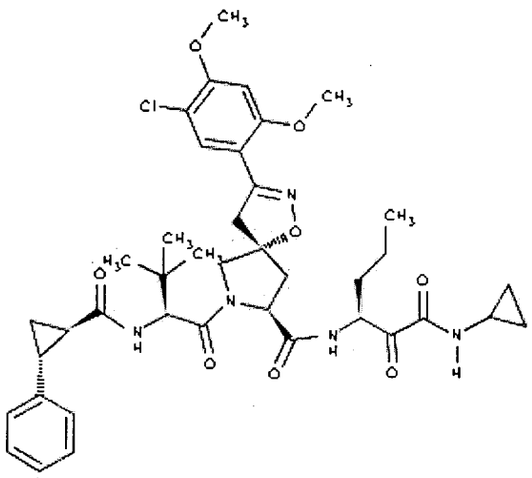
	783
	784

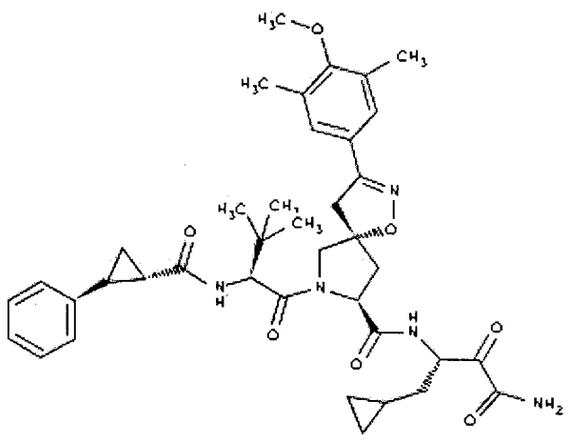
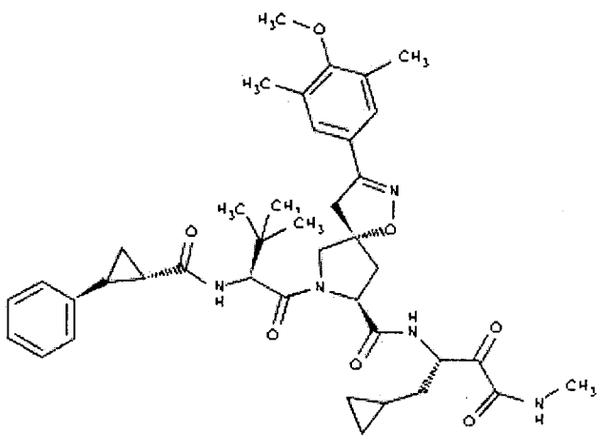
	785
	786

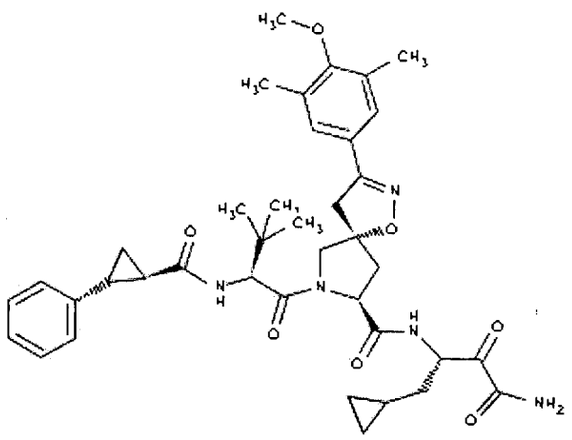
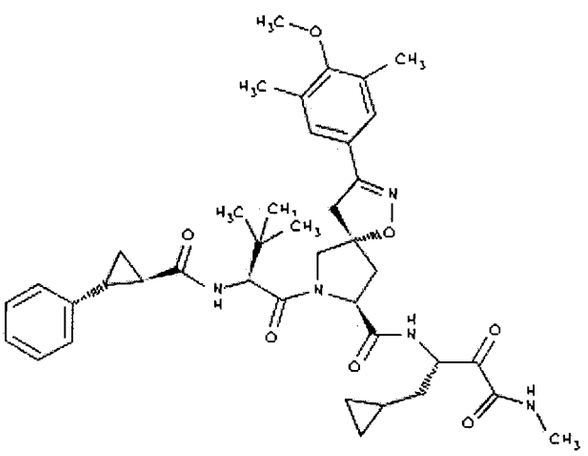
	787
	788

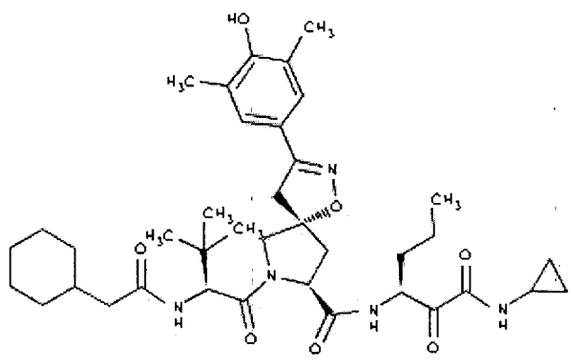
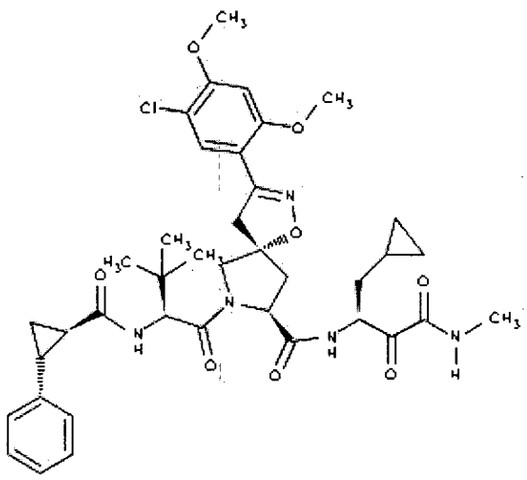
	789
	790

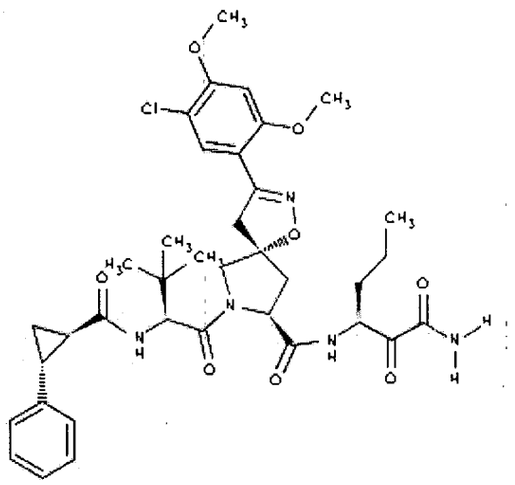
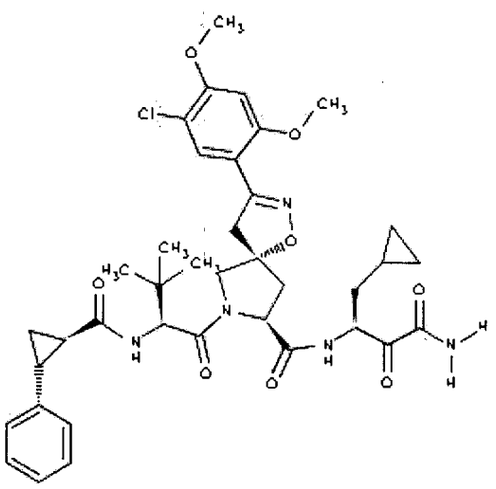
	791
	792

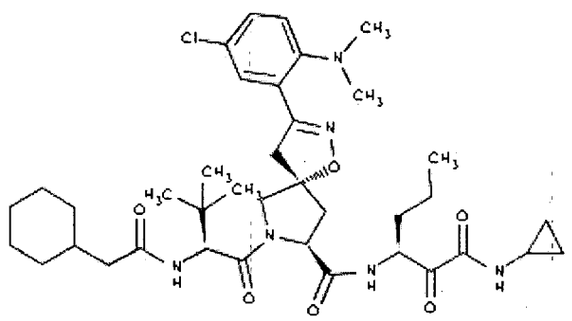
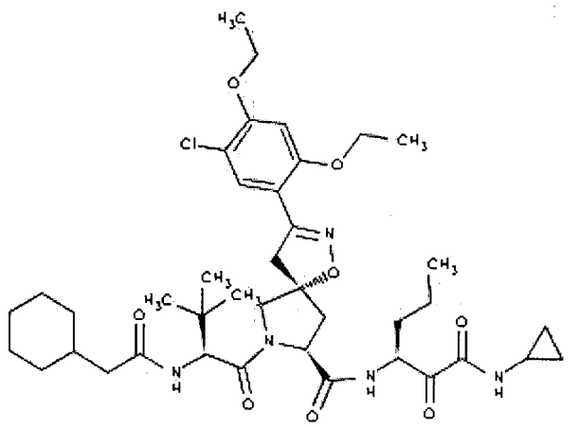
	793
	794

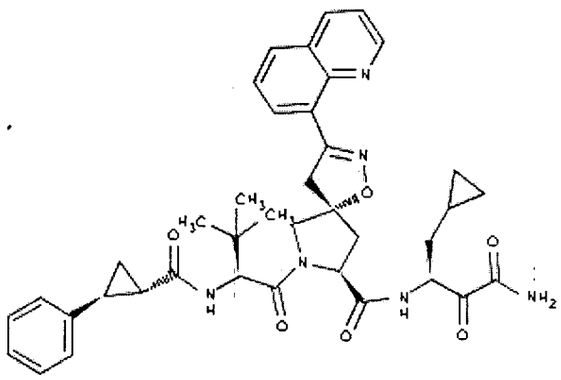
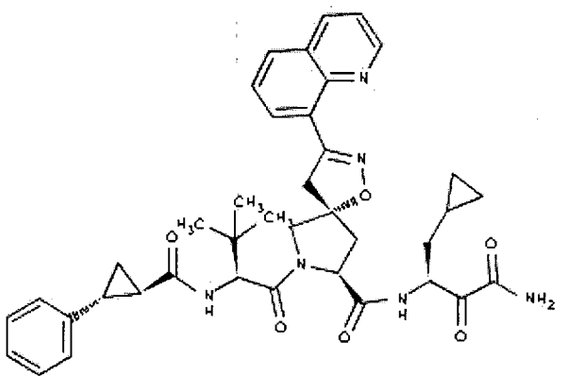
	795
	796

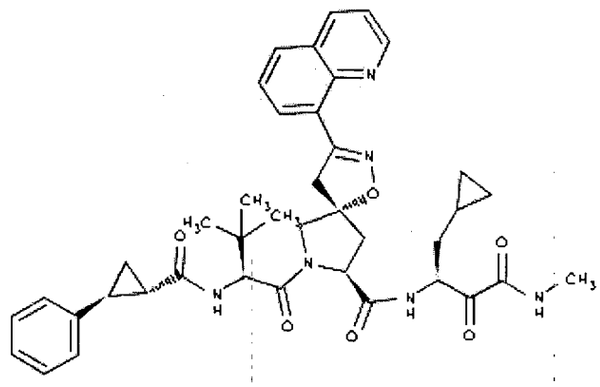
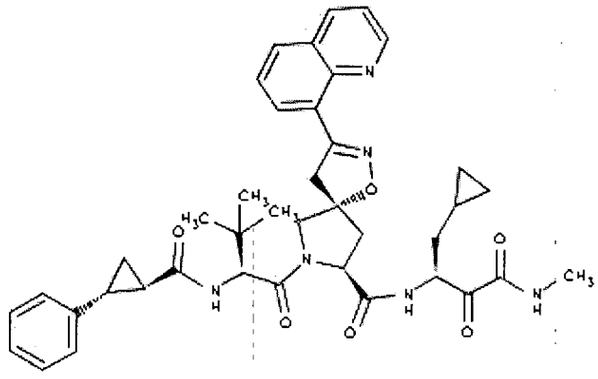
	797
	798

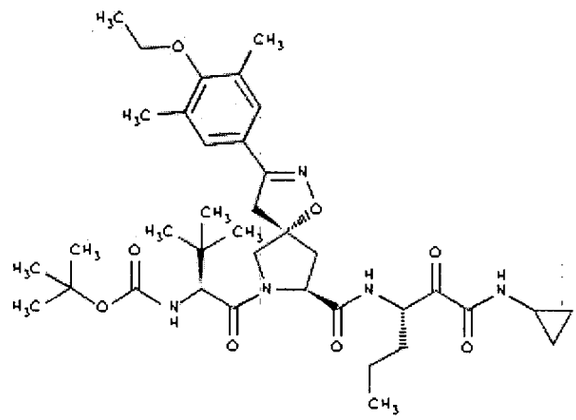
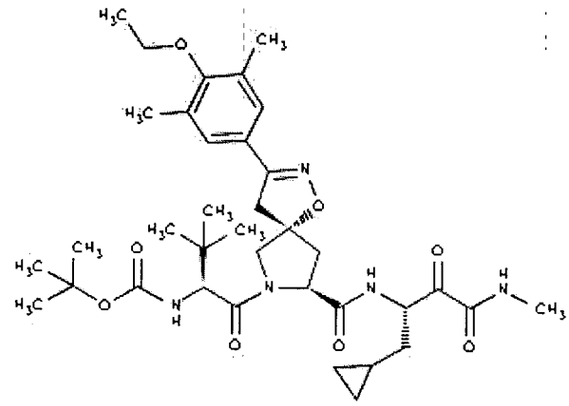
	799
	800

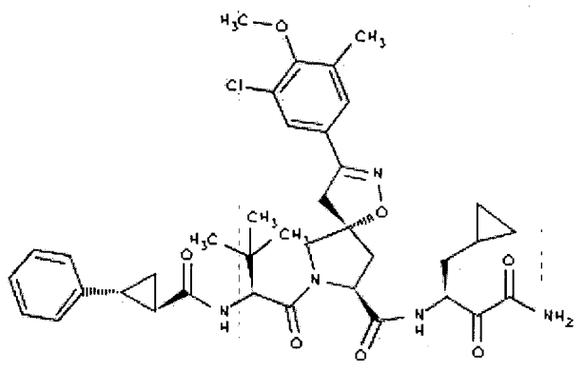
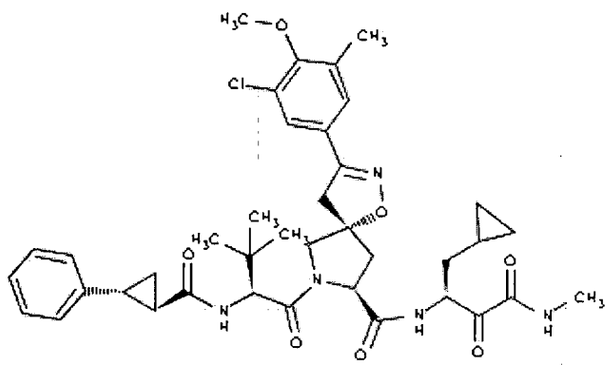
	801
	802

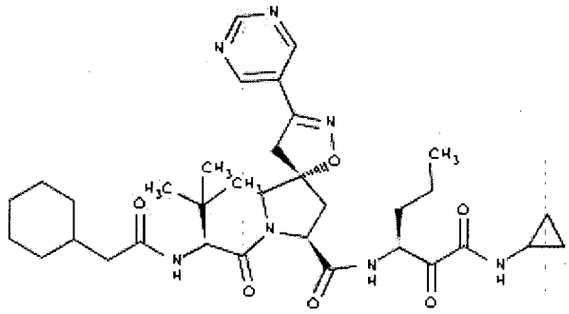
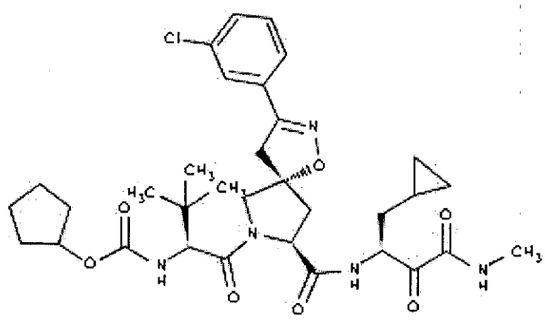
	803
	804

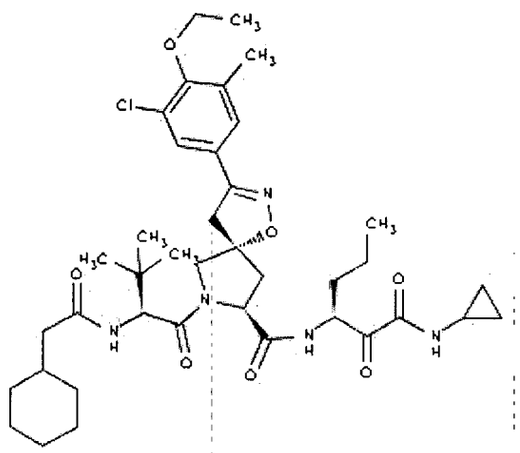
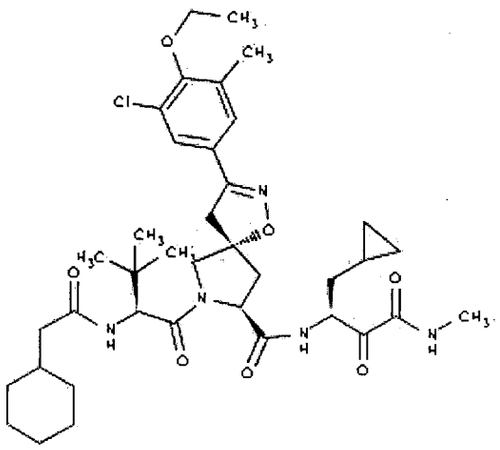
	805
	806

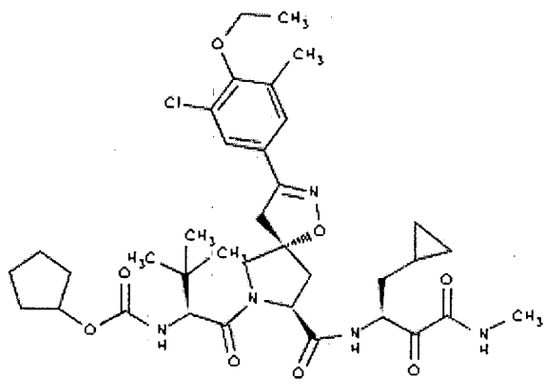
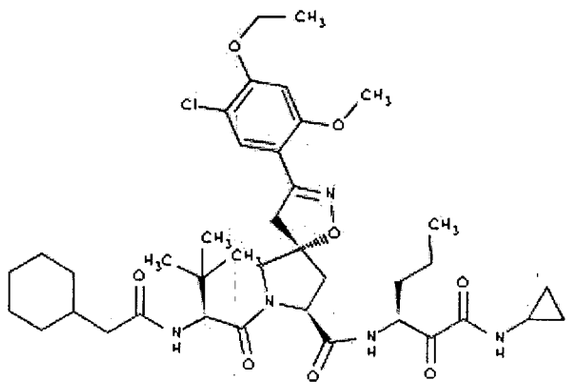
	807
	808

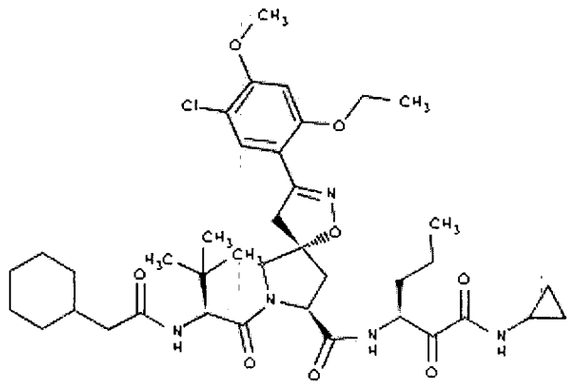
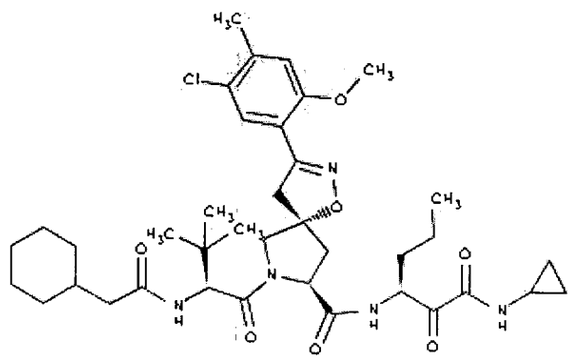
	809
	810

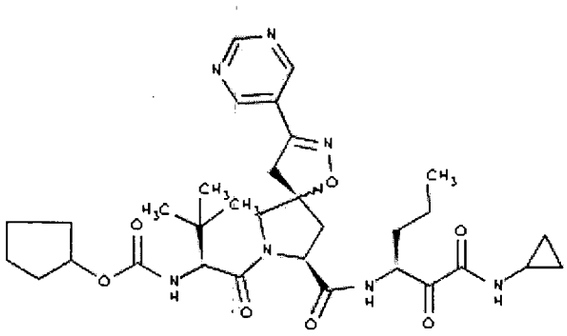
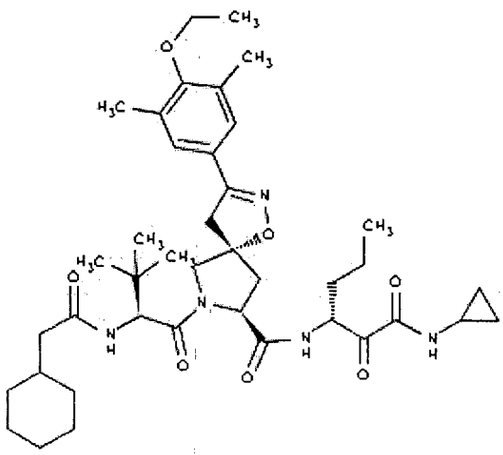
	811
	812

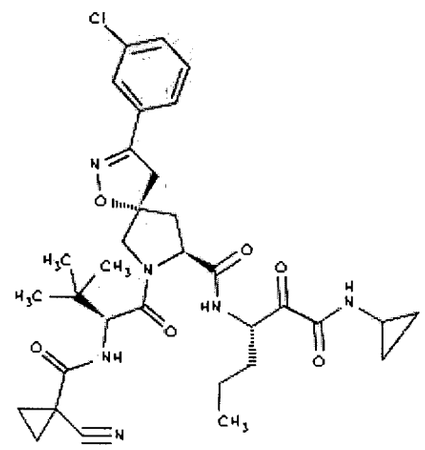
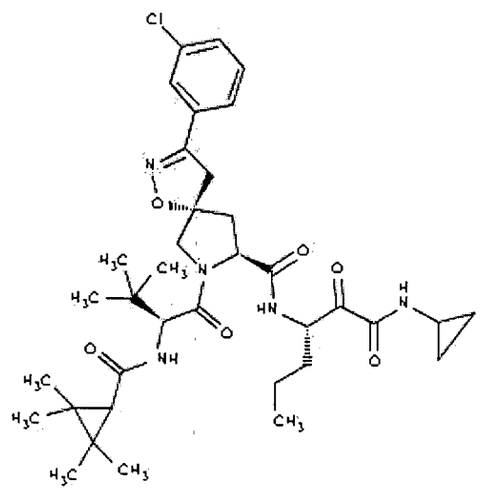
	813
	814

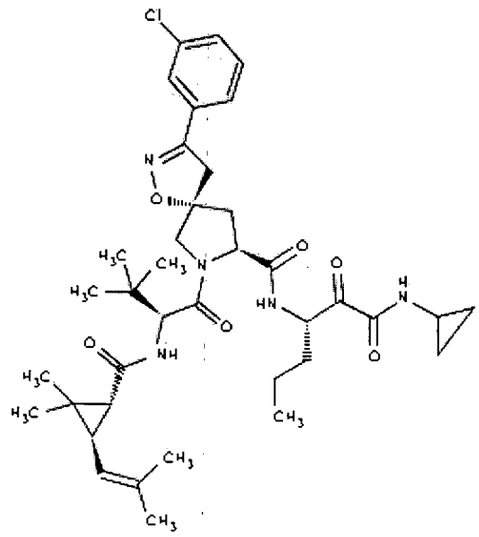
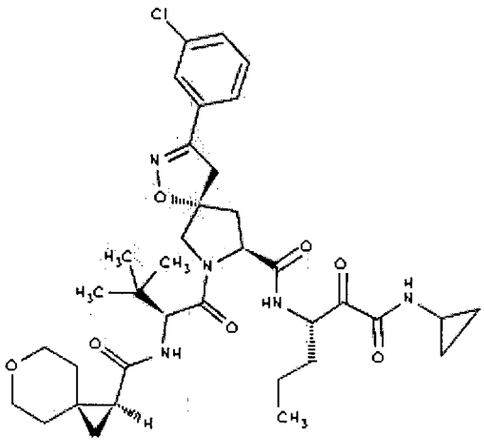
	815
	816

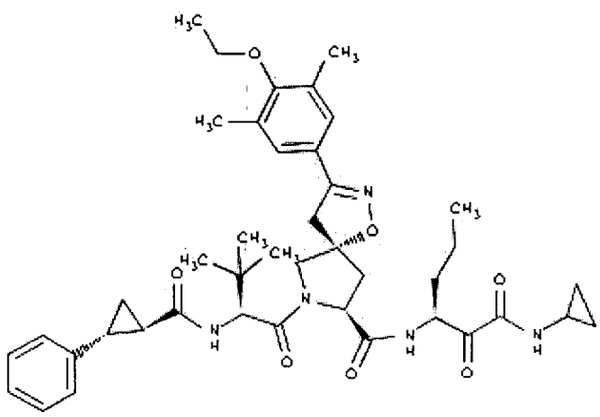
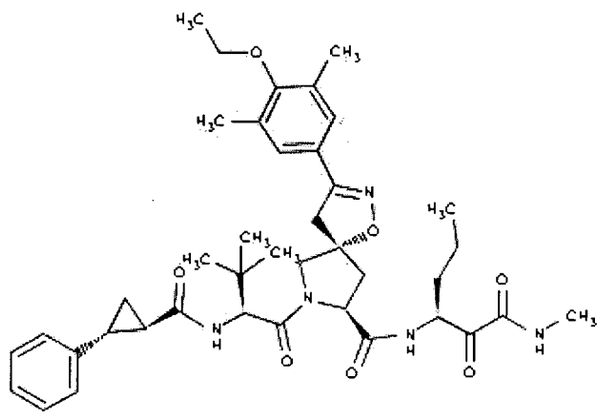
	817
	818

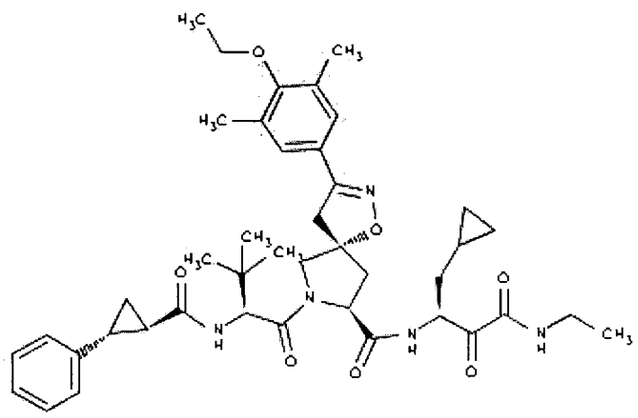
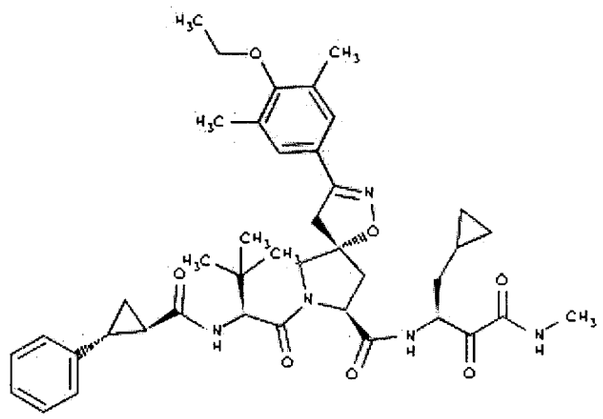
	819
	820

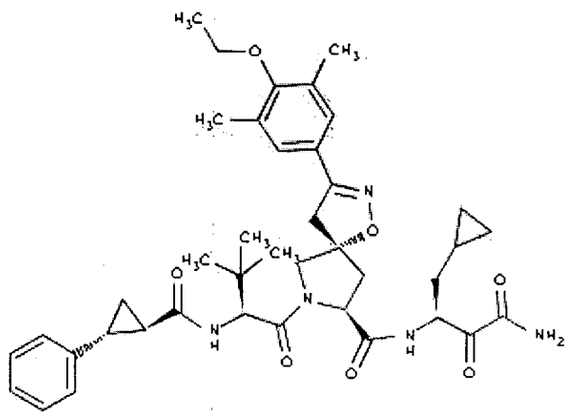
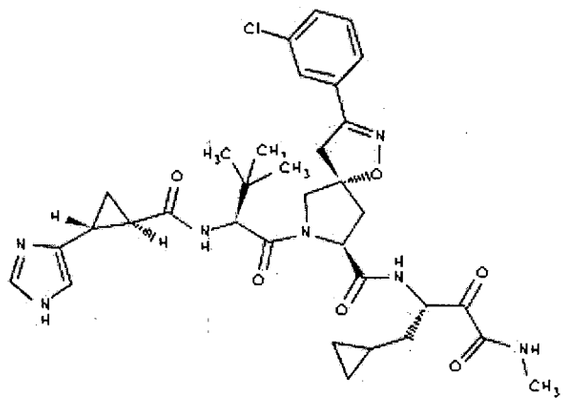
	821
	822

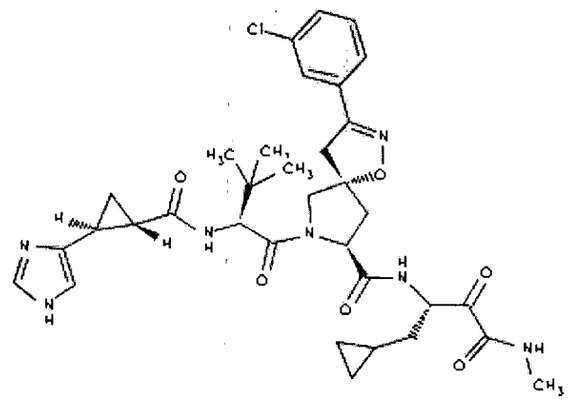
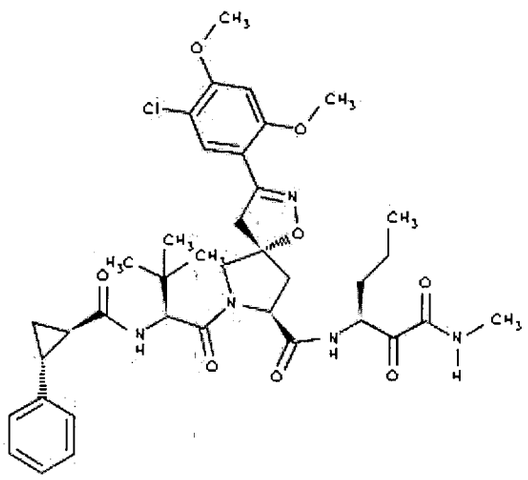
	823
	824

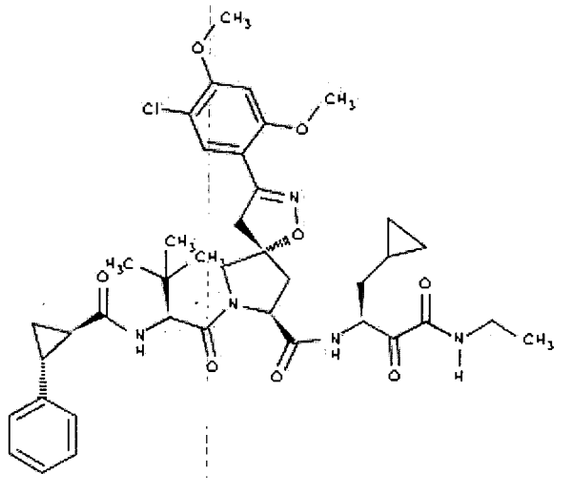
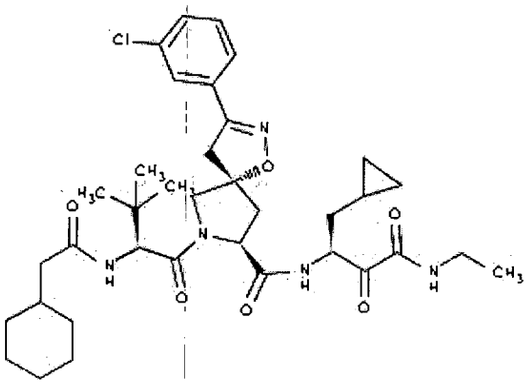
	825
	826

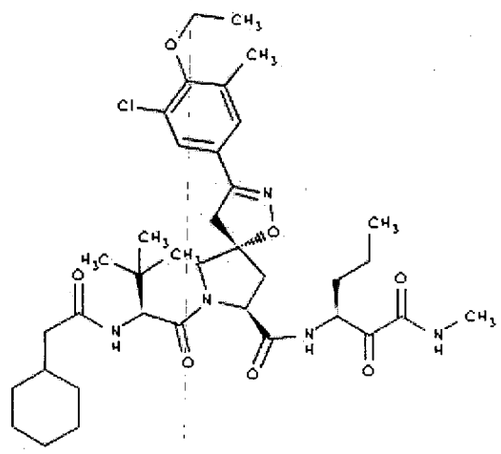
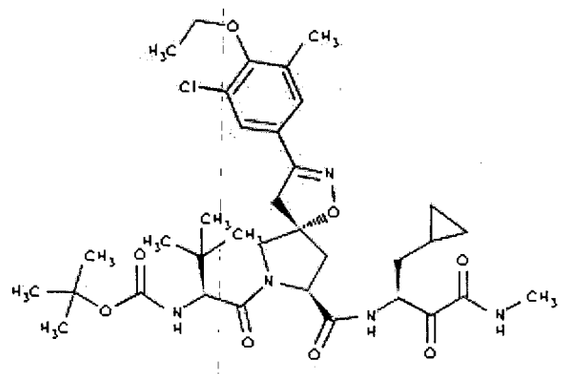
	827
	828

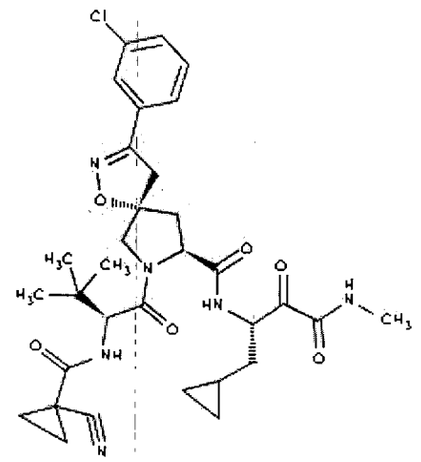
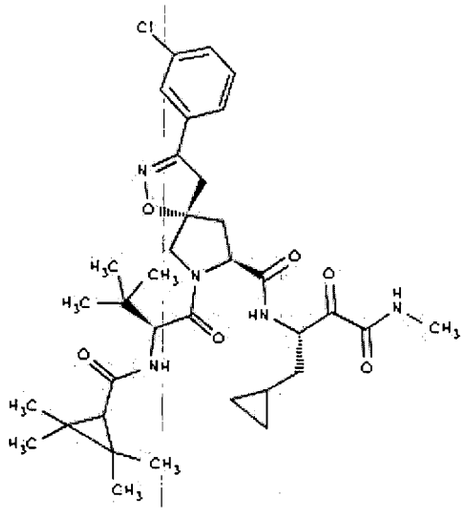
	829
	830

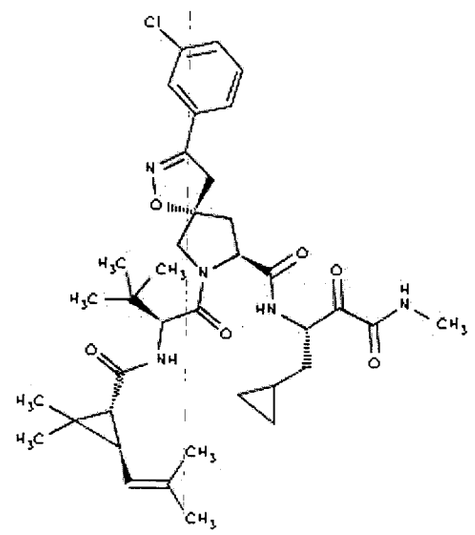
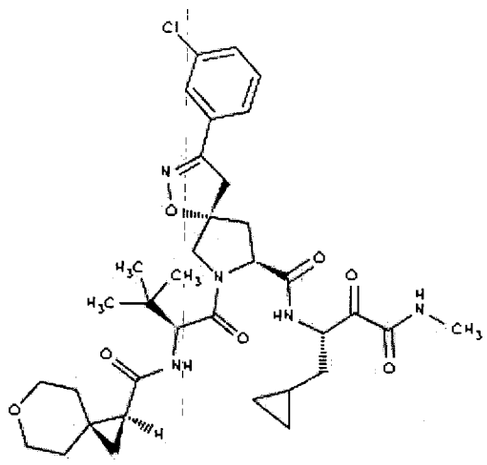
	831
	832

	833
	834

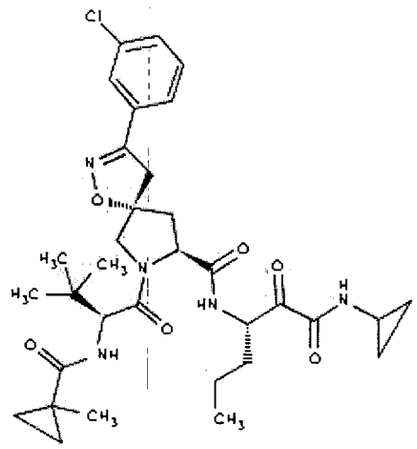
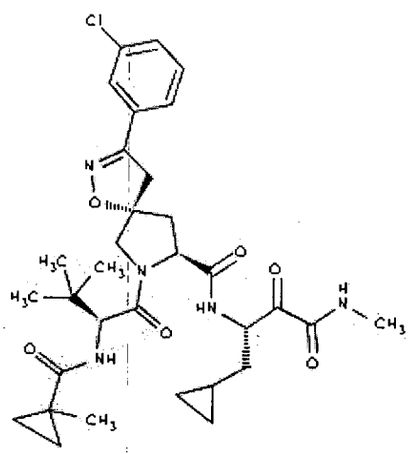
	835
	836

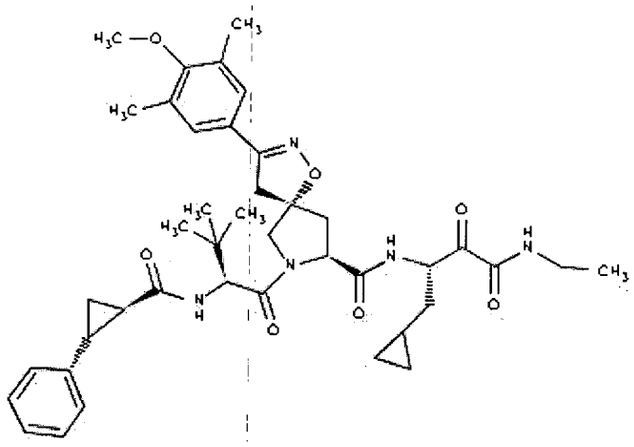
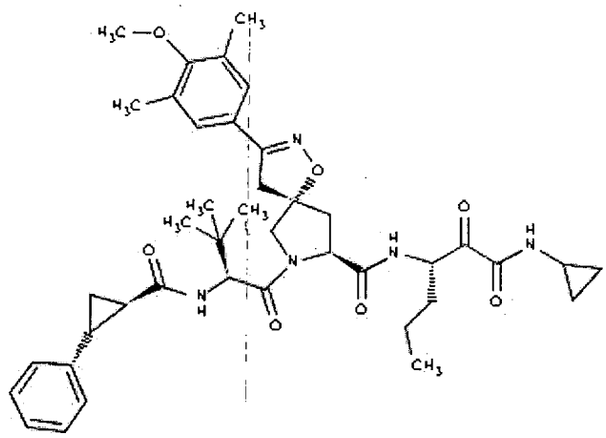
	837
	838

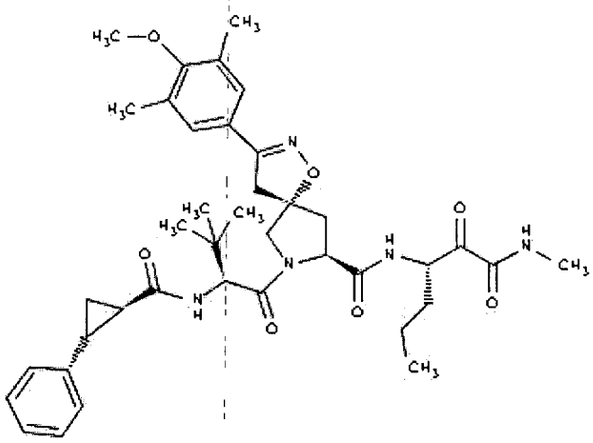
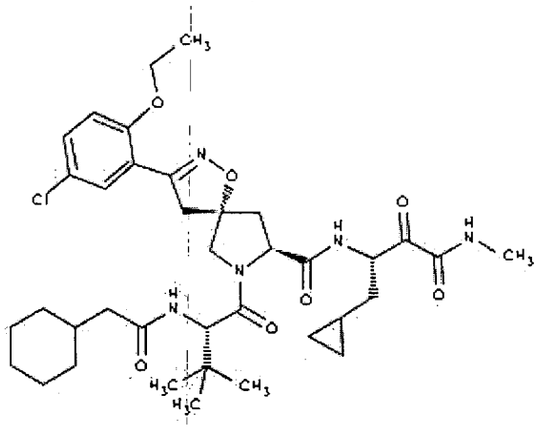
	839
	840

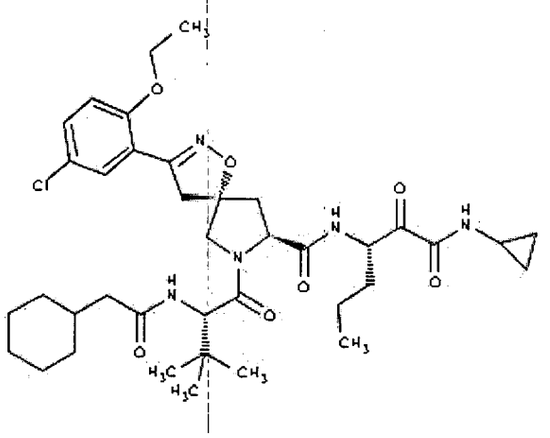
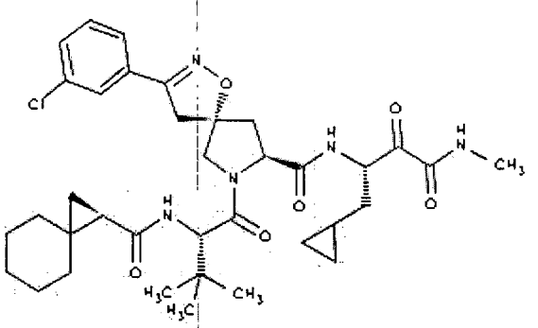
	841
	842

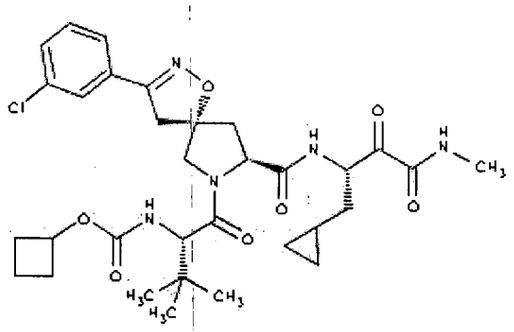
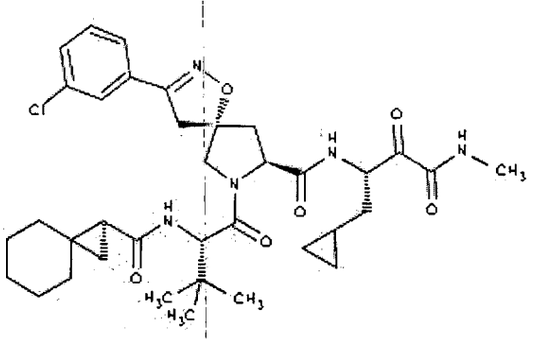
502

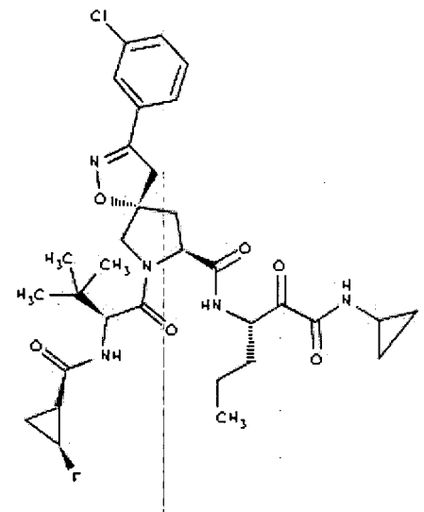
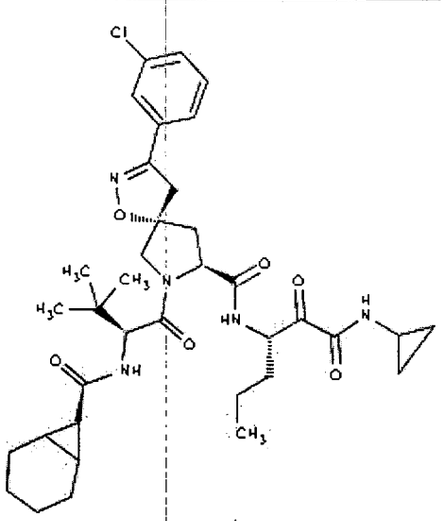
	843
	844

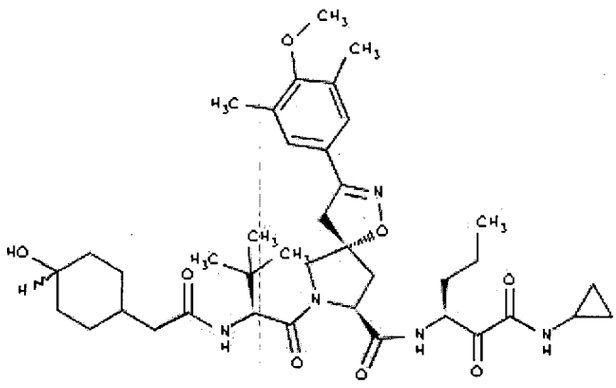
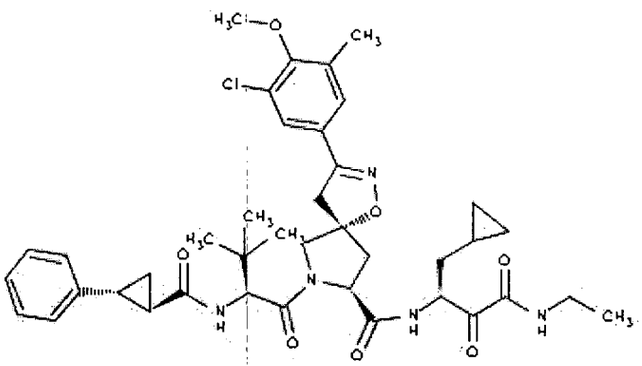
	845
	846

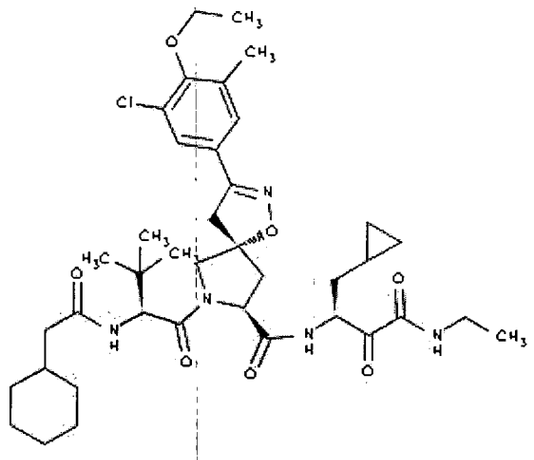
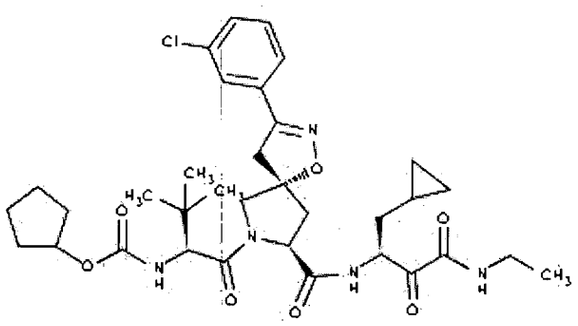
	847
	848

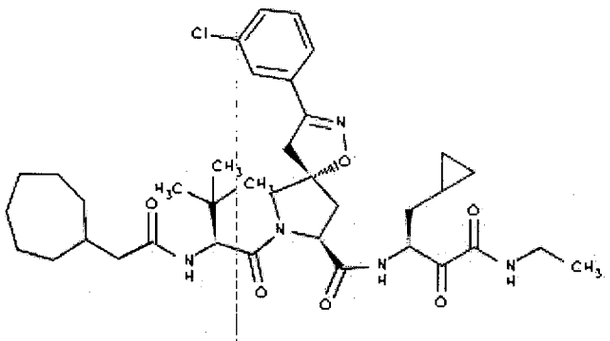
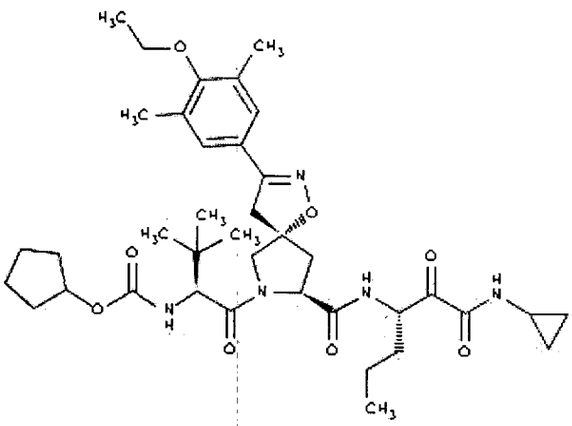
	849
	850

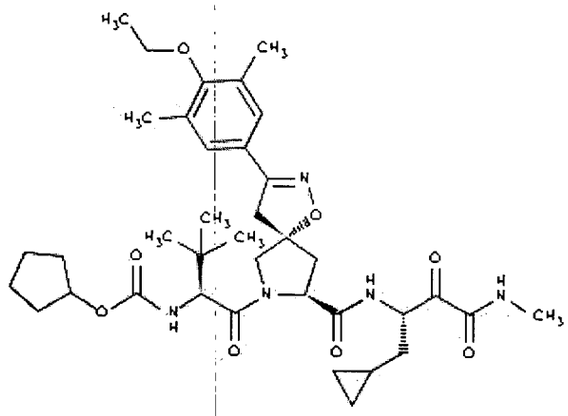
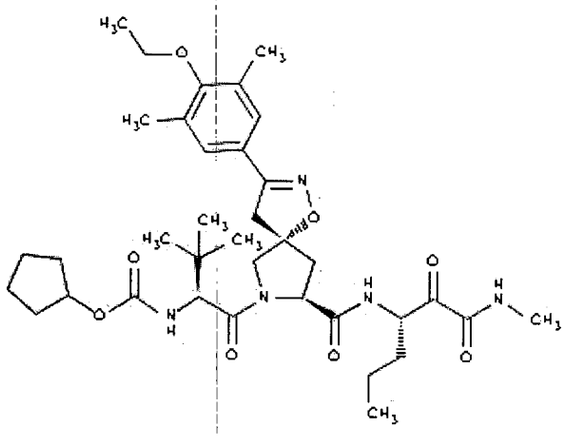
	851
	852

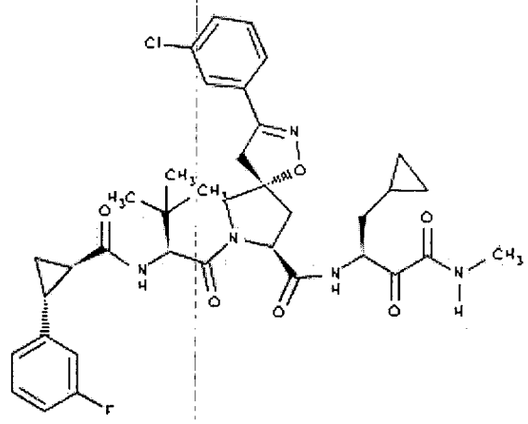
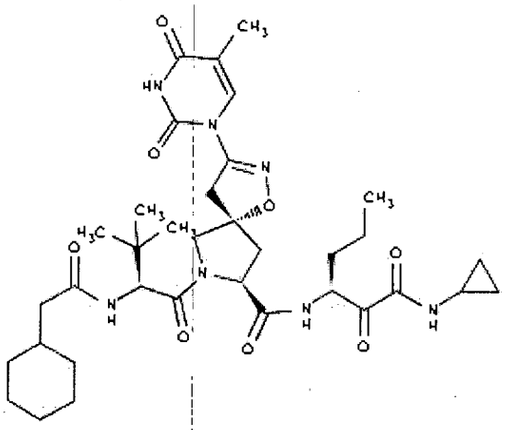
	853
	854

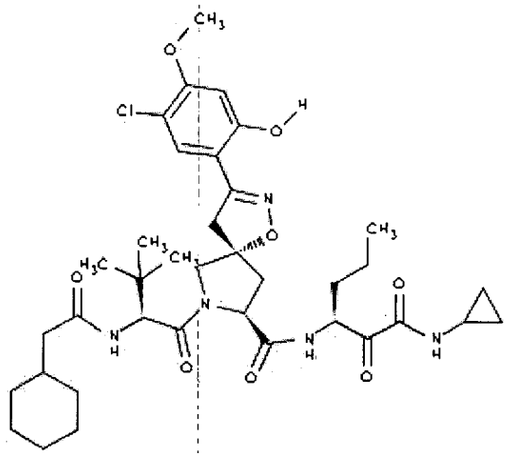
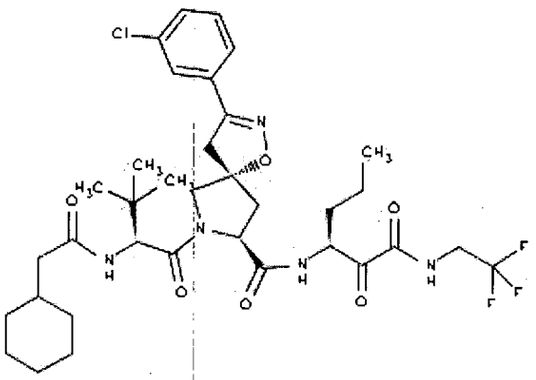
	855
	856

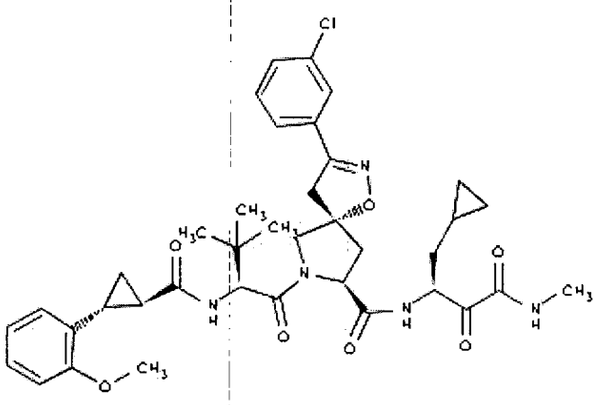
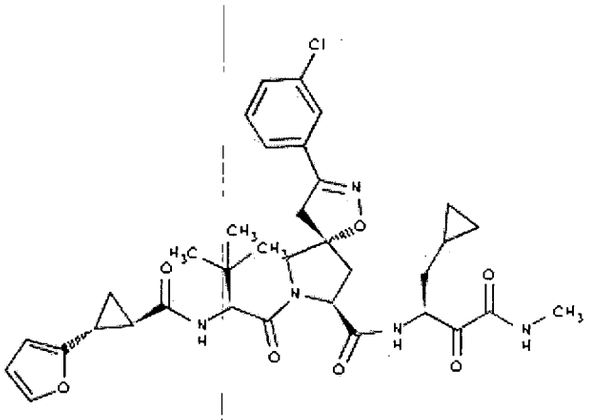
	857
	858

	859
	860

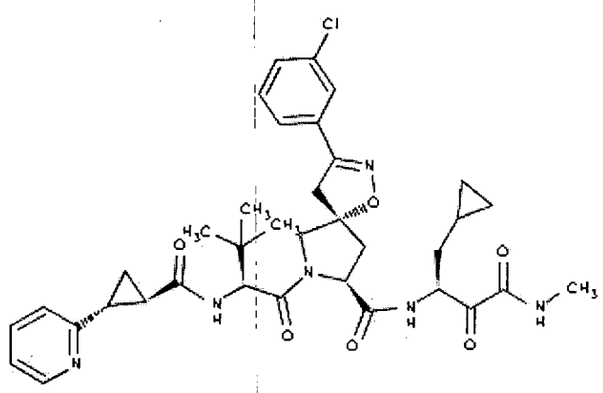
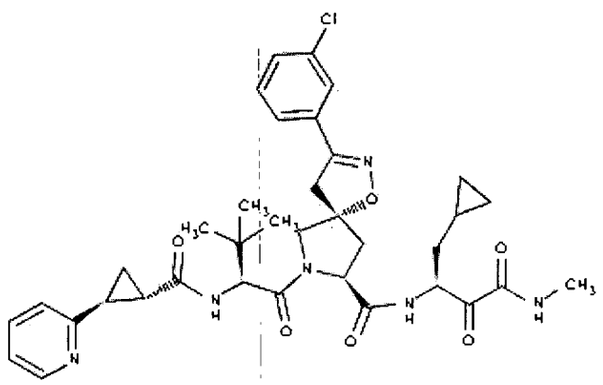
	861
	862

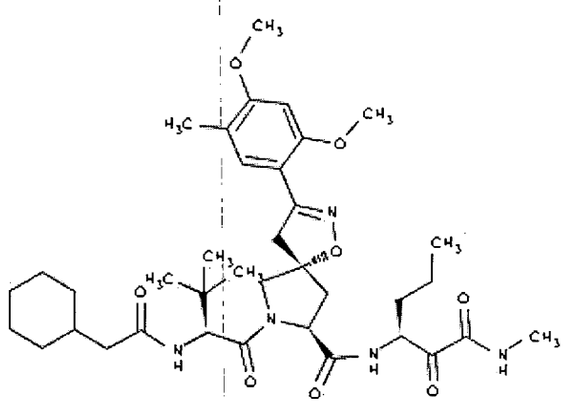
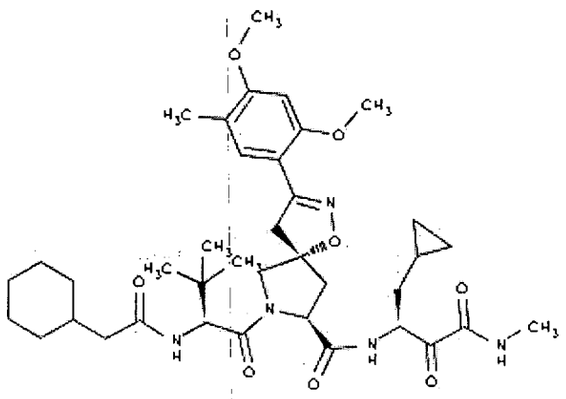
	863
	864

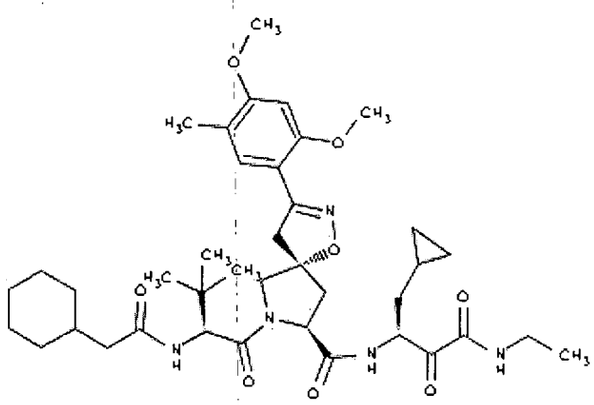
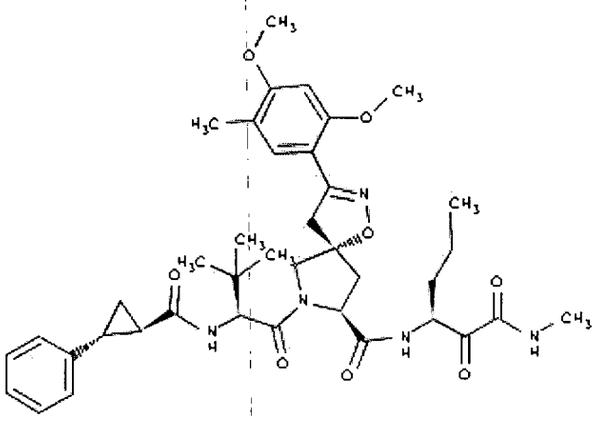
	865
	866

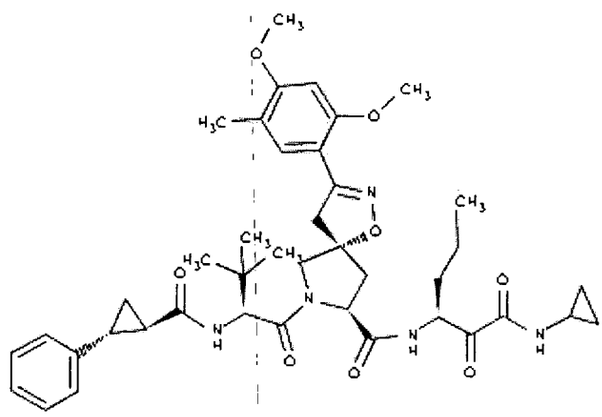
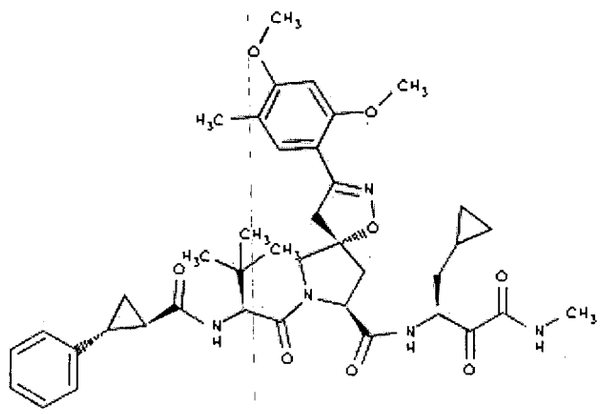
	867
	868

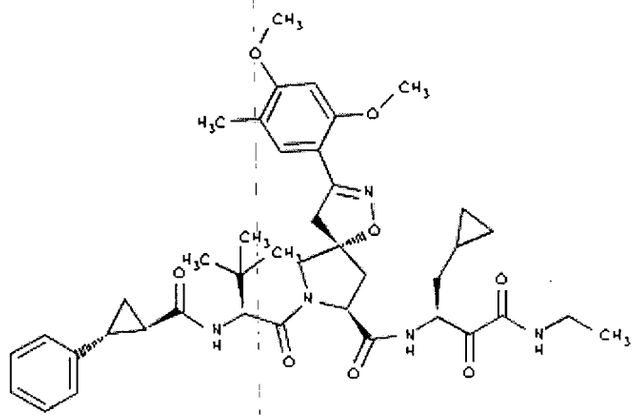
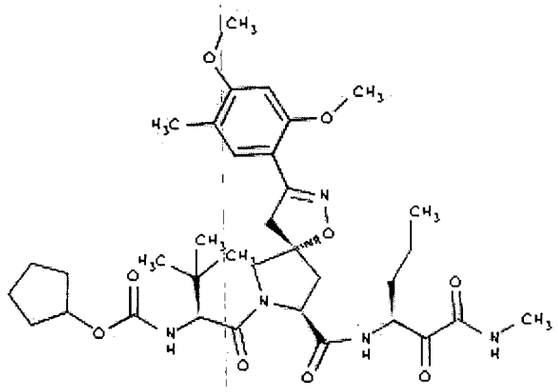
595

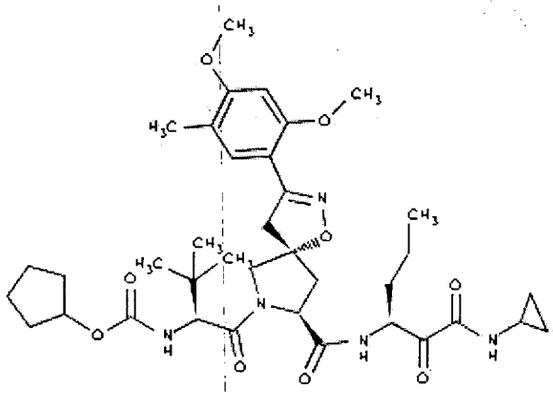
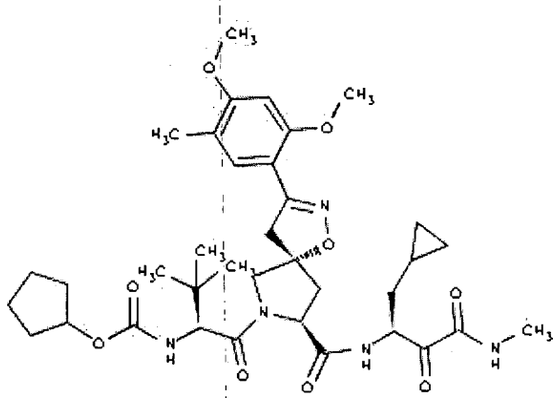
	869
	870

	871
	872

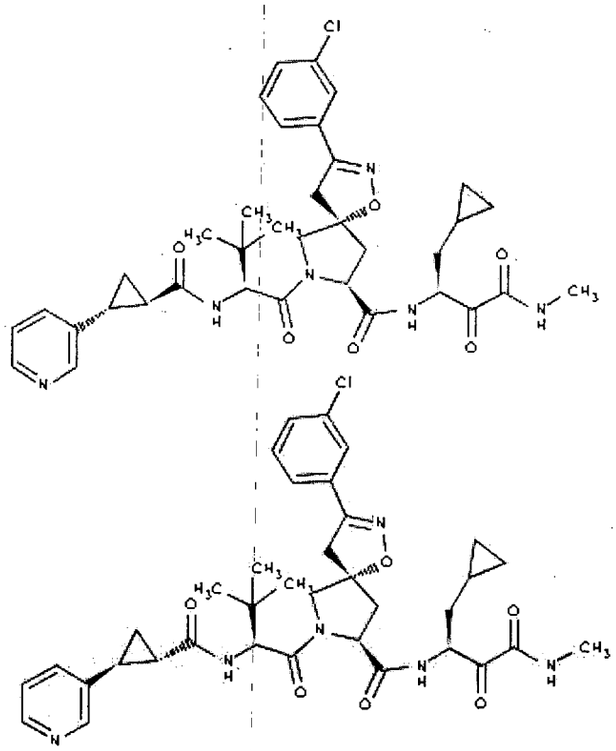
	873
	874

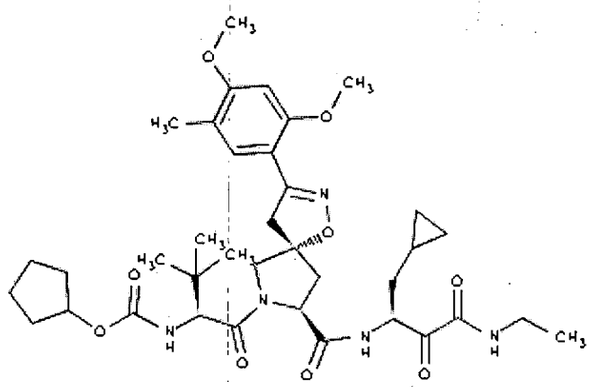
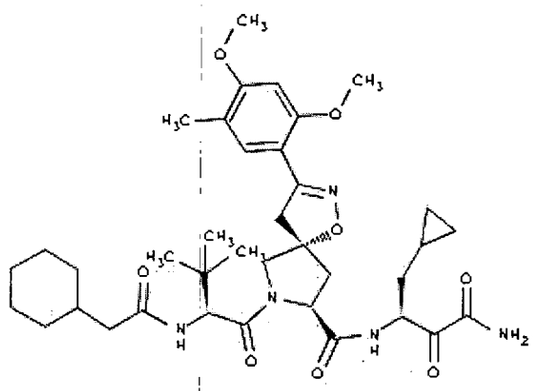
	875
	876

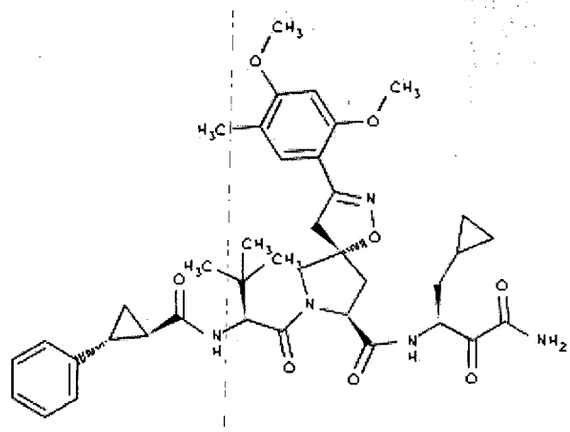
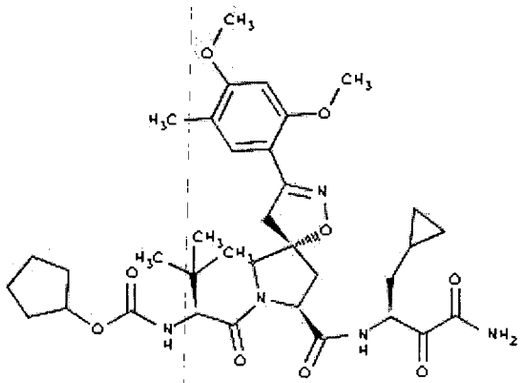
	877
	878

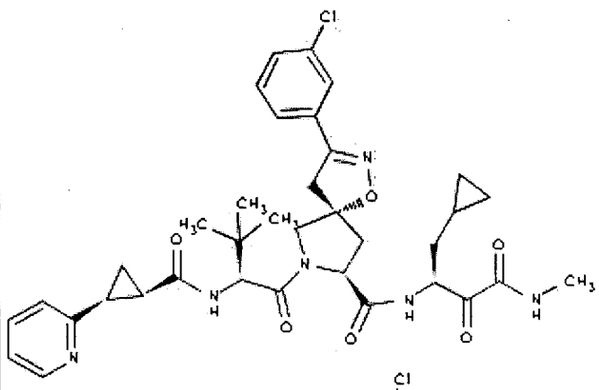
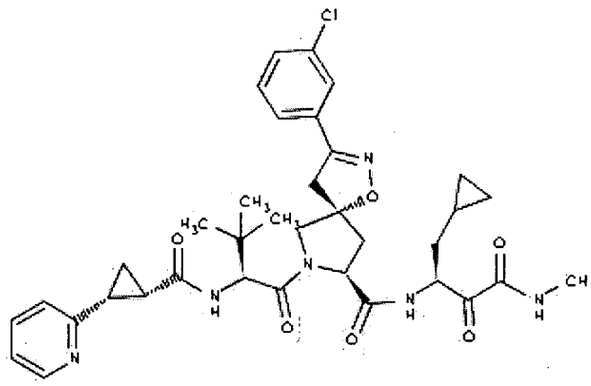
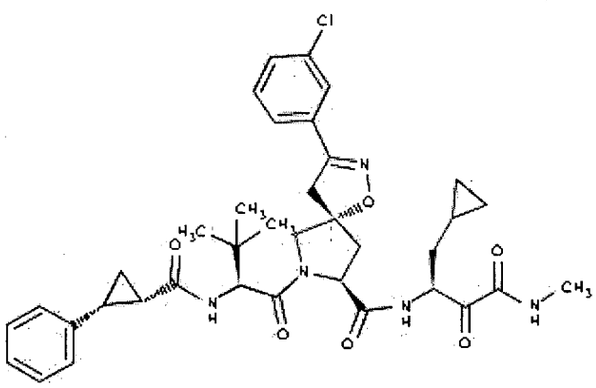
	879
	880

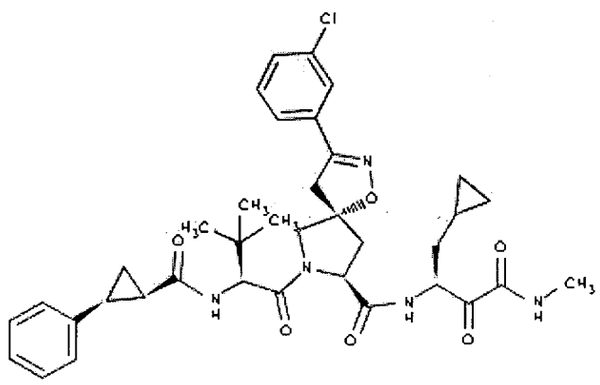
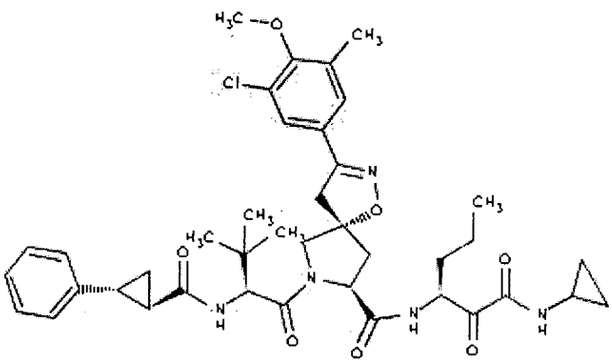
601

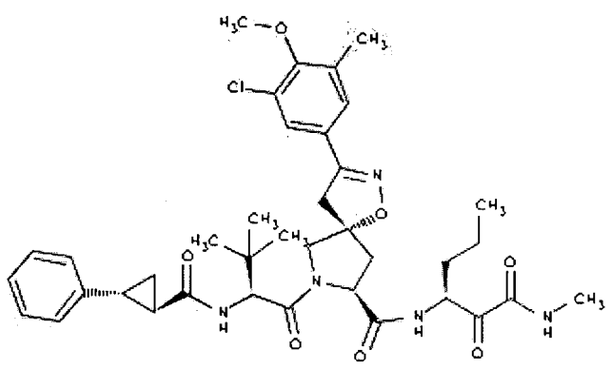
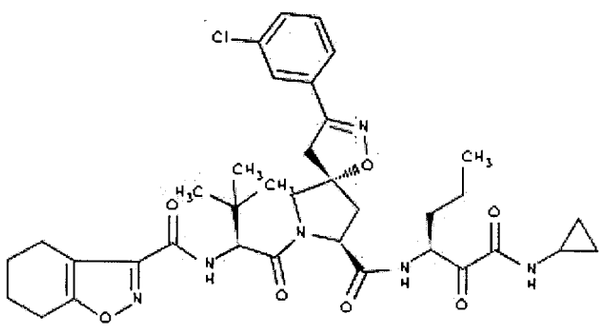
	885

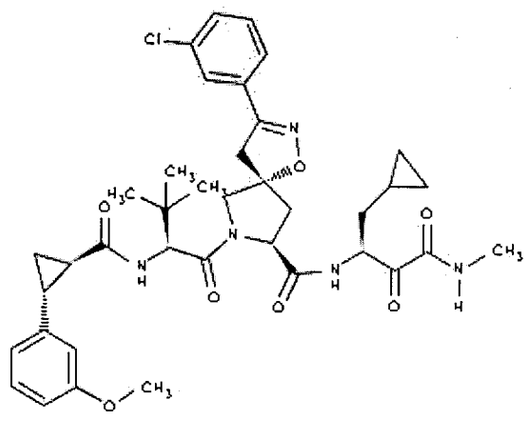
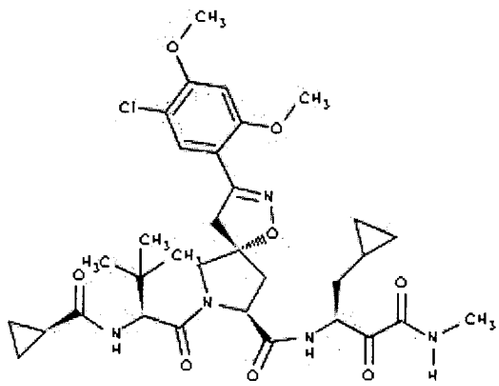
	881
	882

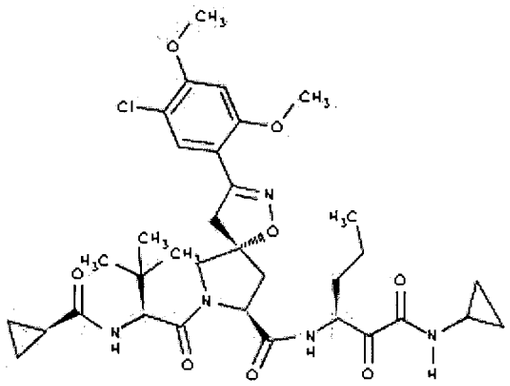
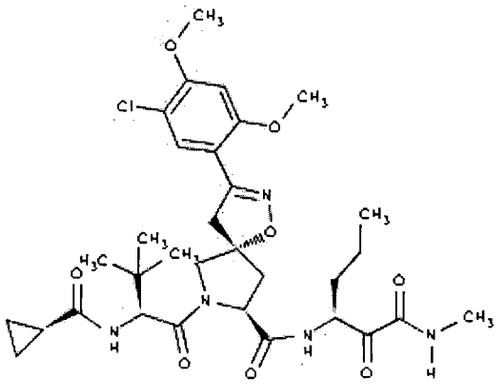
	883
	884

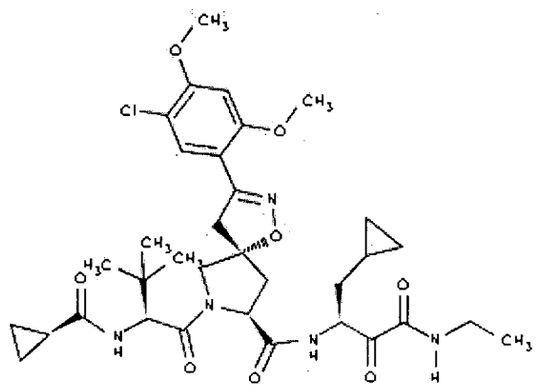
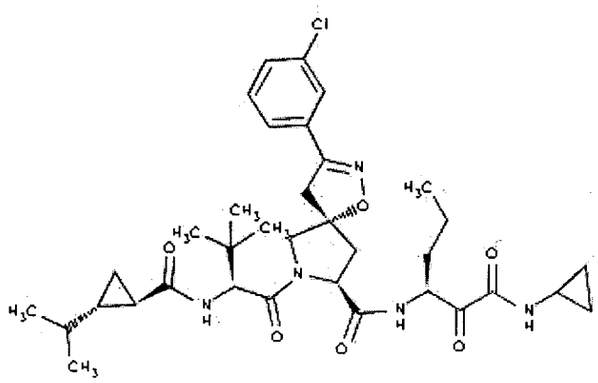
 	886
	887

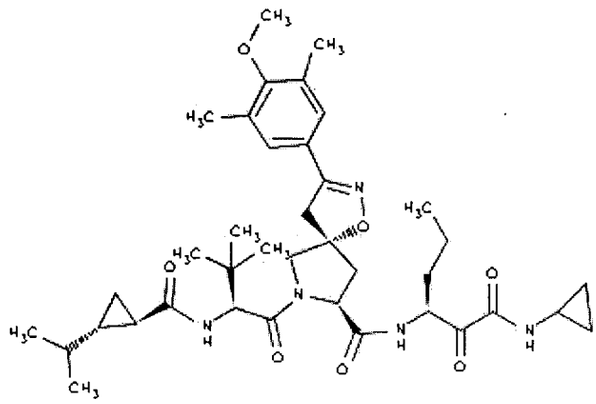
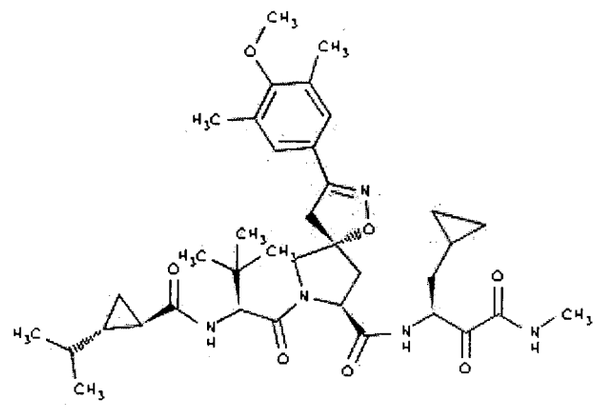
	888
	889

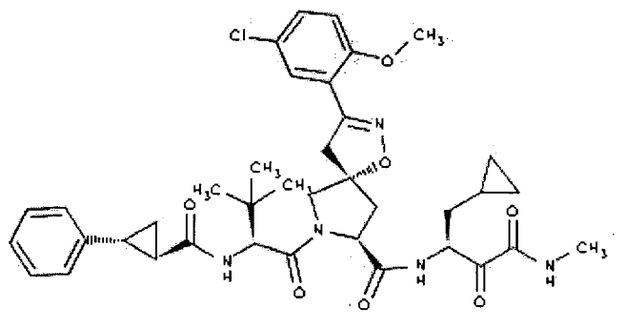
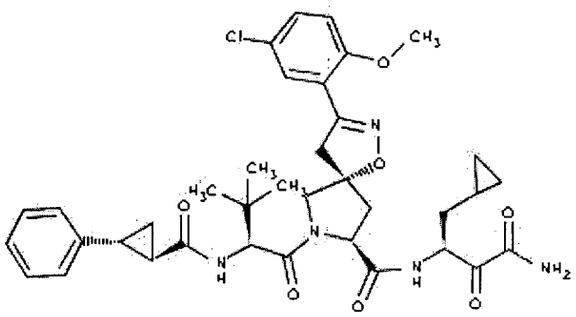
	890
	891

	892
	893

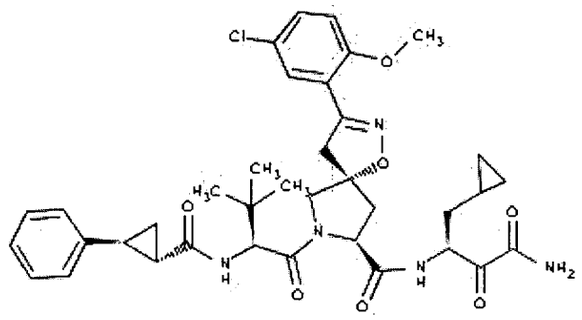
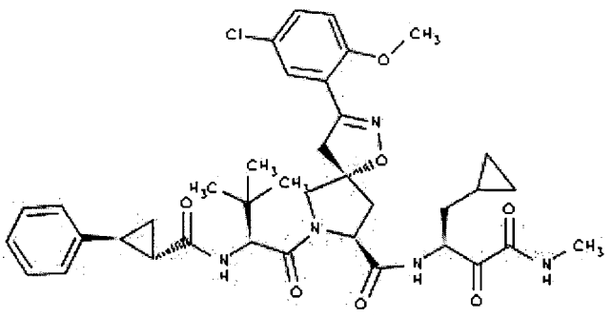
	894
	895

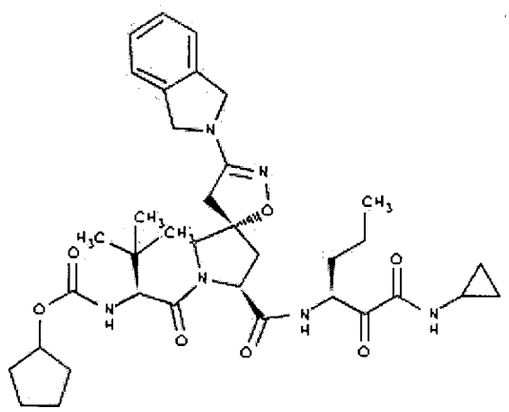
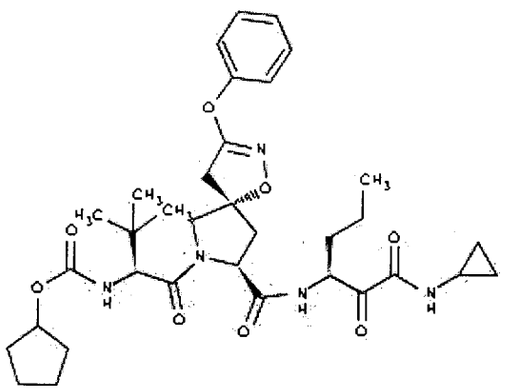
	896
	897

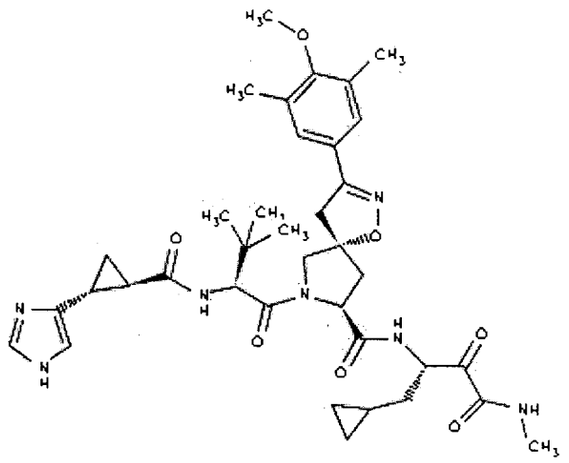
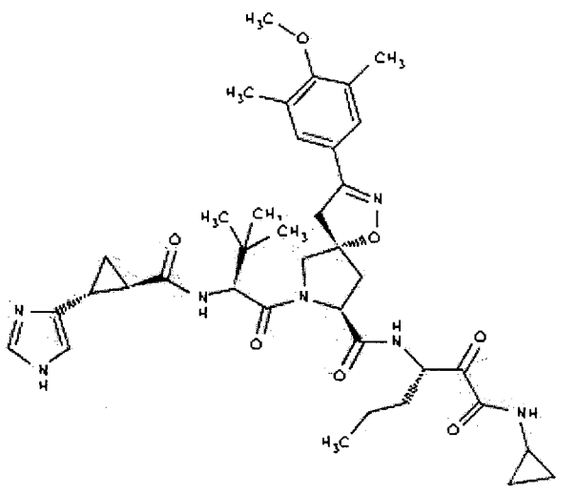
	898
	899

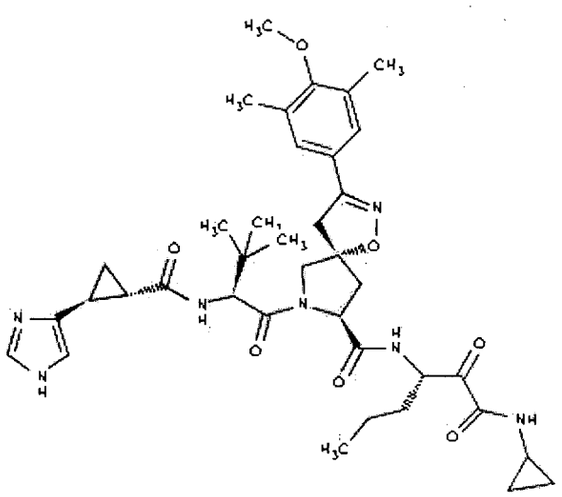
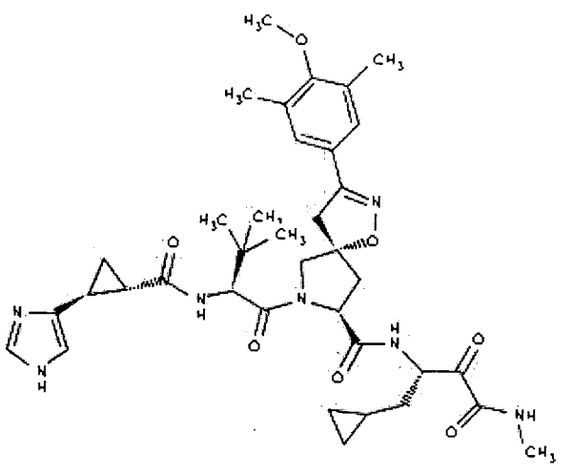
	900
	901

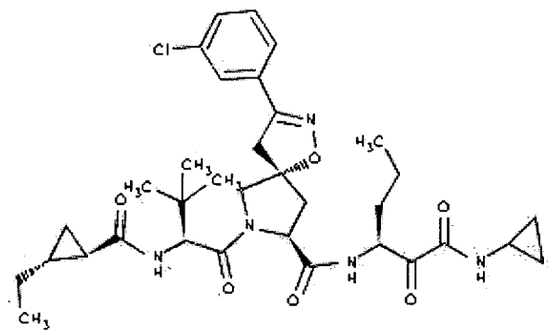
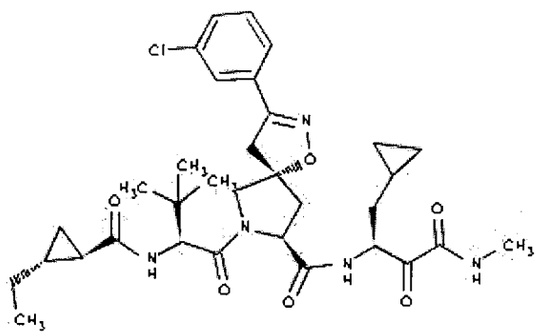
612

	902
	903

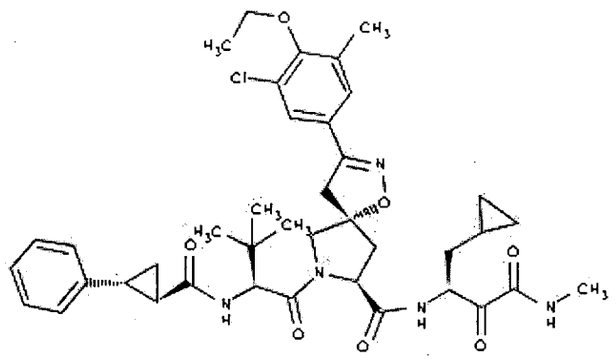
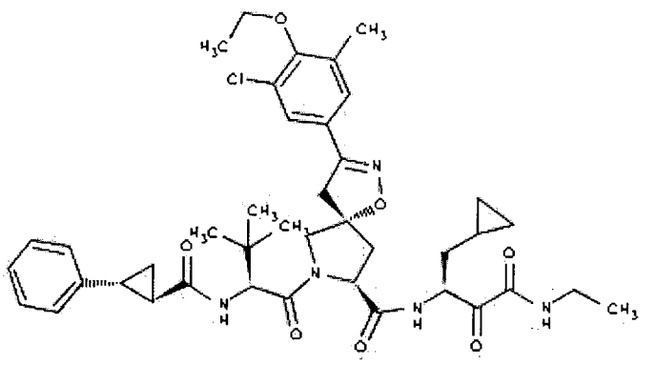
	904
	905

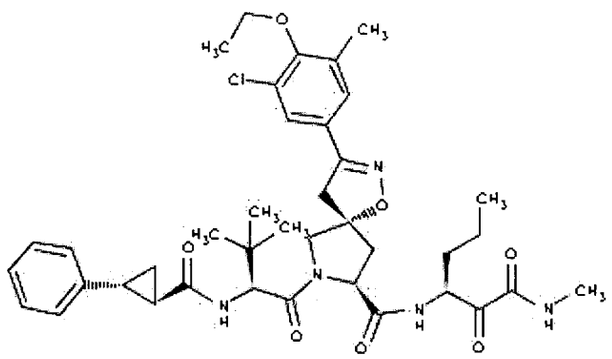
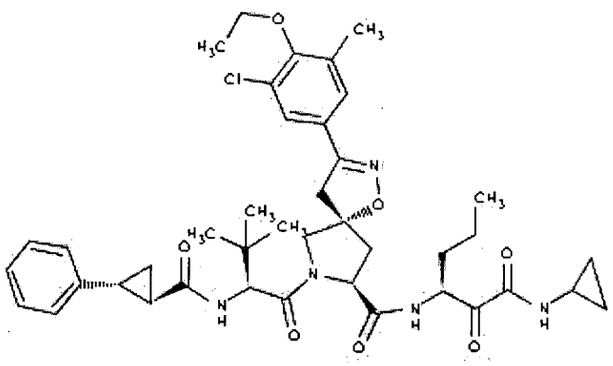
	906
	907

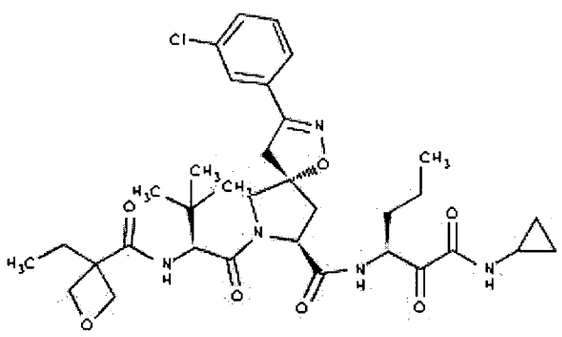
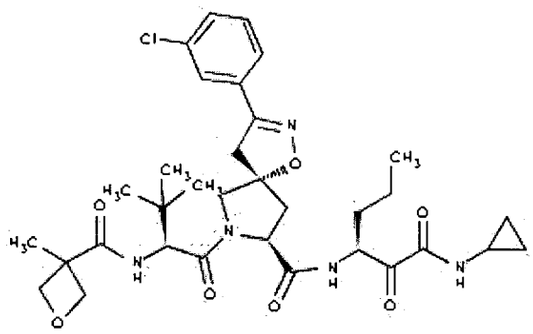
	908
	909

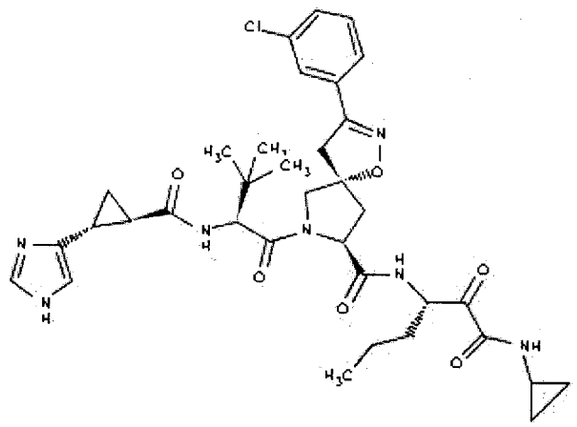
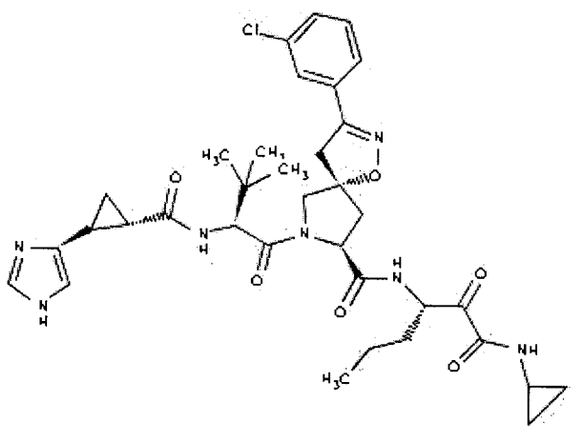
	910
	911

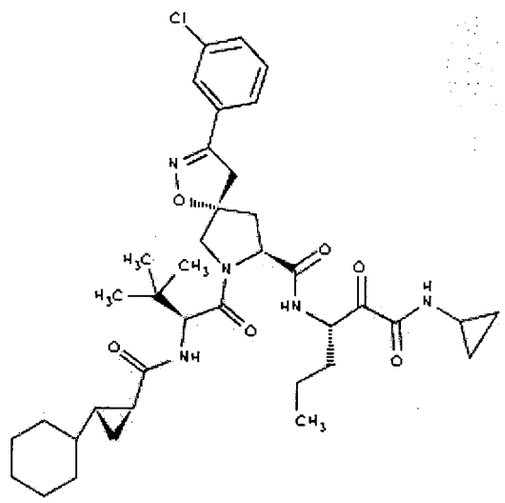
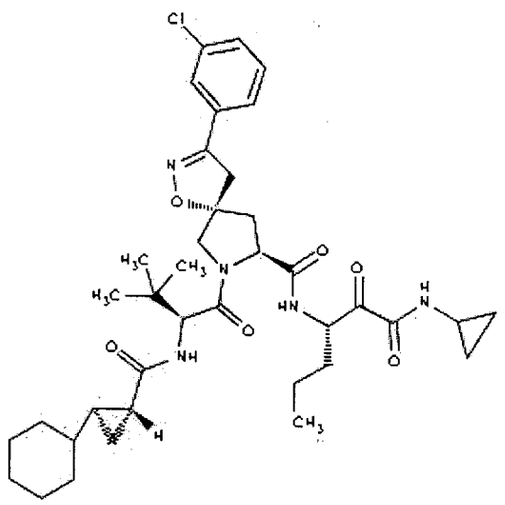
617

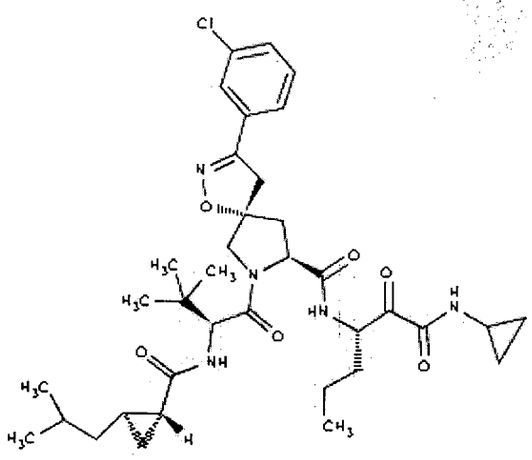
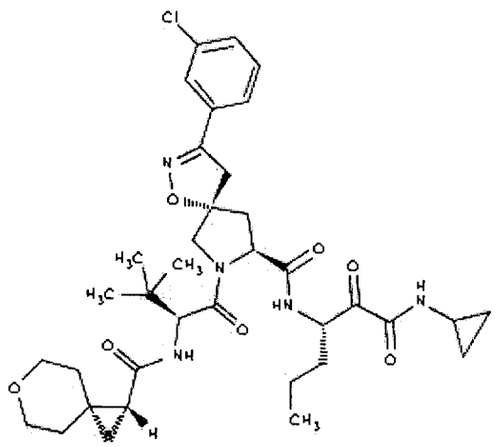
	912
	913

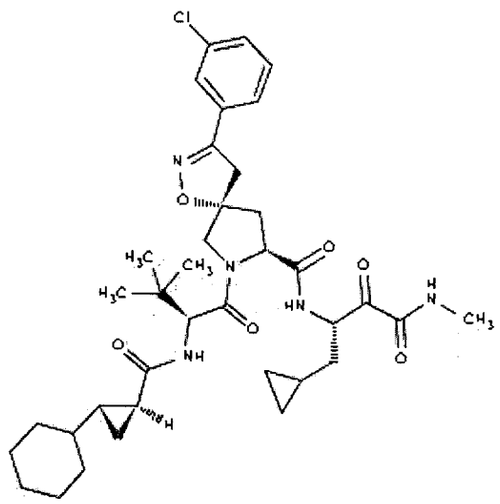
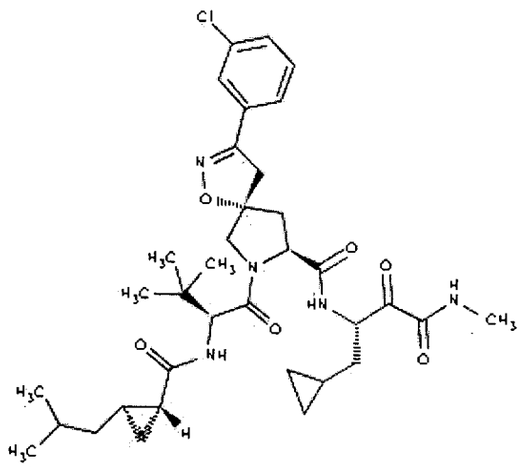
	914
	915

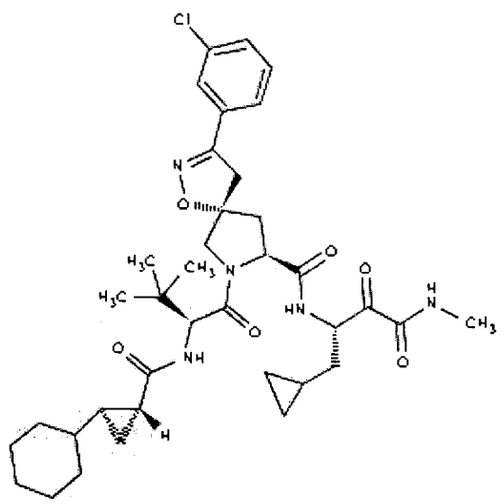
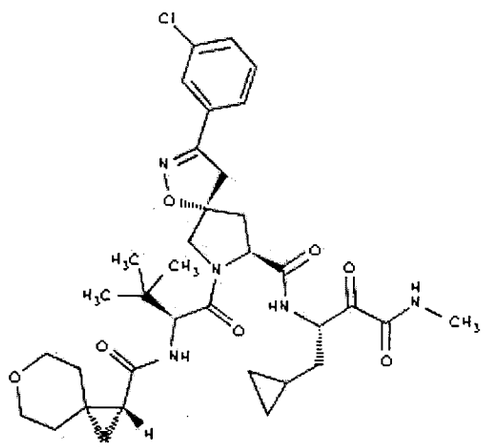
	916
	917

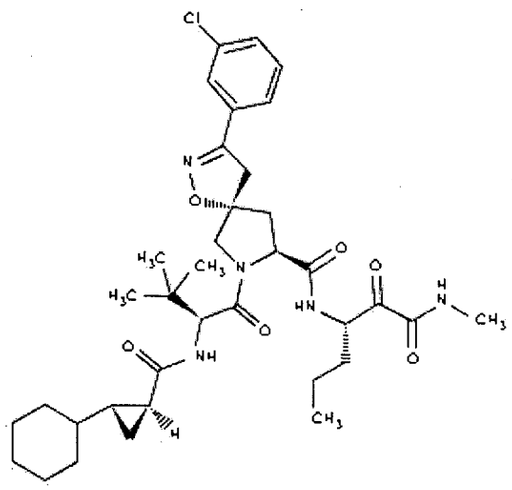
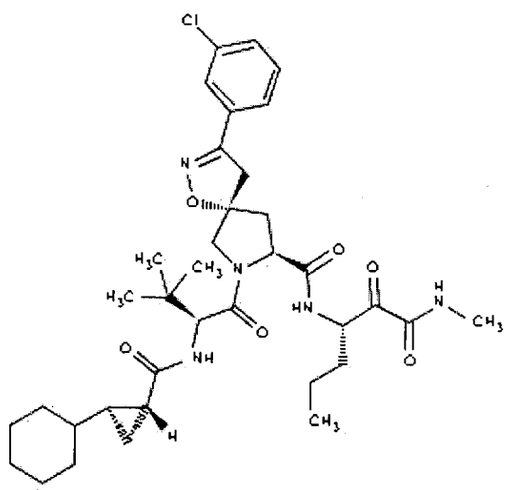
	918
	919

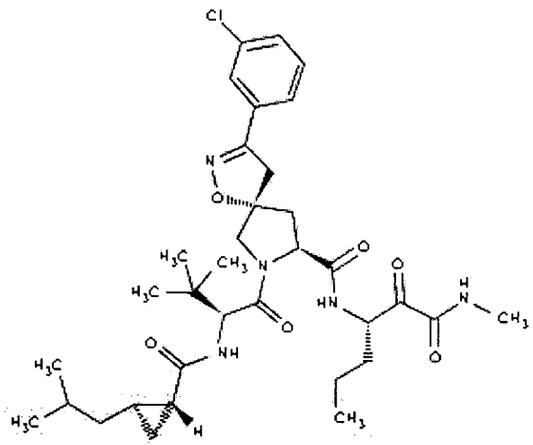
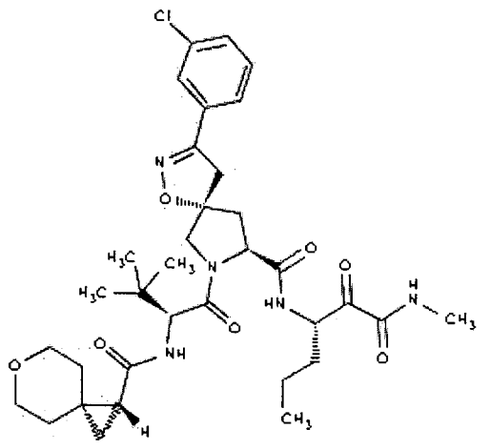
	920
	921

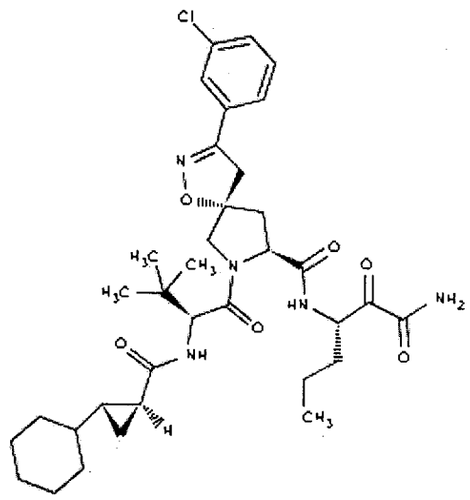
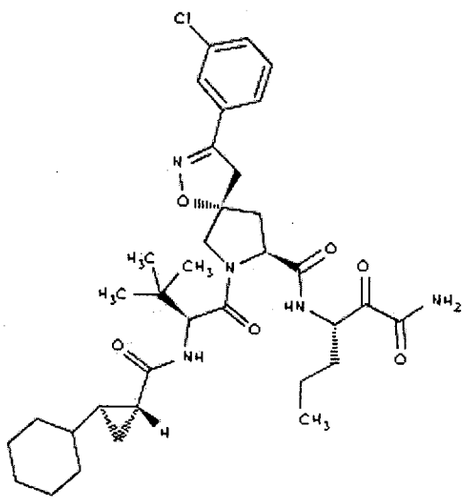
	922
	923

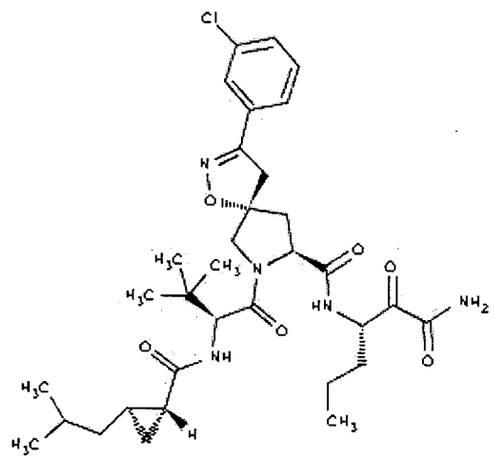
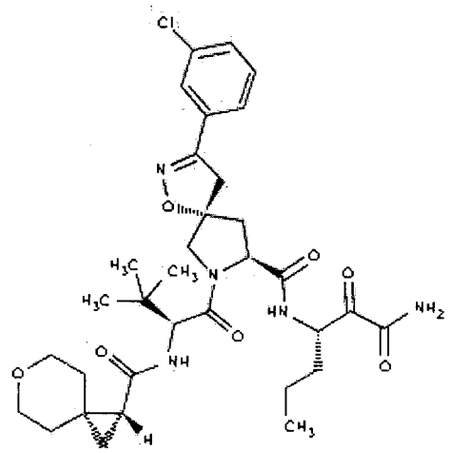
	924
	925

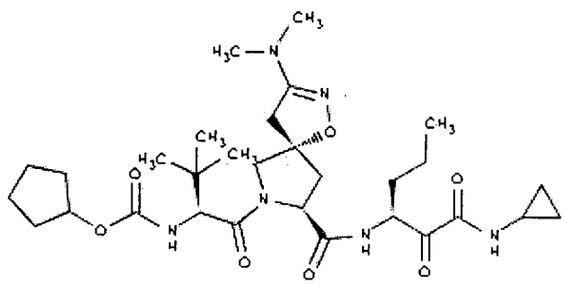
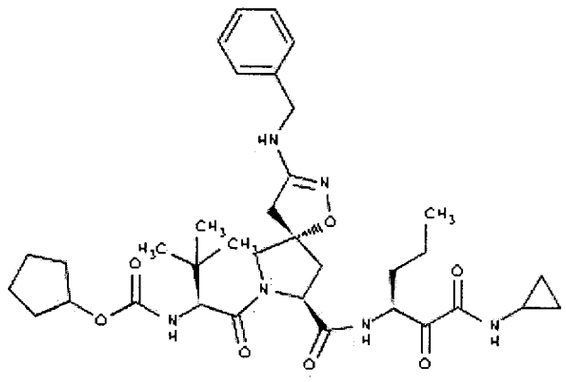
	926
	927

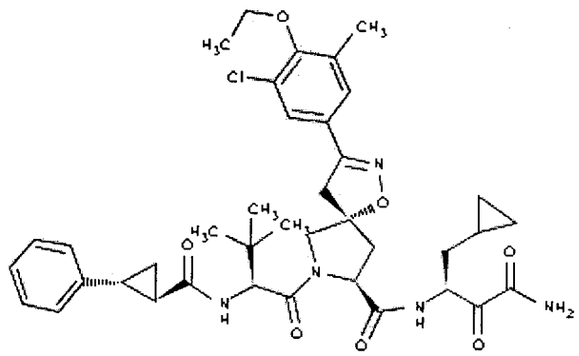
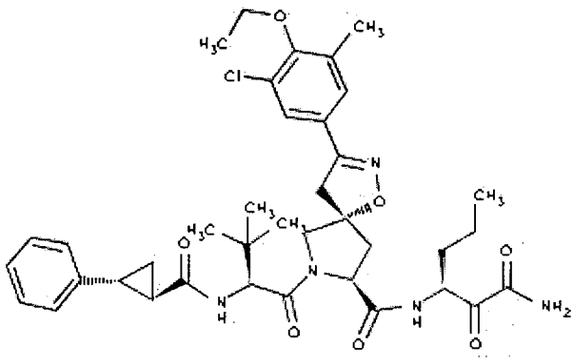
	928
	929

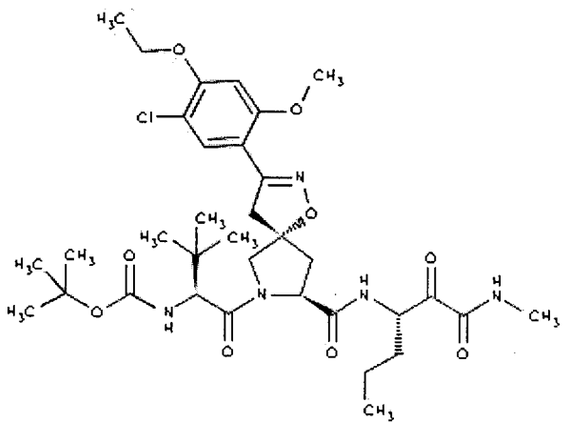
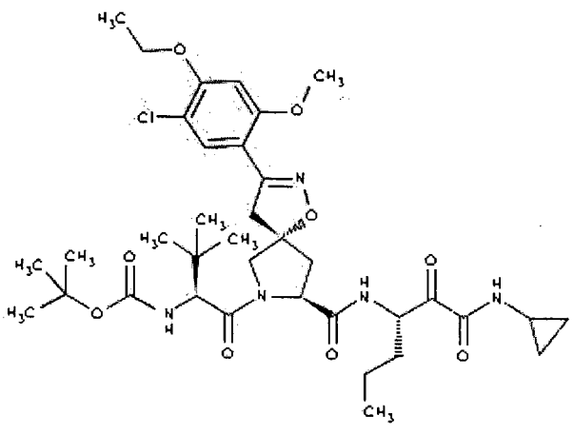
	930
	931

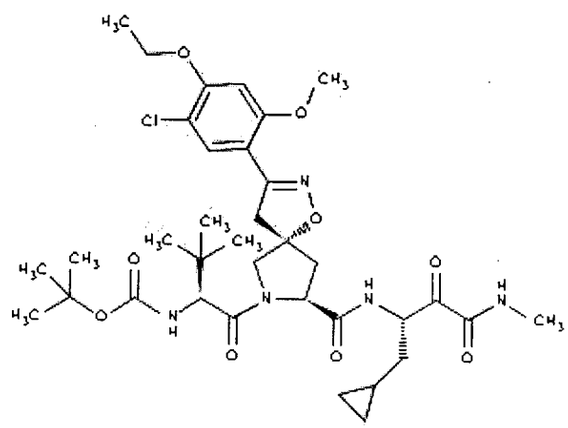
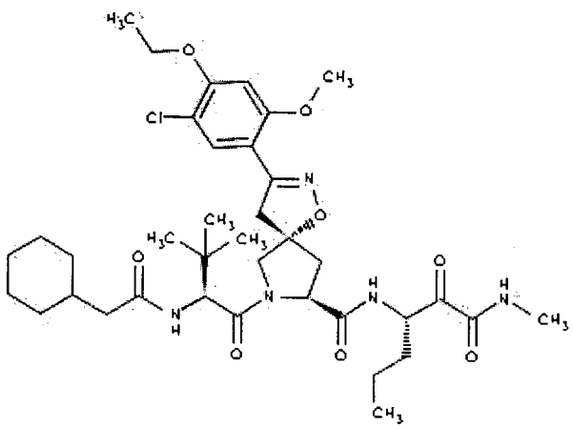
	932
	933

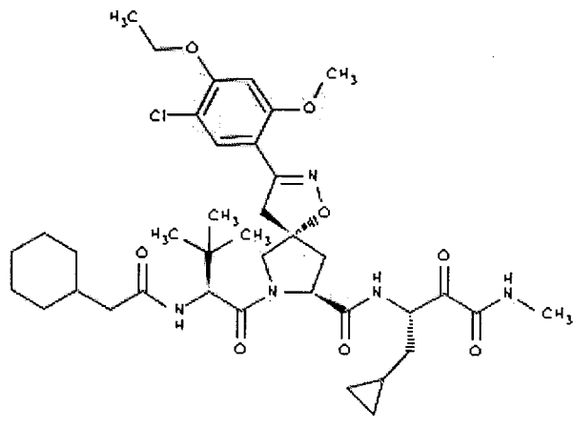
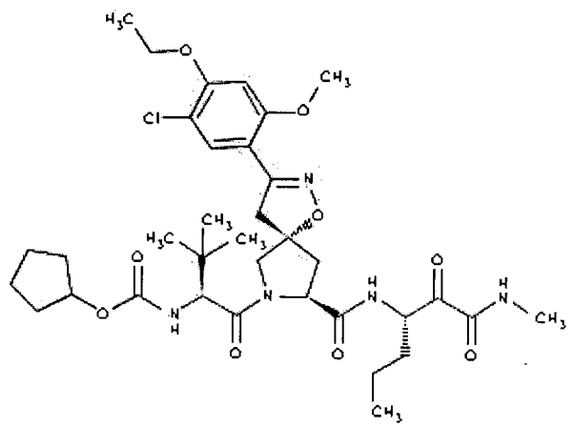
	934
	935

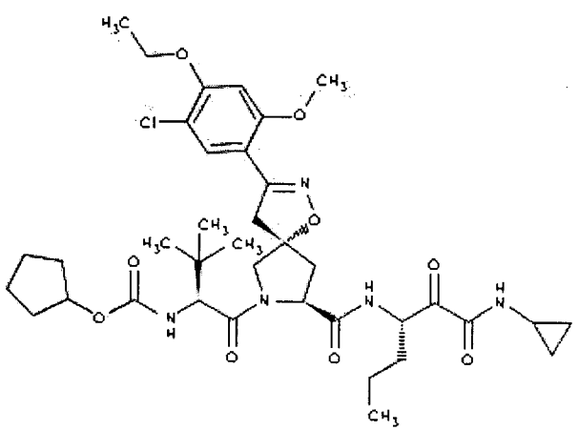
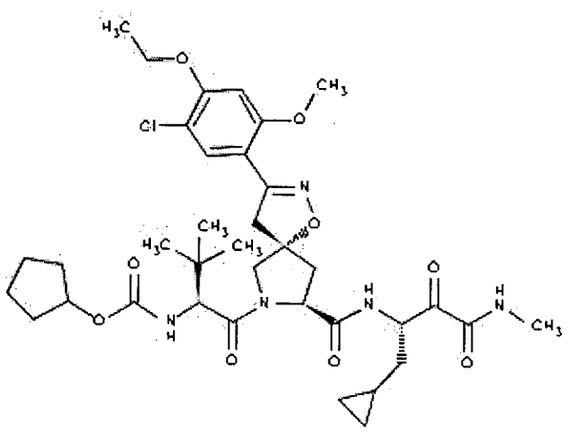
	936
	937

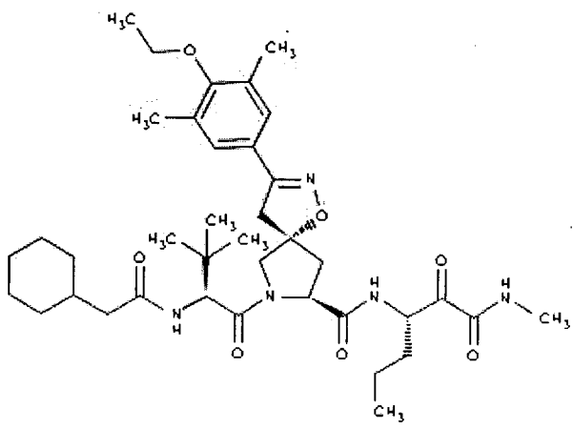
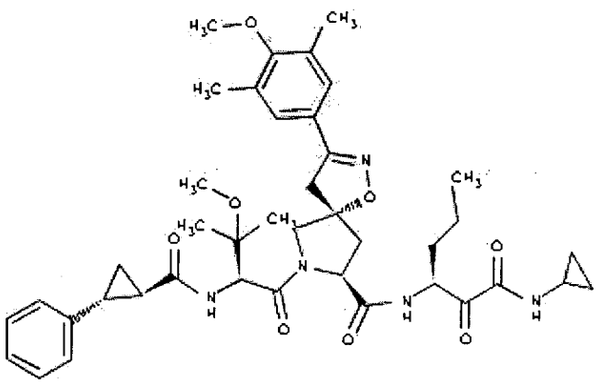
	938
	939

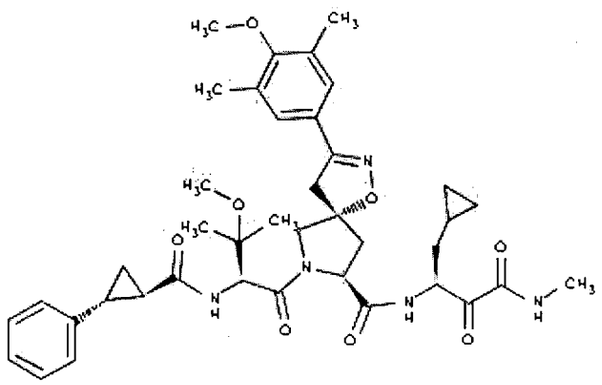
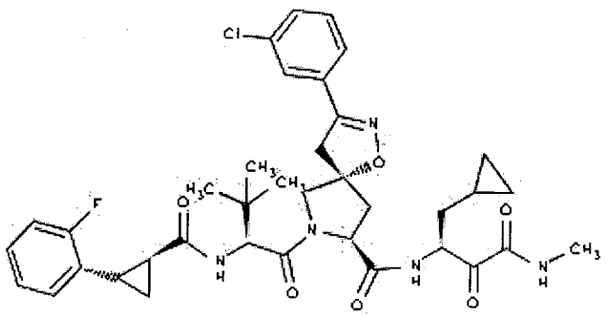
	940
	941

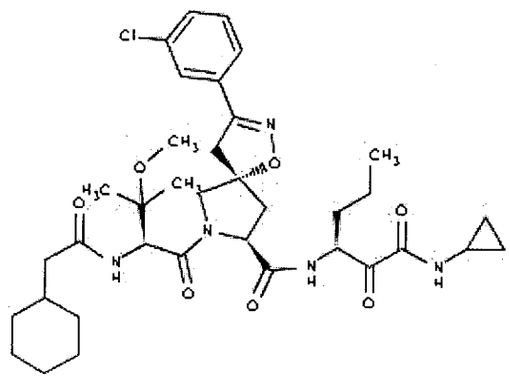
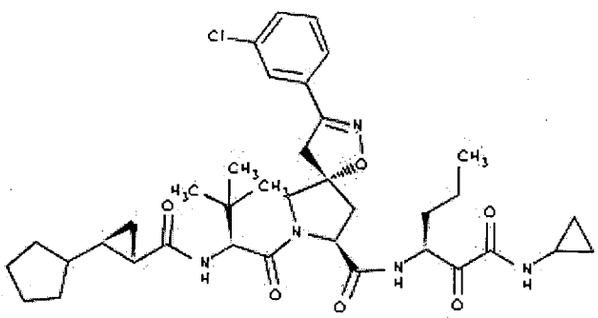
	942
	943

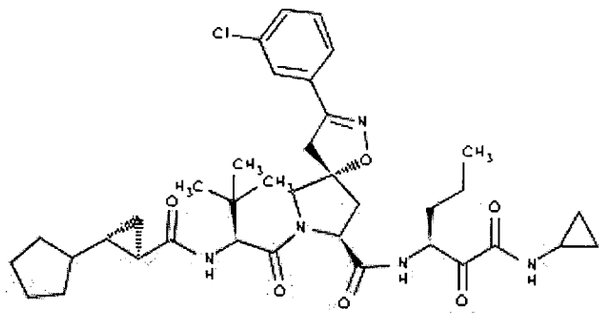
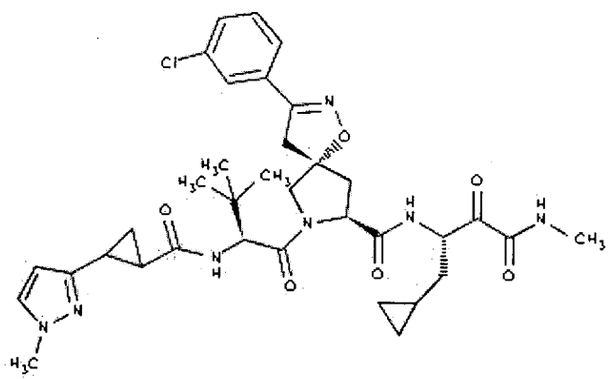
	944
	945

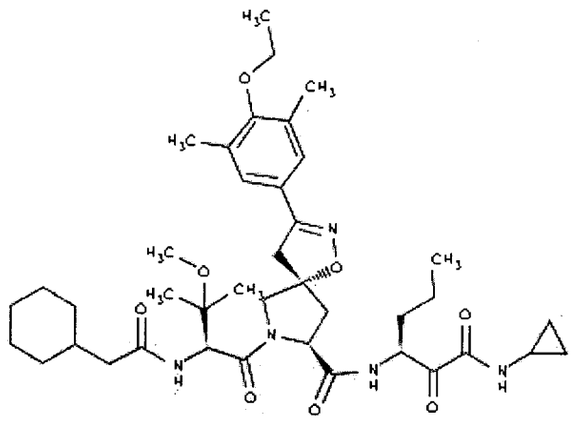
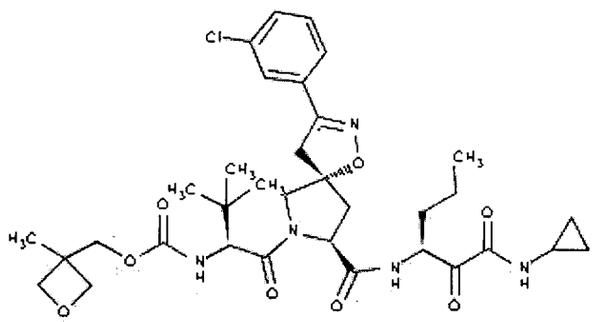
	946
	947

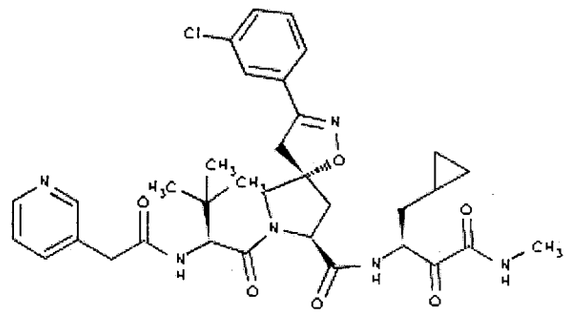
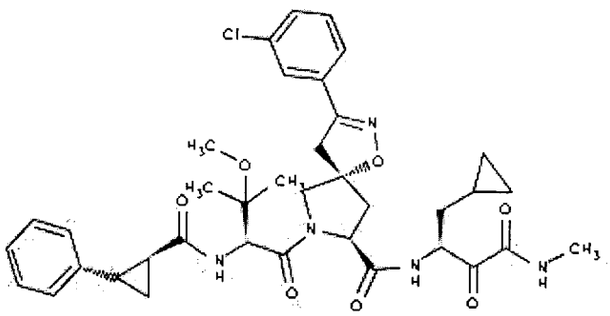
	948
	949

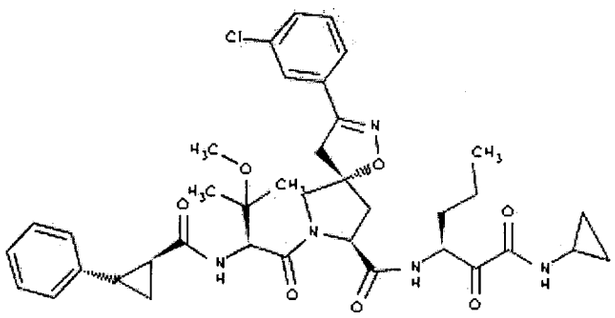
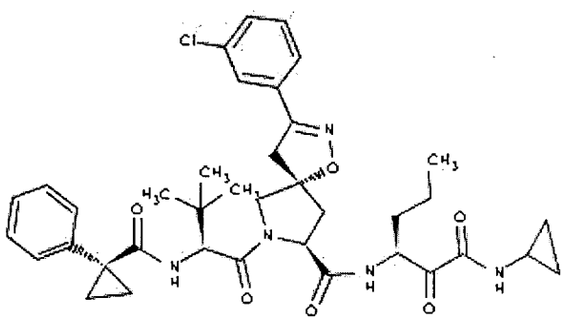
	950
	951

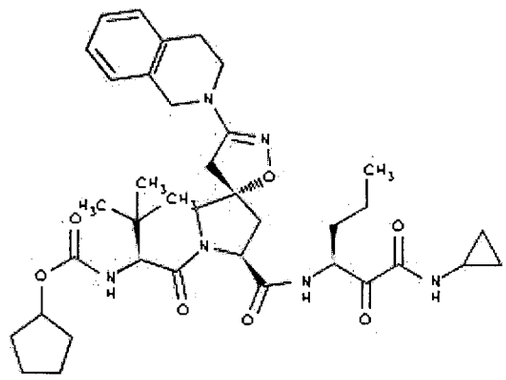
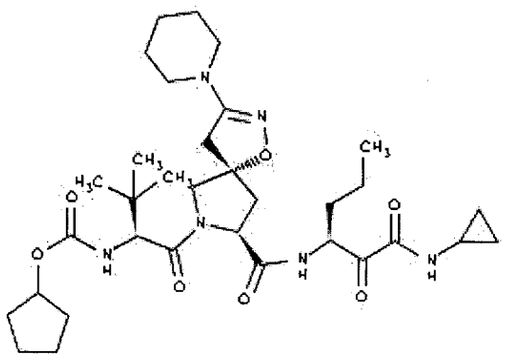
	952
	953

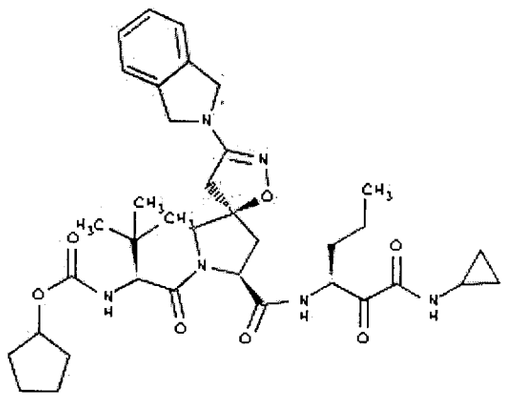
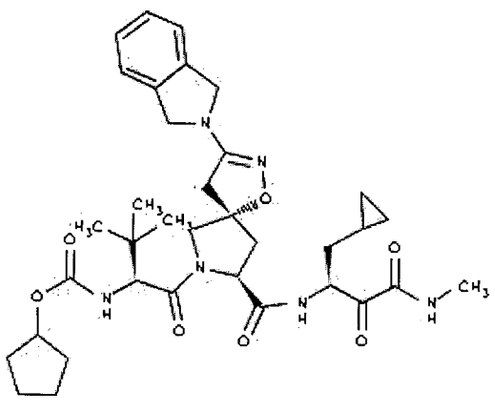
	954
	955

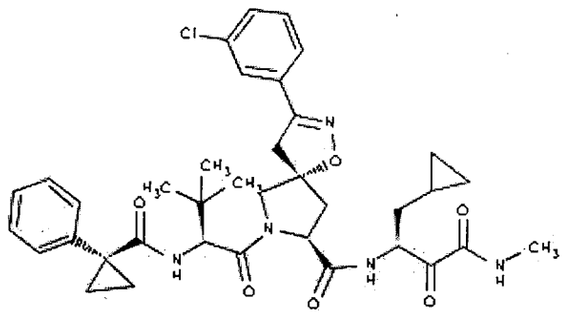
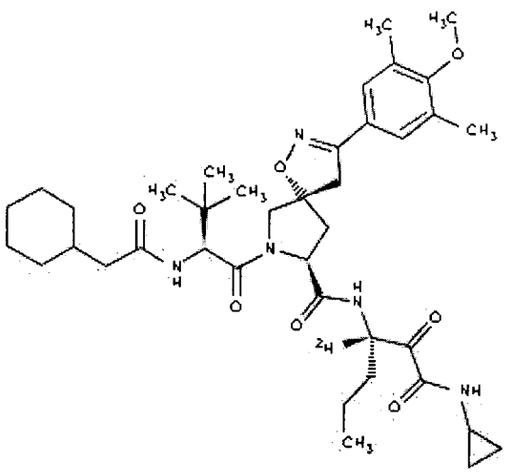
	956
	957

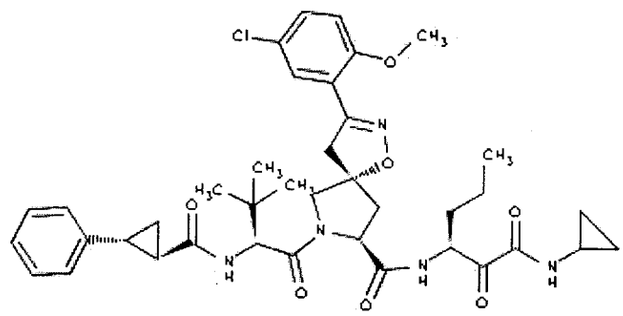
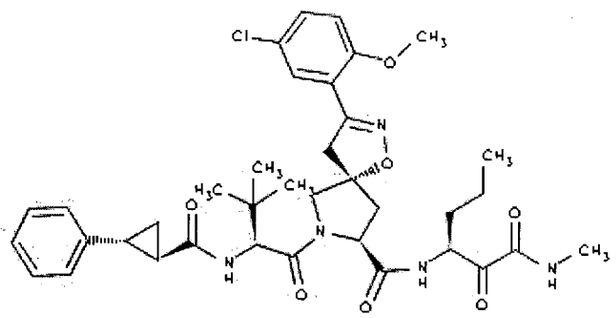
	958
	959

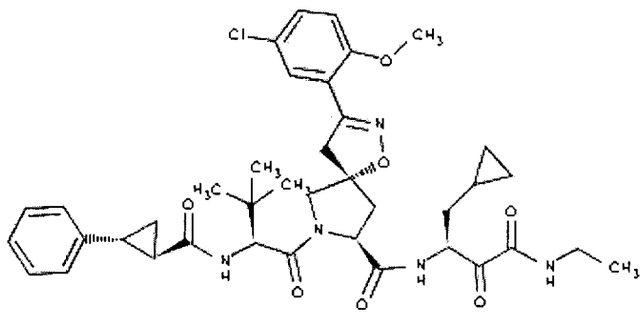
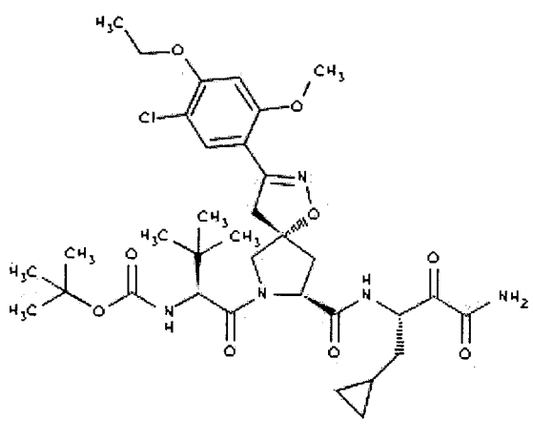
	960
	961

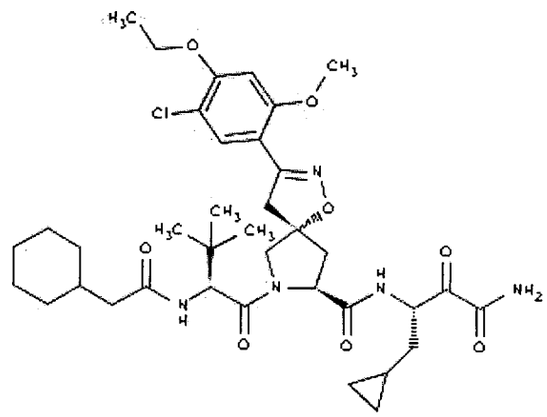
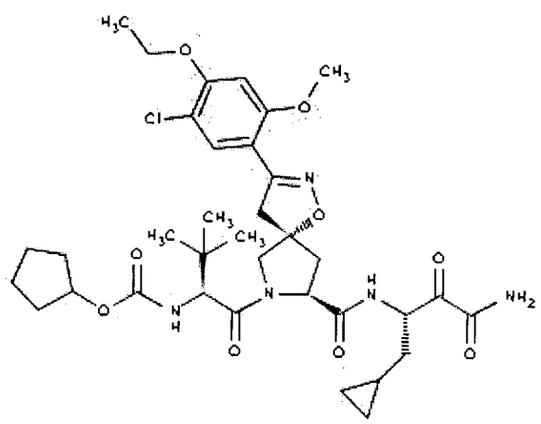
	962
	963

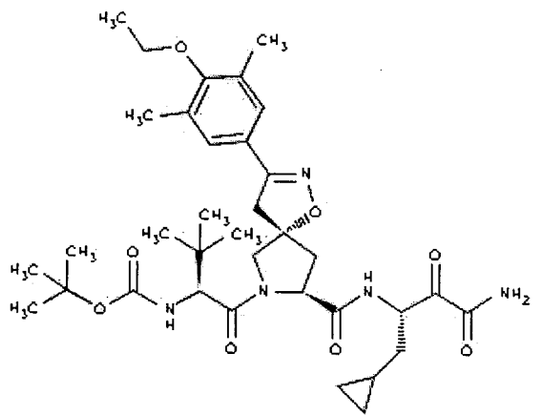
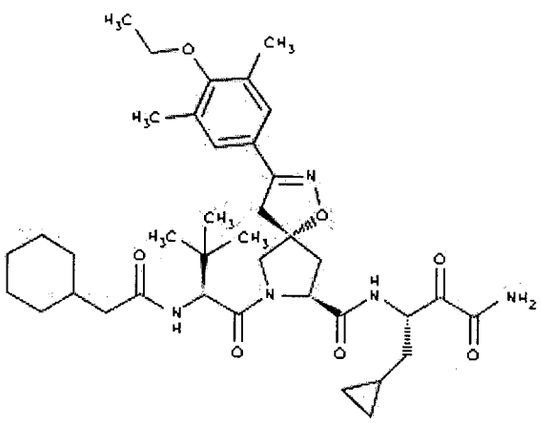
	964
	965

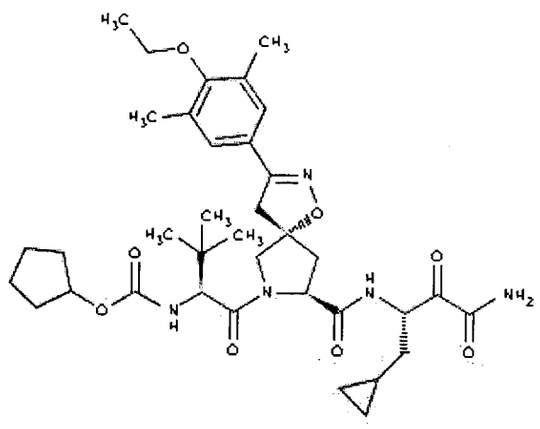
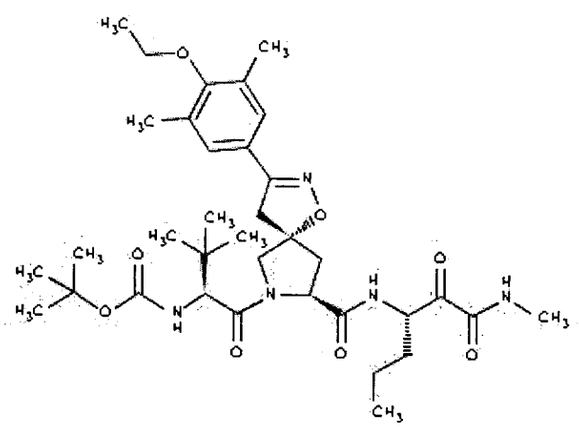
	966
	967

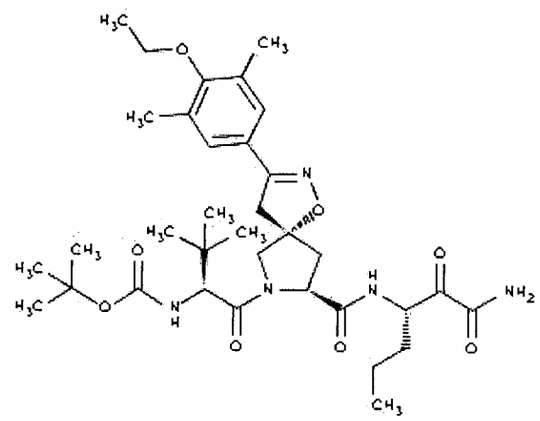
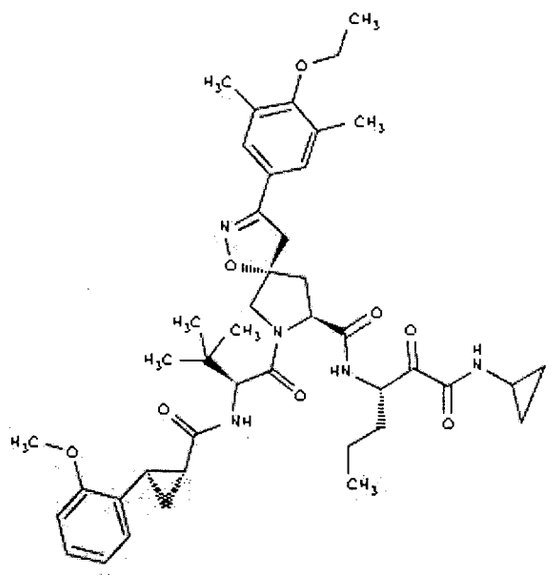
	968
	969

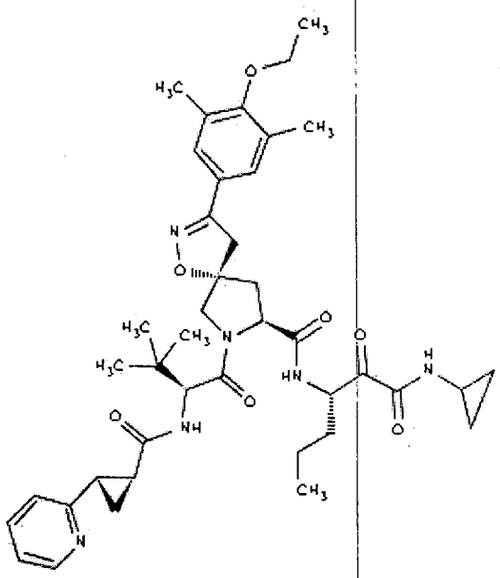
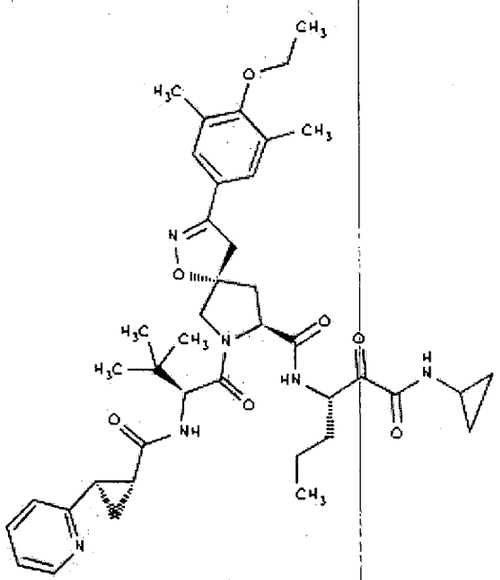
	970
	971

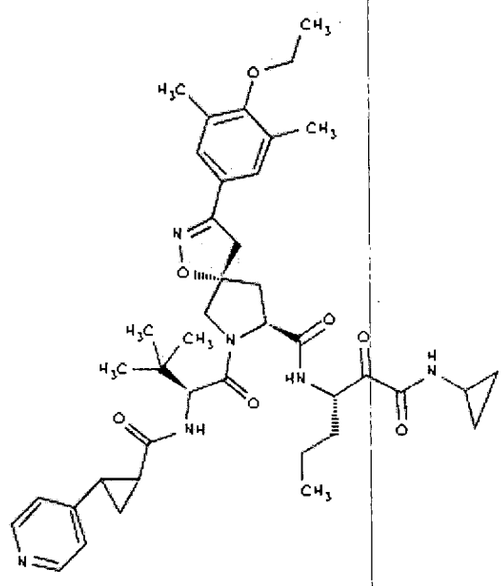
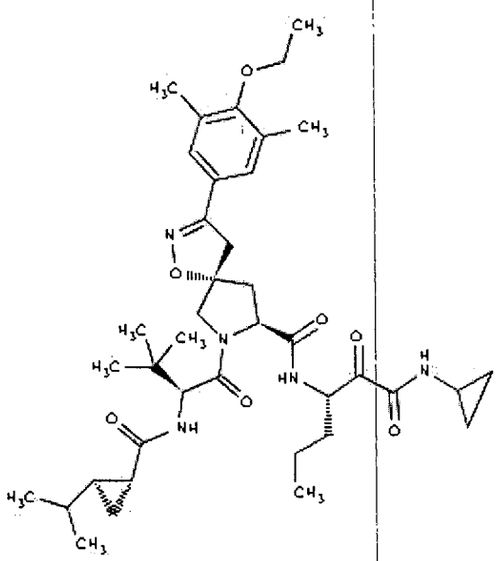
	972
	973

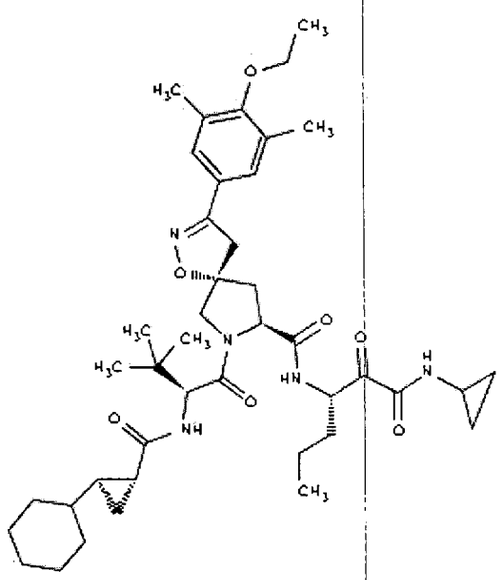
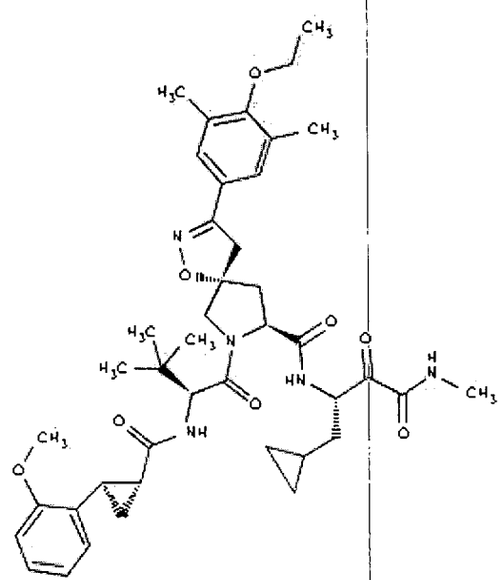
	974
	975

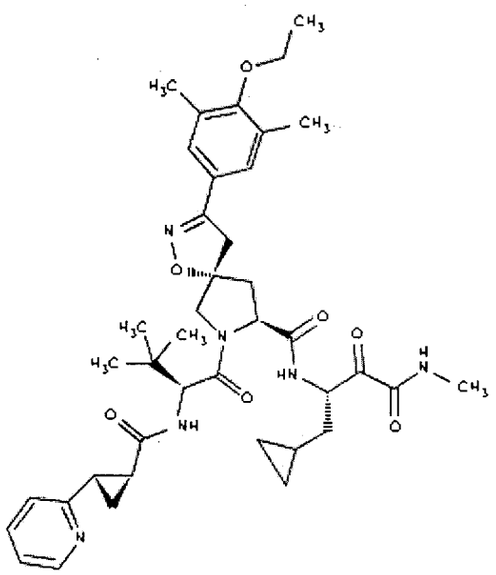
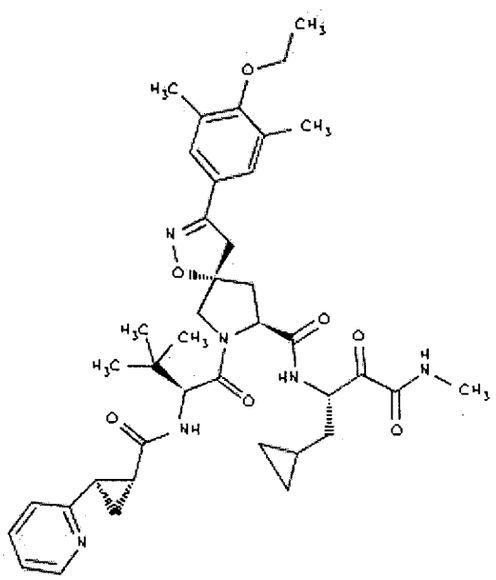
	976
	977

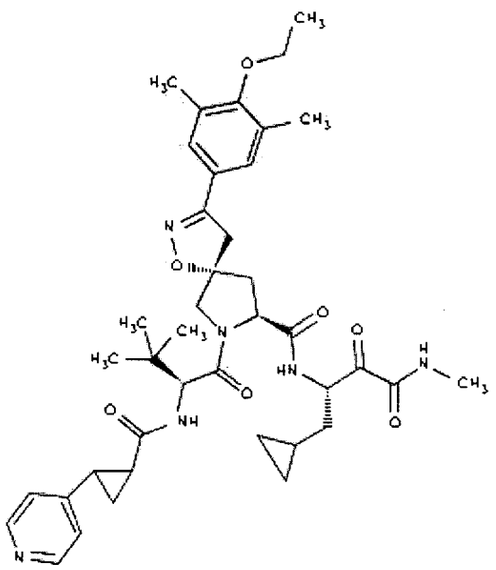
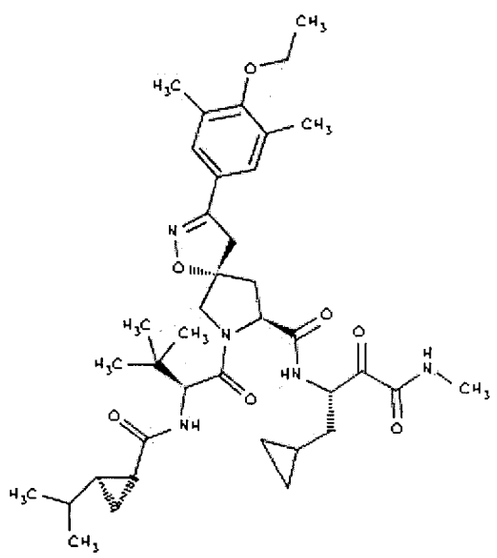
	978
	979

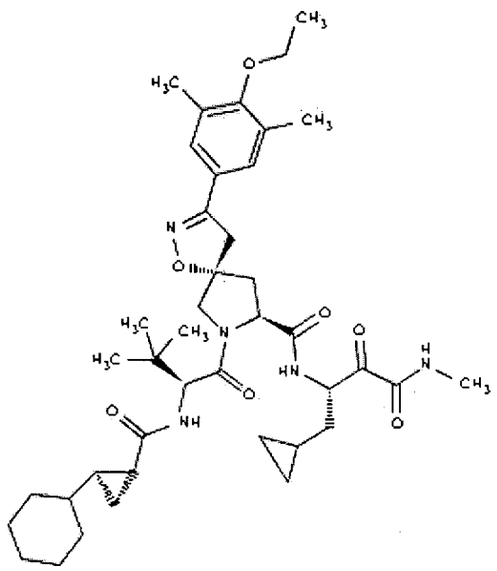
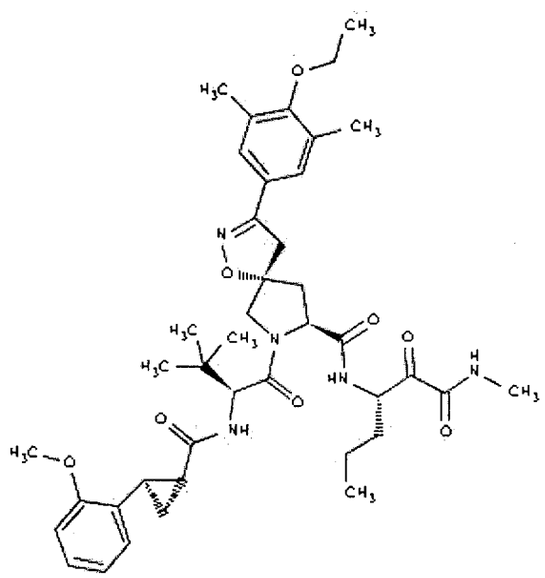
	980
	981

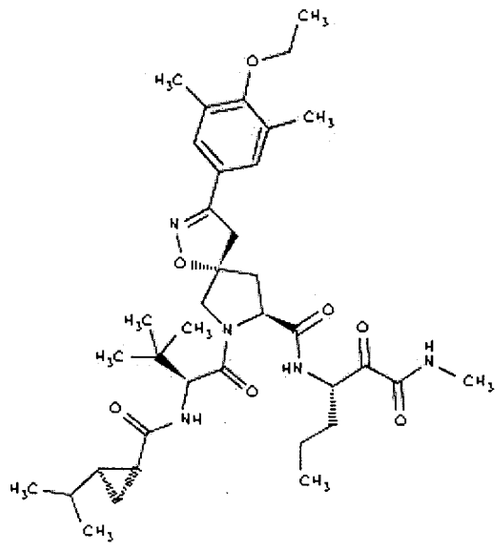
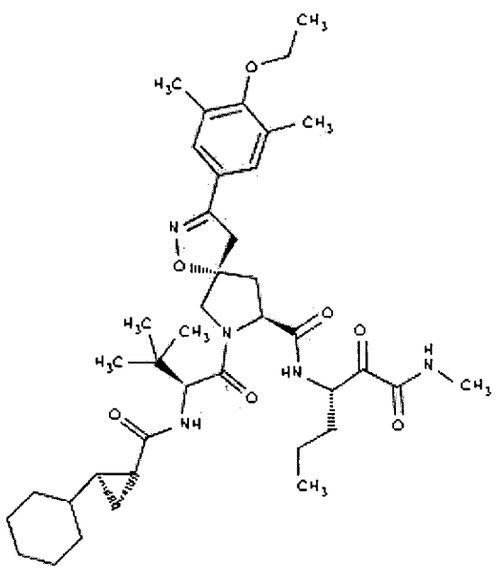
	982
	983

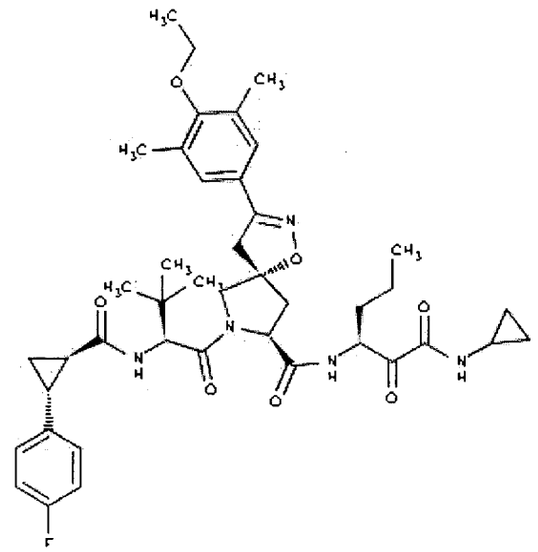
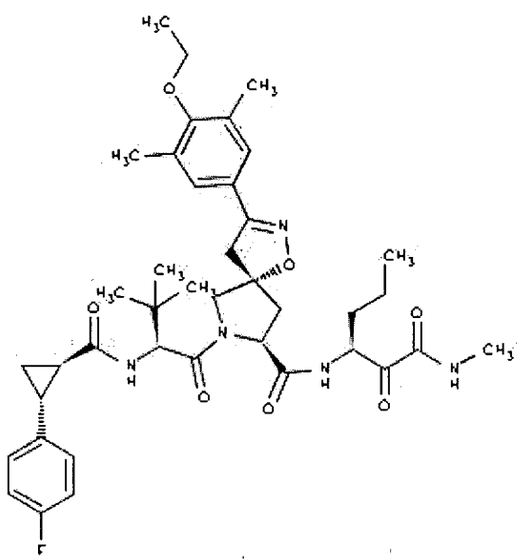
	984
	985

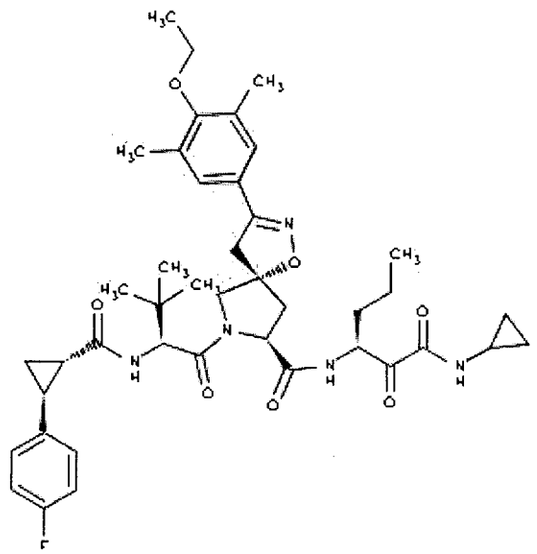
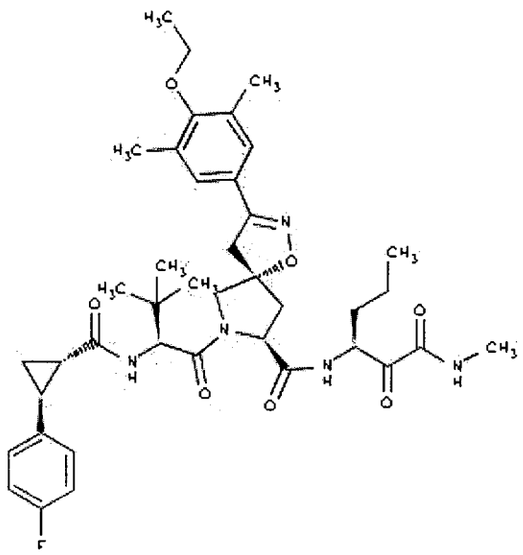
	986
	987

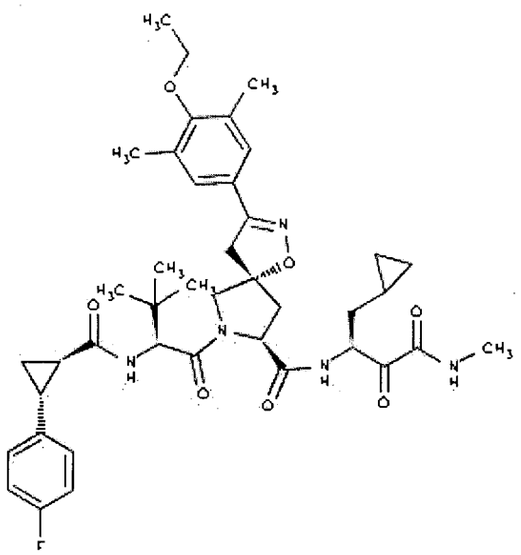
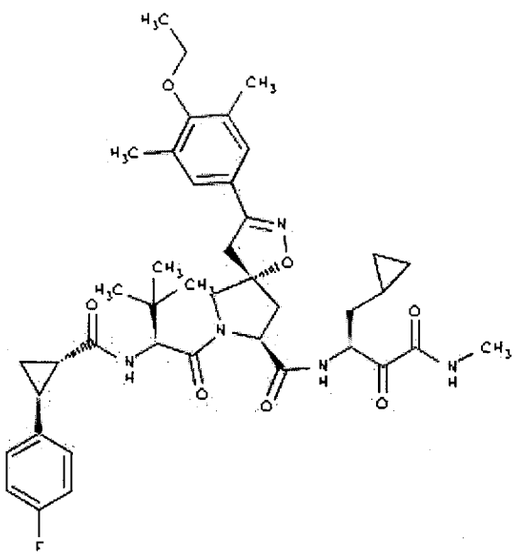
	988
	989

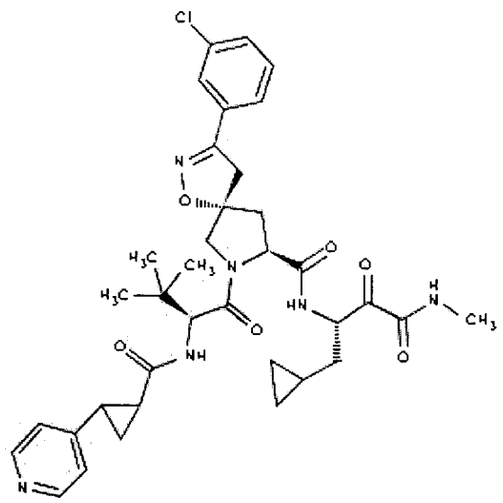
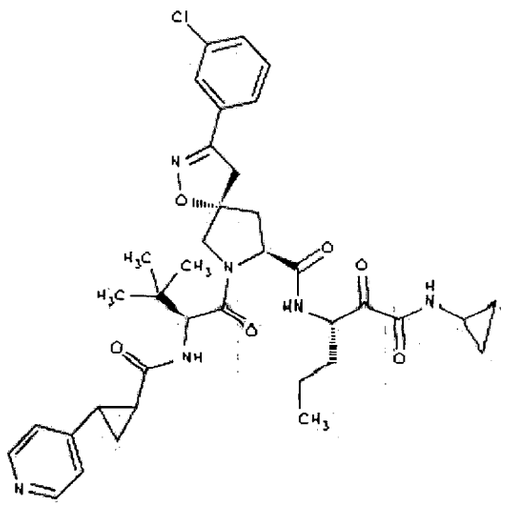
	990
	991

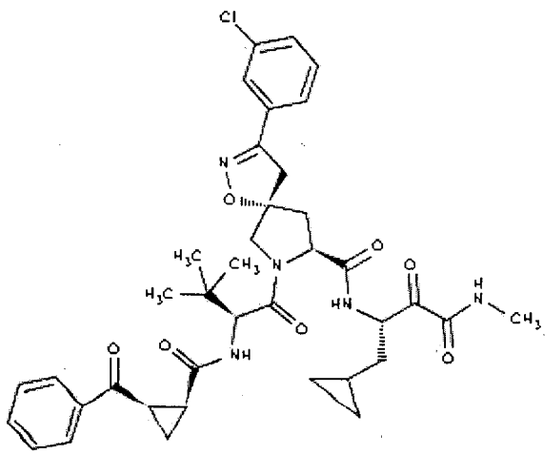
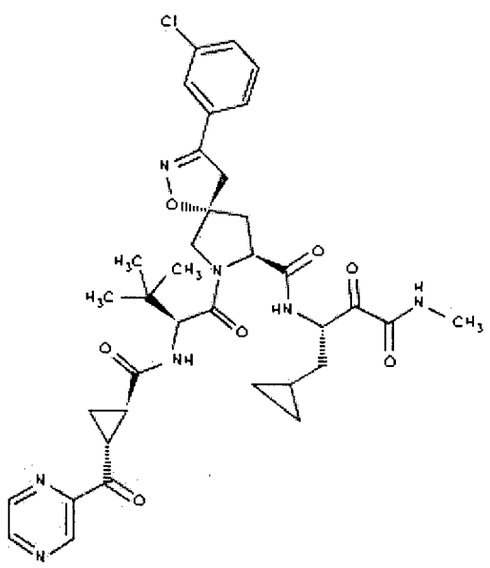
	992
	993

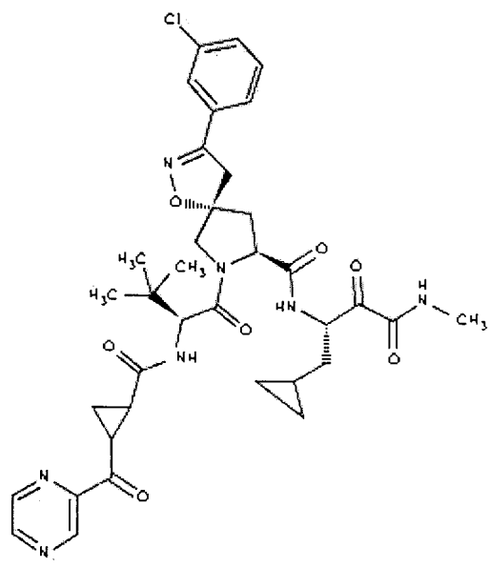
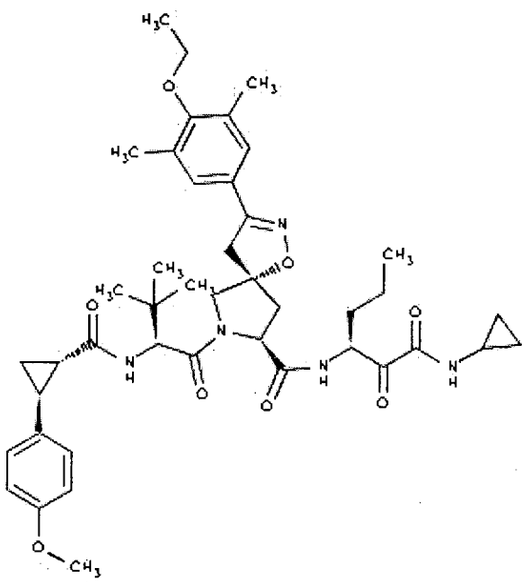
	994
	995

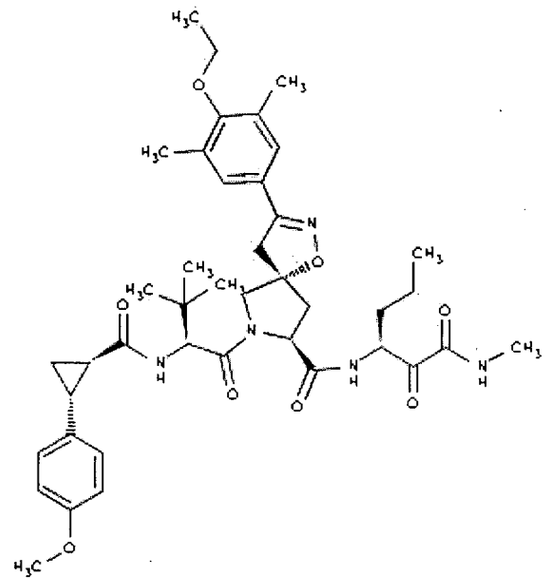
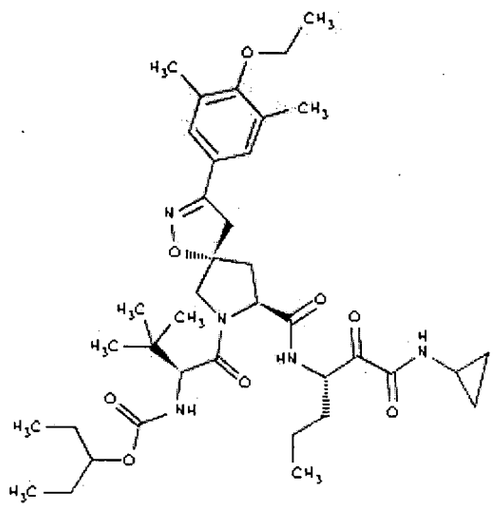
	996
	997

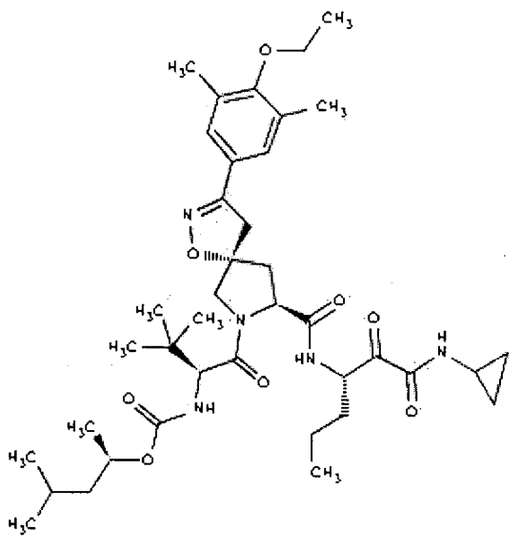
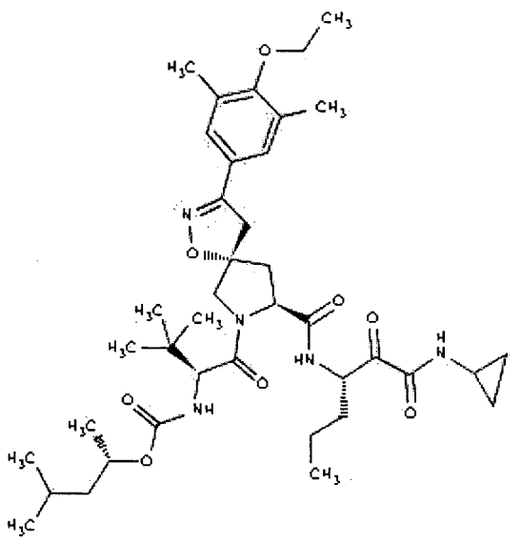
	998
	999

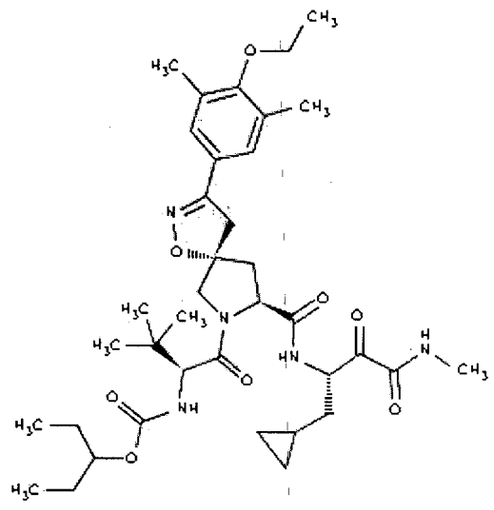
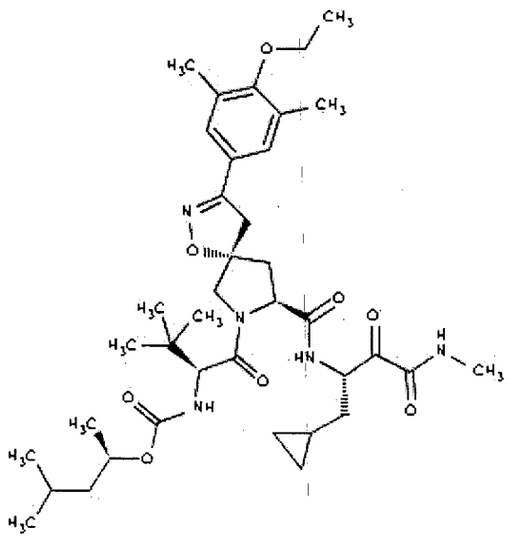
	1000
	1001

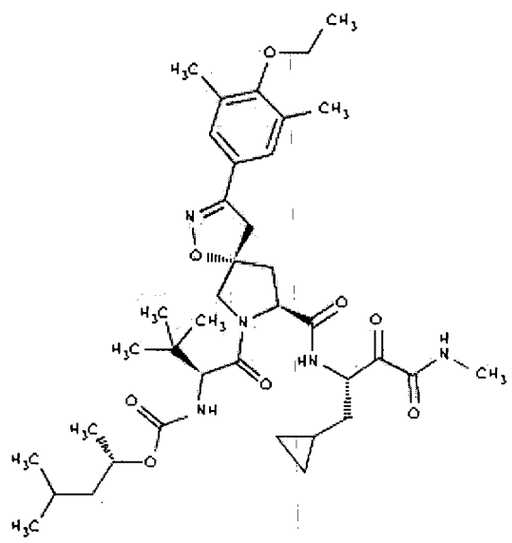
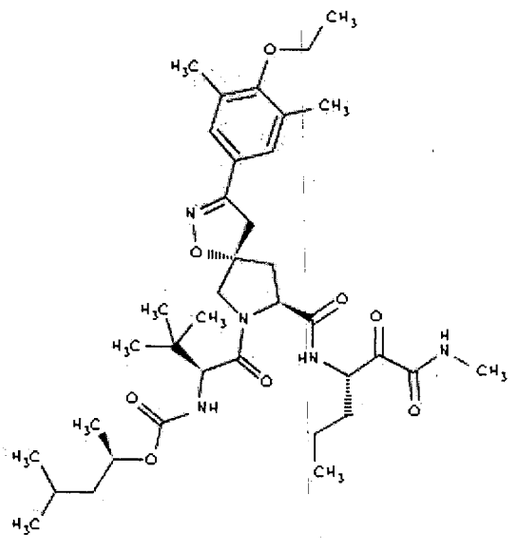
	1002
	1003

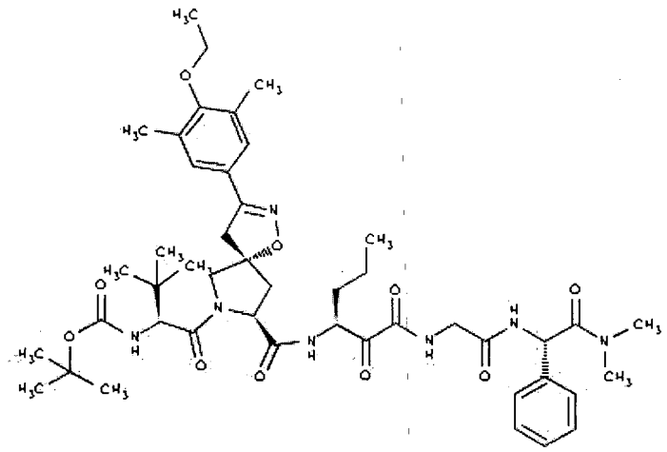
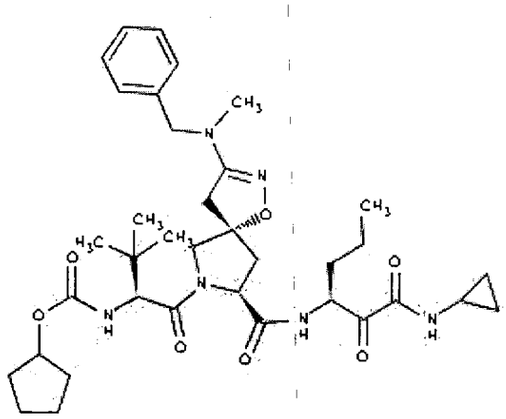
	1004
	1005

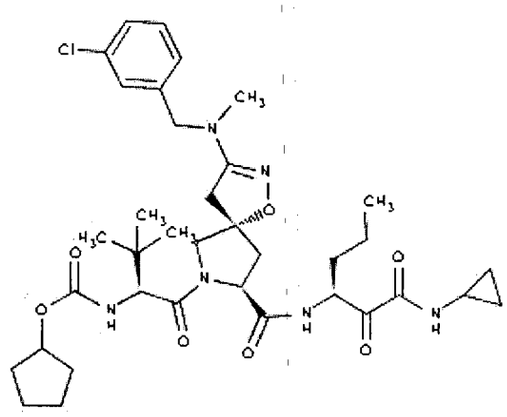
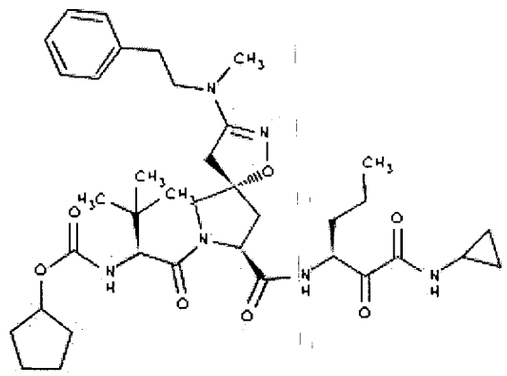
	1006
	1007

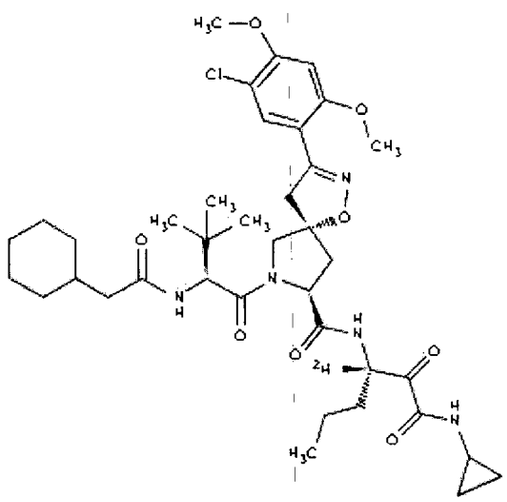
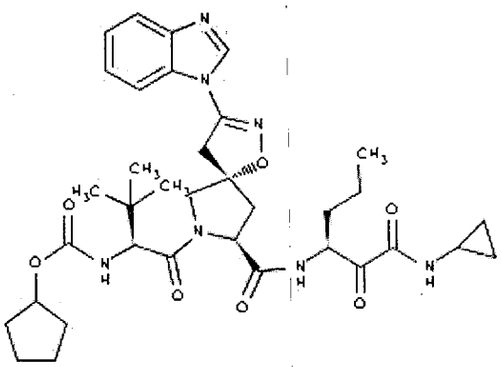
	1008
	1009

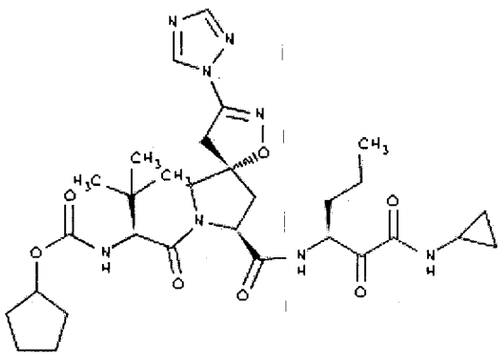
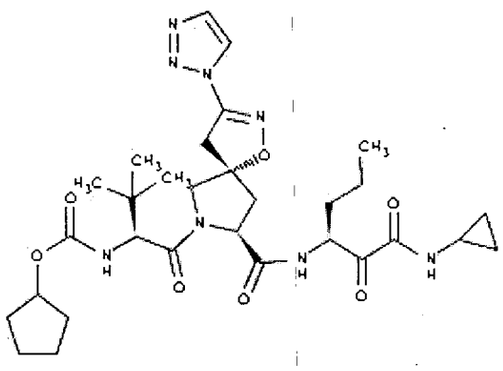
	1010
	1011

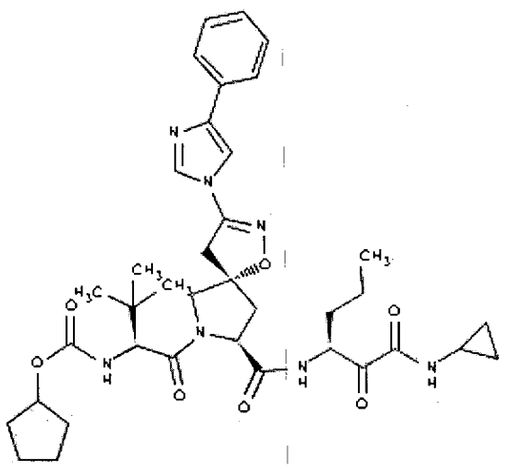
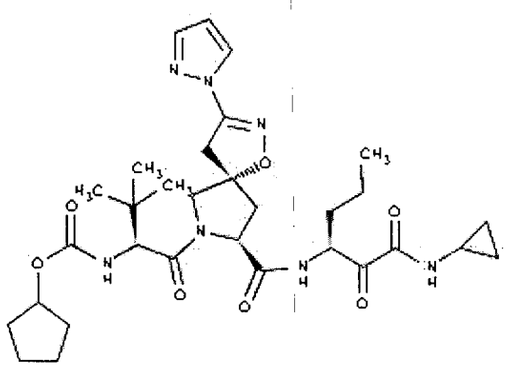
	1012
	1013

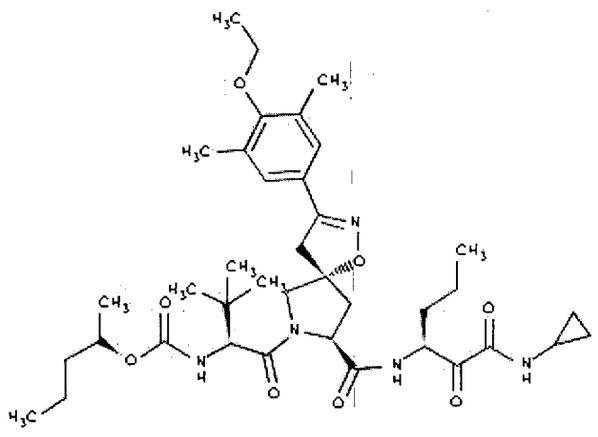
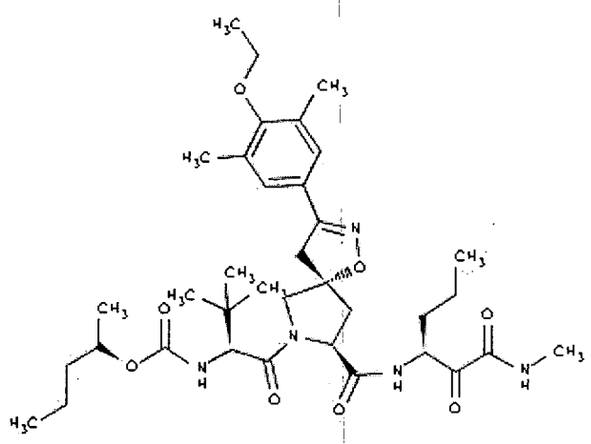
	1014
	1015

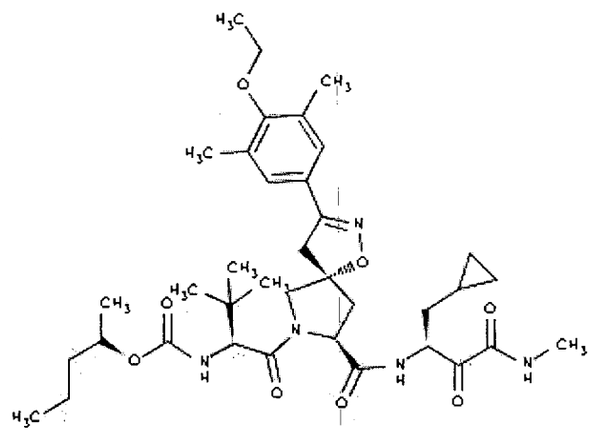
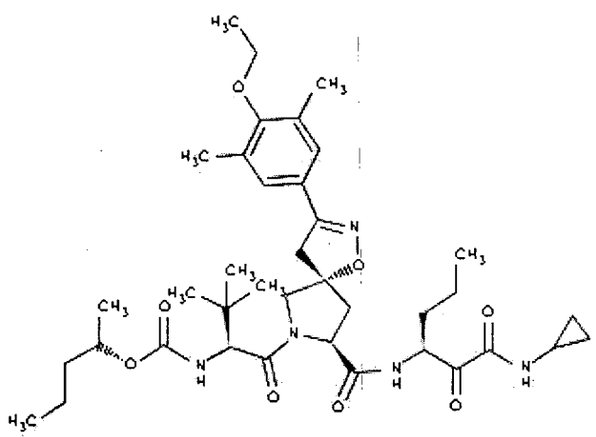
	1016
	1017

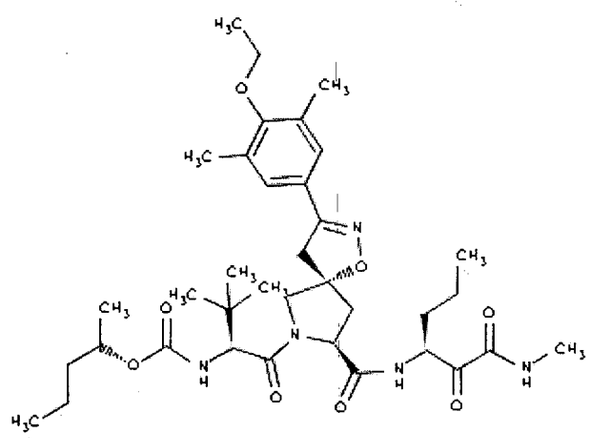
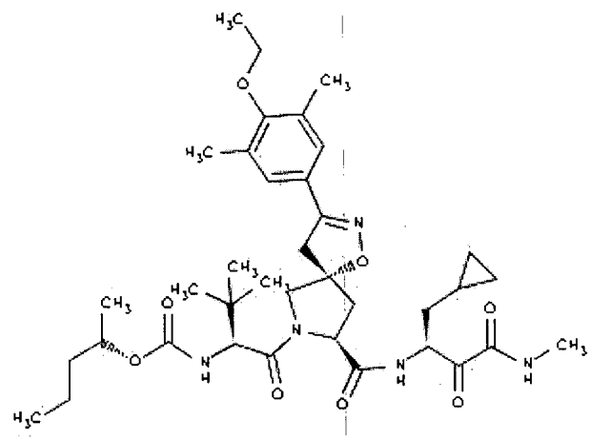
	1018
	1019

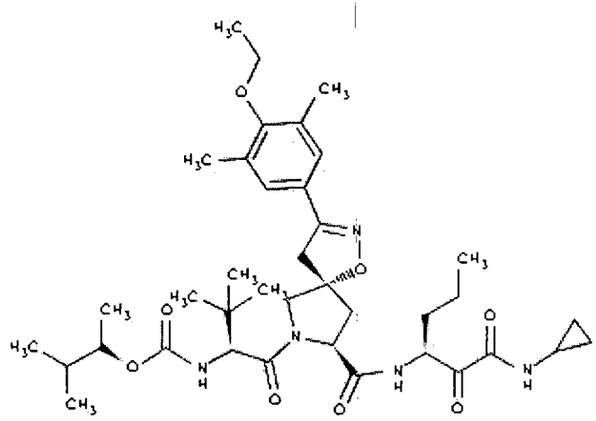
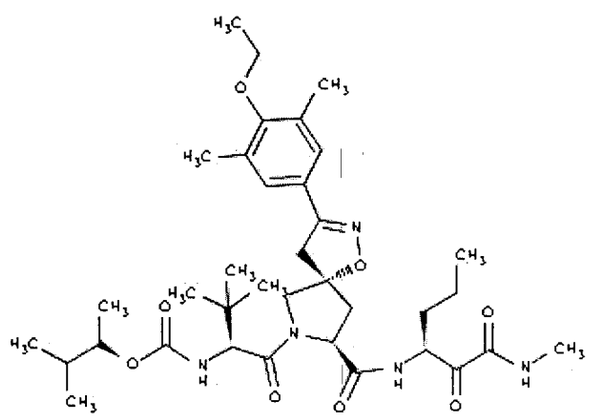
	1020
	1021

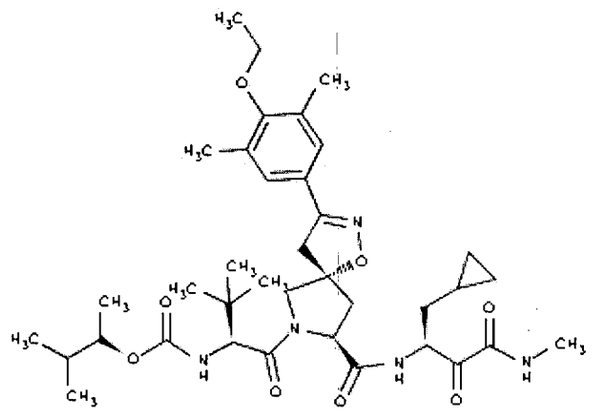
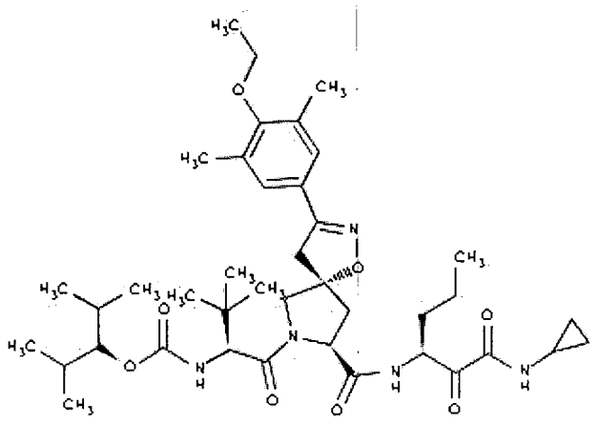
	1022
	1023

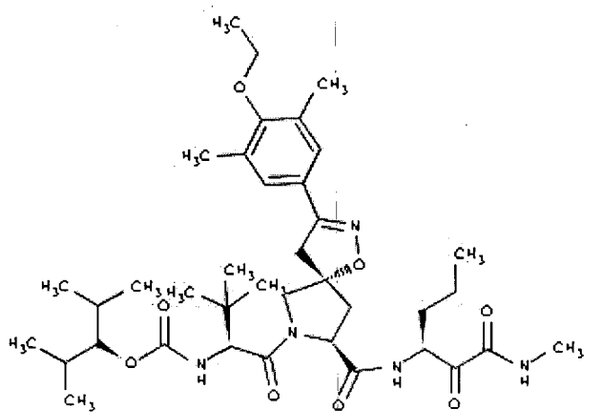
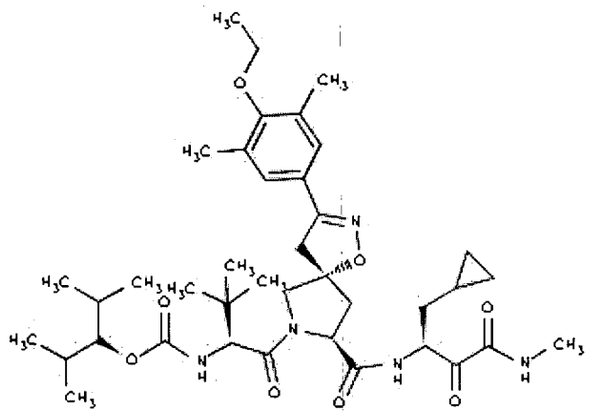
	1024
	1025

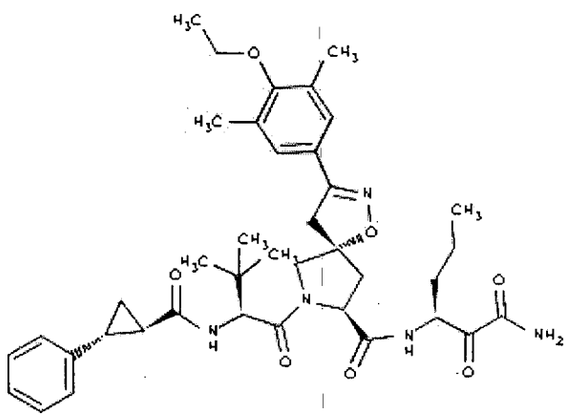
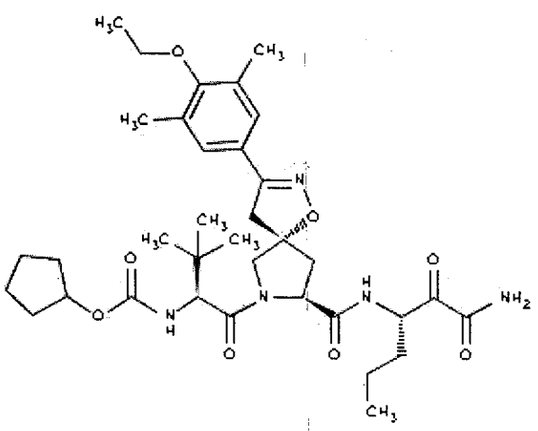
	1026
	1027

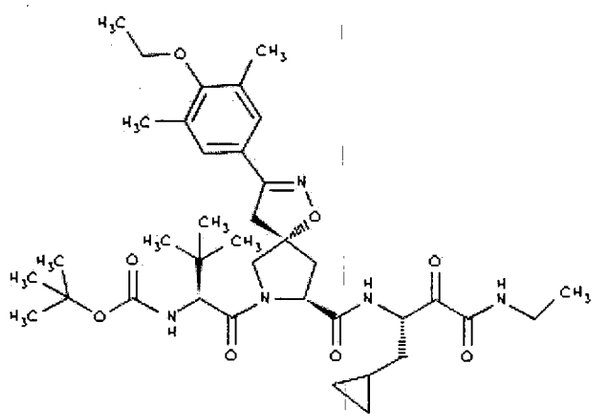
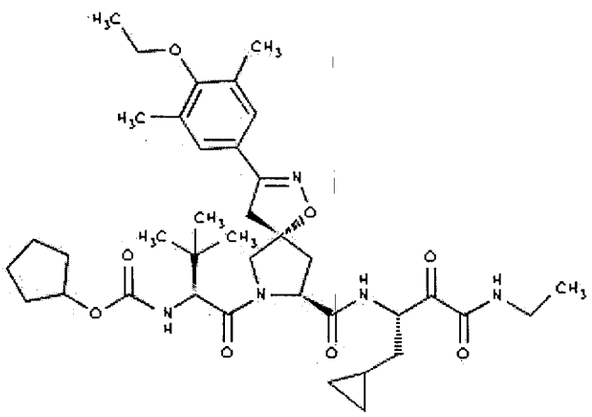
	1028
	1029

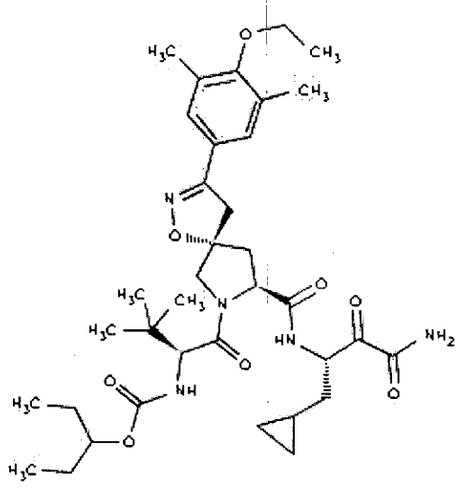
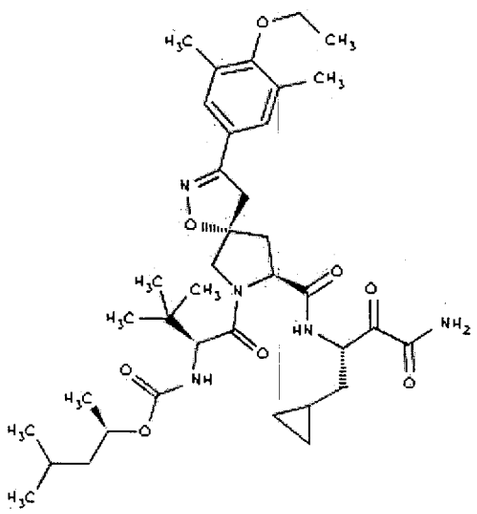
	1030
	1031

	1032
	1033

	1034
	1035

	1036
	1037

	1038
	1039

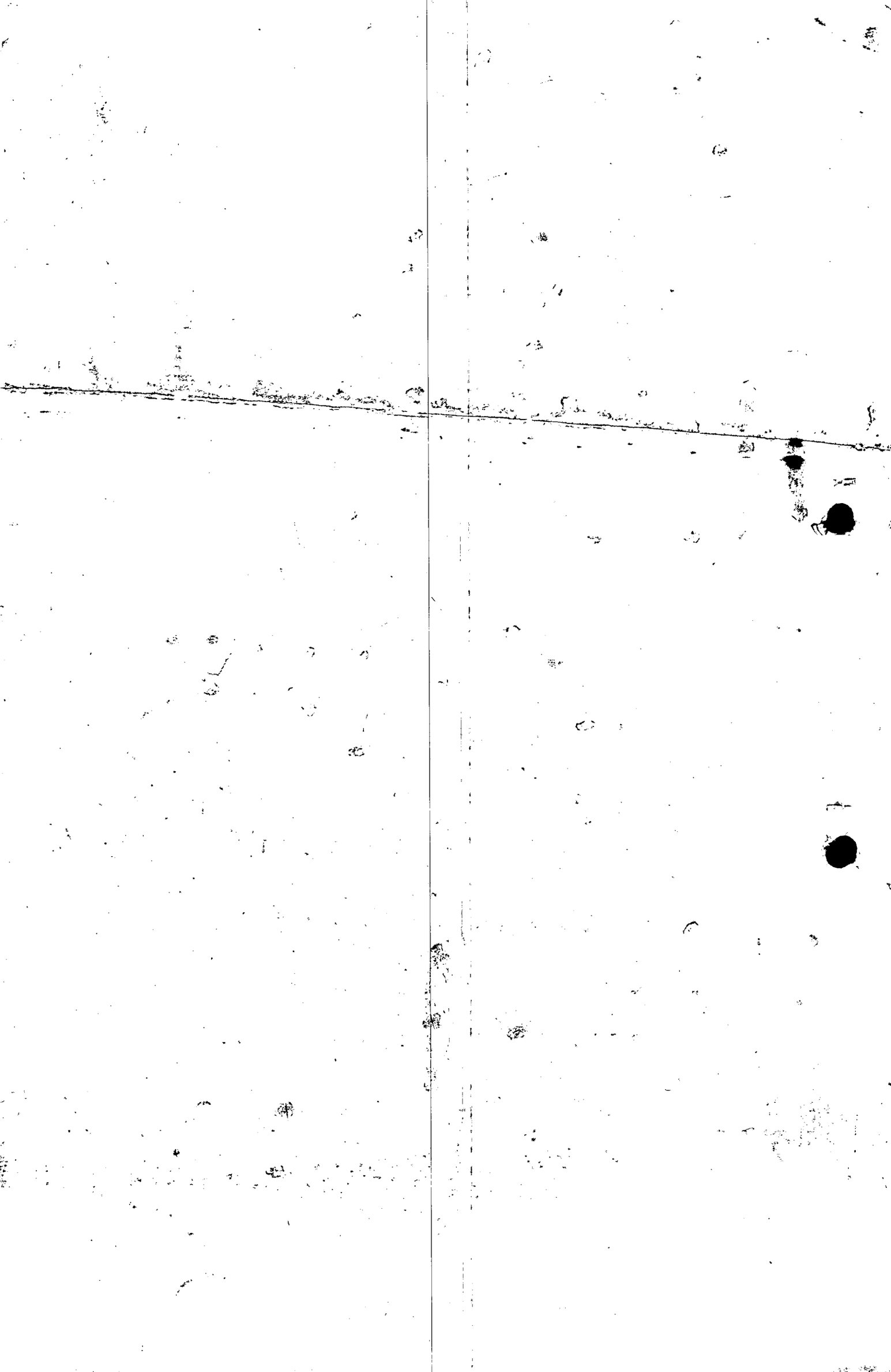
	1040
	1041

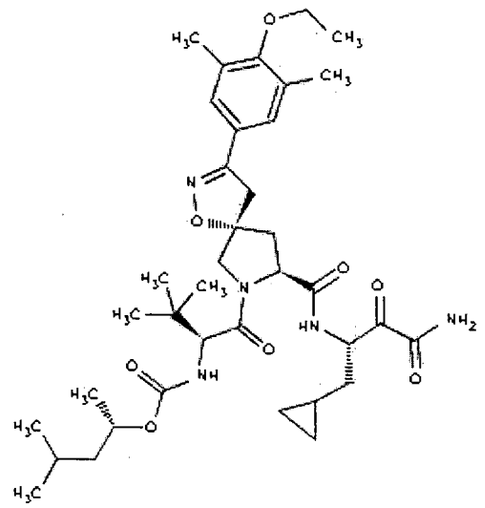
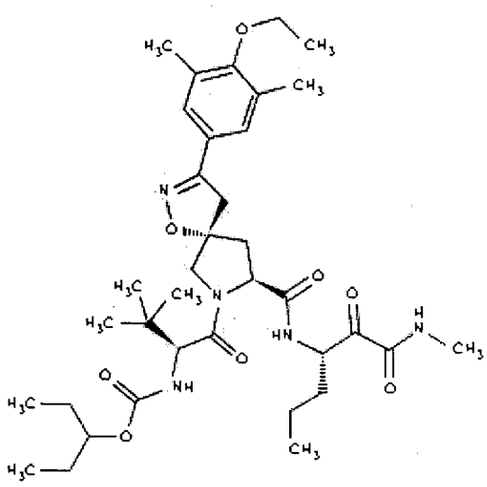
PATENTE DE INVENCION

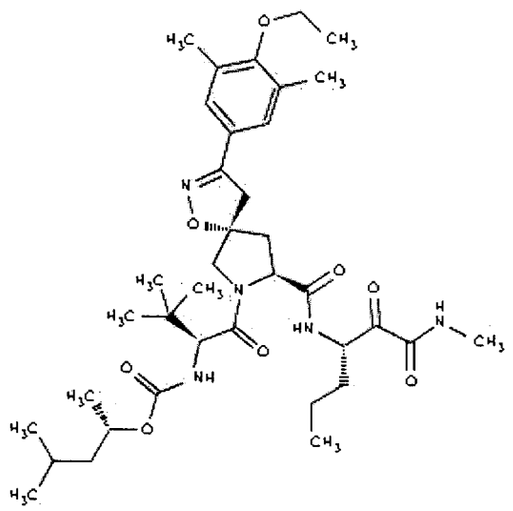
Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda.
OK
RGF

09-104558

T 4/5



	1042
	1043

	1044

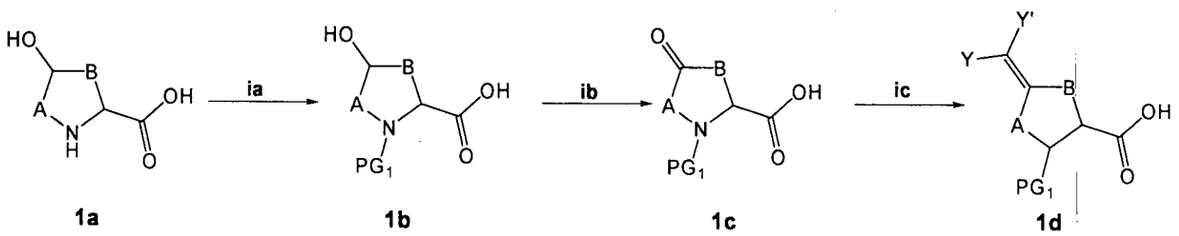
II. SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS

[0221] Los compuestos de la fórmula (I) se pueden sintetizar con facilidad a partir de materiales de inicio disponibles en el comercio utilizando las vías sintéticas ejemplificativas provistas más abajo. Los ejemplos de vías de síntesis para producir compuestos de la fórmula (I) se proveen más adelante en las Preparaciones, Métodos, Ejemplos y Esquemas. Por ejemplo, el residuo espiroisoxazolina se puede preparar por adición 1,3-dipolar entre un óxido de nitrilo y una metilenprolina tal como informó Kurth, M.J., et. al., en *J. Org. Chem.*, 2002, 67, pp. 5673-5677, y como se ilustra en el Esquema 1 siguiente. Los óxidos de nitrilo pueden ser

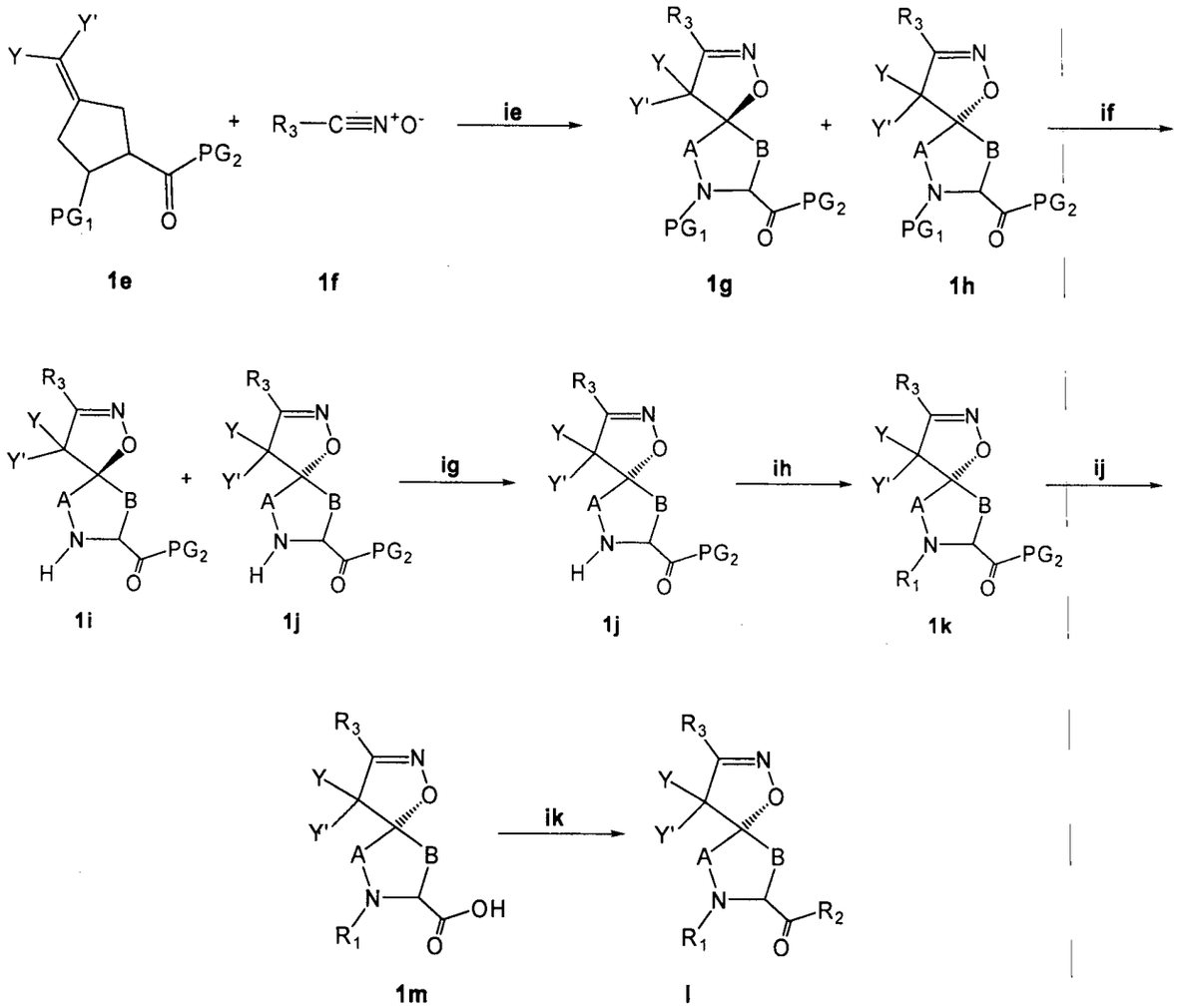
generados a partir de colooximas o nitroalcanos utilizando métodos conocidos.

[0222] El esquema I provee una representación general de los procesos para preparar compuestos de la fórmula (I). Su estrategia global consiste en construir un compuesto de la fórmula **1h** seguido de la extracción selectiva del grupo protector PG_1 en presencia de PG_2 para proveer el intermediario **1j**. El sustituyente R_1 luego se puede acoplar con **1j**, lo cual proporciona intermediarios de la fórmula **1k** que contienen R_1. En algunas formas de realización, R_1 puede contener un grupo protector que se puede extraer selectivamente en presencia de PG_2, seguido de posterior elaboración. Después de la adición del residuo R_1, el grupo PG_2 se retira para proveer el intermediario **1m**. El acoplamiento de **1m** con un residuo R_2 luego provee los compuestos peptidomiméticos de la fórmula (I).

Esquema 1



1a **1b** **1c** **1d**



[0223] Respecto también al Esquema 1, en un ejemplo, la hidroxiprolina **1a** se protege como el derivado Boc (es decir, la etapa **ia**) para proveer la prolina protegida **1b**, en donde PG_1 es *t*-butiloxicarbonato, mediante métodos conocidos. Ver, por ejemplo, T.W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3° edición, John Wiley and Sons, Inc. (1999). La oxidación de **1b** (es decir, la etapa **ib**) provee el ácido cetopirrolidínico **1c**. Se logra la oxidación con un

reactivo adecuado tal como, por ejemplo, hipoclorito de sodio en presencia de TEMPO. Luego, en la etapa **ic**, el ácido cetopirrolidínico **1c** se hace reaccionar con un reactivo de Wittig tal como, por ejemplo, iluro de trifenilfosfonio de la fórmula $(Ph)_3P=C(Y)(Y')$ y en las condiciones conocidas, para proveer un compuesto exometileno de la fórmula **1d**. El uso del ácido libre **1c** para proveer el correspondiente ácido libre **1d** es ventajoso, dado que el ácido **1d** se puede purificar con rapidez a partir de subproductos neutros o básicos por simple extracción de **1d** en solución acuosa básica. El ácido **1d** luego se protege (etapa **id**) con un grupo protector adecuado tal como, por ejemplo, un éster *t*-butílico en condiciones conocidas (*ibid*) para proveer el intermediario **1e**.

[0224] La reacción de **1e** con un isonitrilo **1f** provee una mezcla de los isómeros sin y anti de las espiroisoxazolinas **1g** y **1h**. Como se refiere aquí, los medios sin- que la porción 2-carboxilo del anillo prolina y el oxigeno del anillo isoxazolina están del mismo lado del plano como está descripto para el anillo prolina. El término anti- significa que la porción 2-carboxilo del anillo de prolina y el oxígeno del anillo de isoxazolina están en lados opuestos de un plano como se describió por el anillo de prolina. Así, **1g** representa un

compuesto sin- de la invención y **1h** representa un compuesto anti- de la invención.

[0225] En algunas formas de realización, cuando PG_1 es Boc y PG_2 es *t*-butoxi, la extracción selectiva del grupo protector PG_1 a partir de **1g** y **1h** en presencia del grupo protector PG_2 se puede lograr con un ácido sulfónico tal como, por ejemplo, ácido metanosulfónico en un solvente orgánico adecuado a las temperaturas de aproximadamente -40 °C a aproximadamente 40 °C, de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 20 °C y de aproximadamente -5 °C a aproximadamente 5 °C. Los solventes orgánicos adecuados incluyen, por ejemplo, cloruro de metileno y tetrahidrofurano.

[0226] Los isómeros **1i** y **1j** se pueden separar ventajosamente por cristalización de una mezcla de las correspondientes sales de ácidos orgánicos que evitan métodos más complicados tales como, por ejemplo, cromatografía. Las sales orgánicas adecuadas incluyen las de los ácidos carboxílicos, por ejemplo, ácido acético, ácidos benzoicos opcionalmente sustituidos, ácido tartárico, ácido malónico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido mandélico, ácido cítrico, ácido *p*-toluoiltartárico y ácido maleico; ácidos sulfónicos orgánicos, por ejemplo, ácido metanosulfónico, ácidos bencensulfónicos

opcionalmente sustituidos, ácido triflurometansulfónico y ácido canforsulfónico.

[0227] Un único isómero espiroisoxazolina, por ejemplo **1j**, se acopla con un R_1COOH ácido en la presencia de un reactivo de acople tal como, por ejemplo, DESI, para proveer el intermediario espiroisoxazolina **1k**. La extracción selectiva del grupo protector PG_2 de **1k** para dar **1m** con mínima racemización o escisión de la cadena lateral R_1 se logra a partir de un adecuado ácido mineral en un solvente orgánico adecuado a temperaturas de aproximadamente -40 °C a aproximadamente 40 °C, de aproximadamente -20° C a aproximadamente 20 °C y de aproximadamente -5 °C a aproximadamente 5 °C. Los ácidos minerales adecuados incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico concentrado o ácido sulfúrico concentrado. Los solventes orgánicos adecuados incluyen, por ejemplo, cloruro de metileno y tetrahidrofurano. La espiroisoxazolina **1m** luego se acopla con un residuo amina R_2 para proveer los compuestos de la fórmula (I).

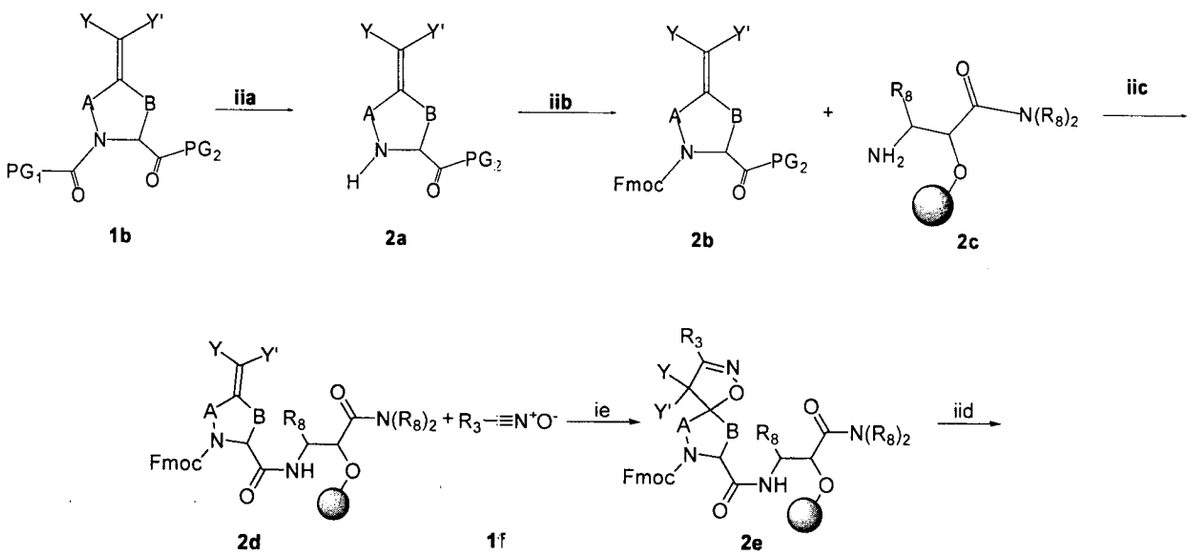
[0228] Nuevamente respecto del Esquema 1, $PG_1(CO)$- puede ser un grupo protector amina, en donde PG_1 es, por ejemplo, metoxicarbonilo, t-butiloxicarbonilo, 9-flourenilmetiloxicarbonilo o benciloxicarbonilo. $PG_2(CO)$- puede ser un ácido o grupo protector ácido en donde PG_2 es, por

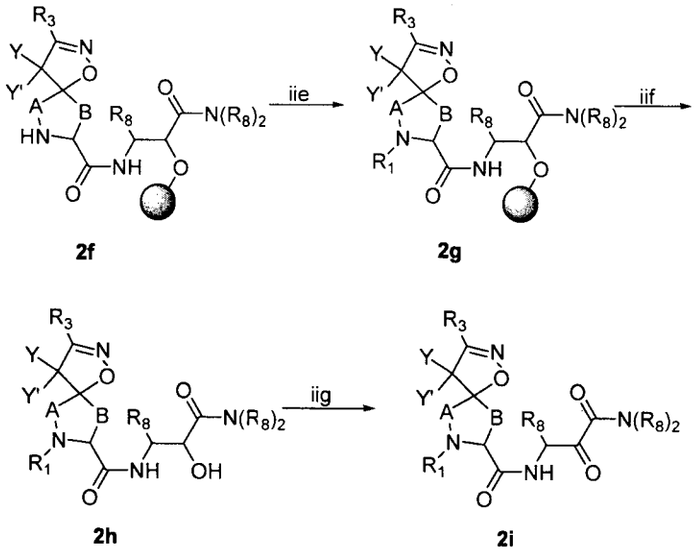
ejemplo, -OH, metoxi, t-butiloxi o benciloxi.

[0229] Cada uno de los grupos PG_1 y PG_2 se puede incorporar en la estructura nuclear de espiroisoxazolina en forma individual o conjunta mediante métodos conocidos y tal como se describe en la presente. Por ejemplo, si R_1 es un grupo distinto de un grupo PG_1 (por ejemplo, un grupo protector), el grupo PG_1 se puede quitar para proporcionar un compuesto con un grupo amino libre. Ese grupo amino y un residuo adecuado se pueden acoplar en condiciones de acoplamiento conocidas para proporcionar un compuesto en donde R_1 es un compuesto de un inhibidor de proteasa. Por ejemplo, si el residuo PG_2 está protegido, el grupo protector se puede retirar e incorporar un residuo R_2.

[0230] Otro método para producir compuestos de la presente invención se ilustra a continuación en el Esquema 2.

Esquema 2





[0231] Respecto del Esquema 2, el símbolo  representa una resina polimérica a la que se unen los reactivos a través de una función que permite la posterior modificación y la extracción del producto de la resina. Una resina adecuada es una resina dihidropirano (DHP) ligada a polímero tal como se describe en Ellman et al. en *Tetrahedron Letters*, 1994, 35, 9333.

[0232] En la etapa **iia**, la desprotección simultánea de la amina y el ácido se pueden lograr al poner en contacto la prolina **1e** con un ácido, por ejemplo, ácido trifluoroacético en cloruro de metileno para dar el aminoácido **2a**. La reacción de **2a**, etapa **iib**, con un derivado Fmoc activado, por ejemplo, N-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilcxi)succinimida (Fmoc-OSu), en presencia de una base inorgánica débil, por ejemplo carbonato

de sodio, da el derivado Fmoc **2b**.

[0233] La preparación del péptido **2d** ligado a resina se puede realizar al hacer reaccionar el derivado Fmoc **2b** con el aminoalcohol **2c** ligado a la resina DHP, etapa iiic, que reacciona con el ácido libre **2b**, en presencia de un reactivo de acople tal como, por ejemplo, hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), un supresor de racemización, tal como 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) y una amina terciaria, tal como diisopropiletilamina (DIEA).

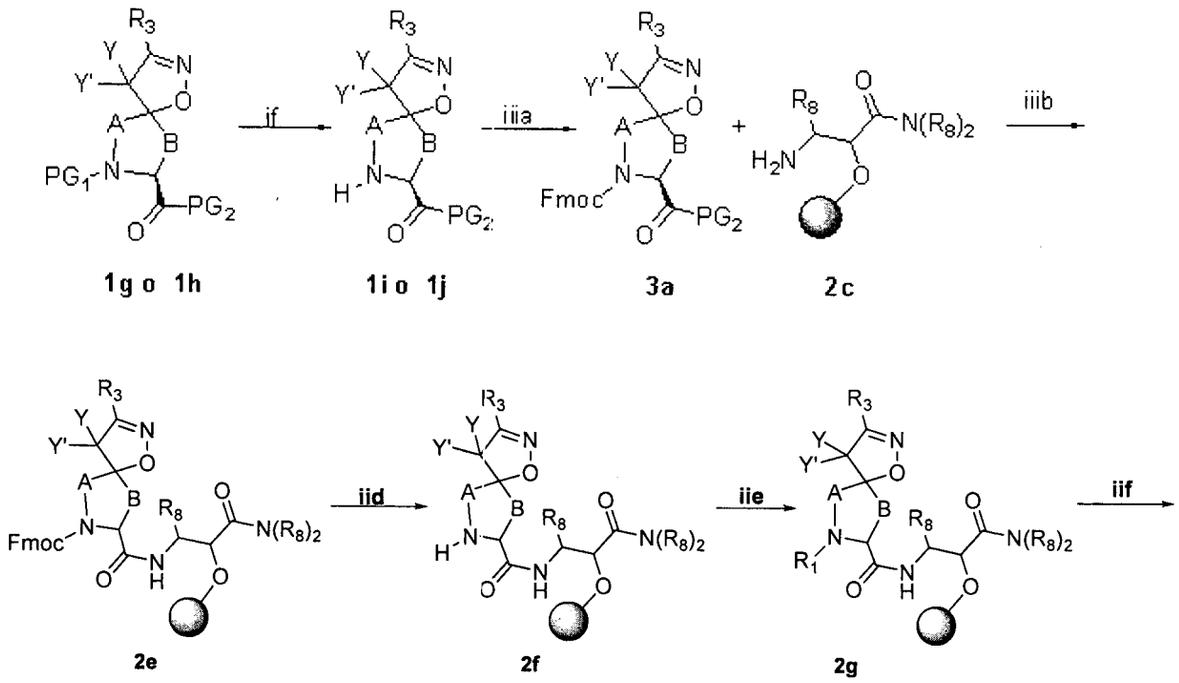
[0234] Tal como en Esquema 1, un óxido de nitrilo R_3-sustituido **1f** puede sufrir una reacción dipolar de cicloadición con el péptido **2d** ligado a resina para proveer dos isómeros, sin y anti, del compuesto **2e**. A continuación de la etapa **iid**, el grupo protector Fmoc se retira al hacer contactar **2e** con una amina secundaria tal como, por ejemplo, piperidina en un solvente polar tal como dimetilformamida para dar **2f**. La formación del péptido **2g**, por la etapa **iie**, se puede obtener por reacción de **2f** con un ácido carboxílico en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como HBTU, un supresor de racemización tal como HOBt, y una amina terciaria tal como DIEA. La escisión de la resina-peptídica **2g**, etapa **iif**, para dar la alfa-hidroxiamida **2h**, se puede lograr al hacer contactar **2g** con un ácido fuerte tal como, por ejemplo, ácido

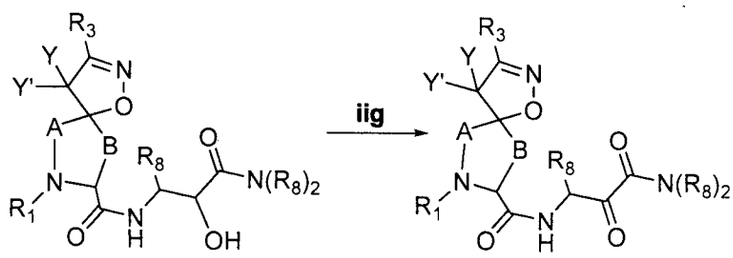
trifluoroacético y agua.

[0235] En la etapa final, **iig**, la alfahidroxiamida **2h** se oxida a **2i** por una oxidación de peryodinano de Dess-Martin o una oxidación de Pfitzner-Moffat.

[0236] Como alternativa, los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar mediante reactivos ligados a la resina, tal como se ilustra más adelante en el Esquema 3.

Esquema 3





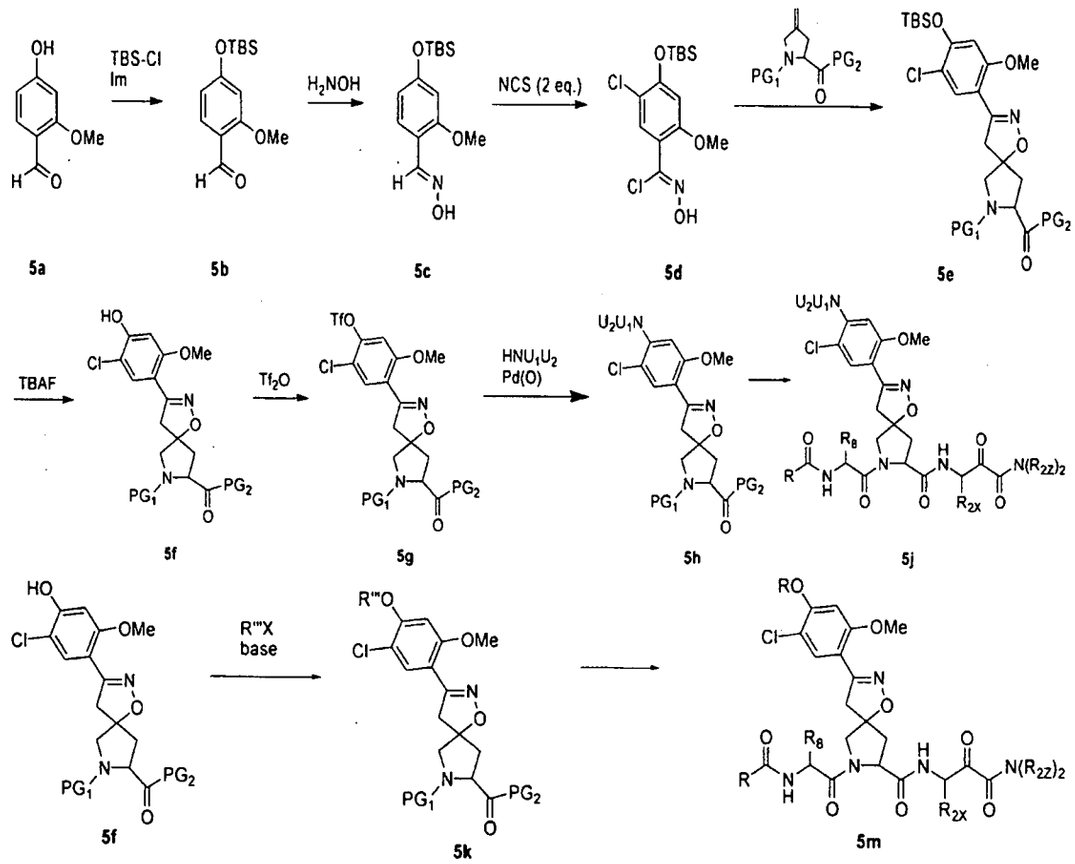
2h **2i**

[0237] En el Esquema 3, la remoción selectiva de PG_1 en presencia de PG_2 (etapa **if**) provee isómero(s) de espiroisoxazolina **1i** y/o **1j**. La reacción de **1i** y/o **1j**, en la etapa **iiia**, con un derivado activado Fmoc, por ejemplo, N-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarboniloxi)succinimida (Fmoc-OSu), en presencia de una base inorgánica débil, tales como carbonato de sodio, provee el derivado Fmoc **3a**.

[0238] La preparación del péptido ligado a resina **2e** se puede lograr por reacción del derivado Fmoc **3a** con el aminoalcohol **2c** ligado a la resina DHP, por la etapa **iiib**, que reacciona con un ácido libre **3b**, en la presencia de un reactivo acoplador (por ejemplo, hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU)), un supresor de racemización (por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol (HOBT)), y una amina terciaria (por ejemplo, di-isopropiletilamina (DIEA)).

[0239] En la etapa **iid**, el grupo protector Fmoc se retira al hacer contactar **2e** con una amina secundaria tal como, por

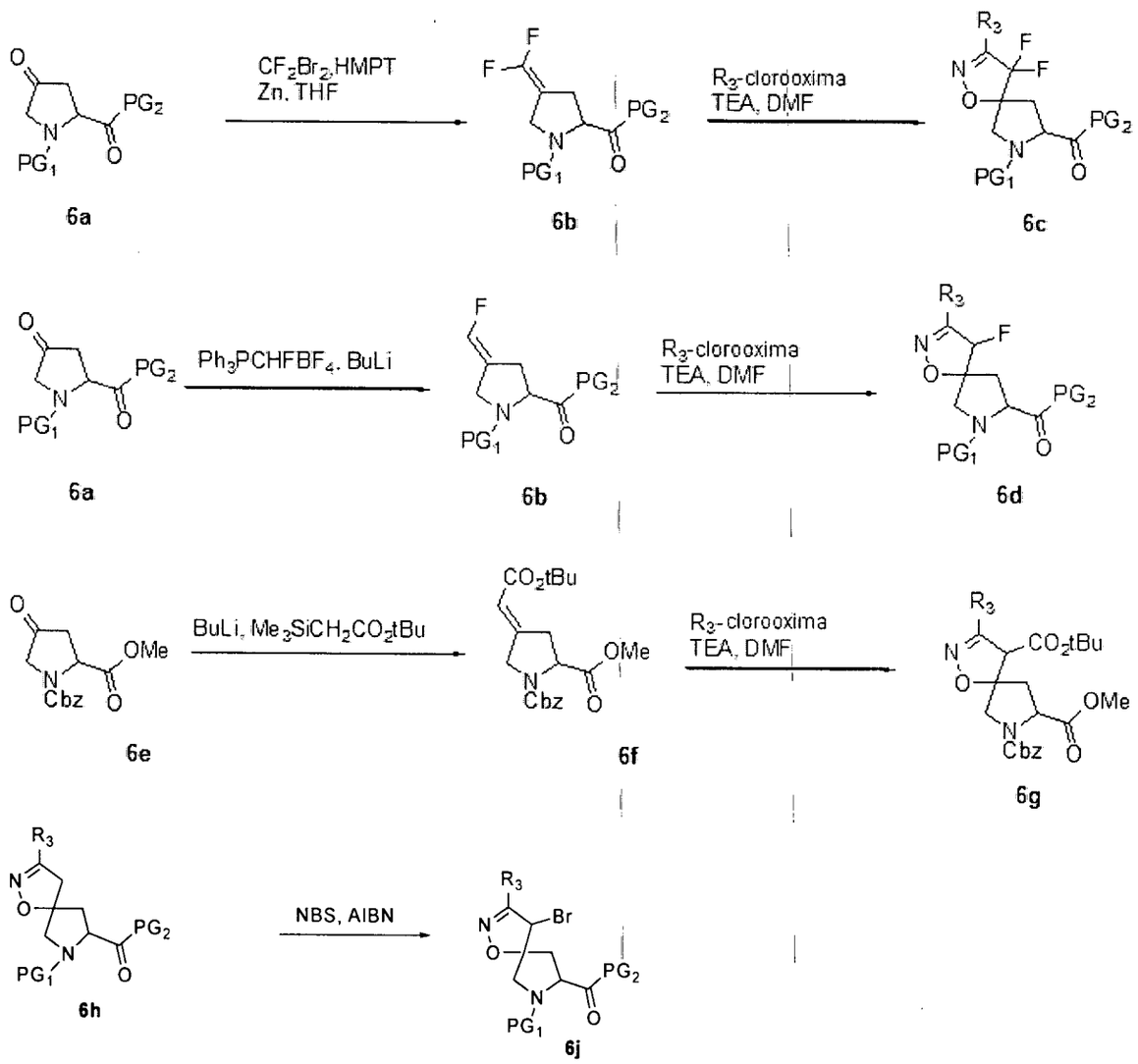
Esquema 5

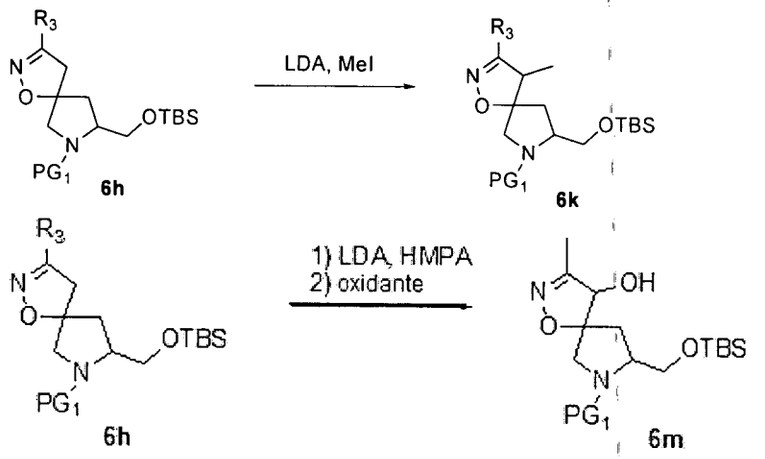


[0244] Haciendo referencia al Esquema 5, la *t*-butildimetilsilil-hidroxibenzaldehído protegido **5b** se convierte en cloruro de hidroxamoílo **5d** como se describió previamente. La reacción de **5d** con exometilenpirrolidina proporciona la espiroisoxazolina **5e**. La desprotección de **5e** a **5f** seguido por la reacción con anhídrido tríflico proporciona el triflato **5g**. La reacción de **5f** con una amina HNU_1U_2 proporciona el intermediario espiroisoxazolina **5h** la cual se convierte a compuestos de la invención como se describió previamente.

[0245] Alternativamente, el intermediario hidroxi-espiroisoxazolina **5f** podría ser alquilado para proveer el intermediario **5k** el cual podría ser similarmente convertido a compuestos de la invención.

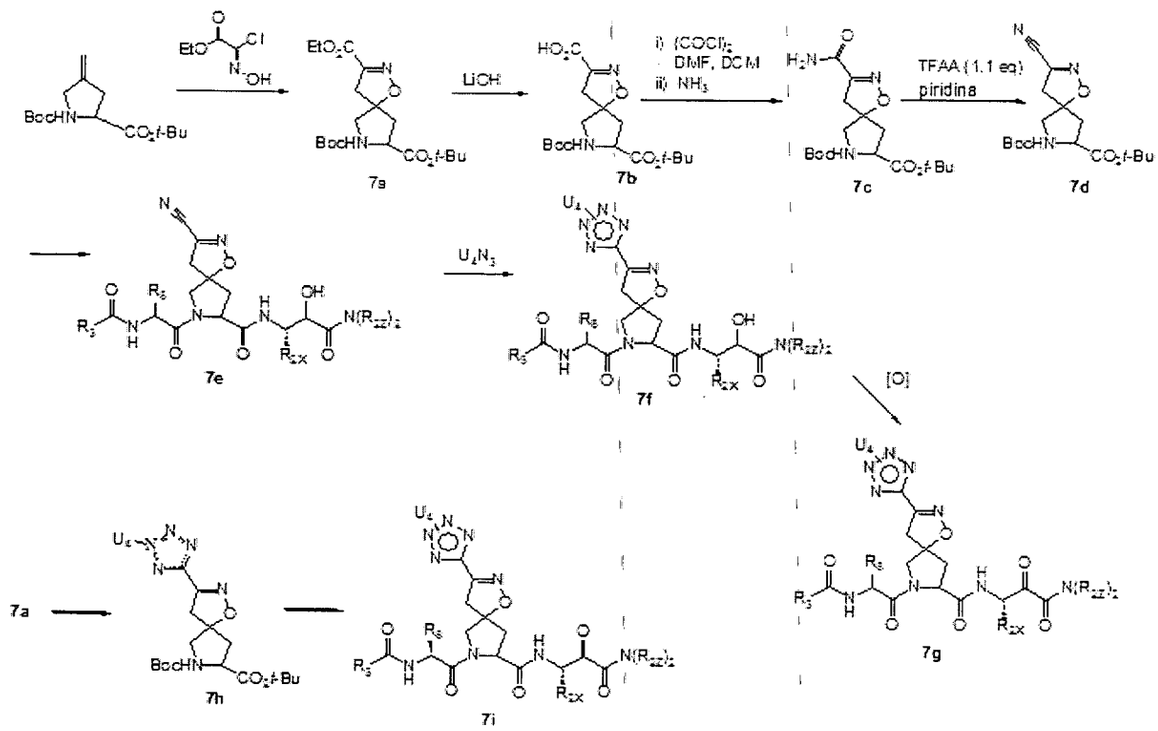
Esquema 6





[0246] Haciendo referencia al Esquema 6, la reacción de la pirrolidona desprotegida con difluorodibromometano en la presencia de HMPT y zinc proporciona el intermediario difluroexometileno **6b**. La adición dipolar con el óxido de nitrilo **1f** como se describió previamente proporciona la difluorospiroisoxazolina **6c**. En una forma similar, los intermediario **6b** y **6f** son preparadas a partir de 6a y 6e respectivamente y convertido a las correspondientes isooxazolinas sustituidas **6d** y **6g**. En otras variaciones, el intermediario **6h** podría ser bromado para brindar **6j**, alquilada para proveer **6k** o oxidada para proveer **6m** usando los reactivos ilustrados.

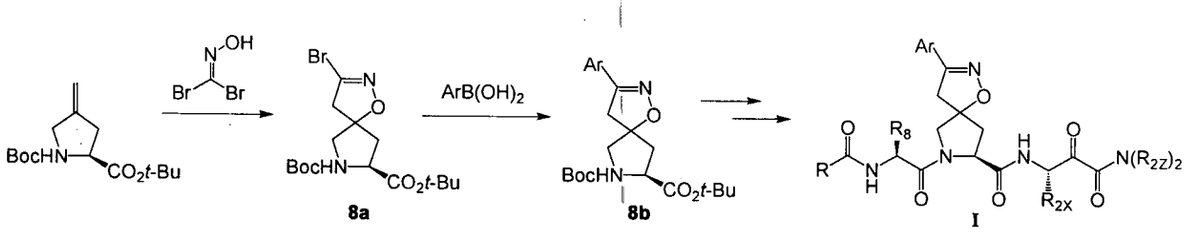
Esquema 7



[0247] Haciendo referencia al Esquema 7, la adición dipolar de la pirrolidina exometileno ilustrada en **1f** donde R_3 es -COOEt, conlleva al éster **7a**. La hidrólisis de éster de etilo en **7a**, conversión al ácido clorhídrico (no ilustrado) y la reacción con amoniaco proporciona la amida **7c**. La reacción de **7c** con anhídrido trifluoroacético proporciona el nitrilo **7d** el cual es convertido al intermediario peptídico **7e** por métodos previamente descriptos. El intermediario **7e** reacciona con una azida U_4N_3 para proporcionar tetrazol **7f** la cual es oxidada a un compuesto de la invención **7g**. En una variación de este

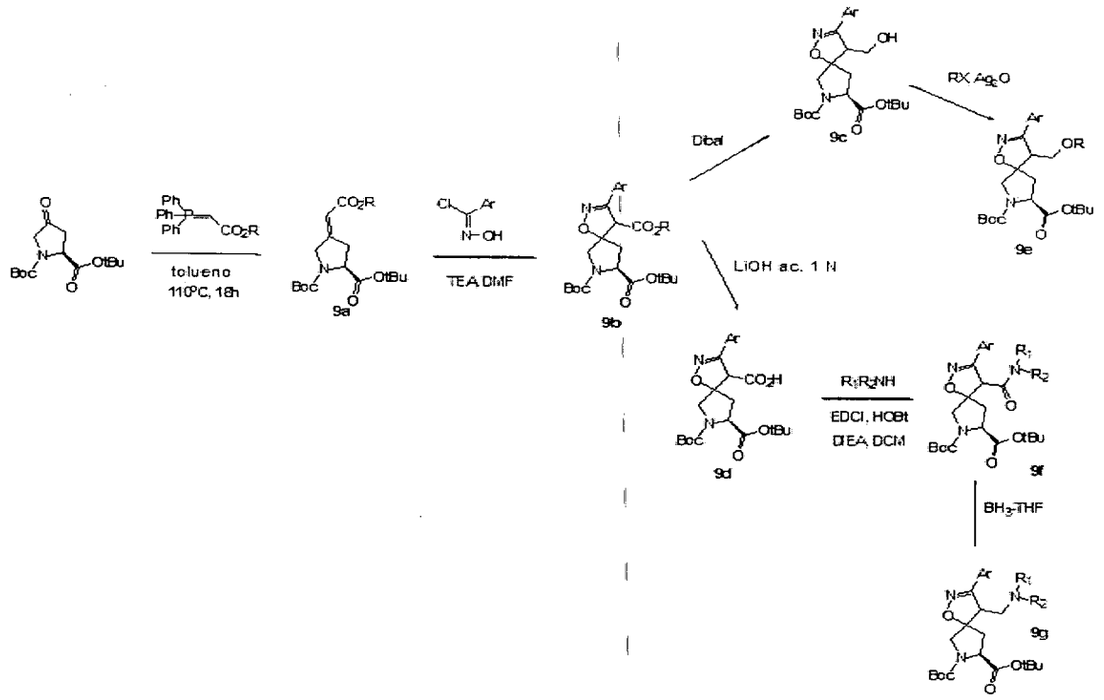
esquema, el éster **7a** podría ser convertido en triazol **7h** y luego en los compuestos de la invención **7i**.

Esquema 8



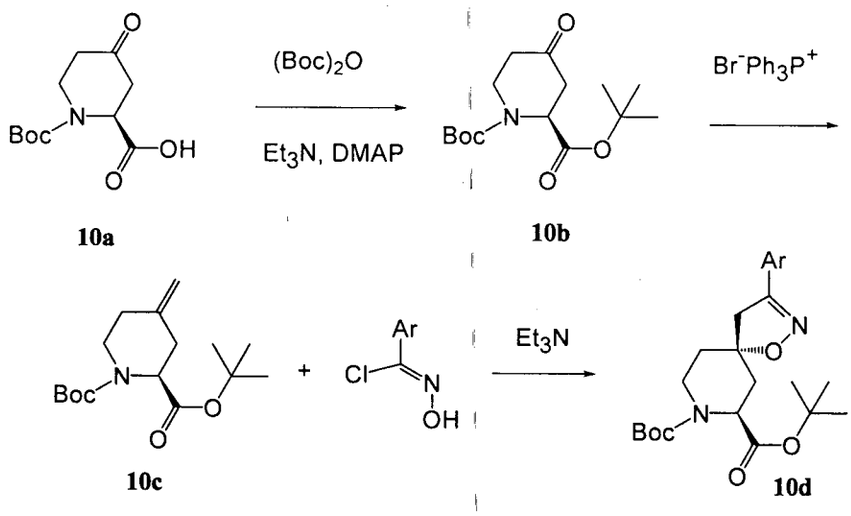
[0248] Haciendo referencia al Esquema 8, se muestra la adición dipolar como se describió anteriormente pero utilizando dibromuro hidroxicarbonimídico que proporciona la bromoisoxazolina **8a**. La reacción de **8a** con un ácido arilborónico en la presencia de un catalizador de paladio (condiciones de Suzuki) proporciona el intermediario **8b** el cual es convertido a los compuestos de la invención por métodos previamente descriptos. El AR en la etapa 8a y 8b representa arilo o heteroarilo.

Esquema 9



[0249] Haciendo referencia al Esquema 9, el producto de Wittig **9a** sufre una adición dipolar para proporcionar la espiroisoxazolina **9b**. la reducción de **9b** con, por ejemplo, DIBAL proporciona el alcohol **9c** el cual podría ser alquilado para proporcionar el intermediario **9e** el cual subsiguientemente podría ser convertido a los compuestos de la invención por métodos previamente descriptos. La hidrólisis del éster **9b** con, por ejemplo, LiOH, proporcionará ácido carboxílico **9d** el cual puede ser convertido a los compuestos de formula I como se describió aquí.

Esquema 10



[0250] Haciendo referencia al Esquema 10, la piperidinona desprotegida **10b** sufre una reacción de tipo Wittig para formar el compuesto de exometileno **10c** el cual sufre una adición dipolar como se describió anteriormente para proporcionar una 4,5-espiroisoxazolina **10d** la cual podría ser convertida a los compuestos de la invención como se describió anteriormente.

III. FORMULACIONES, ADMINISTRACIONES Y USOS

[0251] Otra forma de realización de la presente invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de las fórmulas **I** o sus sales o las mezclas de sus sales farmacéuticamente aceptables. De acuerdo con otra forma de realización, el compuesto de la fórmula **I** está presente en una cantidad efectiva para disminuir la carga viral en una muestra

o en un paciente, en donde dicho virus codifica una serina proteasa necesaria para el ciclo de vida viral, y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0252] Si las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención se utilizan en estas composiciones, estas sales derivan de preferencia de los ácidos y las bases inorgánicas u orgánicas. Se incluyen entre dichas sales de ácidos los siguientes: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencensulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanpropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietansulfonato, lactato, maleato, metansulfonato, 2 naftalensulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato. Las sales de bases incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y potasio, sales de metales alcalino térreos tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas tales como sales de diciclohexilamina, N-metil-D-glucamina, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina, etc.

[0253] Además, los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden ser transformados en cuaternarios con agentes tales como haluros de alquilos inferiores, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo, tales como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo, tales como bromuros de bencilo y fenetilo y otros. Así se obtienen productos solubles o dispersables en agua o aceite.

[0254] Los compuestos utilizados en las composiciones y los métodos de la presente invención también se pueden modificar mediante adecuadas funciones de apéndices para aumentar propiedades biológicas selectivas. Dichas modificaciones son conocidas en el arte e incluyen a los que aumentan la penetración biológica en un sistema biológico dado (por ejemplo, sangre, sistema linfático, sistema nervioso central), aumentar la disponibilidad oral, aumentar la solubilidad para permitir la administración por inyección, alteración del metabolismo y alterar la tasa de excreción.

[0255] Los portadores farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en estas composiciones incluyen, pero sin limitaciones, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio,

lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina sérica humana, sustancias buffer tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrólitos, tales como sulfato de protamina, fosfato de hidrógeno disódico, fosfato de hidrógeno y potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietilenpolioxipropileno, polietilenglicol y lanolina.

[0256] De acuerdo con otra forma de realización, las composiciones de la presente invención se formulan para la administración farmacéutica a un mamífero. En una forma de realización, dicho mamífero es un ser humano.

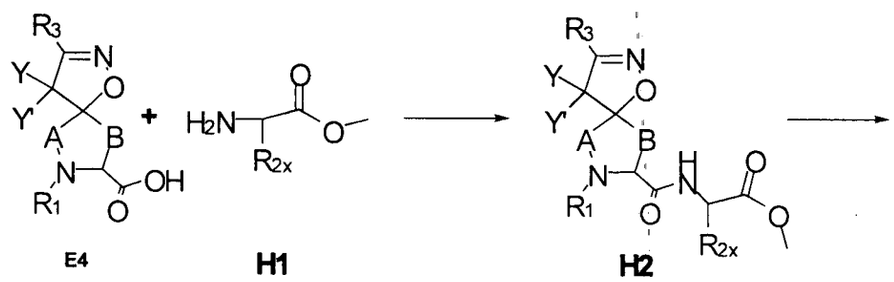
[0257] Dichas composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, por rocío para inhalación, tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o por un depósito implantado. El término "parenteral" tal como se usa en la presente incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. De preferencia, las

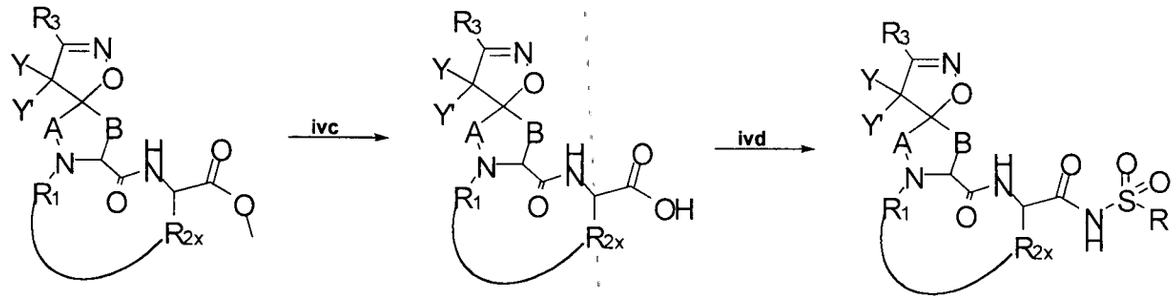
ejemplo, piperidina en un solvente polar tal como dimetilformamida para dar **2f**. La formación del péptido **2g** se puede lograr, por ejemplo, al hacer reaccionar **2f** con un ácido carboxílico en presencia de un reactivo de acople (por ejemplo, HBTU), un supresor de racemización (por ejemplo, HOBt) y una amina terciaria (por ejemplo, DIEA). La escisión de la resina peptídico **2g** para dar el péptido libre **2h** se puede lograr, por ejemplo, al poner en contacto **2g** con un ácido fuerte (por ejemplo, ácido trifluoroacético) y agua.

[0240] En la etapa final, **iig**, el alcohol de **2h** se puede oxidar a **2i**, por ejemplo, con peryodinano de Dess-Martin o hipoclorito de sodio y TEMPO.

[0241] El Esquema 4 siguiente ilustra una vía de síntesis para compuestos de la fórmula (I) en donde R_1 y R_2, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterocicloalifático macrocíclico opcionalmente sustituido.

Esquema 4





H3 **H4** **H5**

[0242] Haciendo referencia al Esquema 4, el ácido de espiroisoxazolina **E4** reacciona con el aminoéster **H1** en la presencia de un reactivo de acoplamiento para proporcionar el intermediario **H2**. La macrociclización de **H2** resulta en el compuesto **H3**. La hidrólisis del éster **H2** proporciona el ácido **H4**. La reacción del ácido **H4** con una sulfonamida en la presencia de un reactivo de acoplamiento proporciona el producto **H5**.

[0243] A continuación, se muestran en los Esquemas 5, 6, 7, 8 y 9 los ejemplos de síntesis total de los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con uno de los métodos antes descritos.

composiciones se administran por vía oral o intravenosa.

[0258] Las formas inyectables estériles de las composiciones de la presente invención pueden ser suspensiones acuosas u oleosas. Estas suspensiones se pueden formular de acuerdo con técnicas conocidas en el arte mediante agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo como solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como solvente o medio de suspensión. Con este fin, se puede usar cualquier aceite fijo suave, incluso mono o diglicéridos sintéticos. Son útiles los ácidos grasos tales como ácido oleico y sus derivados glicéridos en la preparación de inyectables, tales como aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietilados. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante alcohol de cadena larga, tal como carboxímetilcelulosa o similares agentes dispersantes de uso común en la formulación

de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables, incluso emulsiones y suspensiones. Otros agentes tensioactivos de uso común, tales como Tween, Span y otros agentes emulsificantes o mejoradores de biodisponibilidad de uso común en la fabricación de formas de dosificación sólidas, líquidas o de otro tipo farmacéuticamente aceptables también se pueden usar a los fines de la formulación.

[0259] En una forma de realización, los niveles de dosificación de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día de los compuestos inhibidores de proteasa descritos en la presente son útiles para el monotratamiento para la prevención y el tratamiento antiviral de la enfermedad, en particular mediada por anti-HCV. En otra forma de realización, los niveles de dosificación de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 75 mg/kg de peso corporal por día de los compuestos inhibidores de proteasa descritos en la presente son útiles para el monotratamiento para la prevención y el tratamiento antiviral de la enfermedad, en particular mediada por anti-HCV. En general, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se administran de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 veces por día o alternativamente, como infusión continua. Dicha administración se puede usar como terapéutica crónica o aguda.

La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con los materiales portadores para producir una forma de dosificación única variarán según el huésped tratado y el particular modo de administración. Una preparación típica contendrá de aproximadamente 5% a aproximadamente 95% de compuesto activo (p/p). En una forma de realización, dichas preparaciones contienen de aproximadamente 20% a aproximadamente 80% de compuesto activo.

[0260] Cuando las composiciones de la presente invención comprenden una combinación de un compuesto de la fórmula (I) y uno o más agentes terapéuticos o preventivos adicionales, tanto el compuesto como el agente adicional deben estar presentes en niveles de dosificación de entre aproximadamente 10 a 100% de la dosis normalmente administrada en un régimen de monoterapéutica. En otra forma de realización, el agente adicional debe estar presente en niveles de dosificación de entre aproximadamente 10 a 80% de la dosis normalmente administrada en un régimen monoterapéutico.

[0261] Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar en forma oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable que incluye, sin limitaciones, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los

portadores de uso común incluyen lactosa y almidón de maíz. Generalmente también se agregan agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsificantes y de suspensión. Si se desea, también se pueden agregar ciertos agentes edulcorantes, saborizantes o colorantes.

[0262] Alternativamente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar en la forma de supositorios para la administración rectal. Estos se pueden preparar al mezclar el agente con un excipiente adecuado no irritante que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y en consecuencia se funde en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

[0263] Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también se pueden administrar en forma tópica, especialmente cuando el blanco de tratamiento incluye áreas u órganos de fácil acceso para la aplicación tópica, incluso enfermedades oculares, cutáneas o del tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan con facilidad para

cada una de estas zonas u órganos.

[0264] La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior se puede efectuar en una formulación de supositorios rectales (ver con anterioridad) o en una formulación de enema adecuada. También se pueden usar parches transdérmicos tópicos.

[0265] Para las aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en un ungüento adecuado que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más portadores. Los portadores para la administración tópica de los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitaciones, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, compuestos de propilenglicol, polioxietileno, polioxipropileno, cera emulsificante y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en una loción o crema adecuadas que contienen los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Los portadores adecuados incluyen, pero sin limitaciones, aceite mineral, monoestearato de sorbitano, polisorbato 60, ceras de ésteres de cetilo, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

[0266] Para uso oftalmológico, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en suspensiones micronizadas en solución

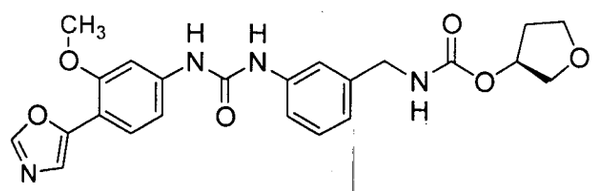
fisiológica estéril isotónica, con ajuste de pH, o, de preferencia, como soluciones en solución fisiológica estéril isotónica, con ajuste de pH, con o sin un conservador tal como cloruro de benzalconio. Alternativamente, para uso oftalmológico, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en un ungüento tal como vaselina.

[0267] Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también se pueden administrar por aerosol o inhalación nasal. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en el arte de la formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en solución fisiológica, que emplean alcohol bencílico u otros conservadores adecuados, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos, y/u otros agentes convencionales solubilizantes o dispersantes.

[0268] En una forma de realización, las composiciones farmacéuticas se formulan para la administración oral.

[0269] En otra forma de realización, las composiciones de la presente invención también comprenden otro agente antiviral, de preferencia un agente anti-HCV. Dichos agentes antivirales incluyen, pero sin limitaciones, agentes inmunomoduladores, tales como α-, β- y γ-interferones, compuestos pegilados derivados de interferón α, y tiosina; otros agentes

antivirales, tales como ribavirina, amantadina y telbivudina; otros inhibidores de proteasas de hepatitis C (inhibidores de NS2-NS3 e inhibidores de NS3-NS4A); inhibidores de otros blancos en el ciclo de vida de HCV, incluso inhibidores de helicasa y polimerasa; inhibidores de entrada interna de ribosomas; inhibidores de virales de amplio espectro, tales como inhibidores de IMPDH (por ejemplo, compuestos de las patentes de los Estados Unidos Nros.° 5.807.876, 6.498.178, 6.344.465, y 6.054.472, WO 97/40028, WO 98/40381, WO 00/56331, y ácido micofenólicos y sus derivados, e incluyen, sin limitaciones VX-497, VX-148, y/o VX-944); o combinaciones de cualquiera de los anteriores. Ver también W. Markland et al., *Antimicrobial & Antiviral Chemotherapy*, 44, p. 859 (2000) y patente de los Estados Unidos N.° 6.541.496.



[0270] Las siguientes definiciones se usan en la presente (con marcas registradas referidas a los productos disponibles a la fecha de la presentación de esta solicitud).

"Peg-Intrón" significa PEG-INTRON®, peginteferón alfa-2b, disponible de Schering Corporation, Kenilworth, NJ;

"Intrón" significa INTRON-A®, interferón alfa-2b disponible de

Schering Corporation, Kenilworth, NJ;

"ribavirina" significa ribavirina (1-beta-D-ribofuranosil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida, disponible de ICN Pharmaceuticals, Inc., Costa Mesa, CA; descrito en Merck Index, entrada 8365, 12° Edición; también disponible de cómo REBETROL® de Schering Corporation, Kenilworth, NJ, o como COPEGASUS® de Hoffmann-La Roche, Nutley, NJ;

"Pagasys" significa PEGASYS®, peginterferón alfa-2a disponible de Hoffmann-La Roche, Nutley, NJ;

"Roferón" significa ROFERON®, interferón alfa-2a recombinante disponible de Hoffmann-La Roche, Nutley, NJ;

"Berefor" significa BEREFOR®, interferón alfa 2 disponible de Boehringer Ingelheim Pharmaceutical, Inc., Ridgefield, CT;

SUMIFERON®, una mezcla purificada de alfa interferones naturales tales como Sumiferon disponible de Sumitomo, Japón;

WELLFERON®, interferón alfa n1 disponible de Glaxo_Wellcome LTd., Gran Bretaña; y

ALFERON®, una mezcla de interferones alfa naturales preparado por Interferon Sciences, y disponible de Purdue Frederick Co., CT.

[0271] El término "interferón" tal como se usa en la presente significa un miembro de una familia de proteínas específicas de especie altamente homólogas que inhiben la replicación

viral y la proliferación celular, y modulan la respuesta inmune, tales como interferón alfa, interferón beta, o interferón gama. The Merck Index, entrada 5015, 12° Edición.

[0272] De acuerdo con una forma de realización de la presente invención, el interferón es α-interferón. De acuerdo con otra forma de realización, una combinación terapéutica de la presente invención utiliza alfa interferón 2a natural. O, la combinación terapéutica de la presente invención utiliza alfa interferón 2b natural. En otra forma de realización, la combinación terapéutica de la presente invención utiliza alfa interferón 2a o 2b recombinante. En aun otra forma de realización, el interferón se alfa interferón 2a o 2b pegilado. Los interferones adecuados para la presente invención incluyen:

(a) INTRON-A® (interferón alpha 2B, Schering Plough),

(b) PEG-INTRON®,

(c) PEGASYS®,

(d) ROFERON®,

(e) BEREFOR®,

(f) SUMIFERON®,

(g) WELLFERON®,

(h) interferón alfa de consenso disponible de Amgen, Inc., Newbury Park, CA,

(i) ALFERON®;

(j) VIRAFERON®;

(k) INFERGEN®;

(l) ALBUFERON™.

[0273] Tal como es reconocido por los operadores expertos, un inhibidor de proteasa de preferencia debería ser administrado por vía oral. En general no se administra interferón por vía oral. No obstante, nada en la presente limita los métodos o combinaciones de la presente invención a formas de dosificación o regímenes específicos. En consecuencia, cada componente de una combinación de acuerdo con la presente invención se puede administrar por separado, en conjunto, o en cualquiera de sus combinaciones.

[0274] En una forma de realización, el inhibidor de proteasa e interferón se administran en formas de dosificación separadas. En una forma de realización, cualquier agente adicional se administra como parte de una única forma de dosificación con el inhibidor de proteasa o como forma de dosificación separada. Dado que la presente invención incluye una combinación de compuestos, las cantidades específicas de cada compuesto pueden depender de las cantidades específicas de cada otro compuesto en la combinación. Tal como reconocen los operadores expertos, las dosis de interferón generalmente se

miden en UI (por ejemplo, aproximadamente 4 millones de UI hasta aproximadamente 12 millones de UI).

[0275] En consecuencia, los agentes (sea que actúen como agentes inmunomoduladores o de otro tipo) que se pueden usar en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen, pero sin limitaciones, Albuferon™ (albúmina-Interferón alfa) disponible de Human Genome Sciences; PEG-INTRON® (peginterferón alfa-2b, disponible de Schering Corporation, Kenilworth, NJ); INTRON-A®, (interferón alfa-2b disponible de Schering Corporation, Kenilworth, NJ); ribavirina (1-beta-D-ribofuranosil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida, disponible de ICN Pharmaceuticals, Inc., Costa Mesa, CA; descrito en Merck Index, entrada 8365, 12° Edición); REBETROL® (Schering Corporation, Kenilworth, NJ), COPEGUS® (Hoffmann-La Roche, Nutley, NJ); PEGASYS® (peginterferón alfa-2a disponible de Hoffmann-La Roche, Nutley, NJ); ROFERON® (interferón alfa-2a recombinante disponible de Hoffmann-La Roche, Nutley, NJ); BEREFOR® (interferón alfa 2 disponible de Boehringer Ingelheim Pharmaceutical, Inc., Ridgefield, CT); SUMIFERON® (una mezcla purificada de interferones alfa naturales tales como Sumiferon disponible de Sumitomo, Japón); WELLFERON® (interferón alfa n1 disponible de Glaxo Wellcome Ltd., Gran Bretaña); ALFERON® (una mezcla de interferones alfa

naturales fabricada por Interferon Sciences, y disponible de Purdue Frederick Co., CT); α-interferón; interferón alfa 2a natural; interferón alfa 2b natural; interferón alfa pegilado 2a o 2b; interferón alfa de consenso (Amgen, Inc., Newbury Park, CA); VIRAFERON®; INFERGEN®; REBETRON® (Schering Plough, Interferón-alfa 2B + Ribavirina); interferón alfa pegilado (Reddy, K.R. et al. "Efficacy and Safety of Pegilated (40-kd) Interferon alpha-2a Compared with Interferon alpha-2a in Noncirrhotic Patients with Chronic Hepatitis C" (*Hepatology*, 33, pp. 433-438 (2001); interferón de consenso (Kao, J.H., et al., "Efficacy de Consensus Interferon in the Treatment de Chronic Hepatitis" *J. Gastroenterol. Hepatol.* 15, pp. 1418-1423 (2000); interferón linfoblastoide o interferón "natural"; interferón tau (Clayette, P. et al., "IFN-tau, A New Interferon Type I with Antiretroviral activity" Pathol. Biol. (Paris) 47, pp. 553-559 (1999); interleuquina-2 (Davis, G.L. et al., "Future Options for the Management of Hepatitis C". *Seminars in Liver Disease*, 19, pp. 103-112 (1999); Interleuquina-6 (Davis et al. "Future Options for the Management of Hepatitis C". *Seminars in Liver Disease*, 19, pp. 103-112 (1999); interleuquina-12 (Davis, G.L. et al., "Future Options for the Management of Hepatitis C". *Seminars in Liver Disease*, 19, pp. 103-112 (1999); y compuestos que mejoran el

desarrollo de la respuesta de las células T helper de tipo 1 (Davis et al., "Future Options for the Management de Hepatitis C." *Seminars in Liver Disease*, 19, pp. 103-112 (1999)). También se incluyen los compuestos que estimulan la síntesis de interferón en las células (Tazulakhova, E.B. et al., "Russian Experience in Screening, analysis, and Clinical Application of Novel Interferon Inducers" *J. Interferon Cytokine Res.*, 21 pp. 65-73) que incluye, pero sin limitaciones, ARN bicatenario, solo o en combinación con tobramicina, e Imiquimod (3M Pharmaceuticals; Sauder, D.N. "Immunomodulatory and Pharmacologic Properties of Imiquimod" *J. Am. Acad. Dermatol.*, 43 pp. S6-11 (2000).

[0276] Los compuestos que estimulan la síntesis de interferón en las células (Tazulakhova, E.B. et al., "Russian Experience in Screening, analysis, and Clinical Application of Novel Interferon Inducers" *J. Interferon Cytokine Res.*, 21 pp. 65-73) incluyen, pero sin limitaciones, ARN bicatenario, solo o en combinación con tobramicina, e Imiquimod (3M Pharmaceuticals; Sauder, D.N. "Immunomodulatory and Pharmacologic Properties of Imiquimod" *J. Am. Acad. Dermatol.*, 43 pp. S6-11 (2000).

[0277] Se pueden usar otros compuestos no inmunomoduladores o inmunomoduladores en combinación con un compuesto de la

presente invención que incluyen, sin limitaciones, los especificados en WO 02/18369, que se incorporan en la presente como referencia (ver, por ejemplo, página 273, líneas 9-22 y página 274, línea 4 a página 276, línea 11).

[0278] Aún otros agentes incluyen aquellos descriptos en varias solicitudes de Patente de los Estados Unidos publicadas. Estas publicaciones proporcionan una enseñanza adicional de compuestos y métodos que podrían ser usados en combinación con VX-950 en los métodos de esta invención, particularmente para el tratamiento de la hepatitis. Está contemplado que cualquiera de tales métodos y composiciones podrían ser usados en combinación con los métodos y composiciones de la presente invención. Con fines de brevedad, la mención de estas publicaciones hacen referencia al número de publicación pero deberá notarse que la descripción de los compuestos en particular es incorporada específicamente aquí a título de referencia. Un ejemplo de tales publicaciones incluyen Publicación de Patente de Estados Unidos N.° 20040058982; Publicación de Patente de Estados Unidos N.° 20050192212; Publicación de Patente de Estados Unidos N.° 20050080005; Publicación de Patente de Estados Unidos N.° 20050062522; Publicación de Patente de Estados Unidos N.° 20050020503; Publicación de Patente de Estados Unidos N.° 20040229818;

Publicación de Patente de Estados Unidos N.° 20040229817; Publicación de Patente de Estados Unidos N.° 20040224900; Publicación de Patente de Estados Unidos N.° 20040186125; Publicación de Patente de Estados Unidos N.° 20040171626; Publicación de Patente de Estados Unidos N.° 20040110747; Publicación de Patente de Estados Unidos N.° 20040072788; Publicación de Patente de Estados Unidos N.° 20040067901; Publicación de Patente de Estados Unidos N.° 20030191067; Publicación de Patente de Estados Unidos N.° 20030187018; Publicación de Patente de Estados Unidos N.° 20030186895; Publicación de Patente de Estados Unidos N.° 20030181363; Publicación de Patente de Estados Unidos N.° 20020147160; Publicación de Patente de Estados Unidos N.° 20040082574; Publicación de Patente de Estados Unidos N.° 20050192212; Publicación de Patente de Estados Unidos N.° 20050187192; Publicación de Patente de Estados Unidos N.° 20050187165; Publicación de Patente de Estados Unidos N.° 20050049220; y Publicación de Patente de Estados Unidos N.° US2005/0222236.

[0279] La presente invención también puede incluir la administración de un inhibidor de citocromo P450 monooxigenasa. Los inhibidores de CYP pueden ser útiles para aumentar las concentraciones hepáticas y/o aumentar los niveles sanguíneos de compuestos inhibidos por CYP.

[0280] Si una forma de realización de la presente invención incluye un inhibidor CYP, cualquier inhibidor de CYP que mejore la farmacocinética de la proteasa NS3/4A relevante se puede usar en un método de la presente invención. Estos inhibidores de CYP incluyen, pero sin limitaciones, ritonavir (WO 94/14436), cetoconazol, troleandomicina, 4-metilpirazol, ciclosporina, clometiazol, cimetidina, itraconazol, fluconazol, miconazol, fluvoxamina, fluoxetina, nefazodona, sertralina, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, saquinavir, lopinavir, delavirdina, eritromicina, VX-944, y VX-497. Los inhibidores de CYP de preferencia incluyen ritonavir, cetoconazol, troleandomicina, 4-metilpirazol, ciclosporina, y clometiazol. Para las formas de dosificación de preferencia de ritonavir, ver patente de los Estados Unidos N.° 6.037.157, y los documentos allí citados: patente de los Estados Unidos N.° 5.484.801, Solicitud de patente de los Estados Unidos serie N.° 08/402.690, WO 95/07696 y WO 95/09614.

[0281] Se conocen métodos para medir la capacidad de un compuesto para inhibir la actividad de citocromo-P450-monooxigenasa. Ver, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos N.° 6.037.157, y Yun, et al. *Drug Metabolism & Disposition*, vol. 21, pp. 403-407 (1993).

[0282] Ante el mejoramiento de la condición de un paciente, se puede administrar una dosis de mantenimientos de un compuesto, composición o combinación de la presente invención, de ser necesario. Luego se puede reducir la dosis o la frecuencia de administración, o ambos, en función de los síntomas, hasta un nivel en el cual la condición mejorada se mantiene cuando los síntomas se aliviaron hasta un nivel deseado, cuando se debe interrumpir el tratamiento. Sin embargo, los pacientes requerirán tratamiento intermitente en el largo plazo ante cualquier recurrencia de los síntomas de la enfermedad.

[0283] Se debe entender también que una dosis específica o un régimen de tratamiento para cualquier paciente particular dependerá de diversos factores, incluso la actividad de los compuestos específicos empleados, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el momento de la administración, la tasa de excreción, combinación de fármaco, y el criterio del médico tratante y la severidad de la enfermedad particular tratada. La cantidad de ingredientes activos también depende del compuesto particular descrito y de la presencia o ausencia y la naturaleza del agente antiviral adicional de la composición.

[0284] De acuerdo con otra forma de realización, la invención provee un método para tratar un paciente infectado por un

virus caracterizado por una serina proteasa codificada por un virus que es necesaria para el ciclo de vida del virus al administrar a dicho paciente una composición farmacéuticamente aceptable de la presente invención. En una forma de realización, los métodos de la presente invención se usan para tratar un paciente que sufre de una infección por HCV. Dicho tratamiento puede erradicar por completo la infección viral o reducir su severidad. En otra forma de realización, el paciente es un ser humano.

[0285] En una forma alternativa de realización, los métodos de la presente invención también comprenden la etapa de administrar a dicho paciente un agente antiviral de preferencia como agente anti-HCV. Dichos agentes antivirales incluyen, pero sin limitaciones, agentes inmunomoduladores tales interferones α, β y γ, compuestos pegilados derivados de compuestos de interferón α y timosina; otros agentes antivirales, tales como ribavirina, amantadina y telbivudina; otros inhibidores de proteasas de hepatitis C (inhibidores de NS2-NS3 e inhibidores de NS3-NS4A); inhibidores de otros blancos en el ciclo de vida de HCV, incluso pero sin limitaciones inhibidores de helicasa y polimerasa; inhibidores de entrada de ribosomas internos; inhibidores de virales de amplio espectro, tales como inhibidores de IMPDH (por ejemplo,

inhibidores de VX-497 y otros inhibidores de IMPDH descritos en las patentes de los Estados Unidos N.° 5.807.876 y 6.498.178, ácido micofenólico y sus derivados); inhibidores de citocromo P-450, tales como ritonavir, o las combinaciones de cualquiera de los anteriores.

[0286] Dicho agente adicional se puede administrar a dicho paciente como parte de una única forma de dosificación que comprende tanto un compuesto de la presente invención como un agente antiviral adicional. Alternativamente, el agente adicional se puede administrar por separado del compuesto de la presente invención, como parte de una forma de dosificación múltiple, en donde dicho agente adicional se administra antes, junto o después de una composición que comprende un compuesto de la presente invención.

[0287] Las composiciones farmacéuticas podrían asimismo ser prescriptas al paciente en "paquetes de pacientes" que contienen la totalidad del tratamiento en un paquete único, habitualmente un paquete tipo ampolla. Paquetes de pacientes tienen una ventaja sobre las prescripciones tradicionales, donde un farmacéutico divide un suministro de un fármaco, a partir de un suministro en masa, en el cual el paciente habitualmente tiene acceso al inserto de paquete contenido en el paquete de paciente, normalmente perdido en las

prescripciones tradicionales. La inclusión de un inserto de paquete han mostrado mejorar la conformidad con las instrucciones del médico.

[0288] Será comprendido que la administración de la combinación de la invención por medio de un paquete de paciente único, o paquetes de paciente de cada formulación, conteniendo dentro un inserto de paquete con instrucciones para el paciente al uso correcto de la invención es una característica adicional deseable de esta invención.

[0289] De acuerdo a un aspecto adicional de la invención, es un paquete que comprende al menos un compuesto de la fórmula I (en una dosificación de acuerdo a esta invención) y un inserto de información conteniendo direcciones sobre el uso de la combinación de la invención. Cualquier composición, forma de dosificación, régimen terapéutico, u otra realización de esta invención podría ser presentada en un paquete farmacéutico. En una realización alternativa de la invención, el paquete farmacéutico además comprende uno o más agentes adicionales como está descripto aquí. El agente adicional o agentes adicionales podrían estar provistos en el mismo paquete o en paquetes separados.

[0290] Otro aspecto de esta invención involucra un kit de paquete para que un paciente lo utilice en el tratamiento de

una infección HCV o en la prevención de una infección HCV (o para su uso en otro método de esta invención, que comprende: una formulación única o una pluralidad de formulaciones de cada componente farmacéutico; un contenedor que aloja la formulación farmacéutica durante el almacenamiento y previo a la administración; e instrucciones para llevar a cabo una administración de droga en una forma efectiva para tratar o prevenir una infección HCV.

[0291] De acuerdo a ello, esta invención proporciona kits para la administración simultánea o secuencial de una dosis de un compuesto de fórmula (I) (y opcionalmente un agente adicional). Típicamente, un kit de este tipo comprenderá, por ejemplo, una composición de cada compuesto y agentes adicionales opcionales en un portador farmacéuticamente aceptable (y en una o una pluralidad de formulaciones farmacéuticas) e instrucciones escritas para la administración secuencial o simultánea.

[0292] En otra realización, se provee un kit empaquetado que contiene una o más formas de dosis para la auto administración; un medio contenedor, preferentemente sellado, para alojar las formas de dosis durante el almacenamiento y previo a su uso; e instrucciones para un paciente para llevar a cabo la administración de la droga. Las instrucciones serán

típicamente escritas en el inserto de paquete, una etiqueta, y/o otros componentes del kit, y la forma o formas de dosis son como están descriptas aquí. Cada forma de dosis podría ser individualmente alojada, como en un laminado plástico con lamina de metal con cada forma de dosis aislada de las otras, en células individuales o burbujas, o las formas de dosis podrían ser alojadas en un contenedor único, como en una botella plástica. Los kits presentes incluirán típicamente medios para el empaque de los componentes individuales del kit, es decir, las formas de dosis, los medios contenedores, y las instrucciones escritas de uso. Tales medios de empaque podrían tomar la forma de una caja de cartón o papel, una bolsa laminada o plástica, etc.

[0293] Un kit de acuerdo a la presente invención podría incorporar cualquier aspecto de esta invención tal como cualquier composición, forma de dosis, régimen terapéutico, o paquete farmacéutico. Los paquetes y kits de acuerdo a esta invención comprenden opcionalmente una pluralidad de composiciones o formas de dosis. De acuerdo a ello, podría estar incluido dentro de la presente invención paquetes y kits que contienen una o más de una composición.

[0294] En aún otra realización, la presente invención proporciona un método para el pretratamiento de una sustancia

biológica esperada para la administración al paciente que comprende la etapa de contactar dicha sustancia biológica con una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de esta invención. Tales sustancias biológicas incluyen, pero sin estar limitadas, sangre y componentes de la misma, tales como plasma, plaquetas, subpoblaciones de células sanguíneas, y lo similar; órganos tales como el riñón, hígado, corazón, pulmón, etc.; esperma y óvulos; médula espinal, y componentes de ella, y otros fluidos para ser infundidos en el paciente tales como solución salina, dextrosa, etc.

[0295] De acuerdo con otra forma de realización, la invención provee métodos para tratar materiales que pueden entrar en contacto con un virus caracterizado por una serina proteasa codificada por un virus necesaria para su ciclo de vida. Este método comprende la etapa de poner en contacto dicho material con un compuesto de acuerdo con la invención. Dichos materiales incluyen, pero sin limitaciones, instrumentos y aditamentos quirúrgicos (por ejemplo vestimentas, guantes, delantales, guardapolvos, máscaras, antiparras, botas, etc.); instrumentos y elementos de laboratorio (por ejemplo vestimentas, guantes, delantales, guardapolvos, máscaras, antiparras, botas, etc.); aparatos y materiales de recolección de sangre; y dispositivos invasivos, tales como, por ejemplo,

shunts y stents.

[0296] En otra forma de realización, los compuestos de la presente invención se pueden usar como herramientas de laboratorio para facilitar el aislamiento de una serina proteasa codificada por un virus. Este método comprende las etapas de proveer un compuesto de la presente invención adosada a un soporte sólido; poner en contacto dicho soporte sólido con una muestra que contiene una serina proteasa viral en condiciones que hacen que dicha proteasa se une a dicho soporte sólido; y eluir dicha serina proteasa de dicho soporte sólido. En una forma de realización, la serina proteasa viral aislada por este método es proteasa NS3-NS4A de HCV.

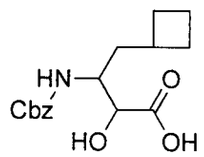
[0297] Todas las referencias citadas en este documento se incorporan en la presente como referencia.

IV. MÉTODOS Y EJEMPLOS

[0298] A fin de que la invención descrita en la presente se entienda mejor se presentan los siguientes métodos y ejemplos. Se debe entender que estos ejemplos solo tienen propósitos ilustrativos y no se deben entender como limitantes de la presente de cualquier manera.

A. PREPARACIÓN DE INTERMEDIARIOS PARA LOS COMPUESTOS DE FÓRMULA I

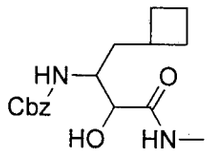
[0299] Lo que se describe más abajo son diversos métodos para la preparación de intermediarios que pueden ser usados para sintetizar el compuesto de la fórmula I.



Preparación de ácido 3-(benciloxicarbonilamino)-4-ciclobutil-2-hidroxibutanoico.

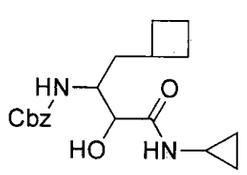
[0300] Una solución de la cianohidrina preparada de acuerdo con métodos descriptos en WO 04/113294 (1 g, 3,65 mmol) en HCL concentrado (12 mL) fue calentada a reflujo por 18 horas. La reacción fue concentrada al vacío para obtener el amino ácido deseado como una sal HCl (1,7 g) la cual fue utilizada en la etapa siguiente sin purificación adicional. Una solución de la sal de HCl mencionada más arriba en THF fue tratada con DIPEA (2,68 g) y Z-OSu (5,16 g). La mezcla de reacción fue agitada a una temperatura ambiente por 8 horas. La mezcla de reacción fue diluido con tolueno y HCl (12 N, hasta pH = 1). Luego de la separación, la capa orgánica fue extraído con $NaHCO_3$ saturado (50 mL, dos veces). La capa acuosa se hizo ácida con HCl (6 N) hasta pH = 1 y se extrajo con EtOAc (200 mL). La capa orgánica

combinada fue secada y concentrada al vacío para obtener el compuesto del título (0,6 g). (M+1) 308.



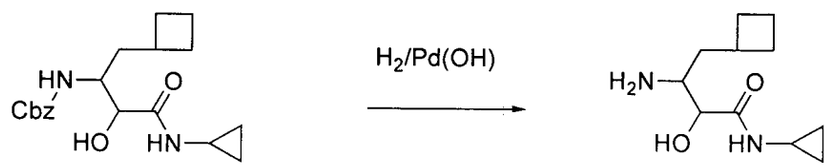
Preparación de bencil 1-ciclobutil-3-hidroxi-4-(metilamino)-4-oxobutan-2-ilcarbamato.

[0301] Una solución de ácido 3-(benciloxicarbonilamino)-4-ciclobutil-2-hidroxibutanoico (250 mg, 0,81 mmol) en DCM (20 mL) fue agregada HOSu (140 mg, 1,22 mmol), EDC (234 mg, 1,22 mmol). Luego de agitar por 1 hora, metilamina en THF (2 N, 0,81 mL) fue agregada a la mezcla anterior. La mezcla de reacción fue agitada por 18 horas y luego concentrada al vacío. El residuo fue purificado por Gilson Prep para obtener el compuesto del título (135 mg). ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ 7,54-7,28 (m, 5H), 6,67 (NH, 1H), 5,03 (dd, 2H), 3,68 (m, 1H), 2,73 (m, 3H), 2,26 (m, 1H), 1,97-1,31 (m, 9H). (M+1) 321.



Preparación de bencil 1-ciclobutil-4-(ciclopropilamino)-3-hidroxi-4-oxobutan-2-ilcarbamato.

[0302] Una solución de ácido 3-(benciloxicarbonilamino)-4-ciclobutil-2-hidroxibutanoico (600 mg, 1,95 mmol) en DCM (20 mL) fue agregada HOSu (337 mg, 2,93 mmol), EDC (562 mg, 2,93 mmol). Luego de agitar por 1 hora, ciclopropilamina (223 mg, 3,9 mmol) fue agregada a la mezcla anterior. El producto fue extraído con EtOAc. La capa orgánica combinada fue luego lavada con HCl (1N), agua, $NaHCO_3$, y solución salina y luego concentrada al vacío para obtener bencil 1-ciclobutil-4-(ciclopropilamino)-3-hidroxi-4-oxobutan-2-ilcarbamato (530 mg). (M+1) 347.

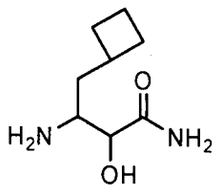
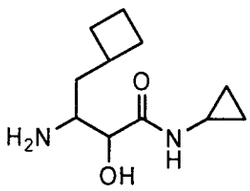
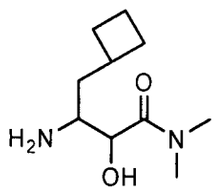
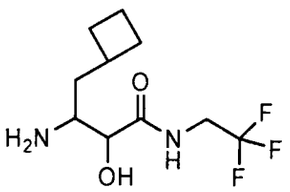


Preparación de 3-amino-4-ciclobutil-*N*-ciclopropil-2-hidroxibutanamida.

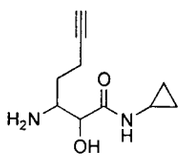
[0303] A una solución de la amida CBz (530 mg, 1,53 mmol) en MeOH (30 mL) fue agregado $Pd(OH)_2/C$ (106 mg). La mezcla fue agitada bajo H_2 (1 atm) por 18 horas. Luego de la filtración, el filtrado fue concentrado al vacío para obtener el compuesto del título (300 mg). ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ

3,29 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,37-1,66 (m, 9H), 1,40 (m, 1H), 0,78 (m, 2H), 0,51 (m, 2H). (M+1) 213.

[0304] Los siguientes compuestos fueron preparados en forma similar a la preparación de 3-amino-4-ciclobutil-N-ciclopropil-2-hidroxibutanamida por medio de la utilización de la amina apropiada:

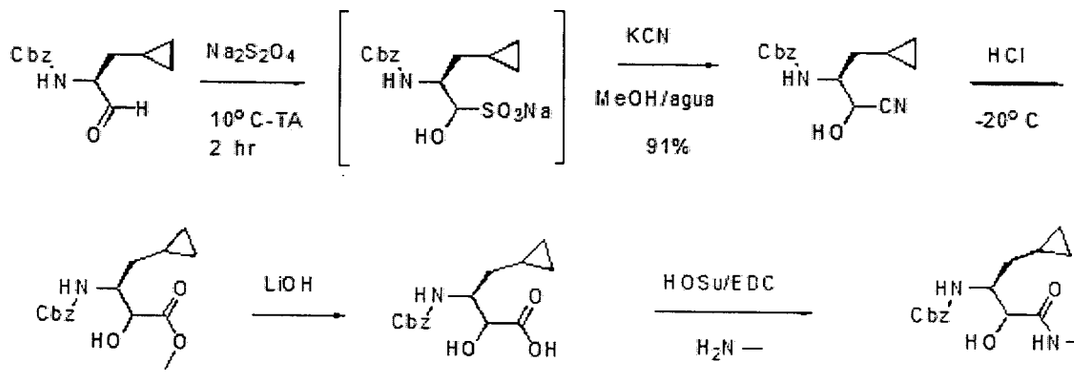

,

,

, y

.

Preparación de 3-amino-N-ciclopropil-2-hidroxihept-6-inamida

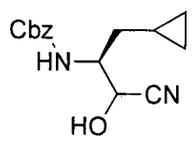


[0305] 3-Amino-N-ciclopropil-2-hidroxihept-6-inamida fue preparada como está descripto por N. Kobayashi, *et al.* en US 2003/153788, los cuales se incorporan aquí a título de referencia. ^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 8,18 (s), 6,34 (s), 4,22 (s), 3,45 (s), 3,17 (s), 2,84 (s), 2,69 (d, J = 3,2 Hz), 2,30 (m), 2,24 (m), 1,70 (m), 1,59 (m), 0,62 (d, J = 5,0 Hz), 0,53 (s) ppm; FIA m/z 197,01 ES^+.

Preparación de Cbz-protegido (3S)-3-amino-4-ciclopropil-2-hidroxi-N-metilbutanamida

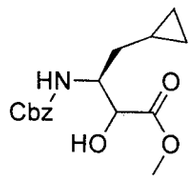


Etapa 1: Preparación de bencil (2*S*)-1-ciano-3-ciclopropil-1-hidroxipropan-2-ilcarbamato.



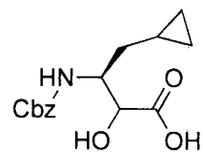
[0306] A una solución del aldehído (7,9 g, 32 mmol) en MeOH (50 mL) a 10 °C fue agregado $Na_2S_2O_4$ (6,13 g, 35,2 mmol) y la mezcla resultante fue calentada a temperatura ambiente y agitada por 2 horas, luego enfriada a 10 °C. A esta mezcla de reacción, se agregó una solución de KCN en agua (50 mL). Luego de agitar a temperatura ambiente por 18 horas, la mezcla fue extraída con TBME (100 mL, dos veces). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y solución salina, secadas y concentradas al vacío para obtener el compuesto del título (8 g). (M+1) 275.

Etapa 2: Preparación de (3*S*)-metil 3-(benciloxicarbonilamino)-4-ciclopropil-2-hidroxibutanoato.



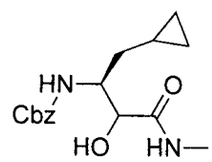
[0307] Una solución de la cianohidrina (1 g, 3,65 mmol) en MeOH (15 mL) a -20°C fue burbujeada a través de una corriente de gas seco HCl por 30 minutos. La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla de reacción fue purgada con nitrógeno gaseoso por 30 minutos y luego concentrada. El residuo a 0°C fue neutralizado con agua helada y luego agitado a temperatura ambiente por 1 hora. El producto fue extraído con EtOAc. La capa orgánica combinada fue lavada con $NaHCO_3$, agua, solución salina y concentrada al vacío para obtener el compuesto del título (0,5 g). ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,31-7,30 (m, 5H), 5,09 (d, 2H), 4,44-4,14 (m, 2H), 3,78 (d, 3H), 1,58-1,42 (m, 2H), 0,70 (m, 1H), 0,47 (t, 2H), 0,11-0,01 (m, 2H). (M+1) 308.

Etapa 3: Preparación de ácido (3*S*)-3-(benciloxicarbonilamino)-4-ciclopropil-2-hidroxibutanoico



[0308] A una solución del éster de metilo de la Etapa 2 (400 mg; 1,3 mmol) en THF (8 mL) y agua (6,63 mL) fue agregado LiOH (1 N; 1,37 mL). La mezcla de reacción fue agitada por 30 minutos y luego acidificada con 1,0 N HCl a un pH = 3~4. La mezcla fue extraída con EtOAc (20 mL, dos veces). La capa orgánica combinada fue lavada con agua, solución salina, y luego concentrada al vacío para obtener el compuesto del título (370 mg). (M+1) 294.

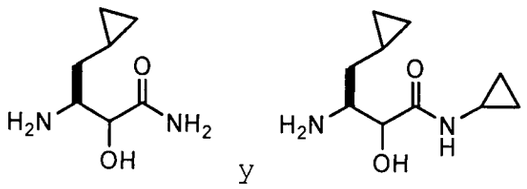
Etapa 4: Preparación de bencil (2*S*)-1-ciclopropil-3-hidroxi-4-(metilamino)-4-oxobutan-2-ilcarbamato.



[0309] A una solución de ácido (3S)-3-(benciloxicarbonilamino)-4-ciclopropil-2-hidroxibutanoico (180 mg, 0,26 mmol) en DCM (20 mL) fue agregado HOSu (105 mg, 0,92 mmol), EDC (175 mg, 0,92 mmol). Luego de agitar por 30 minutos, la metilamina en THF (2 N, 0,92 mL) fue agregada a la mezcla anterior. La mezcla de reacción fue agitada por 18 horas y luego concentrada al vacío. El residuo fue purificado por Gilson Prep para obtener el compuesto del

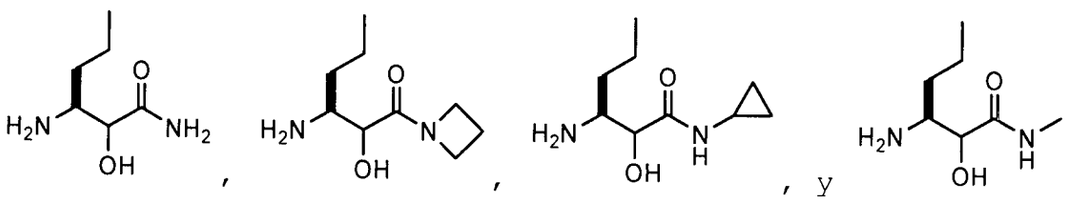
título (50 mg). ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ 7,53-7,26 (m, 5H), 6,83 (NH, 1H), 5,25 (NH, 1H), 5,05 (m, 2H), 4,25-3,89 (m, 3H), 2,70 (m, 3H), 1,4 (m, 1H), 0,86 (m, 1H), 0,61 (m, 1H), 0,38 (m, 2H), 0,33 (m, 2H). (M+1) 307.

[0310] Los siguientes compuestos pueden ser preparados en forma similar por medio de la utilización de las aminas apropiadas, seguido por hidrogenación.

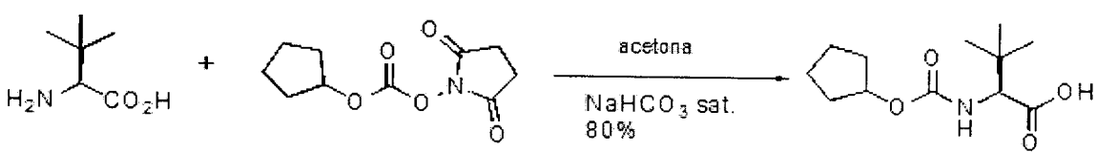


y

[0311] Los siguientes compuestos pueden ser preparados en los métodos descriptos por Perni, R. et al. en WO 01/74768, los cuales se incorporan aquí a título de referencia.

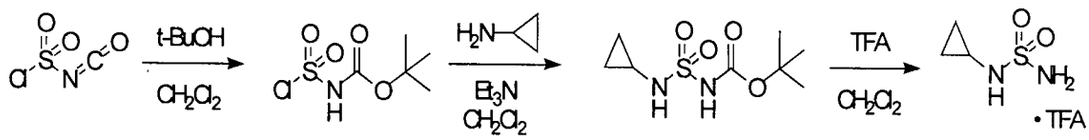


Preparación de ácido (*S*)-2-(ciclopentiloxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico



[0312] En un matraz de 5L RB se disolvió t-butil glicina (74 g, 0,56 mol, 1,02 eq.) en bicarbonato de sodio saturado (11 vol). Ciclopentil 2,5-dioxopirrolidin-1-il carbonato (126 g, 0,55 mol, 1 eq.) fue disuelto en acetona (5,5 vol) y la solución se agregó lentamente a través de un embudo de adición a temperatura ambiente a la solución de la glicina. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente hasta completar (aproximadamente 4 horas). La acetona fue removida bajo presión reducida y la solución acuosa remanente fue extraída con 30% acetato de etilo en hexanos (tres veces, 5,5 vol cada uno). Las capas orgánicas fueron descartadas. El pH de la capa acuosa fue ajustado a 2 con HCl 2 N y luego extraído con acetato de etilo (tres veces, 5,5 vol). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (Na_2SO_4), filtradas, y el solvente removido bajo presión reducida para proporcionar un aceite claro lentamente cristalizado. El producto crudo fue cristalizado a partir de hexanos/acetato de etilo para proporcionar ácido (*S*)-2-(ciclopentiloxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico como un sólido blanco (82 g). El líquido madre fue separado y se obtuvo una segunda tanda de cristales (rendimiento combinado 105,54 g).

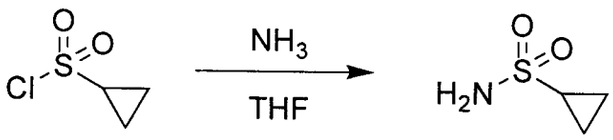
Preparación de Compuestos Sulfonilos



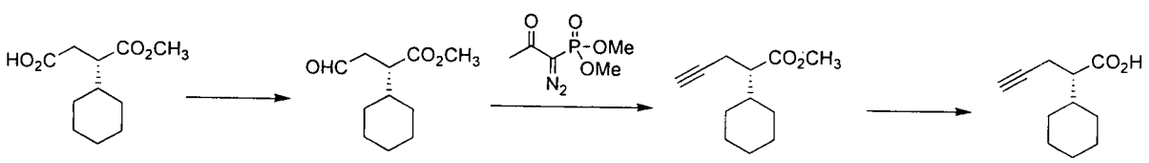
S1 **S2** **S3** **S4**

[0313] Los compuestos **S1**, **S2**, **S3**, y **S4**, mostrados más arriba, fueron preparados de acuerdo con los procedimientos descriptos en WO 2005/095403 y PCT/US2005/010494, incorporados aquí en su totalidad como referencia. Específicamente, a una solución de clorosulfonilisocianato (10 mL, 115 mmol) en CH_2Cl_2 (200 mL) a 0 °C fue agregado *t*-BuOH (11 mL, 1 eq.). La mezcla fue agitada por 60 minutos, luego se agregó vía una cánula una solución de ciclopropilamina (6,6 g) en CH_2Cl_2 (200 mL) con trietilamina (30 mL) a 0 °C concurrentemente con una solución de trietilamina (50 mL) en CH_2Cl_2 (100 mL) a través de un embudo de adición. La temperatura interna fue mantenida por debajo de 8 °C. Se agitó a temperatura ambiente después de completar la adición durante 4 horas. La reacción fue luego diluida con CH_2Cl_2 y transferida a un embudo de separación, lavada con HCl 1 N (dos veces, 400 mL cada una), solución salina (300 mL), secada ($MgSO_4$), filtrada y concentrada. El producto fue recristalizado a partir de acetato de etilo/hexanos con un rendimiento de 16,8 g (71,3 mmol) de

S3. El compuesto **S3** fue desprotegido con ácido trifluoroacético en CH_2Cl_2 para brindar el compuesto **S4**.



[0314] Se burbujeó gas amonio a través de un tubo de dispersión de gas en THF (40 mL) enfriada a 0 °C por 5 minutos. A esta solución a 0 °C fue agregado ciclopropilsulfonilcloruro (1 gramo, 7,1 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante toda la noche, luego filtrada a través de un tapón de gel de sílice, seguido por elución con EtOAc para un rendimiento de 750 mg (6,19 mmol) de ciclopropilsulfonamida. ^{1}H-RMN (500 MHz, Metanol-d_4): 4,79 (s, 2H), 2,59-2,54 (m, 1H), 1,06-0,96 (m, 4H).



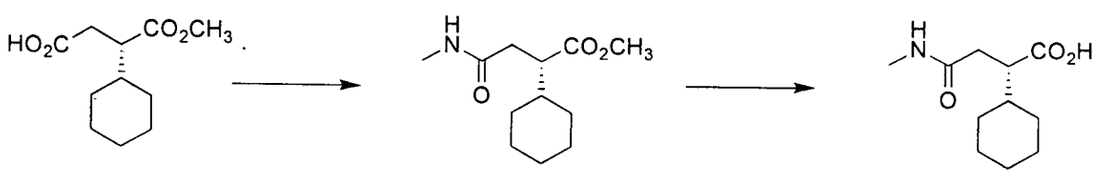
XX5 **XX6** **XX7** **XX8**

[0315] A una solución del compuesto **XX5** (1,37 g, 6,41 mmol) en THF (30 mL) a 0 °C fue agregado gota a gota borano-

dimetilsulfuro (3,85 mL, 7,8 mmol, 2,0 M en tolueno). La mezcla de reacción fue agitada por 1 h con calentamiento gradual a temperatura ambiente, neutralizada con H_2O (20 mL), y extraída con acetato de etilo (tres veces, 30 mL cada vez). Los orgánicos combinados fueron secados y concentrados bajo presión reducida para proporcionar 1,3 g de un aceite incoloro el cual fue usado sin más purificación. A cloruro de oxalilo (2,24 mL, 25,6 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL, anhidro) a -78 °C bajo atmósfera inerte fue agregada gota a gota una solución de DMSO (2,73 mL, 38,5 mmol) en CH_2Cl_2 (8 mL). Luego de agitar por 10 min, una solución del alcohol (1,3 g, 6,41 mmol) en CH_2Cl_2 (6 mL) fue agregada gota a gota. Luego de 10 min adicionales, trietilamina (7,15 mL, 51,3 mmol) en CH_2Cl_2 fue agregada y la reacción fue agitada otros 30 min con calentamiento gradual a 0 °C. La mezcla de reacción fue lavada con 1 M HCl (20 mL) seguido por solución salina (20 mL). La capa orgánica fue secada sobre $MgSO_4$ y concentrada bajo presión reducida. El aceite resultante fue purificado vía cromatografía de gel de sílice para obtener 748 mg (sobre 2 etapas) de aldehído **XX6**. ^{1}H-RMN (500 MHz, CDCl3): 9,75 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,91-2,85 (m, 1H), 2,78-2,74 (m, 1H), 2,56-2,52 (m, 1H), 1,74-1,71 (m, 2H), 1,66-1,58 (m, 4H), 1,27-0,95 (m, 5H).

[0316] A una solución del compuesto **XX6** (581 mg, 2,9 mmol) y K_2CO_3 (811 mg, 5,9 mmol) en MeOH (15 mL) fue agregado dimetil 1-diazo-2-oxopropilfosfonato (676 mg, 3,5 mmol, Synlett 1996, p. 521). La reacción fue agitada 1 h a temperatura ambiente, diluida con Et_2O (20 mL), y lavada con una solución saturada de $NaHCO_3$ (10 mL, acuoso). La capa orgánica fue secada sobre $MgSO_4$ y concentrada bajo presión reducida para brindar 600 mg de alquino **XX7** que fue usado sin mayor purificación. ^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 3,69 (s, 3H), 2,48-2,37 (m), 1,95 (s, H), 1,73-1,60 (m), 1,30-0,94 (m).

[0317] A una solución del compuesto **XX7** (600 mg, 2,9 mmol) en una solución de THF / H_2O / MeOH (25 mL, 2:1:2) fue agregado LiOH monohidrato (850 mg, 20,3 mmol). La mezcla de reacción fue agitada 2 h a temperatura ambiente, acidificada usando 1 N HCl (25 mL), y extraída con EtOAc (tres veces, 15 mL cada vez). Los orgánicos combinados fueron secados sobre $MgSO_4$ y concentrados para obtener 533 mg de ácido carboxílico **XX8**, que fue usado sin mayor purificación.

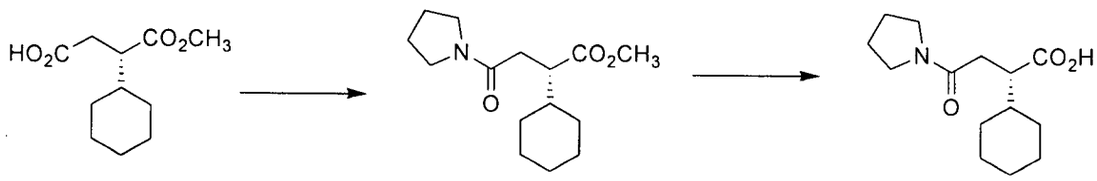


XX5 **XX9** **XX10**

[0318] A una solución del compuesto **XX5** (100 mg, 0,5 mmol) en CH_2Cl_2 (2,5 mL) fue agregado EDC (107 mg, 0,6 mmol), HOBt (76 mg, 0,6 mmol) y trietilamina (195 µL, 1,4 mmol). A la solución ácida activada fue agregado clorhidrato de metilamina (38 mg, 0,6 mmol) y la reacción fue agitada a temperatura ambiente por 12 h. La mezcla de reacción fue lavada con H_2O (2 mL), HCl 1 N (2 mL) y solución saturada $NaHCO_3$ (2 mL). La capa orgánica fue secada sobre $MgSO_4$ y concentrada para brindar 100 mg de amida **XX9**, la cual fue usada sin mayor purificación. ^{1}H-RMN (500 MHz, CDCl3) 3,61 (s, 3H), 2,75 - 2,70 (m, 4H), 2,48 - 2,42 (m, 1H), 2,28 - 2,24 (m, 1H), 1,66 -1,48 (m, 6H), 1,35 - 0,90 (m, 5H).

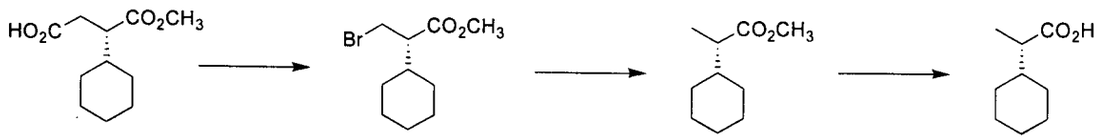
[0319] A una solución del compuesto **XX9** (100 mg, 0,5 mmol) en una solución de THF / H_2O / MeOH (3 mL, 2:1:2) fue agregado LiOH monohidrato (124 mg, 3 mmol). La mezcla de reacción fue agitada 2 h a temperatura ambiente, acidificada usando HCl 1 N (4 mL), y extraída con EtOAc (3 x 5 mL). Los orgánicos combinados fueron secados sobre $MgSO_4$ y concentrados para un rendimiento de 87 mg de ácido carboxílico **XX10**, que fue usado sin mayor purificación. ^{1}H-RMN (500 MHz, CDCl3) 11,32 (s, H), 2,75-2,64 (m, H), 2,52-2,46 (m, H), 2,37-2,33 (m, H), 2,25 (td, J = 8,7, 2,9 Hz, H), 1,97 (s, H), 1,79 (s, H),

1,74-1,62 (m, H), 1,59-1,49 (m, H), 1,23-1,12 (m, H), 1,08-0,81 (m, H).



XX5 **XX11** **XX12**

[0320] El intermediario **XX12** fue preparado de acuerdo al procedimiento para preparar el intermediario **XX10** descripto más arriba, excepto para el uso de pirrolidina como un reactivo en vez de clorhidrato de metilamina. ^{1}H-RMN (500 MHz, CDCl3) 11,47 (s, 1H), 3,45 - 3,32 (m, 4H), 2,76 - 2,72 (m, 1H), 2,64 - 2,59 (m, 1H), 2,37 - 2,33 (m, 1H), 1,92 - 1,76 (m, 4H), 1,71 - 1,57 (m), 1,22 - 0,84 (m).



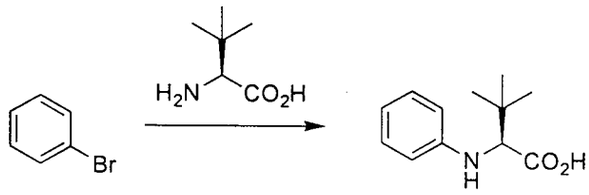
XX5 **XX13** **XX14** **XX15**

[0321] A una solución del compuesto **XX5** (1 g, 4,7 mmol) y HgO amarillo (1,01 g, 4,7 mmol) en CCl_4 (23 mL) fue agregado gota a gota a reflujo sobre 30 min una solución de bromuro (264 µL, 5,1 mmol) en CCl_4 (5 mL). La reacción fue agitada por 1 h a reflujo, enfriada a temperatura ambiente, diluida

con CH_2Cl_2 (20 mL), lavada con 1 N HCl (10 mL), H_2O (10 mL), y solución salina (10 mL). La capa orgánica fue secada sobre $MgSO_4$ y concentrada bajo presión reducida para un rendimiento de 1,3 g del compuesto **XX13** como un aceite incoloro que fue usado sin mayor purificación. ^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 3,67 (s, 3H), 3,52 - 3,44 (m, 2H), 2,63 - 2,58 (m, 1H), 1,70 - 1,64 (m, 3H), 1,60 - 1,54 (m, 3H), 1,24 - 0,92 (m, 5H).

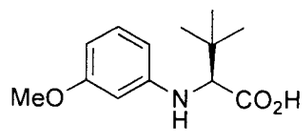
[0322] A una solución del compuesto **XX13** (578 mg, 2,3 mmol) en DMSO (12 mL) fue agregado borhidruro de sodio (177 mg, 4,7 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a 90 °C por 1 h, diluida con H_2O (10 mL), y extraída con hexanos (3 x 15 mL). Los orgánicos combinados fueron secados sobre $MgSO_4$ y concentrados bajo presión reducida. La purificación vía cromatografía de gel de sílice, eluido con EtOAc / éter de petróleo, produjo 204 mg del compuesto **XX14**. ^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 3,59 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 1,69 - 1,43 (m, 6H), 1,21 - 0,83 (m, 8H).

[0323] El intermediario **XX15** fue preparado de acuerdo al procedimiento para preparar el intermediario **XX10**, etapa b, excepto para el uso de sustrato **XX14** en vez de **XX9**.



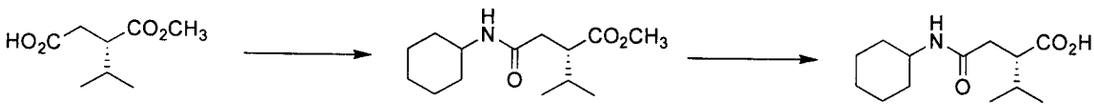
XX16

[0324] A una solución de ácido (*S*)-2-amino-3,3-dimetilbutanoico (787 mg, 6,0 mmol), bromobenceno (632 µL, 6,0 mmol), K_2CO_3 (1,24 g, 9,0 mmol) y CuI (114 mg, 0,6 mmol) fue agregada *N,N*-dimetilacetamida (7,5 mL). Los contenidos fueron agitados por 16 h a 90 °C en un recipiente sellado a presión. La mezcla de reacción fue diluida con H_2O (15 mL), enfriada a 0 °C, y acidificada para pH ~ 5 usando HCl 1 N. La mezcla fue extraída con EtOAc (3 x 20 mL), y los orgánicos combinados fueron lavados con solución salina (1 x 15 mL), secados sobre $MgSO_4$, y concentrados bajo presión reducida. El residuo resultando fue purificado vía cromatografía de gel de sílice para proporcionar 150 mg del compuesto **XX16**. ^{1}H-RMN (500 MHz, CDCl3): 7,11-7,09 (m, 2H), 6,69 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,60- 6,59 (m, 2H), 3,69 (s, 1H), 1,02 (s, 9H).



XX17

[0325] El intermediario **XX17** fue preparado de acuerdo al procedimiento para preparar **XX16**, excepto para el uso de 1-bromo-3-metoxibenceno como un reactivo en vez de bromobenceno. ^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 6,98 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,24-6,18 (m, 2H), 6,14 (s, 1H), 3,69 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 1,00 (s, 9H).

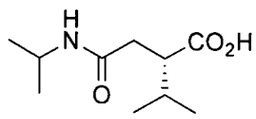


XX18 **XX19**

[0326] Una solución de ácido (*S*)-3-(metoxicarbonil)-4-metilpentanoico (200 mg, 1,2 mmol) en CH_2Cl_2 (6 mL) fue agregado EDC (264 mg, 1,4 mmol), HOBt (186 mg, 1,4 mmol) y trietilamina (481 µL, 3,5 mmol). A la solución de ácido activada fue agregada ciclohexilamina (158 µL, 1,4 mmol) y la reacción fue agitada 4 horas. La mezcla de reacción fue lavada con H_2O (3 mL), 1 N HCl (3 mL), y una solución saturada de $NaHCO_3$ (3 mL). La capa orgánica fue secada sobre $MgSO_4$, y concentrada bajo presión reducida para obtener 290 mg del compuesto **XX18** el cual fue usado sin mayor purificación. ^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 5,78 (d, J=7,5 Hz, 1H), 3,69-3,61 (m, 4H), 2,73-2,69 (m, 1H), 2,45-2,40 (m, 1H), 2,24-2,20 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,82-1,76 (m, 2H),

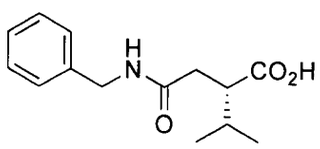
1,63-1,60 (m, 2H), 1,54-1,50 (m, 1H), 1,31-1,22 (m, 2H), 1,12-1,00 (m, 3H), 0,90-0,85 (m, 6H).

[0327] El intermediario **XX19** fue preparado de acuerdo al procedimiento para preparar el compuesto **XX10** descripto más arriba, excepto para el uso de sustrato **XX18** como un reactivo en vez del compuesto **XX9**. ES (+) MS: m/e 256 $(M + H)^+$.



XX20

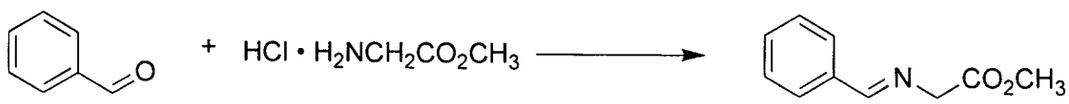
[0328] El intermediario **XX20** fue preparado de acuerdo al procedimiento para preparar el compuesto **XX18** o **XX19** descriptos más arriba, excepto por el uso de isopropilamina como un reactivo en vez de ciclohexilamina. ES (+) MS: m/e 216 $(M + H)^+$.



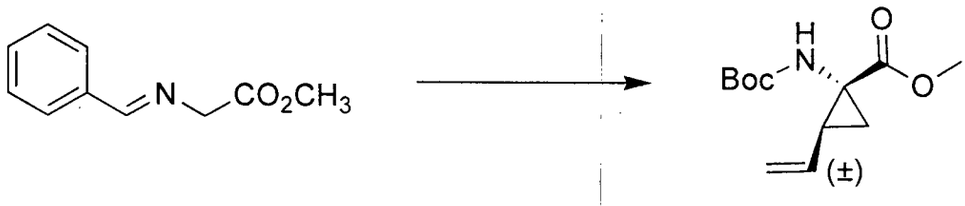
XX21

[0329] El intermediario **XX21** fue preparado de acuerdo al procedimiento para preparar el compuesto **XX18** o **XX19** descriptos más arriba, excepto por el uso de bencilamina

como un reactivo en vez de ciclohexilamina. ES (+) MS: m/e 264 $(M + H)^+$.

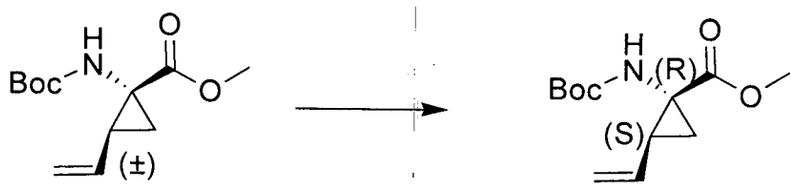


[0330] Glicina metil éster clorhidrato (50,0 g) fue suspendido en MTBE (300 mL) en temperatura ambiente. A este fue agregado benzaldehído (40,5 mL) y Na2SO4 anhidro (33,9 g). La suspensión fue enfriada en un baño de agua helada por 20 minutos, luego trietilamina (80 mL) fue agregada gota a gota sobre 15 minutos. Luego de 5 minutos, la reacción fue removida del baño de agua helada, y agitada a temperatura ambiente por 24 horas. La reacción fue neutralizada con 200 mL de una mezcla de hielo y agua y la capa orgánica fue separada. La capa acuosa fue extraída con MTBE (200 mL). Las capas orgánicas fueron combinadas, lavadas con una mezcla 1:1 de solución salina y NaHCO3 saturada (aq.), secada ($MgSO_4$), y concentrada para un rendimiento de 62,83 gramos de la N-bencilimina como un aceite amarillo. ^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 8,30 (s, 1H), 7,78-7,77 (m, 2H), 7,45-7,40 (m, 3H), 4,42 (s, 2H), 3,78 (s, 3H).



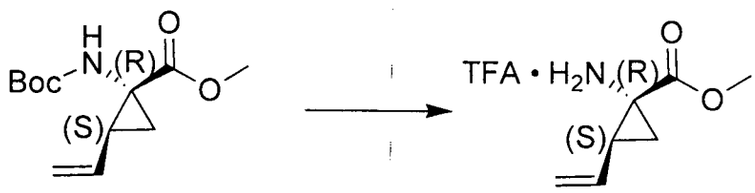
[0331] Ter-butóxido de litio (15,13 g) fue suspendido en tolueno seco (200 mL) a temperatura ambiente. A este fue agregado gota a gota una solución de N-bencilimina de glicinmetiléster (16,89 g) y 1,4-dibromo-2-buteno (19,28 g) en tolueno (100 mL) sobre 40 minutos. La solución roja fue agitada por 100 minutos, luego neutralizada con H_2O (200 mL). Los contenidos fueron transferidos a un embudo separador y diluidos con MTBE (200 mL). Las capas fueron separadas y la capa acuosa fue extraída con MTBE. Las capas orgánicas combinadas fueron agitadas con HCl 1 N (aq.) (500 mL) por 3 horas. Las capas fueron separadas y la capa orgánica fue extraída con H_2O (100 mL). Las capas acuosas fueron combinadas, NaCl (250 g) y MTBE (700 mL) fueron agregados y el pH fue llevado a ~13 con NaOH 10 N (ac). La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con MTBE (dos veces, 300 mL cada vez). La capa orgánicas fueron combinadas, secadas ($MgSO_4$), y concentradas a un volumen de ~400 mL. A la solución fue agregado di-*ter*-butil dicarbonato (25,0 g) y la reacción fue agitada por 3 días. Di-*ter*-butil bicarbonato adicional (5,6 g) fue agregado, seguido por

calentamiento de la reacción en un baño a 60 °C por 1 hora. La reacción fue purificada por cromatografía de columna de gel de sílice con EtOAc/hexano (1:9) como eluyente para un rendimiento de 10,89 g de ácido N-Boc-(1R,2S)/(1S,2R)-1-amino-2-vinilciclopropancarboxílico racémico de éster de metilo. Ver, por ejemplo, WO00/09558 y Beaulieu, P. L.et al., *J. Org. Chem.*, 70 (15), 5869 -5879, 2005. ^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 5,78-5,71 (m, 1H), 5,29-5,26 (m, 1H), 5,11 (dd, J=1,2, 10,3 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,14 (q, J=8,8 Hz, 1H), 1,79 (s, 1H), 1,53-1,45 (m, 10H).

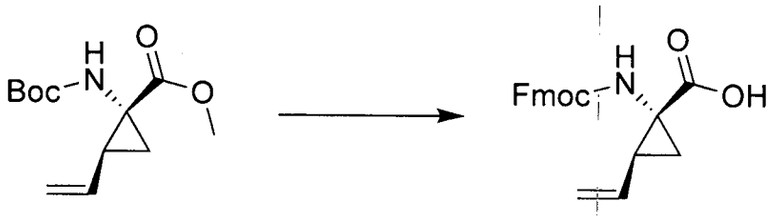


[0332] Ácido N-Boc-(1R,2S)/(1S,2R)-1-amino-2-vinilciclopropancarboxílico de éster de metilo (4,2 g) fue disuelto en acetona (80 mL) y luego diluido con agua (160 mL). El pH fue ajustado a 7,8 con 0,2N NaOH (ac). Subtilisina A (producto P-5380 de Sigma, St. Louis, MO, Estados Unidos) (4,5 g) fue agregada a la solución. Su pH fue mantenido entre 7,4 y 8,7 por 3 días por la adición gota a gota de NaOH 0,1 N (ac.). Cuando el análisis de HPLC

(Chiralpak AD de Daicel Chemical Industries, Tokio, 4,6 mm x 250 mm, 0,5 mL/min, 10-85% 2-propanol/hexanos durante 10 minutos, monitor 215,4 nm) de la reacción indicó la presencia de solo el (1R,2S)-enantiómero (tiempo de retención de (1R,2S) = 6,2 min, (1S,2R) = 5,9 min) el pH fue llevado a 8,5 con NaOH 2 N (ac). Los contenidos de la reacción fueron transferidos a un embudo de separación y extraídos con MTBE (3 X 400 mL). Los extractos fueron lavados con una solución de NaHCO3 saturado (ac) (3 X 150 mL), agua (2 X 200 mL), y secados (MgSO4). La solución fue filtrada, concentrada, diluida con CH2Cl2, secada (MgSO4), filtrada, y concentrada para un rendimiento de 1,95 g de ácido N-Boc-(1R,2S)-1-amino-2-vinilciclopropancarboxílico éster de metilo.



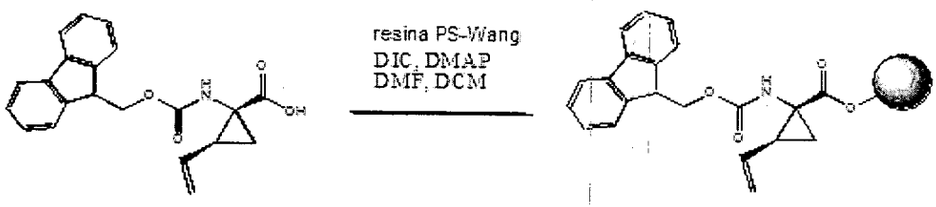
[0333] Ácido N-Boc-(1R,2S)-1-amino-2-vinilciclopropano carboxílico éster de metilo (125 mg, 0,52 mmol) agitado en CH2Cl2/TFA (1:1, 2 mL) a temperatura ambiente por 90 minutos. Los solventes se removieron bajo vacío para un rendimiento de una sal de ácido trifluoroacético de éster de metilo (1R,2S)-1-amino-2-vinilciclopropano carboxílico.



xx1 **xx2**

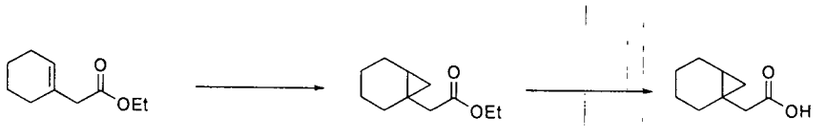
[0334] El compuesto **xx1** (2,34g, 9,71 mmol) fue agitado con $LiOH \cdot H_2O$ (0,45 g, 10,7 mmol) en $THF/H_2O/THF$ (3:1:0,5, 22 mL) a temperatura ambiente durante toda la noche. Los solventes fueron evaporados y los sólidos remanentes fueron extraídos en CH_2Cl_2/EtOAc y HCl 1N (ac). La capa acuosa fue extraída con CH_2Cl_2 y los extractos orgánicos combinados fueron secados ($MgSO_4$), filtrados, y concentrados. Este material fue disuelto en CH_2Cl_2 (10 mL) a temperatura ambiente y tratado con ácido trifluoroacético (10 mL). El análisis HPLC en 70 minutos mostró que no estaba presente ningún material de partida. Los solventes fueron removidos al vacío para lograr un aceite de color suave y viscoso. Este fue extraído en CH2Cl2 adicional (30 mL) y evaporado en un evaporador rotativo para obtener un sólido oscuro. Este sólido fue disuelto en NaHCO3 saturado (ac) y acetona (1:1, 50 mL) y tratado con Fmoc-Cl (2,65 g, 10,2 mmol). Luego de 4 horas, los contenidos del matraz fueron transferidos a un embudo separador con CH_2Cl_2 y acidificados con HCl 2N (ac). La capa acuosa fue extraída con CH_2Cl_2, la capa orgánica combinada

fue secada (MgSO4), filtrada, y concentrada para obtener 1,86 g (5,3mmol) de **XX2** como un sólido amarillo suave. (M+1) = 350,1



XX3 **XX4**

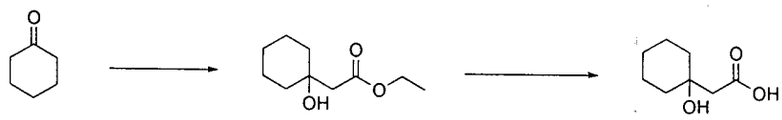
[0335] Resina PS-Wang (2,0g, 1,0eq.) fue dilatada en DMF (suficiente para cubrir). Ácido (*1R,2S*)-1-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-2-vinilciclopropanocarboxílico (**XX3**) (922 mg, 1,1 eq.) fue agitado en DCM. Diisopropilcarbodiimida (409uL, 1,1eq.) fue agregada a la solución DCM y agitada a 4 °C por 2 horas, luego agregada a la resina y DMF. Dimetilaminopiridina (29mg, 0,1eq.) en DMF fue agregada a la solución de resina y agitada por 5 horas. Fue drenada y lavada con DMF (tres veces) y DCM (tres veces) para obtener el compuesto **XX4**.



X1 **X2**

Preparación de ácido 2-(biciclo[4,1,0]heptan-1-il)acético X2:

[0336] El compuesto comercialmente disponible **X1** (Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin, Estados Unidos) fue convertido a **X2** de acuerdo con los métodos descriptos por E. J. Kantorowski *et al.* en *J. Org Chem.*, **1999**, *64*, 570-580. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz): 9,2 (br s, 1H), 2,23 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,18 (m, 4H), 0,85 (m, 1H), 0,52 (dd, 1H), 0,31 (t, 1H) ppm.



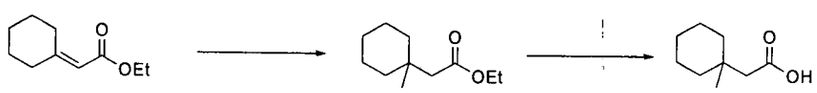
X3 **X4** **X5**

Preparación de ácido 2-(1-hidroxiciclohexil)acético X5:

[0337] El compuesto **X4** fue preparado usando esencialmente los procedimientos descriptos en *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1971**, *44*, 1090. Específicamente, una solución de etilbromoacetato (8,3 mL) (Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin, Estados Unidos) en tolueno fue agregado gota a gota a 80°C por 30 min. Una mezcla completamente agitada de ciclohexanona **X3** (4,9 g) y polvo de zinc (4,9 g) en tolueno. La adición fue cuidadosamente monitoreada y la temperatura fue mantenida a 80°C. Luego de completar la adición, la

mezcla fue tratada a reflujo por 90 min., enfriada, descompuesta con HCl 1N acuoso, y extraída con Et_2O. Los orgánicos fueron lavados con agua, $NaHCO_3$ aq., secados ($MgSO_4$) y concentrados al vacío para obtener **X4** (5,9g): ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500MHz) 4,16 (t, 2H), 3,0 (br s, 1H), 2,46 (s, 2H), 1,40-1,69 (m, 10H), 1,27 (t, 3H) ppm; FIA m/z 187,1 ES^+.

[0338] A una solución de **X4** (510 mg) en MeOH fue agregado NaOH1N acuoso. La mezcla de reacción fue agitada a 60°C por 1h, y luego concentrada al vacío. El residuo fue diluido con agua, lavado con Et_2O y la capa acuosa fue acidificada con ácido cítrico 1N acuoso y extraído con EtOAc. Los orgánicos fueron secados ($MgSO_4$) y concentrados al vacío para obtener luego de la recristalización el compuesto **X5** (220mg): ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500MHz) 3,63 (s, 1H), 2,45 (s, 2H), 1,22-1,64 (m, 10H) ppm; FIA m/z 157,2 ES^-.



X6 **X7** **X8**

Preparación de ácido 2-(1-metilciclohexil)acético (X8)

[0339] El compuesto comercialmente disponible **X6** (Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin, Estados Unidos) fue convertido al compuesto **X7** de acuerdo con los métodos

descriptos por N. Asao *et al.* en *Tetrahedron Lett.*, 2003, *44*, 4265. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz): 4,12 (q, 2H), 2,22 (s, 2H), 1,30-1,48 (m, 10H), 1,25 (t, 3H), 1,01 (s, 3H) ppm.

[0340] A una solución del compuesto **X7** en EtOH fue agregado NaOH 1 N acuoso. La mezcla de reacción fue agitada a 50 °C por 3 horas, y luego concentrada al vacío. El residuo fue diluido con agua, lavada con Et_2O y la capa acuosa acidificada con ácido cítrico 1 N acuoso y extraído con CH_2Cl_2. Los orgánicos fueron secados ($MgSO_4$) y concentrados al vacío para obtener el compuesto **X8**. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500MHz): 11,7 (s, 1H), 2,26 (s, 2H), 1,32-1,49 (m, 10H), 1,05 (s, 3H) ppm.



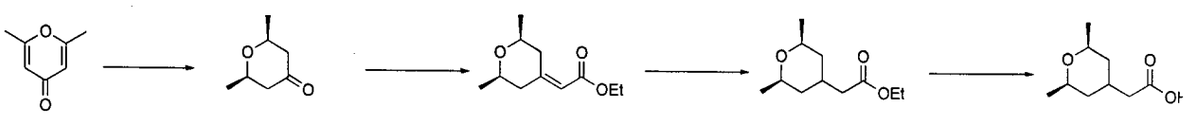
X9 **X10** **X11** **X12**

Preparación de ácido 2-(4-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-il) acético (X12)

[0341] Una solución de dihidro-2*H*-piran-4(3*H*)-ona (**X9**) (3,13 g, de Aldrich) en tolueno fue agregado (carbetoximetileno)-trifenilfosforano (12,0 g, Aldrich). La solución fue agitada a 110 °C por 3 días. La solución oscura resultante fue concentrada al vacío y el residuo purificado directamente por columna de gel de sílice para obtener el compuesto **X10**

(4,54 g) como un líquido claro. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500MHz): 5,66 (s, 1H), 4,16 (q, 2H), 3,98 (s, 4H), 3,00 (t, 2H), 2,38 (m, 2H), 1,77 (m, 4H), 1,27 (t, 3H) ppm.

[0342] Los compuestos **X11** y **X12** fueron obtenidos en una forma similar a los descriptos para los compuestos **X7** y **X8**. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz): 3,64-3,73 (m, 4H), 2,35 (s, 2H), 1,65 (ddd, 2H), 1,50 (ddt, 2H), 1,17 (s, 3H) ppm.



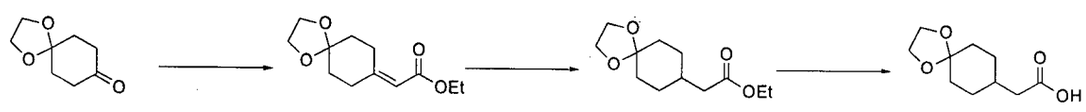
X13 **X14** **X15** **X16**

Preparación de ácido 2-(cis-2,6-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)acético (X16)

[0343] El intermediario **X13** fue preparado a partir de 2,6-dimetil-g-pirona comercialmente disponible (Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin, Estados Unidos). Una solución de g-pirona fue disuelta en EtOH e hidrogenada (2 atm. H_2) con 10% Pd/C por 2h. El catalizador fue extraído por filtrado y la solución fue concentrada al vacío para obtener **X13** crudo el cual fue purificado por cromatografía de columna para obtener el compuesto **X13** puro. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz): 3,72 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,21 (dd, 2H), 1,32 (d, 6H) ppm.

[0344] El compuesto **X14** fue luego obtenido a partir del compuesto **X13** en una forma similar como se describió para el compuesto **X10**. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz): 5,65 (s, 1H), 4,15 (q, 2H), 3,80 (dt, 1H), 3,49 (m, 2H), 2,17 (dt, 1H), 2,07 (dd, 1H), 1,79 (dt, 1H), 1,28 (m, 9H) ppm. LC-MS m/z 199,126 ES^+.

[0345] Una solución del compuesto **X14** en EtOAc fue luego hidrogenada (1 atm. H_2) con Pd/C al 10% hum. por 1 hora. El catalizador fue subsiguientemente extraído por filtrado y la solución fue concentrada al vacío para obtener el compuesto **X15** crudo el cual fue usado sin mayor purificación para la siguiente etapa. El compuesto **X16** fue luego preparado a partir del compuesto **X15** en una forma similar como fue descripto para el compuesto **X8**. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) *diastereómero mayor*: 3,50 (m, 2H), 2,27 (d, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,71 (m, 2H), 1,19 (d, 6H) 0,92 (m, 2H) ppm; *diastereómero mayor*: 3,64 (m, 2H), 2,56 (d, 2H), 2,47 (m, 1H), 1,49 (m, 2H), 1,15 (d, 6H), 0,86 (m, 2H) ppm.



X17 **X18** **X19** **X20**

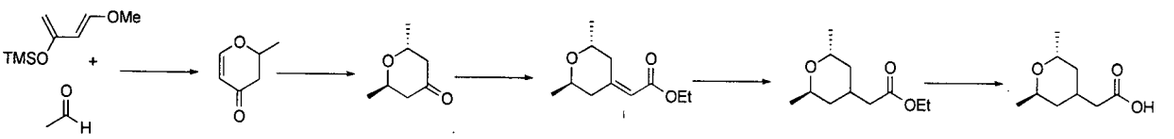
Preparación de ácido 2-(1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-il)acético X20:

[0346] El compuesto **X20** fue preparado a partir del compuesto **X17** (de Aldrich) de acuerdo con los procedimientos descriptos más arriba para preparar el compuesto **X16**.

[0347] Compuesto **X18**: ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz): 5,66 (s, 1H), 4,15 (q, 2H), 3,98 (s, 4H), 3,00 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 1,77 (m, 4H), 1,27 (t, 3H) ppm.

[0348] Compuesto **X19**: ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz): 4,12 (q, 2H), 3,93 (s, 4H), (d, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,72 (m, 4H), 1,56 (dt, 2H), 1,33 (m, 2H), 1,30 (m, 3H) ppm.

[0349] Compuesto **X20**: ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz): 3,93 (s, 4H), 2,28 (d, 2H), 1,73-1,86 (m, 4H), 1,57 (dt, 2H), 1,35 (m, 2H) ppm.



X21 **X22** **X23** **X24** **25**

Preparación de ácido 2-(trans-2,6-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)acético 25:

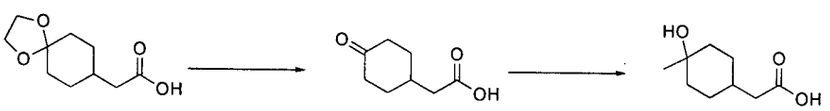
[0350] Los compuestos **X21** y **X22** fueron preparados de acuerdo con los métodos descriptos por S. Danishefsky et al. en *J.*

761

Org. Chem. 1982, 47, 1597-1598 y D. S. Reddy et al. en *J. Org. Chem.* 2004, *69*, 1716-1719, respectivamente. El compuesto **X25** fue preparado a partir del compuesto **X22** de acuerdo con los métodos descriptos más arriba para preparar el compuesto **X16**.

[0351] Compuesto **X23**. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz): 5,72 (s, 1H), 4,16 (q, 2H), 4,08 (q, 2H), 3,06 (dd, 1H), 2,75 (dd, 1H), 2,39 (dd, 1H), 2,05 (dd, 1H), 1,28 (t, 3H), 1,19 (m, 6H) ppm.

[0352] **X25**: ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) 4,24 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 2,25 (m, 3H), 1,71 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,46 (m, 1H), 1,29 (d, 3H), 1,13 (d, 3H), 0,90 (m, 1H) ppm.

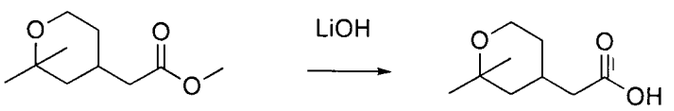


X20 **X26** **X27**

Preparación de ácido 2-(4-hidroxi-4-metilciclohexil) acético X27:

[0353] Una solución del compuesto **X20** en dioxano fue tratada con HCl 4N en dioxano. La solución de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 4 horas y concentrada al vacío para brindar el compuesto **X26** crudo el cual fue usado sin mayor purificación para la siguiente etapa. A la solución agitada

del compuesto **X26** en THF se agregó lentamente MeMgBr (3 N en THF). La mezcla resultante fue agitada a 40 °C por 3 horas, neutralizada con ácido cítrico 1 N acuoso y diluida con EtOAc. La fase fue separada y los orgánicos fueron secados ($MgSO_4$), concentrados al vacío y purificados por cromatografía sobre gel de sílice para brindar el compuesto **X27** como una mezcla de dos diastereómeros: *isómero 1*: ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz): 4,50 (br s), 2,27 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,65 (m, 4H), 1,39 (m, 4H), 1,22 (s, 3H) ppm; *isómero 2*: ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz): 2,12 (m, 2H), 1,69 (m, 3H), 1,56 (m, 2H), 1,39 (m, 2H), 1,12 (s, 3H), 1,05 (m, 2H) ppm.

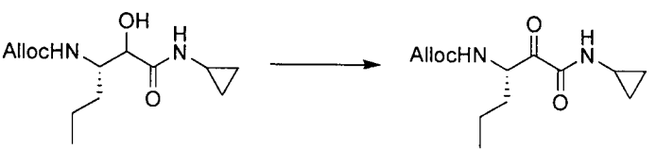


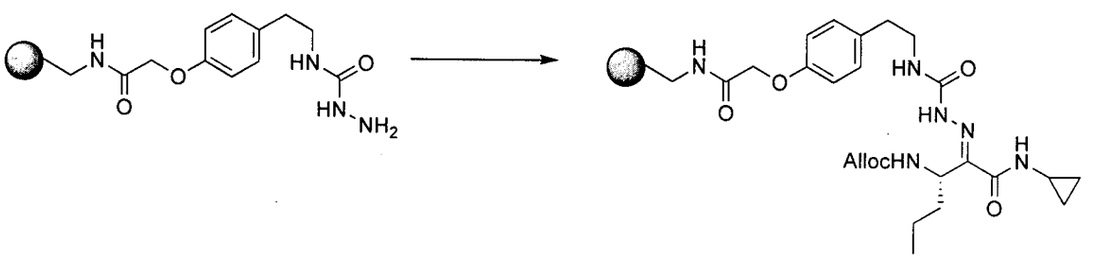
Preparación de ácido 2-(2,2-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-4-il) acético

[0354] A una solución del éster de metilo (500 mg; 2,69 mmol) en THF (21,5 mL), MeOH (21,5 mL) y agua (10,75 mL) fue agregado LiOH (1 N; 10,75 mL). La mezcla de reacción fue agitada por 3 horas. La reacción fue acidificada con HCl (1 N, pH = 5). El producto fue extraído con EtOAc (dos veces, 20 mL cada vez). La capa orgánica combinada fue luego lavada con agua, solución salina y concentrada al vacío para

obtener 420 mg de ácido 2-(2,2-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)acético. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ 3,76-3,67 (m, 2H), 2,56-2,19 (m, 3H), 1,63 (m, 2H), 1,26-1,10 (m, 8H). (M+1) 173.

X30 **X31**





X32 **X33**

[0355] A una solución del compuesto **X30** (64 g, 237 mmol) y EDC (226 g, 1,19 mol) en EtOAc (1,5 L) fue agregado DMSO (400 mL), y la suspensión resultante fue enfriada a 0 °C. A esta mezcla fue agregada una solución de ácido dicloroacético en EtOAc (1:1 v/v, 130 mL) manteniendo la temperatura de reacción interna por debajo de 25 °C. La reacción fue calentada a temperatura ambiente, agitada por 15 minutos, enfriada a 0 °C, y neutralizada con HCl 1 N (1 L). La capa orgánica fue separada, lavada con H_2O (2 x 500 mL), secada sobre $MgSO_4$, y concentrada bajo presión

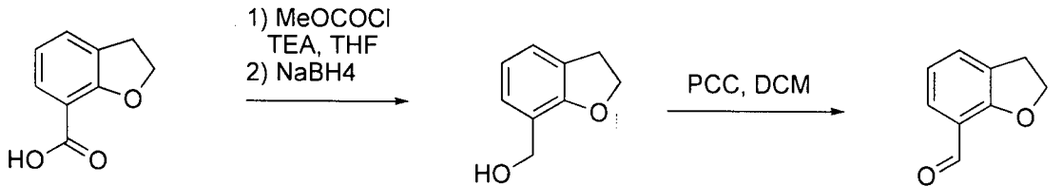
reducida. El aceite resultante fue filtrado a través de un tapón de sílice eluido con EtOAc / hexanos para obtener 48 g del compuesto **X31** como un sólido blanco.

[0356] A la resina **X32** (preparada de acuerdo con los procedimientos descriptos en WO 00/23421) (100 g, 0,88 mmol/g) fue agregada una solución de **X31** (48 g, 179 mmol) en THF (650 mL), seguido por AcOH (30 mL). La mezcla fue agitada por 16 horas, y la resina filtrada, lavada con THF (4 veces, 400 mL cada vez) y CH_2Cl_2 (4 veces, 400 mL cada vez) y secada *al vacío*. El filtrado y lavado fueron combinados y concentrados, y se repitió el procedimiento indicado más arriba para obtener la resina **X33** con una carga de aproximadamente 0,4 mmol/g.

Preparación de compuestos aldehídos

[0357] 5-cloronicotinaldehído fue preparado de acuerdo con métodos descriptos por D.L. Comins et al. en *Heterocycles*, 1987, 26 (8), pp. 2159-2164.

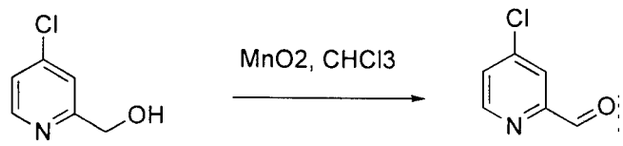
[0358] Algunos otros aldehídos tales como 2-fluoro-5-clorobenzaldehído, 2-metoxi-3-metilbenzaldehído, 2-metoxinicotinaldehído, 2,3-dihidrobenofuran-7-carbaldehído pueden ser preparados a partir del ácido correspondiente basado en el siguiente procedimiento:



Preparación de 2,3-dihidrobenzofuran-7-carbaldehído

[0359] El ácido 2,3-Dihidrobenzofuran-7-carboxílico (820 mg, 5 mmol) fue disuelto en THF (10 mL). A la solución fue agregado TEA (0,7 mL, 5 mmol) y metilcloroformato (0,43 mL, 5 mmol). La solución fue agitada por 0,5 horas. Los precipitados blancos fueron removidos por filtración, el filtrado fue agregado a una solución de $NaBH_4$ (437 mg, 12,5 mmol) en H_2O (5 mL). La solución resultante fue agitada durante toda la noche. La mezcla de reacción fue neutralizada con una solución de HCl 2 M acuoso y luego extraída con EtOAc. La capa orgánica fue lavada con solución salina, secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada al vacío. El alcohol crudo fue disuelto en DCM. A la solución fue agregado PCC (1,83 g, 7,5 mmol). La mezcla fue agitada por 2 horas a temperatura ambiente y diluida con dietiléter, luego fueron decantadas las capas de éter. La capa orgánica combinada fue filtrada a través de una capa de Celite®. El filtrado fue concentrado para brindar el producto crudo. El crudo fue purificado a partir de una columna con 10%

EtOAc/hexano para obtener 450 mg de 2,3-dihidrobenzofuran-7-carbaldehído como un sólido amarillo suave. HPLC 4,3 min.



Preparación de 4-cloropicolinaldehído

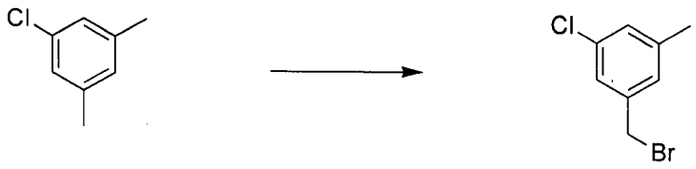
[0360] Una suspensión de MnO_2 (7,3 g, 84 mmol) y (4-cloro-pirindin-2-il)metanol (1 g, 7 mmol) en $CHCl_3$ fue calentada a reflujo por 90 minutos. La mezcla fue filtrada a través de una capa de Celite® y concentrada al vacío para obtener 520 mg de 4-cloropicolinaldehído como un sólido blanco. HPLC 1,8 minutos y MS 142 como M=1 pico.



Preparación de 3-cloro-5-metoxibenzaldehído

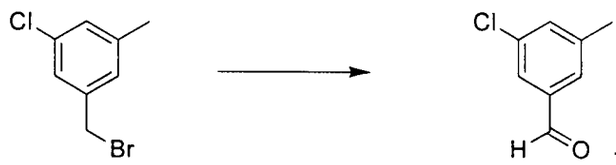
[0361] Una mezcla de alcohol 3-cloro-5-metoxibencílico (5,0g, 28,9 mmol) y clorocromato de piridino (20% sobre alúmina, 40g, 37,8 mmol) fue agitada por 1,25 hr. Dietiléter (200ml) fue luego agregado, seguido por filtración del precipitado. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida y el

residuo resultante fue purificado vía cromatografía de gel de sílice usando 40% diclorometano, 60% éter de petróleo as eluyente, para brindar 3,8g de 3-cloro-5-metoxibenzaldehído. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): 3,84 (s, 3H) 7,13 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 9,89 (s, 1H).



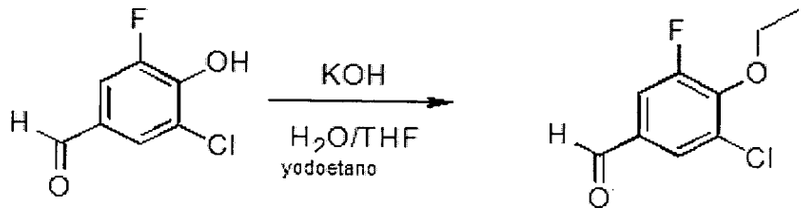
Preparación de 1-(bromometil)-3-cloro-5-metilbenceno

[0362] Una solución de m-cloroxileno (0,96g, 6,8mmol) en carbono tetracloruro a reflujo fue agregado N-bromosuccinmida (1,4g, 7,5 mmol) seguido por peróxido de benzoílo (1,6g, 6,8 mmol). La reacción fue agitada por 20 minutos y enfriada a temperatura ambiente, el precipitado quitado por filtración y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida y el residuo resultante fue purificado vía cromatografía de gel de sílice usando éter de petróleo como eluyente para brindar 0,89g de 1-(bromometil)-3-cloro-5-metilbenceno. RMN ($CDCl_3$): 2,31 (s,3H) 4,37 (s,2H) 7,09 (s,1H) 7,12 (s,1H) 7,20 (s,1H).



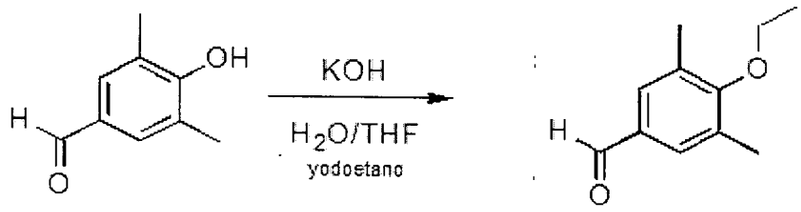
Preparación de 3-cloro-5-metilbenzaldehído

[0363] A una solución de metal sodio (52 mg, 2,3mmol) en etanol fue agregado 2-nitropropano (0,23g, 2,4 mmol) seguido por la adición de 3-cloro-5-metibencilbromuro (0,5g, 2,3 mmol). La reacción fue agitada por 3 horas y el precipitado formado extraído por filtración. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida, redisuelto en dietiléter y lavado con hidróxido de sodio 1N (dos veces), agua, y secado sobre sulfato de sodio, filtrado y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado vía cromatografía de gel de sílice usando 10% diclorometano y 90% éter de petróleo, para brindar 0,15g de 3-cloro-5-metilbenzaldehído. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): 2,46 (s, 3H) 7,43(s, 1H) 7,56 (s, 1H) 7,68(s, 1H), 9,92 (s, 1H).

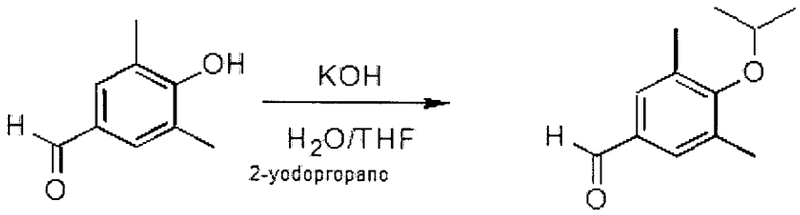


[0364] 3-Cloro-5-fluoro-4-hidroxibenzaldehído (1,0 gramo, 5,7 mmol) en THF (40mL) fue calentado a reflujo por 17 horas con

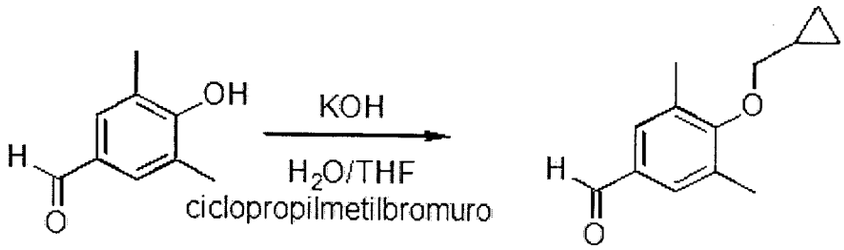
KOH (534 mg, 9,5 mmol, 1,7 eq) en agua (5 mL) y yodoetano (1 mL, 2,2 eq). La reacción fue luego transferida a un embudo de separación con agua y extraído con cloruro de metileno (tres veces, 150 mL cada vez). La capa orgánica combinada fue lavada con HCl 10 % acuoso (40 mL), secada ($MgSO_4$), y concentrada a un líquido naranja viscoso para obtener 1,13 g de 3-cloro-4-etoxi-5-flurobenzaldehído. ^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 9,84 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,71 (t, J=1,6 Hz, 1H), 7,53 (dd, J=1,9, 10,7 Hz, 1H), 4,37-4,32 (m, 2H), 1,47-1,40 (m, 3H).



[0365] 4-Etoxi-3,5-dimetilbenzaldehído fue preparado en una forma similar que el 3-cloro-4-etoxi-5-flurobenzaldehído. ^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 9,89 (s, 1H), 7,56 (s, 2H), 3,91 (q, 7 Hz, 1H), 2,34 (s, 6H), 1,44 (t, J=7 Hz, 6H).

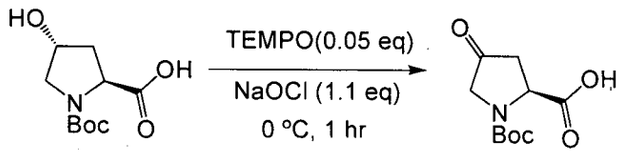


[0366] 4-Isopropoxi-3,5-dimetilbenzaldehído fue preparado en una forma similar al 4-Etoxi-3,5-dimetilbenzaldehído. ^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 9,88 (s, 1H), 7,55 (s, 2H), 4,31 (q, J=6 Hz, 1 H), 2,32 (s, 6H), 1,32 (d, J=6 Hz, 6H).



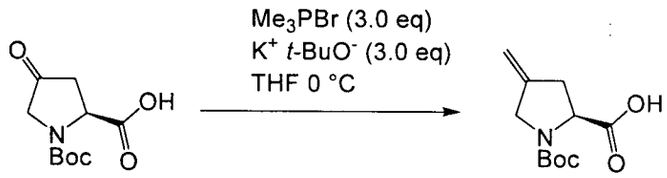
[0367] 4-(Ciclopropilmetoxi)-3,5-dimetilbenzaldehído fue preparado en una forma similar al 4-Etoxi-3,5-dimetilbenzaldehído. ^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 9,87 (s, 1H), 7,55 (s, 2H), 3,69 (d, J=7 Hz, 2H), 2,35 (s, 6H), 1,35-1,23 (m, 1H), 0,67-,060 (m, 2H), 0,35-0,30 (m, 2H).

Preparación de ácido (S)-1-(ter-butoxicarbonil)-4-oxopirrolidina-2-carboxílico.



[0368] Una solución de ácido (2S,4R)-1-(ter-butoxicarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxílico (1,0 eq.) en acetato de isopropilo (5 vol) fue enfriada a 0 °C y fue agregado TEMPO (0,05 eq.). Una solución de blanqueador (12,5 p %, 1,2 eq., 2,6 vol) se agregó luego lentamente por 1 hora mientras se mantenía la temperatura a 0-5 °C. La mezcla fue agitada y monitoreada por HPLC hasta su compleción, luego fue agregado $KHSO_4$ acuoso 10% (2,5 vol), agitado por 10 minutos, y luego las fases fueron separadas. La fase orgánica fue lavada con Na_2SO_3 acuoso 5% (2 vol), luego solución salina (1 vol), después secada azeotrópicamente y concentrada para obtener el compuesto del título como un sólido. El sólido fue triturado con acetonitrilo (1,0 vol) para remover el color y las impurezas residuales. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO): δ 4,54 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,67 (m, 1H); 3,15 (m, 1H); ≈ 2,50 (m, 1H, coincides con DMSO); 1,42 y 1,39 (2 s rotámeros, 9H).

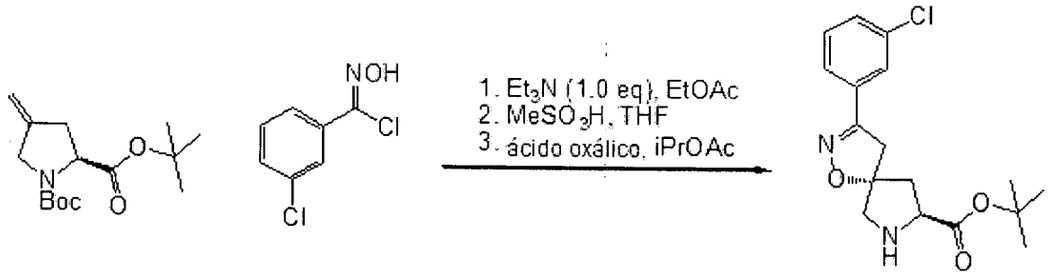
Preparación de ácido *(S)*-1-(ter-butoxicarbonil)-4-metilenpirrolidina-2-carboxílico



[0369] Una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (2,2 eq.) en 2-metil tetrahidrofurano (3 vol) fue agregado rápidamente *ter*-butóxido sólido de potasio (2,3 eq.) manteniendo la temperatura alrededor de 0 °C. La temperatura fue mantenida a +20 °C por 2 horas (quedó una suspensión) y re-enfriada a 0 °C. Se mantuvo la temperatura por debajo de 6 °C, ácido (S)-1-(ter-butoxicarbonil)-4-oxopirrolidina-2-carboxílico (1 eq.) fue agregado por 40 minutos. La reacción fue calentada a temperatura ambiente y agitada por 16 h y luego enfriada a 0 °C. La reacción fue neutralizada con $NaHCO_3$ saturada (5 vol) y fueron separados el agua (2 vol) y la capa acuosa. La capa orgánica fue extraída con $NaHCO_3$/agua saturada (1,8 vol/1,8 vol) y las capas acuosas combinadas fueron filtradas a través de Celite®. La capa acuosa fue acidificada con HCl 6 N (2,6 vol) a temperatura ambiente y extraída dos veces con acetato de isopropilo (16 vol, luego 8 vol). La fase orgánica fue secada ($MgSO_4$) y el solvente removido. El producto crudo fue disuelto en acetato de isopropilo (10 vol) y extraído con NaOH 0,5 M (10 vol, luego 1 vol). Las capas acuosas combinadas fueron

acidificadas a temperatura ambiente con HCl 6 N hasta pH = 3, y extraídas dos veces con acetato de etilo (10 vol, luego 8 vol). Los extractos combinados fueron secados (Na_2SO_4), el solvente removido y el producto crudo fue recristalizado a partir de ciclohexano (5 vol) para obtener el compuesto del título. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO): δ 12,9, (amplio, 1H); 5,00 (m, 2H); 4,24 (dt, J=1,9 H, J=7,3 Hz, 1H), 3,91 (m, 2H); 2,98 (m, 1H); ≈ 2,50 (m, 1H, coincides con DMSO); 1,41 y 1,36 (2 s rotámeros, 9H).

Preparación de (5S,8S)-*ter*-butil 3-(3-clorofenil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4,4]non-2-en-8-carboxilato.

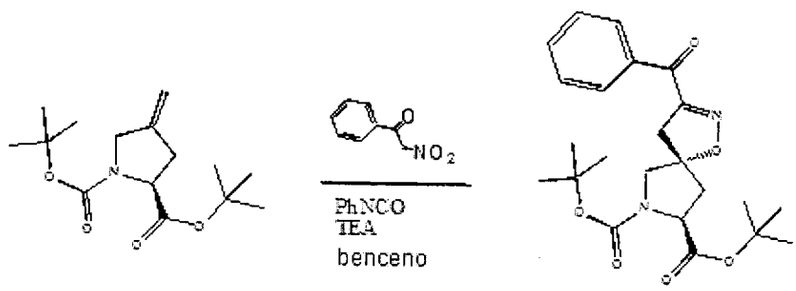


[0370] Una solución de cloruro de 3-cloro-N-hidroxibenzimidoílo (175 g, 0,919 moles) en EtOAc (2,1 L) fue agregada Una solución de (S)-di-*ter*-butil 4-metilenpirrolidina-1,2-dicarboxilato (200 g, 0,707 moles) en EtOAc (2,0 L) a temperatura ambiente. La mezcla fue enfriada por debajo de 10 °C en un baño de hielo, luego fue agregada

lentamente trietilamina (128 mL, 0,919 moles). La mezcla resultante fue agitada durante toda la noche, luego neutralizada con agua (3 L). Las fases fueron separadas y la fase orgánica lavada con agua (2 x 1,0 L), secada sobre $MgSO_4$, y el solvente removido para obtener una mezcla de las espiroisoxazolinas *syn-* y *anti-* como un aceite.

[0371] La mezcla de isómeros fue disuelta en THF (0,72 L) y enfriada a 20 °C. El ácido metansulfónico (150 mL) se agregó lentamente manteniendo la temperatura entre 20 a 30 °C. La mezcla fue agitada a 25 °C y neutralizada luego de 7 horas por el agregado cuidadoso de una solución K_2CO_3 (300 g) en agua (1 L). Las fases fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con acetato de isopropilo (1 L). Las fases orgánicas fueron combinadas y aproximadamente la mitad del solvente removido bajo vacío. La solución fue lavada con una mezcla 1:1 de solución salina saturada (250 mL) y agua (250 mL). La fase acuosa fue extraída con acetato de isopropilo (200 mL) y las fases orgánicas combinadas luego secadas sobre K_2CO_3 y filtradas para obtener una solución homogénea. Se hizo un volumen de solución de hasta 3 L agregando acetato isopropilo y luego una solución de ácido oxálico (20 g) en acetato isopropilo (400 mL) se agregó lentamente. El sólido fue aislado por filtración y secado en un horno de

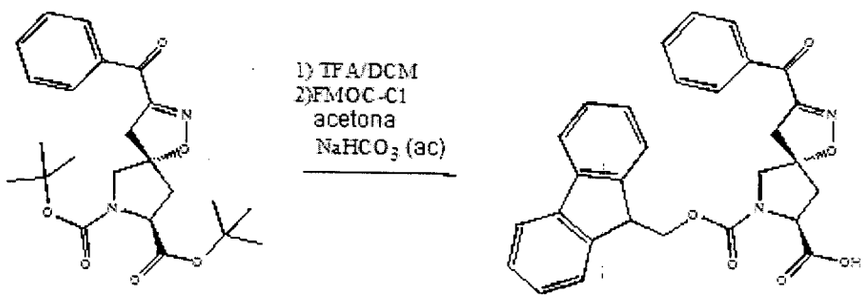
vacío. El sólido fue suspendido en acetato de isopropilo (1,5 L) y agua (1,0 L) luego fue agregado K_2CO_3 lentamente hasta que los sólidos fueron completamente disueltos. La capa orgánica fue aislada, secada sobre K_2CO_3, filtrada luego una solución de ácido oxálico (12,5 g) en acetato de isopropilo (250 mL) fue agregada lentamente. El sólido fue aislado por filtración y secado en un horno de vacío para brindar las espiroisoxazolinas como una mezcla 98:2 *anti*-:*syn*-de diastereómeros. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,67-7,48 (m, 4H), 4,08 (dd, J=7,9, 8,9 Hz, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,27 (d, J=4,0 Hz, 2H), 2,46 (dd, J=7,8, 13,8 Hz, 1H), 2,19 (dd, J=9,1, 13,8 Hz, 1H), 1,46 (d, J=7,5 Hz, 9H).



M2B **X37**

[0372] El compuesto **M2B** (1,0g, 1,0eq) fue agitado en 20 mL de benceno con benzoilnitrometano (583 mg, 1,0 eq.) y trietilamina catalítica. Fenil isocianato (880uL) fue agregado lentamente y agitado por 40 horas. El precipitado

oscuro fue extraído por filtración y al filtrado fueron agregados 2mL de agua y la mezcla fue agitada por 2 horas. Los orgánicos fueron separados y concentrados, purificados por cromatografía de gel de sílice (gradiente 10-90% acetato de etilo/hexanos) para brindar 350mg del compuesto **X37**. (M+H=431,2.) ^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 8,19 (d, 2H), 7,61 (t, 1H), 7,56-7,46 (m, 2H), 4,45-4,36 (m, 1H), 3,99-3,88 (m, 1H), 3,61 (d, 1H), 3,39-3,33 (m, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,17-2,12 (m, 1H), 1,49 (s, 9H) 1,46 (s, 9H).

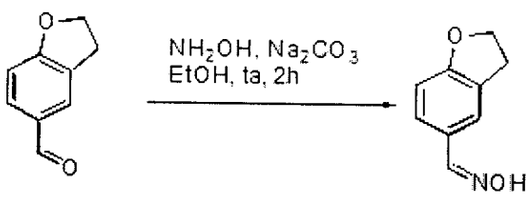


X37 **X38**

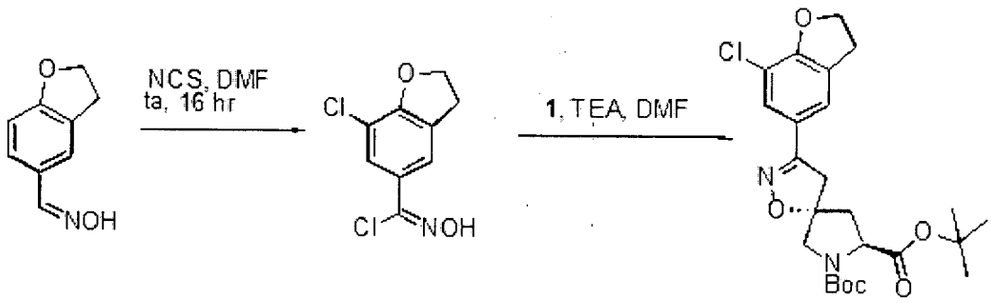
[0373] El compuesto **X37** (1,35 g, 1,0 eq.) fue agitado en 20 mL 1/1 TFA/DCM por 2 horas. La mezcla fue concentrada, a ella fueron agregados 20mL de acetona, 20mL de una solución saturada de bicarbonato de sodio, y FMOC-Cl (1,22 g, 1,5 eq.). La mezcla fue agitada por 3 horas y diluida con acetato de etilo y una solución HCl 2 N hasta que lo acuoso se tornó ácido. La mezcla fue agitada, lo acuoso extraído

777

con acetato de etilo, los orgánicos combinados, secados sobre sulfato de magnesio, filtrado, y concentrados. El concentrado fue purificado por cromatografía de gel de sílice (gradiente 100% DCM-10%MeOH/DCM) para brindar el compuesto **X38**. (M+H=497,1).



[0374] Una solución de 2,3-dihidrobenzofuran 5-carboxaldehído (1g, 6,75 mmol) en etanol (5 mL) fue agregada una solución de NH_2OH 2,4 M (3,3 mL, 8,1 mmol) y luego Na_2CO_3 1,2 M (3,3 mL, 4,05 mmol). La solución resultante fue agitada por 2 horas a temperatura ambiente (HPLC mostró que no había ningún material de partida remanente). La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc, lavada con solución salina, secada sobre Na_2SO_4 y concentrada bajo vacío. Así produjo 1,0 g del producto como un sólido blanco. ES-MS 164 como M+1 pico.

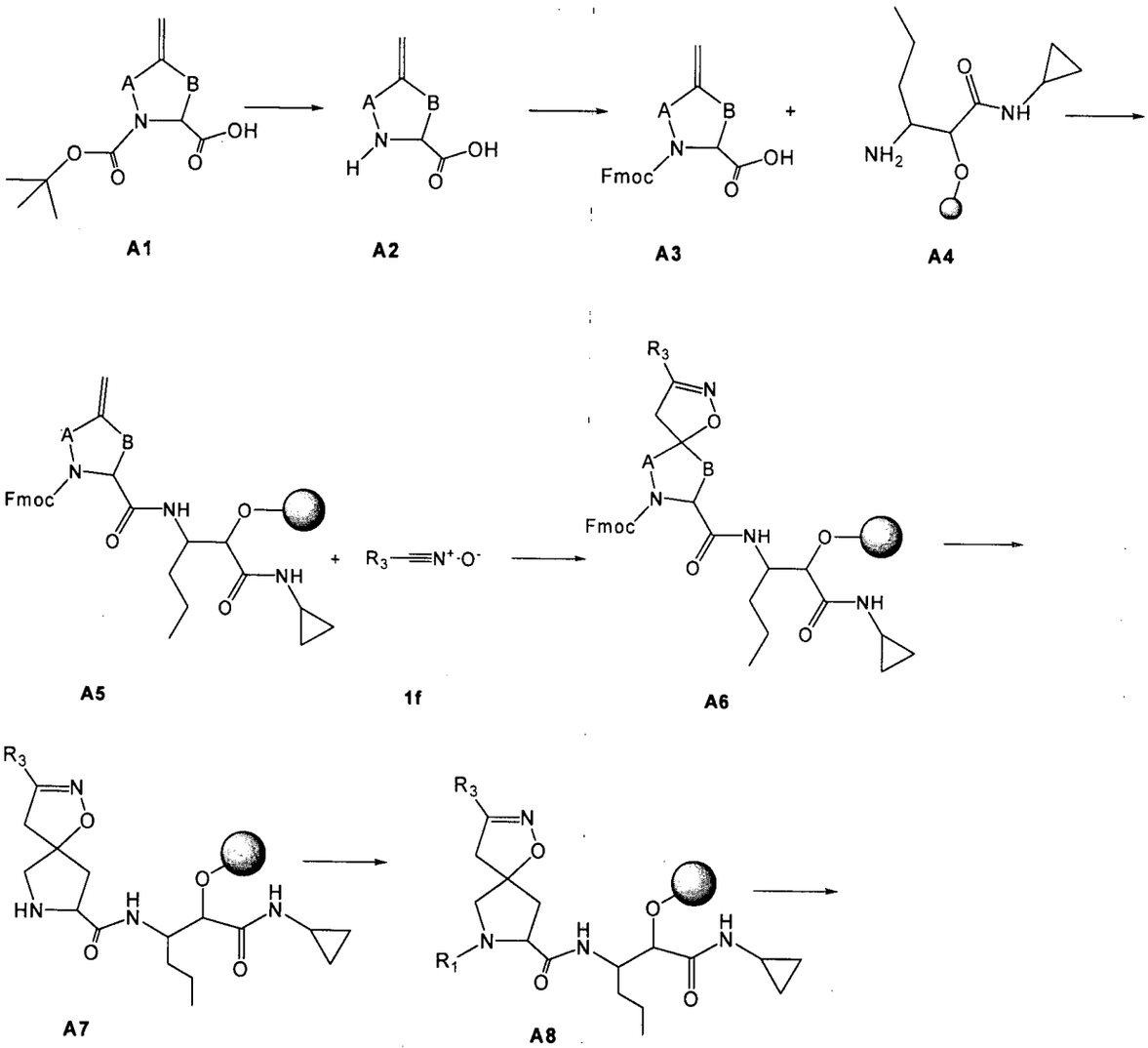


[0375] Una solución de aldoxima (426 mg, 2,6 mmol) en DMF (5 mL) fue agregado NCS (697 mg, 5,2 mmol). La mezcla resultante fue agitada durante toda la noche a temperatura ambiente. A la solución fue agregado (S)-di-*ter*-butil 4-metilenepirrolidina-1,2-dicarboxilato, compuesto **1** (600 mg, 2,1 mmol) y luego una solución de TEA (0,37 mL, 2,6 mmol) en DMF (2 mL) fue agregado por 10 minutos. La mezcla de reacción fue agitada por 4 hr a temperatura ambiente y luego calentada a 50-60 °C por 2 horas. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc (20 mL) y lavada con H_2O, solución salina, secada sobre Na_2SO_4, concentrada al vacío. El producto crudo fue purificado a partir de cromatografía de columna flash eluida con EtOAc/Hexano 30%, para obtener S (500-600 mg) (Rf = 0,3) y R isómero (150 mg) (Rf= 0,2). ES-MS 479 as M+1 pico.

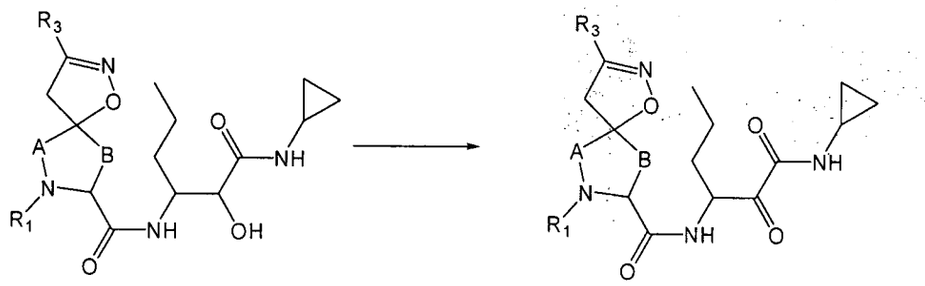
B. SÍNTESIS DE COMPUESTOS EJEMPLIFICATIVOS DE LA FÓRMULA I

[0376] Ciertos ejemplos de compuestos de la fórmula I podrían ser preparados por el Método 1 como está ilustrado más abajo.

MÉTODO 1:



780



A9 A10

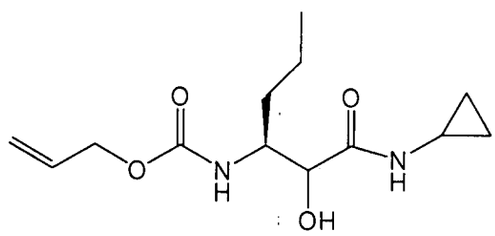
[0377] Respecto del método 1, el compuesto de exometileno A1 se desprotege en A2, que se convierte en el correspondiente derivado Fmoc A3. La reacción con el aminoalcohol unido a la resina A4 con A3 en presencia de un reactivo de acoplamiento provee el producto unido a la resina A5. Una reacción de adición dipolar de A5 con el isonitrilo 1f, generado *in situ*, provee espiroisoxazolina unida a resina A6, que se desprotege para proporcionar espiroisoxazolina unida a resina A7. La reacción de A7 con un ácido carboxílico R_1 provee A8, en donde R_1 es $R_4C(O)$-. La escisión de la espiroisoxazolina de la resina provee el alcohol A9. La oxidación de A9 con un reactivo de oxidación tales como peryodinano de Dess-Martin o hipoclorito de sodio en presencia de TEMPO provee el compuesto final A10.

[0378] En algunas circunstancias, R_4 podría contener una funcionalidad amina. Cuando R_4 contiene una amina protegida, la desprotección de la amina protegida brinda una amina libre, seguido por una reacción con un ácido activado,

proveyendo un R_4 más elaborado. Alternativamente, una amina libre en R_4 podría ser convertida en el correspondiente p-nitrofenilcarbamato seguido por reacciones con una amina o un alcohol para proveer compuestos R4 que contienen carbamato o funcionalidad urea.

Preparación de 1-(ciclopropilamino)-2-(6-(hidroximatil)tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-1-oxohexan-3-ilcarbamato de alilo.

Etapa de 1: 1-(ciclopropilamino)-2-hidroxi-1-oxohexan-3-ilcarbamato de alilo (M1A).

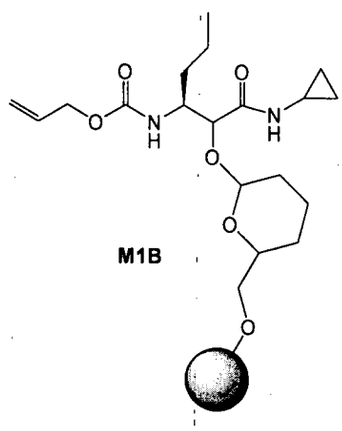


M1A

[0379] Una solución de (3S)-3-amino-N-ciclopropil-2-hidroxihexanamida (10 g, 53,7 mmol), DIEA (28 ml, 161 mmol, 3 eq.) en cloruro de metileno (250 ml) se añadió gota a gota a 0° C una solución de cloroformiato de alilo (6,8 ml, 64,4 mmol, 1,2 eq.) en DCM (50 ml). La solución de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Se añadió agua (300 ml) lentamente, seguido de HCl acuoso (1 N, 300 ml). Las fases se separaron y las

sustancias orgánicas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado (300 ml), salmuera (300 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido blanquecino resultante se recristalizó en 30% de hexanos en EtOAc (120 ml) para obtener 1-(ciclopropilamino)-2-hidroxi-1-oxohexan-3-ilcarbamato de alilo (**M1A**) en forma de un sólido blanco. El agua madre se concentró al vacío y se recristalizó en 50% hexanos en EtOAc para obtener otros 4,04 g de producto deseado. El agua madre de la segunda recristalización se concentró al vacío en Celite® y el tapón resultante de Celite® se purificó por cromatografía flash (Isco Companion®, SiO_2, DCM a 70% EtOAc en DCM) para dar 1,46 g. (Total: 13,4 g). (Rf ~ 0,40 en 1:1 DCM:EtOAc, detección CAM).

Etapa de 2: resina unida a 1-(ciclopropilamino)-2-(6-(hidroximatil)tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-1-oxohexan-3-ilcarbamato de alilo (M1B).

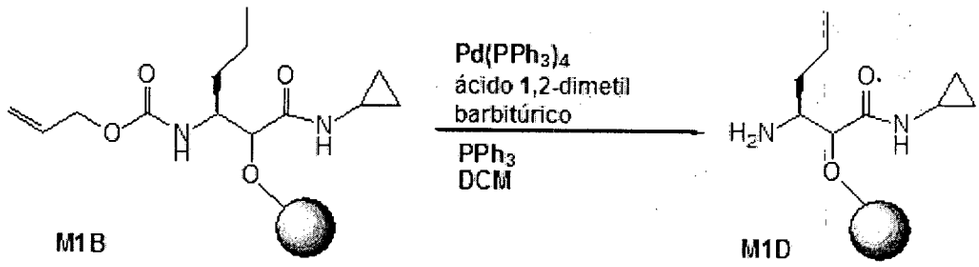


M1B

[0380] Un recipiente de base redonda de dos bocas de 500 ml equipado con un agitador mecánico superior y un condensador de reflujo se cargó con (M1A) (9,08 g, 33,6 mmol, 3 eq.), p-toluensulfonato de piridinio (5,6 g, 22,4 mmol, 2 eq.), resina DHP (10,2 g, 11,2 mmol, Novabiochem, Cat# 01-64-0192, carga: 1,1 mmol/g) y dicloroetano (84 ml, $[0,4]_I$). La mezcla se agitó ligeramente a 80°C durante 3 d. La mezcla de reacción se enfrió luego hasta 50° C y se filtró. La resina se lavó con DCM (200 ml) y el filtrado combinado se concentraron al vacío para dar material de partida sin reaccionar crudo (M1B), que se puede repurificar de acuerdo con el experimento previo. La resina se lavó adicionalmente con DCM (2x), DMF (3x), DCM-MeOH (3x sucesivamente), Et_2O y se secó al vacío durante la noche para obtener una resina de color marrón claro. La carga de la resina se determinó por escisión de una alícuota (176 mg) de resina con 90% de TFA acuoso. Carga: 0,48 mmol/g.

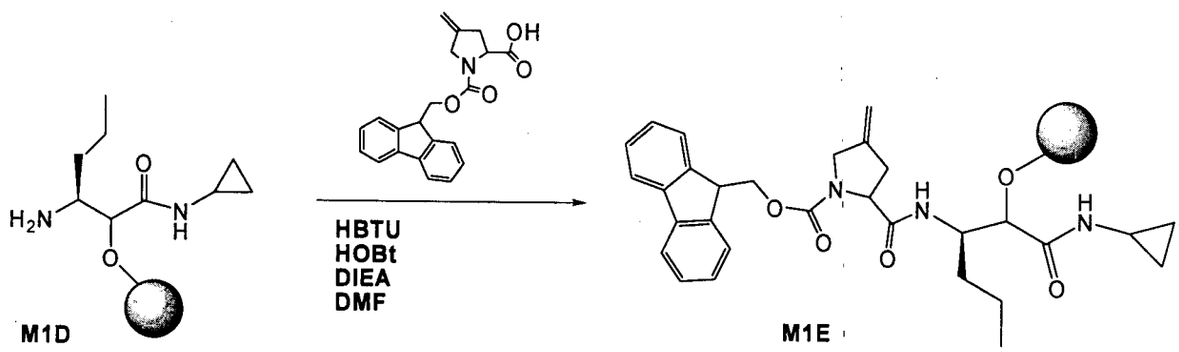
Preparación de una resina de enlace de (9H-fluoren-9-il)metil 2-(1-(ciclopropilamino)-2-hidroxi-1-oxohexan-3-ilcarbamoil)-4-metilenpirrolidina-1-carboxilato (M1E)

Etapa 1: resina de enlace de 3-Amino-N-ciclopropil-2-hidroxihexanamida



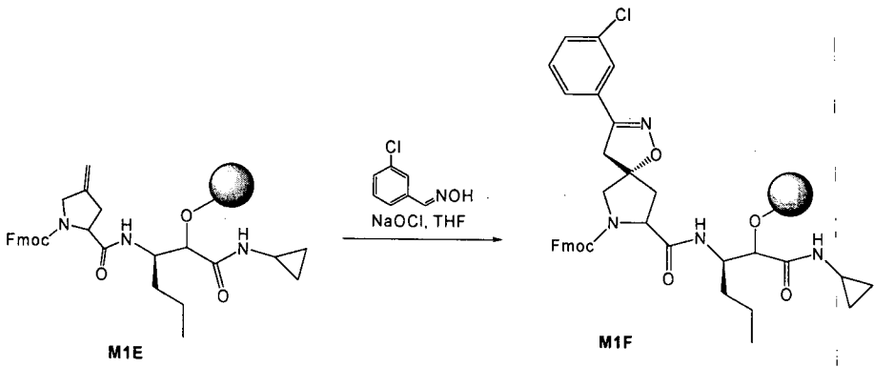
[0381] Un resina de enlace alil 1-(ciclopropilamino)-2-hidroxi-1-oxohexan-3-ylcarbamato **M1B** (30 g, 1,0 eq) con DCM. Ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (24,17 g, 12 eq) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (1,49 g, 0,1 eq) fueron agregados y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se filtró y se lavó con DMF y DCM para obtener el compuesto **M1D**.

Etapa 2: Preparación de resina unida (9H-Fluoren-9-yl)metil 2-(1-(ciclopropilamino)-2-hidroxi-1-oxohexan-3-ylcarbamoil)-4-metilenepirrolidina-1-carboxilato (M1E).



[0382] La resina M1D (1,0 g, 1,0 eq) se agitó en DMF con ácido FMOC-4-exometilenprolincarboxílico (248 mg, 1,1 eq), HBTU (4,8 ml de solución de DMF 0,5 M, 5,0 eq), HOBt (2,4 ml de solución de DMF 1,0 M, 5,0 eq), DIEA (836 ul, 10,0 eq) durante 3 horas. La mezcla resultante se drenó y se lavó con DMF (3X) y DCM (3X) para dar el compuesto **M1E**.

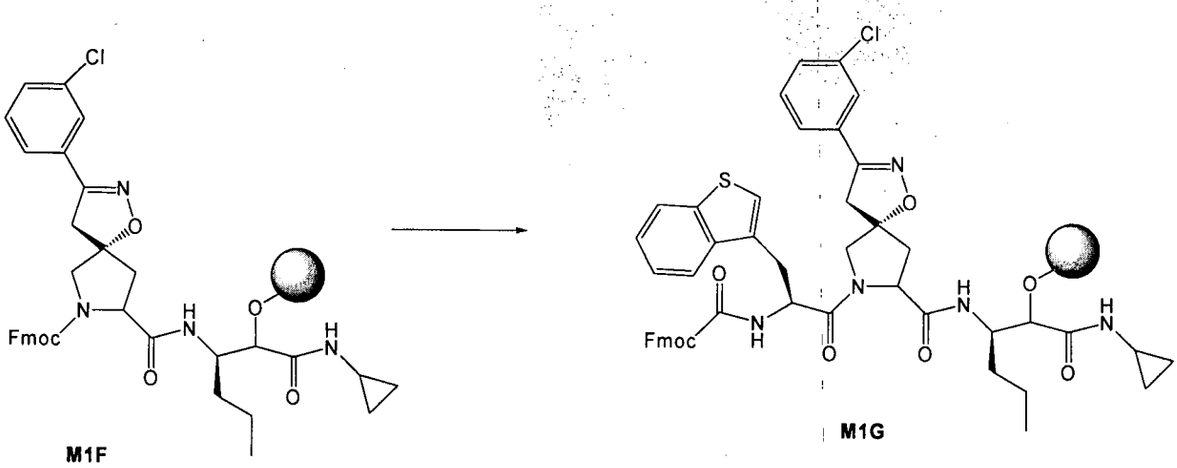
Preparación del compuesto de resina unido a isoxazolina Fmoc-protegida (M1F).



M1E M1F

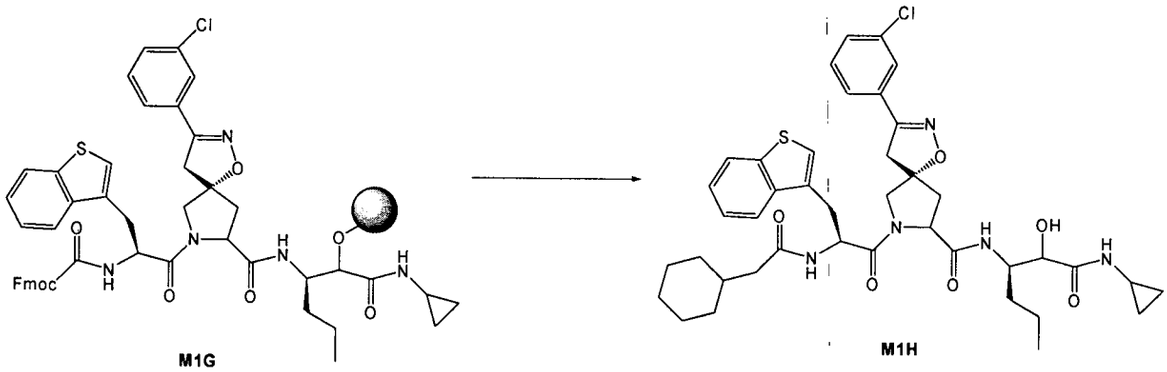
[0383] La resina **M1E** (2 g, 0,94 mmol) en THF se agitó con 3-clorobenzaldoxima (5 eq) y blanqueador (NaOCl al 5%) (15 eq) durante 18 horas. La resina luego se filtró y se lavó con agua, DMF y DCM para resultar en el compuesto de resina **M1F**. Se escindió una pequeña porción de resina para análisis de masa LC (M+1 = 671).

Preparación del compuesto de resina unido a isoxazolina Fmoc Protegida (M1G)



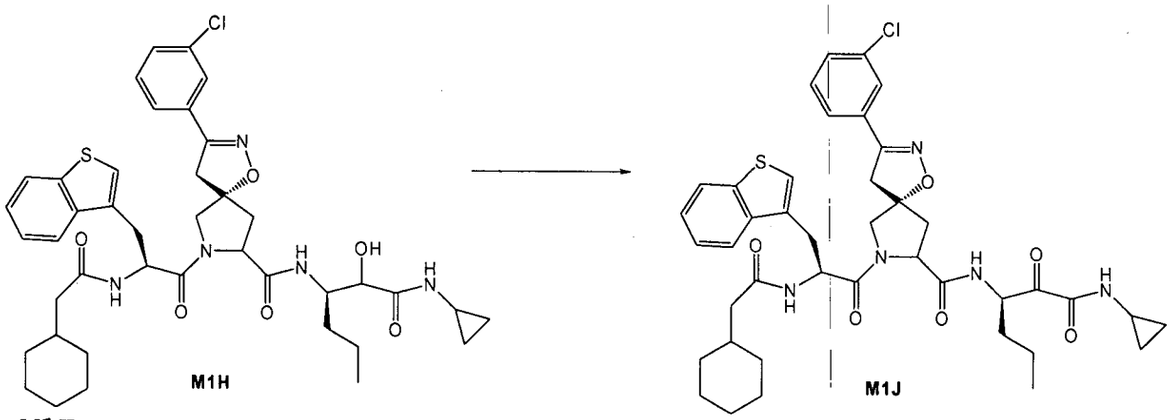
[0384] La resina **M1F** se agitó en 20 % de piperidina/DMF durante 10 minutos, se filtró y se lavó con DMF y DCM. La espiroisoxazolina prolina unida a resina THP (0,14 mmol, 0,3 g) se mezcló con FMOC-L-3-benzotienil-ALA (0,56 mmol, 0,25 g), HOBT (0,56 mmol, 0,075 g), N,N-diisopropiletilamina (0,56 mmol, 0,072 g), HBTU (0,56 mmol, 0,21 g) en DMF 2,3 ml y se agitó durante 48 h. La resina se filtró y se lavó con DMF, diclorometano y éter para obtener el compuesto de resina M1G.

Preparación de 7-((S)-3-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(2-ciclohexilacetamido)propanoil)-3-(3-clorofenil)-N-((3R)-1-(ciclopropilamino)-2-hidroxi-1-oxohexan-3-il)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4,4]non-2-en-8-carboxamida (M1H)



[0385] A la espiroisoxazolina protegida con FMOC unida a resina THP (M1G) se añadió 20% de piperidina en DMF (3 ml). La mezcla se agitó durante 1 h. La resina se filtró y se lavó con DMF y diclorometano. La resina se mezcló luego con ácido ciclohexilacético (0,56 mmol, 80 mg), HOBT (0,56 mmol, 0,075 g), N,N-diisopropiletilamina (0,56 mmol, 0,072 g), HBTU (0,56 mmol, 0,21 g) en DMF 2,3 ml y se agitó durante 48 h. La resina se filtró y se lavó con DMF, diclorometano y éter. La resina obtenida se mezcló luego con una solución (50:45:5) de ácido trifluoroacético, diclorometano y triisopropilsilano (3 ml) y se agitó durante la noche. La reacción se filtró y se lavó con diclorometano. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice bajo un gradiente de 40% de acetato de etilo/ 60% de diclorometano a 100% de acetato de etilo para producir el alcohol **M1H**.

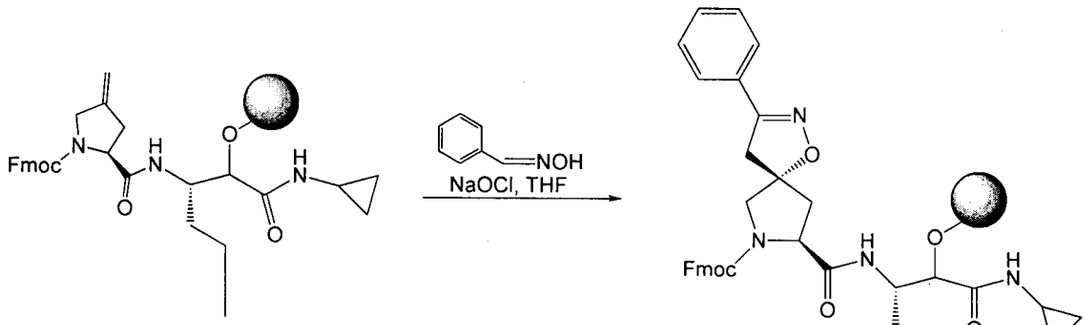
Ejemplo N.° 1: Compuesto Nro 336.



M1H **Compuesto 336**

[0386] A una solución de la hidroxiamida **M1H** (14 mg, 0,018 mmol) en 0,38 ml de acetato de etilo se añadió EDC (35 mg, 0,18 mmol) seguido de DMSO (0,070 ml). La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió ácido dicloroacético (15 mg, 0,12 mmol) en acetato de etilo (0,15 ml). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se dejó bajo agitación durante 15 minutos y luego se enfrió en un baño de hielo y se neutralizó con HCl 1 N (0,21 ml). La solución se dividió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el solvente al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo y hexanos (3:1) como eluyente para dar el compuesto 336.

Preparación de (9H-fluoren-9-yl)metil 8-((3S)-1-(ciclopropilamino)-2-hidroxi-1-oxohexan-3-ylcarbamoil)-3-fenil-1-oxa-2,7-diazaspiro[4,4]non-2-ene-7-carboxilato (M1N).

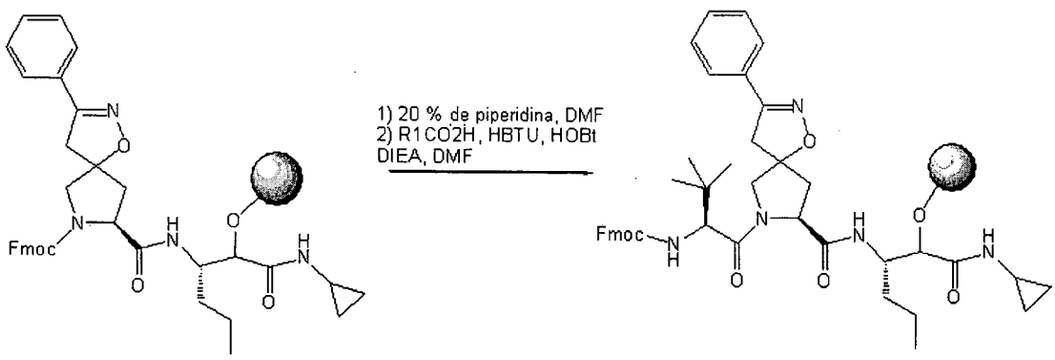


M1K **M1L**

M1E **M1L**

Etapa de 1: Resina de enlace Isoxazolina fenil sustituida protegida Fmoc (M1L)

[0387] La resina **M1E** (2 g, 0,94 mmol) en THF se agitó con feniloxima (5 eq) y blanqueador (15 eq) durante 18 horas. La resina luego se filtró y se lavó con agua, DMF, DCM para dar el compuesto M1L. Una pequeña porción de resina se escindió para análisis de masa LC (M+1 = 637).

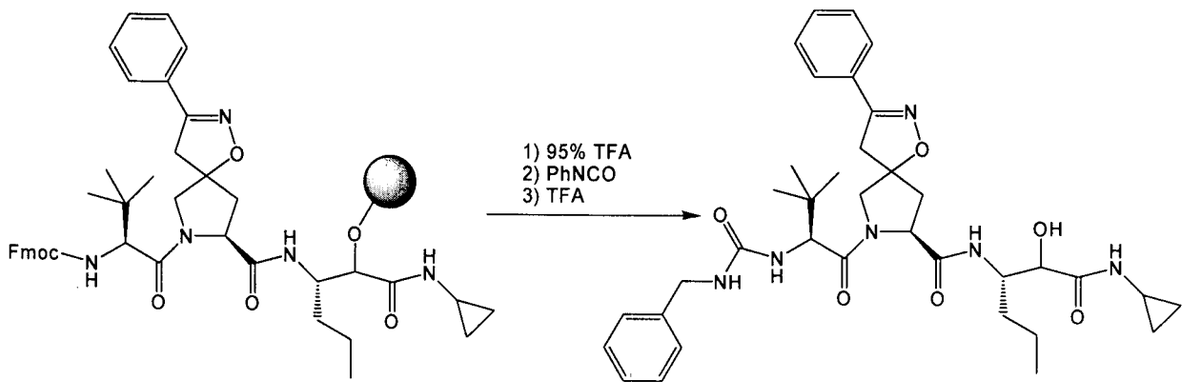


M1L **M1M**

[0388] La anterior resina **M1L** (0,47 mmol) se agitó en 20% de piperidina/DMF durante 10 minutos. La resina se filtró, se

lavó con DMF y DCM. La resina resultante se agitó durante la noche con una solución de Fmoc-tBG-OH (480 mg 3,0 eq), HOBT (2,82 ml de DMF 0,5 M, 3,0 eq), HBTU (2,82 de DMF 0,5 M, 3,0 eq) y DIEA (0,493 ml, 6,0 eq). La resina luego se filtró y se lavó con DMF y DCM para dar el compuesto **M1M**, que se usó en la siguiente reacción sin ulterior purificación.

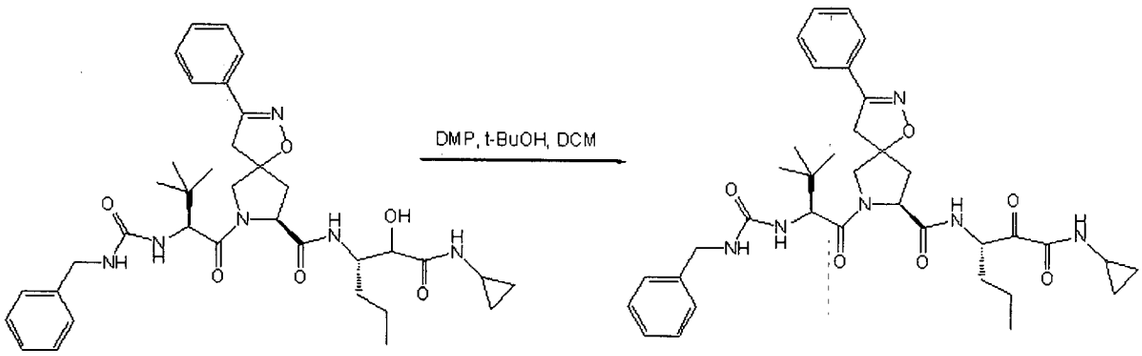
Etapa de 2: Compuesto M1N



M1M **M1N**

[0389] La resina **M1M** (0,47 mmol) se agitó en 20% de piperidina/DMF durante 10 minutos. La resina se filtró, se lavó con DMF y DCM. La resina resultante (140 mg, 0,065 mmol) se agitó durante la noche con bencilisocianato (176 mg 20,0 eq), luego se filtró y se lavó con DMF y DCM. La resina se agitó con 90% de TFA en agua durante 30 min. La solución resultante se concentró al vacío para dar el compuesto del título (0,065 mmol), (M+1) 661, que se usó en la siguiente reacción sin ulterior purificación.

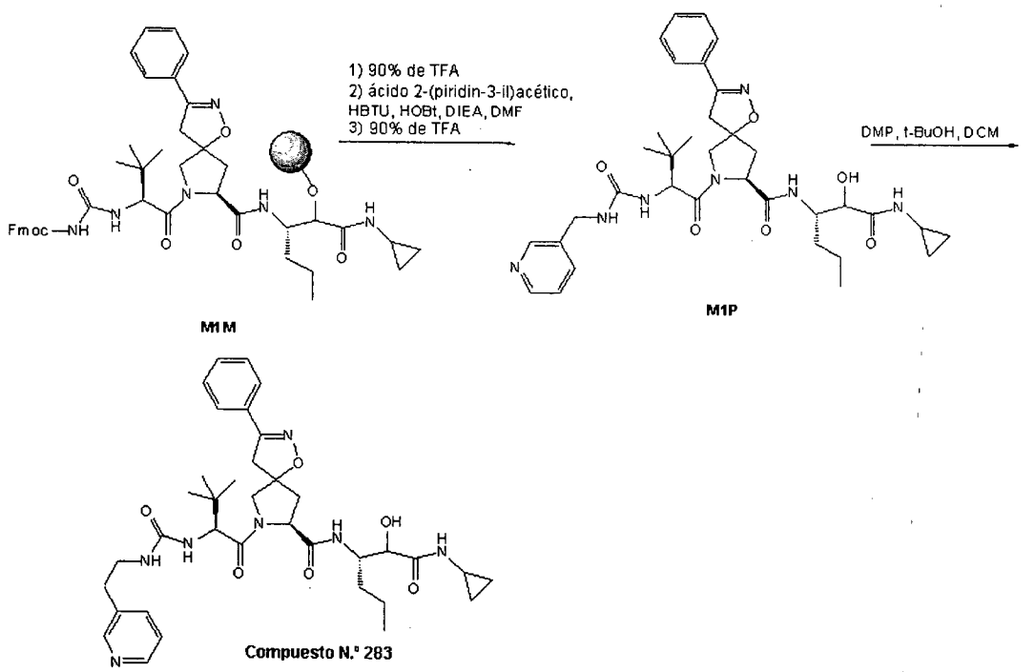
Ejemplo N.° 2: Compuesto N.° 107



M1N **Compuesto N.° 107**

[0390] Una solución del compuesto de amida **M1N** en DCM (3 ml) se agitó con peryodinano de Dess-Martin (54 mg, 2 eq) y t-BuOH (54 ul). Tras agitar durante 1 hora, se añadió tiosulfato de sodio a la mezcla anterior. El producto se extrajo con EtOAc y la capa orgánica combinada se lavó luego con agua, $NaHCO_3$, salmuera y se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa de Gilson para obtener el compuesto N.° **107**. (M+1) 659.

Ejemplo N.° 3: Compuesto N.° 283

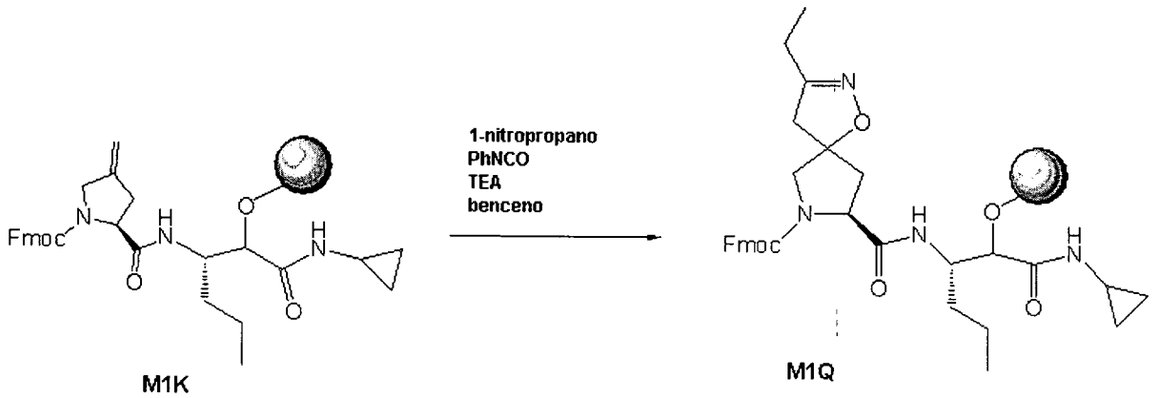


Compuesto 283

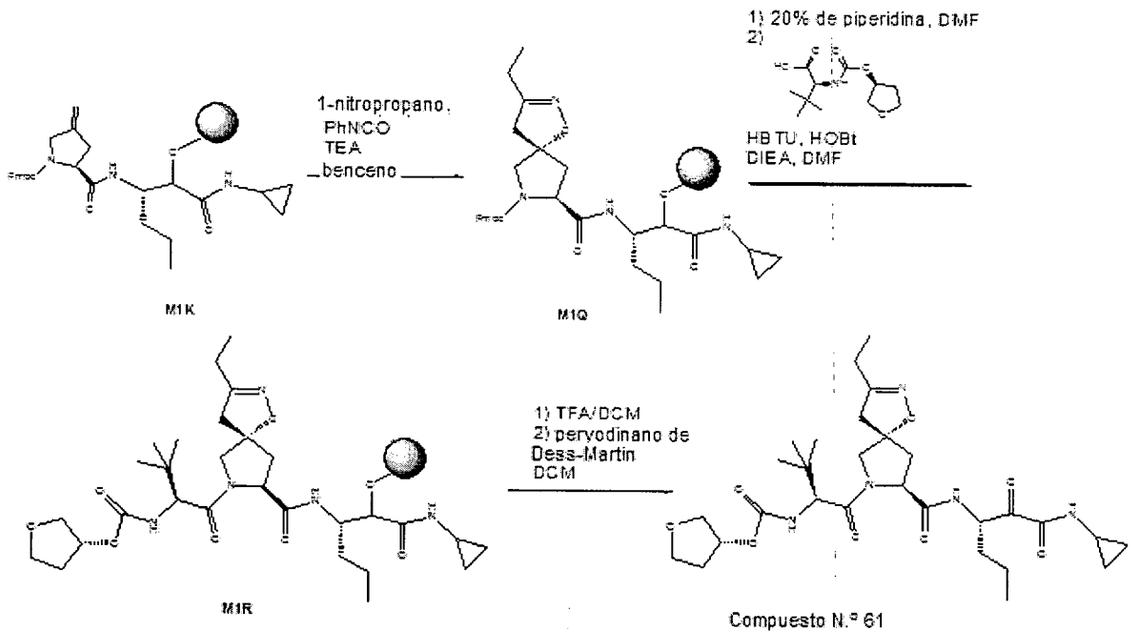
[0391] La resina THP **M1M** (0,065 mmol) se agitó en 20% de piperidina/DMF durante 10 minutos. La resina se filtró, se lavó con DMF y DCM. La resina resultante se agitó durante la noche con una solución de ácido 2-(piridin-3-il)acético (0,25 mmol 3,0 eq), HOBT (0,5 ml de DMF 0,5 M, 3,85 eq), HBTU (0,5 ml de DMF 0,5 M, 3,85 eq) y DIEA (0,5 mmol, 7,69 eq). La resina luego se filtró y se lavó con DMF y DCM y se agitó con 90% de TFA en agua durante 30 min. La solución resultante se concentró al vacío para dar el compuesto de amida hidroxilo **M1P** (0,065 mmol), que se usó en la siguiente reacción sin ulterior purificación (M+1) 647.

[0392] Una solución de la anterior hidroxilamida **M1P** (0,065 mmol) en DCM (3 ml) se agitó con peryodinano de Dess-Martin (41 mg, 1,5 eq) y t-BuOH (41 ul). Tras agitar durante 1 hora, se añadió tiosulfato de sodio a la mezcla anterior. El producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó luego con agua, $NaHCO_3$, salmuera y se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa de Gilson para obtener el compuesto **283** (4 mg). (M+1) 645.

Ejemplo N.° 4: Compuesto N.° 61.



M1K M1Q



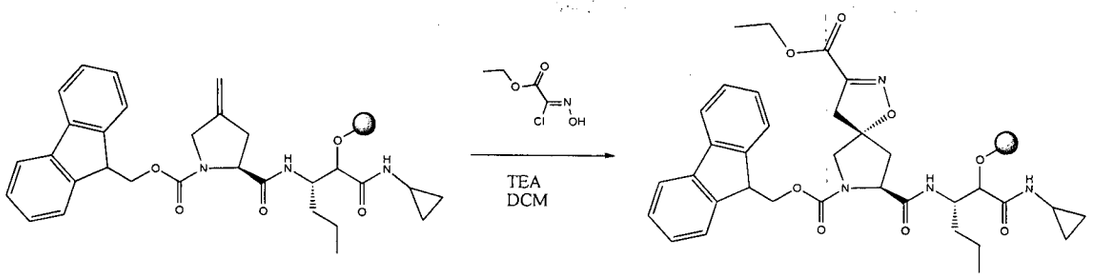
[0393] El compuesto **M1E** (750 mg, 1,0 eq) agitado en benceno con 1-nitropropano (315 ul, 10,0 eq) y fenilisocianato (385 ul, 10,0 eq). Se añadió trietilamina (5 ul) y la mezcla resultante se agitó durante la noche, se drenó y se lavó con DMF (3X) y DCM (3X). Este proceso se repitió para obtener el compuesto **M1Q**. (M+H=589,0).

[0394] El compuesto **M1Q** (750 mg, 1,0 eq) se agitó en 20% de piperidina/DMF durante 10 minutos. La resina se filtró y se lavó con DMF (3X) seguido de DCM (3X). Este proceso se repitió. La resina resultante se agitó durante la noche con una solución de ácido (S)-3,3-dimetil-2-(((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonilamino)butanoico (216 mg 2,5 eq), HBTU (1,76 ml de DMF 0,5 M, 3,0 eq), HOBt (0,88 ml de

DMF 1,0 M, 2,5 eq) y DIEA (307 ul, 5,0 eq) en DMF. La resina luego se filtró y se lavó con DMF (3X) y DCM (3X) para dar el compuesto **M1R**. (M+H=593,9).

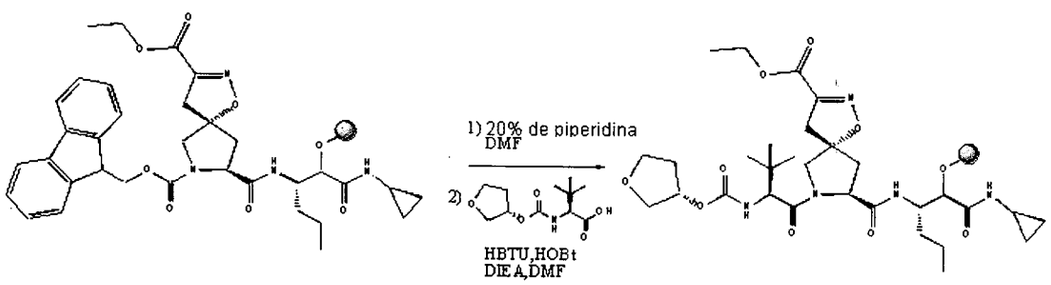
[0395] El compuesto **M1R** (750 mg, 1,0 eq) se agitó en 1/1 TFA/DCM durante 3 horas. La resina se drenó y se lavó con DCM (3X). Todas las sustancias orgánicas se concentraron y se añadió DCM seguido de peryodinano de Dess-Martin (50 mg, 3,0 eq). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora, se agregó $Na_2S_2O_3$ 2 N y se volvió a agitar. Una mezcla racémica del compuesto N.° 61 se purificó por cromatografía en gel de sílice (10-90% de gradiente de acetato de etilo/hexanos) para obtener el compuesto N.° 61 en forma de un diastereómero. (M+H=591,8) H- RMN (500 MHz, CDCl3 7,12 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 5,48 (d, 1H), 5,34 (td, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,69 (t, 1H), 4,28 (d, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,93 - 3,82 (m, 4H), 3,60 (d, 1 H), 3,06 (s, 0,5H), 3,03 (s, 0,5H), 2,95 (d, 1H), 2,90 (d, 1H), 2,78 (td, 1H), 2,51 - 2,47 (m, 1H), 2,44 - 2,34 (m, 3H), 2,14 - 2,10 (m, 1H), 1,94 - 1,88 (m, 1H), 1,63 - 1,57 (m, 1H), 1,46 - 1,36 (m, 2H),, 1,17 (t, 3H), 0,98 (s, 9H), 0,95 - 0,83 (m, 5H), 0,59 (dd,2 H)

Ejemplo N.° 5: Compuesto N.° 146



M1E M1S

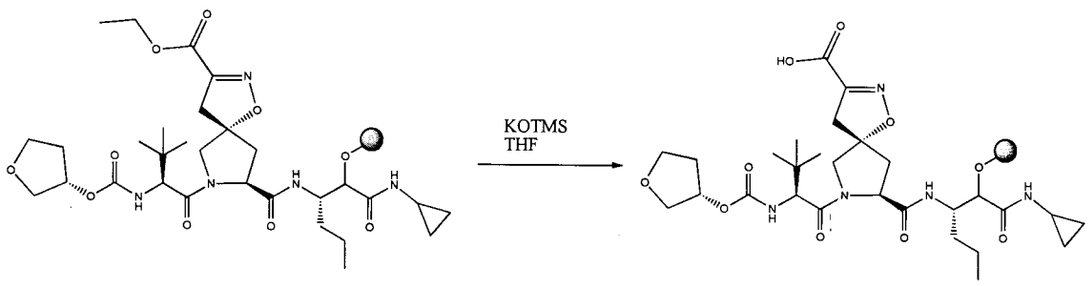
[0396] El compuesto **M1E** (50 mg, 1,0 eq) se agitó en DCM con clorooxima (7,1 mg, 2,0 eq). A esta mezcla se añadió lentamente TEA (6,6 ul, 2,0 eq) en DCM y la mezcla se agitó durante 3 horas, luego se drenó y se lavó con DMF (3X) y DCM (3X). Este proceso se repitió para dar el compuesto M1S (M+H=632,4).



M1S M1T

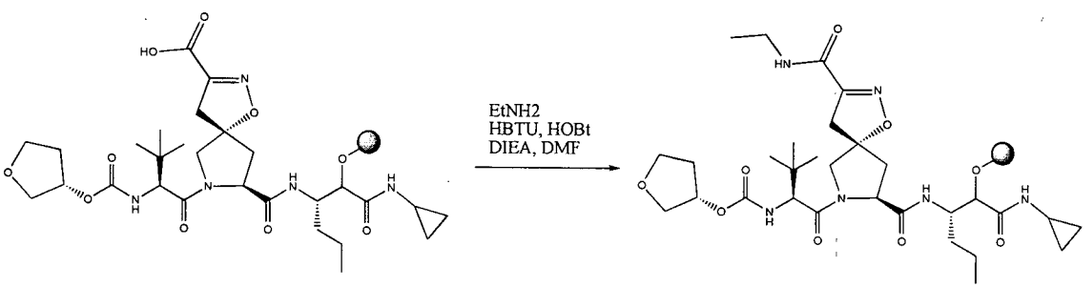
[0397] El compuesto **M1S** (1,0 g, 1,0 eq) se agitó en 20% de piperidina/DMF durante 10 minutos. La resina se filtró y se lavó con DMF (3X) seguido de DCM (3X). Este proceso se

repitió. La resina resultante se agitó durante la noche con una solución de ácido (*S*)-3,3-dimetil-2-(((*S*)tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonilamino)butanoico (230 mg 2,0 eq), HBTU (1,88 ml de DMF 0,5 M, 2,0 eq), HOBt (0,94 de DMF 1,0 M, 2,0 eq) y DIEA (327 ul, 4,0 eq) en 2 ml de DMF. La resina luego se filtró y se lavó con DMF (3X) y DCM (3X) para dar el compuesto **M1T** (M+H=638,0).



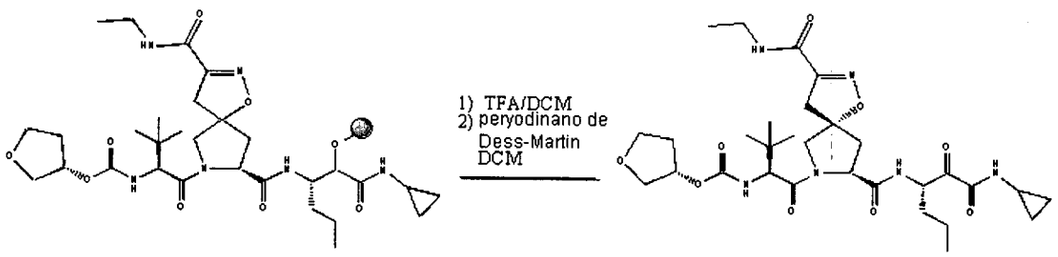
M1T M1U

[0398] El compuesto **M1T** (750 mg, 1,0 eq) se agitó en THF con KOTMS (133 mg, 3,0 eq) durante 3 horas. La mezcla se drenó y se lavó con THF/agua (1/1), THF, DMF y DCM (3X cada uno) para dar el compuesto **M1U** (M+H=609,5).



M1U M1V

[0399] El compuesto **M1U** (250 mg, 1,0 eq) se agitó durante la noche con una solución de etilamina (22 mg 3,0 eq), HBTU (0,54 ml de DMF 0,5 M, 3,0 eq), HOBt (0,27 ml de DMF 1,0 M, 3,0 eq) y DIEA (47 ul, 3,0 eq) en DMF. La resina luego se filtró y se lavó con DMF (3X) y DCM (3X) para dar el compuesto **MiV** (M+H=637,2).



M1W compuesto N.° 146

[0400] El compuesto **M1V** (0,4 g, 1,0 eq) se agitó en 1/1 TFA/DCM durante 2 horas. La resina se drenó y se lavó con DCM (3X). Se concentraron todas las sustancias orgánicas y se añadió DCM seguido de peryodinano de Dess-Martin (97 mg, 3,0 eq). Se agitó durante 1 hora y se añadió $Na_2S_2O_3$ 1 N y se agitó. Se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente 10-90% de acetato de etilo/hexanos) para obtener 6,1 mg del compuesto **146** (M+H=635,0) H RMN ($CDCl_3$) 5,5-5,2 (m, 2H), 5,1-5,0 (m, 1H), 4,9-4,7 (m, 2H), 4,5-4,2(m, 3H), 4,1(m, 1H), 3,9-3,7(m, 3H), 3,6-3,5(m, 2H), 3,5-3,2(m, 2H), 2,8-2,4(m, 2H), 2,1(m, 1H), 2,0-1,8(m, 3H), 1,8-1,5(m, 3H),

1,5-1,3(m, 3H), 1,3-1,2(m, 2H), 1,0(s,9H), 0,9(t, 3H), 0,8(m,2H), 0,6 (m,2H).

[0401] Los siguientes compuestos de la fórmula I se produjeron de acuerdo con los procedimientos del método 1 y las preparaciones descritas abajo.

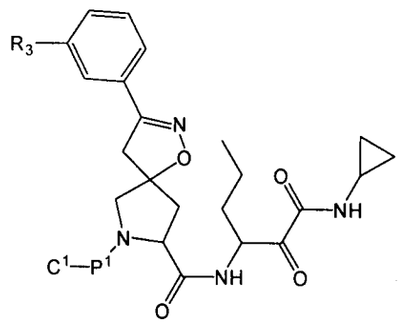


Tabla 2: Compuestos adicionales de la fórmula I producidos por el método 1.

Compuesto N.°	Materiales de partida para P^1	Materiales de partida para C^1	Materiales de partida para R_3
7	N-FMOC-L-ter-butilglicina	ácido 3-(4-fluorofenil)propanoico	3-clorobencen-carbaldehído oxima
12	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido acético	3-clorobencen-carbaldehído oxima

Compuesto N.°	Materiales de partida para P^1	Materiales de partida para C^1	Materiales de partida para R_3
14	N-FMOC-L-ter-butilglicina	ciclopentil-metanol	3-clorobencen-carbaldehído oxima
24	N-((S)-tetrahidrofuran-3-formil)-L-ter-butilglicina	N/A	3-Fluorobencen-carbaldehído oxima
27	N-FMOC-L-ter-butilglicina	ciclobutil-metanol	3-clorobencen-carbaldehído oxima
29	N-FMOC-L-ter-butilglicina	ácido 2-(1-metilciclohexil) acético	3-clorobencen-carbaldehído oxima
30	N-FMOC-L-ter-butilglicina	ácido (S)-5-oxo-1-(tiofen-2-ilmetil)pirrolidin-2-carboxílico	3-clorobencen-carbaldehído oxima
33	N-FMOC-L-ter-butilglicina	ciclohexilisocianato	3-clorobencen-carbaldehído oxima

Compuesto N.°	Materiales de partida para P^1	Materiales de partida para C^1	Materiales de partida para R_3
34	N-FMOC-L-ter-butilglicina	5-hidroxipentan-2-ona	3-clorobencen-carbaldehído oxima
37	N-FMOC-L-ter-butilglicina	ácido 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acético	3-clorobencen-carbaldehído oxima
39	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Cloroformiato de 2-clorobencilo	3-clorobencen-carbaldehído oxima
44	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido 4-oxo-pentanoico	3-clorobencen-carbaldehído oxima
53	N/A	Ácido 2-(1-(2,6-diclorobencil)piperidin-4-il)acético	Benzaldoxima

Compuesto N.°	Materiales de partida para P^1	Materiales de partida para C^1	Materiales de partida para R_3
61	N-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina	N/A	Nitropropano
71	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido (R)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-carboxílico	3-clorobencen-carbaldehído oxima
72	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclopentilacético	3-clorobencen-carbaldehído oxima
75	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)acético	3-clorobencen-carbaldehído oxima
76	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Isocianato de ciclopropilo	3-clorobencen-carbaldehído oxima

Compuesto N.°	Materiales de partida para P^1	Materiales de partida para C^1	Materiales de partida para R_3
85	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Cloroformiato de 2-fluoroetilo	3-clorobencen-carbaldehído oxima
92	N-FMOC-L-ter-butilglicina	ácido 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acético	3-clorobencen-carbaldehído oxima
93	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido ciclohexanocarboxílico	3-clorobencen-carbaldehído oxima
94	N-FMOC-L-ter-butilglicina	2-aminoacetamida	3-clorobencen-carbaldehído oxima
102	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-(3-fluoro-4-metilfenil)acético	3-clorobencen-carbaldehído oxima
107	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Isocianato de bencilo	Benzaldoxima

Compuesto N.°	Materiales de partida para P^1	Materiales de partida para C^1	Materiales de partida para R_3
108	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido cis-4-metoxiciclohexan carboxílico	3-clorobencen-carbaldehído oxima
110	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Cloroformiato de bencilo	3-Cloro-4,6-dimetoxi-benzaldoxima
112	N-FMOC-L-ter-butilglicina	ácido 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acético	2-nitro-1-fenil etanona
118	N-FMOC-L-ter-butilglicina	2-(4-fluorofenil) etanol	3-Clorobencen-carbaldehído oxima
119	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Isocianato de ter-butilo	2-nitro-1-fenil etanona
122	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Isocianato de 3-fluorobencilo	3-Clorobencen-carbaldehído oxima

Compuesto N.°	Materiales de partida para P^1	Materiales de partida para C^1	Materiales de partida para R_3
123	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Isocianato de etilo	3-Clorobencen-carbaldehído oxima
124	N-FMOC-O-Metil-L-treonina	Ácido 2-ciclohexilacético	3-Clorobencen-carbaldehído oxima
125	Ácido (2R,3S)-N-FMOC-2-amino-3-fenil-butírico	Ácido 2-ciclohexil-acético	3-clorobencen-carbaldehído oxima
128	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Isocianato de 4-(1H-pirrol-2,5-diona)fenilo	3-clorobencen-carbaldehído oxima
135	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido 1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico	3-clorobencen-carbaldehído oxima
139	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido (R)-2-hidroxi-2-fenilpropanoico	3-clorobencen-carbaldehído oxima

Compuesto N.º	Materiales de partida para P^1	Materiales de partida para C^1	Materiales de partida para R_3
146	N-((S)-tetrahidrofuran-3-formil)-L-ter-butilglicina	N/A	Éster etílico del ácido 2-cloro-2-hidroximinoacético (clorooxima)
152	N-FMOC-L-ter-butilglicina	(tetrahidrofuran-3-il)metanol	3-clorobencen-carbaldehído oxima
154	N-Alloc-L-ter-butilglicina	N/A	4-Fluorobencen-carbaldehído oxima
155	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-(5-fluoro-2-metilfenil)acético	3-clorobencen-carbaldehído oxima
156	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Isobutilamina	3-clorobencen-carbaldehído oxima

Compuesto N.°	Materiales de partida para P^1	Materiales de partida para C^1	Materiales de partida para R_3
159	N-FMOC-L-ter-butilglicina	2-(tiofen-3-il)etanol	3-clorobencen-carbaldehído oxima
160	N-CBZ-L-ter-butilglicina	N/A	4-Fluorobencen-carbaldehído oxima
161	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido 5-acetamido-2-acetiltiofen-3-carboxílico	3-clorobencen-carbaldehído oxima
164	N-CBZ-L-ter-butilglicina	N/A	2-clorobencen-carbaldehído oxima
167	N-FMOC-L-ter-butilglicina	(2-metilpiridin-3-il)metanol	3-clorobencen-carbaldehído oxima
173	N-FMOC-L-ter-butilglicina	2,2-difluoroetilamina	3-clorobencen-carbaldehído oxima

Compuesto N.°	Materiales de partida para P^1	Materiales de partida para C^1	Materiales de partida para R_3
174	N-FMOC-L-ter-butilglicina	m-tolilmetanol	3-clorobencen-carbaldehído oxima
180	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido acético	Nitroetano
183	N-CBZ-L-ter-butilglicina	N/A	3-Fluorobencen-carbaldehído oxima
185	N-FMOC-L-3-tienil-alanina	Ácido 2-ciclohexil-acético	3-clorobencen-carbaldehído oxima
193	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Cloroformiato de isopropilo	3-clorobencen-carbaldehído oxima
199	N-CBZ-L-ter-butilglicina	N/A	9-Antraldehído oxima
201	N-FMOC-L-ter-butilglicina	(3-metoxifenil)metanol	3-clorobencen-carbaldehído oxima

Compuesto N.°	Materiales de partida para P^1	Materiales de partida para C^1	Materiales de partida para R_3
203	N-FMOC-L-ter-butilglicina	(3,5-difluorofenil)metanol	3-clorobencen-carbaldehído oxima
205	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Isocianato de bencilo	3-clorobencen-carbaldehído oxima
207	N-FMOC-L-glicina	Cloroformiato de etilo	3-clorobencen-carbaldehído oxima
208	N-CBZ-L-ter-butilglicina	N/A	2-Naftaldehído oxima
209	N-FMOC-L-ter-butilglicina	(3-fluorofenil)metanol	3-clorobencen-carbaldehído oxima
210	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Cloroformiato de 2-clorobencilo	3-Cloro-4,6-dimetoxi-benzaldoxima
213	N-FMOC-4-Metoxi-L-fenilalanina	Ácido 2-ciclohexil-acético	3-clorobencen-carbaldehído oxima

Compuesto N.°	Materiales de partida para P^1	Materiales de partida para C^1	Materiales de partida para R_3
216	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido 5-oxo-1-(tiofen-2-ilmetil)pirrolidin-3-carboxílico	3-clorobencen-carbaldehído oxima
235	N-CBZ-L-ter-butilglicina	N/A	nitrobutano
237	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido 3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)propanoico	3-clorobencen-carbaldehído oxima
241	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido (S)-1-isopropil-5-oxopirrolidin-2-carboxílico	3-clorobencen-carbaldehído oxima
242	N-FMOC-L-ter-butilglicina	N-FMOC-L-ciclohexilglicina seguido de ácido 2-pirazincarboxílico	Piperonal oxima

Compuesto N.º	Materiales de partida para P[1]	Materiales de partida para C[1]	Materiales de partida para R_3
243	N-((S)-tetrahidrofuran-3-formil)-L-ter-butilglicina	N/A	nitrobutano
249	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Isocianato de ciclohexanmetilo	Benzaldoxima
254	N-FMOC-L-ter-butilglicina	1-(tiofen-2-il)propan-2-ol	3-clorobencen-carbaldehído oxima
259	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Isocianato de 3,4,5-trimetoxibencilo	3-clorobencen-carbaldehído oxima
260	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Cloroformiato de 2-metoxietilo	3-clorobencen-carbaldehído oxima
261	N-FMOC-L-ter-butilglicina	4-isocianatopiperidina-1-carboxilato de bencilo	3-clorobencen-carbaldehído oxima

Compuesto N.º	Materiales de partida para P^1	Materiales de partida para C^1	Materiales de partida para R_3
262	N/A	Cloroformiato de 4-nitrofenilo	3-clorobencen-carbaldehído oxima
276	Ácido 2-((3S,4aS,8aS)-3-(ter-butilcarbamoil)octahidroisoquinolin-2(1H)-il)acético	N/A	3-clorobencen-carbaldehído oxima
278	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Cloroformiato de bencilo	2-(4-Metoxifenoxi)benencarbaldehído oxima
283	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-(piridin-3-il)acético	Benzaldoxima
287	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-(3-metoxifenil) acético	3-clorobencen-carbaldehído oxima

Compuesto N.°	Materiales de partida para P^1	Materiales de partida para C^1	Materiales de partida para R_3
288	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Isocianato de 1-naftilo	Benzaldoxima
289	N-FMOC-2-Trifluorometil-L-fenilalanina	Ácido 2-ciclohexil-acético	3-clorobencen-carbaldehído oxima
291	N-FMOC-L-ter-butilglicina	espiro[inden-1,4'-piperidin]-3(2H)-ona	3-clorobencen-carbaldehído oxima
294	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexil-acético	3-clorobencen-carbaldehído oxima
308	N-FMOC-L-ter-butilglicina	(tetrahidro-2H-piran-2-il)metanol	3-clorobencen-carbaldehído oxima
311	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-(pirrolidin-1-carbonil) ciclohexancarboxílico	3-clorobencen-carbaldehído oxima

Compuesto N.º	Materiales de partida para P^1	Materiales de partida para C^1	Materiales de partida para R_3
313	N/A	Isocianato de bencilo	3-Cloro-4,6-dimetoxi-benzaldoxima
317	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-(1-oxoisoindolin-2-il)propanoico	3-clorobencen-carbaldehído oxima
324	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido (R)-3-(1-cianoetil) benzoico	3-clorobencen-carbaldehído oxima
329	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido ciclohexil-acético	Nitropropano
331	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido acético	4-Fluorobencen-carbaldehído oxima
333	N-FMOC-L-ter-butilglicina	(S)-1-metilbencilamina	3-Clorobencen carbaldehído oxima

Compuesto N.°	Materiales de partida para P^1	Materiales de partida para C^1	Materiales de partida para R_3
334	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido (S)-2-metil-3-fenilpropanoico	3-clorobencen-carbaldehído oxima
336	N-FMOC-L-3-Benzotienil-alanina	Ácido 2-ciclohexil-acético	3-clorobencen-carbaldehído oxima
338	N-FMOC-2-Fluoro-L-fenilalanina	Ácido 2-ciclohexil-acético	3-clorobencen-carbaldehído oxima
340	N-CBZ-L-ter-butilglicina	N/A	4-Fenilbencen-carbaldehído oxima

Compuesto N.°	Materiales de partida para P^1	Materiales de partida para C^1	Materiales de partida para R_3
341	N-((S)-tetrahidrofuran-3-formil)-L-ter-butilglicina	N/A	Éster etílico del ácido 2-cloro-2-hidroximino-acético (clorooxima) seguido de hidrólisis del éster y acoplamiento de etilamina
342	N/A	Piridin-3-metanol	3-clorobencen-carbaldehído oxima
345	N-(5-metil-3-nitropridinil)-L-ter-butilglicina	N/A	3-clorobencen-carbaldehído oxima

Compuesto N.°	Materiales de partida para P^1	Materiales de partida para C^1	Materiales de partida para R_3
349	N-FMOC-L-ter-butilglicina	2-(4-fluorofenil) etanol	3-clorobencen-carbaldehído oxima
352	N-((S)-tetrahidrofuran-3-form il)-L-ter-butilglicina	N/A	Piridin-4-aldoxima
357	N-FMOC-L-ter-butilglicina	piridin-4-ilmetanol	3-clorobencen-carbaldehído oxima
358	N-((S)-tetrahidrofuran-3-formil)-L-ter-butilglicina	N/A	4-Trifluorometoxi-bencen-carbaldehído oxima
365	N-CBZ-L-ter-butilglicina	N/A	4-Trifluorometoxi-bencen-carbaldehído oxima

Compuesto N.°	Materiales de partida para P^1	Materiales de partida para C^1	Materiales de partida para R_3
367	N/A	Isocianato de 3,4,5-trimetoxibencilo	Benzaldoxima
373	N-FMOC-L-ter-butilglicina	3-(piridin-2-il)propan-1-ol	3-clorobencen-carbaldehído oxima
374	N-FMOC-L-ter-butilglicina	tetrahidro-2H-piran-4-ol	3-clorobencen-carbaldehído oxima
377	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido (S)-1-(3-clorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico	3-clorobencen-carbaldehído oxima
378	N-FMOC-L-ter-butilglicina	piridin-2-ilmetanol	3-clorobencen-carbaldehído oxima
379	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Isocianato de isopropilo	3-clorobencen-carbaldehído oxima

Compuesto N.°	Materiales de partida para P^1	Materiales de partida para C^1	Materiales de partida para R_3
381	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido 4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-carboxílico	3-clorobencen-carbaldehído oxima
383	N-CBZ-L-ter-butilglicina	N/A	Nitropropano
387	N-FMOC-L-ter-butilglicina	(3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol	3-clorobencen-carbaldehído oxima
389	N-FMOC-L-ter-butilglicina	3-(piridin-3-il)propan-1-ol	3-clorobencen-carbaldehído oxima
390	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido ciclohexil-acético	2-nitro-1-fenil etanona
398	N-((S)-tetrahidrofuran-3-formil)-L-ter-butilglicina	N/A	4-Fluorobencen-carbaldehído oxima

Com-puesto N.°	Materiales de partida para P^1	Materiales de partida para C^1	Materiales de partida para R_3
400	N-FMOC-L-ter-butilglicina	N-FMOC-L-ciclo-hexilglicina seguido de ácido 2-pirazin-carboxílico	nitrobutano
402	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-(5-oxo-2-(tiofen-2-il)ciclopent-1-enil)acético	3-clorobencen-carbaldehído oxima
407	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Cloroformiato de etilo	3-clorobencen-carbaldehído oxima
417	N-FMOC-L-ter-butilglicina	N-FMOC-L-ter-butilglicina seguido de ácido 2-pirazin-carboxílico	4-Fluorobencen-carbaldehído oxima
427	N-FMOC-L-fenilalanina	Cloroformiato de etilo	3-clorobencen-carbaldehído oxima

Compuesto N.°	Materiales de partida para P^1	Materiales de partida para C^1	Materiales de partida para R_3
431	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-o-tolilacético	3-clorobencen-carbaldehído oxima
432	N-FMOC-L-ter-butilglicina	N-metil etilamina	3-clorobencen-carbaldehído oxima
437	N-FMOC-S-ter-Butil-L-cisteína	Ácido 2-ciclohexil-acético	3-clorobencen-carbaldehído oxima
450	N-FMOC-L-ter-butilglicina	N-FMOC-L-ter-butilglicina seguido de ácido 2-pirazin-carboxílico	Piperonal oxima
454	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-(quinolin-8-iltio)acético	3-clorobencen-carbaldehído oxima
459	N-FMOC-L-Norleucina	Ácido 2-ciclohexil-acético	3-clorobencen-carbaldehído oxima

Compuesto N.°	Materiales de partida para P^1	Materiales de partida para C^1	Materiales de partida para R_3
462	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido ciclohexil-acético	Piperonal oxima
463	N-FMOC-L-ter-butilglicina	2-feniletanol	3-clorobencen-carbaldehído oxima
465	N-(Ciclopentilformoil)-L-ter-butilglicina	N/A	4-Fluorobencen-carbaldehído oxima
467	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)acético	3-clorobencen-carbaldehído oxima
471	N-FMOC-L-ter-butilglicina	p-tolilmetanol	3-clorobencen-carbaldehído oxima

Com-puesto N.°	Materiales de partida para P^1	Materiales de partida para C^1	Materiales de partida para R_3
474	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-metil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)propanoico	3-clorobencen-carbaldehído oxima
477	N-FMOC-L-ter-butilglicina	(S)-1-metoxi-3,3-dimetilbutan-2-amina	3-clorobencen-carbaldehído oxima
484	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Anhídrido succínico	3-clorobencen-carbaldehído oxima
487	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-(6-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético	3-clorobencen-carbaldehído oxima
487	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético	3-clorobencen-carbaldehído oxima

Compuesto N.°	Materiales de partida para P[1]	Materiales de partida para C[1]	Materiales de partida para R_3
492	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Isocianato de ter-butilo	3-clorobencen-carbaldehído oxima
497	N-FMOC-L-ter-butilglicina	piridin-3-ilmetilamina	3-clorobencen-carbaldehído oxima
503	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido trans-4-metoxiciclohexan carboxílico	3-clorobencen-carbaldehído oxima
504	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido 3-(piridin-3-il)propanoico	3-clorobencen-carbaldehído oxima
505	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido 3-(2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propanoico	3-clorobencen-carbaldehído oxima
512	N-FMOC-L-ter-butilglicina	(2-fluorofenil) metanol	3-clorobencen-carbaldehído oxima

Compuesto N.°	Materiales de partida para P^1	Materiales de partida para C^1	Materiales de partida para R_3
515	N-FMOC-L-ter-butilglicina	tetrahidro-2H-piran-3-ol	3-clorobencen-carbaldehído oxima
517	N-FMOC-L-ter-butilglicina	N/A	Nitroetano
518	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido (S)-1-(3-metilbencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico	3-clorobencen-carbaldehído oxima
520	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Cloroformiato de bencilo	Benzaldoxima
523	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico	3-clorobencen-carbaldehído oxima
526	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Cloroformiato de bencilo	3-clorobencen-carbaldehído oxima

Compuesto N.°	Materiales de partida para P^1	Materiales de partida para C^1	Materiales de partida para R_3
528	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido 3-(1H-indazol-1-il)propanoico	3-clorobencen-carbaldehído oxima
532	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido 3-metilbutanoico	3-clorobencen-carbaldehído oxima
533	N/A	N/A	4-Fluorobencen-carbaldehído oxima
538	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciano-2-metil-3-fenilpropanoico	3-clorobencen-carbaldehído oxima
544	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido 3-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-metilpropanoico	3-clorobencen-carbaldehído oxima

Compuesto N.°	Materiales de partida para P^1	Materiales de partida para C^1	Materiales de partida para R_3
547	N-FMOC-L-ter-butilglicina	N-FMOC-L-ciclo-hexilglicina seguido de ácido 2-pirazin-carboxílico	Nitropropano
553	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-(2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-pirimidin-4-il)acético	3-clorobencen-carbaldehído oxima
557	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido (1R,6S)-6-(metoxicarbonil) ciclohex-3-encarboxílico	3-clorobencen-carbaldehído oxima
558	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Isocianato de fenilo	3-clorobencen-carbaldehído oxima
559	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Isocianato de ter-butilo	Nitropropano

Com-puesto N.°	Materiales de partida para P^1	Materiales de partida para C^1	Materiales de partida para R_3
561	N-FMOC-L-ter-butilglicina	(2,5-difluorofenil) metanol	3-clorobencen-carbaldehído oxima
563	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Piridin-3-metanol	3-clorobencen-carbaldehído oxima
566	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acético	Nitropropano
576	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Isocianato de 3-piridilo	3-clorobencen-carbaldehído oxima
580	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Isocianato de etilo	Benzaldoxima
582	N-FMOC-L-ter-butilglicina	2-(tiofen-2-il)etanol	3-clorobencen-carbaldehído oxima

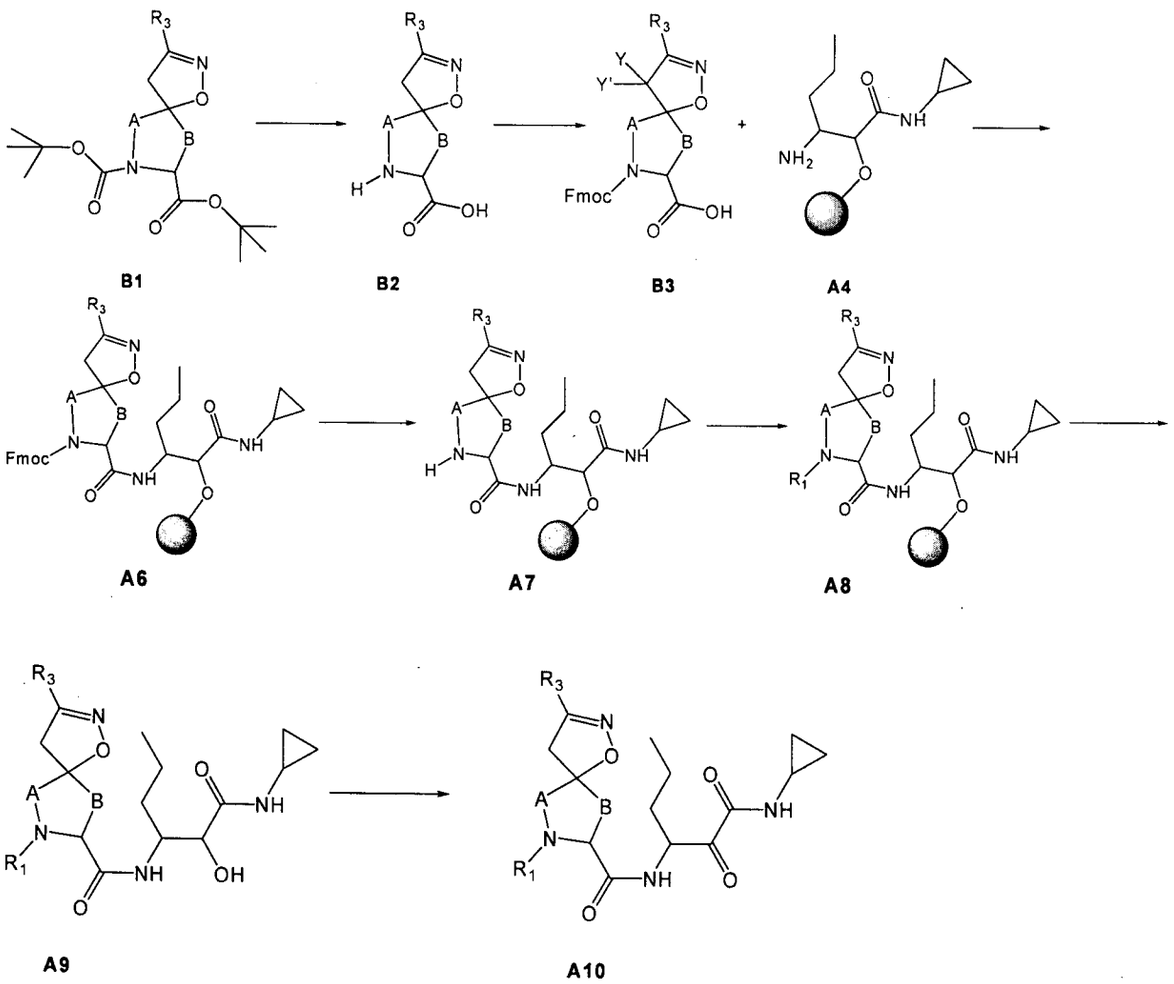
Com-puesto N.°	Materiales de partida para P^1	Materiales de partida para C^1	Materiales de partida para R_3
583	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Isocianato de bencilo	3-clorobencen-carbaldehído oxima

[0402] Todos los materiales de partida para R_3 listados en la Tabla 2 y todas las otras Tablas aquí ya sea comercialmente disponibles (nitro u oxima) o preparadas a partir de los correspondientes precursores de aldehído.

[0403] Adicionalmente, los compuestos Nros. 20, 22, 23, 53, 81, 103, 116, 166, 187, 189, 194, 197, 200, 220, 223, 226, 245, 252, 271, 204, 307, 319, 339, 354, 360, 361, 371, 392, 393, 424, 449, 506, 514, 531 y 585 se produjeron usando el método 1.

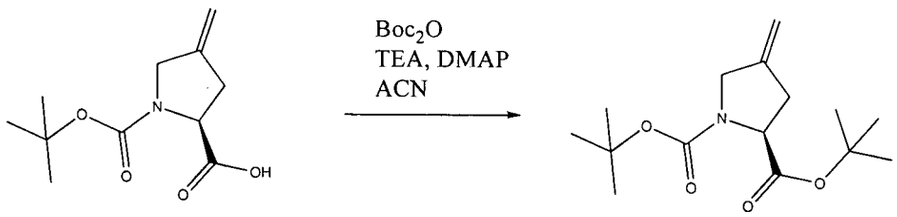
[0404] Otros compuestos de la invención podrían ser preparados como está ilustrado en el Ejemplo 2.

MÉTODO 2:



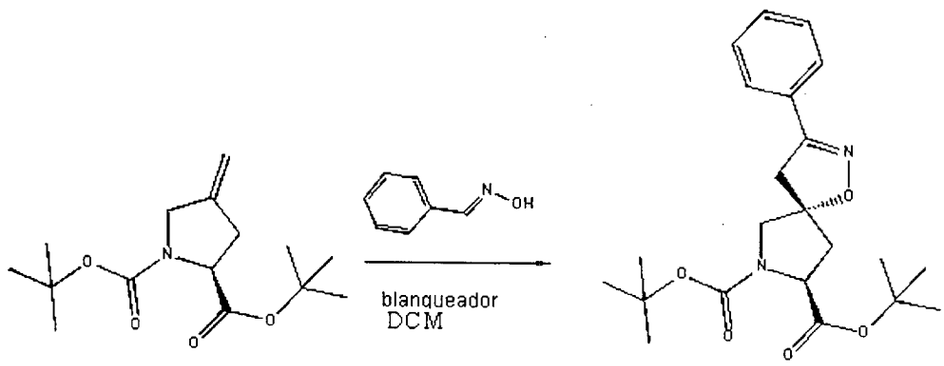
[0405] Según el método 2, la espiroisoxazolina protegida B1 se desprotege en B2 que, a su vez, se convierte en el derivado Fmoc B3. La reacción de B3 con el aminoalcohol de enlace de resina A4 provee la espiroisoxazolina de enlace de resina A6 que se convierte en A10 como se describió en el método 1.

Ejemplo N.° 6: Compuesto N.° 281



M2A M2B

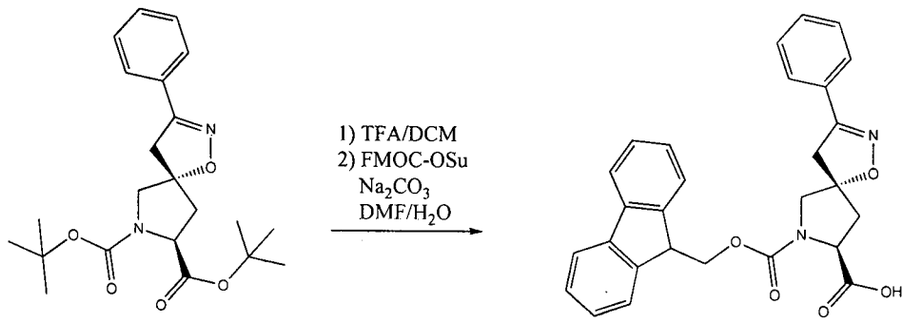
[0406] Se agitó el compuesto M2A (5,0 g, 1,0 eq) en 100 ml de acetonitrilo y a esta mezcla se añadió dicarbonato de di-ter-butilo (9,6 g, 2 eq), dimetilaminopiridina (537 mg, 0,2 eq) y trietilamina (6,13 ml, 2,0 eq) y se agitó durante la noche. La mezcla resultante se concentró, se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con HCl 1,0 N, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de 10-30% de acetato de etilo/hexanos) para obtener el compuesto **M2B**. (M+H=284,0) ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 5,0(m, 2H), 4,3-4,5(m, 1H), 4,0-4,1(m, 2H), 2,9-3,0(m, 1H), 2,5-2,6 (d, 1H), 1,5(s, 3/9 de 18H), 1,4(s, 6/9 de 18H).



M2B M2C

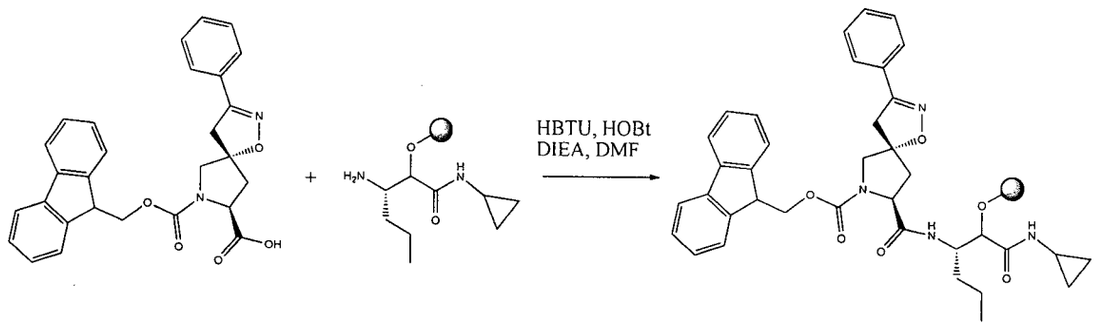
[0407] El compuesto **M2B** (2,0 g, 1,0 eq) se agitó en 35 ml de DCM con benzaldoxima (2,67 g, 2,0 eq). La solución se enfrió en un baño de hielo y a ello se agregó blanqueador (34,9 ml) lentamente. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La capa acuosa se separó y se extrajo dos veces con DCM. Las sustancias orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Los diastereómeros purificados y separados por cromatografía en gel de sílice (gradiente de 5-30% de acetato de etilo/hexanos) dio como resultado el compuesto M2C.

(M+H=403,1) ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3) 7,64 - 7,63 (m, 2H), 7,41 - 7,40 (m, 3H), 4,43 - 4,37 (t, 1H), 3,94-3,85 (dd,1 H), 3,62 (t, 1H), 3,44 - 3,38 (m,1 H), 3,29 - 3,24 (m,1 H), 2,74 (m, 1H), 2,14 - 2,10 (m, 1H), 1,49 (s,9H), 1,46 (s, 9H).



M2C M2D

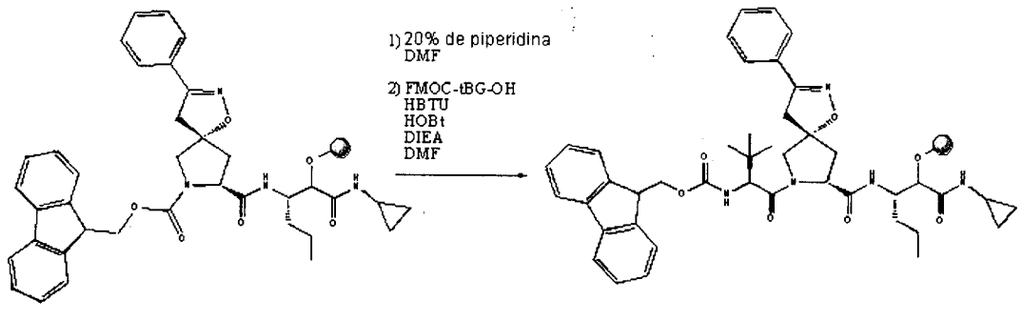
[0408] El compuesto **M2C** se agitó en 1/1 TFA/DCM durante 3 horas. La mezcla se concentró. A la mezcla concentrada se añadieron 17 ml de DMF, 5 ml de agua, carbonato de sodio (713 mg, 2,5 eq), FMOC-OSu (951 mg, 1,05 eq) y se agitó 3 horas. Luego se añadió acetato de etilo y la mezcla resultante se lavó con HCl 1,0 N seguido de salmuera. Se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para obtener el compuesto **M2D**. (M+H=468,9).



M2D M2E M2F

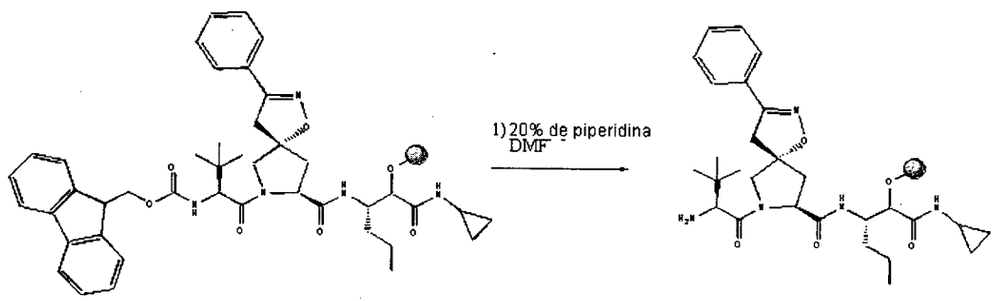
[0409] El compuesto **M2D** (1,26 g, 2,0 eq) se agitó en DMF con **M1D** (2,5 g, 1,0), HBTU (12 ml de DMF 0,5 M, 5,0 eq), HOBt (6 ml de DMF 1,0 M, 5,0 eq) y base de Hünig (2,09 ml, 10,0 eq)

durante la noche. La mezcla se drenó y se lavó con DMF (3X) y DCM (3X) para obtener el compuesto **M1L**. (M+H=637,0).



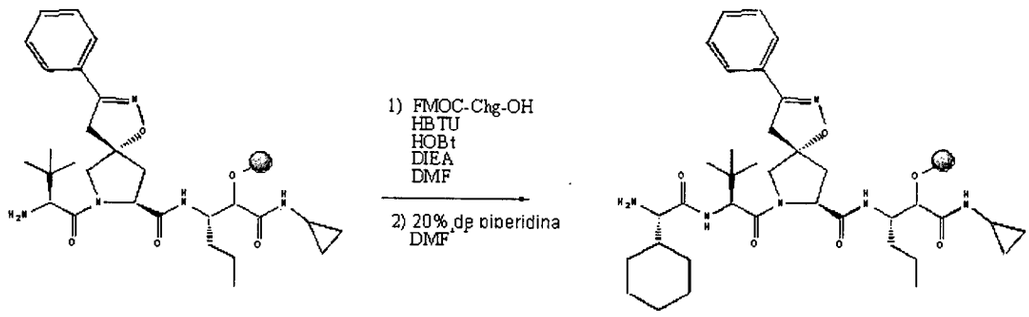
M1L **M1M**

[0410] El compuesto **M1L** (0,4 g, 1,0 eq) se agitó en 20% de piperidina/DMF durante 10 minutos. La resina se filtró y se lavó con DMF (3X) seguido de DCM (3X). Este proceso se repitió. La resina resultante se agitó durante la noche con una solución de FMOC-ter-butilglicina (200 mg 3,0 eq), HBTU (1,15 ml de DMF 0,5 M, 3,0 eq), HOBt (0,58 ml de DMF 1,0 M, 3,0 eq) y DIEA (167 ul, 5,0 eq) en 2 ml de DMF. La resina luego se filtró y se lavó con DMF (3X) y DCM (3X) para dar el compuesto M1M. (M+H=750,1).



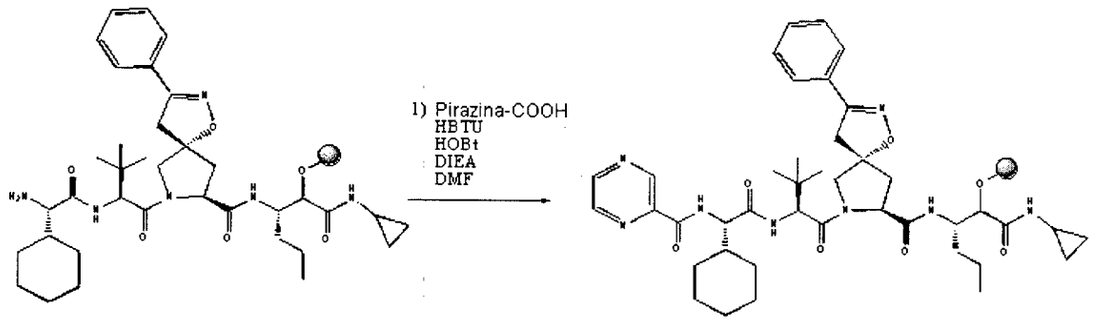
M1M **M2H**

[0411] El compuesto **M1M** (0,4, 1,0 eq) se agitó en 20% de piperidina/DMF durante 10 minutos y la resina se filtró y se lavó con DMF (3X) seguido de DCM (3X). Este proceso se repitió para dar el compuesto **M2H**.



M2H **M2I**

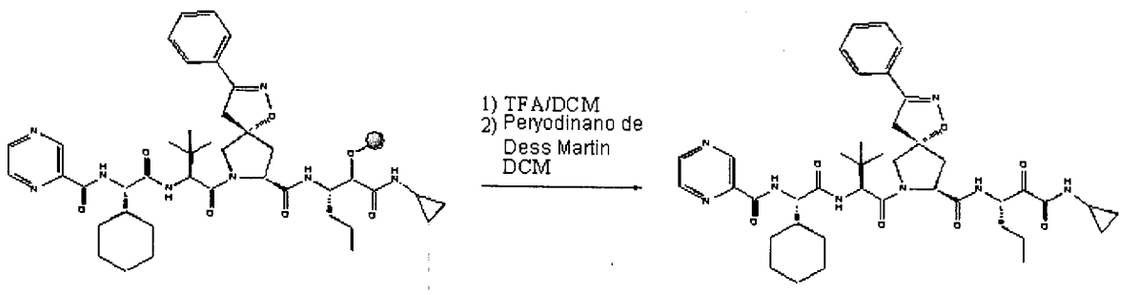
[0412] El compuesto **M2H** (0,4 g, 1,0 eq) se agitó durante la noche con una solución de FMOC-ciclohexilglicina (218 mg 3,0 eq), HBTU (1,15 ml de DMF 0,5 M, 3,0 eq), HOBt (0,58 ml de DMF 1,0 M, 3,0 eq) y DIEA (167 ul, 5,0 eq) en 2 ml de DMF. La resina luego se filtró y se lavó con DMF (3X) y DCM (3X). La resina se trató luego con 20% de piperidina/DMF durante 10 minutos. La resina se filtró y se lavó con DMF (3X) seguido de DCM (3X). Este proceso se repitió para dar el compuesto **M2I**.



M2I **M2J**

[0413] El compuesto **M2I** (0,4 g, 1,0 eq) se agitó durante la noche con una solución de ácido pirazincarboxílico (71 mg 3,0 eq), HBTU (1,15 ml de DMF 0,5 M, 3,0 eq), HOBt (0,58 ml de DMF 1,0 M, 3,0 eq) y DIEA (167 ul, 5,0 eq) en 2 ml de DMF. La resina luego se filtró y se lavó con DMF (3X) y DCM (3X) para dar el compuesto **M2J**.

(M+H=772,9).



M2J compuesto N.° 281

[0414] El compuesto **M2J** (0,4 g, 1,0 eq) se agitó en 1/1 TFA/DCM durante 2 horas. La resina se drenó y se lavó con DCM (3X). Se concentraron todas las sustancias orgánicas resultantes y se añadió DCM, seguido de peryodinano de Dess

Martin (97 mg, 3,0 eq). Se agitó durante 1 hora y se añadió $Na_2S_2O_3$ 1 N y se agitó. Se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de 10-90% de acetato de etilo/hexanos) para obtener 42 mg del compuesto **281**.

(M+H=771,0), H RMN (500 MHz, CDCl3) 9,38 (d, 1H), 8,75 (d,1H), 8,56 (t, 1 H), 8,31 (d, 1H), 7,64 - 7,62 (m, 2H), 7,42 - 7,38 (m, 3H), 7,33 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,89 (d, 1H), 5,45 - 5,41 (m, 1H), 4,85 (t, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,57 - 4,54 (m, 1H), 4,26 (d, 1H), 3,76 (d, 1H), 3,46 -3,35 (m, 2H), 2,82 (td, 1H), 2,56 (d, 2H), 1,96 - 1,87 (m, 2H), 1,76 (m, 4H), 1,65 - 1,59 (m, 2H), 1,48 - 1,42 (m, 2H), 1,24 (m, 2H), 1,09 (m, 2H), 0,97 (s, 9H), 0,93 (t, 2H), 0,88 - 0,84 (m, 2H), 0,65 (t, 2H).

[0415] Compuestos adicionales de Fórmula I están listados en la Tabla 3 más abajo, preparados por el método 2.

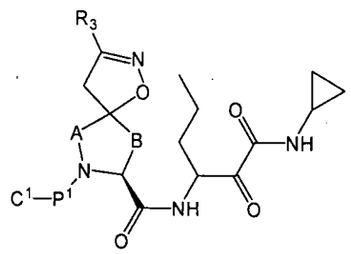


Tabla 3: Compuestos adicionales de la fórmula I producidos por medio del método 2.

Compuesto N.°	Material de partida para P[1]	Material de partida para C[1]	Material de partida para R_3
40	N-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina	N/A	2,6-Diclorobenzaldoxima
51	N/A	Ácido 1H-pirrol-2-carboxílico	Piperonal oxima
80	N/A	Ácido 1H-pirrol-2-carboxílico	Benzaldoxima
101	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Cloruro de 1-naftilsulfonilo	Benzaldoxima
147	N-FMOC-L-ter-butilglicina	N-FMOC-L-ciclohexilglicina seguido de ácido 2-pirazincarboxílico	2,6-Diclorobenzaldoxima
151	N-Alloc-L-ter-butilglicina	N/A	Benzaldoxima

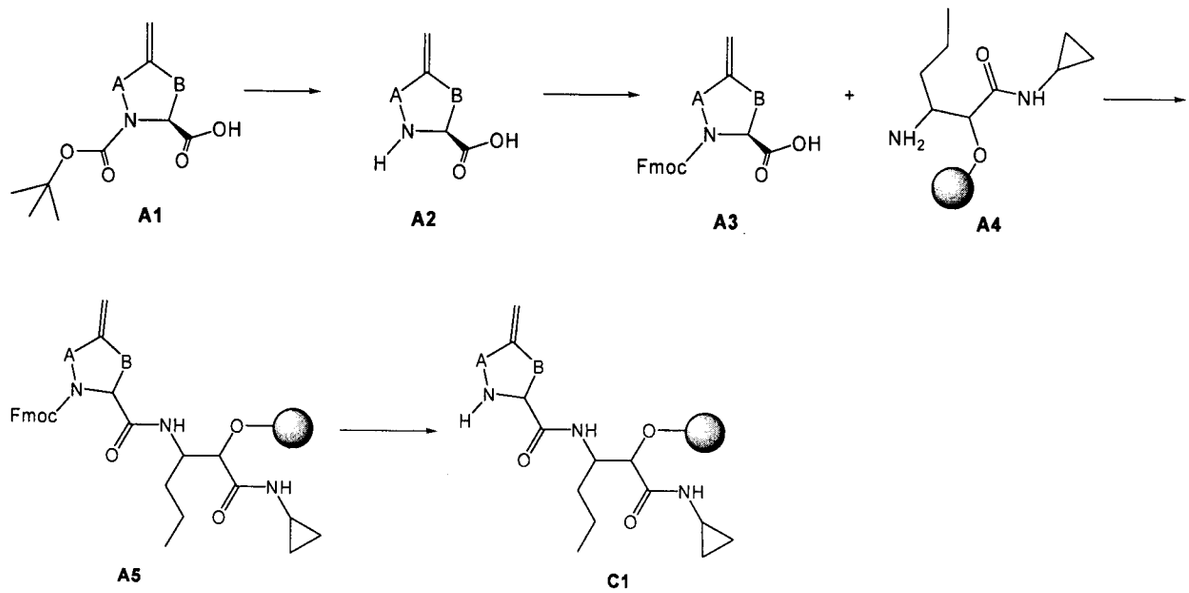
Compuesto N.°	Material de partida para P[1]	Material de partida para C[1]	Material de partida para R_3
202	N-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina	N/A	Benzaldoxima
228	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido acético	Benzaldoxima
281	N-FMOC-L-ter-butilglicina	N-FMOC-L-ciclohexilglicina seguido de ácido 2-pirazin-carboxílico	Benzaldoxima
325	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido acético	Piperonal oxima
327	N-Alloc-L-ter-butilglicina	N/A	Piperonal oxima
343	N-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina	N/A	Piperonal oxima

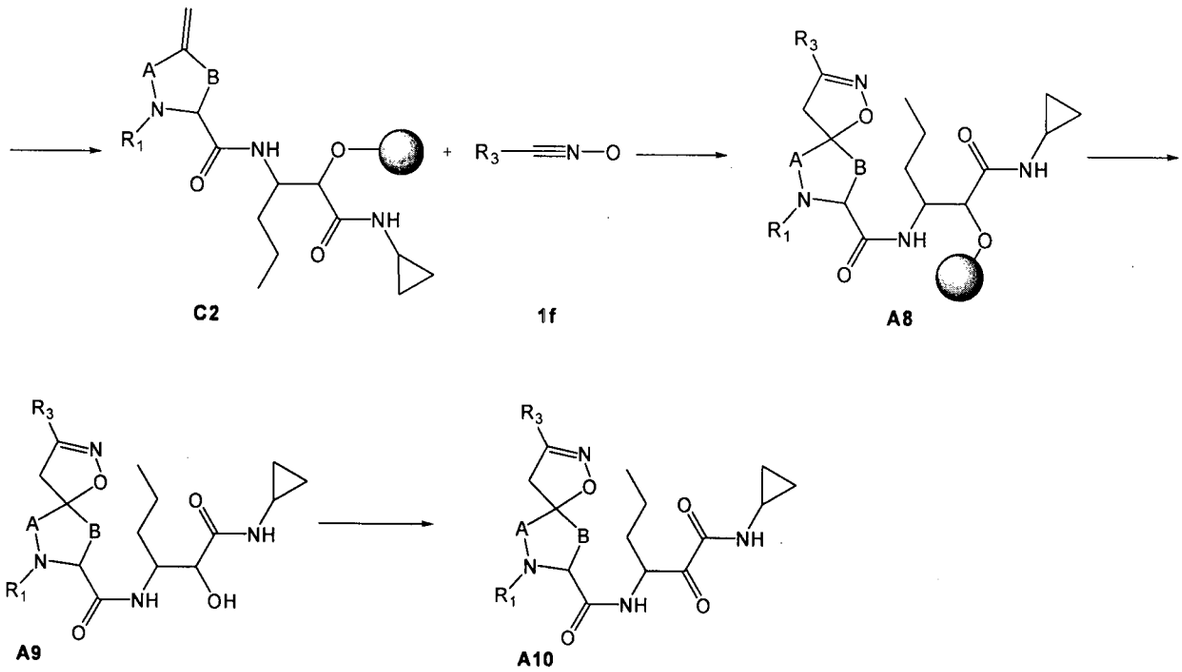
Compuesto N.°	Material de partida para P[1]	Material de partida para C[1]	Material de partida para R_3
428	N-FMOC-L-ter-butilglicina	N-FMOC-L-ciclohexilglicina seguido de ácido 2-pirazin-carboxílico	Benzaldoxima
464	N/A	Ácido 1H-pirrol-2-carboxílico	Piperonal oxima
491	N-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina	N/A	Benzaldoxima
527	N-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina	N/A	Piperonal oxima
536	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Cloruro de 1-naftilsulfonilo	Piperonal oxima

Com-puesto N.°	Material de partida para P^1	Material de partida para C^1	Material de partida para R_3
570	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido acético	Piperonal oxima
578	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido acético	Benzaldoxima
584	N/A	Ácido 1H-pirrol-2-carboxílico	Benzaldoxima

[0416] Otros compuestos de la fórmula I podrían ser preparados como está ilustrado en el Ejemplo 3.

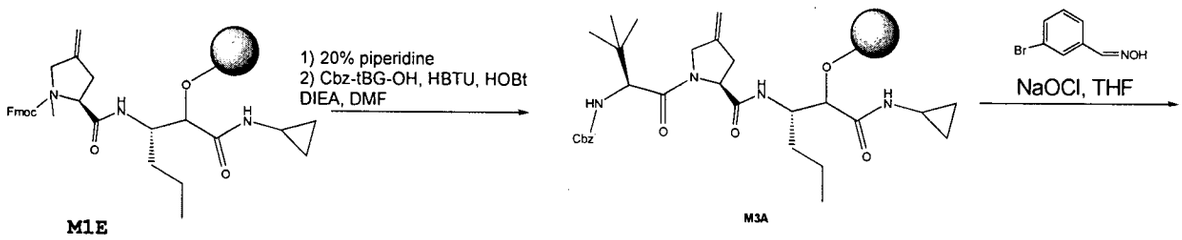
MÉTODO 3:



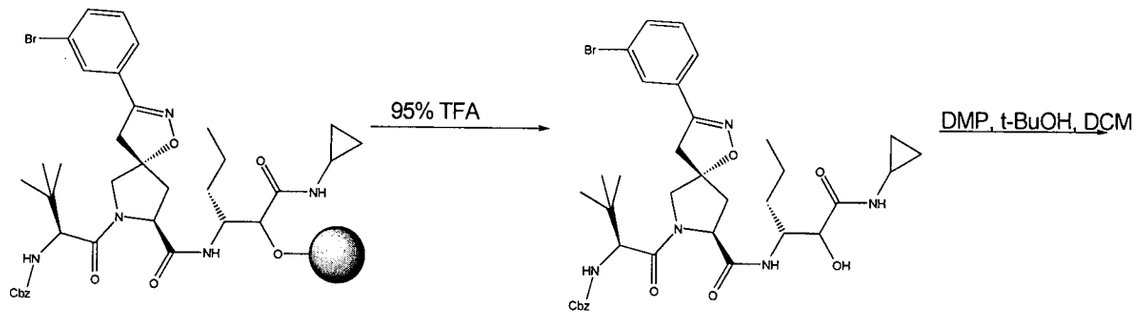


[0417] Respecto del método 3, el compuesto de exometileno Fmoc de enlace de resina A5, preparado como en el método 1, se desprotege para dar C1. La reacción de C1 con un ácido carboxílico R1 en presencia de un reactivo de acoplamiento provee C2 en donde R_1 es $R_4C(O)$-. La reacción de C2 con el isonitrilo 1f lleva un A8 que se convierte en A10 como se describió en el método 1.

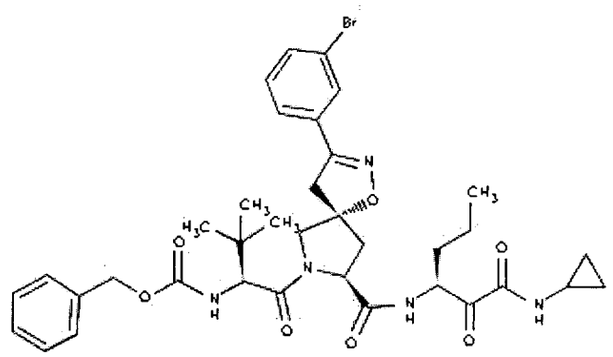
Ejemplo N.° 7: Compuesto N.° 239



M1E M3A



M3B M3C



Compuesto 239

[0418] La resina **M1E** (0,47 mmol) se agitó en 20% de piperidina/DMF durante 10 minutos y la resina se filtró, se lavó con DMF y DCM. La resina resultante se agitó durante la noche con una solución de Cbz-tBG-OH (374 mg 3,0 eq), HOBT

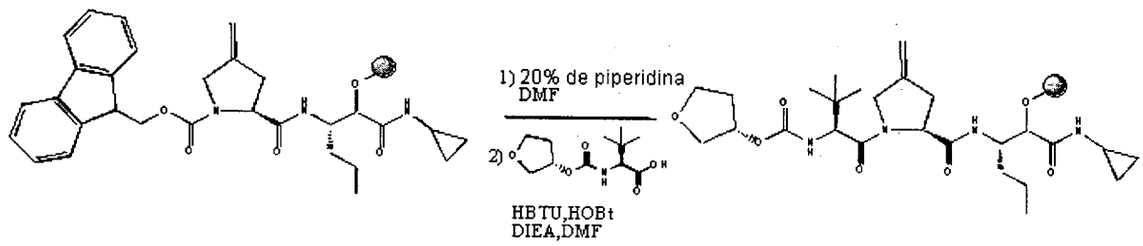
(2,82 ml de DMF 0,5 M, 3,0 eq), HBTU (2,82 de DMF 0,5 M, 3,0 eq) y DIEA (0,493 ml, 6,0 eq). La resina luego se filtró y se lavó con DMF y DCM para dar el compuesto del título (0,47) que se usó en la siguiente reacción sin ulterior purificación.

[0419] La resina Cbz **M3A** (0,0611 mmol) en THF se agitó con 3-bromo-feniloxima (10 eq) y blanqueador (20 eq) durante 12 h. La resina luego se filtró y se lavó con agua, DMF, DCM para brindar la resina **M3B**.

[0420] La resina **M3B** se agitó con 95% de TFA en agua durante 30 min. La solución resultante se concentró al vacío para dar **M3C** (0,031 mmol), (M+1) 740, que se usó en la siguiente reacción sin ulterior purificación.

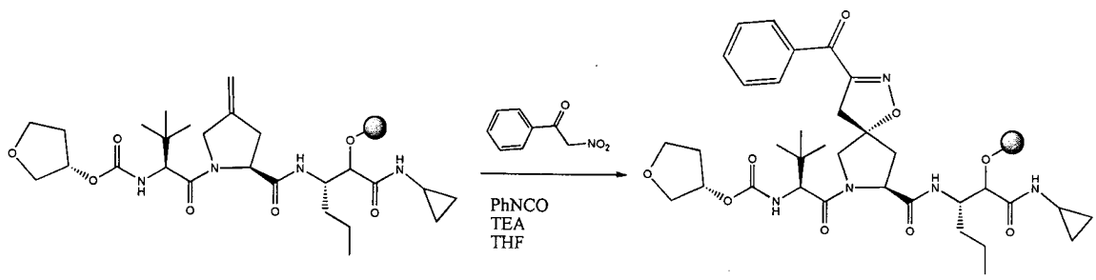
[0421] Una solución del compuesto **M3C** (0,031 mmol) en DCM (3 ml) se agitó con peryodinano de Dess-Martin (26 mg, 2 eq) y t-BuOH (26 ul). Tras agitar durante 1 hora, se añadió tiosulfato de sodio a la mezcla anterior. El producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó luego con agua, $NaHCO_3$, salmuera y se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa de Gilson para obtener el compuesto N.° **239**. (M+1) 738.

Ejemplo N.° 8: Compuesto N.° 535



M1E **M3E**

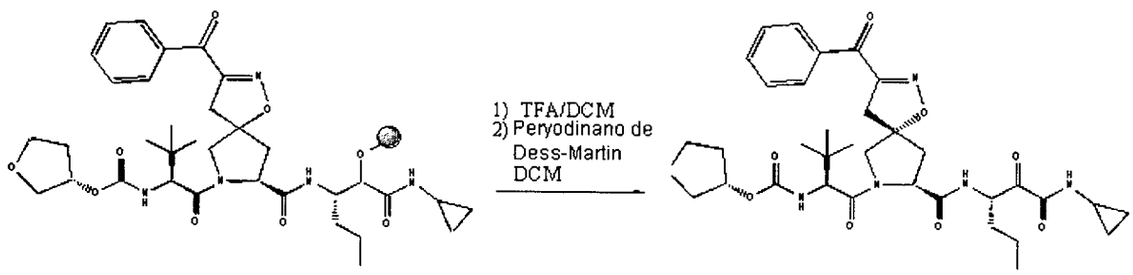
[0422] El compuesto **M1E** (10,0 g, 1,0 eq) se agitó en 20% de piperidina/DMF durante 10 minutos. La resina se filtró y se lavó con DMF (3X) seguido de DCM (3X). Este proceso se repitió. La resina resultante se agitó durante la noche con una solución de ácido (*S*)-2,3-dimetil-2-(((*S*)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonilamino)butanoico (3,46 g 3,0 eq), HBTU (28,2 ml de DMF 0,5 M, 3,0 eq), HOBt (14,1 ml de DMF 1,0 M, 3,0 eq) y DIEA (4,91 ml, 6,0 eq) en DMF. La resina luego se filtró y se lavó con DMF (3X) y DCM (3X) para dar el compuesto **M3E**. (M+H=523,1).



M3E **M3F**

[0423] El compuesto **M3E** (300 mg, 1,0 eq) se agitó en THF y se añadió 2-nitro-1-feniletanona (272 mg, 10,0 eq) a la mezcla seguido de isocianato de fenilo (179 ul, 10,0 eq) y TEA

catalítica (10 ul). La mezcla resultante se agitó durante la noche, se drenó y se lavó con DMF, THF y DCM (3X cada uno) para dar el compuesto **M3F** (M+H=669,8).



M3F **compuesto N.° 535**

[0424] El compuesto **M3F** (0,4 g, 1,0 eq) se agitó en 1/1 TFA/DCM durante 2 horas. La resina se drenó y se lavó con DCM (3X), todas las sustancias orgánicas se concentraron y se añadió DCM seguido de peryodinano de Dess-Martin (97 mg, 3,0 eq). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora, se añadió $Na_2S_2O_3$ 1 N y se volvió a agitar. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de 10-90% de acetato de etilo/hexanos) para obtener compuesto N.° **535**. (M+H=668,1) H RMN (500 MHz, CDCl3) 8,19 (d, 2H), 7,61 (t, 1H), 7,47 (t, 2H), 7,19 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 5,52 (d, 1H), 5,37 - 5,33 (m, 1H, 5,24 (s, 1H), 4,78 (t, 1H), 4,32 - 4,29 (m, 2H), 3,93 - 3,79 (m, 4H), 3,70 (d, 1H), 3,48-3,36 (m, 2H), 2,79 (td,1 H), 2,68 - 2,63 (m, 1H), 2,55 - 2,50 (m, 1H), 2,12 - 2,04 (m, 1H), 1,96

- 1,89 (m, 1H), 1,66 - 1,59 (m, 1H), 1,47 - 1,37 (m, 2H), 1,00 (s, 9H), 0,94 - 0,81 (m, 6H), 0,63 - 0,57 (m, 2H).

[0425] Listados más abajo en la Tabla 4 hay compuestos de la fórmula I preparados por el método 3.

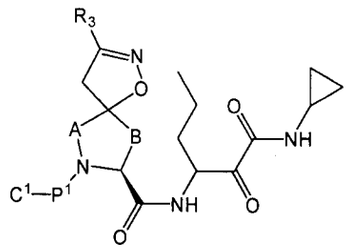


Tabla 4: Compuestos adicionales de la fórmula I producidos por medio del método 3.

Compuesto N.°	Material de partida para P^1	Material de partida para C^1	Material de partida para R_3
4	N-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina	N/A	3-cloro-5-fluorobenzaldoxima
8	N-((S)-tetrahidrofuran-	N/A	3-(Ciclopent

	3-iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina		iloxi)-4-metoxibenzaldehído
9	N-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina	N/A	3,5-Di(trifluorometil)benzaldoxima
11	N/A	Carbonato de (S)-2,5-dioxopirrolidin-1-il tetrahidrofuran-3-ilo	3-fluoro-4-metilbenzaldoxima
15	N-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina	N/A	3-cloro-4-metoxibenzaldoxima
16	N-FMOC-L-ter-	Ácido 2-	4-

	butilglicina	(tetrahidro-2H-piran-4-il)acético	Metoxibenzaldoxima
25	N-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina	N/A	3,5-Difluorobenzaldoxima
32	N-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina	N/A	3,4-Dicloroben zaldoxima
36	N-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina	N/A	3,4-Dimetilben zaldoxima
47	N/A	Carbonato de (S)-2,5-	4-Etilbenzal

		dioxopirrolidin-1-il tetrahidrofuran-3-ilo	doxima
52	N-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina	N/A	4-Trifluorometilbenzaldoxima
55	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	4-clorobenzaldoxima
56	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	3,5-Dicloroben zaldoxima
64	N-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina	N/A	4-Trifluorometilbenzaldoxima
66	N-FMOC-L-ter-	Ácido 2-	3-cloro-4-

	butilglicina	ciclohexilacético	fluorobenz aldoxima
70	N-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina	N/A	Ciclopenta ncarboxald ehído
78	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acético	3,4-Dicloroben zaldoxima
82	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acético	Piperonal oxima
83	N-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina	N/A	3-clorobenza ldoxima
95	N-FMOC-L-ter-	Ácido 2-	3-cloro-5-

	butilglicina	ciclohexilacético	fluorobenz aldoxima
106	N-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina	N/A	3,5-Difluorobenzaldoxima
109	N-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina	N/A	3-Metil-4-clorobenzaldoxima
142	N-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina	N/A	Ciclohexancarboxaldehído
149	N-((S)-tetrahidrofuran-3-	N/A	3-Trifluorometoxibenza

	iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina		ldoxima
150	N-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina	N/A	2,2-Dimetilcroman-6-carbaldehído
171	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acético	3-Cianobenzaldoxima
177	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acético	4-Cianobenzaldoxima
191	N-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina	N/A	3,5-Dimetil-4-metoxibenzaldoxima

196	N-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina	N/A	3,4-Dimetoxibenzaldoxima
198	N/A	Carbonato de (S)-2,5-dioxopirrolidin-1-il tetrahidrofuran-3-ilo	3,5-Dimetil-4-metoxibenzaldoxima
215	N-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina	N/A	3,4,5-Trifluorobenzaldoxima
222	N/A	Carbonato de (S)-2,5-dioxopirrolidin-1-il tetrahidrofuran-	2,2-Difluoro-1,3-benzodioxol-5-

		3-ilo	carboxaldehído
224	N-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina	N/A	3,5-Dimetil-4-metoxibenzaldoxima
229	N-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina	N/A	4-nitrobutirato de metilo
234	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acético	3-cloro-5-fluorobenzaldoxima
236	N-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonil)-L-ter-	N/A	3-cloro-4-metoxibenzaldoxima

	butilglicina		
239	N-CBZ-L-ter-butilglicina	N/A	3-Bromobenzaldoxima
240	N/A	Carbonato de (S)-tetrahidrofuran-3-ilo	4-Trifluoromethylbenzaldoxima
244	N-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina	N/A	3-Trifluoromethoxybenzaldoxima
251	N-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina	N/A	Fenilnitroetano
257	N-((S)-tetrahidrofuran-3-	N/A	3-Fenilbenzaldoxima

	iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina		
258	N-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina	N/A	3-fluoro-5-trifluoromethylbenzaldoxima
270	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acético	3-cloro-4-fluorobenzaldoxima
274	N/A	Carbonato de (S)-tetrahidrofuran-3-ilo	3,5-Dicloroben zaldoxima
279	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acético	3-cloro-4-metoxibenzaldoxima
285	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-(tetrahidro-2H-piran-4-	3,5-Dicloroben zaldoxima

		il)acético		
299	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido (tetrahidro-2H-piran-4-il)acético	2-	4-clorobenzaldoxima
301	N-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina	N/A		3-cloro-4-fluorobenzaldoxima
306	N-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina	N/A		3,5-Dicloroben zaldoxima
314	N-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina	N/A		4-formilbenzoato de metilo

316	N-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina	N/A	2,2-Difluoro-1,3-benzodioxo 1-5-carboxaldehído
318	N-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina	N/A	4-clorobenzaldoxima
322	N-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina	N/A	3-cloro-5-fluorobenzaldoxima
323	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	3,4-Dicloroben zaldoxima
330	N-((S)-	N/A	3,5-

	tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina		Di(trifluorometil)benzaldoxima
348	N/A	Carbonato de (S)-tetrahidrofuran-3-ilo	3-fluoro-5-trifluoromethylbenzaldoxima
353	N-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina	N/A	3-Formilbenzoato de metilo
362	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	3,5-Dimetil-4-metoxibenzaldoxima
363	N-((S)-tetrahidrofuran-3-	N/A	2,2-Difluoro-1,3-

	iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina		benzodioxo 1-5-carboxaldehído
364	N-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina	N/A	Cloruro de 4-clorofenil glioxilohidroxamilo
385	N-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina	N/A	4-Metilbenzaldoxima
391	N-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina	N/A	3,5-Dicloroben zaldoxima
403	N-((S)-	N/A	2-cloro-6-

	tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina		fluorobenzaldoxima
405	N/A	Carbonato de (S)-tetrahidrofuran-3-ilo	4-Isopropilbenzaldoxima
413	N/A	Carbonato de (S)-tetrahidrofuran-3-ilo	3-Metil-4-fluorobenzaldoxima
414	N/A	Carbonato de (S)-tetrahidrofuran-3-ilo	3,4,5-Trifluorobenzaldoxima
423	N-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina	N/A	3-fluoro-4-metilbenzaldoxima
425	N-((S)-	N/A	3-(4-

	tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina		Piridil)benzaldehído
434	N-CBZ-L-ter-butilglicina	N/A	2,3-Dimetoxibenzaldoxima
436	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	3-Metil-4-clorobenzaldoxima
444	N-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina	N/A	3-Metilbenzaldoxima
448	N-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina	N/A	3-(4-clorofenil(-2,1-benzisoxazole-5-carbaldehí

			do oxima
451	N/A	Carbonato de (S)-tetrahidrofuran-3-ilo	3-Trifluorometil-4-fluorobenzaldoxima
455	N-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina	N/A	3,4,5-Trifluorobenzaldoxima
456	N-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina	N/A	1,4-benzodioxan-6-carboxaldehído
472	N-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonil)-L-ter-	N/A	2-Furanaldoxima

	butilglicina			
480	N-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina	N/A		3-Formilbenzoato de metilo
481	N-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina	N/A		3-(Carboxi)benzaldoxima
482	N-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina	N/A		2-cloro-6-fluorobenzaldoxima
486	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido ciclohexil	2-acético	3-cloro-4-metoxibenzaldoxima
490	N-FMOC-L-ter-	Ácido	2-	3-Metil-4-

	butilglicina	(tetrahidro-2H-piran-4-il)acético		clorobenzaldoxima
498	N-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina	N/A		3-fluoro-5-trifluoromethylbenzaldoxima
509	N-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina	N/A		3-Trifluoromethylbenzaldoxima
511	N-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina	N/A		4-Nitrobenzaldoxima
519	N-((S)-tetrahidrofuran-	N/A		3,5-Dimetilben

	3-iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina			zaldoxima
524	N/A	Carbonato de (S)-tetrahidrofuran-3-ilo		4-Trifluoromethoxibenzaldoxima
525	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acético		3-Metoxibenzaldoxima
530	N-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina	N/A		4-Hidroxibenzaldoxima
535	N-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonil)-L-ter-	N/A		2-nitro-1-fenil etanona

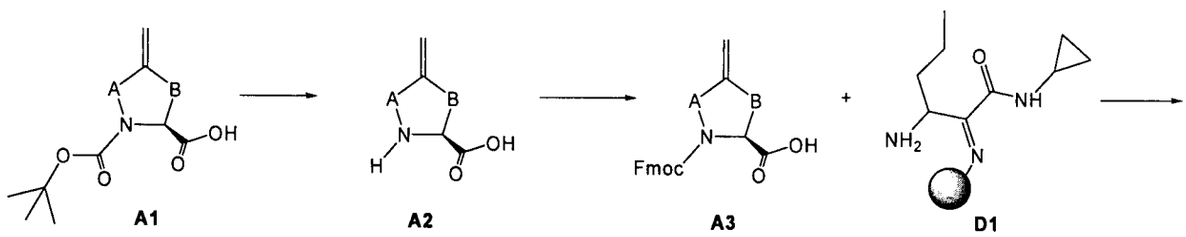
	butilglicina		
539	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acético	3-Metil-4-fluorobenzaldoxima
543	N-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina	N/A	4-(Carboxi)benzaldoxima
545	N-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina	N/A	3-Trifluorometil-4-fluorobenzaldoxima
548	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	3-cloro-4-fluorobenzaldoxima
550	N-((S)-tetrahidrofuran-3-	N/A	3-fluoro-4-metilbenza

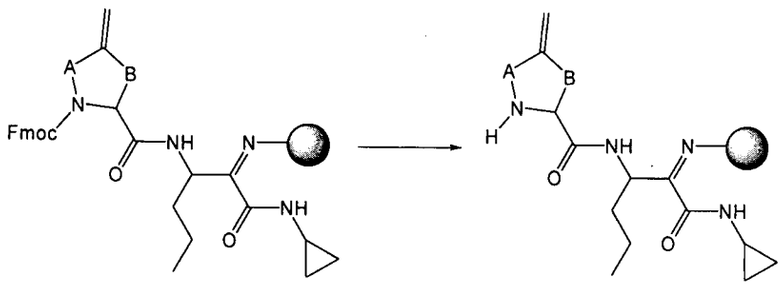
	iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina			ldoxima
551	N-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina	N/A		4-Formilbenzoato de metilo
555	N-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina	N/A		3-Metil-4-fluorobenzaldoxima
560	N-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina	N/A		3-Trifluorometilbenzaldoxima
572	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido (tetrahidro-	2-2H-	3,5-Dimetil-4-

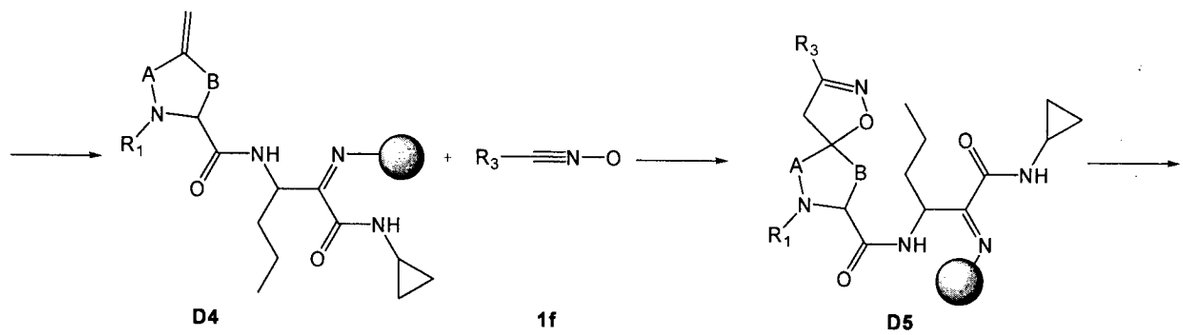
		piran-4- il)acético	metoxibenz aldoxima

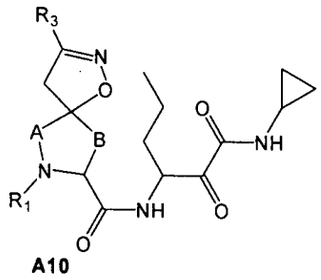
[0426] Ciertos otros compuestos de la fórmula I podrían ser preparados como es ilustrado por el Método 4.

MÉTODO 4:





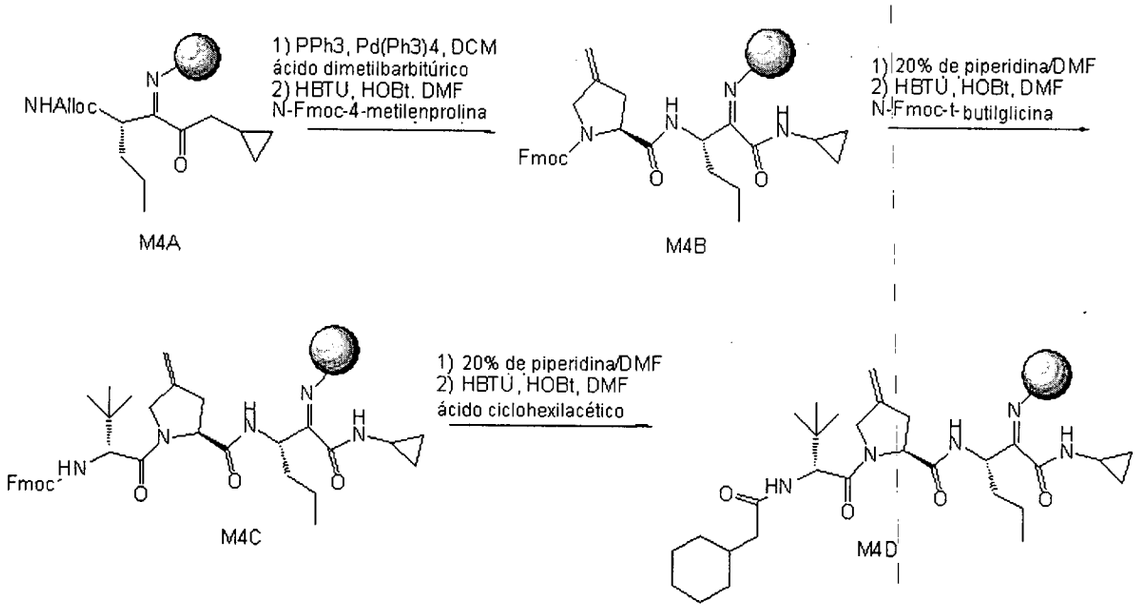




A10

[0427] Según el método 4, el derivado Fmoc A3 se prepara como se describió en el método 1. La reacción de A3 con la iminoamida de enlace de resina D1 en presencia de un reactivo de acoplamiento provee el compuesto de enlace de resina D2. La iminoamida de enlace de resina D1 se puede preparar a partir del compuesto de diceto **X31** por reacción con una resina de amino como, por ejemplo, poliestireno aminometilado derivado **X32**. La desprotección de D2 provee D3 que reacciona con un ácido carboxílico R1 en presencia de un reactivo de acoplamiento para proveer D4, en donde R_1 es $R_4C(O)$-. La reacción de D4 con el isonitrilo 1f provee D5 que por hidrólisis de la resina proporciona A10.

Ejemplo N.° 9: Compuesto N.° 303.

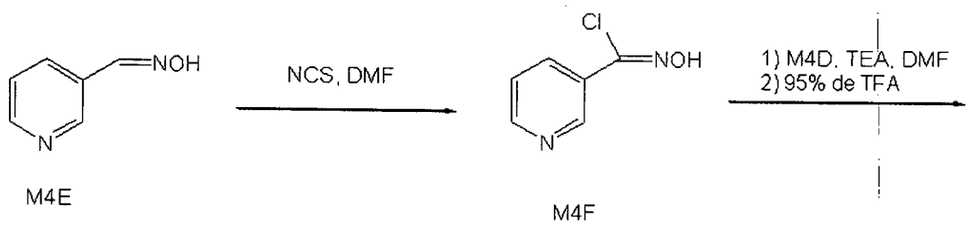


[0428] Una suspensión de resina M4A, la cual tiene la misma estructura que **X33** (20 g, 0,4 mmol/g, 8 mmol) en DCM (100 ml) se añadió PPh_3 (21 g, 80 mmol), ácido dimetilbarbitúrico (12,5 g, 80 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (920 mg, 0,8 mmol). La suspensión se agitó durante la noche, se drenó, se lavó con DMF (10X) y DCM (4X). Se disolvieron N-Fmoc-4-metilenprolina (3,0 g, 8,8 mmol), HBTU (3,3 g, 8,8 mml) y HOBt (1,1 g, 8,8 mmol) e iPr2NEt (1,6 ml, 8,8 mmol) en DMF (100 ml). La solución se añadió a la resina y se agitó durante la noche. La resina se drenó, se lavó con DMF (10X), DCM (4X) y se secó para obtener la resina **M4B**.

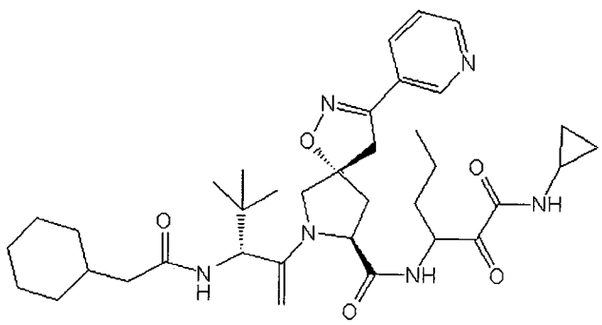
[0429] A la resina **M4B** (20 g, 8 mmol) se añadió 20% de piperidina en DMF (100 ml), se agitó durante 1 h y luego se lavó con DMF (10X), DCM (4X). A la resina se añadió una

mezcla de Fmoc-ter-butilglicina (5,6 g, 16 mmol), HBTU (6,1 g, 16 mmol), HOBt (2,2 g, 16 mmol) e iPr2NEt (2,9 ml, 16 mmol) en DMF (100 ml). La suspensión se agitó durante la noche, se drenó, se lavó con DMF (10X), DCM (4X) y se secó para obtener la resina **M4C**.

[0430] A la resina **M4C** (20 g, 8 mmol) se añadió 20% de piperidina en DMF (100 ml), se agitó durante 1 h y luego se lavó con DMF (10X), DCM (4X). A la resina se añadió una mezcla de ácido ciclohexilacético (1,42 g, 10 mmol), HBTU (3,8 g, 10 mmol), HOBt (1,35 g, 10 mmol) e iPr2NEt (1,8 ml, 10 mmol) en DMF (100 ml). La suspensión se agitó durante la noche, se drenó, se lavó con DMF (10X), DCM (4X) y se secó para obtener la resina **M4D**.



M4E M4F



Compuesto N.º 303

[0431] Una solución de *3*-piridinaldoxima (**M4E**) (122 mg, 1 mmol) en DMF (3 ml) se añadió a NCS (134 mg, 1 mmol). La mezcla se calentó hasta 50-60°C durante 30 min. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la solución de 3-piridincloroxima (**M4F**) se añadió Una resina **M4D** (300 mg, 0,12 mmol). A la mezcla se añadió TEA (0,14 ml, 1 mmol) La mezcla de reacción se calentó hasta 50-60°C durante 4 h. La mezcla de reacción se drenó y se lavó con DMF (6X) y DCM (6X). La resina se trató con 95% de TFA durante 5 h. La mezcla se drenó y se lavó con DCM. El filtrado se concentró al vacío, se purificó de la columna de 50-100% de EtOAc/Hex. Esto dio como resultado 7 mg de un sólido incoloro como compuesto N.° **303**. HPLC 5,7-6,4 min; MS 651,5 y LC-MS 3,9 min.

[0432] Los compuestos adicionales que figuran más abajo en la Tabla 5 también se pueden producir de acuerdo con el método 4.

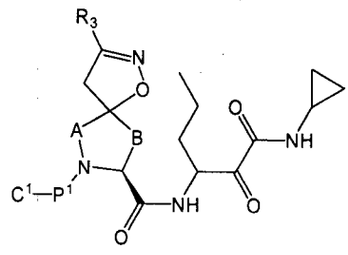


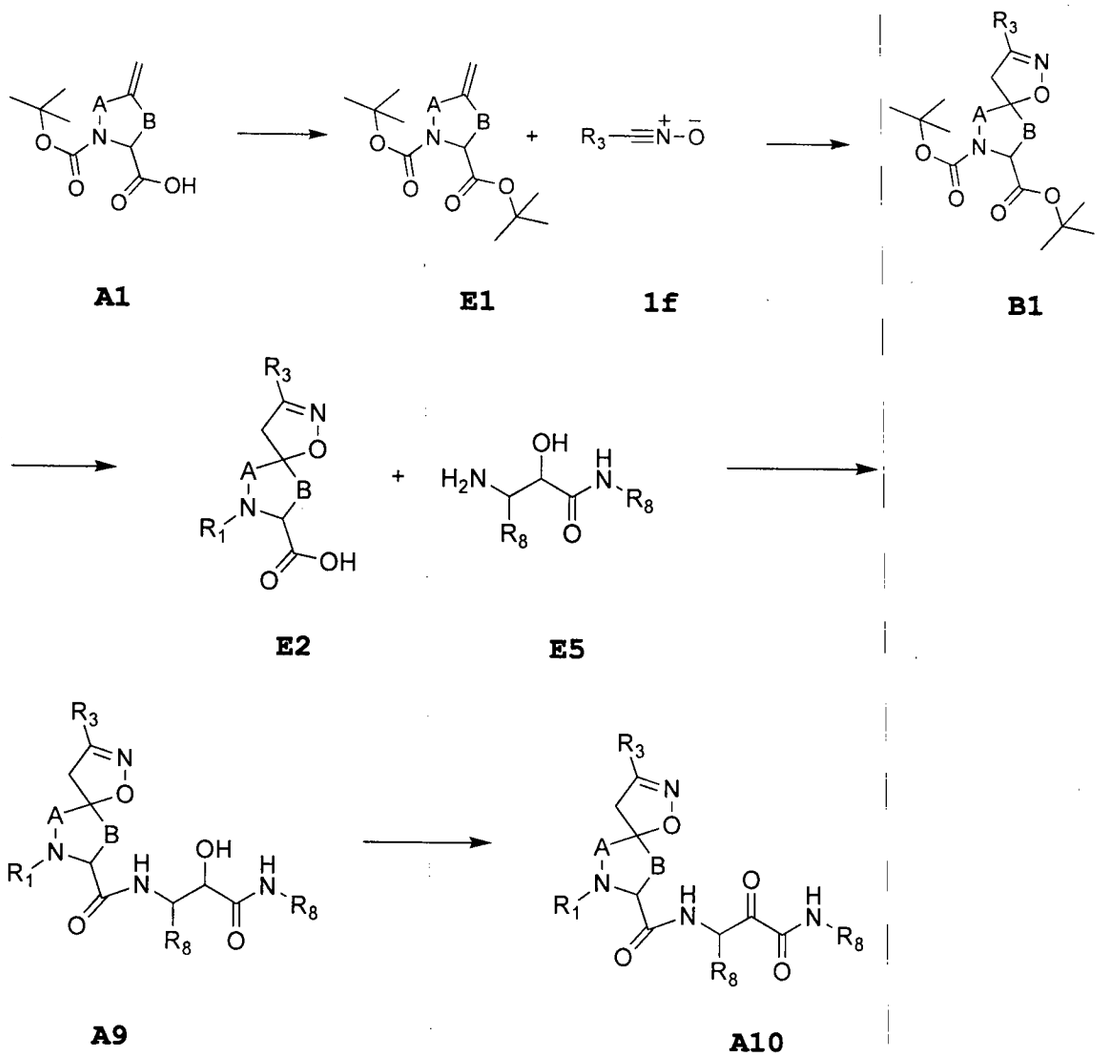
Tabla 5: Compuestos adicionales de la fórmula I producidos por medio del método 4.

Compuesto N.°	Material de partida para P^1	Material de partida para C^1	Material de partida para R_3
41	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	5-Bromopiridin-3-carbaldehído
179	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	5-Bromo-2-furaldehído
230	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	2-metilbenzofuran-3-carbaldehído
303	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	3-Piridin-carboxaldehído
495	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-carbaldehído
552	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	2,3-Dihidrobenzo[b]furan-5-carboxaldehído

[0433] Algunos otros compuestos de la invención podrían ser

preparados como es ilustrado en los Métodos 5A y 5B.

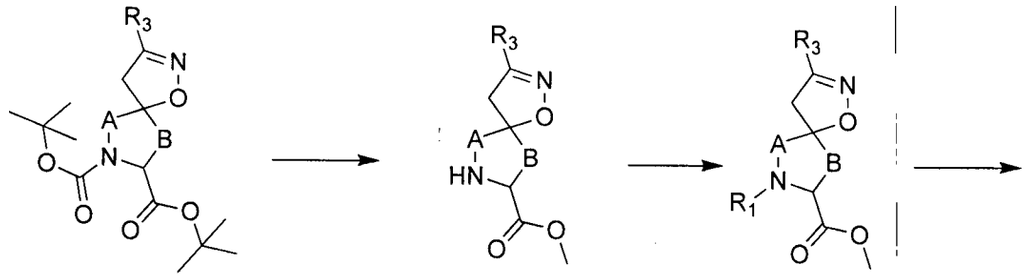
MÉTODO 5A:



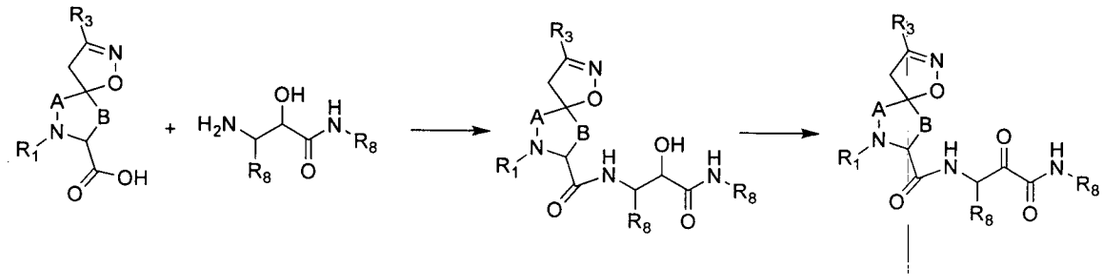
[0434] Respecto del método 5a, el compuesto ácido de exometileno A1 se protege para proveer el dicarboxilato de di-*t*-butilo E1. La reacción de E1 con un isonitrilo de la fórmula 1f provee el intermediario B1 el cual es

transformado en el derivado amino ácido **E2**. La reacción de E2 con un aminoalcohol E5 provee **A9**. El compuesto A9 es convertido en A10 como se describió en el método 1.

MÉTODO 5B:



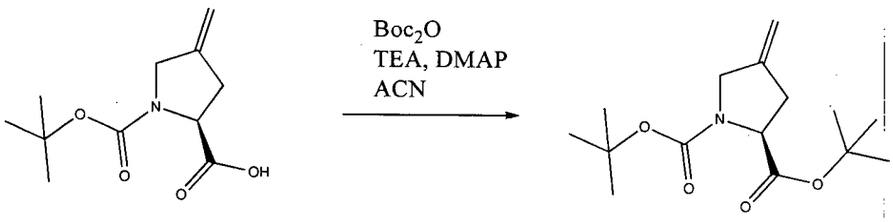
B1 **E6** **E7**



E2 **E5** **A9** **A10**

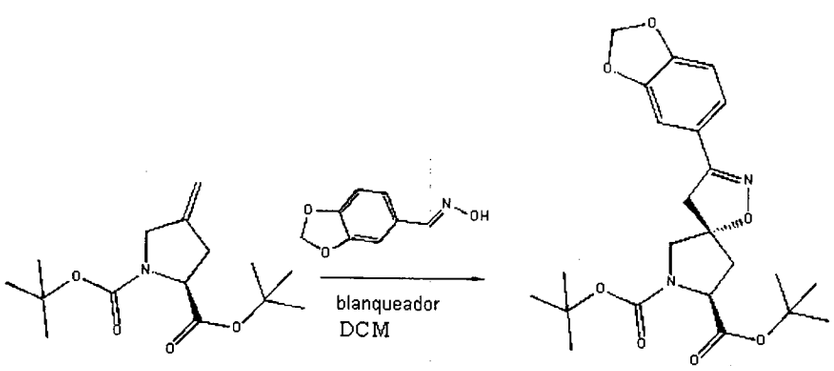
[0435] Respecto del método 5b, el intermediario B1 es transformado en el éster de amino ácido **E6**. La reacción de **E6** con un ácido carboxílico R1 en presencia de un reactivo de acoplamiento provee E7, en donde R_1 es $R_1C(O)$-. E7 se desprotege para proporcionar **E2** que se convierte en **A10** como se describió en el método 1.

Ejemplo N.° 10: Compuesto N.° 422



10A M2B

[0436] El compuesto **10A** (5,0 g, 1,0 eq) se agitó en 100 ml de acetonitrilo. Se añadieron dicarbonato de di-ter-butilo (9,6 g, 2.eq), dimetilaminopiridina (537 mg, 0,2 eq) y trietilamina (6,13 ml, 2,0 eq) y se agitó durante la noche. Se concentró, se añadió acetato de etilo, se lavó con HCl 1,0 N, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de 10-30% de acetato de etilo/hexanos) para obtener el compuesto **M2B** (M+H=284,0) ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 5,0(m, 2H), 4,3-4,5(m, 1H), 4,0-4,1(m, 2H), 2,9-3,0(m, 1H), 2,5-2,6 (d, 1H), 1,5(s, 3/9 de 18H), 1,4(s, 6/9 de 18H).

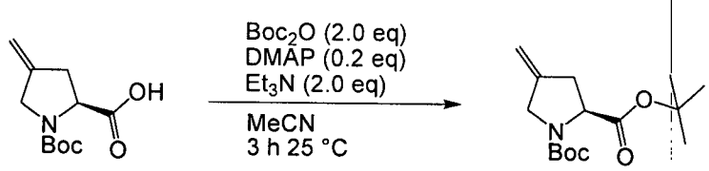


10B **10C**

[0437] El compuesto **10B** (10,0 g, 1,0 eq) se agitó en 175 ml de DCM con piperonaloxima (11,5 g, 2,0 eq). La solución se enfrió en un baño de hielo y se añadió blanqueador (175 ml) lentamente. Se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se separó y se extrajo la capa acuosa dos veces con DCM. Las sustancias orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Los diastereómeros se purificaron y separaron por cromatografía en gel de sílice (gradiente de 5-30% de acetato de etilo/hexanos) para obtener 4,1 gramos de compuesto **10C** (M+H=446,9) H RMN (CDCl3) 7,25 (m, 1H), 7,0 (d, 1H), 6,8 (d,1H), 6,0 (s, 2H), 4,6-4,4 (m, 1H), 4,0-3,8 (m, 1H), 3,7-3,6(m, 1H) 3,4-3,3(m, 1H), 3,3-3,2(m, 1H), 2,8-2,7(m, 1H), 2,3-2,2(m, 1H), 1,5(s, 9H), 1,4(s, 9H).

[0438] Alternativamente, el compuesto 10B fue preparado por medio de los siguientes procedimientos:

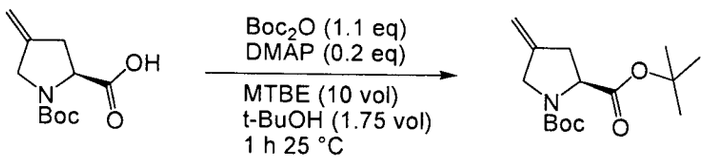
Preparación: (S)-di-ter-butil 4-metilenepirrolidina-1,2-dicarboxilato.



Procedimiento 1

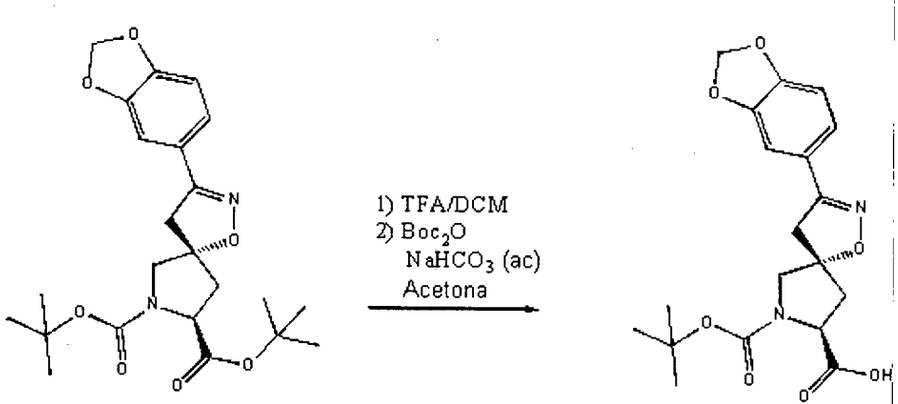
[0439] Trietilamina (2 eq.) fue agregada a una solución de ácido (S)-1-(*ter*-butoxicarbonil)-4-metilenpirrolidin-2-carboxílico (1,0 eq.), di-*ter*-butildicarbonato (2,0 eq.), y DMAP (0,2 eq.) en acetonitrilo (10 vol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue agitada por 16 h, luego diluida con acetato de isopropilo (25 vol). Un lavado con agua (20 vol., dos veces) fue seguido por una filtración sobre Na_2SO_4 y remoción de solvente. El producto crudo fue purificado por filtración a través de una membrana de gel de sílice (37 vol sílice, primero lavado con heptano (80 vol), segundo enjuagado con acetato de etilo 10% en heptano (30 vol)). La remoción del solvente del segundo enjuague brindó el compuesto **10B**.

Procedimiento 2



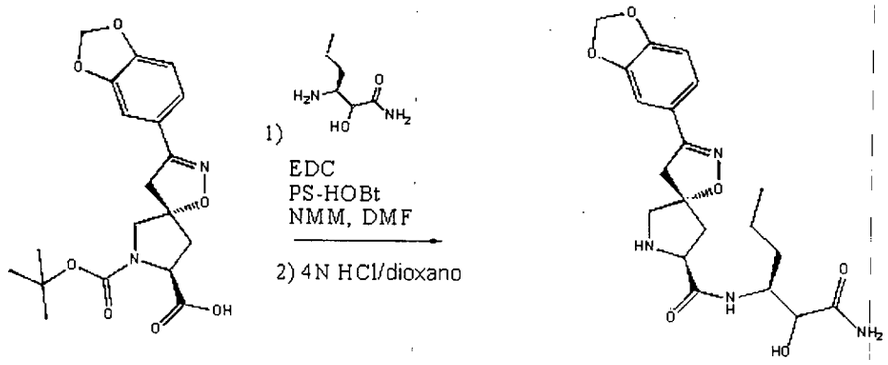
[0440] A una solución de di-ter-butil dicarbonato (1,1 eq.) en MTBE (2 vol.) fue agregada una mezcla de (S)-1-(*ter*-butoxicarbonil)-4-metilenpirrolidin-2-carboxílico (1,0 eq.) y DMAP (0,2 eq.) en MTBE (8 vol) y t-butanol (1,75 vol.). La mezcla fue agitada por 1 hora, en cuyo momento cesó la evolución gaseosa. La mezcla fue lavada con HCl 1 N (3 vol.), luego con $NaHCO_3$ acuoso saturado (3 vol.) y luego

solución salina (3 vol.). El solvente es luego removido para obtener el compuesto **10B**.



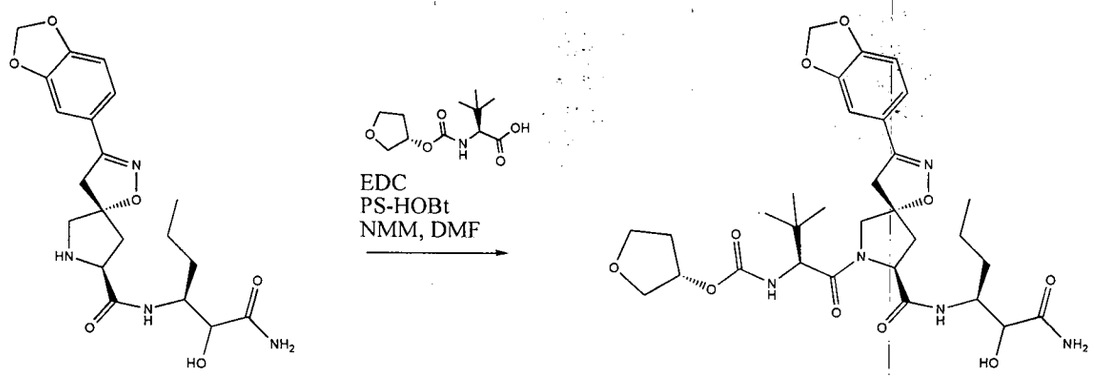
10C **10D**

[0441] El compuesto **10C** (4,0 g, 1,0 eq) se agitó en 1/1 TFA/DCM durante 3 horas. Se concentró y se añadieron 100 ml de acetona, 100 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio y dicarbonato de di-ter-butilo y se agitó durante la noche. Se acidificó con solución de HCl 1,0 N y se extrajo con acetato de etilo (3X). Se lavaron las sustancias orgánicas son solución de salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para obtener 4,0 gramos del compuesto **10D** (M+H=391,1).



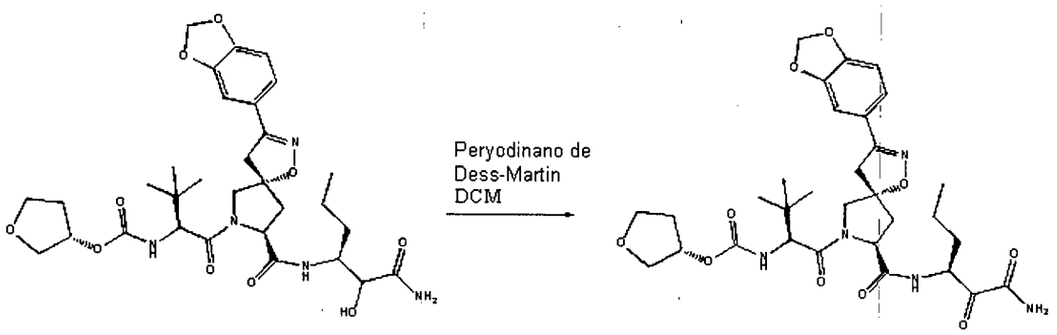
10D **10E**

[0442] El compuesto **10D** (50 mg, 1,0 eq) se agitó en 0,5 ml de DMF con EDC (37 mg, 1,5 eq), PS-HOBt (137 mg, 1,5 eq) y NMM (56 ul, 4,0 eq) y a la solución se agregó ~0,5 ml de DCM para ayudar a hinchar la resina. A la mezcla se añadió 3-amino-2-hidroxihexanamida (30 mg, 1,3 eq) y se agitó durante la noche, se filtró se diluyó con acetato de etilo, se lavó con HCl 1,0 N, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de 100% de DCM-5% de MeOH/DCM) para obtener 21 mg de producto acoplado el cual fue luego agitado en HCl 4 N/dioxano durante 2 horas y se concentró para obtener el compuesto **10E** en forma de una sal de HCl (M+H=419,0).



10E **10F**

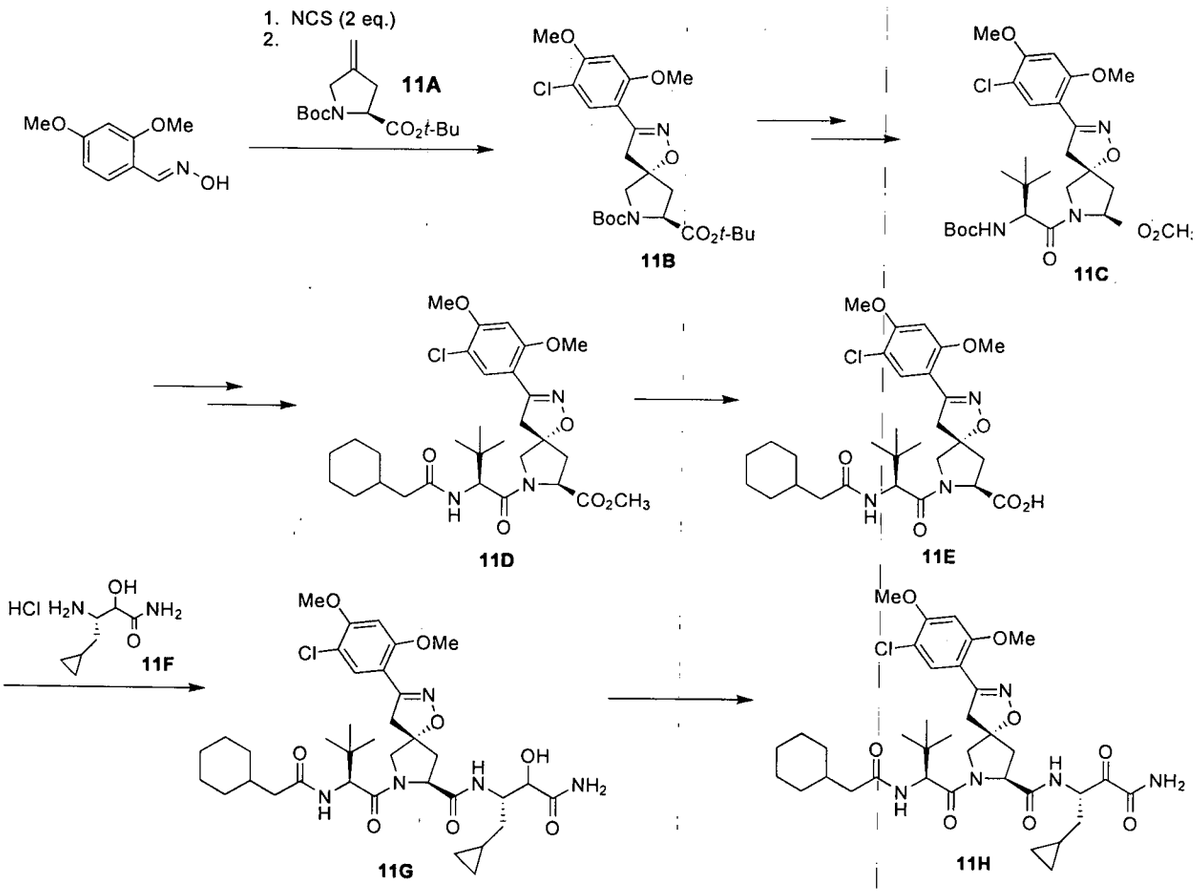
[0443] El compuesto **10E** (21 mg, 1,0 eq) se agitó en DMF con NMM (13 ul, 1,4 eq). Se añadió esto a una solución de ácido (*S*)-3,3-dimetil-2-(((*S*)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonilamino)butanoico (14 mg, 1,4 eq), EDC (11 mg, 1,4 eq) y PS-HOBt (40 mg, 1,4 eq) en DMF, con suficiente DCM para hinchar la resina. Se agitó durante la noche, se filtró, se lavó con HCl 1,0 N, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para brindar el compuesto **10F** el cual se usó sin mayor purificación. (M+H=646,4)



10F **Compuesto Nro. 422**

[0444] El compuesto **10F** se agitó en DCM y a la solución se añadió peryodinano de Dess-Martin (~3,0 eq). Se agitó durante 1 hora y se añadió $Na_2S_2O_3$ 1 N y se agitó. Se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de 10-90% de acetato de etilo/hexanos) para obtener 9 mg del compuesto **422** (M+H=644,3) H RMN ($CDCl_3$) 7,3 (m, 1H), 7,15(m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,8 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,0 (s, 2H), 5,5-5,4 (m, 2H), 5,4-5,3 (m, 2H), 4,8-4,7 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 4,0-3,8 (m, 3H), 3,7 (m, 1H), 3,4-3,2 (m, 2H), 2,6 (m, 1H,), 2,5 (m, 1H), 2,2-2,1 (m, 1H), 2,1-2,0 (m, 1H), 1,9 (m, 1H)1,6 (m, 1H), 1,5-1,4 (m, 2H), 1,0 -0,9 (m, 13H).

Ejemplo N.° 11: Compuesto N.° 562.



[0445] A 2,4-dimetoxibenzaldoxima (4,5 g, 24,8 mmol) en DMF (135 ml) se añadió gota a gota durante 2 h a temperatura ambiente una solución de *N*-clorosuccinimida (6,6 g, 49,7 mmol) en DMF (135 ml). La reacción se agitó durante 14 h y se añadió **M2B** (5,2 g, 18,4 mmol) seguido de la adición gota a gota durante 1 h de una solución de trietilamina en DMF (2,6 ml, 18,4 mmol, en 15 ml). Tras agitar durante 3 h, la mezcla de reacción se lavó con H_2O y se secó sobre $MgSO_4$. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de

sílice para obtener 5,8 g del compuesto **M2B** en forma de un sólido de color tostado. ES (+) MS: m/e 497 $(M + H)^+$.

[0446] Al compuesto **11B** (5,5 g, 11,1 mmol) en CH_2Cl_2 (30 ml) se añadió ácido trifluoroacético (30 ml). La mezcla de reacción se agitó 90 min a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para proveer un sólido de color tostado, que se disolvió en MeOH (60 ml) y se calentó a reflujo. Se añadió ácido sulfúrico concentrado (~ 5 ml) gota a gota y la reacción se calentó a reflujo durante 3 h, tras lo cual el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en CH_2Cl_2 (75 ml) y se trató con cuidado con una solución saturada de $NaHCO_3$ hasta pH ~ 9. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para proveer el aminoéster deseado. A *N*-Boc-*ter*-butilglicina (3,1 g, 13,6 mmol) en CH_2Cl_2 (60 ml) se añadió EDC (2,6 g, 13,6 mmol), HOBt (1,8 g, 13,6 mmol) y trietilamina (5,5 ml, 39,5 mmol). Tras agitar durante 5 min, se añadió el aminoéster anterior y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se lavó con H_2O, HCl 1 N y solución saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío para proveer 5,6 g del compuesto **11C** (en 3 etapas) en forma de un sólido de color

marrón que se usó sin ulterior purificación. ES (+) MS: m/e 568 $(M + H)^+$.

[0447] Al compuesto **11C** (600 mg, 1,1 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) se añadió ácido trifluoroacético (3 ml). La reacción se agitó durante 1 h y se concentró a presión reducida para dar el producto de amina deseado en forma de la sal de TFA. Al ácido ciclohexilacético (181 mg, 1,3 mmol) en CH_2Cl_2 (6 ml) se añadió EDC (243 mg, 1,3 mmol), HOBt (171 mg, 1,3 mmol) y trietilamina (516 µl, 3,7 mmol). Tras agitar durante 5 min, se añadió la anterior amina y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se lavó con H_2O, HCl 1 N y solución saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice para proveer 460 mg del compuesto **11D** (en 2 etapas) en forma de un sólido blanquecino. ES (+) MS: m/e 592 $(M + H)^+$.

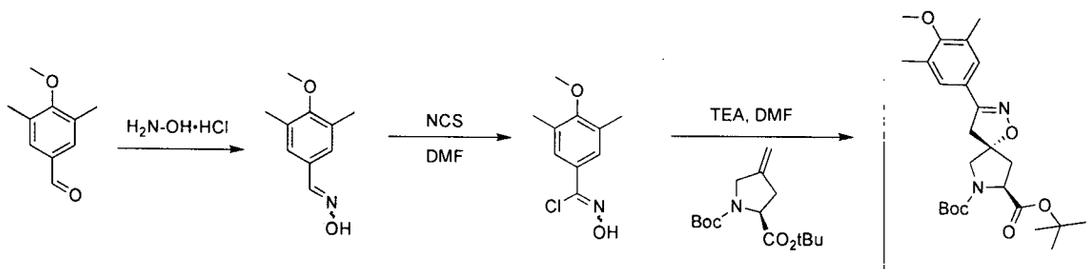
[0448] Al compuesto **11D** (460 mg, 0,8 mmol) en una solución de THF / H_2O (5 ml, 3:1 v/v) se añadió LiOH monohidratado (82 mg, 1,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente 14 h, se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con

EtOAc. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida para proveer 405 mg del compuesto **11E**, que se usó sin ulterior purificación. ES (+) MS: m/e 578 $(M + H)^+$.

[0449] Al compuesto **11E** (80 mg, 0,14 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) se añadió EDC (38 mg, 0,2 mmol), HOBt (27 mg, 0,2 mmol) y trietilamina (68 µl, 0,5 mmol). Tras agitar durante 5 min, se añadió el compuesto **11F** y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se lavó con H_2O, HCl 1 N y solución saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío para proveer 95 mg del compuesto **11G** en forma de un sólido de color marrón que se usó sin ulterior purificación. ES (+) MS: m/e 718 $(M + H)^+$.

[0450] Al compuesto **11G** (95 mg, 0,14 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (71 mg, 0,17 mmol). Tras agitar durante 30 min, la reacción se neutralizó con $Na_2S_2O_3$ 1 N. La capa orgánica se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto **562**; es decir el compuesto **11H** en forma de un sólido blanco. ES (+) MS: m/e 716 $(M + H)^+$.

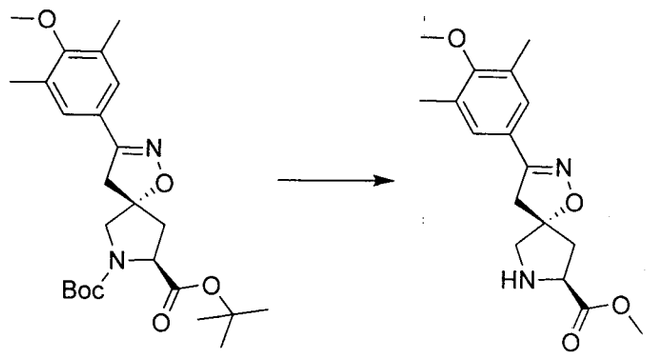
Ejemplo N.° 12: Compuesto N.° 362.



12A

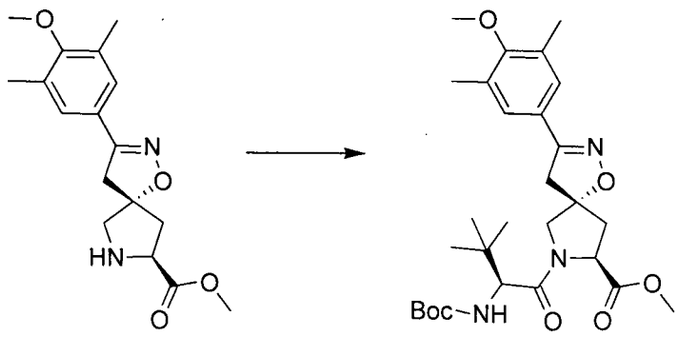
[0451] Se disolvió 4-metoxi-3,5-dimetilbenzaldehído (1,86 g, 11,3 mmol) en etanol (30 ml) y se agitó con clorhidrato de hidroxilamina (solución acuosa 2,4 M, 5,65 ml, 1,2 eq) y Na2CO3 (solución 1,2 M, 5,65 ml, 0,6 eq) a temperatura ambiente durante 2,5 h. La reacción se calentó luego hasta 60 °C y se añadieron clorhidrato de hidroxilamina adicional y Na2CO3. Se agitó durante la noche a 60 °C. Se transfirió a un embudo de separación, se diluyó con EtOAc, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO4), se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía ISCO con eluyente de EtOAc/hexanos para obtener 1,55 g (8,56 mmol) de 4-metoxi-3,5-dimetilbenzaldehído oxima en forma de un sólido blanco. M+1 = 180,0

[0452] A una solución de 4-metoxi-3,5-dimetilbenzaldehído oxima (1,34 g, 7,48 mmol) en DMF (10 ml) se añadió N-clorosuccinimida (1,76 g, 13,2 mmol). Esto se agitó hasta que se hubiera consumido el material de partida como se indicó por HPLC. A esto se añadió una solución de 4-metilenpirrolidin-1,2-dicarboxilato de (*S*)-di-*ter*-butilo (2,1 g, 1,0 eq) en DMF (5 ml). A esto, se añadió trietilamina (1,2 eq) gota a gota y la reacción se agitó durante 2 horas. La reacción se diluyó luego con EtOAc y la fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO4), se filtró y se concentró. El producto se purificó sobre gel de sílice en un ISCO Combiflash usando EtOAc/hexanos como eluyente para obtener 912 mg (1,98 mmol) del compuesto **12A**. M+1 = 461,4, H RMN (500 MHz, CDCl3) 7,30 (s, 2H), 4,40 - 4,32 (m, 1H), 3,98 - 3,79 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,64 - 3,58 (m, 1H), 3,40 - 3,34 (m, 1H), 3,24 - 3,19 (m, 1H), 2,72 (dd, J = 8,7, 12,9 Hz, 1H), 2,29 (s, 6H), 2,11 - 2,07 (m, 1H), 1,54 - 1,45 (m, 18H).



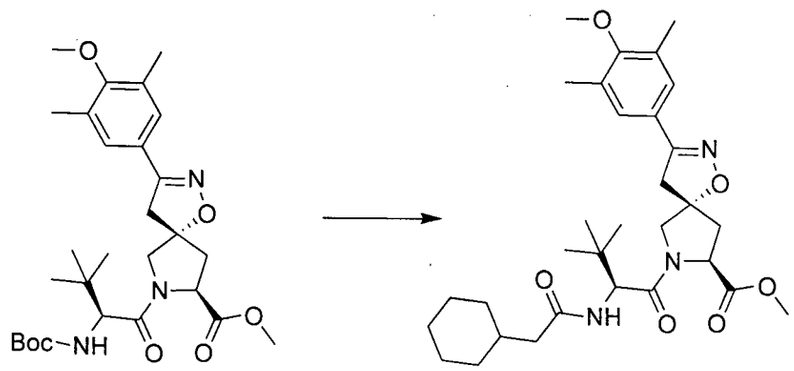
12A **12B**

[0453] El compuesto **12A** (910 mg, 1,98 mmol) se agitó en CH2Cl2/ácido trifluoroacético (1:1, 20 ml) hasta que la HPLC indicó la desprotección completa del material de partida. El aminoácido intermediario se concentró y luego se disolvió en metanol (30 ml) y se calentó a reflujo con H2SO4 concentrado hasta que se hubiera consumido el material de partida como se indicó por HPLC. Se concentró el material al vacío, luego se disolvió en EtOAc y se lavó con NaHCO3, salmuera, se secó (MgSO4) y se concentró para brindar el compuesto **12B**. M+1 = 319,0



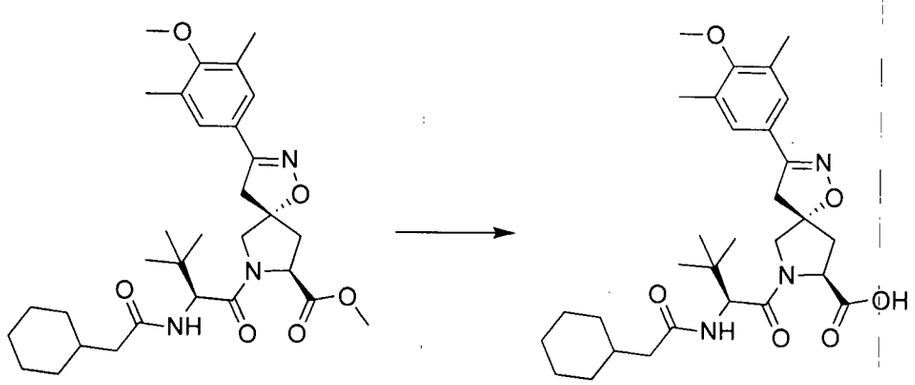
12B **12C**

[0454] El compuesto **12B** (727 mg, 2,28 mmol) se disolvió en DMF (3 ml) con Boc-t-butilglicina (686 mg, 3,0 mmol), EDC•HCl (659 mg, 3,43 mmol), HOBt (460 mg, 3,4 mmol) y DIEA (1,2 ml, 6,89 mmol) y se agitó a TA durante la noche. La reacción se transfirió luego a un embudo de separación y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con HCl 1 N (2 x 20 ml), NaHCO3 sat. ac. (1 x 25 ml), agua (10 ml), salmuera (10 ml), se secó (MgSO4) y se concentró. El producto crudo **12C** se purificó sobre gel de sílice en una ISCO Combiflash con EtOAc/hexanos como eluyente para obtener 231 mg (0,435 mmol) del compuesto **12C** en forma de un aceite incoloro. LCMS (M+1) = 532,45



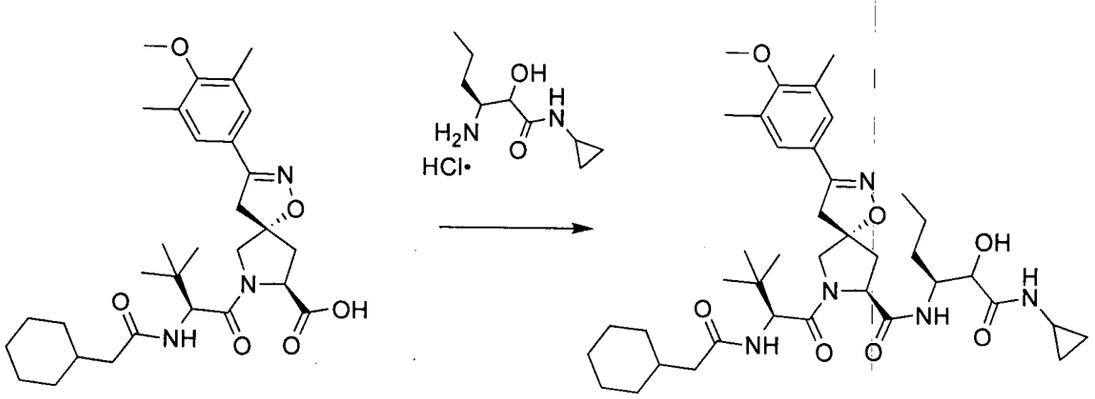
12C **12D**

[0455] El compuesto **12C** (231 mg, 0,435 mmol) se agitó en HCl 4 N en dioxano (15 ml) durante 90 minutos en cuyo momento el análisis por TLC no indicó material de partida presente en la mezcla de reacción. El HCl y dioxano se evaporaron para obtener una espuma blanquecina. Una porción de este intermediario (0,35 mmol), EDC•HCl (96 mg, 0,50 eq), HOBt (72 mg, 0,53 mmol) y ácido ciclohexanacético (78 mg, 0,55 mmol) se agitaron en DMF (3,5 ml). A esto se añadió DIEA (0,18 ml, 1,0 mmol) y la reacción se agitó durante la noche. La reacción se diluyó luego con EtOAc y se transfirió a un embudo de separación donde las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con HCl 1 N, NaHCO3 sat. ac., salmuera, se secó (MgSO4) y se concentró. El producto se purificó sobre gel de sílice en un ISCO Combiflash con EtOAc/hexanos como eluyente para obtener 219 mg (0,394 mmol) del compuesto **12D** en forma de un aceite claro. M+1 = 556,4



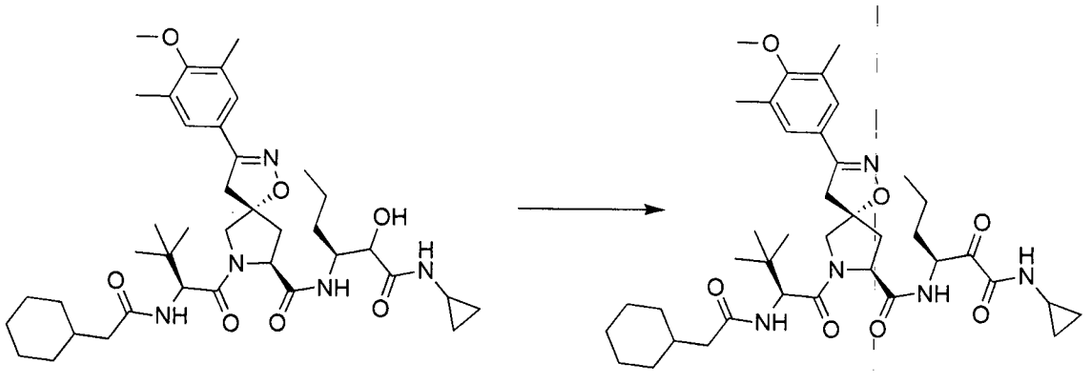
12D **12E**

[0456] El compuesto **12D** (219 mg, 0,394 mmol) en THF/H2O/MeOH (4:1:1, 6 ml) se agitó con LiOH•H2O (1,5 eq) a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se acidificó luego con HCl 1 N y se extrajo con CH2Cl2. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO4) y se concentró para obtener 207 mg (0,382 mmol) del compuesto **12E**. M+1 = 548,4



12E **12F**

[0457] El compuesto **12E** (207 mg, 0,382 mmol) se agitó con HOBt (107 mg, 0,792 mmol), EDC•HCl (144 mg, 0,764 mmol) y clorhidrato de hidroxiamina I (168 mg, 0,75 mmol), en DMF (2,0 ml) a TA y se trató con DIEA (0,400 ml, 2,3 mmol). La reacción se agitó durante la noche, luego se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N, NaHCO3 saturado, las capas acuosas combinadas se reextrajeron con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO4), se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice en un ISCO Combiflash con EtOAc/hexanos como eluyente para obtener 227 mg (0,320 mmol) del compuesto 12F en forma de un sólido blanco. (M+TFA) - 1 = 822,6

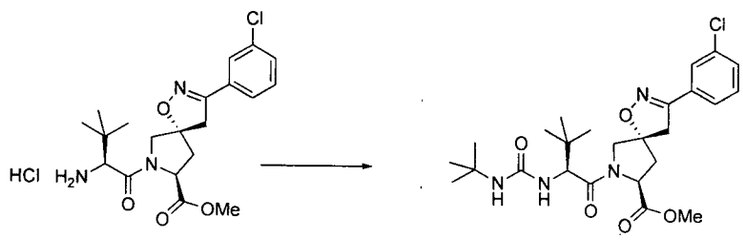


12F **Compuesto Nro. 362**

[0458] Se disolvió el compuesto **12F** (227 mg, 0,320 mmol) a temperatura ambiente en CH2Cl2 (4 ml) y se trató con peryodinano de Dess-Martin (142 mg, 1,0 eq). Al cabo de 15

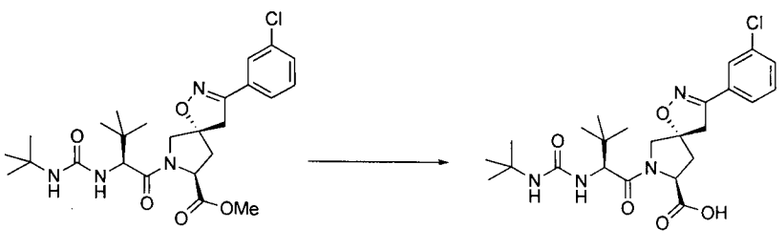
minutos, la TLC mostró que la reacción estaba completa y la reacción se neutralizó por adición de agua y se agitó vigorosamente. Se añadió CH2Cl2 adicional, la capa orgánica se separó y se purificó sobre gel de sílice en un ISCO Combiflash con EtOAc/hexanos como eluyente para obtener 159 mg (0,225 mmol) del compuesto nro. **362**. FIA MS (M+1) = 708,42 H RMN (500 MHz, CDCl3) 7,30 (s, 2H), 7,17 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,15 (d, 1H), 5,39 - 5,33 (m, 1H), 4,72 (t, 1H), 4,66 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,74 - 3,69 (m, 1H), 3,42 (d, 1H), 3,30 (d, 1H), 2,81 - 2,75 (m, 1H), 2,58 - 2,46 (m, 2H), 2,29 (s, 6H), 2,16 - 2,10 (m, 1H), 2,08 - 2,00 (m, 1H), 1,97 - 1,88 (m, 1H), 1,85 - 1,57 (m, 8 H), 1,51 - 1,35 (m, 2H), 1,33 - 1,22 (m, 2H), 1,20 - 1,07 (m, 1H), 1,02 - 0,96 (m, 10H), 0,92 (t, 3H), 0,88 - 0,80 (m, 2H), 0,66 - 0,56 (m, 2H).

Ejemplo N.° 13: Compuesto N.° 247



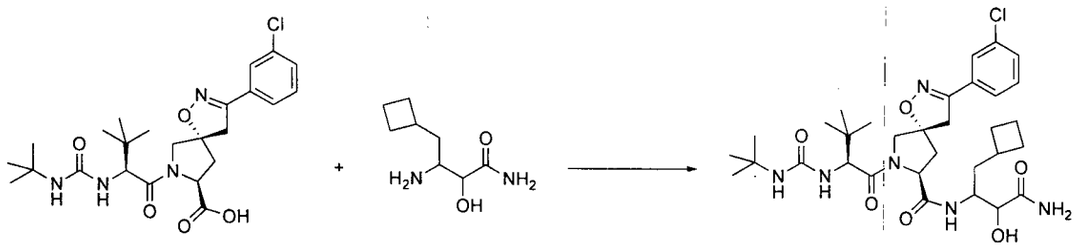
13A **13B**

[0459] A una solución del compuesto **13A** (222 mg, 0,5 mmol) se añadió TEA (0,14 ml) y t-butilisonitrilo (0,6 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con agua (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto **13B** en forma de un sólido blanco (190 mg): HPLC 8,48 min; LC-MS m/z 507,2 ES^+.



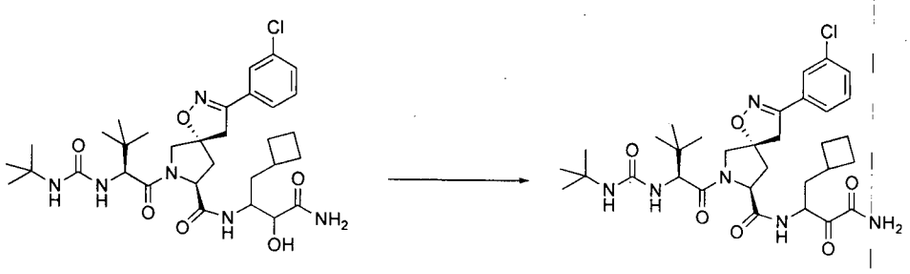
13B **13C**

[0460] El compuesto **13B** se disolvió en THF y la solución se trató con LiOH acuoso 1 N y agua. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y se concentró al vacío. El residuo se diluyó luego con agua, se lavó con Et_2O y se acidificó con HCl acuoso 1 N. La mezcla resultante se extrajo dos veces con CH_2Cl_2 y las sustancias combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto **13C** crudo que se usó sin ulterior purificación para la siguiente etapa. LC-MS m/z 493,22 ES^+, 491,21 ES^-.



13C **D** **13D**

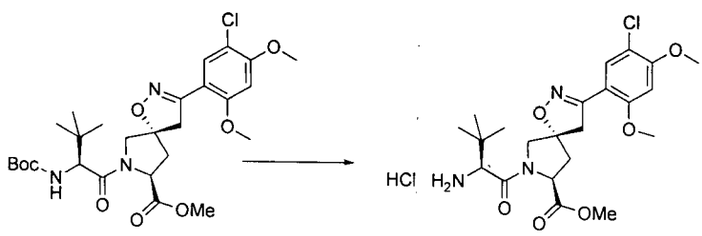
[0461] Una solución del compuesto **13C** (20,6 mg) en CH_2Cl_2 (800 µl) se trató con clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (10 mg) e hidroxibenzotriazol (7 mg) durante 1 h. Se añadieron diisopropilamina (16 µl) y el compuesto D (10,5 mg) en una porción y la solución de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante otras 16 h. La mezcla se lavó luego con HCl acuoso 1 N, solución 1:1 de K_2CO_3 acuoso 1 N: $NaHCO_3$ acuoso 1 N y salmuera sucesivamente. Las sustancias orgánicas se secaron ($MgSO_4$), se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (0% a 4% de MeOH en CH_2Cl_2) para obtener el compuesto **13D** (11,6 mg). LC-MS m/z 647,25 ES^+.



13D **Compuesto Nro. 247**

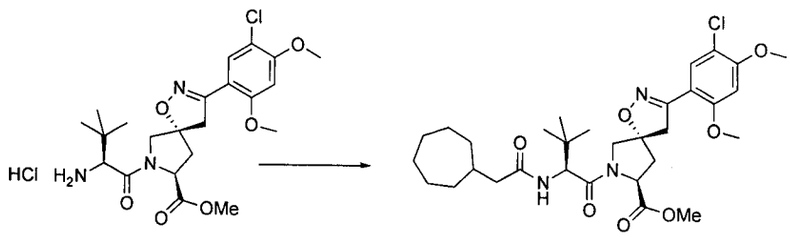
[0462] Una solución del compuesto **13D** (11,6 mg) en CH_2Cl_2 (1 ml) se cargó con peryodinano de Dess-Martin (8,4 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla blanca resultante se lavó luego con $Na_2S_2O_3$ acuoso 1 N, la fase se separó y las sustancias orgánicas luego se secaron ($MgSO_4$), se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (30% a 65% de EtOAc en hexanos) para obtener 6,7 mg del compuesto N.° 247 en forma de un sólido blanco: ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) 7,61 (s), 7,52 (d, J = 6,1 Hz), 7,39 (d, J = 7,8 Hz), 7,34 (t, J = 7,8 Hz), 6,87 (s), 6,77 (s), 5,89 (s), 5,67 (s), 5,23 - 5,19 (m), 4,83 - 4,79 (m), 4,47 (s), 4,38 (d, J = 11,0 Hz), 3,72 (dd, J = 3,1, 11,2 Hz), 3,45 (m), 3,30 (d), 2,64 (m), 2,56 (m), 2,44 - 2,36 (m), 2,08 - 1,98 (m), 1,86 - 1,68 (m), 1,64 - 1,58 (m), 1,33 - 1,22 (m), 1,05 - 1,00 (m, H), 0,95 - 0,92 (m, H) ppm; LC-MS m/z 647,25 ES^+.

Ejemplo N.° 14: Compuesto N.° 57 (Y1)



14A **14B**

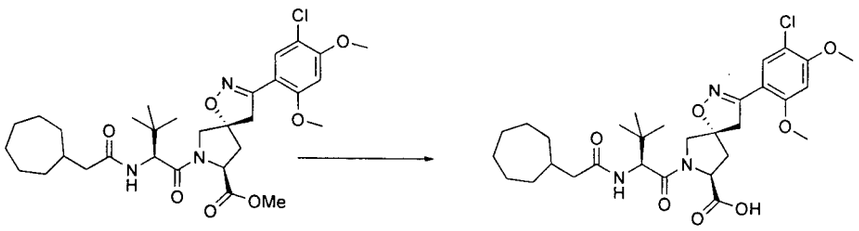
[0463] Una solución del compuesto **14A** (512 mg) en dioxano se trató con HCl 4 N en dioxano. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en una pequeña cantidad de CH_2Cl_2 y se cristalizó en Et_2O/hexanos para dar el compuesto 14B en forma de un sólido blanco (362 mg). LC-MS m/z 468,24 ES^+.



Y3 **Y4**

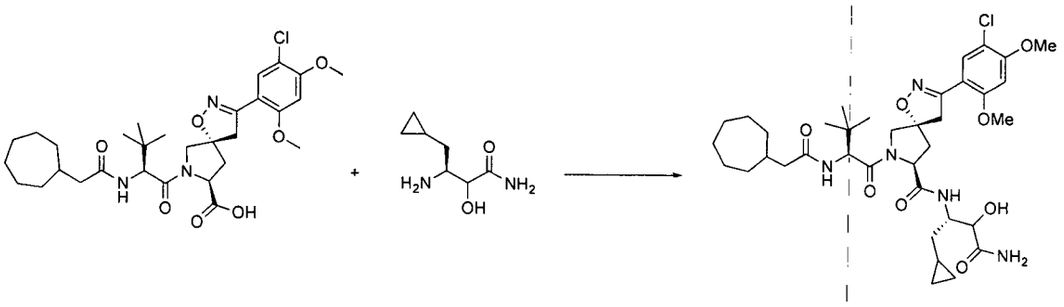
[0464] Una solución de ácido cicloheptanacético (83 mg, Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin, Estados Unidos) en CH_2Cl_2 (4 ml) se trató con clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (103 mg) e hidroxibenzotriazol (72 mg) durante 1 h. Se añadieron luego diisopropilamina (160 µl) y el intermediario **14B** (179 mg) en una porción y la solución de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante otras 2 h. La mezcla se lavó luego con HCl acuoso 1 N, solución 1:1 de K_2CO_3 acuoso 1 N: $NaHCO_3$ acuoso 1 N y salmuera, sucesivamente. Las sustancias orgánicas luego se secaron ($MgSO_4$), se concentró al vacío y

se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (15% al 60% EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto **14C** (188 mg). LC-MS m/z 606,25 ES^+.



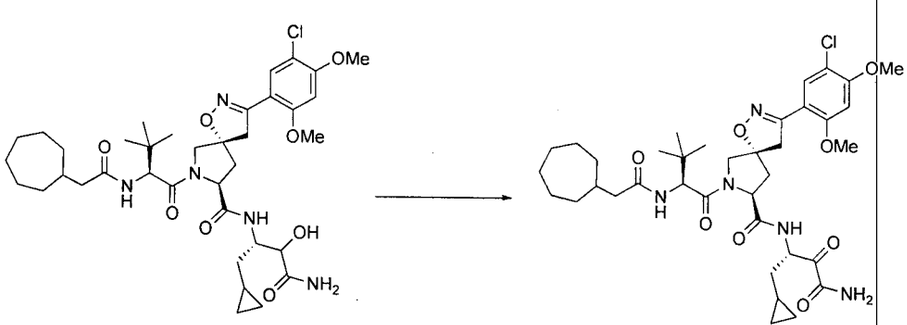
14C **14D**

[0465] El compuesto **14C** (186 mg) se disolvió en THF (3 ml) y la solución se trató con LiOH acuoso 1 N (620 µl) y agua (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 45 min. a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se diluyó luego con agua, se lavó con Et_2O y se acidificó con HCl acuoso 1 N. La mezcla resultante se extrajo dos veces con EtOAc y las sustancias combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto 14D crudo que se usó sin ulterior purificación para la siguiente etapa. LC-MS m/z 592,25 ES^+, 590,35 ES^-.



14D **14F**

[0466] Una solución del compuesto **14D** (89 mg) en CH_2Cl_2 (1 ml) / DMF (1 ml) se trató con clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (44 mg) e hidroxibenzotriazol (31 mg) durante 1 h. Se añadieron luego diisopropilamina (70 µl) y el compuesto H (35 mg) en una porción y la solución de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante otras 16 h. La mezcla se lavó luego con HCl acuoso 1 N, solución 1:1 de K_2CO_3 acuoso 1 N: $NaHCO_3$ acuoso 1 N y salmuera, sucesivamente. Las sustancias orgánicas luego se secaron ($MgSO_4$), se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (0% al 5% MeOH en CH_2Cl_2) para obtener 96 mg del compuesto **14F**. LC-MS m/z 732,21 ES^+.



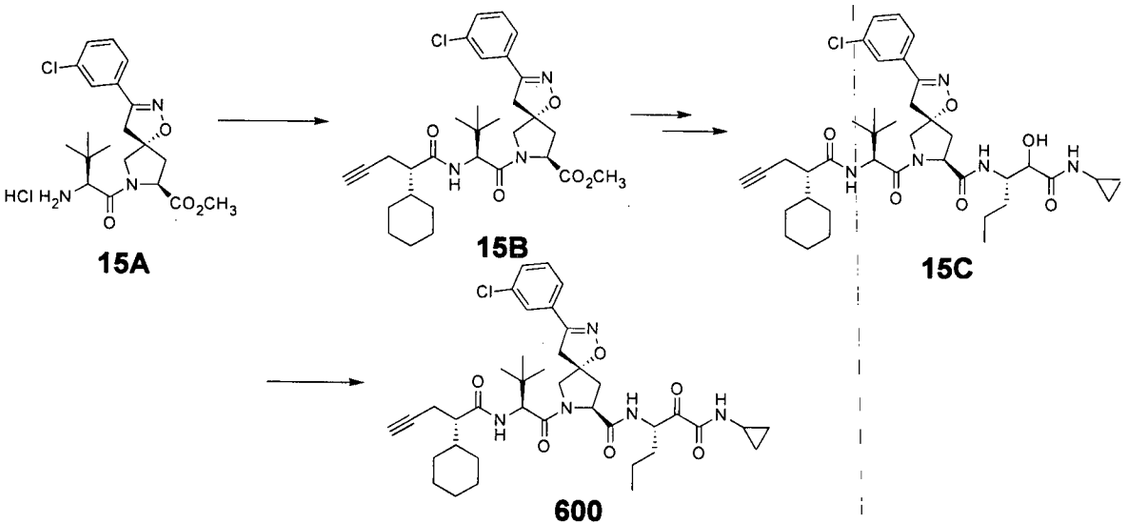
14F **Compuesto Nro. 57**

[0467] Una solución del compuesto **14F** (96 mg) en CH_2Cl_2 (1,5 ml) se cargó con peryodinano de Dess-Martin (83 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla blanca resultante se lavó luego con $Na_2S_2O_3$

acuoso 1 N, la fase se separaron y las sustancias orgánicas luego se secaron ($MgSO_4$), se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (10% al 95% EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto Nro. **57** (44 mg) en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) 7,76 (s), 6,75 (br s), 6,48 (s), 6,07 (d), 5,40 (m), 4,67 (m), 4,22 (d), 3,95 (s), 3,87 (s), 3,75 (d), 3,43 (m), 2,51 (m), 2,10 (m), 1,30-1,87 (m), 1,12-1,28 (m), 0,97 (m), 0,79 (m), 0,15 (m), 0,03 (m) ppm; LC-MS m/z 730,35 ES^+, 728,35 ES^-

.

Ejemplo 15: Compuesto Nro. 600



15A **15B** **15C**

600

[0468] El compuesto **600** tiene la misma estructura que el compuesto 266 en la Tabla 1.

[0469] A una solución de ácido *(R)*-2-ciclohexilbut-3-inoico (430 mg, 2,4 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) fue agregado EDC (458 mg, 2,4 mmol), HOBt (324 mg, 2,4 mmol) y trietilamina (836 µL, 6,0 mmol). Luego de agitar por 5 minutos, el compuesto **15A** (800 mg, 2,0 mmol) fue agregado y la reacción fue agitada por 16 horas. La mezcla fue lavada con H_2O, 1 N HCl, y solución saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica fue secada sobre $MgSO_4$ y concentrada bajo presión reducida para proveer 1,23 g de compuesto crudo **15B**, el cual fue purificado por cromatografía de gel de sílice. ES (+) MS: m/e 570 $(M + H)^+$.

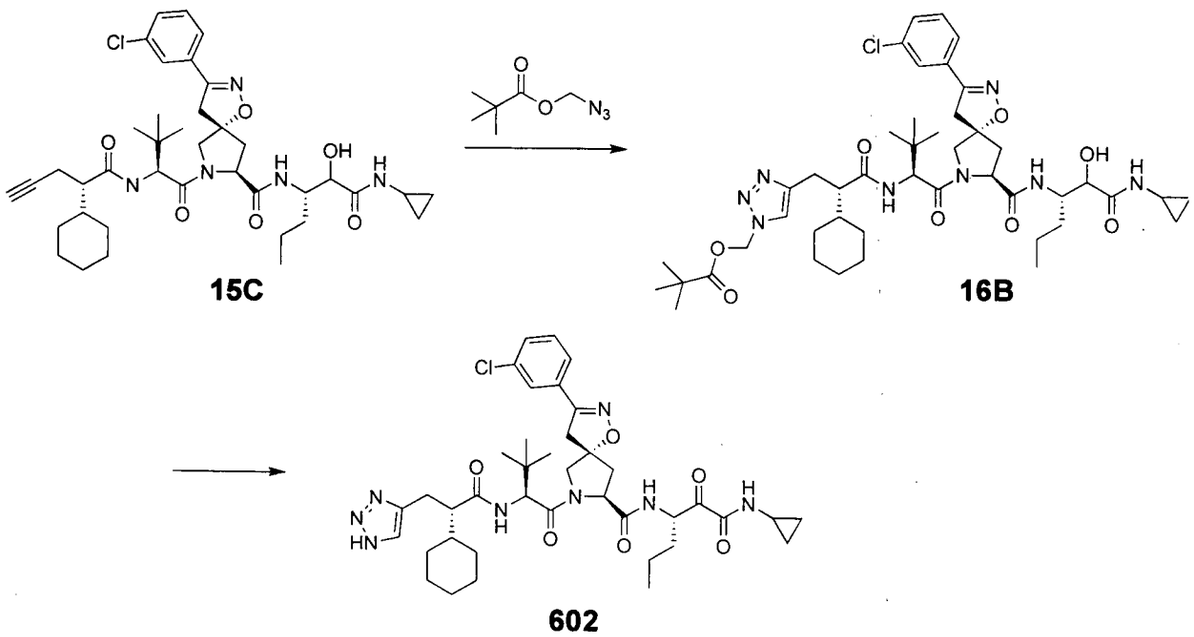
[0470] A una solución del compuesto **15B** (220 mg, 0,4 mmol) en THF / H_2O (2 mL, 3:1 v/v) fue agregada LiOH monohidrato (115

mg, 3 mmol). La mezcla fue agitada por 2 horas, acidificada utilizando HCl 1 N (6 mL) y extraída con EtOAc (3X, 10 mL). Las porciones orgánicas fueron secadas sobre $MgSO_4$ y concentradas para obtener un aceite incoloro el cual fue utilizado sin mayor purificación. El aceite fue disuelto en CH_2Cl_2 (2 mL), luego fueron agregados EDC (90 mg, 0,5 mmol), HOBt (63 mg, 0,5 mmol) y trietilamina (163 µL, 1,2 mmol). Luego de la agitación por 5 minutos, fue agregada (3*S*)-3-amino-*N*-ciclopropil-2-hidroxihexanamida (87 mg, 0,5 mmol). La reacción fue agitada 12 horas, lavada con H_2O, 1 N HCl, y solución saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica fue secada sobre $MgSO_4$ y concentrada bajo presión reducida para proveer 215 mg del compuesto **15C** como un aceite incoloro, el cual fue utilizado sin mayor purificación. ES (+) MS: m/e 724 $(M + H)^+$.

[0471] A una solución de compuesto **15C** (53 mg, 0,07 mmol) en CH_2Cl_2 (0,5 mL) fue agregado peryodinano de Dess-Martin (41 mg, 0,1 mmol). La mezcla fue agitada por 30 minutos, equilibrada con 1 $Na_2S_2O_3$, y separada. La capa orgánica fue purificado por cromatografía de gel de sílice para proveer 20 mg del compuesto No. **600**. ^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7,53 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,31-7,25 (m, 2H), 6,83 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,24-6,21 (m, 1H), 5,30-5,26

(m, 1H), 4,70-4,58 (m, 2H), 4,23-4,21 (m, 1H), 3,64 (dd, 1H), 3,36-3,20 (m, 2H), 2,70-2,68 (m, 1H), 2,57-2,35 (m), 2,04-1,82 (m), 1,72-1,30 (m, 10H), 1,18-0,75 (m), 0,55-0,40 (m).

Ejemplo 16: Compuesto Nro. 602



[0472] El compuesto **602** tiene la misma estructura que el compuesto 212 en la Tabla 1.

[0473] A una solución del compuesto **15C** preparada más arriba (20 mg, 0,03 mmol) y azidometil pivalato (4 mg, 0,03 mmol, preparado de acuerdo con Syn. Lett., 2005, 18, pp. 2847-2850) en *ter*-butanol / H_2O (120 µL, 1:1 v/v) fue agregada

una solución acuosa de ascorbato de sodio (10 µL, 0,01 mmol, 1,0 M) seguido por una solución acuosa de sulfato de cobre (II) pentahidrato (5 µL, 0,001 mmol, 0,3 M). La mezcla de reacción fue agitada 12 horas a temperatura ambiente, diluida con H_2O, y extraída con EtOAc. Las partes orgánicas fueron lavadas con hidróxido de amonio al 5% seguido por solución salina, y fueron secados sobre $MgSO_4$ y concentrados bajo presión reducida para proveer 25 mg de compuesto crudo **16B**, el cual fue utilizado sin mayor purificación. ES (+) MS: m/e 881 $(M + H)^+$.

[0474] A una solución de compuesto **16B** en MeOH (120 µL) fue agregado NaOH acuoso (120 µL, 1 M). La reacción fue agitada a temperatura ambiente por 2 horas, luego tratada con HCl 1 M (120 µL) seguido por H_2O (120 µL). La mezcla fue extraída con CH_2Cl_2 (3X, 200 µL cada uno). Los extractos combinados fueron lavados con solución salina y concentrados a un volumen de aproximadamente 100 µL. A esta solución fue agregada peryodinano de Dess-Martin (17 mg, 0,04 mmol) y la reacción fue agitada 30 minutos. La mezcla fue equilibrada con $Na_2S_2O_3$ 1 M (150 µL), y la capa orgánica fue separada y purificada vía cromatografía de gel de sílice para obtener 3 mg del compuesto No. **602**. ES (+) MS: m/e 765 $(M + H)^+$.

[0475] Listados más abajo en la Tabla 6 se observan compuestos adicionales de la fórmula I preparados por los métodos 5a y 5b.

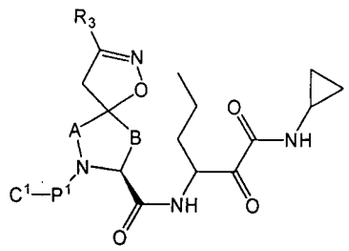


Tabla 6: Compuestos adicionales de la fórmula I producidos por medio de los métodos 5a y 5b.

Compuesto N.°	Material de partida para P^1	Material de partida para C^1	Material de Partida para R_3
5	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-(4-hidroxi-4-metilciclohexil) acético	3-clorobenzaldoxima
10	Ácido (S)-4-(bencilamino)-2-isopropil-4-oxobutanoico	N/A	3-clorobenzaldoxima
13	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-norbornanacético	3-clorobenzaldoxima
19	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-(biciclo[4,1,0] heptan-1-il)acético	3-clorobenzaldoxima
21	Ácido (S)-4-(ciclohexilamino)-2-isopropil-4-oxobutanoico	N/A	3-clorobenzaldoxima
23	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexil acético	3-clorobenzaldoxima

Compuesto N.°	Material de partida para P^1	Material de partida para C^1	Material de Partida para R_3
26	N-BOC-L-ter-butilglicina	N-Benzoil-L-prolina	3-clorobenzaldoxima
27	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido ciclobutan acético	3-clorobenzaldoxima
43	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	2,4-Dimetoxi-5-clorobenzaldoxima
48	N-FMOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-norbornanacético	2,4-Dimetoxi-5-clorobenzaldoxima
50	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	3-clorobenzaldoxima
59	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-cicloheptil-acético	2,4-Dimetoxi-5-clorobenzaldoxima
63	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	3-clorobenzaldoxima
67	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acético	3-cloro-5-fluoro-4-etoxibenzaldoxima
86	N-BOC-L-ter-butilglicina	Isocianato de isopropilo	Piperonal oxima

Compuesto N.°	Material de partida para P^1	Material de partida para C^1	Material de Partida para R_3
90	N-BOC-L-ter-butilglicina	N/A	3-clorobenzaldoxima
104	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido ter-butilacético	2,4-Dimetoxi-5-clorobenzaldoxima
105	N-BOC-L-ter-butilglicina	N/A	3-clorobenzaldoxima
117	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxílico	3-clorobenzaldoxima
121	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)acético	3-clorobenzaldoxima
126	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	3-cloro-5-fluoro-4-etoxibenzaldoxima
129	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-cicloheptil-acético	2,4-Dimetoxi-5-clorobenzaldoxima
131	N-BOC-L-ter-butilglicina	N/A	2,4-Dimetoxi-5-clorobenzaldoxima

Com-puesto N.°	Material de partida para P^1	Material de partida para C^1	Material de Partida para R_3
136	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	3-cloro-5-fluoro-4-etoxibenzaldoxima
145	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-(tetrahidro-2H-piran4-ilo) acético	Piperonal oxima
153	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-((2R,5R)-2,5-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)acético	3-clorobenzaldoxima
168	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexil acético	Tiofeno-3-carboxaldehido
172	N-Fenil-L-ter-butilglicina	N/A	3-clorobenzaldoxima
178	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acético	3-cloro-5-fluoro-4-etoxibenzaldoxima

Compuesto N.°	Material de partida para P^1	Material de partida para C^1	Material de Partida para R_3
184	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxílico	3-clorobenzaldoxima
188	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	3-clorobenzaldoxima
192	N-BOC-L-ter-butilglicina	carbonato de ciclopentilo 2,5-dioxopirrolidin-1-il	2,4-Dimetoxi-5-clorobenzaldoxima
195	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	3-cloro-5-fluoro-4-metilbenzaldoxima
211	Ácido 2-(ter-butoxicarbonilamino)-2-(1-metoxiciclopropil) acético	Ácido 2-ciclohexilacético	3-clorobenzaldoxima
212	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido (S)-2-ciclohexil-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propanoico	3-clorobenzaldoxima

Compuesto N.º	Material de partida para P^1	Material de partida para C^1	Material de Partida para R_3
214	N-(3-metoxifenil)-L-ter-butilglicina	N/A	3-clorobenzaldoxima
217	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	3-clorobenzaldoxima
219	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-cicloheptil-acético	3-clorobenzaldoxima
225	N-BOC-L-ter-butilglicina	carbonato de ciclopentil-2,5-dioxopirrolidin-1-ilo	3-clorobenzaldoxima
231	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	3-clorobenzaldoxima
233	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-(1-hidroxi-ciclohexil) acético	3-clorobenzaldoxima
247	N-BOC-L-ter-butilglicina	Isocianato de ter-butilo3-	clorobenzaldoxima
256	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	5-Etil-2-furaldoxima

Compuesto N.º	Material de partida para P^1	Material de partida para C^1	Material de Partida para R_3
263	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	3-cloro-5-fluoro-4-etoxibenzaldoxima
264	N-BOC-L-ter-butilglicina	N/A	2,4-Dimetoxi-5-clorobenzaldoxima
266	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido (S)-2-ciclohexilpent-4-inoico	3-clorobenzaldoxima
268	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	3-clorobenzaldoxima
273	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	3-clorobenzaldoxima
280	Ácido (S)-2-isopropil-4-(isopropilamino)-4-oxobutanoico	N/A	3-clorobenzaldoxima
282	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acético	2,4-Dimetoxi-5-clorobenzaldoxima

PATENTE DE INVENCION

Organizacion y Digitalizacion CSA Ltda.

Nov 26 T

: 09-104558

T 5/5

Compuesto N.°	Material de partida para P^1	Material de partida para C^1	Material de Partida para R_3
284	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido (S)-2-ciclohexilpropanoico	3-clorobenzaldoxima
286	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)acético	2,4-Dimetoxi-5-clorobenzaldoxima
290	N-CBZ-L-ter-butilglicina	N/A	Piperonal oxima
294	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	3-clorobenzaldoxima
295	N-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonil)-L-ter-butilglicina	N/A	Piperonal oxima
297	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido ter-butilacético	2,4-Dimetoxi-5-clorobenzaldoxima
307	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	2,4-Dimetoxi-5-clorobenzaldoxima

Compuesto N.°	Material de partida para P^1	Material de partida para C^1	Material de Partida para R_3
310	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acético	3,5-Dimetil-4-metoxi-benzaldehído
326	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acético	2,4-Dimetoxi-5-clorobenzaldoxima
335	N-CBZ-L-ter-butilglicina	N/A	2,4-Dimetoxi-benzaldoxima
337	N-BOC-L-ter-butilglicina	Carbonato de ciclopentil-2,5-dioxopirrolidin-1-ilo	3-clorobenzaldoxima
344	N-BOC-L-ter-butilglicina	N-FMOC-L-ciclohexilglicina seguido de ácido 2-pirazin-carboxílico	3-clorobenzaldoxima
346	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-norbornanacético	3-clorobenzaldoxima

Compuesto N.°	Material de partida para P^1	Material de partida para C^1	Material de Partida para R_3
351	N/A	Ácido ter-butilacético	3-clorobenzaldoxima
356	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)acético	2,4-Dimetoxi-5-clorobenzaldoxima
362	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	3,5-Dimetil-4-metoxi-benzaldehído
369	N-BOC-L-ter-butilglicina	Carbonato de ciclopentil-2,5-dioxopirrolidin-1-ilo	3-clorobenzaldoxima
375	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acético	Piperonal oxima
382	N-BOC-L-ter-butilglicina	Isopropilisocianato	Piperonal oxima
388	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido ciclohexilacético	3-clorobenzaldoxima

Compuesto N.°	Material de partida para P^1	Material de partida para C^1	Material de Partida para R_3
411	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acético	3-cloro-5-fluoro-4-etoxibenzaldoxima
415	N-CBZ-L-ter-butilglicina	N/A	Piperonal oxima
418	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-((2S,5R)-2,5-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)acético	3-clorobenzaldoxima
419	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)acético	3-clorobenzaldoxima
440	N-BOC-L-ter-butilglicina	Carbonato de ciclopentil-2,5-dioxopirrolidin-1-ilo	2,4-Dimetoxi-5-clorobenzaldoxima

Compuesto N.°	Material de partida para P^1	Material de partida para C^1	Material de Partida para R_3
442	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-((2S,5R)-2,5-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)acético	3-clorobenzaldoxima
445	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-(1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-il)acético	3-clorobenzaldoxima
446	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-norbornanacético	2,4-dimetoxi-5-clorobenzaldoxima
453	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	3-clorobenzaldoxima
468	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-((2R,5R)-2,5-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)acético	3-clorobenzaldoxima
473	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido ter-butilacético	2,4-Dimetoxi-5-clorobenzaldoxima

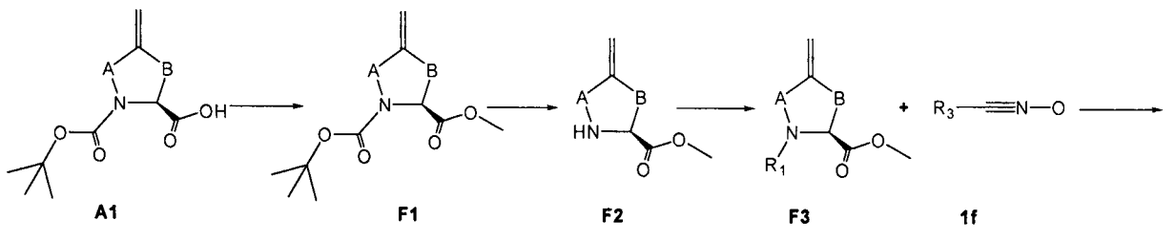
Compuesto N.°	Material de partida para P^1	Material de partida para C^1	Material de Partida para R_3
485	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido trans-2-fenil-1-ciclopropan-carboxílico	3-clorobenzaldoxima
502	N-BOC-L-ter-butilglicina	N-FMOC-L-ciclohexilglicina seguido de ácido 2-pirazin-carboxílico	3-clorobenzaldoxima
510	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acético	2,4-Dimetoxi-5-clorobenzaldoxima
516	N-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-L-ter-butilglicina	N/A	2,4-Dimetoxi-benzaldoxima
522	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	3-clorobenzaldoxima

Compuesto N.°	Material de partida para P^1	Material de partida para C^1	Material de Partida para R_3
529	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)acético	2,4-Dimetoxi-5-clorobenzaldoxima
541	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)acético	3-clorobenzaldoxima
542	N-BOC-L-ter-butilglicina	Isocianato de ter-butilo	3-clorobenzaldoxima
549	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido (S)-2-ciclohexil-4-oxo-4-(pirrolidin-1-il)butanoico	3-clorobenzaldoxima
554	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo) acético	5-Etil-2-furaldoxima
562	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	2,4-Dimetoxi-5-clorobenzaldoxima

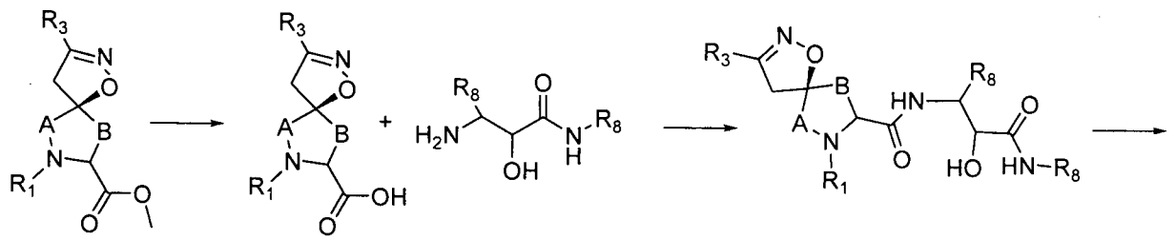
Compuesto N.°	Material de partida para P^1	Material de partida para C^1	Material de Partida para R_3
569	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido (S)-2-ciclohexil-4-(metilamino)-4-oxobutanoico	3-clorobenzaldoxima
575	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-(4-hidroxi-4-metilciclohexil) acético	3-clorobenzaldoxima
577	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	2,4-Dimetoxi-5-clorobenzaldoxima
581	N-BOC-L-ter-butilglicina	N/A	2,4-Dimetoxi-5-clorobenzaldoxima
589	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	5-cloro-8-quinolin-carbaldoxima
590	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	2-Metoxi-3-metilbenzaldoxima

[0476] Ciertos otros compuestos de la fórmula I podrían ser preparados de acuerdo con el Método 6 como está ilustrado más abajo.

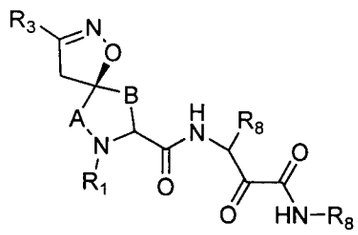
MÉTODO 6:



A1 F1 F2 F3 1f



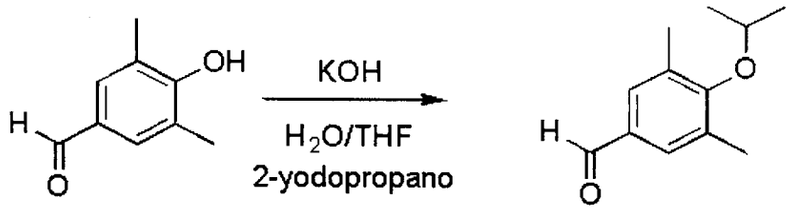
E3 E4 E5 E6



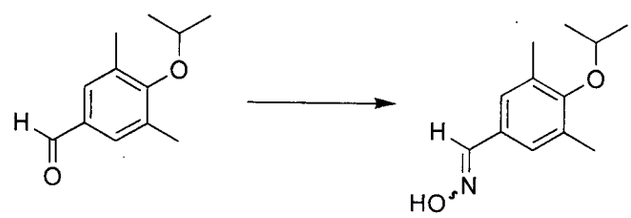
E7

[0477] Respecto del método 6, el intermediario A1 se convierte en el éster Boc-metílico F1. La eliminación del grupo Boc de F1 provee el aminoéster F2 que se hace reaccionar con un ácido carboxílico R_1 en presencia de un reactivo de acoplamiento para proveer F3 en donde R_1 es $R_4C(O)$-. F3 reacciona con un isonitrilo 1f para proveer el ácido de espiroisoxazolina E4 después de la hidrólisis del correspondiente éster metílico E3. La conversión de E4 en E7 se logra como se describió en el método 5a.

Ejemplo N.° 17: Compuesto N.° 267

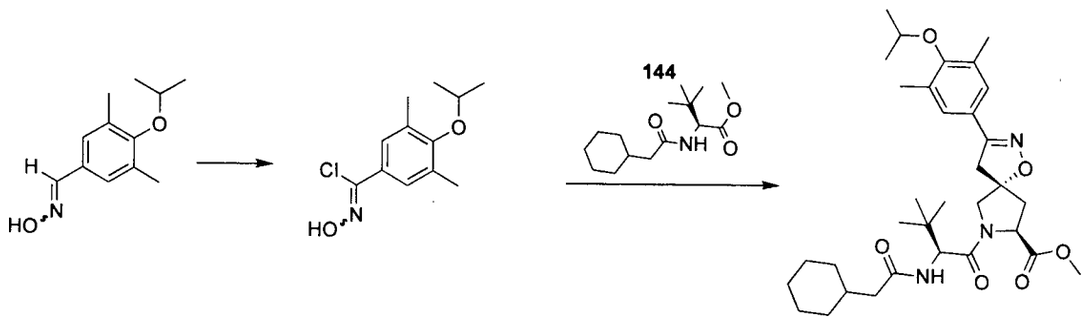


[0478] Se trató 4-hidroxi-3,5-dimetilbenzaldehído (2,5 g, 16,6 mmol) en THF (100 ml) con KOH (1,5 eq de solución acuosa 1 N, 25 ml) y 2-yodopropano (2,0 eq) y se calentó a reflujo durante 5 días. La reacción luego se enfrió, se transfirió a un embudo de separación, se diluyó con MTBE, se lavó con H_2O, NaOH 1 N (2X), HCl 0,5 N (ac), salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El producto se purificó sobre gel de sílice en un ISCO Combiflash para obtener 1,99 g (10,34 mmol) de 4-isopropoxi-3,5-dimetilbenzaldehído en forma de un líquido incoloro. H^1 RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 9,89 (s, 1H), 7,55 (s, 2H), 4,41 - 4,26 (m, 1 H), 2,32 (s, 6H), 1,32 (d, J = 6 Hz, 6H).



[0479] Se calentó 4-(isopropoxi)-3,5-dimetilbenzaldehído (1,98 g, 10,3 mmol) en EtOH (60 ml) hasta 60 °C con clorhidrato de hidroxilamina (solución acuosa 2,4 M, 5,2 ml,

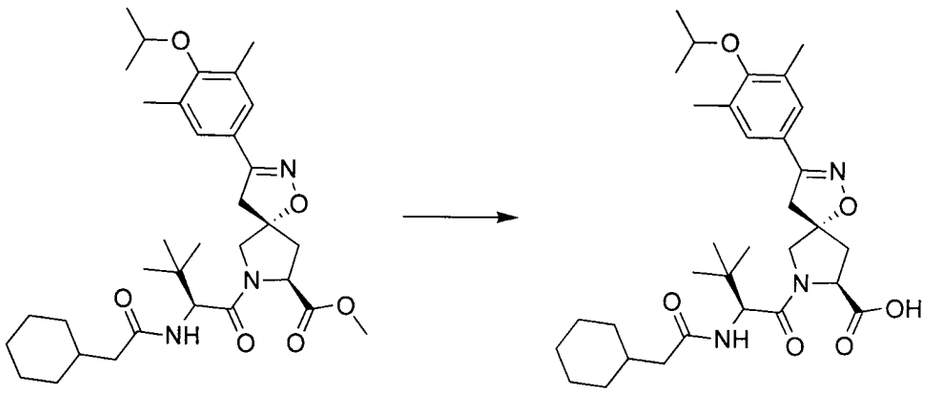
1,2 eq) y Na2CO3 (solución 1,2 M, 5,2 ml, 0,6 eq) a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se transfirió a un embudo de separación, se diluyó con EtOAc, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO4), se filtró y se concentró para obtener 710 mg (3,24 mmol) de 4-(isopropoxi)-3,5-dimetilbenzaldehído oxima en forma de un aceite de color amarillo claro. H^1 RMN (500 MHz, CDCl3) 8,10 (s, 1H), 7,23 (s, 2H), 4,29 - 4,18 (m, 1H), 2,29 (s, 6H), 1,29 (d, 6H).



17A

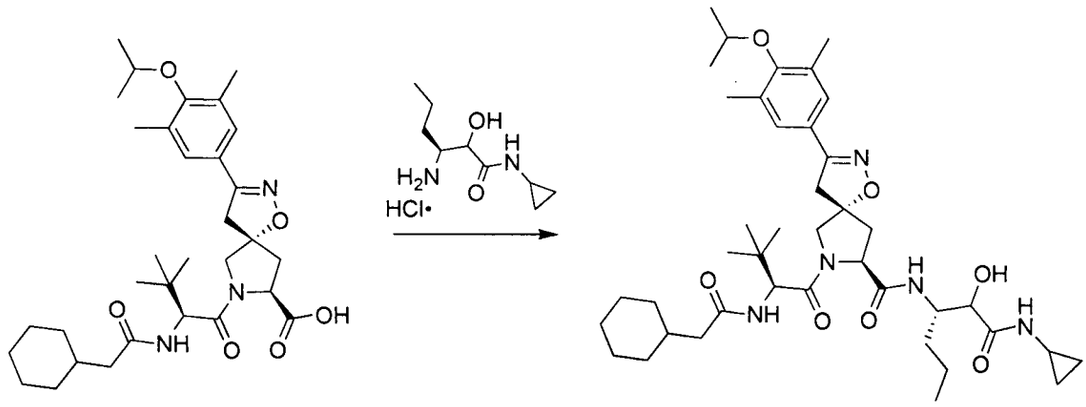
[0480] Se agitó 4-(isopropoxi)-3,5-dimetilbenzaldehído oxima (166 mg, 0,801 mmol), en DMF (3 ml) a temperatura ambiente durante la noche con NCS (130 mg, 0,974 mmol). A esta reacción se añadió éster metílico (257 mg, 0,679 mmol) en DMF (1,5 ml) y trietilamina (1,2 eq). Esto se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó luego con EtOAc/hexanos (4:1) y se lavó con HCl 1 N (ac). Las capas se separaron y la capa acuosa se reextrajo con EtOAc/hexanos (4:1). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO4) y se concentraron.

El compuesto se purificó sobre gel de sílice en un ISCO Combiflash con EtOAc/hexanos como eluyente para obtener 173 mg (0,296 mmol) del compuesto **17A** en forma de un sólido blanco. LCMS (M + 1) = 584,3



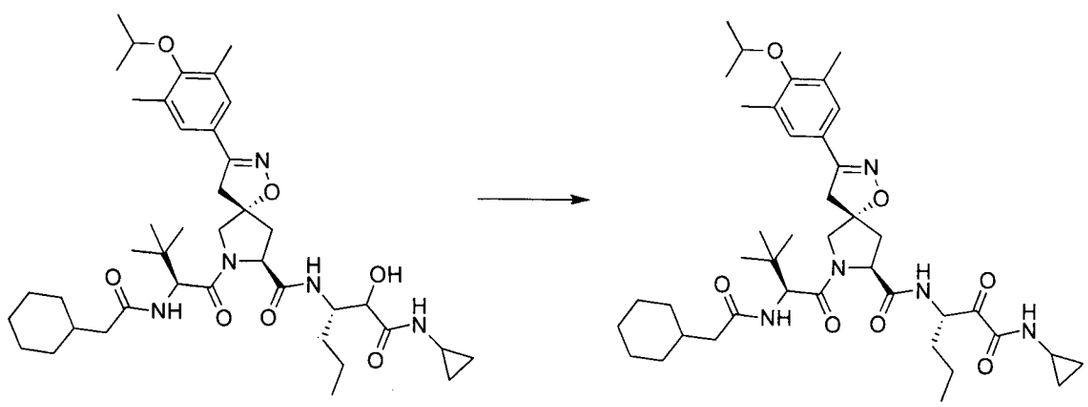
17A **17B**

[0481] El compuesto **17A** (173 mg, 0,30 mmol) se agitó con LiOH•H2O (1,1 eq) en THF/MeOH/H2O (4:1:1, 3 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con EtOAc, se acidificó con HCl 1 N (ac) y las capas se separaron. La capa acuosa se reextrajo con EtOAc, las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO4) y se concentraron para obtener 171 mg (0,30 mmol) del compuesto **17B** en forma de un sólido blanco. FIA MS (M + 1) = 570,3



17B **17C**

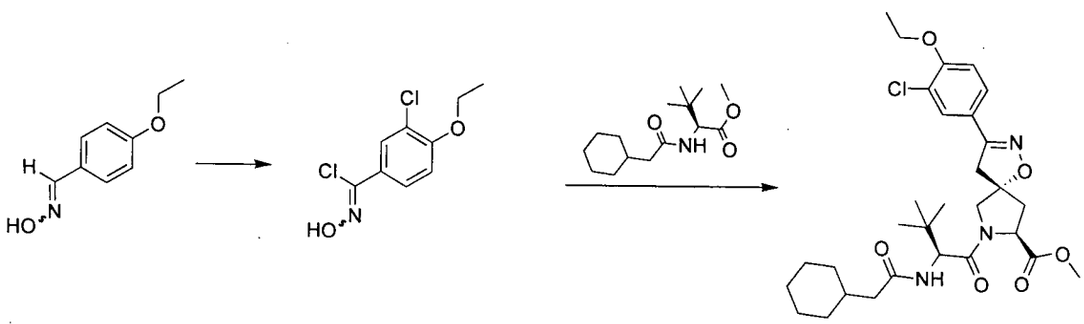
[0482] Se agitaron ácido carboxílico **17B** (83 mg, 0,146 mmol), EDC•HCl (37 mg, 1,3 eq), HOBt (26 mg, 1,3 eq), clorhidrato de aminoalcohol **I** (64 mg, 2,0 eq) y DIEA (0,100 ml, 4,0 eq) en DMF (0,9 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó luego con EtOAc y se lavó con HCl 1 N (ac) (2x). La capa acuosa se separó y se reextrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO4) y se concentraron. El producto se purificó sobre gel de sílice en un ISCO Combiflash para obtener 85 mg (0,115 mmol) del compuesto **17C**. LCMS (M + 1) = 738,3



17C **Compuesto Nro. 267**

[0483] Se trató el compuesto **17C** (85 mg, 0,115 mmol) en CH2Cl2 (1,0 ml) con peryodinano de Dess-Martin (54 mg, 1,1 eq) durante 30 minutos. La reacción se neutralizó con volúmenes iguales (~1 ml) de NaHCO3 acuoso saturado y Na2S2O3 1 N (ac). La capa orgánica se separó y se purificó directamente sobre gel de sílice en un ISCO Combiflash para obtener 77 mg (0,105 mmol) del compuesto Nro. **267**. FIA MS (M + 1) = 736,2 H RMN (300 MHz, CDCl3) 7,33 - 7,26 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 5,45 - 5,32 (m, 1H), 4,78 - 4,63 (m, 2H), 4,29 - 4,17 (m, 2H), 3,71 (d, 1H), 3,43 (d, 1H), 3,30 (d, 1H), 2,86 - 2,74 (m, 1H), 2,63 - 2,42 (m, 2H), 2,29 (s, 6H), 2,19 - 1,85 (m, 3H), 1,84 - 0,82 (m, 34H), 0,65 - 0,58 (m, 2H).

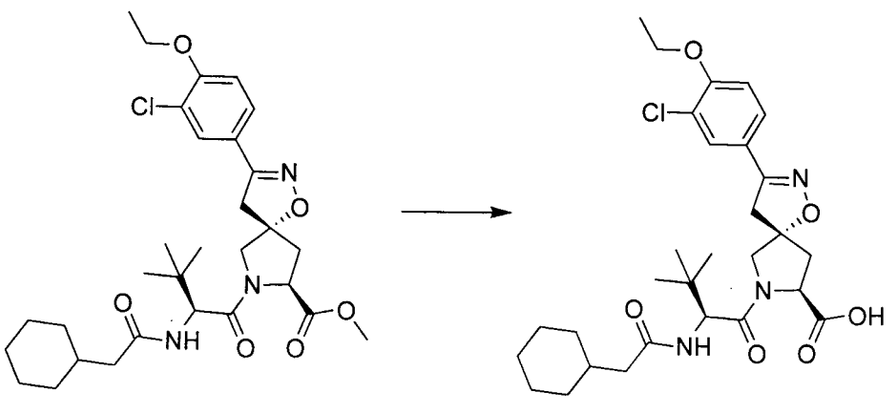
Ejemplo N.° 18: Compuesto N.° 556



18A

[0484] Se disolvió 4-etoxibenzaldehído oxima (204 mg, 1,24 mmol) en DMF (hasta 0,2 M) y se trató con NCS (1 eq). La reacción se agitó hasta que se consumió el material de

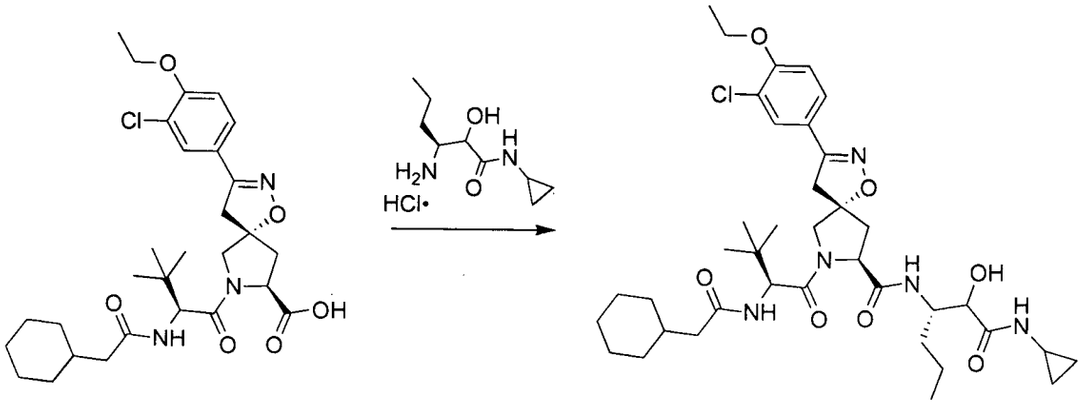
partida. Se eliminó una mitad del volumen de la reacción y se trató con NCS adicional (1,5 eq) y se agitó durante la noche. A esta solución se añadió luego éster metílico (200 mg, 0,85 eq) en DMF (0,3 ml) y trietilamina (0,10 ml, 1,1 eq). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N (ac) y se lavó con salmuera. La capa acuosa se reextrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO4) y se concentraron hasta un aceite oscuro. El producto se purificó sobre gel de sílice en un ISCO Combiflash para obtener 97 mg (0,168 mmol) del compuesto **18A**. LCMS (M + 1) = 576,3



18A **18B**

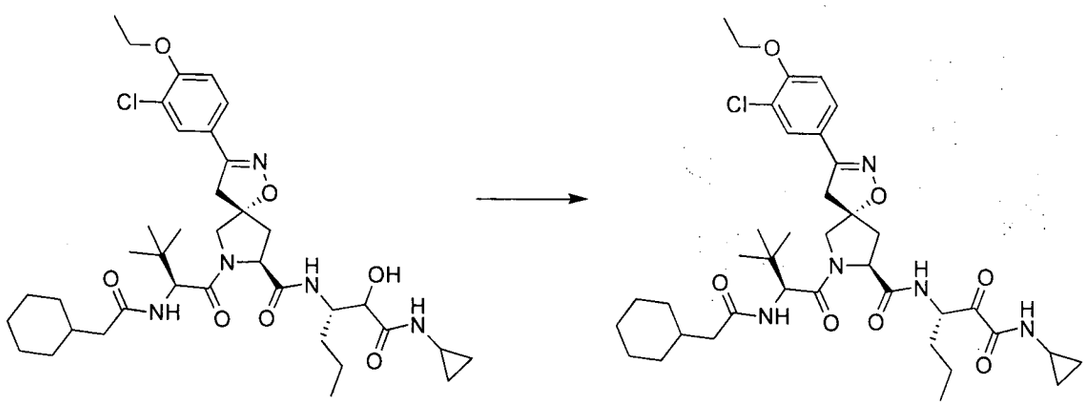
[0485] Se disolvió el compuesto **18A** (97 mg, 0,168 mmol) en THF/MeOH/H2O (8:1:1, 5 ml) y se trató con LiOH•H2O (1,1 eq) a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró, se diluyó en EtOAc y metanol y se lavó con HCl 1 N (ac.). La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc.

Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO4) y se concentraron para obtener 76 mg (0,135 mmol) del compuesto **18B**. FIA MS (M - 1) = 560,4



18B **18C**

[0486] Se agitaron el compuesto **18B** (35 mg, 0,062 mmol), EDC•HCl (15 mg, 1,3 eq), HOBt (12 mg, 1,3 eq), clorhidrato de aminoalcohol **I** (55 mg, 2,0 eq) y DIEA (0,044 ml, 4,0 eq) en DMF (0,7 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó luego con EtOAc y se lavó con HCl 1 N (ac) (2x). La capa acuosa se separó y se reextrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO4) y se concentraron. El producto se purificó sobre gel de sílice en un ISCO Combiflash para obtener 28 mg (0,038 mmol) del compuesto **18C**. LCMS (M + 1) = 730,2



18C **Compuesto Nro. 556**

[0487] El compuesto **18C** (28 mg, 0,038 mmol) en CH2Cl2 (0,7 ml) con peryodinano de Dess-Martin (18 mg, 1,1 eq) durante 30 minutos. La reacción se neutralizó con volúmenes iguales (~1 ml) de NaHCO3 acuoso saturado y Na2S2O3 1 N (ac.). La capa orgánica se separó y se purificó directamente sobre gel de sílice en un ISCO Optix 10x para obtener 24 mg (0,033 mmol) del compuesto Nro. **556**. FIA MS (M + 1) = 728,2 H RMN (300 MHz, CDCl3) 7,65 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,95 - 6,88 (m, 2H), 6,08 (d, 1H), 5,40 - 5,31 (m, 2H), 4,78 - 4,63 (m, 2H), 4,26 (d, 1H), 4,20 - 4,11 (m, 2H), 3,71 (d, 1H), 3,42 (d, 1H), 3,27 (d, 1H), 2,84 - 2,73 (m, 1H), 2,63 - 2,46 (m, 2H), 2,20 - 1,86 (m, 3H), 1,62 - 0,85 (m, 30H), 0,66 - 0,58 (m, 2H)

[0488] Listados más abajo en la Tabla 7 se observan compuestos adicionales de la fórmula I preparados de acuerdo con el Método 6.

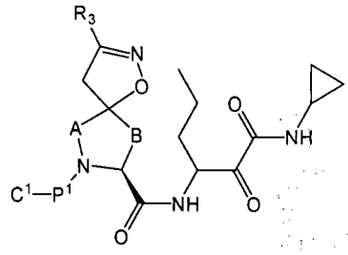


Tabla 7: Compuestos adicionales de la fórmula I preparados por medio del método 6

Compuesto N.°	Material de partida para P^1	Material de partida para C^1	Material de partida para R_3
18	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	7-cloro-2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-carboxaldoxima
19	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	3-cloro-4-metilbenzaldoxima
28	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	2-Cianobenzaldoxima
31	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	8-Quinolin-carbaldoxima
38	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	2,5-Dicloro-3-metoxibenzaldoxima
42	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	8-Quinolin-carboxaldoxima
62	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	5-cloro-3-tiofencarboxaldoxima

Compuesto N.°	Material de partida para P^1	Material de partida para C^1	Material de partida para R_3
68	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	8-Quinolin-carbaldoxima
74	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	8-cloro-2,2-dimetilcroman-6-carbaldoxima
89	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	3-nitrobenzaldoxima
97	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	3-cloro-4-isopropoxi-benzaldoxima
111	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	3-cloro-4-metoxi-5-metilbenzaldoxima
114	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	3-cloro-4-metoxi-5-metilbenzaldoxima
132	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	5-cloro-nicotinaldoxima
134	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	5-cloro-2,3-dihidrobenzo[b]furan-7-carboxaldoxima
158	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	3-cloro-6-metoxibenzaldoxima

Compuesto N.°	Material de partida para P^1	Material de partida para C^1	Material de partida para R_3
165	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	5-cloro-2-metoxinicotin-aldoxima
168	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	3-tiofencarboxaldoxima
169	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	3-cloro-2-fluorobenzaldoxima
170	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzo[b]-furan-7-carboxaldoxima
250	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	3-cloro-5-metoxibenzaldoxima
267	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	4-Isopropoxi-3,5-dimetilbenzaldoxima
292	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	5-cloro-nicotinaldoxima
305	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	6-Fluoro-1,3-benzodioxen-8-carbaldoxima

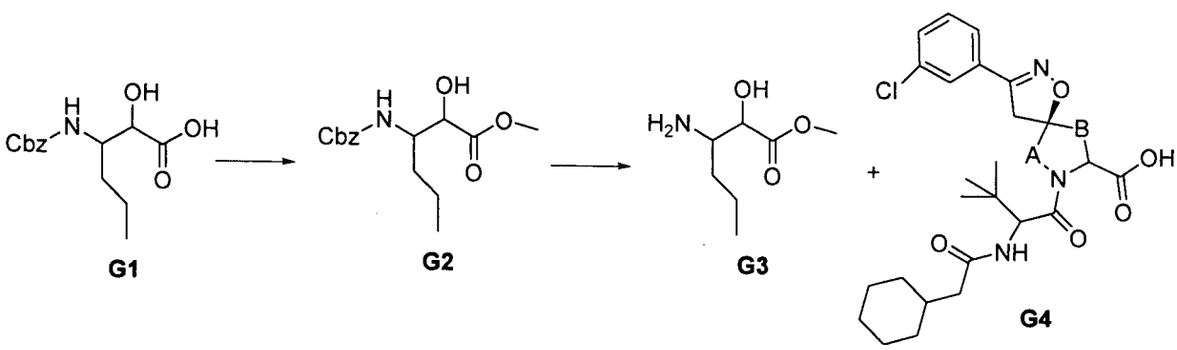
Compuesto N.°	Material de partida para P^1	Material de partida para C^1	Material de partida para R_3
312	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	5-cloro-6-metoxinicotin-aldoxima
315	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	5-cloro-4-Metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-carbaldoxima
321	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	5-cloro-2,3-dimetoxi-benzaldoxima
366	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	5-cloro-4-metoxi-2-metilbenzaldoxima
370	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	5-cloro-piperonal oxima
396	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	3-cloro-5-metilbenzaldoxima
406	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	4-Ciclopropilmetoxi-3,5-dimetilbenzaldoxima

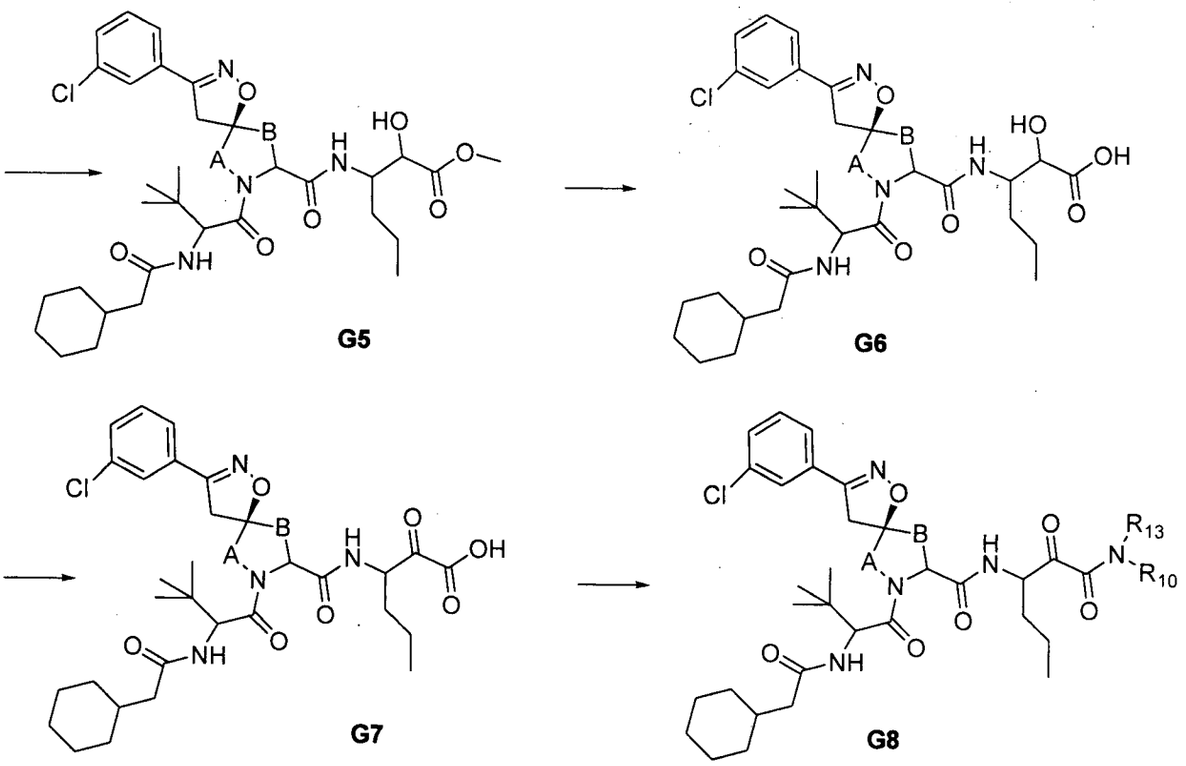
Compuesto N.°	Material de partida para P^1	Material de partida para C^1	Material de partida para R_3
430	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	8-cloro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carbaldoxima
469	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	2-Metoxi-nicotinaldoxima
478	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	5-cloro-2-tiofencarboxaldoxima
494	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	3-cloro-4,5-dimetoxibenzaldoxima
499	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	7-cloro-2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-carboxaldoxima
500	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	4-Metoxi-3-metilbenzaldoxima
513	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	4-Etoxi-3,5-dimetilbenzaldoxima
556	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	3-cloro-4-etoxibenzaldoxima
591	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	2-Piridin-carboxaldoxima

Compuesto N.°	Material de partida para P^1	Material de partida para C^1	Material de partida para R_3
592	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	2-Piridin-carboxaldoxima
593	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	4-cloro-2-piridin-carboxaldoxima
594	N-BOC-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	3-cloro-6-fluorobenzaldoxima

[0489] Ciertos otros compuestos de la invención podrían ser preparados de acuerdo con el Método 7 como está ilustrado más abajo.

MÉTODO 7:

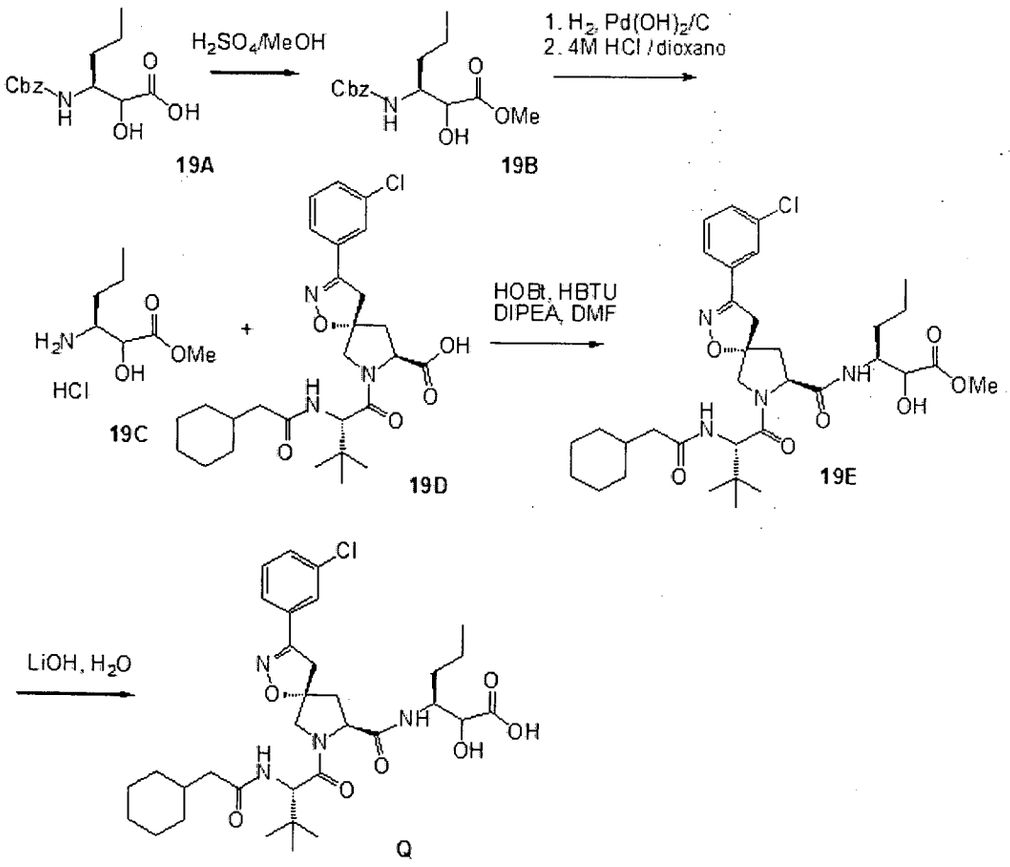




[0490] Respecto del método 7, el hidroxiácido Cbz G1 se convierte en el éster metílico G2 y se desprotege para proveer el amino-éster G3. La reacción de G3 con el ácido de espiroisoxazolina G4 en presencia de un reactivo de acoplamiento provee el intermediario G5. La hidrólisis del éster metílico de G5 provee el hidroxiácido G6 que se oxida con, por ejemplo, peryodinano de Dess-Martin para proveer el cetoácido G7. La reacción de G7 con una amina $R_{13}R_{10}NH$ en presencia de un reactivo de acoplamiento provee el producto final G8.

EJEMPLO 19: Compuesto 275

Etapa 1: Preparación del compuesto Q



[0491] Se disolvió 1,00 gr. de ácido **19A** en 14 ml de metanol y se calentó a reflujo. Se añadieron dos gotas de H_2SO_4 concentrado y la reacción se continuó a reflujo durante la noche. Por HPLC, la reacción estaba completa y la reacción se enfrió posteriormente hasta temperatura ambiente y se neutralizó con 50 ml de $NaHCO_3$ (sat. ac.). La mezcla de reacción se extrajo tres veces con 50 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron para obtener 1,01 g del compuesto **19B** como un polvo blanco. Principal diastereómero ^1H RMN. (300 Mhz, $CDCl_3$): δ 7,40 - 7,31 (m, 5H), 5,12 (s, 2H), 4,99 (d, 1H, J=8,7 Hz), 4,35 (s, 1H), 4,15-4,02 (m,

1H), 3,81 (s, 3H), 3,05 (br s, 1H), 1,67-1,17 (m, 4H), 0,91 (t, 3H, J=6,8 Hz). Diastereómero menor ^{1}H RMN (300 MHz, CDCl3): δ 7,40-7,31 (m, 5H), 5,07 (s, 2H), 4,90 (d, 1H, J=9,8 Hz), 4,19 (s, 1H), 4,15-4,02 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,03 (br s, 1H), 1,67-1,17 (m, 4H), 0,96 (t, 3H, J=7,1 Hz).

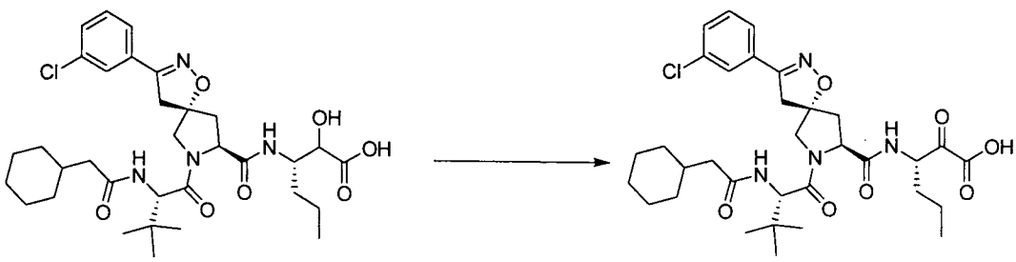
[0492] Se disolvió 1,00 gr de éster metílico protegido **19B** en 11 ml de metanol. Se añadieron 150 mg de $Pd(OH)_2$ (20 % en peso sobre carbón) y se burbujeó una atmósfera de reacción con 1 atm de gas hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. La solución metanólica se filtró a través de un tapón Celite y se enjuagó con metanol adicional. Tras evaporar, se recogió un aceite de color amarillo claro y se redisolvió en 5 ml de DCM y se trató con 1,5 ml de solución 4 M de HCl en dioxano. Tras agitar durante 1 minuto, la reacción se evaporó. Se recogieron 0,65 g del compuesto **19C** en forma de un polvo blanco, caracterizado por LCMS (M+1 = 162,0).

[0493] Se agitaron 0,80 g de ácido espiroisoxazolina del compuesto **19D** con 0,33 g de HOBt, 0,81 g de HBTU y 15 ml de DMF. A la solución agitada se añadieron 807 µL de DIPEA y se agitó durante 10 minutos. Se añadieron 0,33 g de la sal de clorhidrato **19C**. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se añadieron 200 ml de EtOAc y se lavó dos veces con 100 ml de $NaHCO_3$ (sat. ac.), luego 100 ml de salmuera. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó. La mezcla de reacción cruda se

purificó por elución sobre una columna de gel de sílice (columna de 40 g, elución por gradiente, 40-55% de EtOAc:hexanos) para brindar 1,02 gr. del **19E** como un polvo blanco que se identificó por LCMS (M+1 = 661,3).

[0494] Se agitaron 1,04 g de éster metílico **19E** en 6 ml de THF y a esta solución se añadieron 3 ml de LiOH (ac) 1 M acuoso. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, donde se determinó por HPLC que estaba completa. La reacción se trató con 6 ml de HCl 1 M y se extrajo tres veces con 15 ml de acetato de etilo. Los extractos combinados se evaporaron para dar 1,00 g del bloque de construcción **Q** en forma de un sólido de color beige que se utilizó en la siguiente etapa.

Etapa 2: Preparación del compuesto R

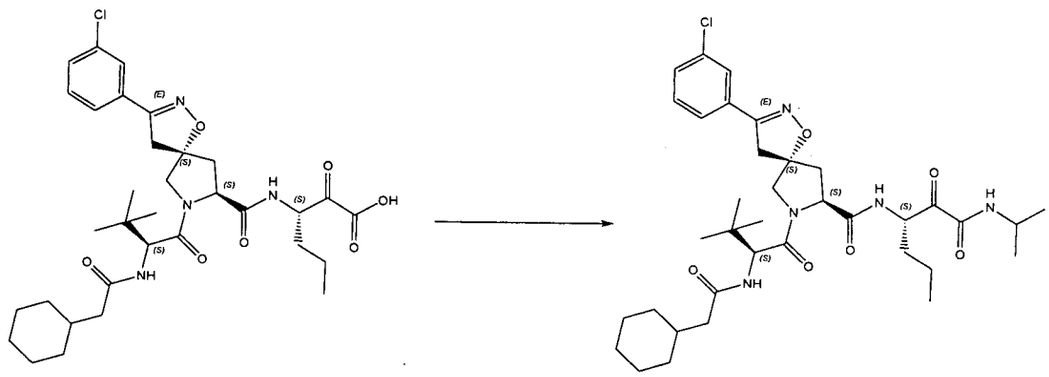


Q **R**

[0495] A una solución del compuesto **Q** (0,300 g, 0,46 mmol) en CH_2Cl_2 (15 ml) se añadieron 5,58 ml de una solución 0,16 M de peryodinano de Dess-Martin en CH_2Cl_2 gota a gota. Tras agitar durante 4 horas a temperatura ambiente, se añadieron 10 ml de solución 1 M de $Na_2S_2O_3$ y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La capa

orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. La mezcla cruda se redisolvió en CH_2Cl_2 y se precipitó con hexanos y se filtró para dar 230 mg del compuesto **R**: LC/MS: *m/z* 645,7 $(M+H)^+$ a 1,99 min (10%-99% de CH_3CN (0,035% de TFA)/H_2O (0,05% de TFA))

Etapa 3: Preparación del Compuesto Nro. 275

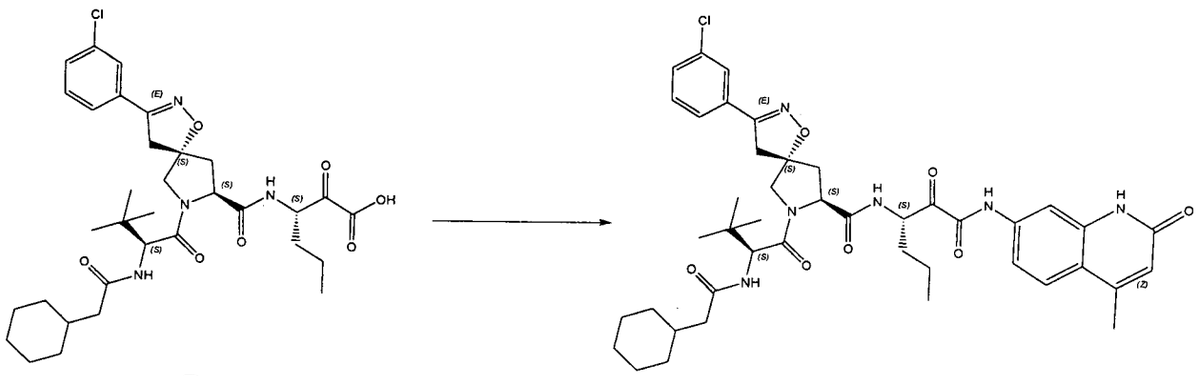


R **Compuesto Nro. 275**

[0496] A una suspensión del compuesto **R** (20 mg, 0,031 mmol) en acetonitrilo anhidro se añadió piridina (10 µl, 0,124 mmol), yoduro de 2-cloro-1-metil-piridinio (15,3 mg, 0,06 mmol), HOBt (6,8 mg, 0,05 mmol), seguido de la adición de 50 µl de solución de isopropilamina (3,7 mg, 0,062 mmol) en acetonitrilo anhidro. La reacción se dejó bajo agitación a temperatura ambiente y se completó al cabo de dos horas. La mezcla de reacción se neutralizó con 1 ml de solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo tres veces con CH_2Cl_2. Las sustancias orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El

residuo se disolvió en 1,5 ml de CH_2Cl_2 y se purificó por HPLC en fase normal (10%-99% de EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto N.° **275**. LC/MS: *m/z* 686,7 $(M+H)^+$ a 2,01 min (10%-99% de CH_3CN (0,035% de TFA)/H_2O (0,05% TFA)).

Ejemplo 20: Compuesto Nro. 181.

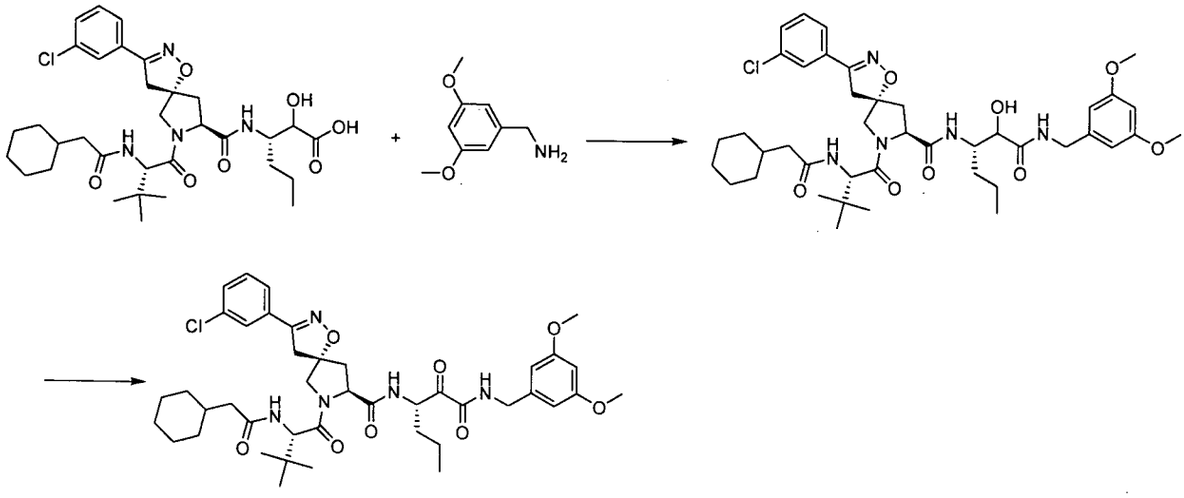


R **Compuesto Nro. 181**

[0497] A una suspensión de **R** (20 mg, 0,031 mmol) en 1,4-dioxano anhidro se añadió piridina (7,6 µL, 0,093 mmol), luego trifluoroacetato de pentafluorofenilo (8,8 µl, 0,05 mmol) y se dejó bajo agitación durante 1,5 horas a temperatura ambiente, tras lo cual se añadió 7-amino-4-metil-1H-quinolin-2-ona (14 mg, 0,08 mmol). La reacción se dejó bajo agitación a temperatura ambiente y se completó después de una hora. La mezcla de reacción se neutralizó con 1 ml de solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo tres veces con CH_2Cl_2. Las sustancias orgánicas combinadas se secaron sobre Na2SO4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en 1,5 ml de CH_2Cl_2

y se purificó por HPLC en fase normal (10%-99% de EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto N.° **181**. LC/MS: *m/z* 801,7 $(M+H)^+$ a 2,06 min (10%-99% de CH_3CN (0,035% de TFA)/H_2O (0,05% de TFA))

Ejemplo 21: Compuesto Nro. 605



Compuesto Nro. 605

[0498] Una mezcla de ácido (3*S*)-3-((5*S*,8*S*)-3-(3-clorofenil)-7-((*S*)-2-(2-ciclohexilacetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4,4]non-2-encarboxamido)-2-hidroxihexanoico (0,02 g, 0,03 mmol), (3,5-dimetoxifenil)metanamina (5,68 mg, 0,033 mmol), HOBt (6,8 mg, 0,05 mmol), DIPEA (22 µL, 0,124 mmol) y CH_2Cl_2 (70 µL) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A ello se añadió una solución de reactivo de Mukayiama en 200 µl de acetonitrilo y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Al cabo de 5

horas, se añadieron 1,34 ml de peryodinano de Dess-Martin 0,3 M en CH_2Cl_2. Al cabo de 2 horas, el oxidante se neutralizó con 1,0 ml de $NaHCO_3$ saturado, 1 ml de $Na_2S_2O_3$ 1 N y se agitó vigorosamente. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en 1,5 ml de CH_2Cl_2 y se purificó por HPLC en fase normal (10%-99% de acetato de etilo / hexanos) para obtener el compuesto **605**, (5*S*,8*S*)-3-(3-clorofenil)-7-((*S*)-2-(2-ciclohexilacetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-N-((*S*)-1-(3,5-dimetoxibencilamino)-1,2-dioxohexan-3-il)-1-oxa-2,7-diazaespiro[4,4]non-2-en-8-carboxamida. LC/MS: *m/z* 794,7 $(M+H)^+$ a 4,11 min (10%-99% de CH_3CN (0,035% de TFA)/H_2O (0,05% de TFA)).

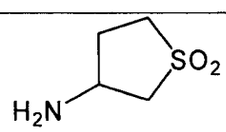
[0499] Listados más abajo en la Tabla 7 se observan los reactivos usados para preparar compuestos adicionales de la fórmula I usando el Método 7.

Tabla 8: Reactivos utilizados para preparar compuestos adicionales de la fórmula I mediante el método 7

Compuesto N.°	$R_{2z}R_{2w}NH$
2	ter-Butilamina
6	2-Aminoindano
17	Benzo[d]tiazol-2-amina
49	3-((tetrahidrofuran-3-il)metoxi)azetidina

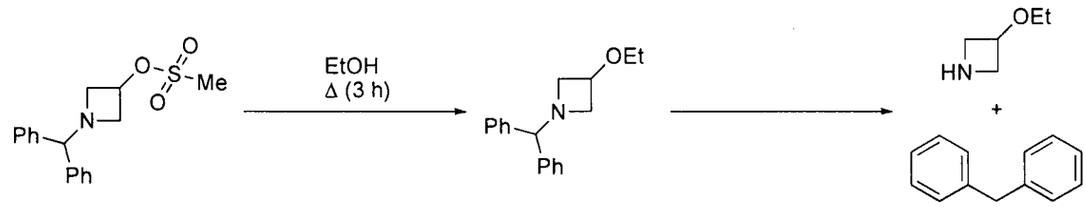
Compuesto N.°	$R_{2z}R_{2w}NH$
58	(R)-(+)-1-(3-metoxifenil)etilamina
69	6-Metoxitriptamina
73	4-1H-pirazol-1-il-bencilamina
77	Bencilamina
79	Azetidina
84	2,5-Dimetoxianilina
91	(4-(4-metoxifenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina
96	3-ciano4-metilanilina
99	Ciclohexilamina
113	N,N-Dietilamina
120	Fenil-2-piridinmetilamina
127	3',5'-dimetoxibencilamina
133	3-Etoxiazetidina
138	1-(3-(2-aminopropil)-1H-indol-5-il)etanona
140	Etilamina
141	2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetilamina
143	Isobutilamina
148	N-(3-aminofenil)metanesulfonamida
176	(2-Fenil-1,3-tiazol-4-il)metilamina
181	7-amino-4-metilquinolin-2(1H)-ona
182	N-Metiletilamina
186	(3R)-(+)-3-acetamidopirrolidina

Compuesto N.°	$R_{2z}R_{2w}NH$
206	beta-alanin-4-metoxi-betanaftilamida
221	N-etil-3,4-metilendioxianfetamina
238	(R)-3-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)azetidina
253	Dimetilamina
255	(S)-(-)-1-(3-metoxifenil)etilamina
265	Ciclopropilmetilamina
275	Isopropilamina
277	(S)-(+)-Tetrahidrofurfurilamina
293	3-Aminoisoxazol
296	(S)-alfa-metilbencilamina
298	3-Pirazol-1-il-bencilamina
300	1-(Etil)propilamina
302	5-Metoxitriptamina
347	(R)-(-)-2-(metoximatil)pirrolidina
350	N-Metil-N-propilamina
355	3-Aminobenzamida
368	3-(tetrahidrofuran-3-iloxi)azetidina
372	Ciclopentilamina
399	Éster metílico del ácido 1-aminociclopropan-1-carboxílico
401	Ciclobutilamina
404	2-Metoxietilamina
408	3-(Aminoetil)piridina

Compuesto N.°	$R_{2z}R_{2w}NH$
410	Morfolina
426	3-Hidroxi-3-metilazetidina
429	1-Fenilciclopropilamina
433	[3-(4-clorofenil-5-isoxazolil}metanamina
441	Furfurilamina
447	2-(3-Piridil)etilamina
452	(R)-2-Butilamina
458	3-(2-aminoetil)indolin-2-ona
461	4-(Aminometil)piridina
479	2-Fluoroetilamina
488	2-metoxifenoxietilamina
493	Metilamina
496	Pirrolidina
507	(S)-2-Amino-1,1-dihenil-1-propanol
508	(S)-(+)-2-(metoximetil)pirrolidina
521	3,3-difluoro-azetidina
537	Propilamina
540	2-(3-metoxifenil)etilamina
546	(R)-alfa-metilbencilamina
565	
567	2-aminometilbencimidazol
568	Pipecolina

Compuesto N.°	$R_{2z}R_{2w}NH$
573	3,4-Difluoroanilina
588	3-cianoanilina

Preparación de Azetidinas No-Comerciales Listadas en la Tabla 8

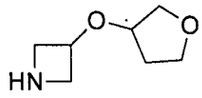
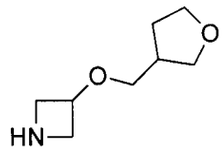
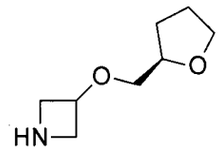


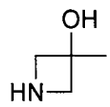
[0500] N-Bencihidril-3-metanosulfonilazetidina (104 mg) fue combinada con etanol (1,0 mL) y calentada en un recipiente sellado a 95 °C durante toda la noche. La reacción fue monitoreada por TLC (30% EtOAc:Hexano). Se produjo la adición de 1 mL de solución saturada de carbonato de potasio, y se extrajo dos veces con 0,5 mL de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados fueron purificados sobre sílice (columna de 4g, gradiente elución, 0-30% EtOAc:hexano). Se produjeron 49 mg de N-benzhidril-3-etoxiazetidina como un aceite incoloro. LCMS (M+1 = 268,2).

[0501] N-Benzhidril-3-etoxiazetidina (49 mg) fue disuelta en 1 mL de metanol. 22 mg de Pd/C 10% (tipo Degussa) fue agregado, y la reacción fue llevada a cabo bajo una atmósfera de hidrógeno. La reacción fue agitada a temperatura ambiente por 64 h. La mezcla fue filtrada a

través de Celite®, lavada completamente con metanol, y evaporada para brindar un aceite amarillo (30 mg). El aceite consiste de una mezcla de difenilmetano y la azetidina libre. La mezcla de aceite crudo fue sometida a transformaciones subsecuentes y usada en exceso.

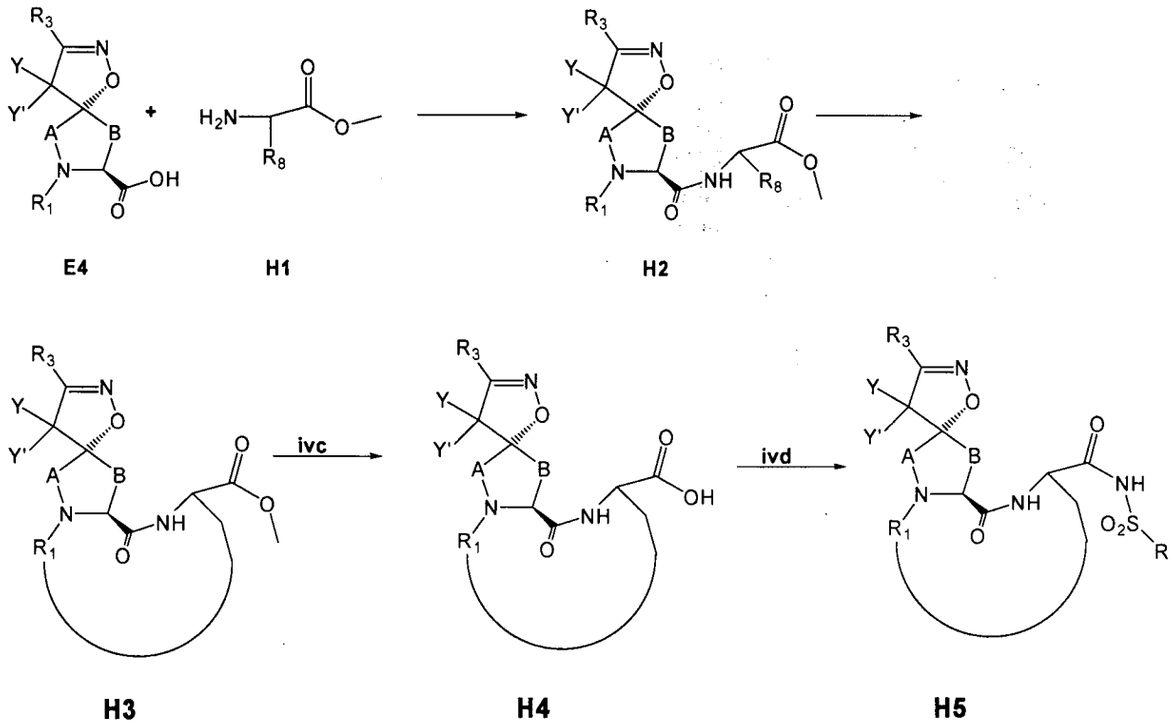
[0502] Las siguientes azetidinas fueron preparadas en una forma similar a la mencionada más arriba, por medio de la utilización de los correspondientes alcoholes.

[0503] La azetidina  fue preparada en el método descripto por Frigola, J. et al. en *J. Med. Chem.*, 36 (1993), 801-810.

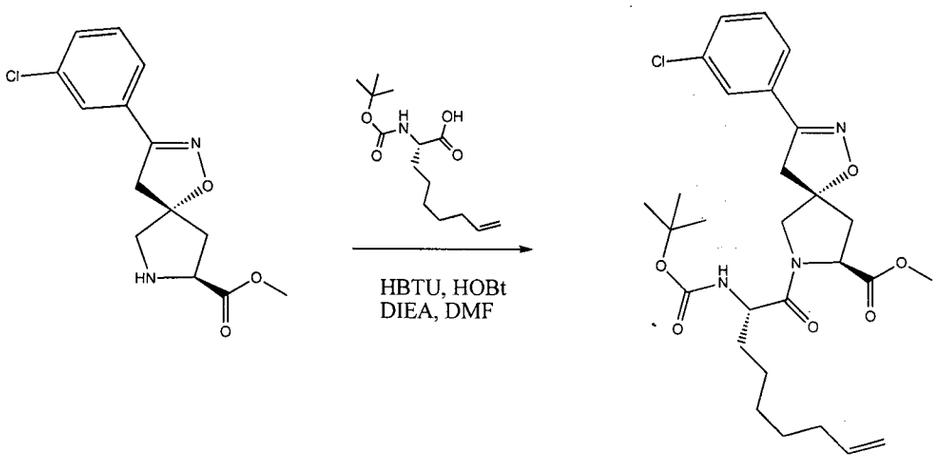
[0504] Ciertos otros compuestos de la fórmula I podrían ser preparados de acuerdo con el Método 8 como está ilustrado más abajo.

MÉTODO 8:



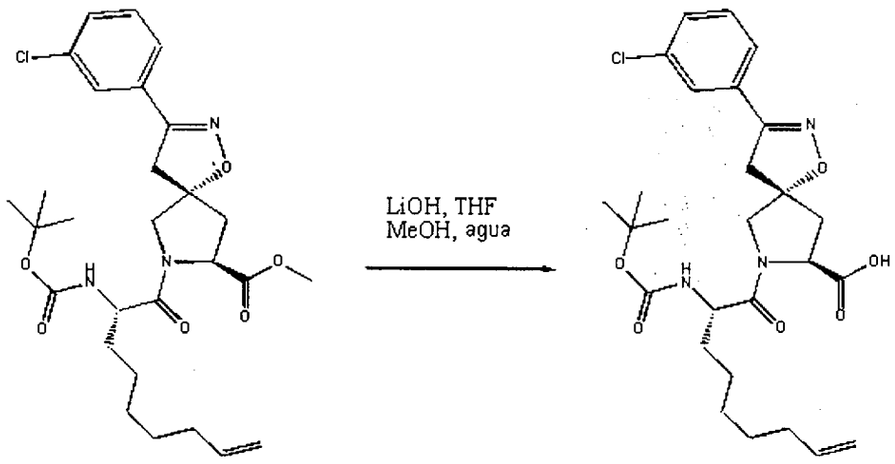
[0505] Respecto del método 8, el ácido de espiroisoxazolina E4 reacciona con el aminoéster H1 en presencia de un reactivo de acoplamiento para proveer el intermediario H2. La macrociclización de H2 resulta en el compuesto H3. La hidrólisis del éster de H2 provee el ácido H4. La reacción del ácido resultante H4 con una sulfonamida en presencia de un reactivo de acoplamiento provee el producto final **H5**.

Ejemplo N.° 22: Compuesto N.° 409.



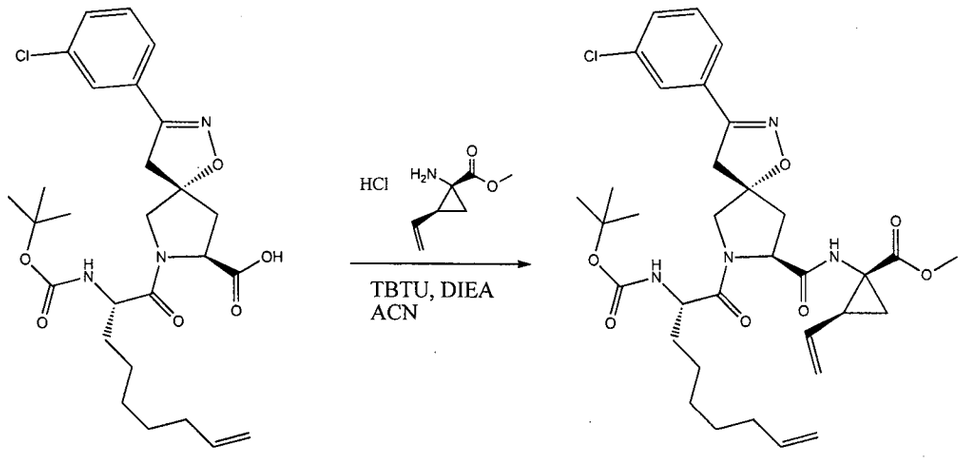
22A **22B**

[0506] Se agitó ácido (*S*)-2-(*ter*-butoxicarbonilamino)non-8-enoico comprado de la empresa RSp Amino Acid ubicada en Massachusetts (179 mg, 1,0 eq) en DMF con HBTU (376 mg, 1,5 eq), HOBt (94 mg, 1,05 eq) y DIEA (345 ul, 3,0 eq) durante 15 minutos. Se añadió el compuesto **22A** (194 mg, 1,0 eq) y se agitó durante la noche. Se añadió acetato de etilo y se lavó con HCl 1 N (3X) seguido de salmuera. Se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de 10-30% de acetato de etilo/hexanos) para obtener el compuesto **22B** (253 mg) (M+H=548,2).



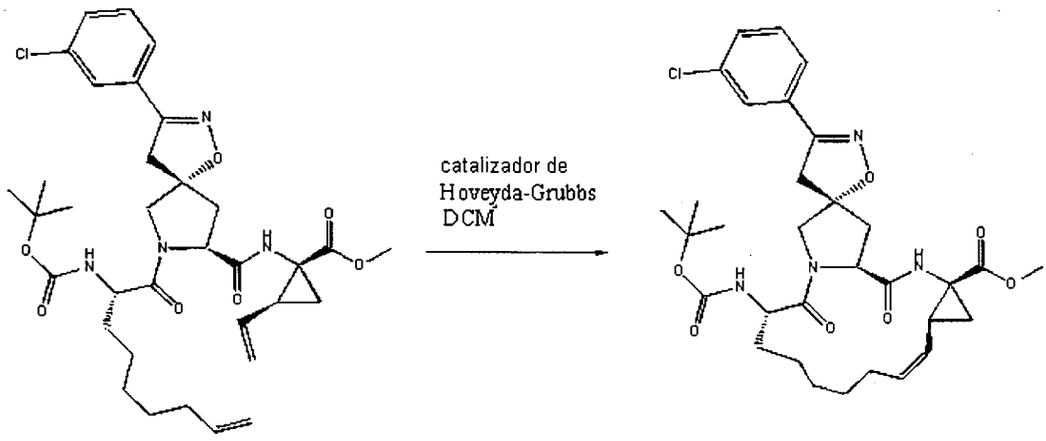
22B **22C**

[0507] El compuesto **22B** (253 mg, 1,0 eq) se agitó en THF (1 ml) y metanol (0,5 ml). Se añadió hidróxido de litio (97 mg, 5,0 eq) en agua (0,5 ml) y se agitó durante 2 horas. Se añadió acetato de etilo, se lavó con HCl 1 N, luego salmuera. Se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para obtener el compuesto **22C** (235 mg) en forma de un sólido blanco puro (M+H=534,2).



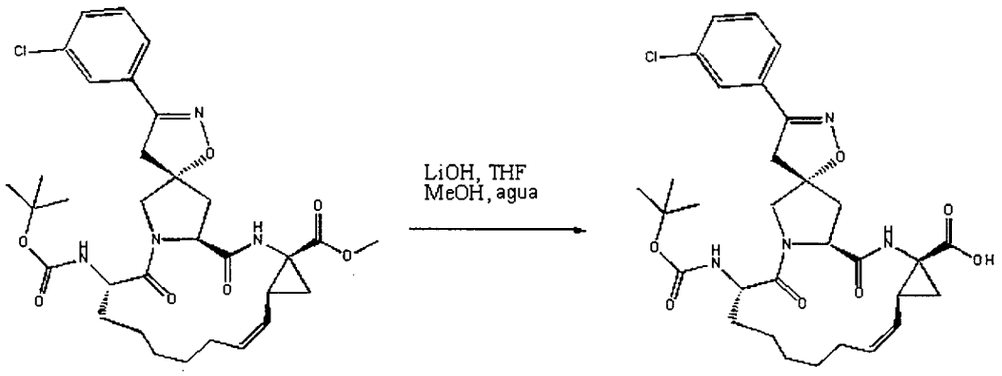
22C **22D**

[0508] El compuesto **22C** (247 mg, 1,0 eq) se agitó en 1 ml de acetonitrilo. Se añadió TBTU (297 mg, 2,0 eq), DIEA (241 ul, 3,0 eq), luego (*1R, 2S*)-metil-1-amino-2-vinilciclopropancarboxilato (86 mg, 1,2 eq) y se agitó durante la noche. Se agregó acetato de etilo y se lavó con HCl 1 N, luego salmuera. Se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en sílice (gradiente de 10-70% de acetato de etilo/hexanos) para obtener el compuesto **22D** (230 mg) (M+H=657,2).



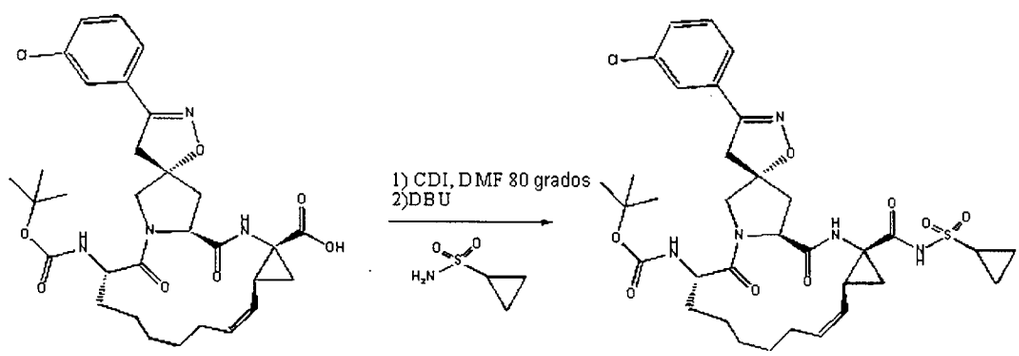
22D **22E**

[0509] El compuesto **22D** (230 mg, 1,0 eq) se agitó en 70 ml de diclorometano con catalizador de Hoveyda-Grubbs (22 mg, 0,1 eq) a reflujo durante 1 hora. Se enfrió hasta temperatura ambiente y se purificó por cromatografía en sílice (10-70% de acetato de etilo/hexanos) para obtener el compuesto **22E** (172 mg)



22E **Compuesto Nro. 137**

[0510] El compuesto **22E** (172 mg, 1,0 eq) se agitó en THF (1 ml) y metanol (0,5 ml). Se añadió LiOH (46 mg, 4,0 eq) en 0,5 ml de agua y se agitó durante 2 horas. Se agregó acetato de etilo y se lavó con HCl 1 N y salmuera. Se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para obtener el compuesto **22F** (155 mg) en forma de un sólido blanco puro (M+H=617,1).



22F **Compuesto Nro. 409**

[0511] El compuesto **22F** (155 mg, 1,0 eq) se agitó en 1 ml de DMF con carbonildiimidazol (49 mg, 1,2 eq) a 80 grados

Celsius durante 15 minutos. Se añadió ciclopropansulfonamida (49 mg, 1,6 eq) seguido de DBU (36 ul, 1,0 eq) y se agitó durante otras 10 minutos a 80 grados Celsius. Se agregó acetato de etilo y se lavó con HCl 1 N y salmuera. Se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se purificó por cromatografía en sílice (gradiente del 100% de DCM al 5% de metanol/DCM) para obtener el compuesto Nro. **409** (64 mg, 35%) (M+H=718,1).

[0512] Listados más abajo en la Tabla 9 se observan compuestos adicionales de la fórmula I preparados de acuerdo con el Método 8.

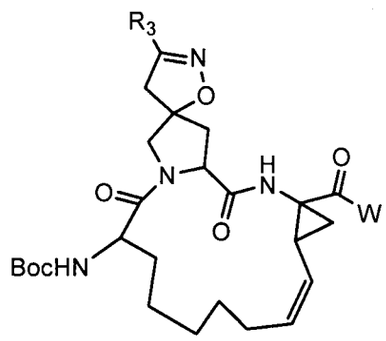


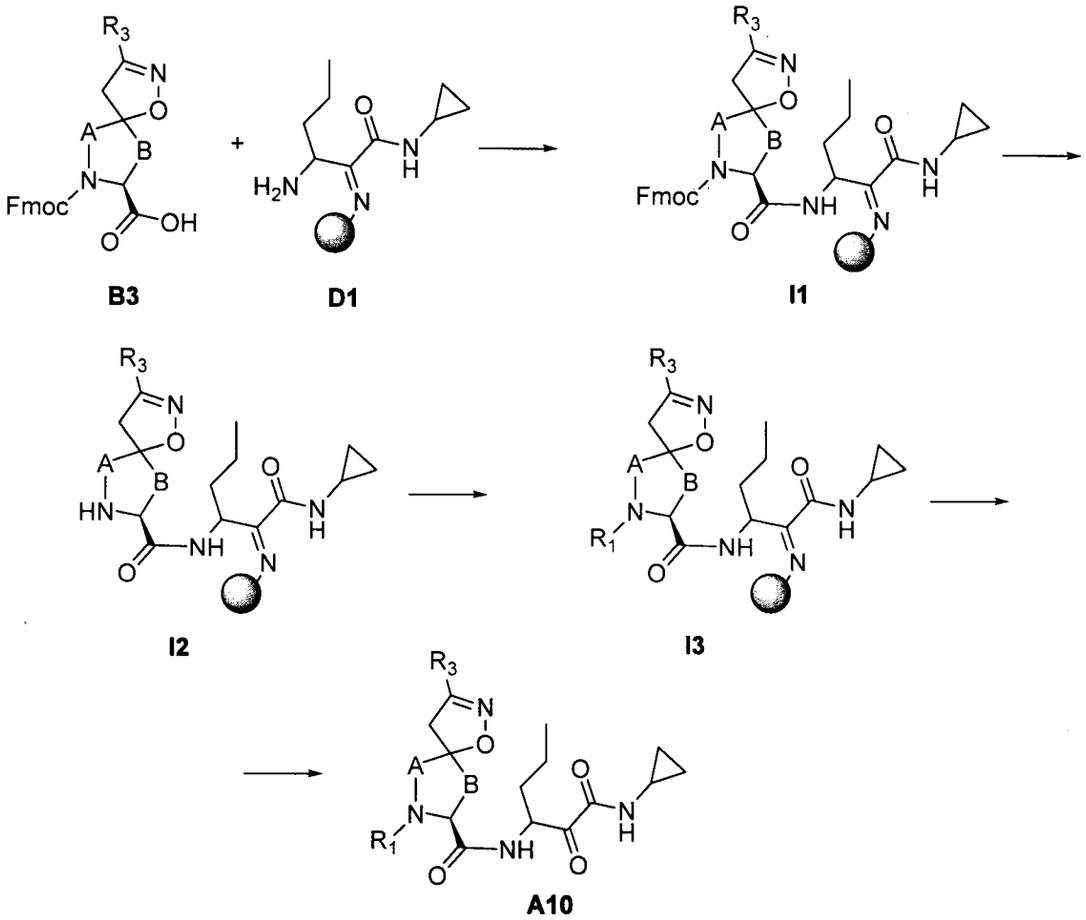
Tabla 9: Compuestos adicionales de fórmula I preparados por medio del Método 8

Compuesto N.°	**Material de partida para W**	**Material de partida para R3**
1	OH	7-Cloro-2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-carboxaldoxima
137	OH	3-Clorobenzaldoxima
163	Ciclopropano sulfonamida	Fenilglioxilohidroxamil

Compuesto N.°	**Material de partida para W**	**Material de partida para R3**
		cloruro
232	Ciclopropano sulfonamida	3-Clorobenzaldoxima
320	OH	Fenilglyoxilohidroxamil cloruro
386	Ciclopropano sulfonamida	7-Cloro-2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-carboxaldoxima
409	Ciclopropano sulfonamida	3-Clorobenzaldoxima
470	OH	3-Clorobenzaldoxima

[0513] Ciertos otros compuestos de la fórmula I podrían ser preparados de acuerdo con el Método 9 como está ilustrado más abajo.

MÉTODO 9:



[0514] Respecto del método 9, la espiroisoxazolina protegida B3 (preparada por el método 2) reacciona con la imino-amina de enlace de resina D1 para proveer el intermediario I1. La desprotección de I1 provee la amina I2 que reacciona con un ácido carboxílico R_1 en presencia de un reactivo de acoplamiento para proveer I3, en donde R_1 es $R_4C(O)$-. La hidrólisis de la imina de enlace de resina I3 provee el compuesto final A10.

[0515] Un especialista en las artes químicas puede usar los ejemplos y los esquemas junto con metodologías de síntesis conocidas para sintetizar los compuestos de fórmula I,

incluyendo los compuestos en la Tabla 9 que figura más abajo.

[0516] Listados más abajo en la Tabla 10 se observan compuestos adicionales de la fórmula I preparados de acuerdo con el Método 9.

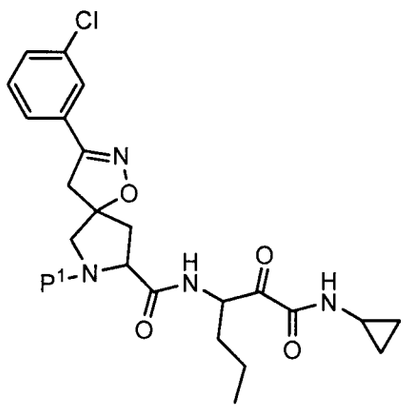


Tabla 10. Compuestos adicionales de la fórmula I preparados de acuerdo con el Método 9

Compuesto Nro.	P^1
46	Ácido 5-Bromoindole-2-carboxílico
54	Acetil-D-etionina
60	2-(R)-[[(4-Metilfenil)Sulfonil]amino]-2-ácido fenilacético
65	Ácido 2-oxo-1-fenilpirrolidina-3-carboxílico
88	Acetil-D-Metiltirosina-OH

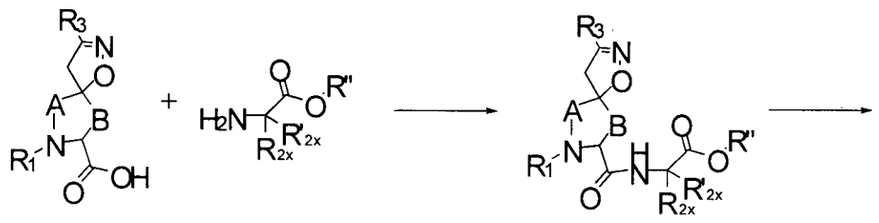
Compuesto Nro.	P^1
98	N-Acetil-L-leucina
100	Ácido 2-[[(4-Fluorofenil)Sulfonil]amino]-3-metilbutanoico
157	Ácido 5,6-dimetoxiindol-2-carboxílico
218	Pyr-Val-OH
227	Ácido 1-carbamoilciclopropanocarboxílico
246	Ácido 5-(2,4-dimetilfenilamino)-5-oxopentanoico
248	Ácido 4-Cloro-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)benzoico
309	Ácido 3-[[(4-acetamidofenil)sulfonil]amino]-3-propanoico
328	Ácido 3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)benzoico
332	Ácido (S)-2-acetamido-3-(4-isopropoxifenil)propanoico
376	Ácido 3-(2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico
380	Ácido 4-

Compuesto Nro.	P^1
	trifluorometoxifenilacético
395	Ácido 2-[[(4-Metoxifenil)Sulfonil]amino]-3-metilbutanoico
397	Ácido 2-((S)-2-oxo-4-feniloxazolidin-3-il)acético
412	Acetil-D-tirosina-OH
416	Ácido 2-(R)-[[(4-Clorofenil)Sulfonil]amino]-3-metilpentanoico
420	Ácido 3-(2-dietilamino)-2-oxoetil)1H-indol-2-carboxílico
421	Ácido trans-2-Fenil-1-ciclopropanocarboxílico
466	2-[[(4-Fluorofenil)Sulfonil]amino]-2-Ácido fenilacético
476	Ácido 2-(S)-[[(4-Metilfenil)Sulfonil]amino]-2-fenilacético
483	Ácido 3-(N-Fenilfenilsulfonamido)propanoico
489	Ácido 2-(R)-[[(4-

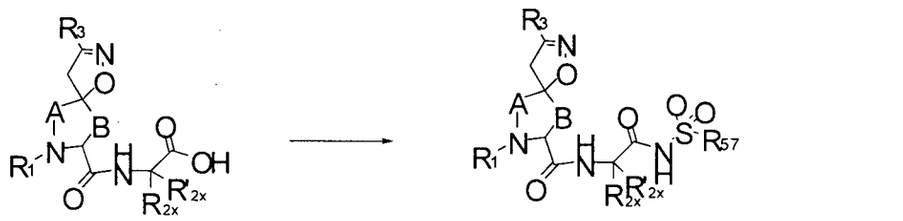
Compuesto Nro.	P^1
	Metoxifenil)Sulfonil]amino]-3-metilbutanoico
501	Ácido 2-[(FenilSulfonil)amino]-2-fenilacético
534	Ácido 2-(R)-[[(4-Metoxifenil)Sulfonil]amino]-3-metilpentanoico
574	Ácido 2-(1-oxoisoindolin-2-il)propanoico
586	Ácido 6-(2,5-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,6-tetrahidropyrimidine-4-carboxílico
587	Ácido 2-(R)-[[(4-Metoxifenil)Sulfonil]amino]-4-metilpentanoico

[0517] Ciertos otros compuestos de la fórmula I podrían ser preparados de acuerdo con el Método 10 como está ilustrado más abajo.

MÉTODO 10:



B3 **M10A** **M10B**



M10C **M10D**

[0518] Haciendo referencia al Método 10, la espiroisoxazolina protegida **B3** (por ejemplo, R_1 es Fmoc) reacciona con **M10A** (R'', por ejemplo, puede ser metilo o inmovilizado sobre una resina PS-Wang) para proveer el intermediario **M10B**. Hidrólisis de **M10B** produce el carboxílico **M10C**, el cual es subsecuentemente acoplado con la sulfonamida apropiada para obtener el compuesto final **M10D**. **M10C** puede asimismo ser un compuesto final de la fórmula I.

[0519] En forma similar, una persona experta en el arte puede usar los ejemplos y métodos descriptos aquí, juntamente con metodologías sintéticas conocidas, para sintetizar los

compuestos de la fórmula I de acuerdo al Método 10 ilustrado mas arriba.

[0520] Listados más abajo en la Tabla 11 se observan compuestos adicionales de la fórmula I preparados de acuerdo con el Método 10.

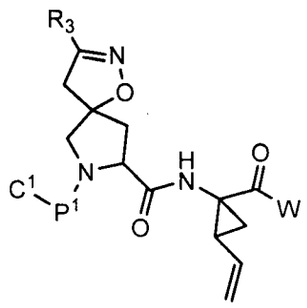
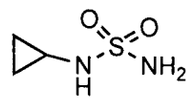


Tabla 11. Compuestos Adicionales de la fórmula I Preparados de acuerdo con el Método 10.

Compuesto No.	**W Material de partida**	**P1 Material de partida**	**C1 Material de partida**	**R3 Material de partida**
35	Ciclopropano sulfonamida	N-Boc-L-ter-butilglicina	NA	3-Clorobenzaldoxima

Compuesto No.	W Material de partida	P1 Material de partida	C1 Material de partida	R3 Material de partida
45	Ciclopropano sulfonamida	N-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi) carbonil)-L-ter-butilglicina	NA	3-Clorobenzaldoxima
57	Ciclopropano sulfonamida	N-Boc-L-ter-butilglicina	NA	7-Cloro-2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-carboxaldoxima
115		N-Boc-L-ter-butilglicina	ácido 2-ciclohexilacético	3-Clorobenzaldoxima
130	Ciclopropanosulfonamida	N-Alloc-L-ter-butilglicina	NA	3-Clorobenzaldoxima

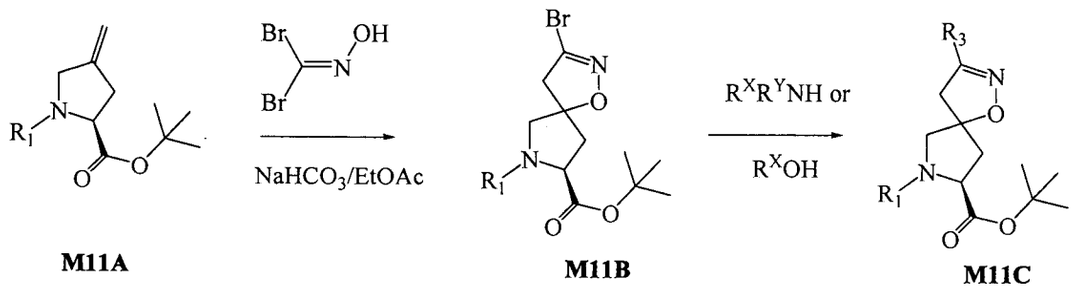
Compuesto No.	**W Material de partida**	**P1 Material de partida**	**C1 Material de partida**	**R3 Material de partida**
144	OH	N-Boc-L-ter-butilglicina	Ácido 2-ciclohexilacético	3-Clorobenzaldoxima
162	Ciclopropano sulfonamida	N-Boc-L-ter-butilglicina	ácido 2-ciclohexilacético	3-Clorobenzaldoxima
190	Ciclopropano sulfonamida	N-Boc-L-ter-butilglicina	ciclopentil 2,5-dioxopirrolidin-1-il carbonato	3-Clorobenzaldoxima
269	OH	N-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi) carbonil)-L-ter-butilglicina	NA	3-Clorobenzaldoxima

Compuesto No.	**W Material de partida**	**P1 Material de partida**	**C1 Material de partida**	**R3 Material de partida**
272	OH	N-Boc-L-ter-butilglicina	ciclopentil 2,5-dioxopirrolidin-1-il carbonato	Nitropropano
359	Ciclopropano sulfonamida	N-Boc-L-ter-butilglicina	ácido 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acético	3-Clorobenzaldoxima
384	OH	N-Boc-L-ter-butilglicina	Ácido 2-(tetrahidro-2H-pyran-4-il)acético	3-Clorobenzaldoxima
438	Ciclopropano sulfonamida	N-Boc-L-ter-butilglicina	ciclopentil 2,5-dioxopirrolidin-1-il carbonato	Nitropropano
439	OH	N-Boc-L-ter-butilglicina	NA	3-Clorobenzaldoxima

Compuesto No.	W Material de partida	P1 Material de partida	C1 Material de partida	R3 Material de partida
443	OH	N-Boc-L-ter-butilglicina	ciclopentil 2,5-dioxopirrolidin-1-il carbonato	3-Clorobenzaldoxima
457	OH	N-Boc-L-ter-butilglicina	*ter*-Butilisocianato	3-Clorobenzaldoxima
460	OH	N-Alloc-L-ter-butilglicina	NA	3-Clorobenzaldoxima

[0521] Compuestos adicionales de la invención podrían ser preparados como está ilustrado en el esquema del método 11.

MÉTODO 11:



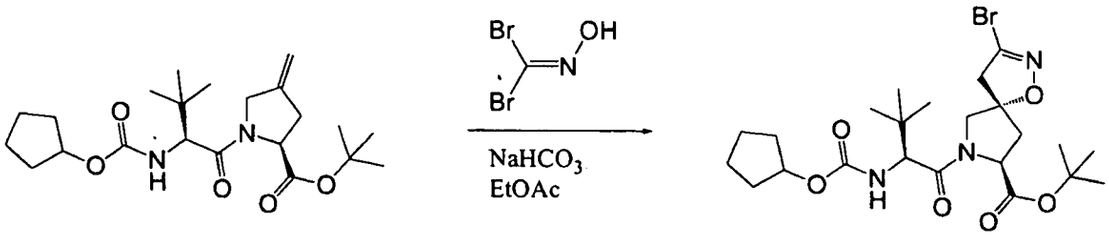
M11A **M11B** **M11C**

[0522] Haciendo referencia al Método 11, la reacción del compuesto de metileno M11A con 1,1-dibromoformaldoxima en la

presencia de una base suave tal como, por ejemplo, bicarbonato de sodio provee la bromospiroisoxazolina M11B. La reacción de M11B con una amina R^XR^YNH o un arilalcohol R^XOH provee el intermediario M11C en donde R_3 es un amino opcionalmente sustituido o un ariloxi opcionalmente sustituido. La desprotección de M11C para proveer el ácido correspondiente seguido por la reacción con un compuesto de amina apropiado de acuerdo a los procedimientos previamente descriptos provee los compuestos de la invención.

Ejemplo 23: preparación de intermediarios para compuestos donde R_3 es amino o ariloxi.

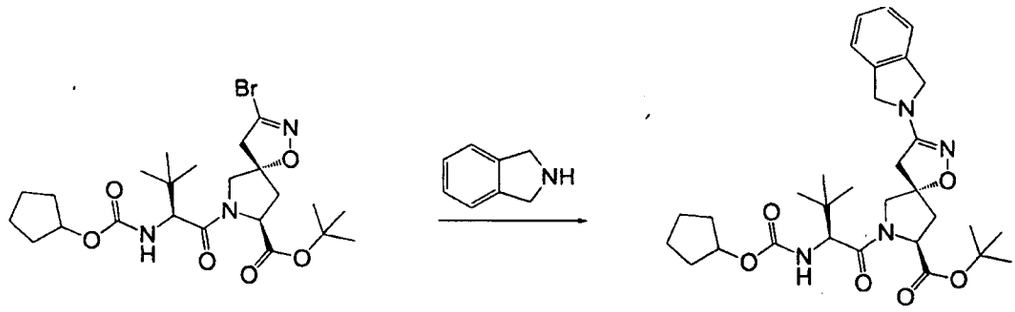
Etapa 1:



M11D **M11E**

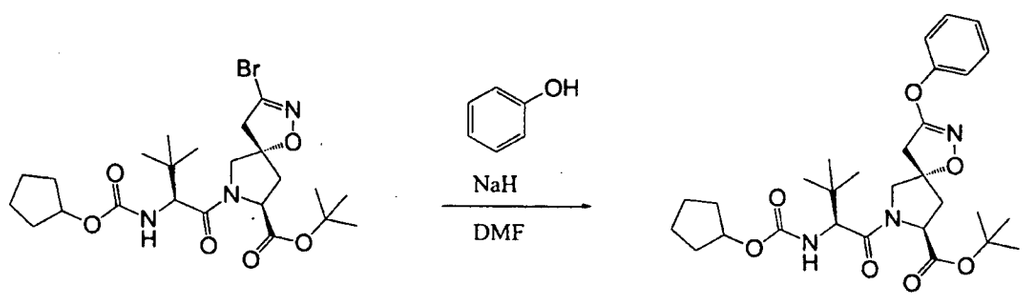
[0523] Se agitó un compuesto **M11D** (6,96g,1,0eq) en 85 mL de acetato etilico.Se añadió bicarbonato de sodio (6,30g 4,4eq) seguido de dibromoformaldoxima (4,11g1,2eq) y se agitó la mezcla en la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua (85mL) y se agitó la mezcla hasta aclarar. Las fases se separaron, la fase acuosa extraída con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas. Cromatografía sobre columna de sílica con un gradiente de acetato de etilo/hexano dio un

rendimiento de 5,55g del compuesto **M11E** y 0,93g de su diastereoisomero (relación 6:1).



M11F **M11G**

[0524] El compuesto **M11F** (100mg,1.0eq) se agitaron en 270 µL de isoindolina a 95°C en la noche. La mezcla fue disuelta con acetato de etilo y lavada con HCl 1N. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada y concentrada. Cromatografía sobre sílica con acetato de etilo/hexano dio un rendimiento de 83mg del compuesto **M11G.**



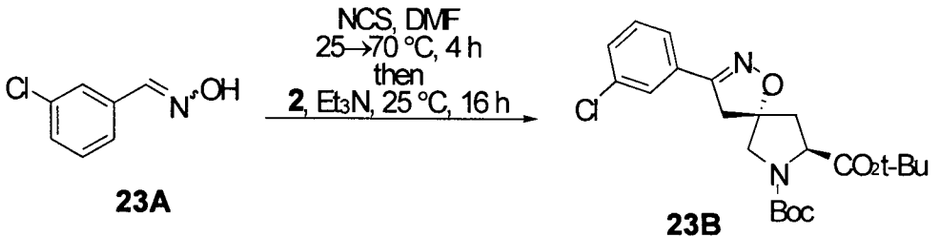
M11F **M11H**

[0525] Fenol (20mg,1.1eq) se agitaron en 350 µL de DMF. Hidruro de sodio (8.3mg,1.1eq,60%) fueron adicionados y la mezcla se agitó por 5 minutos. El compuesto **M11F** fue adicionado y la mezcla se agitó a 90°C toda la noche. La

mezcla fue particionada entre HCl 1N y acetato de etilo y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtrada y concentrada para dar 70mg del compuesto **M11H**.

EJEMPLOS ADICIONALES

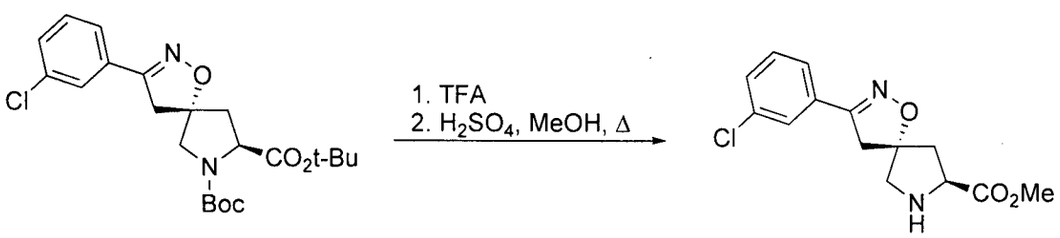
Ejemplo 23: Compuesto Nro. 610



23A **23B**

[0526] Se disolvió oxima **23A** (6,29 g, 40,4 mmol) en DMF (63 ml) y se añadió N-clorosuccinimida (5,39 g, 40,4 mmol) en porciones a la solución agitada. Se continuó agitó durante 3 horas a temperatura ambiente cuyo se determinó que la conversión era del 56% (por HPLC). La reacción se apuró para completarse por medio de ligero calentamiento a 70 °C durante 45 minutos. Se añadió derivado de 4-metilenprolina **2** (8,81 g, 31,1 mmol) y se enjuagó en la solución usando DMF (5 ml). Se añadió cuidadosamente trietilamina (5,7 ml) gota a gota durante 30 minutos. La reacción se agitó luego a temperatura ambiente durante 16 horas durante la noche. Se analizó una alícuota por HPLC y se determinó que contenía una relación 4:1 de diastereómeros de cicloadición. Se añadió acetato de etilo (200 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (3 x 200 ml) y salmuera (1 x 200 ml). La fase orgánica luego se secó sobre

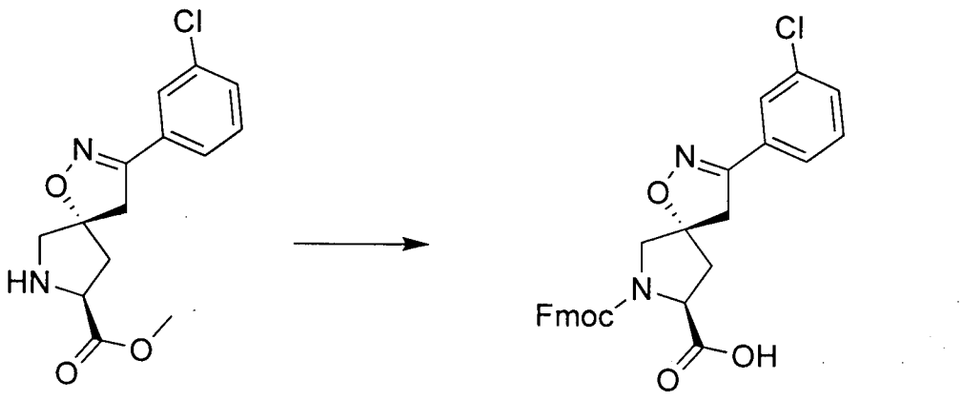
sulfato de magnesio y se evaporó. El aceite crudo se dividió en dos porciones y cada una se purificó con ISCO Combiflash equipado con una columna de 330 g de sílice (10-20% de EtOAc: éter de petróleo, 72 minutos). El producto deseado es el principal isómero que se eluyó de la columna antes del isómero menor. Se obtuvieron 9,42 g de **23B** en forma de un aceite de color anaranjado. El isómero menor también se aisló, se sometió a recristalización en EtOAc:hexanos y se obtuvo como un polvo cristalino blanquecino (1,53 g).



23B **23C**

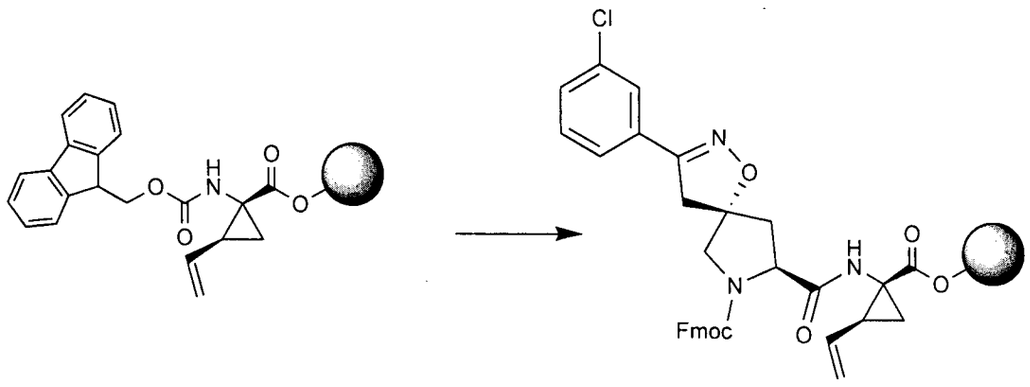
[0527] Se agitó el compuesto **23B** (9,42 g) en ácido trifluoroacético (12 ml) durante 2 horas. El solvente se evaporó y se reemplazó con metanol (50 ml). La solución se calentó a reflujo y se añadió H_2SO_4 (3,0 ml) gota a gota. La reacción se calentó a reflujo durante un total de 6 horas cuyo por HPLC se determinó que la conversión en el éster metílico era de >95%. La reacción se enfrió y se evaporó para eliminar el exceso de metanol. El aceite resultante se redisolvió en CH_2Cl_2 (200 ml) y se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado (200 ml). La fase orgánica se recogió y la fase

acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2x 100 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se evaporaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron para dar 5,09 g del compuesto **23C** en forma de un aceite que se usó de forma inmediata en la siguiente etapa.



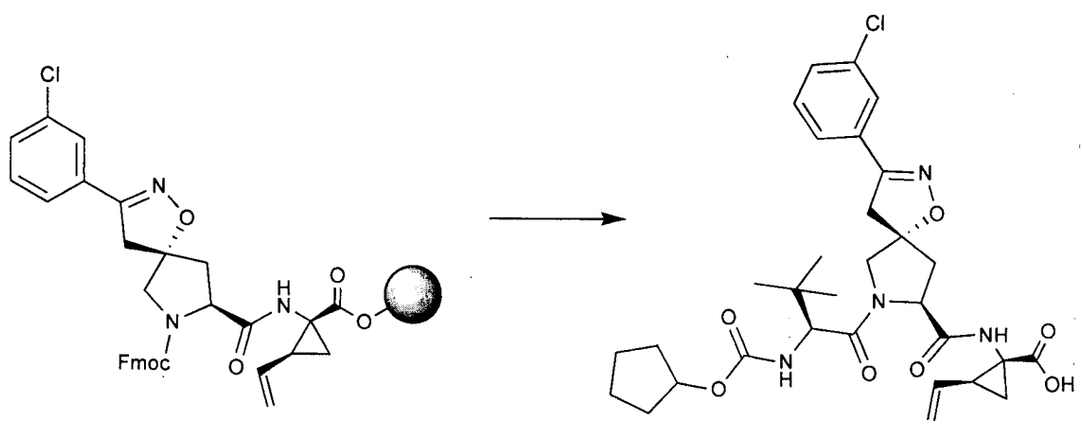
23C **23D**

[0528] Se trató el aminoéster **23C** (1,25 g, 4,24 mmol) con $LiOH \cdot H_2O$ (186 mg, 4,4 mmol) en THF/H_2O (3:1, 10 ml) durante 45 minutos. Los solventes se eliminaron al vacío para obtener un sólido. Este sólido se suspendió en acetona (20 ml) y NaHCO3 saturado (ac) (20 ml) a temperatura ambiente. Se añadió Fmoc-Cl (1,12 g, 4,33 mmol) y la reacción se controló por HPLC. Al cabo de 20 minutos, se transfirieron los contenidos del recipiente de reacción a un embudo de separación con CH2Cl2 y se acidificaron con HCl 2 N (ac). La fase acuosa se extrajo con CH2Cl2 (2x100 ml). La emulsión resultante se filtró y las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO4) y se concentraron para brindar el compuesto **23D**.



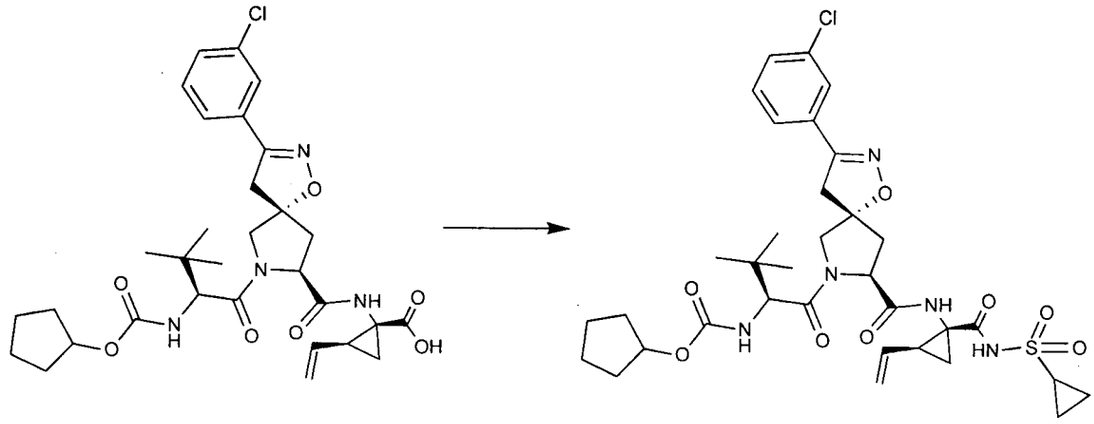
XX4 **23F**

[0529] El compuesto **XX4** se agitó en una solución de 20% de piperidina en DMF (20 ml) durante 60 minutos. La resina se lavó con DMF (3x), CH2Cl2 (3x) y se repitió. (M + 1) = 390,1. Esta resina resultante se agitó con el compuesto **23D** (437 mg, 0,87 mmol), HATU (392 mg, 1,03 mmol) y DIEA (0,300 ml, 1,72 mmol) en DMF (10 ml) durante la noche. El compuesto resultante de enlace de resina **23F** se lavó luego con DMF (3X), CH2Cl2 (3X) y se repitió. (M+1) = 612,26.



23F **Compuesto Nro. 443**

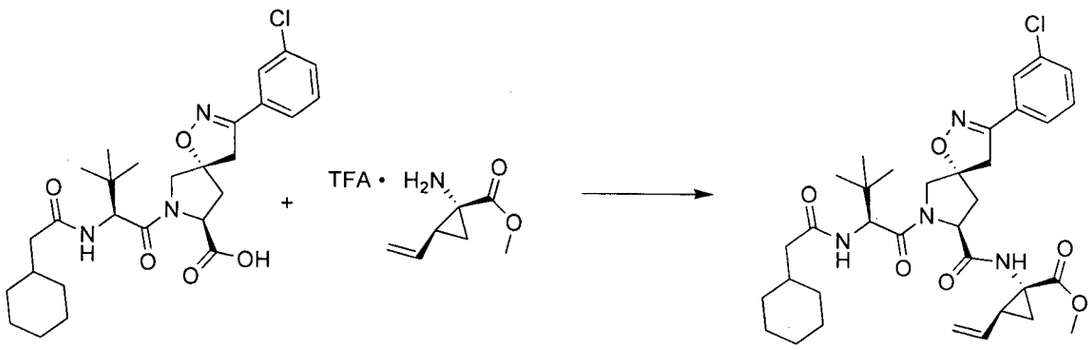
[0530] El compuesto de enlace de resina **23F** se agitó en 20% de piperidina en DMF (8 ml) durante 2 horas. La resina se lavó luego con DMF (3X), CH2Cl2 (3X) y se repitió. (M+1) = 390,1. Esta resina se agitó luego durante la noche en DMF con ácido (*S*)-2-(ciclopentiloxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico (3 eq), HOBT (3 eq), HBTU (3 eq) y DIEA (6 eq). La resina se lavó con DMF (3X) y CH2Cl2 (3X) y se repitió, luego se agitó durante 100 minutos en TFA (5 ml). La resina se filtró y el filtrado se concentró y se purificó en cromatografía en fase inversa para obtener 9,4 mg del compuesto **443** en forma de un sólido blanco (M+1) = 615,6, H RMN (500 MHz, DMSO-d6) 8,63 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,63 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 2H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,77 - 5,69 (m, 1H), 5,20-5,17 (m, 1H), 5,06 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,93 (brs, 1H), 4,35 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,62-3,50 (m, 2H), 2,63-2,31 (m, 2H), 2,18 - 2,13 (m, 1H), 2,07 - 2,01 (m, 1H), 1,87-1,51 (m, 9H), 1,29 - 1,28 (m, 1H), 0,95-0,91 (brs, 9H).



23G **Compuesto Nro. 190**

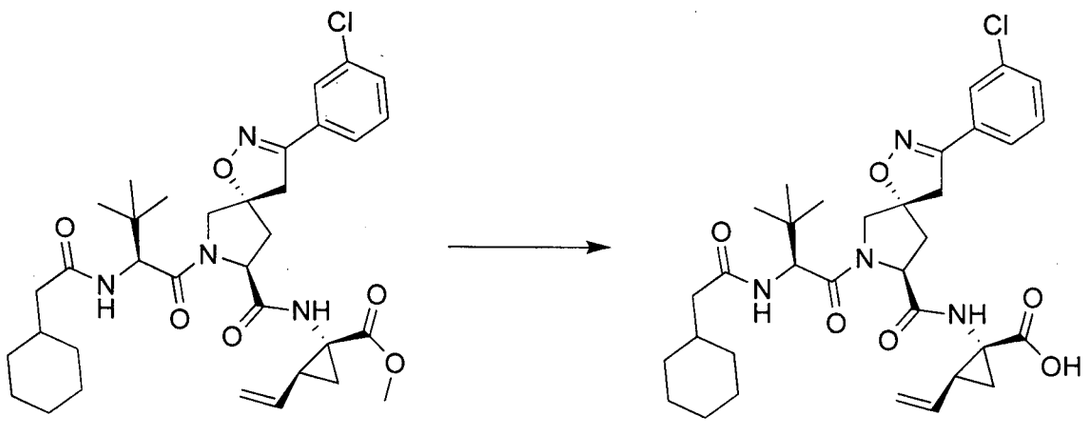
[0531] El compuesto **23G** (6,6 mg, 0,011 mmol) se agitó en DMF (0,5 ml) con CDI (2,8 mg, 0,017 mmol) durante 1 hora a 80 °C. Se añadieron ciclopropilsulfonamida (3,8 mg, 0,031 mmol) y DBU (0,01 ml), se retiró el calor y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se purificó por cromatografía en fase inversa para obtener 2,8 mg del compuesto **190** (0,0039 mmol). (M+1) = 718,1, H RMN (500 MHz, metanol-d4) 9,26 (s, 0,4H), 9,02 (s, 0,6H), 7,72 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 1,3, 7,3 Hz, 1H), 7,47 - 7,41 (m, 2H), 5,81 - 5,73 (m, 1H), 5,33-5,30 (m, 1H), 5,14-5,10 (m, 1H), 5,03 (brs, 1H), 4,45 - 4,41 (m, 1H), 4,31 - 4,25 (m, 2H), 3,94 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,62-3,53 (m, 2H), 2,99 - 2,92 (m, 1H), 2,55 - 2,49 (m, 1H), 2,29 - 2,23 (m, 2H), 1,89 - 1,53 (m, 10H), 1,44 - 1,40 (m, 1H), 1,32 - 1,24 (m, 1H), 1,19 - 1,02 (m, 2H), 0,90 (s, 9H).

Ejemplo 24: Compuesto Nro. 618



24A **24B** **24C**

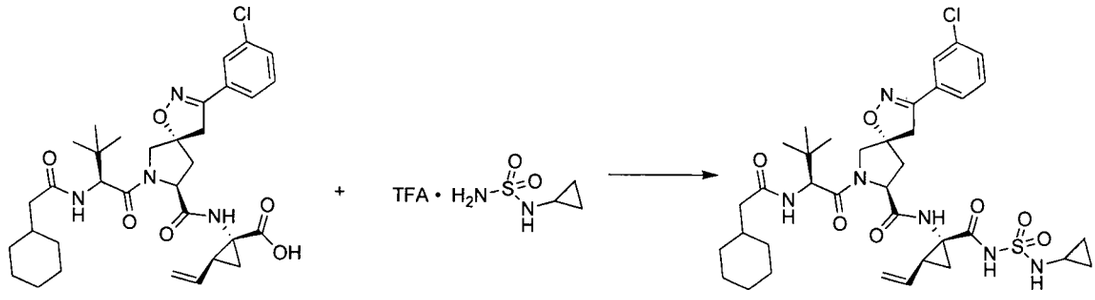
[0532] Se agitaron ácido carboxílico **24A** (69 mg, 0,13 mmol), HATU (50 mg, 0,13 mmol), **24B** (0,13 mmol) y DIEA (0,045 ml, 0,26 mmol) en acetonitrilo (1,5 ml) durante 2 horas. La reacción se diluyó luego en EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ saturado (ac), salmuera, se secó (MgSO4) y se concentró. La purificación en gel de sílice dio como resultado 76 mg (0,12 mmol) del compuesto **24C**. LCMS (M+1) = 614,4



24C **Compuesto 144**

[0533] Se disolvió éster metílico **24C** (76 mg, 0,12 mmol) en THF/H_2O (5:1, 2 ml) y se agitó durante la noche con LiOH•H_2O (1,5 eq). Se acidificó la reacción con HCl 1 N (ac) y se concentró. El residuo se disolvió en CH2Cl2/MeOH (93:7) y se eluyó a través de un tapón de gel de sílice para obtener 75 mg (0,11 mmol) del compuesto Nro. **144**. LCMS (M+1 = 627,4), H RMN (500 MHz, metanol-d4) 7,84 (d, J = 9,1 Hz, 0,5H), 7,71 (s, 1H), 7,60 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,45 - 7,40 (m, 2H), 5,90 -

5,83 (m, 1H), 5,23 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,52 - 4,49 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,59 - 3,48 (m, 2H), 2,58 (dd, J = 8,0, 12,6 Hz, 1H), 2,37 - 2,32 (m, 1H), 2,21 - 2,12 (m, 4H), 1,76 - 1,61 (m, 6H), 1,45 - 1,42 (m, 1H), 1,32 - 1,14 (m, 4H), 1,05 - 0,95 (m, 9H), 0,91 (m, 3H).



24D **24E** **Compuesto 115**

[0534] Se agitó ácido carboxílico **22D** (18,5 mg, 0,029 mmol) con CDI (6,0 mg) en DMF (1,5 ml) a 80 °C durante 10 minutos. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió **24E** en DMF (0,15 ml) con DBU (4 eq) y la reacción se calentó en un baño a 80 °C durante 20 minutos. La reacción se purificó directamente por cromatografía en fase inversa para obtener 7,6 mg del compuesto **115**. LCMS (M+1 = 745,2), H RMN (500 MHz, metanol-d4) 9,30 (s, 0,5H), 8,02 (m, 0,5H), 7,71 (m, 1H), 7,60 (dt, J = 7,2, 1,3 Hz, 1H), 7,46 - 7,41 (m, 2H), 5,86 - 5,79 (m, 1H), 5,35 - 5,28 (m, 1H), 5,12 - 5,10 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,42 (dd, J = 6,9, 10,6 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,62 - 3,47 (m, 2H), 2,51 -

2,47 (m, 1H), 2,35 - 2,31 (m, 1H), 2,25 - 2,12 (m, 4H), 1,89 (dd, J = 5,4, 8,1 Hz, 1H), 1,80 - 1,64 (m, 6H), 1,45 - 1,39 (m, 1H), 1,33 - 1,15 (m, 3H), 1,04 - 0,97 (m, 11H), 0,73 - 0,57 (m, 4H).

[0535] Listados más abajo en la Tabla 12 se observan algunos datos físicos de compuestos ejemplificativos de la Formula I.

[0536] Los datos de LC/MS fueron adquiridos utilizando lo siguiente:

Espectrómetros de Masa: PESciex API-150-EX o Waters/Micromass ZQ o Waters/Micromass Quattro II, o Waters/Micromass ZMD; Pumps: Shimadzu LC-8A o Agilent 1100; Autosamplers: Gilson 215 o Gilson 819.

[0537] Los siguientes métodos fueron usados: rango de flujo 3,0 mL/min, CH_3CN 10-99% (0,035% TFA) / H2O (0,05% TFA) gradiente, columna Phenomenex Luna 5m C18 (50 x 4,60 mm); rango de flujo 1,5 mL/min, CH_3CN 10-90% (Ácido Formico 0,2%) / H2O (Ácido Fórmico 0,2%) en 3 minutos, columna YMC-Pack Pro-C18 (50 x 4,6 mm); rango de flujo 1,0 mL/min, CH3CN 10-90% (Ácido Fórmico 0,2%) / H_2O (Ácido Fórmico 0,2%) en 5 minutos, columna YMC-Pro-C18 (50 x 2,0 mm); rango de flujo 1,5 mL/min, CH_3CN 10-90% (0,1% TFA)) / H2O (0,1TFA) en 3 minutos, columna YMC-Pack Pro-C18 (50 x 4,60 mm).

Tabla 12: Datos físicos para los compuestos de ejemplo de la fórmula I.

Compuesto N.°	LCMS PLUS	LCMS RT	FIA-MASA MENOS	FIA-MASA MÁS	RMN
1			754,4	756,1	
2	700,2	3,99			
3	698,8	3,84			
4			763	765	
5	686,3	2,8			
6	760,9	2,4			
7	710,2	3,35			
8				707,9	
9			638	640	
10			724	726,1	
11			662,4	664,3	
12	602	2,94			
13	668,2	3,6			
14				580,9	
15			725,1	726,1	
16				691,8	
17	791,8	2,29			
18	752,4	3,74			
19	696,3	3,7			H RMN (500 MHz,

Compuesto N.°	LCMS PLUS	LCMS RT	FIA-MASA MENOS	FIA-MASA MÁS	RMN
					$CDCl_3$)7,61 (d, J = 1,7 Hz, H), 7,51(d, J = 7,7 Hz, H), 7,38(d, J = 8,2 Hz, H), 7,33(t, J = 7,8 Hz, H), 7,26(s, CDCl3), 7,16 (t, J = 6,5 Hz, H),6,91 (d, J = 3,3 Hz, H), 6,55 - 6,50(m, H), 5,35 (dd, J = 4,1, 8,5 Hz, H),4,77 - 4,74 (m, H), 4,66(d, J = 9,4 Hz, H), 4,29(d, J = 11,1 Hz, H), 3,71(d, J = 11,2 Hz, H), 3,47 (d, 1H),3,29 (d, 1H), 2,78 (td, J = 7,3, 3,7 Hz, H),2,63 - 2,59 (m, H), 2,52 - 2,49 (m, H),2,07-2,30 (m, 2H), 1,98 - 1,92 (m, H),1,77 - 1,61 (m, H),

Compuesto N.°	LCMS PLUS	LCMS RT	FIA-MASA MENOS	FIA-MASA MÁS	RMN
					1,47 - 1,40 (m, H),1,35 - 1,25 (m, H), 1,21(dd, J = 6,6, 12,5 Hz, H),1,01 (s, 9H), 0,98 - 0,83 (m, H),0,61 - 0,51 (m, H),0,39 (t, J = 4,8 Hz, H) ppm
20	672	3,24			
21			697,9	699,8	
22	713	3,9			$CDCl_3$; 7,77 (d, 2H),7,58 (m, 4H),7,41 (t, 2H),7,32 (3H)
23	710	4,5			
24			630,3	632,2	
25			684,6	686,5	
26	761,4	3,23			
27	672,4	3,7			
28	675,3	3,44			
29	698,361	3,8			1H RMN (500MHz, $CDCl_3$): disponible
30	767,6	3,15			

Compuesto N.°	LCMS PLUS	LCMS RT	FIA-MASA MENOS	FIA-MASA MÁS	RMN
31	701,3	2,74			
32			730,3	732,1	
33	685	3,5			
34				559	
35	706,1	3,66			
36			675,5	677,3	
37	712	3,19			
38	748,1	3,86			
39	728	3,82			
40			655,3	657,2	
41	729	3,4			
42	701,3	2,75			
43			654,1	656,1	
44	658	3			
45	720,2	3,29			
46	670	3,78			
47			734,2	736,1	
48	728,2	3,47			
49	784,2	3,71			
50	696,6	3,76			
51			548,1	550	
52				704	

Compuesto N.°	LCMS PLUS	LCMS RT	FIA-MASA MENOS	FIA-MASA MÁS	RMN
53	696	2,04			
54	634	3,24			
55			642,3	644,2	
56			600,6	602,4	
57				755	
58	778,9	2,38			
59	730,2	3,58			
60	734,4	3,67			
61	591,8	2,6			
62	690,2	3,64			
63	698	3,83			
64				595	
65	634,4	1,8			
66			734,4	736,2	
67			720,4	722,2	
68	675,2	2,6			
69	817,7	3,97			
70			712,4	714,3	
71	722,1	3,59			
72	670	3,53			
73	800,7	3,97			
74			682	684	

Compuesto N.°	LCMS PLUS	LCMS RT	FIA-MASA MENOS	FIA-MASA MÁS	RMN
75	713,1	2,8			
76	643	3,09			
77	734,2	3,92			
78					
79	684,2	3,7			
80			553,1	555	
81	687	2,1			
82			611	612,6	
83			772,1	774	
84	780,9	4,39			
85	650	3,26			
86			676,5	678,3	
87	712	3,2			
88	666	3,31			
89	695,2	3,53			
90			758	759,9	
91	848,7	2,3			
92	686	3,05			
93	670,4	3,56			
94	660	2,69			
95			583,9	585,7	
96	759,3	4,02			

Compuesto N.°	LCMS PLUS	LCMS RT	FIA-MASA MENOS	FIA-MASA MÁS	RMN
97			670,1	672,1	
98	602,6	1,63			
99	726,7	2,4			
100	704	3,64			
101			666,1	668,3	
102	710,2	3,6			
103	657	3,2			
104	690	3,24			
105			682,1	684,2	
106			690,1	691,9	
107	659	3,22			
108	700	3,32			
109			706,4	708,4	
110	754	3,6			
111			652,1	654	
112				684	
113	700,7	2,3			
114			712,4	714,3	
115	745,2	3,73			
116			716,3	718	
117				653	
118	726,4	3,6			

Compuesto N.°	LCMS PLUS	LCMS RT	FIA-MASA MENOS	FIA-MASA MÁS	RMN
119				691,8	
120	811,5	3,95			
121	714	3,27			
122	711	3,42			
123	631	3,09			
124	686,2	3,4			
125	732,2	3,7			
126			680,55	682,4	
127	794,7	4,11			
128	774	3,28			
129	758,2	3,78			
130	690,2	3,48			
131	720	3,53			
132	711,4	3,5			
133	728,6	3,8			
134	726,2	3,7			
135	773,1	3,5			
136			666	668,1	
137			708,2	710,1	
138	843,9	2,2			
139	708	3,35			
140	672,7	2,13			

Compuesto N.°	LCMS PLUS	LCMS RT	FIA-MASA MENOS	FIA-MASA MÁS	RMN
141	792,7	4,13			
142			676,2	677,9	
143	700,7	2,32			
144	627,4	3,43			
145				707,8	
146	635	2,47			
147			690	691,9	
148	813,9	2,15			
149				606,8	
150			713,5	715,2	
151			706	707,8	
152	688,4	3,2			
153	714,3	3,2			
154			700,1	701,9	
155	709,6	3,59			
156	658	3,35			
157	650	3,32			
158	714,3	3,72			
159			688,3	690,3	
160			613,5	615,4	
161	769,1	3,5			
162	730,2	3,7			

Compuesto N.°	LCMS PLUS	LCMS RT	FIA-MASA MENOS	FIA-MASA MÁS	RMN
163				708	
164			630,1	632,1	
165	715,2	3,73			
166	710	3,46			
167	709,4	2,2			
168	656,3	3,46			
169	702,2	3,71			
170	754,2	3,96			
171				613,1	
172				717,1	
173	667	3,17			
174			642,3	644,3	
175	701,2	2,76			
176	817,7	4,1			
177			787	789	
178			576,1	578,1	
179	718,2	3,55			
180			770,1	772,1	
181	801,7	2,06			
182	686,7	2,19			
183			714	715,9	
184	672,2	2,96			

Compuesto N.°	LCMS PLUS	LCMS RT	FIA-MASA MENOS	FIA-MASA MÁS	RMN
185	724,2	3,6			
186	755,3	3,41			
187	708	3,53			
188	698	3,76			
189	722	3,5			
190	718,1	3,68			
191			710,4	712,4	
192			683,3	685,3	
193	646	3,44	702	703,7	
194			672,1	674	
195	700,2	3,59			
196			672,1	674	
197	722	3,39			
198			723,8	725,7	
199			766,2	768,2	
200			746,2	748,1	
201			567,1	568,8	
202			638	640	
203	730,3	3,7			
204	734,2	3,85			
205	637	3,35			
206	871,9	3,96			

Compuesto N.°	LCMS PLUS	LCMS RT	FIA-MASA MENOS	FIA-MASA MÁS	RMN
207	576	2,87			
208			718,2	719,95	
209			716,3	718,1	
210	675	3,5			
211	698,2	3,47			
212			692,6	694,5	
213	748,2	3,6			
214			769,3	770,9	
215			733,3	735,3	
216	767,1	3,1			
217	670	3,6			
218	657	3			
219	670,2	3,65			
220			504,1	506	
221	792,9	4,1			
222			593	594,9	
223	678	3,42			
224			707,9	710,1	
225				795	
226	698	3,89			
227	558,5	2,91			
228				670	

Compuesto N.°	LCMS PLUS	LCMS RT	FIA-MASA MENOS	FIA-MASA MÁS	RMN
229	649,7	2,55			
230	704,3	3,7			
231	684	3,73			
232	718,1	3,82			
233	700,34	3,3			1H RMN (500MHz, $CDCl_3$): 7,61 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 1,7, 6,9 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,26 (s, CDCl3), 7,16 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,35 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,76 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,71 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,29-3,49 (dd, J =

Compuesto N.°	LCMS PLUS	LCMS RT	FIA-MASA MENOS	FIA-MASA MÁS	RMN
					2H), 2,78 (m, 1H), 2,63 - 2,59 (m, 1H), 2,53 - 2,51 (m, 1H), 2,37 (d, J = 2,2 Hz, H), 1,90-1,96 (m, 1H), 1,68 - 1,60 (m, H), 1,47 - 1,40 (m, H), 1,21-1,32 (m), 0,99 (s, 9H), 0,95 - 0,83 (m, H), 0,60 (dd, J = 3,4, 9,5 Hz, H) ppm
234			722	724	
235	626,1	3,34			
236			716,1	718,2	
237	696,2	2,04			
238	784,2	3,77			
239	738	3,8			
240			668,2	670,2	
241	713,4	2,94			
242			667,4	669,4	
243	605,9	2,77			
244				653,2	

Compuesto N.°	LCMS PLUS	LCMS RT	FIA-MASA MENOS	FIA-MASA MÁS	RMN
245	682	3,58			
246	664,7	3,39			
247	645,3	3,3			
248	707,4	3,7			
249	665	3,49			
250	714,2	3,8			
251			613,4	615,2	
252	682	3,7			
253	672,3	3,72			
254	728,4	3,6			
255	778,9	2,37			
256	668,5	3,6			
257			626	628	
258			566,3	568,1	
259	783	3,24			
260	662	3,16			
261	821	3,21			
262	612	3,4			
263			608,9	611	
264	692	3,31			
265	698,3	3,87			
266			704,3	706,2	

Compuesto N.°	LCMS PLUS	LCMS RT	FIA-MASA MENOS	FIA-MASA MÁS	RMN
267			575,6	577,4	
268	752	3,87			
269	617,6	2,71			
270				720	
271	704	3,61			
272			696	698,1	
273	644	3,46			
274			714,1	716,2	
275	686,7	2,21			
276			716,1	717,8	
277	728,3	3,75			
278	782	3,9			
279			670,3	672,2	
280			638,2	640	
281			684,5	686,4	
282	772,2	3,19			
283	645	2,02			
284	698	3,8			
285			695,7	697,6	
286	760	3,13			
287	708	3,4			
288	695	3,46			

Compuesto N.°	LCMS PLUS	LCMS RT	FIA-MASA MENOS	FIA-MASA MÁS	RMN
289	786,2	3,7			
290			695,7	697,6	
291	787	3,02			
292	685,4	3,36			
293	711,1	3,7			
294	684	3,76			
295			654,5	656,5	
296	748,7	2,37			
297	718	3,48			
298	800,6	2,3			
299			706,6	708,3	
300	714,7	2,36			
301			692,1	694,1	
302	817,9	3,96			
303	651,5	2,9			
304	727	2,87			
305	726,2	3,52			
306			757,5	759,5	
307	744	3,57			
308	702,5	3,4			
309	715,3	3,59			
310			683	685	

Compuesto N.°	LCMS PLUS	LCMS RT	FIA-MASA MENOS	FIA-MASA MÁS	RMN
311	767,2	3,4			
312			789,1	791	
313	640	3,1			
314			718	720	
315	755,3	3,67			
316			813	815	
317	747,2	3,35			
318			644,1	645,9	
319	658	3,57			
320			775,3	777,1	
321	744,3	3,75			
322				666	
323				746,3	
324	716,9	3,5			
325				676,5	
326			654,1	655,9	
327			686,5	688,4	
328	746,7	3,65			
329			613,4	615,2	
330				678	
331			726,5	728,3	
332	694,5	1,82			

Compuesto N.°	LCMS PLUS	LCMS RT	FIA-MASA MENOS	FIA-MASA MÁS	RMN
333	707	3,43			
334	705,8	3,66			
335	720	3,5			
336	774,2	3,8			
337			680,6	682,6	
338	736,2	3,6			
339	757	3,24			
340			682	684	
341	697,1	2,86			
342	626	2,3			
343				559	
344				684,2	
345	696	3,98			
346	710,2	3,52			
347	742,7	2,28			
348			531,6	533,3	
349	730,4	3,5			
350	700,3	3,94			
351			634,5	636,3	
352			675,6	677,3	
353				691,9	
354			700,6	702,5	

Compuesto N.°	LCMS PLUS	LCMS RT	FIA-MASA MENOS	FIA-MASA MÁS	RMN
355	762,2	3,91			
356	760	3,11			
357	695	2,24			
358			686,1	687,9	
359	732,4	3,12			
360	698	3,87			
361	698	3,83			
362			652	654	
363			722	724,1	
364	701,9	3,21			
365				676,1	
366	728,1	3,6			
367	636	2,8			
368	770,2	3,64			
369			721,1	723,2	
370	728,3	3,62			
371	695	3,7			
372	712,3	3,98			
373	723,4	2,3			
374	688,4	3,2			
375			656	658	
376	636,3	3,36			

Compuesto N.°	LCMS PLUS	LCMS RT	FIA-MASA MENOS	FIA-MASA MÁS	RMN
377	795,4	3,29			
378			761,1	763	
379	645	3,16			
380	649,5	1,97			
381	731,4	3,3			
382			758,3	760,1	
383	612,1	3,2			
384	629,4	2,78			
385			504,1	506	
386			504,1	506	
387	716	3,13			
388	656	3,42			
389	723,4	2,3			
390			696,1	698	
391			583	584,8	
392	660	3,05			
393	696	4,05			
394	703,351	3,3			
395	730	3,55			
396	698,25	3,89			
397	650,5	1,73			
398			696,1	698	

Compuesto N.°	LCMS PLUS	LCMS RT	FIA-MASA MENOS	FIA-MASA MÁS	RMN
399	742,7	2,16			
400			583	584,8	
401	698,3	3,9			
402	764,1	3,4			
403			716,9	719	
404	702,5	2,07			
405					
406			670,1	672,2	
407	632	3,35			
408	735,7	3,14			
409					
410	714,5	2,12			
411			566,10	568	
412	652	3			
413			717,9	719,8	
414			769,1	771	
415			639,5	641,5	
416	734,5	3,83			
417				653,3	
418	686,3	3,1			
419	714	3,26			
420	704	3,56			

Compuesto N.°	LCMS PLUS	LCMS RT	FIA-MASA MENOS	FIA-MASA MÁS	RMN
421	591,6	1,87			
422			693,4	695,4	
423			714,2	716,1	
424	706	3,31			
425			691,8	693,8	
426	714,2	3,48			
427	666	3,38			
428			702,1	704	
429	760,9	2,38			
430	753,2	3,86			
431	691,9	3,3			
432	645	3,05			
433	835,7	4,16			
434	720	3,5			
435	744	3,56			
436			774	776,2	
437	730,2	3,7			
438			548,2	549,9	
439	603,4	3,34			
440			602,6	604,4	
441	724,9	2,22			
442			712,6	714,5	

Compuesto N.°	LCMS PLUS	LCMS RT	FIA-MASA MENOS	FIA-MASA MÁS	RMN
443	615,6	3,25			
444			676,2	678,2	
445	742,35	3,2			
446	756,2	3,68			
447	749,7	1,78			
448			608,1	610	
449	756	351			
450			698,3	700,2	
451				630	
452	700,3	3,94			
453	694,3	3,64			
454	761,1	3,3			
455				724,4	
456			710,5	712,2	
457	602,4	3,12			
458	803,7	3,97			
459	684,2	3,6			
460	587,5	3,01			
461	735,7	1,8			
462			610,1	611,9	
463	708,4	3,7			
464			706,1	708,2	

Compuesto N.°	LCMS PLUS	LCMS RT	FIA-MASA MENOS	FIA-MASA MÁS	RMN
465			740,4	742,2	
466	738,6	3,63			
467	696,345	3,7			
468	686,2	2,98			
469	681,3	3,39			
470			610,1	612,05	
471	708,2	3,5			
472			837	839,1	
473			706	708,1	
474	710,2	3,2			
475	714	3,3			
476	734,4	3,67			
477	717,37	3,3			
478	690,2	3,73			
479	690,2	3,66			
480			672	673,9	
481			718	720	
482			698,2	700,1	
483	734,6	1,87			
484	660	1,44			
485	676	3,38			
486			803,6	805,4	

Compuesto N.°	LCMS PLUS	LCMS RT	FIA-MASA MENOS	FIA-MASA MÁS	RMN
487	762	3,26			
488	794,7	4,07			
489	716,5	3,59			
490			709,4	711,4	
491				754	
492	659	3,39	734,4	736,2	
493	658,3	3,61			
494	744,2	3,71			
495	688,2	3,3			
496	698,3	3,83			
497	694	2,16			
498			670,3	672,2	
499	726,2	3,65			
500	694,3	3,64			
501	720,5	3,62			
502			724,1	725,9	
503	700	3,36			
504	692,8	2,13			
505	713,8	2,73			
506	718	1,87			
507	854,7	4,15			
508	686,7	2,21			

Compuesto N.°	LCMS PLUS	LCMS RT	FIA-MASA MENOS	FIA-MASA MÁS	RMN
509				724,3	
510	756,2	2,95			
511			680,5	682,54	
512			746,4	748,3	
513			726,4	728,2	
514	635	3,68			
515	688,4	3,2			
516	700	2,98			
517			744,1	746,1	
518	775,2	3,3			
519				636	
520	660	3,5			
521	720,1	3,84			
522	670	3,59			
523	672	3,1			
524					
525			735,2	737	
526	694	3,64			
527			746,1	748,1	
528	731,9	3,38			
529	732	2,89			
530				722	

Compuesto N.°	LCMS PLUS	LCMS RT	FIA-MASA MENOS	FIA-MASA MÁS	RMN
531	650	3,46			
532	644	3,39			
533			694	696	
534	730,5	3,67			
535	668,2	3			
536			705,8	707,9	
537	742,7	2,25			
538	731,2	3,7			
539			743,2	744,2	
540	778,9	4,15			
541	700,34	3,2			
542	685,34	3,5			
543			695,7	697,7	
544	746,2	2,3			
545			696,1	697,9	
546	748,7	2,38			
547			726,4	728,25	
548			682	684	
549			696	697,9	
550			653,3	654	
551				609,3	
552	692,3	3,51			

Compuesto N.°	LCMS PLUS	LCMS RT	FIA-MASA MENOS	FIA-MASA MÁS	RMN
553	712,2	2,6			
554	670,5	2,9			
555					
556					
557	725,8	3,4			
558	679	3,46			
559			702	704	
560			696,2	698	
561	730,4	3,7			
562	716	3,41			
563	695	2,46			
564				707,9	
565	762,2	3,55			
566			628	630	
567	774,7	3,19			
568	712,7	2,3			
569				671,9	
570			656,1	658,2	
571	730,2	3,4			
572			639,1	641,2	
573				694,1	
574	634,5	1,7			

Compuesto N.°	LCMS PLUS	LCMS RT	FIA-MASA MENOS	FIA-MASA MÁS	RMN
575	714,4	3,1			
576	680	2,2			
577	718	3,51			
578			680,5	682,4	
579	698	3,72			
580	597	2,87			
581	720	3,51			
582	714,4	3,6			
583	693	3,35			
584				744	
585	762	3,68			
586	707	3,2			
587	730,5	3,68			
588	745,7	4,09			
589	735,20	3,70			
590	694,30	3,65			
591	651,30	3,26			
592	651,30	3,24			
593	685,20	3,53			
594	700,20	3,72			

[0538] En la Tabla 13 son provistos los compuestos adicionales, parte de sus datos físicos y método de síntesis.

Tabla 13

Comp. No.	LC/MASA PLUS	FIA MS+	Método Sin.
595	715.23		5B
596	689.24		5B
597	727.20		6
598	775.10		6
599	685.20		6
600		729.1	6
601	729.10		6
602	687.20		5B
603	673.17		5B
604	703.00		5B
605	716.00		5B
606	742.00		5B
607	676.00		5B
608	702.00		5B
609	676.00		5B
610	690.00		5B
611	716.00		5B
612	650.00		5B
613	676.00		5B
614	724.20		6
615	708.20		6
616		744.1	5B
617		684.1	5B
618	704.70		5B
619	677.60		5B
620		688	5B
621		662	5B
622		702	5B
623		676	5B
624		662	5B
625		636	5B
626		664	5B
627		638	5B
628		704	5B
629		678	5B
630		678	5B
631		652	5B
632	688.20		5B
633	686.10		5B
634	702.20		5B

Comp. No.	LC/MASA PLUS	FIA MS+	Método Sin.
635	700.10		5B
636	674.10		5B
637	688.20		5B
638	735.10		6
639	723.10		6
640	688.20		5B
641	702.20		5B
642	714.20		5B
643	728.10		6
644	651.21		5B
645	704.00		5B
646	678.00		5B
647	663.70		5B
648	689.70		5B
649	728.70		5B
650		690	5B
651		676	5B
652		690	5B
653		664	5B
654		650	5B
655	732.70		5B
656	718.70		5B
657	730.60		5B
658	700.10		5B
659	701.00		6
660	689.00		6
661		714	5B
662		728	5B
663		688	5B
664		702	5B
665		716	5B
666	673.10		6
667	701.19		5B
668	684.12		5B
669		708.2	6
670	687.70		5B
671	665.20		6
672	742.00		6
673	716.00		6
674	728.00		6

Comp. No.	LC/MASA PLUS	FIA MS+	Método Sin.
675	742.00		6
676	728.00		6
677	700.40		6
678	700.40		6
679	688.10		5B
680	662.10		5B
681	648.20		5B
682	690.10		5B
683	664.10		5B
684	650.10		5B
685	702.10		5B
686	676.10		5B
687	662.10		5B
688	674.10		5B
689	704.00		6
690	690.00		6
691		692.1	5A
692		706.1	5A
693		692.1	5A
694	690.04; Lot 2: 690.10		5B
695	690.04; Lot 2: 690.10		5B
696	704.62		5B
697	704.04		5B
698	676.06		5B
699	676.07		5B
700	675.00		6
701	663.00		6
702	634.00		5B
703	672.00		5B
704	686.10		5B
705	700.10		5B
706		740.1	5B
707	628.10		5B
708		740	5B
709		754	5B
710		728	5B
711		714	5B
712		682.2	5B
713		744	5B
714	696.10		5B
715		682.2	5B
716		670.1	5B

Comp. No.	LC/MASA PLUS	FIA MS+	Método Sin.
717	684.60		5B
718	658.80		5B
719	644.60		5B
720	670.60		5B
721	656.60		5B
722	682.60		5B
723	668.70		5B
724	694.70		5B
725	680.70		5B
726	696.70		5B
727	682.70		5B
728	708.70		5B
729	694.80		5B
730	682.70		5B
731	656.60		5B
732	642.70		5B
733	668.70		5B
734	654.70		5B
735	674.80		6
736	702.10		6
737	714.10		6
738	696.00		5B
739	696.00		5B
740		684.6	5A
741		708	5B
742	744.60		5B
743	718.70		5B
744	732.70		5B
745	706.60		5B
746	694.50		5B
747	650.10		5B
748	628.10		5B
749	628.10		5B
750	706.00		5B
751	684.10		5B
752	727.00		5B
753	716.00		5B
754	656.10		5B
755	656.10		5B
756	697.00		5B
757	697.00		5B
758	670.90		5B
759	656.90		5B
760	709.00		5B
761	682.90		5B

Comp. No.	LC/MASA PLUS	FIA MS+	Método Sin.
762	668.90		5B
763	721.00		5B
764	671.00		5B
765	656.90		5B
766	709.00		5B
767	682.90		5B
768	668.90		5B
769	700.00		5B
770	713.00		6
771	674.00		5B
772	660.10		5B
773	648.10		5B
774	634.10		5B
775	696.10		5B
776	682.10		5B
777	670.10		5B
778	656.10		5B
779	720.00		5B
780	734.00		5B
781		718.1	6
782		692.1	6
783		730.2	6
784		704	6
785	685.80		6
786	724.60		5B
787	710.41		5B
788	712.60		5B
789	698.60		5B
790	736.50		5B
791	750.60		5B
792	724.50		5B
793	764.60		5B
794	700.50		5B
795	714.50		5B
796	700.50		5B
797	714.50		5B
798	694.64		6
799	750.50		5B
800	724.50		5B
801	736.30		5B
802	727.80		6
803	772.00		6
804	693.60		5B
805	693.60		5B
806	707.70		5B

Comp. No.	LC/MASA PLUS	FIA MS+	Método Sin.
807	707.60		5B
808		698	5B
809		684	5B
810	720.00		5B
811	734.00		5B
812	652.90		6
813	658.00		5B
814	742.00		5B
815	728.00		5B
816	716.00		5B
817	758.60		6
818	758.50		6
819	728.60		6
820	640.80		6
821		722.7	5B
822		653.4	5B
823		684.6	5B
824		710.6	5B
825		698.5	5B
826	742.60		5B
827	716.50		5B
828	742.60		5B
829	728.60		5B
830	714.50		5B
831	680.60		5B
832	680.50		5B
833	738.50		5B
834	764.33		5B
835	684.00		5B
836	716.00		5B
837	704.00		5B
838	639.30		5B
839	670.50		5B
840	696.60		5B
841	684.50		5B
842	642.30		5B
843	628.30		5B
844	728.6		5B
845	728.70		5B
846	702.60		5B
847	714.30		6
848	728.30		6
849	682.30		5B
850	644.30		5B
851	682.30		5B

Comp. No.	LC/MASA PLUS	FIA MS+	Método Sin.
852	646.30		5B
853	682.30		5B
854	724.30		5B
855	748.00		5B
856	742.00		5B
857	672.00		5B
858	698.00		5B
859		710	5B
860		696	5B
861		684	5B
862	708.50		5B
863		698.3	11
864	731.38		6
865	726.30		5B
866	720.50		5B
867	680.60		5B
868	691.20		5B
869	691.20		5B
870	698.60		5B
871	710.60		5B
872	724.70		5B
873	718.50		5B
874	744.50		5B
875	730.40		5B
876	744.50		5B
877	686.50		5B
878	712.50		5B
879	698.50		5B
880	712.50		5B
881	696.50		5B
882	716.40		5B
883	684.50		5B
884	691.20		5B
885	691.20		5B
886	690.20		5B
887	690.10		5B
888	748.00		5B
889	722.00		5B
890	709.10		5B
891	720.40		5B
892	674.20		5B
893	688.30		5B
894	662.10		5B
895	687.70		5B
896	670.30		5B

Comp. No.	LC/MASA PLUS	FIA MS+	Método Sin.
897	694.20		5B
898	680.50		5B
899	720.10		5B
900	706.10		5B
901	706.20		5B
902	720.10		5B
903		679.3	11
904	654.20		11
905	704.50		5B
906	718.60		5B
907	718.60		5B
908	704.60		5B
909	656.20		5B
910	642.20		5B
911	748.00		5B
912	762.00		5B
913	736.00		5B
914	761.00		5B
915	672.20		5B
916	658.50		5B
917	694.50		5B
918	694.50		5B
919		710.2	5B
920		710.3	5B
921		684.2	5B
922		698.2	5B
923		696.2	5B
924		670.3	5B
925		696.2	5B
926		684.2	5B
927		684.2	5B
928		684.2	5B
929		658.4	5B
930		672.2	5B
931		670.4	5B
932		670.2	5B
933		644.3	5B
934		658.5	5B
935		605.3	11
936		667.3	11
937	734.00		5B
938	722.00		5B
939		708	5B
940		734	5B
941		720	5B

Comp. No.	LC/MASA PLUS	FIA MS+	Método Sin.
942		732	5B
943		744	5B
944		720	5B
945		746	5B
946		732	5B
947		696	5B
948	744.60		5B
949	730.60		5B
950	708.20		5B
951	700.60		5B
952	696.20		5B
953	696.20		5B
954	694.10		5B
955	738.67		5B

Ejemplo Nro.	MASA FIA MENOS	MASA FIA MAS	MASA LC MENOS	MASA LC MAS	MÉTODO SIN
957			686.41	688.06	5B
958	663.50	665.10		665.10	5B
959				706.60	5B
960				720.60	5B
961				704.00	5B
962			691.70	693.30	11
963				645.30	11
964				679.20	11
965				665.20	11
966				690.00	5B
967				709.60	5B
968				734.10	5B
969				708.10	5B
970				734.00	5B
971		706.00			5B
972		730.00			5B
973		718.00			5B
974		670.00			5B
975		694.00			5B
976		682.00			5B
977				672.00	5B
978				658.00	5B
979	770.70	772.10			5B
980	741.70	743.20			5B
981		743.10			5B
982	741.60	743.20			5B
983	706.60	708.20			5B
984	746.50	748.20			5B
985	756.60	758.20			5B
986	727.60	729.10			5B
987	727.50	729.20			5B
988	727.60	729.10			5B
989	692.50	694.20			5B
990	732.60	734.30			5B
991	744.50	746.10			5B
992	680.60	682.30			5B
993	720.60	722.30			5B
994			759.80; 759.60	760.20	5B
995				734.20	5B
996				760.20	5B

Ejemplo Nro.	MASA FIA MENOS	MASA FIA MAS	MASA LC MENOS	MASA LC MAS	MÉTODO SIN
997				734.20	5B
998				746.20	5B
999			744.50	746.10	5B
1000	689.50	691.10		691.10	5B
1001	703.60	705.10		705.10	5B
1002	716.40	718.30		718.30	5B
1003	718.60	720.00		720.00	5B
1004	718.60	720.00		720.00	5B
1005				772.10	5B
1006			744.80	746.00	5B
1007	710.70	712.30			5B
1008	724.60	726.20			5B
1009	724.70	726.20			5B
1010	696.50	698.20			5B
1011	710.60	712.20			5B
1012	710.60	712.20			5B
1013	698.70	700.20			5B
1014		876.30			5B
1015	679.70	681.20			11
1016	713.50	715.10			11
1017	693.60	695.10			11
1018			743.60	745.70	5B
1019			676.60	678.00	11
1020	627.70	629.20			11
1021				629.20	11
1022	702.60	704.20			11
1023	626.60	628.30			11
1024				712.30	5B
1025				686.20	5B
1026				698.40	5B
1027				712.20	5B
1028				686.30	5B
1029				698.30	5B
1030				712.20	5B
1031				686.20	5B
1032				698.30	5B
1033				740.00	5B
1034				714.30	5B
1035				726.30	5B
1036				702.00	5B
1037				670.00	5B
1038				698.00	5B

Ejemplo Nro.	MASA FIA MENOS	MASA FIA MAS	MASA LC MENOS	MASA LC MAS	MÉTODO SIN
1039				710.00	5B
1040				684.20	5B
1041	696.70	698.20			5B
1042	696.60	698.20			5B
1043	684.70	686.20			5B
1044	698.70	700.20			5B

V. ENSAYOS PARA DETECTAR Y MEDIR LAS PROPIEDADES INHIBIDORAS DE LOS COMPUESTOS

A. Ensayos de enzimas de HCV

1. Construcción y expresión del dominio de serina proteasa NS3 de HCV

[0539] Se obtuvo un fragmento de ADN que codifica los residuos Ala^{1}-Ser^{181} de la proteasa NS3 de HCV (GenBank CAB46913) por PCR a partir del plásmido de replicón de HCV Con1, I_{377}neo/NS3-3'/peso (renombrado como pBR322-HCV-Neo en este estudio) [V. Lohmann et al., *Science*, 285, pp. 110-113 (1999)] y se insertó en pBEV11 (S. Chamber, et al., comunicación personal) para la expresión de las proteínas de HCV con un rótulo C-terminal de hexahistidina en *E. coli*. Todas las construcciones se confirmaron por determinación de secuencia.

[0540] Las construcciones de la expresión para el dominio de serina proteasa NS3 de HCV se transformaron en células de *E. coli* BL21/DE3 pLysS (Stratagene). Las células recién transformadas se cultivaron a 37° C en medio BHI (Difco

Laboratories) suplementado con 100 µg/ml de carbenicilina y 35 µg/ml de cloranfenicol hasta una densidad óptica de 0,75 a 600 nm. Se realizó inducción con IPTG 1 mM durante cuatro horas a 24° C. La pasta celular se cosechó por centrifugación y se congeló por flash a -80° C antes de la purificación de la proteína. Todas las etapas de la purificación se realizaron a 4° C. A continuación, se lisaron 100 g de pasta celular en 1,5 L de buffer A (50 mM HEPES (pH 8,0), 300 mM de NaCl, 0,1% de n-octil-β-D-glucopiranósido, 5 mM de β-mercaptoetanol, 10% (v/v) de glicerol) y se agitó durante 30 minutos. El lisado se homogeneizó con un Microfluidizador (Microfluidics, Newton, Mass.), seguido de ultracentrifugación a 54.000 x g durante 45 minutos. Se agregó imidazol al sobrenadante hasta una concentración final de 5 mM junto con 2 ml de resina Ni-NTA preequilibrada con buffer A que contiene 5 mM de imidazol. La mezcla se agitó durante tres horas y se lavó con 20 volúmenes de columna de buffer A más 5 mM de imidazol. La proteína NS3 de HCV se eluyó en buffer A que contiene 300 mM de imidazol. El eluido se concentró y se cargó en una columna Hi-Load 16/60 Superdex 200, preequilibrada con buffer A. Las fracciones adecuadas de la proteína HCV purificada se reunieron en un pool y almacena a -80° C.

2. Ensayo de escisión del péptido de dominio de proteasa NS3 de HCV

[0541] Este ensayo de una modificación del descrito por Landro, y otro (Landro JA, Raybuck SA, Luong YC, O'Malley ET, Harbeson SL, Morgenstern KA, Rao G y Livingston DL. Biochemistry 1997, 36, 9340-9348), y usa un sustrato peptídico (NS5AB), basado en el sitio de escisión NS5A/NS5B para el genotipo 1a de HCV. La solución madre de sustrato (25 mM) se preparó en DMSO que contiene 0,2 M DTT y se almacenó a -20° C. Se usó un cofactor peptídico sintético (KK4A) como sustituto de la región del núcleo central de NS4A. Las secuencias peptídicas se muestran en la tabla siguiente. La reacción se realizó en formato de placa de microtitulación de 96 cavidades con 25 ηM a 50 ηM de dominio de proteasa NS3 de HCV en buffer que contiene 50 mM de HEPES pH 7,8, 100 mM de NaCl, 20% de glicerol, 5 mM de DTT y 25 μM de KK4A. La concentración final de DMSO no era superiores a 2% v/v. Las reacciones se atemperaron por adición de ácido trifluoroacético (TFA) para obtener una concentración final de compuesto de 2,5%.

Secuencias peptídicas usadas con el dominio de proteasa NS3 de HCV

Péptido	**Secuencia**
NS5AB	NH_2-EDVV-(alpha)Abu-CSMSY-COOH [SEQ ID NO:2]

KK4A	NH_2-KKGSVVIVGRIVLSGK-COOH [SEQ ID NO:3]

[0542] El producto SMSY se separó del sustrato y KK4A mediante un método de separación microbore. El instrumento usado era un Agilent 1100 con desgasificador G1322A, con una bomba binaria G1312A o una bomba cuaternaria G1311A, un automuestrador G1313A, una cámara de columna termostatizada G1316A y un detector de disposición de diodos G1315A. La columna era un Fenomenex Jupiter, 5 µm C18, 300 Å, 150x2 mm, P/O 00F-4053-B0, con una velocidad de flujo de 0,2 ml/min. El termostato de la columna estaba a 40° C. Las fases móviles eran HPLC de grado H_2O/0,1% TFA (solvente UN) y HPLC grado CH_3CN/0,1% TFA (solvente B). El producto SMSY se3 cuantificó mediante los datos reunidos a 210 ηM.

3. Construcción y expresión de proteasa NS3•4A

[0543] Mediante técnicas estándar de ADN recombinante se clonó un fragmento de cADN codificador de la secuencia de NS3 y NS4A, los residuos Ala_{1027} un Cys_{1711} desde la cepa de subtipo 1a de HCV, que contiene una secuencia N-terminal de hexahistidina, en el vector de transferencia de baculovirus pVL1392 (Webb NR y Summers MD (1990) Expression of proteins using recombinant baculoviruses, Techniques 2:173-188). El baculovirus recombinante que contiene NS3•4A se obtuvo por cotransfección de pVL1392-His-NS3•4A con ADN de virus

linealizado de polihedrosis nuclear *Autographa californica* (AcMNPV) en células de insecto *Spodoptera frugoperda* (Sf9). Las células de insecto transfectadas que contienen clones recombinantes de baculovirus luego se aislaron por purificación en placa. El baculovirus clonado con alto título se usó de rutina para infectar células de insecto Sf9 para la producción de proteínas. En la producción se cultivaron células de Sf9 a 27 °C hasta que alcanzaron una densidad de 2,0-x10^6 células/ml. En ese punto, las células de insectos se infectaron por virus. Después de 72 horas o cuyo la viabilidad celular era de entre 70-80% se cosechó el cultivo y las células estaban listas para la purificación.

4. Purificación de proteína NS3•4A

[0544] La proteína NS3•4A (SEQ ID NO:1) se purificó como sigue. La pasta celular se descongeló en al menos cinco volúmenes de Buffer de lisis (50 mM de Na_2HPO_4 pH 8,0, 10% de Glicerol, 300 mM de NaCl, 5 mM de β-mercaptoetanol, 0,2 mM de PMSF, 2,5 µg/ml de Leupeptin, 1,0 µg/ml de E64, 2,0 µg/ml de Pepstatin) por gramo de pasta celular. La pasta celular luego se homogenizó sobre hielo con un homogenizador Dounce. Las células luego se rompieron mecánicamente por un pasaje a través de un microfluidizador (Microfluidics Corporation, Newton, MA), y el lisado celular se juntó sobre hielo. Los lisados celulares se centrifugaron a 100.000 x g durante 30

minutos a 4° C y se decantaron los sobrenadantes. Opcionalmente, los sedimentos se resuspendieron en buffer de lavado (Buffer de lisis + 0,1% de β-octilglucopiranósido), se homogenizaron con un homogenizador Dounce y se centrifugaron a 100.000 x g durante 30 minutos a 4° C. Se extrajo NS3•4A insoluble de los sedimentos al resuspender en Buffer de extracción (Buffer de lisis + 0,5% de laurilmaltósido) con 2,5 ml/g de pasta celular. La mezcla se homogenizó con un homogenizador Dounce y se mezcló a 4° C durante tres horas o más. La mezcla se centrifugó a 100.000 x g durante 30 minutos a 4° C. Los sobrenadantes se decantaron y reunieron en un pool.

[0545] La proteína NS3•4A luego se purificó por cromatografía de afinidad con Níquel-metal NTA. Se agregó imidazol de una solución madre 2 M, pH 8,0, a los sobrenadantes, de manera tal que la concentración final de imidazol era 10 mM. Los sobrenadantes se incubaron por lotes durante la noche a 4° C con resina de afinidad Níquel-NTA preequilibrado con Buffer de lisis + 10 mM de imidazol. Se usó 1 ml de resina por 5 µg de NS3-4A esperado. La resina luego se fijó por gravedad o por centrifugación a 500 x g durante cinco minutos. La resina luego se volcó en una columna de flujo por gravedad y se lavó con 10 o más volúmenes de columna de Buffer de lavado de níquel (Buffer de lisis + 0,1% de laurilmaltósido + 10 mM de imidazol). la columna luego se eluyó con tres a cuatro

volúmenes de buffer de elusión de níquel (Buffer de lavado de níquel + 300 mM de imidazol). Las fracciones de elusión se juntaron sobre hielo y se evaluaron con SDS-PAGE. Para impedir la proteólisis de NS3-4A se agrega 100 µM de inhibidor de DFP proteasa a muestras de gel, antes de agregar buffer de muestra de SDS y hervir. Las fracciones pico se juntaron en un pool y se determinó la concentración de proteínas para medir la absorbancia a 280 ηm y al dividir el coeficiente de extinción e), que para NS3•4A es 1,01.

[0546] La NS3•4A luego se purificó mediante cromatografía de gel de filtración. Se equilibró una columna Superdex 200 26/60 con Buffer Superdex (20 mM de HEPES pH 8,0, 10% de glicerol, 300 mM de NaCl, 10 mM de β-mercaptoetanol, 0,05% de laurilmaltósido) Una velocidad de 3 ml/min. El NS3•4A purificado con níquel se concentró en un Centriprep 30 a más de 2 mg/ml, de ser necesario, y se filtró a través de un filtro de jeringa de 0,2 µm y hasta 10 ml se cargaron en la columna Superdex 200. Después se pasaron 0,3 volúmenes de columna, y se juntaron fracciones de 4-5 ml. Las fracciones se evaluaron mediante SDS-PAGE. La proteína NS3•4A se eluye en dos picos. El pico 1 contiene NS3•4A agregado y el piso 2 contiene la proteína activa. Las fracciones de pico 2 se juntaron en un pool, se tomaron alícuotas y se congelaron a -70° C.

Análisis de la proteína NS3•4A.

Análisis	**Proteína entera**
Longitud	695 aminoácidos
Peso molecular	74.347,78
1 microgramo	13.450 moles picot
Coeficiente de extinción molar	73430
1 A_{280} corresponde a	1,01 mg/ml
Punto isoeléctrico	6,50
Carga a pH 7	-3,58

5. Ensayo de escisión de péptido NS3 de HCV

[00547] Este ensayo sigue a la escisión de un sustrato peptídico mediante la proteína NS3•4A de hepatitis C viral de longitud total. Se usa uno de tres sustratos peptídicos basados en el sitio de escisión NS5A/NS5B para el genotipo 1a de HCV para medir la actividad de enzima. Todas las soluciones madre de sustrato (25 mM) se prepararon en DMSO que contiene 0,2M DTT y se almacenó a -20°C. Se usó un cofactor peptídico sintético (péptido NS4A) para complementar NS4A. Las secuencias peptídicas se muestran a continuación. La reacción de hidrólisis se realizó en un formato de placa de microtitulación de 96 cavidades con 100 ηM a 125 ηM de NS3•4A de HCV en buffer que contiene 50 mM de HEPES pH 7,8, 100 mM de NaCl, 20% de glicerol, 5 mM de DTT y 25 μM de péptido NS4A. La

concentración final de DMSO no era superior a 2% v/v. Las reacciones con NS5AB o NS5AB-EDANS como sustrato se atemperó por la adición de 10% de ácido trifluoroacético (TFA) para dar una concentración final de TFA de 2,5%. Las reacciones con FITC-NS5AB-1 como sustrato se atemperaron por la adición de 0,4M de ácido fórmico para dar una concentración final de ácido 0,08M.

[00548] La actividad enzimática se evaluó por separación de sustratos y productos por HPLC de fase inversa. El instrumento usado era un Agilent 1100 con un desgasificador G1322A, ya sea una bomba binaria G1312A o una bomba cuaternaria G1311A, un automuestreador G1313A, una cámara de columna termostatizada G1316A, un detector de fluorescencia G1321A y un detector de dispersión de diodo G1315A. El termostato de la columna estaba a 40° C. Para el sustrato NS5AB la columna era Fenomenex Jupiter, 5 µm C18, 300 Å, 150x2 mm, P/O 00F-4053-B0, con una velocidad de flujo de 0,2 ml/min con HPLC de grado H_2O/0,1% TFA (solvente UN) y HPLC de grado CH_3CN/0,1% TFA (solvente B) como fases móviles. El pico del producto C-terminal (NH2-SMSY - COOH) se cuantificó mediante los datos de absorbancia reunidos a 210 ηm. Para el sustrato NS5AB-EDANS, la columna era Fenomenex Aqua, 5 µm C18, 125 Å, 50x4,6 mm, P/O 00B-4299-E0, con una velocidad de flujo de 1,0 ml/min con HPLC de grado H_2O/0,1% TFA (solvente UN) y HPLC de grado CH_3CN/0,1% TFA

(solvente B) como fases móviles. El pico del producto C-terminal (NH2-SMSYT-Asp(EDANS)-KKK-COOH) se cuantificó mediante los datos de fluorescencia reunidos a 350 ηm de excitación / 490 ηm de emisión. Para el sustrato FITC-NS5AB-1 la columna era Fenomenex Prodigy, 5 µm ODS(2), 125 Å, 50x4,6 mm, P/O 00B-3300-E0, con una velocidad de flujo de 1,0 ml/min con 10 mM de fosfato de sodio pH 7,0 en HPLC de grado H_2O (solvente UN) y 65% HPLC de grado CH_3CN / 35% 10 mM de fosfato de sodio pH 7,0 en HPLC de grado H2O (solvente B) como fases móviles. El pico del producto N-terminal (FITC-Ahx-EDVV-(alfa)Abu-C-COOH) se cuantificó mediante los datos de fluorescencia reunidos a 440 nm de excitación / 520 nm de emisión. Alternativamente, la relación del producto N-terminal con el sustrato sin reaccionar FITC-NS5AB-1 se determinó con Caliper LabChip 3000 con detección a 488 nm de excitación / 530 nm de emisión, con un buffer chip de 100 mM Tris pH 7,0, 10 mM de EDTA, 0,01% (v/v) Brij-35, y 0,1% (v/v) CR-3.

Secuencias peptídicas usadas con NS3 de HCV.

Péptido	**Secuencia**
Péptido NS4A	NH_2-KKGSVVIVGRIVLSGKPAIIPKK-COOH [SEQ ID NO:4]
NS5AB	NH_2-EDVV-(alpha)Abu-CSMSY-COOH [SEQ ID NO:2]
NS5AB-EDANS	NH_2-EDVV-(alpha)Abu-CSMSYT-Asp(EDANS)-KKK-COOH

	[SEQ ID NO:5]
FITC-NS5AB-1	FITC-Ahx-EDVV-(alpha)Abu-CSMSYTKK-NH_2 [SEQ ID NO:6]

6. Determinación de Km y Vmax

[0549] Para determinar los parámetros cinéticos Km y Vmax, se hizo reaccionar el dominio de proteasa NS3 HCV o NS3•4A HCV con el sustrato peptídico en las condiciones de ensayo antes descrito. Se varió la concentración de sustrato peptídico entre 3 µM y 200 µM, con menos del 20 % de conversión de todas las concentraciones de sustrato. La relación de la superficie de pico del producto (tal como se determina por HPLC de fase inversa) y el tiempo de reacción dio una tasa de hidrólisis catalizada por enzima. Estos puntos de datos de velocidad vs. concentración de sustrato se ajustan a la ecuación de Michaelis-Menten con regresión no lineal. El valor de k_{cat} se determinó a partir de Vmax mediante la concentración nominal de proteasa y un péptido de sustrato totalmente escindido como instrumento estándar de calibración.

Parámetros cinéticos para sustratos peptídicos con dominio de proteasa NS3 o NS3 de HCV.

Enzima	**Sustrato**	**Km (μM)**	**k_{cat}/Km ($M^{-1}s^{-1}$)**
Dominio de proteasa NS3	NS5AB	25	$3,0 \times 10^4$
NS3•4A	NS5AB	30	$7,9 \times 10^3$
NS3•4A	NS5AB-EDANS	56	$1,4 \times 10^3$
NS3•4A	FITC-NS5AB-1	15	$1,2 \times 10^3$

7. Determinación de potencia del compuesto

[0550] Para evaluar los valores aparentes de Ki, todos los componentes excepto el compuesto de prueba y el sustrato se preincubaron durante 5-10 minutos a temperatura ambiente. Entonces se agregó el compuesto de prueba disuelto en DMSO a la mezcla y se incubó durante 15 minutos o 60 minutos a 30° C. Se incluyó DMSO puro como control sin inhibidor. La reacción de escisión se inició con la adición de sustrato peptídico como concentración igual a Km o igual a la mitad de Km, y se dejó proceder a 30° C durante 20 minutos. Al final de la reacción se atemperó la mezcla, y se determinó la extensión de la reacción tal como se describió con anterioridad. Se usaron once concentraciones de compuesto para titular la actividad de enzima para la inhibición. Los puntos de datos de actividad vs. concentración del inhibidor se ajustaron a la ecuación de

Morrison que describe la inhibición competitiva de unión estrecha a enzima por regresión no lineal (Sculley MJ y Morrison JF. Biochim. Biophys. Acta. 1986, 874, 44-53).

[0551] Los compuestos estudiados de la fórmula I generalmente exhibieron valores de Ki de aproximadamente 0,008 a aproximadamente 20 μM. En algunas formas de realización, los compuestos de la fórmula I exhibieron valores de Ki de aproximadamente 0,008 a aproximadamente 0,100 μM. En algunas otras formas de realización, los compuestos de la fórmula I exhibieron valores de Ki de aproximadamente 0,100 a aproximadamente 0,500 μM. En aun otras formas de realización, los compuestos de la fórmula I exhibieron valores de Ki de 0,500 a aproximadamente 5,000 μM.

[0552] En la Tabla 14 siguientes se muestran ejemplos de actividades de los compuestos de las fórmulas (I, Ia, y Ib) sobre los receptores de serina proteasa. Para las actividades del compuesto para serina proteasa medida mediante los ensayos de enzima de HCV, la actividad de serina proteasa se ilustra con "+++" si la actividad se midió en menos de 0,1 μM, "++" si la actividad medida es de 0,1 μM a 0,5 μM, "+" si la actividad medida era mayor de 0,5 μM, y "-" si no había datos disponibles. Cabe destacar que 0% de eficacia es la mínima respuesta obtenida con el DMSO de control.

Tabla 14: Actividades de ensayo enzimático de HCV y eficacias de ejemplos de compuestos de acuerdo con las fórmulas **I**.

COMPUESTO Nro.	ENSAYO ENZIMA 1	ENSAYO ENZIMA 2
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	++	-

COMPUESTO Nro.	ENSAYO ENZIMA 1	ENSAYO ENZIMA 2
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	++	-

COMPUESTO Nro.	ENSAYO ENZIMA 1	ENSAYO ENZIMA 2
84	+	+
85	++	-
86	++	-
87	++	++
88	+	++
89	-	++
90	-	+++
91	+	+
92	++	-
93	++	+++
94	+++	-
95	++	-
96	+	++
97	-	+++
98	+	++
99	+	+
100	+	+
101	+	-
102	++	-
103	++	-
104	-	+++
105	-	+++
106	+	-
107	++	-
108	++	-
109	+++	-
110	++	-
111	++	++
112	++	+++
113	+	+
114	+++	+++
115	+	++
116	+	-
117	-	++
118	+	-
119	++	++
120	+	+
121	++	+++
122	++	-
123	+++	-
124	+	++
125	++	++
126	++	++
127	++	++

COMPUESTO Nro.	ENSAYO ENZIMA 1	ENSAYO ENZIMA 2
128	++	-
129	-	+++
130	++	+++
131	-	+++
132	++	++
133	++	++
134	++	+++
135	+	-
136	++	++
137	-	-
138	+	+
139	+	-
140	++	+++
141	+	++
142	+	-
143	++	++
144	+	+
145	++	-
146	+	-
147	+++	-
148	+	+
149	+	-
150	++	-
151	++	-
152	++	-
153	++	++
154	++	-
155	+	-
156	+++	-
157	+	+
158	+++	+++
159	++	-
160	+	-
161	+	-
162	++	+++
163	+++	+++
164	+	-
165	++	+++
166	++	-
167	++	-
168	++	++
169	-	++
170	-	+++
171	+	+

COMPUESTO Nro.	ENSAYO ENZIMA 1	ENSAYO ENZIMA 2
172	+	++
173	+++	-
174	++	-
175	-	-
176	++	++
177	+	++
178	++	++
179	++	-
180	+	-
181	+	+
182	+	+
183	++	-
184	-	+++
185	+	++
186	+	+
187	+	-
188	+	+
189	+	-
190	++	+++
191	+	-
192	-	-
193	++	-
194	+	-
195	-	+++
196	++	-
197	++	-
198	+	-
199	+	-
200	+	-
201	++	-
202	+	-
203	++	-
204	++	++
205	+	-
206	++	++
207	+	-
208	++	-
209	++	-
210	+	-
211	-	+++
212	++	+++
213	+	+
214	+	-
215	++	-

COMPUESTO Nro.	ENSAYO ENZIMA 1	ENSAYO ENZIMA 2
216	+	-
217	+++	-
218	+	+
219	-	+++
220	+	-
221	++	++
222	+	-
223	++	-
224	++	-
225	-	+++
226	++	-
227	+	+
228	+	-
229	+	-
230	++	-
231	++	-
232	-	-
233	++	+++
234	++	-
235	+	-
236	+	-
237	++	-
238	-	+
239	++	-
240	+	-
241	+	++
242	+++	-
243	+	-
244	++	-
245	++	-
246	+	+
247	+++	-
248	+	+
249	++	-
250	-	+++
251	+	-
252	++	+++
253	+	+
254	++	-
255	++	++
256	++	-
257	++	-
258	+	-
259	++	-

COMPUESTO Nro.	ENSAYO ENZIMA 1	ENSAYO ENZIMA 2
260	++	-
261	++	-
262	+	-
263	++	+++
264	-	+++
265	+	++
266	++	++
267	-	-
268	++	+
269	+	+
270	++	-
271	++	+++
272	+	+
273	++	-
274	+	-
275	++	++
276	+	-
277	+	++
278	+	-
279	++	-
280	+	+
281	+++	-
282	+	++
283	+	-
284	++	++
285	++	-
286	-	+++
287	++	-
288	++	-
289	+	++
290	++	-
291	+	-
292	++	+++
293	+	+
294	++	-
295	++	-
296	+	+
297	-	+++
298	++	++
299	+	-
300	++	++
301	++	-
302	++	++
303	+	-

COMPUESTO Nro.	ENSAYO ENZIMA 1	ENSAYO ENZIMA 2
304	++	+++
305	-	++
306	+	-
307	++	+++
308	++	-
309	+	+
310	+	+
311	+	-
312	+++	+++
313	+	-
314	++	-
315	+++	+++
316	++	-
317	+	-
318	++	-
319	++	-
320	+	+
321	++	+++
322	+	-
323	++	-
324	+	-
325	+	-
326	++	++
327	+	-
328	+	+
329	+	+
330	++	-
331	+	-
332	+	++
333	++	-
334	+	-
335	+	-
336	+	+
337	-	+++
338	+	++
339	++	+++
340	++	-
341	+	-
342	+	-
343	+	-
344	-	-
345	+	-
346	-	+++
347	+	+

1000

COMPUESTO Nro.	ENSAYO ENZIMA 1	ENSAYO ENZIMA 2
348	+	-
349	++	-
350	+	+
351	+	+
352	+	-
353	+	-
354	+	-
355	+	+
356	-	+++
357	++	-
358	++	-
359	++	+++
360	+	-
361	++	+++
362	++	+++
363	+	-
364	+	-
365	++	-
366	++	+++
367	+	-
368	-	++
369	-	+++
370	++	+++
371	++	-
372	++	++
373	++	-
374	++	-
375	+	-
376	+	+
377	++	+++
378	++	-
379	+++	-
380	-	+
381	++	-
382	+++	-
383	+	-
384	+	+
385	+	-
386	-	-
387	++	-
388	+++	+++
389	+	-
390	++	+++
391	++	-

COMPUESTO Nro.	ENSAYO ENZIMA 1	ENSAYO ENZIMA 2
392	++	-
393	++	-
394	+++	-
395	+	+
396	-	+++
397	+	+
398	+	-
399	+	+
400	+++	-
401	++	++
402	++	-
403	+	-
404	+	++
405	+	-
406	-	+++
407	++	-
408	+	++
409	-	-
410	+	+
411	++	+++
412	++	++
413	+	-
414	+	-
415	++	-
416	+	++
417	+++	-
418	++	+++
419	++	++
420	+	+
421	-	+
422	++	-
423	+	-
424	++	-
425	+	-
426	+	++
427	+	-
428	++	-
429	+	+
430	++	+++
431	++	-
432	+	-
433	+	+
434	++	-
435	++	-

COMPUESTO Nro.	ENSAYO ENZIMA 1	ENSAYO ENZIMA 2
436	++	-
437	+	+
438	+	++
439	+	+
440	-	-
441	+	++
442	++	+++
443	+	+
444	++	-
445	++	+++
446	-	+++
447	+	++
448	++	-
449	++	-
450	+++	-
451	+	-
452	+	++
453	++	-
454	++	-
455	+	-
456	++	-
457	+	+
458	+	+
459	+	++
460	+	+
461	+	++
462	++	-
463	+	-
464	+	-
465	++	-
466	+	+
467	++	+++
468	-	+++
469	+	++
470	-	-
471	++	-
472	+	-
473	-	-
474	+	-
475	++	-
476	++	++
477	+++	-
478	++	-
479	-	-

COMPUESTO Nro.	ENSAYO ENZIMA 1	ENSAYO ENZIMA 2
480	+	-
481	+	-
482	+	-
483	+	+
484	++	-
485	-	+++
486	++	-
487	++	-
488	+	++
489	+	++
490	++	-
491	+	-
492	+++	-
493	++	+++
494	+++	-
495	+	-
496	+	+
497	++	-
498	++	-
499	+++	+++
500	++	+++
501	+	+
502	-	-
503	++	-
504	++	-
505	++	-
506	+	-
507	+	+
508	++	++
509	+	-
510	++	+++
511	++	-
512	++	-
513	-	+++
514	+	-
515	++	-
516	+	-
517	+	-
518	+++	-
519	++	-
520	+	-
521	++	+++
522	-	+++
523	++	-

COMPUESTO Nro.	ENSAYO ENZIMA 1	ENSAYO ENZIMA 2
524	+	-
525	+	-
526	++	-
527	++	-
528	++	-
529	-	+++
530	+	-
531	++	++
532	+	-
533	+	-
534	+	+
535	++	-
536	+	-
537	+	+
538	+	-
539	++	-
540	++	++
541	++	+++
542	+++	-
543	+	-
544	++	-
545	++	-
546	++	++
547	+++	-
548	++	-
549	+++	-
550	++	-
551	++	-
552	++	-
553	++	-
554	+	-
555	++	-
556	-	+++
557	++	-
558	++	-
559	+	+
560	++	-
561	++	-
562	-	+++
563	++	-
564	+	-
565	+	+
566	+	+
567	+	++

COMPUESTO Nro.	ENSAYO ENZIMA 1	ENSAYO ENZIMA 2
568	+	+
569	+++	-
570	++	-
571	++	-
572	++	-
573	+	+
574	+	+
575	+++	+++
576	++	-
577	-	+++
578	+	-
579	++	-
580	++	-
581	-	+++
582	++	-
583	++	-
584	+	-
585	++	-
586	+	+
587	+	++
588	+	+
589	-	-
590	-	-
591	-	-
592	-	-
593	-	-
594	-	-

Compuesto Nro.	Ensayo Enzima 2
595	+++
596	++
597	++
598	++
599	++
600	++

Compuesto Nro.	Ensayo Enzima 2
601	+++
602	+++
603	+++
604	++
605	++
606	++
607	++
608	++
609	+++
610	+++
611	+++
612	+++
613	+++
614	+++
615	++
616	+++
617	++
618	+++
619	+++
620	+++
621	+++
622	++
623	+++
624	++
625	+++
626	+++
627	+++

Compuesto Nro.	Ensayo Enzima 2
628	++
629	+++
630	++
631	+++
632	+++
633	+++
634	+++
635	+++
636	+++
637	+++
638	+++
639	+++
640	+++
641	+++
642	+++
643	+++
644	++
645	+++
646	+++
647	++
648	++
649	++
650	++
651	++
652	+++
653	++
654	+++

Compuesto Nro.	Ensayo Enzima 2
655	++
656	++
657	+++
658	++
659	-
660	+++
661	+++
662	++
663	++
664	+++
665	+++
666	+++
667	+++
668	+++
669	+++
670	+++
671	++
672	++
673	+++
674	+++
675	+++
676	+++
677	+++
678	++
679	+
680	+++
681	++

Compuesto Nro.	Ensayo Enzima 2
682	+++
683	+++
684	+++
685	+++
686	+++
687	+++
688	+++
689	+++
690	++
691	++
692	++
693	++
694	++
695	+++
696	+++
697	+++
698	+++
699	+++
700	+++
701	++
702	++
703	+++
704	+++
705	+++
706	+++
707	++
708	+++

Compuesto Nro.	Ensayo Enzima 2
709	++
710	++
711	+++
712	+++
713	+++
714	-
715	+++
716	+++
717	+
718	+++
719	+++
720	+++
721	+++
722	+++
723	+++
724	+++
725	+++
726	+++
727	+++
728	+++
729	+++
730	+++
731	+++
732	++
733	+++
734	+++
735	+++

Compuesto Nro.	Ensayo Enzima 2
736	++
737	++
738	++
739	+++
740	+++
741	+++
742	++
743	+++
744	+++
745	+++
746	+++
747	+++
748	+++
749	+++
750	+++
751	++
752	+++
753	+++
754	+++
755	+++
756	+++
757	+++
758	+++
759	+++
760	+++
761	+++
762	+++

Compuesto Nro.	Ensayo Enzima 2
763	+++
764	++
765	+
766	++
767	++
768	++
769	++
770	+++
771	+++
772	+++
773	++
774	++
775	+++
776	+++
777	+++
778	+++
779	+++
780	+++
781	+++
782	+++
783	+++
784	++
785	+++
786	++
787	+++
788	+++
789	+++

Compuesto Nro.	Ensayo Enzima 2
790	+++
791	+++
792	+++
793	+++
794	+++
795	+++
796	+++
797	+++
798	+++
799	+++
800	+++
801	+++
802	+++
803	++
804	++
805	+++
806	+++
807	++
808	+++
809	+++
810	+++
811	+++
812	+++
813	+
814	+++
815	+++
816	+++

Compuesto Nro.	Ensayo Enzima 2
817	+++
818	+++
819	+++
820	+++
821	+
822	++
823	+++
824	+++
825	++
826	+++
827	+++
828	+++
829	+++
830	+++
831	+++
832	++
833	+++
834	+++
835	+++
836	+++
837	++
838	+++
839	++
840	++
841	++
842	+++
843	++

Compuesto Nro.	Ensayo Enzima 2
844	++
845	+++
846	+++
847	+++
848	+++
849	+++
850	+++
851	+++
852	+++
853	+++
854	+++
855	+++
856	+++
857	+++
858	+++
859	+++
860	+++
861	+++
862	++
863	+++
864	++
865	+++
866	++
867	+++
868	+++
869	+++
870	++

Compuesto Nro.	Ensayo Enzima 2
871	+++
872	+++
873	+++
874	+++
875	+++
876	+++
877	+++
878	+++
879	+++
880	+++
881	+++
882	+++
883	+++
884	+++
885	++
886	+++
887	++
888	+++
889	+++
890	+++
891	+++
892	+++
893	+++
894	+++
895	+++
896	+++
897	+++

Compuesto Nro.	Ensayo Enzima 2
898	+++
899	+++
900	+++
901	+++
902	+++
903	+++
904	+++
905	++
906	++
907	++
908	+++
909	+++
910	+++
911	+++
912	+++
913	+++
914	+++
915	+++
916	++
917	++
918	++
919	+++
920	++
921	+++
922	+++
923	+++
924	++

Compuesto Nro.	Ensayo Enzima 2
925	+++
926	+++
927	+++
928	++
929	+++
930	+++
931	++
932	+++
933	+++
934	+++
935	+++
936	+
937	+++
938	+++
939	+++
940	++
941	+++
942	+++
943	+++
944	+++
945	+++
946	+++
947	+++
948	+++
949	+++
950	+++
951	+++

Compuesto Nro.	Ensayo Enzima 2
952	+++
953	+++
954	+++
955	+++
956	+++
957	++
958	+++
959	+++
960	+++
961	+
962	++
963	++
964	++
965	++
966	+
967	+++
968	+++
969	+++
970	+++
971	+++
972	+++
973	+++
974	+++
975	+++
976	+++
977	+++
978	+++

Compuesto Nro.	Ensayo Enzima 2
979	-
980	++
981	+++
982	++
983	+++
984	+++
985	+++
986	++
987	-
988	-
989	-
990	-
991	+++
992	+++
993	+++
994	+++
995	+++
996	+++
997	+++
998	-
999	-
1000	-
1001	-
1002	-
1003	-
1004	-
1005	-

Compuesto Nro.	Ensayo Enzima 2
1006	-
1007	-
1008	-
1009	-
1010	-
1011	-
1012	-
1013	-
1014	-
1015	-
1016	-
1017	-
1018	-
1019	-
1020	-
1021	-
1022	-
1023	-
1024	-
1025	-
1026	-
1027	-
1028	-
1029	-
1030	-
1031	-
1032	-

Compuesto Nro.	Ensayo Enzima 2
1033	-
1034	-
1035	-
1036	-
1037	-
1038	-
1039	-
1040	-
1041	-
1042	-
1043	-
1044	-

B. Ensayos de células HCV

[0553] Se propagaron células uh-7 en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM, JRH Biosciences, Lenexa, Kansas) suplementados con 10% de FBS (suero bovino fetal) inactivado por calor, 2 mM de L-glutamina, y aminoácidos no esenciales (JRH). Las células se transfectaron con un ARN de replicón de HCV transcripto en vitro idéntico al replicón I377neo/NS3-3'/pero tal como se describe en Lohmann et al. (1999). Los clones de células estables se seleccionaron y mantuvieron en la presencia de 250 µg/ml de G418 (Invitrogen, Carlsbad, California). Uno de los clones, 24-2, se usó en los posteriores ensayos de replicón de HCV. Las células de replicón se propagaron en DMEM

suplementado con 10% de FBS, 2 mM de L-glutamina, aminoácidos no esenciales, y 250 µg/ml de G418. Las células se dividieron dos veces por semana en medio fresco al alcanzar la confluencia. Hay aproximadamente 200 - 300 copias de RNA de HCV por célula de replicón.

[0554] El ARN de replicón de HCV de las células se midió mediante el kit Quantigene Discsobre XL (Panomics Inc., Fremont California) según las instrucciones del fabricante. Brevemente, se lisaron las células de replicón tratado con un compuesto y se inmovilizaron para capturar placas con oligonucleótidos específicos de HCV durante la noche y las cantidades relativas del ARN capturado se midieron con juegos de sondas de oligonucleótidos según las instrucciones del fabricante.

1. Ensayo de IC_{50} de 2 días de replicón de HCV

[0555] El día del ensayo, 104 células de replicón se plaquearon por cavidad de una placa de 96 cavidades y se dejaron fijar y crecer durante la noche en DMEM (Invitrogen, Carlsbad, California) suplementado con 10 % de FBS inactivado por calor (JRH Biosciences, Lenexa, Kansas), 2 mM de L-glutamina (Invitrogen), aminoácidos no esenciales (Invitrogen) y 250 µg/ml de G418 (Invitrogen). Los compuestos se diluyeron en serie en DMEM más 2 % de FBS y 0,5% de DMSO (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) sin G418. Se midió el ARN de replicón de

HCV de células con el kit Quantigene Discsobre XL (Panomics Inc., Fremont California) según las instrucciones del fabricante. Brevemente, se lisaron las células de replicón tratado con un compuesto y se inmovilizaron para capturar placas con oligonucleótidos específicos de HCV durante la noche y las cantidades relativas del ARN capturado se midieron con juegos de sondas de oligonucleótidos según las instrucciones del fabricante. UN menos que se indique otra cosa, cada punto de datos representa el promedio de tres replicaciones. El IC_{50} es la concentración del compuesto al cual el nivel de ARN del replicón de HCV en las células se reduce en el 50 %, comparado con los controles de células de replicón no tratadas. Para monitorear el efecto de los compuestos sobre la proliferación celular o la viabilidad celular, se trataron las células de replicón con compuestos en diluciones seriadas de 48 h, después de determinar la viabilidad celular con un ensayo de CellTiter Glo (Promega, Madison, Wisconsin). Cada CC_{50} se deriva de tres replicaciones y es la concentración del compuesto a la cual la cantidad de células viables se reduce en el 50 %, comparado con controles celulares no tratados. Se determinaron IC_{50} y CC_{50} mediante los ajustes de las curvas de 4 parámetros en el programa SoftMax Pro (Molecular Devices, Sunnyvale, California).

2. Ensayo de IC_{99} de 5 días de replicón de HCV

[0556] El día anterior al ensayo, las células de replicón de HCV se plaquearon a baja densidad de 2500 células por cavidad en una placa de 96 cavidades, de manera tal que las células no confluyeran durante los 5 días de cultivo. Los compuestos se diluyeron seriadamente en DMEM que contiene 10 % de FBS y 0,5 % de DMSO en ausencia de G418. Se agregó medio fresco y compuesto a las células los días 1 y 3. Después de tratar las células con compuestos es durante 5 días, el ARN de replicón de HCV de las células se medió mediante el kit Quantigene Discsobre XL (Panomics Inc., Fremont California) según las instrucciones del fabricante. Brevemente, se lisaron las células de replicón tratado con un compuesto y se inmovilizaron para capturar placas con oligonucleótidos específicos de HCV durante la noche y las cantidades relativas del ARN capturado se midieron con juegos de sondas de oligonucleótidos (Panomics) según las instrucciones del fabricante. Cada punto de datos representa el promedio de dos replicaciones. El IC_{99} es la concentración del compuesto para el cual el nivel de ARN de replicón de HCV en las células se reduce en 2 log comparado con los controles de células no tratadas. Para monitorear el efecto de los compuestos sobre la proliferación celular o la viabilidad celular, las células de replicón se trataron con compuestos en diluciones seriadas durante 5 días, y luego se determinó la viabilidad celular con

un ensayo CellTiter Glo (Promega, Madison, Wisconsin). Cada CC_{50} deriva de dos replicaciones y es la concentración del compuesto para el cual la cantidad de células viables se reduce en 50%, comparado con controles celulares no tratados. Los IC_{99} y CC_{50} se determinaron por el método de ajuste de la curva de 4 parámetros con el software Prism (GraphPad Software Inc., San Diego, California) y el programa de Excel (Microsoft Corporation, Redmond, Washington).

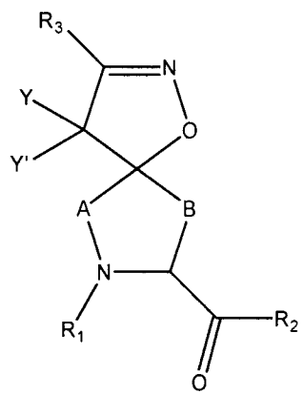
[0557] Mediante los ensayos anteriores se determina que los compuestos de la presente invención son útiles de inhibidores de serina proteasa.

OTRAS FORMAS DE REALIZACIÓN

[0558] Se entiende que si bien la invención se describió en conjunción con la detallada descripción, la anterior descripción pretende ilustrar y no limitar el alcance de la invención, que se define por el alcance de las reivindicaciones anexas. Otros aspectos, ventajas y modificaciones se encuentran dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I),



(I)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

cada A es $-CH_2-$;

cada B es $-CH_2-$;

cada R_1 es $-Z^AR_4$, en donde Z^A es $-C(O)-$ y R_4 es un alquilo sustituido;

cada R_2 es $-Z^BR_5$, en donde cada Z^B es independientemente un enlace o un alifático opcionalmente sustituido en donde hasta cuatro unidades de carbono de Z^B son opcional e independientemente reemplazadas por $-C(O)-$, $-C(O)NR^B-$, $-C(O)C(O)-NR^B-$, o $-NR^B-$;

cada R_5 es independientemente R^B, halo, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, alcoxi, o haloalcoxi;

cada R^B es independientemente hidrógeno, un alifático opcionalmente sustituido, o un cicloalifático opcionalmente sustituido; o

R_1 y R_2, junto con los átomos a los cuales están fijados, forman un anillo heterocicloalifático opcionalmente sustituido de 6 miembros;

cada R_3 es un amino opcionalmente sustituido, $-O-R_{3A}$, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

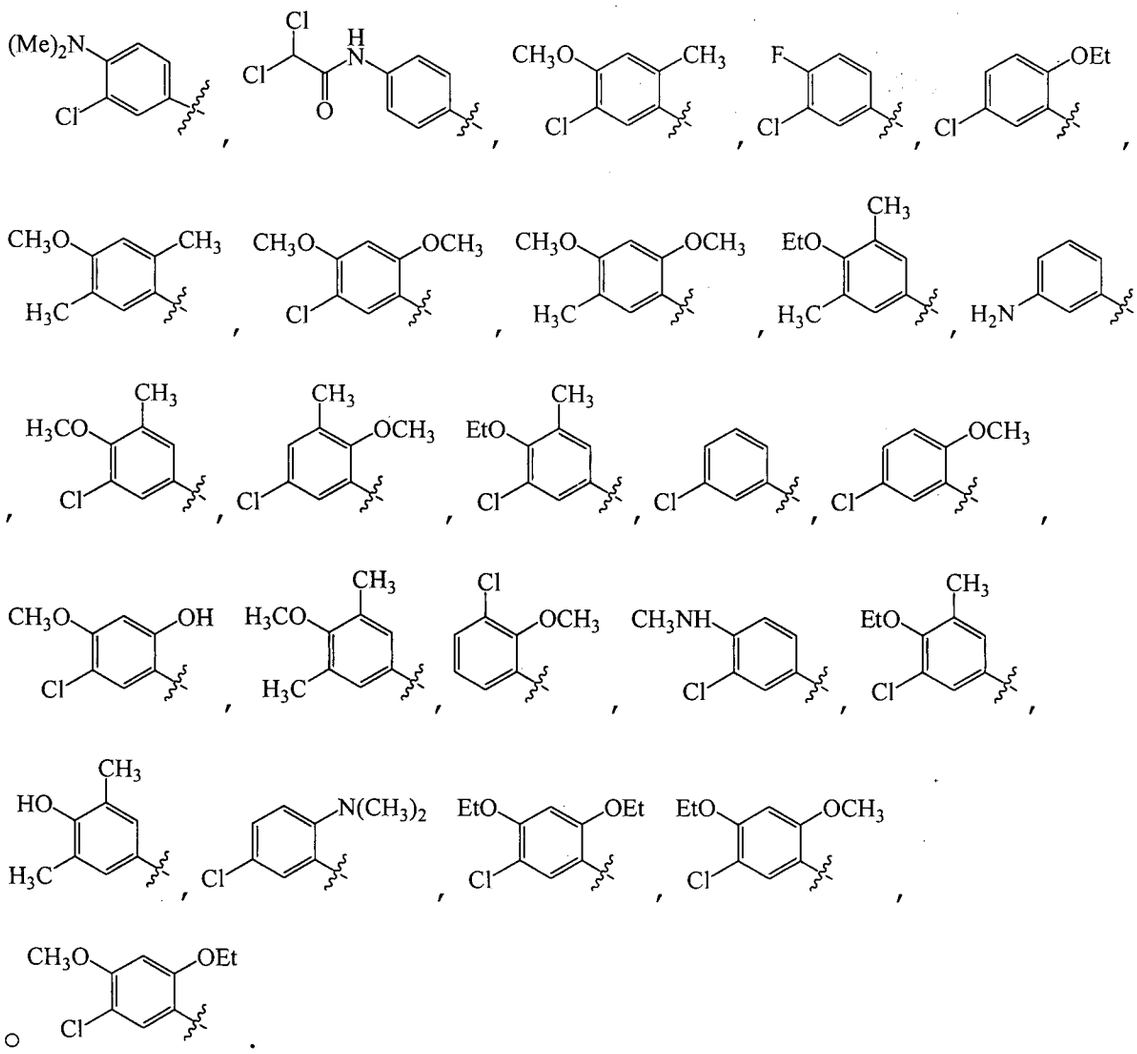
cada R_{3A} es independientemente un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido; y

cada de Y e Y' es H.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_3 es un arilo opcionalmente sustituido.

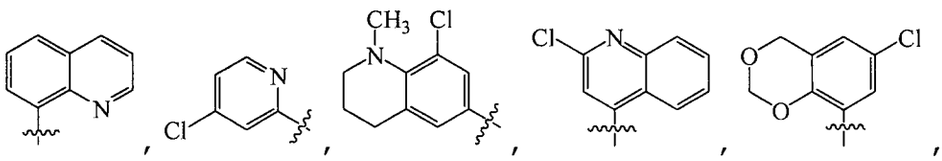
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R_3 es un arilo monocíclico, bicíclico o tricíclico, y está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, hidroxi, ciano, amino, nitro, alifático, haloalifático, (alifático)oxi, (halo(alifático))oxi, (alifático(oxi(aril)))oxi, arilo, heteroarilo, haloarilo, cicloalifático o heterocicloalifático.

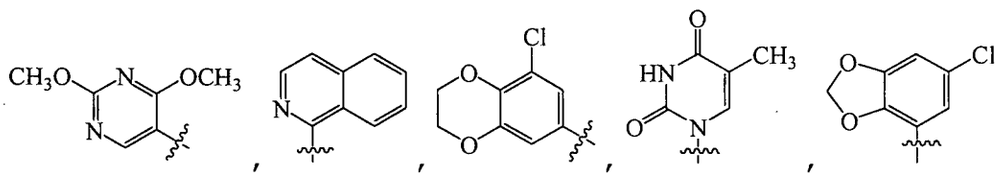
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R_3 es

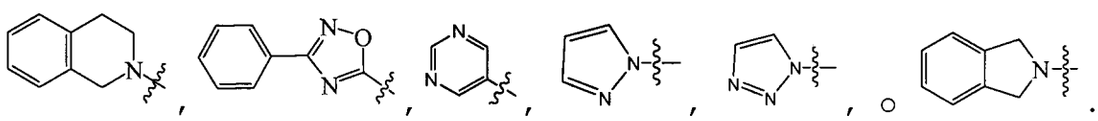


5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_3 es un heteroarilo monocíclico, bicíclico o tricíclico, y está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, hidroxi, ciano, amino, nitro, alifático, haloalifático, (alifático)oxi, (halo(alifático))oxi, (alifático(oxi(aril)))oxi, arilo, heteroarilo, haloarilo, cicloalifático o heterocicloalifático.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde R_3 es

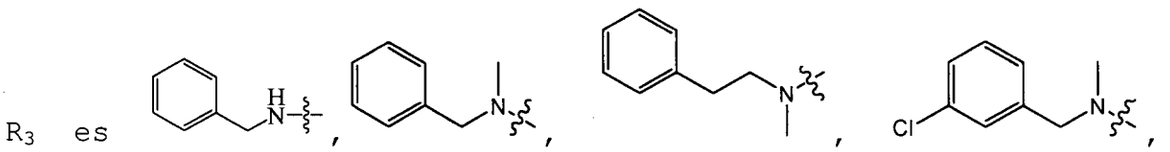


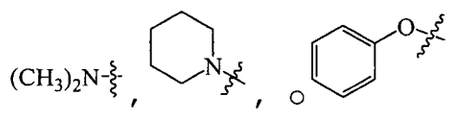




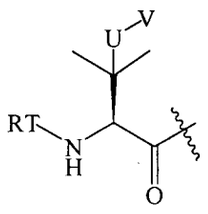
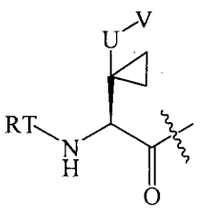
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_3 es un amino opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, o un ariloxi opcionalmente sustituido.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde R_3 es





9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R_1 es  o  , en donde:

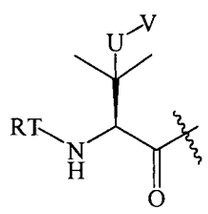
U es un enlace u -O-;

V es un alquilo;

T es -C(O)-; y

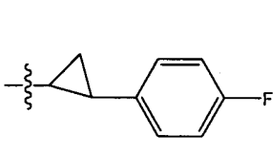
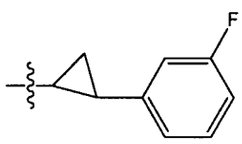
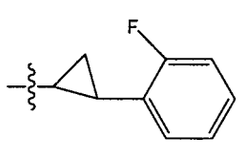
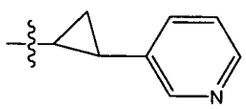
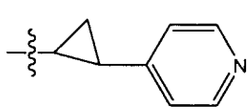
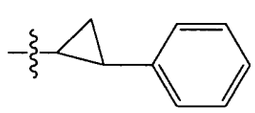
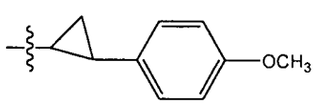
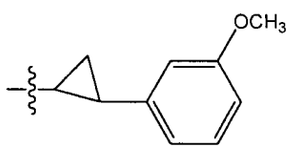
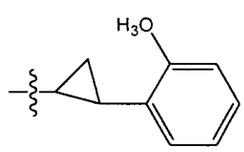
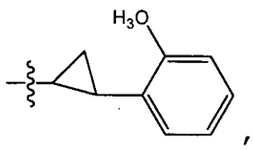
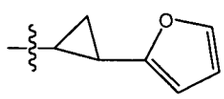
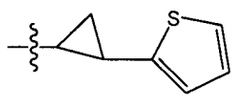
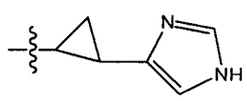
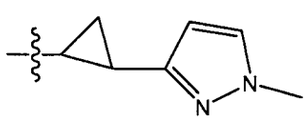
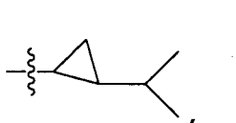
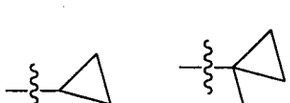
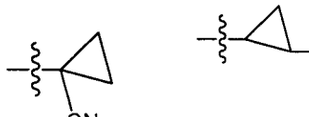
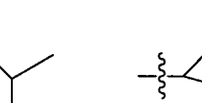
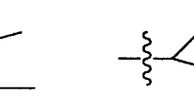
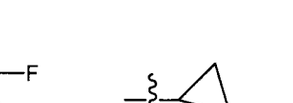
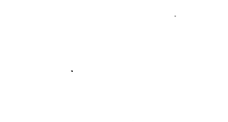
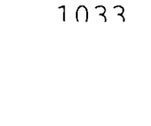
R es un alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, o (cicloalquil)oxi, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, hidroxi, ciano, amino, nitro, alifático, haloalifático, (alifático)oxi, (halo(alifático))oxi, (alifático(oxi(aril)))oxi, arilo, heteroarilo, haloarilo, cicloalifático o heterocicloalifático.

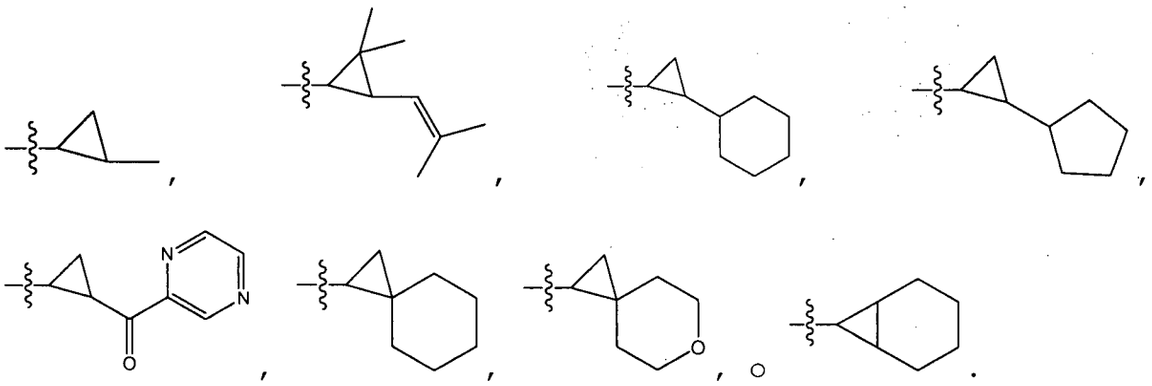
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde

R_1 es  , y V es $-CH_3$.

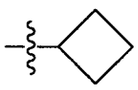
11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde R es ciclopropilo con 1-4 sustituyentes opcionales.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde cada de los 1-4 sustituyentes opcionales en ciclopropilo es independientemente arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, alquilo, alquenilo, ciano o halo, y está fijado a ciclopropilo a través de un enlazador de carbonilo opcional; o dos de los sustituyentes opcionales, junto con el átomo o los átomos a los cuales están fijados, forman un heterocicloalquilo o cicloalquilo.

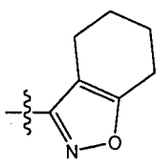
13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde R es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ,  ,  , , .



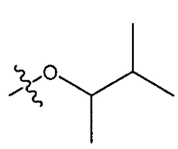
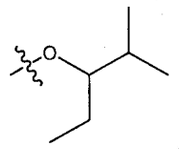
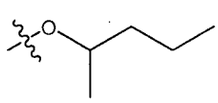
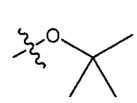
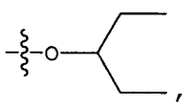
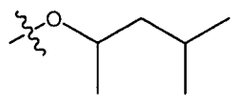
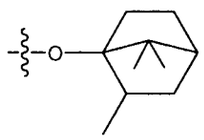
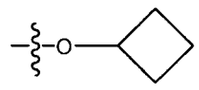
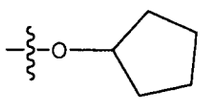
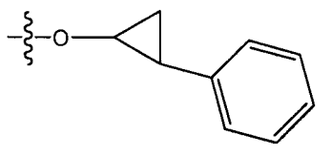
14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde R es ciclobutilo opcionalmente sustituido o heterociclobutilo opcionalmente sustituido.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en donde R es  .

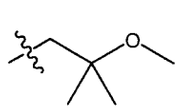
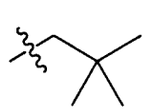
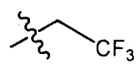
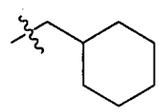
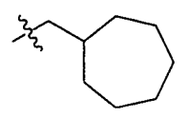
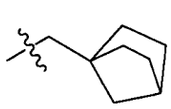
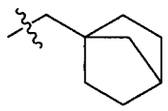
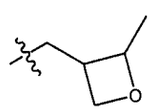
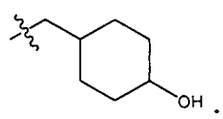
16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde R es un heteroarilo opcionalmente sustituido.

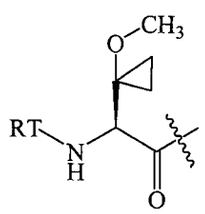
17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, en donde R es  .

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde R es un alcoxi opcionalmente sustituido o un cicloalquiloxi opcionalmente sustituido.

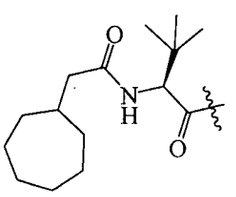
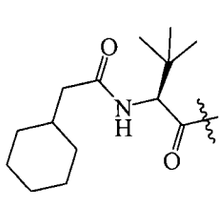
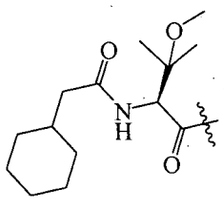
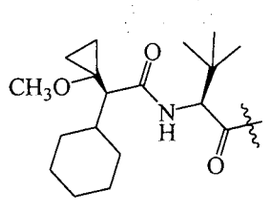
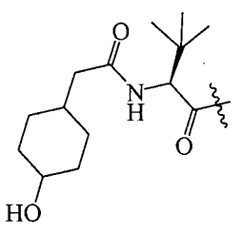
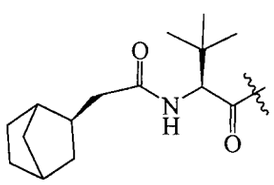
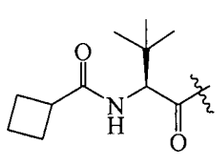
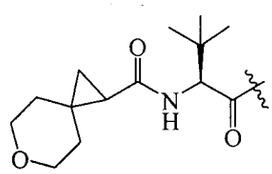
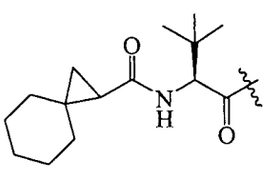
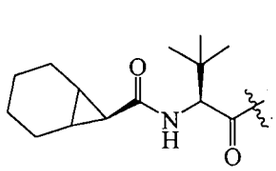
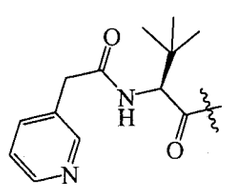
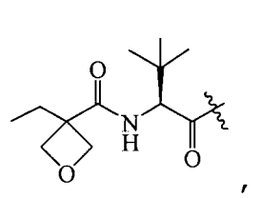
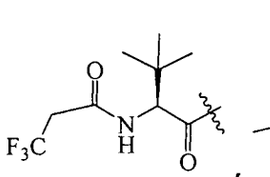
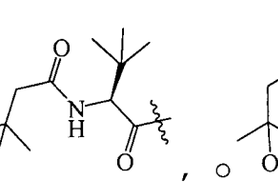
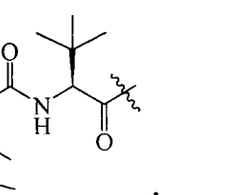
19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, en donde R es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  .

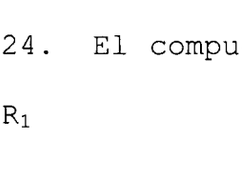
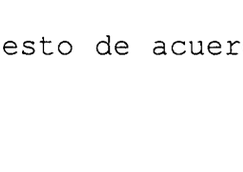
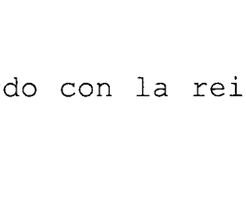
20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde R es alquilo opcionalmente sustituido.

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en donde R es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  .

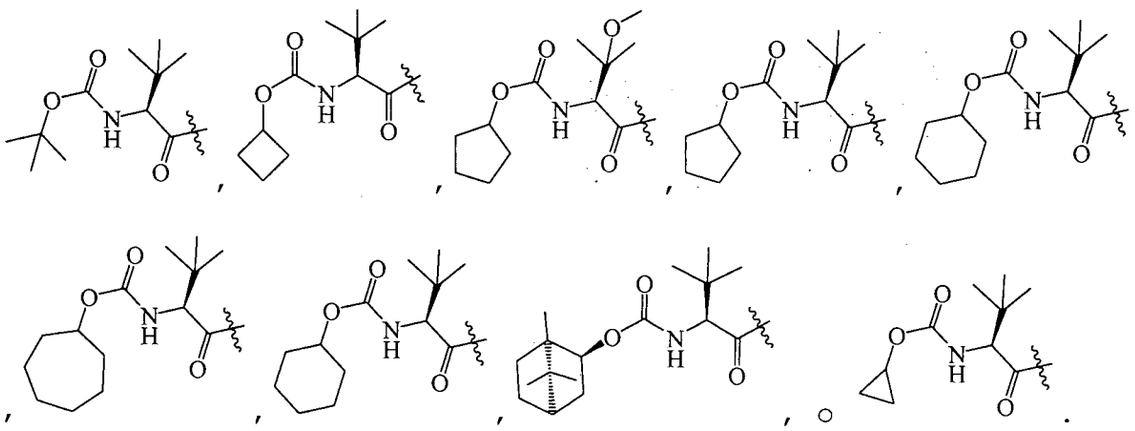
22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde R_1 es  .

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde R_1 es

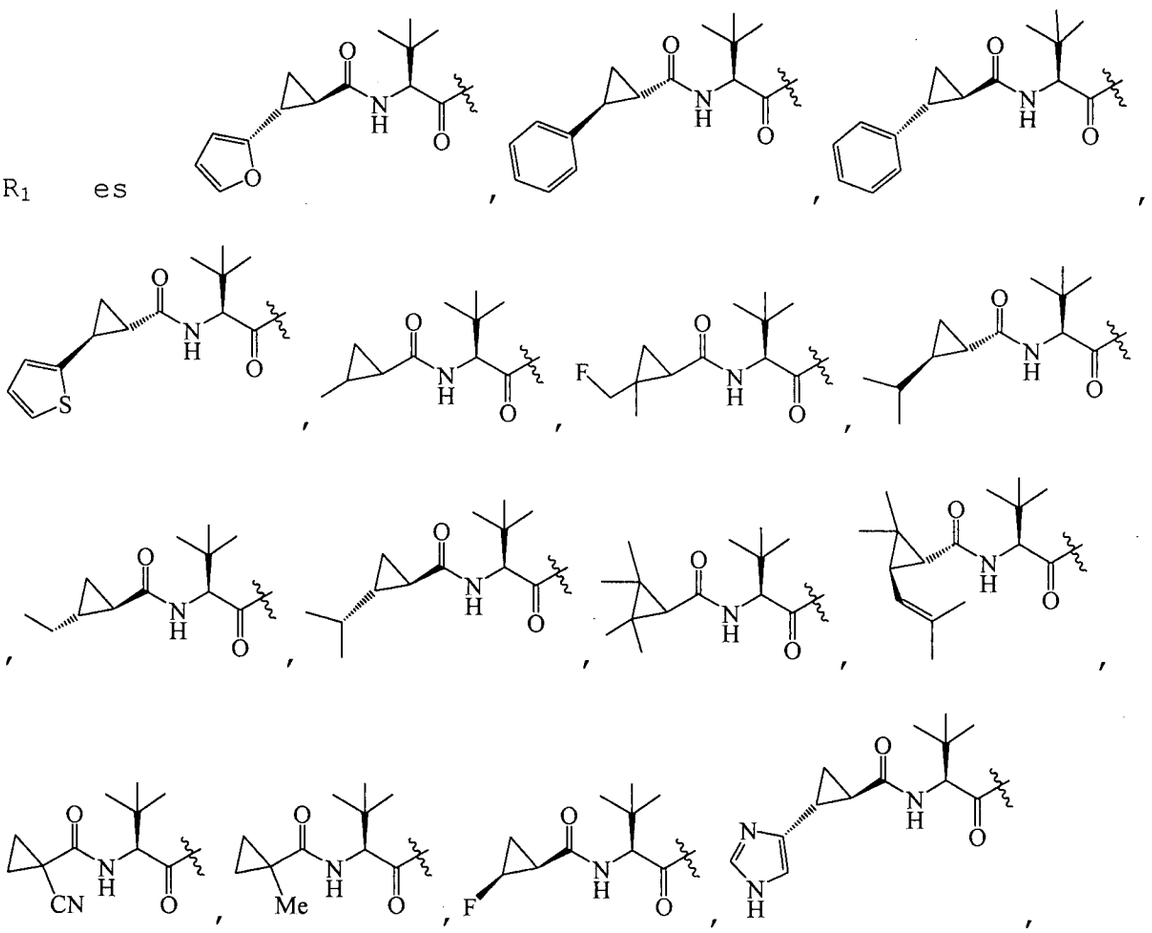
















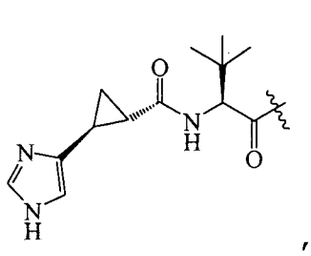
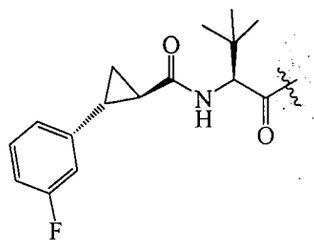
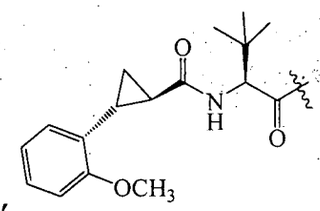
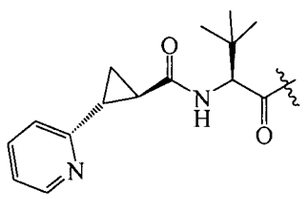
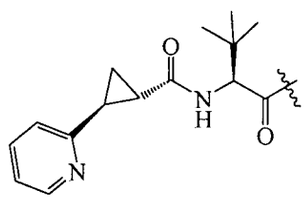
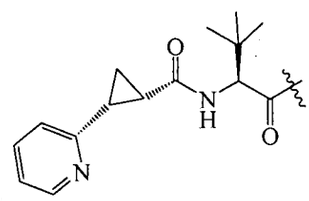
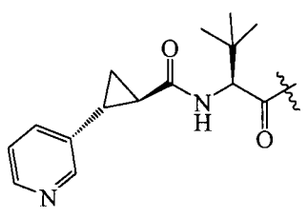
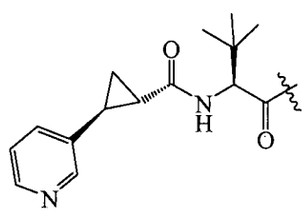
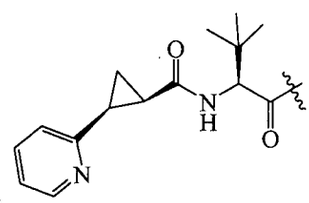
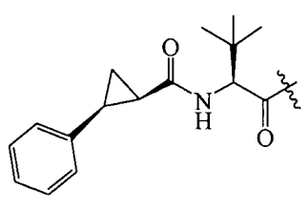
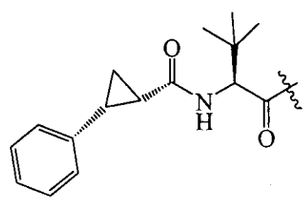
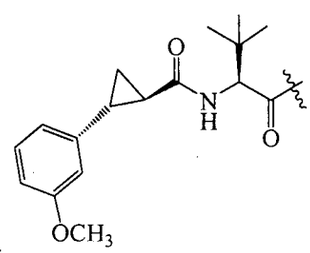
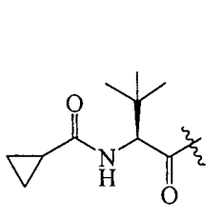
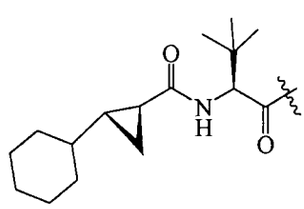
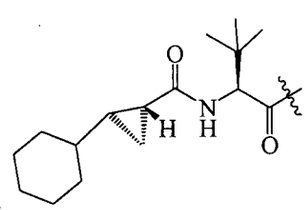
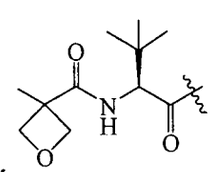
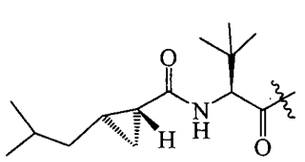
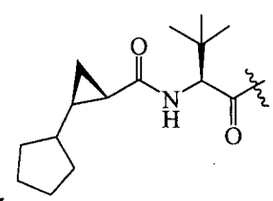




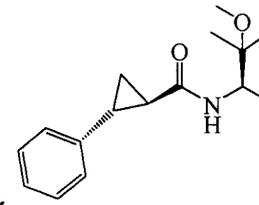
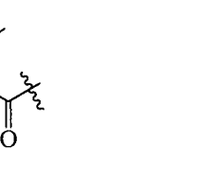
24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde R_1 es



25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde R_1 es



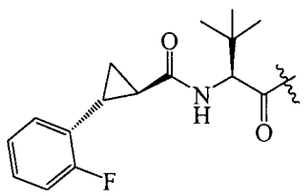
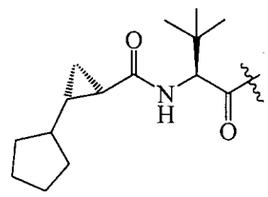
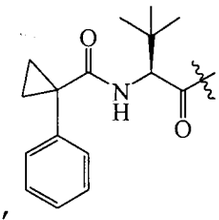
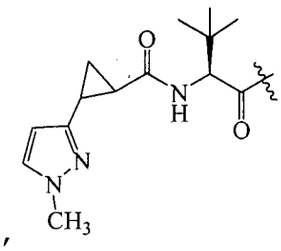
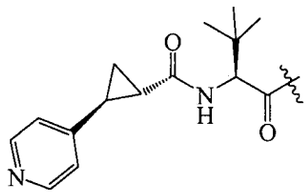
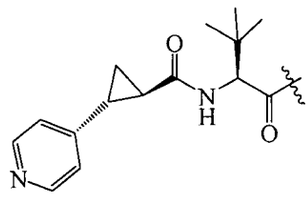
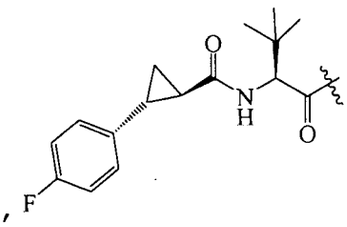
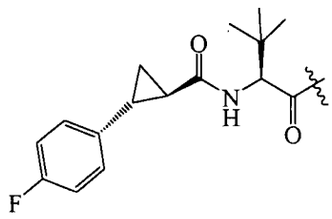
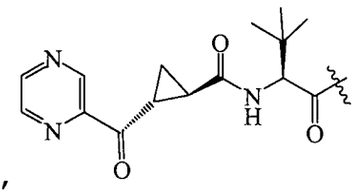
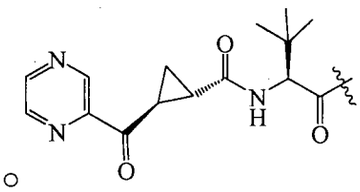

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

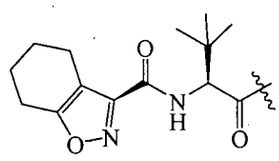
,

,

,

,

,

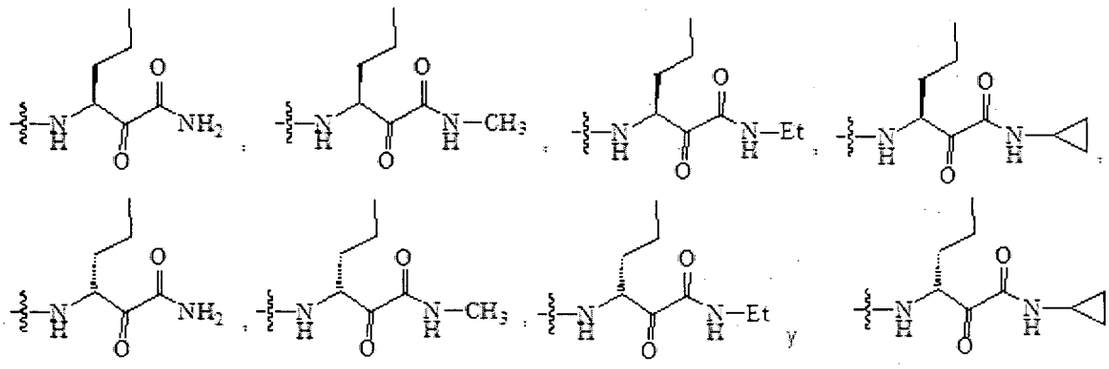
,

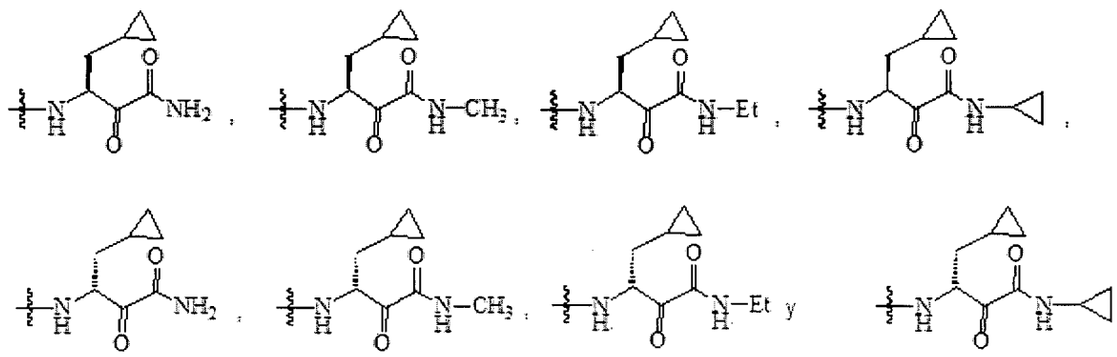
26. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde R_1 es  .

27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_2 es un (cicloalifático(carbonil(carbonil(alifático)))amino, (amino(carbonil(carbonil(alifático)))amino, o (alifático(carbonil(carbonil(alifático)))amino, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

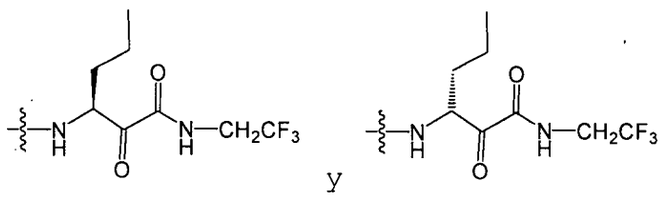
28. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 27, en donde R_2 está seleccionado del grupo que consiste en



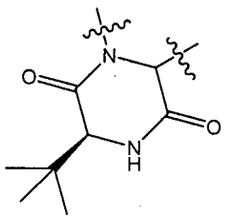
29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 27, en donde R_2 está seleccionado del grupo que consiste en



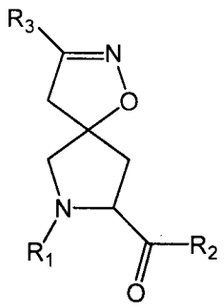
30. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 27, en donde R_2 está seleccionado del grupo que consiste en



y

31. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_1 y R_2, junto con los átomos a los cuales están fijados, forman  .

32. Un compuesto de la fórmula (II), en donde



(II)

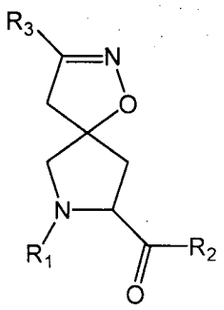
cada R_1 es a (cicloalquil(alquil)carbonil))amino)(alquil)carbonilo;

cada R_2 es a (cicloalquilamino(carbonil))(carbonil)alquil))amino o (alquilamino(carbonil))(carbonil)alquil))amino; y

cada R_3 es un arilo opcionalmente sustituido.

33. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 32, en donde R_3 es fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4} y halo.

34. Un compuesto de la fórmula (II), en donde



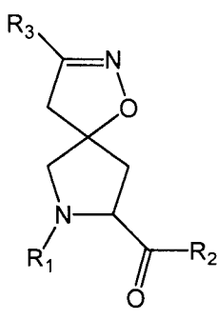
(II)

cada R_1 es a (cicloalquil(alquil)carbonil))amino)(alquil)carbonilo;

cada R_2 es a (cicloalquilamino(carbonil))(carbonil)alquil))amino o (alquilamino(carbonil))(carbonil)alquil))amino; y

cada R_3 es un heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4} y halo.

35. Un compuesto de la fórmula (II), en donde



(II)

cada R_1 es a (cicloalquil(alquil)carbonil))amino)(alquil)carbonilo;

cada R_2 es a (cicloalquilamino(carbonil))(carbonil)alquil))amino o (alquilamino(carbonil))(carbonil)alquil))amino; y

cada R_3 es un amino opcionalmente sustituido, heterocicloalifático opcionalmente sustituido o ariloxi opcionalmente sustituido.

36. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos números 595 a 1044.

37. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 36, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptables.

38. La composición de acuerdo con la reivindicación 37, que además comprende un agente adicional seleccionado de un agente inmunomodulador; un agente antiviral; un segundo inhibidor de proteasa HCV; un inhibidor de otro objetivo en el ciclo de vida de HCV; y un inhibidor de citocromo P-450.

39. La composición de acuerdo con la reivindicación 38, en donde dicho agente inmunomodulador es α-, β-, o γ-interferón o timosina; dicho agente antiviral es ribavirina, amantadina o telbivudina; y dicho inhibidor de otro objetivo en el ciclo de

vida de HCV es un inhibidor de HCV helicasa, polimerasa o metaloproteasa.

40. La composición de acuerdo con la reivindicación 38, en donde dicho inhibidor de citocromo P-450 es ritonavir.

41. Un método para inhibir una serina proteasa en una célula, que comprende contactar la célula con un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 36.

42. El método de acuerdo con la reivindicación 41, en donde dicha serina proteasa es una proteasa HCV NS3.

43. Un método para tratar un paciente infectado con HCV, que comprende administrar a dicho paciente un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 36.

44. El método de acuerdo con la reivindicación 43, que además comprende administrar a dicho paciente un agente adicional seleccionado de un agente inmunomodulador, un agente antiviral, un segundo inhibidor de proteasa HCV y un inhibidor de otro objetivo en el ciclo de vida de HCV.

45. El método de acuerdo con la reivindicación 44, en donde dicho agente inmunomodulador es α-, β- o γ-interferón o timosina; dicho agente antiviral es ribavarina o amantadina; y dicho inhibidor de otro objetivo en el ciclo de vida HCV es un inhibidor de HCV helicasa, polimerasa o metaloproteasa.

46. Un método para eliminar o reducir la contaminación HCV de una muestra biológica, o médica o un equipo de laboratorio, que comprende la etapa de contactar dicha muestra biológica, o médica o equipo de laboratorio con un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 36.

traducción listado de secuencias
LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Vertex Pharmaceuticals, Inc.

<120> Inhibidores de Serina Proteasas

<130> 125805/00423

<160> 6

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1
<211> 695
<212> PRT
<213> Virus de Hepatitis C

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(10)
<223> Histidine tag

<400> 1

```
Met Ser His His His His His His Ala Met Ala Pro Ile Thr Ala Tyr
1               5                  10                  15

Ala Gln Gln Thr Arg Gly Leu Leu Gly Cys Ile Ile Thr Ser Leu Thr
            20                  25                  30

Gly Arg Asp Lys Asn Gln Val Glu Gly Glu Val Gln Ile Val Ser Thr
        35                  40                  45

Ala Thr Gln Thr Phe Leu Ala Thr Cys Ile Asn Gly Val Cys Trp Thr
    50                  55                  60

Val Tyr His Gly Ala Gly Thr Arg Thr Ile Ala Ser Pro Lys Gly Pro
65                  70                  75                  80

Val Ile Gln Met Tyr Thr Asn Val Asp Gln Asp Leu Val Gly Trp Pro
                85                  90                  95

Ala Pro Gln Gly Ser Arg Ser Leu Thr Pro Cys Thr Cys Gly Ser Ser
            100                 105                 110

Asp Leu Tyr Leu Val Thr Arg His Ala Asp Val Ile Pro Val Arg Arg
        115                 120                 125

Arg Gly Asp Ser Arg Gly Ser Leu Leu Ser Pro Arg Pro Ile Ser Tyr
    130                 135                 140

Leu Lys Gly Ser Ser Gly Gly Pro Leu Leu Cys Pro Ala Gly His Ala
145                 150                 155                 160
```

Val Gly Leu Phe Arg Ala Ala Val Cys Thr Arg Gly Val Thr Lys Ala
165 170 175

Val Asp Phe Ile Pro Val Glu Asn Leu Glu Thr Thr Met Arg Ser Pro
180 185 190

Val Phe Thr Asp Asn Ser Ser Pro Pro Ala Val Pro Gln Ser Phe Gln
195 200 205

Val Ala His Leu His Ala Pro Thr Gly Ser Gly Lys Ser Thr Lys Val
210 215 220

Pro Ala Ala Tyr Ala Ala Gln Gly Tyr Lys Val Leu Val Leu Asn Pro
225 230 235 240

Ser Val Ala Ala Thr Leu Gly Phe Gly Ala Tyr Met Ser Lys Ala His
245 250 255

Gly Val Asp Pro Asn Ile Arg Thr Gly Val Arg Thr Ile Thr Thr Gly
260 265 270

Ser Pro Ile Thr Tyr Ser Thr Tyr Gly Lys Phe Leu Ala Asp Gly Gly
275 280 285

Cys Ser Gly Gly Ala Tyr Asp Ile Ile Ile Cys Asp Glu Cys His Ser
290 295 300

Thr Asp Ala Thr Ser Ile Leu Gly Ile Gly Thr Val Leu Asp Gln Ala
305 310 315 320

Glu Thr Ala Gly Ala Arg Leu Val Val Leu Ala Thr Ala Thr Pro Pro
325 330 335

Gly Ser Val Thr Val Ser His Pro Asn Ile Glu Glu Val Ala Leu Ser
340 345 350

Thr Thr Gly Glu Ile Pro Phe Tyr Gly Lys Ala Ile Pro Leu Glu Val
355 360 365

Ile Lys Gly Gly Arg His Leu Ile Phe Cys His Ser Lys Lys Lys Cys
370 375 380

Asp Glu Leu Ala Ala Lys Leu Val Ala Leu Gly Ile Asn Ala Val Ala
385 390 395 400

Tyr Tyr Arg Gly Leu Asp Val Ser Val Ile Pro Thr Asn Gly Asp Val

405 410 415

Val Val Val Ser Thr Asp Ala Leu Met Thr Gly Phe Thr Gly Asp Phe
420 425 430

Asp Ser Val Ile Asp Cys Asn Thr Cys Val Thr Gln Thr Val Asp Phe
435 440 445

Ser Leu Asp Pro Thr Phe Thr Ile Glu Thr Thr Thr Leu Pro Gln Asp
450 455 460

Ala Val Ser Arg Thr Gln Arg Arg Gly Arg Thr Gly Arg Gly Lys Pro
465 470 475 480

Gly Ile Tyr Arg Phe Val Ala Pro Gly Glu Arg Pro Ser Gly Met Phe
485 490 495

Asp Ser Ser Val Leu Cys Glu Cys Tyr Asp Ala Gly Cys Ala Trp Tyr
500 505 510

Glu Leu Met Pro Ala Glu Thr Thr Val Arg Leu Arg Ala Tyr Met Asn
515 520 525

Thr Pro Gly Leu Pro Val Cys Gln Asp His Leu Glu Phe Trp Glu Gly
530 535 540

Val Phe Thr Gly Leu Thr His Ile Asp Ala His Phe Leu Ser Gln Thr
545 550 555 560

Lys Gln Ser Gly Glu Asn Phe Pro Tyr Leu Val Ala Tyr Gln Ala Thr
565 570 575

Val Cys Ala Arg Ala Gln Ala Pro Pro Pro Ser Trp Asp Gln Met Trp
580 585 590

Lys Cys Leu Ile Arg Leu Lys Pro Thr Leu His Gly Pro Thr Pro Leu
595 600 605

Leu Tyr Arg Leu Gly Ala Val Gln Asn Glu Val Thr Leu Thr His Pro
610 615 620

Ile Thr Lys Tyr Ile Met Thr Cys Met Ser Ala Asp Leu Glu Val Val
625 630 635 640

Thr Ser Thr Trp Val Leu Val Gly Gly Val Leu Ala Ala Leu Ala Ala
645 650 655

Tyr Cys Leu Ser Thr Gly Cys Val Val Ile Val Gly Arg Ile Val Leu
660 665 670

Ser Gly Lys Pro Ala Ile Ile Pro Asp Arg Glu Val Leu Tyr Gln Glu
675 680 685

Phe Asp Glu Met Glu Glu Cys
690 695

<210> 2
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Péptido generado sintéticamente

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> (alfa) ácido aminobutirico

<400> 2

Glu Asp Val Val Xaa Cys Ser Met Ser Tyr
1 5 10

<210> 3
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Péptido generado sintéticamente

<400> 3

Lys Lys Gly Ser Val Val Ile Val Gly Arg Ile Val Leu Ser Gly Lys
1 5 10 15

<210> 4
<211> 23
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Péptido generado sintéticamente

<400> 4

Lys Lys Gly Ser Val Val Ile Val Gly Arg Ile Val Leu Ser Gly Lys
1 5 10 15

Pro Ala Ile Ile Pro Lys Lys

<210> 5
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Péptido generado sintéticamente

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> (alfa) ácido aminobutirico

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Asp(EDANS)

<400> 5

Glu Asp Val Val Xaa Cys Ser Met Ser Tyr Thr Asp Lys Lys Lys
1 5 10 15

<210> 6
<211> 14
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Péptido generado sintéticamente

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> FITC-2-aminohexanoic acid

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> (alfa) ácido aminobutirico

<400> 6

Xaa Glu Asp Val Val Xaa Cys Ser Met Ser Tyr Thr Lys Lys
1 5 10

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [X] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- Descripción de la invención [X] 26
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA [X] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de 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 [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado I [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fech

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No..09-104558- -00000-0000
Fecha: 2009-09-24 17:13:53 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 1090

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
VERTEX PHARMACEUTICAL INC.

REFERENCIA	Radicación No.	9 104558
	Solicitud internacional	PCT/US2008/002541
	Fecha inicio fase nacional	27/09/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	11090

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 02 OCT. 2009
adpa11

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
VERTEX PHARMACEUTICAL INC.

REFERENCIA	Radicación No.	9 104558
	Solicitud internacional	PCT/US2008/002541
	Fecha inicio fase nacional	27/09/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	11091

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de quince reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del titulo primero de la Circular Única Nº 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 02 OCT. 2009
adpall