

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 476 257**

51 Int. Cl.:

A01N 43/60 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

C07D 498/18 (2006.01)

C07D 498/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.11.2008 E 08850226 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.04.2014 EP 2219453**

54 Título: **Compuestos que contienen quinoxalina como inhibidores del virus de la hepatitis C**

30 Prioridad:

14.11.2007 US 987958 P
01.02.2008 US 25458 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.07.2014

73 Titular/es:

ENANTA PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
500 ARSENAL STREET
WATERTOWN, MA 02472, US

72 Inventor/es:

GAI, YONGHUA;
OR, YAT SUN y
WANG, ZHE

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 476 257 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos que contienen quinoxalina como inhibidores del virus de la hepatitis C

5 CAMPO TÉCNICO

10 [0001] La presente invención se refiere a nuevos compuestos inhibidores de la proteasa del virus de la hepatitis C que tienen actividad antiviral contra el VHC y son útiles en el tratamiento de las infecciones por VHC. Más particularmente, la presente invención se refiere a compuestos que contienen quinoxalina, composiciones que contienen dichos compuestos y procedimientos de utilización de los mismos, así como procesos para producir dichos compuestos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 [0002] El VHC es la causa principal de la hepatitis no A, no B y es un problema cada vez más grave de salud pública tanto en el mundo desarrollado como en desarrollo. Se estima que el virus infecta a más de 200 millones de personas en todo el mundo, superando el número de personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en casi cinco veces. Los pacientes infectados con VHC, debido al alto porcentaje de individuos afectados con infecciones crónicas, se encuentran en un riesgo elevado de desarrollar cirrosis hepática, carcinoma hepatocelular posterior y enfermedad hepática terminal. El VHC es la causa más frecuente de cáncer hepatocelular y la causa de que los pacientes requieran trasplantes de hígado en el mundo occidental.

25 [0003] Existen considerables obstáculos para el desarrollo de agentes terapéuticos contra el VHC, que incluyen, pero sin limitación, la persistencia del virus, la diversidad genética del virus durante la replicación en el huésped, la alta tasa de incidencia de mutantes resistentes a fármacos en desarrollo contra el virus, y la falta de sistemas de cultivo infecciosos reproducibles y modelos de animales pequeños para la replicación del VHC y la patogénesis. En la mayoría de los casos, teniendo en cuenta el cuadro leve de la infección y la compleja biología del hígado, se debe dar una consideración cuidadosa a medicamentos antivirales, que son propensos a tener efectos secundarios significativos.

30 [0004] Sólo dos tratamientos aprobados para la infección por el VHC están actualmente disponibles. El régimen de tratamiento original generalmente implica un curso de 3-12 meses de interferón- α (IFN- α) intravenoso, mientras que un nuevo tratamiento de segunda generación aprobado implica el tratamiento simultáneo con IFN- α y el nucleósido antiviral general que mimetiza la ribavirina. Ambos tratamientos sufren los efectos secundarios relacionados con el interferón, así como una baja eficacia contra las infecciones por VHC. Existe una necesidad para el desarrollo de agentes antivirales eficaces para el tratamiento de la infección por VHC debido a la escasa tolerabilidad y decepcionante eficacia de las terapias existentes.

40 [0005] En una población de pacientes donde la mayoría de los individuos están infectados crónicamente y son asintomáticos y los pronósticos son desconocidos, un fármaco eficaz poseería de manera deseable significativamente menos efectos secundarios que los tratamientos actualmente disponibles. La proteína 3 no estructural de la hepatitis C (NS3) es una enzima proteolítica requerida para el procesamiento de la poliproteína viral y en consecuencia la replicación viral. A pesar del enorme número de variantes virales asociadas con la infección por VHC, el sitio activo de la proteasa NS3 se mantiene muy conservado haciendo así que su inhibición sea un modo atractivo de intervención. El reciente éxito en el tratamiento del VIH con inhibidores de proteasa apoya el concepto de que la inhibición de la NS3 es un objetivo clave en la batalla contra el VHC

50 [0006] El VHC es un virus de ARN de tipo flaviridae. El genoma del VHC presenta envoltura y contiene una molécula de ARN de cadena sencilla compuesta de aproximadamente 9600 pares de bases. Codifica un polipéptido comprendido de aproximadamente 3010 aminoácidos.

55 [0007] La poliproteína del VHC es procesada por la peptidasa viral y del huésped en 10 péptidos discretos que ofrecen una variedad de funciones. Existen tres proteínas estructurales, C, E1 y E2. La proteína P7 es de función desconocida y está compuesta por una secuencia altamente variable. Existen seis proteínas no estructurales. NS2 es una metaloproteína dependiente de cinc que funciona en conjunto con una parte de la proteína NS3. NS3 incorpora dos funciones catalíticas (separadas de su asociación con NS2): una serina proteasa en el extremo N-terminal, que requiere NS4A como cofactor, y una función helicasa dependiente de ATPasa en el extremo carboxilo. NS4A es un cofactor estrechamente asociado pero no covalente de la serina proteasa

60 [0008] La proteasa NS3-NS4A es responsable de la escisión de cuatro sitios en la poliproteína viral. La escisión NS3-NS4A es autocatalítico y ocurre en cis. Las tres hidrólisis restantes, NS4A-NS4B, NS4B-NS5A y NS5A-NS5B, ocurren todas en trans. NS3 es una serina proteasa que se clasifica estructuralmente como una proteasa similar a la quimotripsina. Mientras que la serina proteasa NS posee actividad proteolítica por sí misma, la enzima proteasa del VHC no es una enzima eficiente con respecto a catalizar la escisión de la poliproteína. Se ha demostrado que se requiere una región hidrofóbica central de la proteína NS4A para esta mejora. La formación del complejo de la proteína NS3 con NS4A parece necesaria para los sucesos del procesamiento, mejorando la eficacia proteolítica en

todos los sitios.

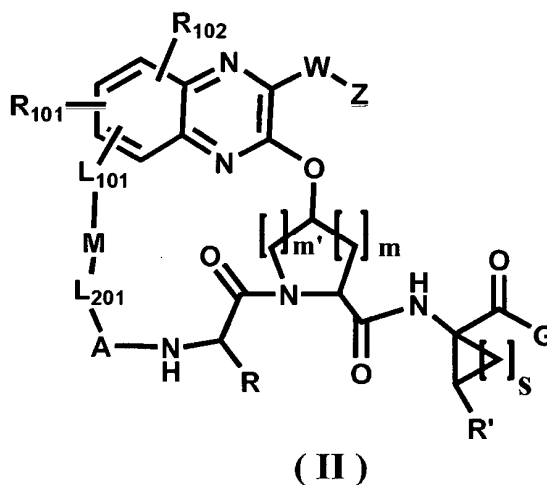
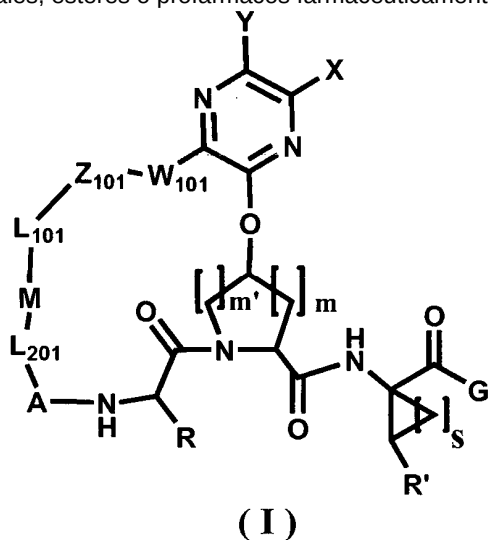
[0009] Una estrategia general para el desarrollo de agentes antivirales es inactivar enzimas codificadas viralmente, que incluyen NS3, que son esenciales para la replicación del virus. Los esfuerzos actuales se dirigen hacia el descubrimiento de inhibidores de proteasa NS3 por S. Tan, A. Pause, Y. Shi, N. Sonenberg, Hepatitis C Therapeutics: Current Status and Emerging Strategies, Nature Rev. Drug Discov. 1, 867-881 (2002).

[0010] En US 2007/0060510 se describen macrociclos de quinoxalínico para el tratamiento de la infección por VHC.

DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCION

[0011] La presente invención se refiere a compuestos que contienen quinoxalina y sales, ésteres o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y procedimientos de uso de los mismos para tratar la infección de la hepatitis C en un sujeto con necesidad de dicha terapia. Los compuestos de la presente invención interfieren con el ciclo de vida del virus de la hepatitis C y también son útiles como agentes antivirales. La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos mencionados anteriormente, sales, ésteres o profármacos para la administración a un sujeto que padece de una infección por el VHC. La presente invención se refiere adicionalmente a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención (o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo) y otro agente contra VHC, tal como interferón (por ejemplo, alfa-interferón, beta-interferón, interferón de consenso, interferón pegilado, o albúmina u otro interferón conjugado), ribavirina, amantadina, otro inhibidor de proteasa del VHC, o inhibidor de polimerasa del VHC, inhibidor de helicasa de VHC o inhibidor de sitio interno de entrada al ribosoma. La presente invención también se refiere a métodos de tratamiento de una infección por VHC en un sujeto mediante la administración al sujeto de una composición farmacéutica de la presente invención. La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la presente invención, o sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, o profármacos de los mismos, en combinación con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptables.

[0012] En una realización de la presente invención, se dan a conocer compuestos representados por las fórmulas I o II, o sales, ésteres o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



en los que

A está ausente o se selecciona entre $-(C=O)-$, $-(S(O)_2)-$, $-C=N-OR_1$ o $-C(=N-CN)-$;

L_{201} está ausente o se selecciona entre alquileo $-C_1-C_8$, alquilenilo $-C_2-C_8$, o alquinileno $-C_2-C_8$ conteniendo cada uno 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; alquileo $-C_1-C_8$ sustituido, alquilenilo $-C_2-C_8$ sustituido, o alquinileno $-C_2-C_8$ sustituido conteniendo cada uno 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N; cicloalquileo $-C_3-C_{12}$, o cicloalquileo $-C_3-C_{12}$ sustituido conteniendo cada uno 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N; cicloalquilenilo $-C_3-C_{12}$, o cicloalquilenilo $-C_3-C_{12}$ sustituido conteniendo cada uno 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N;

M está ausente o se selecciona entre O, S, SO, SO_2 o NR_1 ; en el que R_1 se selecciona en cada caso del grupo que consiste en:

(i) hidrógeno;

(ii) arilo; arilo sustituido; heteroarilo; heteroarilo sustituido;

(iii) heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido;

(iv) alquilo $-C_1-C_8$, alquilenilo $-C_2-C_8$, o alquinileno $-C_2-C_8$ conteniendo cada uno 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N; alquilo $-C_1-C_8$ sustituido, alquilenilo $-C_2-C_8$ sustituido, o alquinileno $-C_2-C_8$ sustituido conteniendo cada uno 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N; cicloalquilo $-C_3-C_{12}$, o cicloalquilo $-C_3-C_{12}$ sustituido;

- cicloalqueno -C₃-C₁₂, o cicloalqueno -C₃-C₁₂ sustituido;
- L₁₀₁ está ausente o se selecciona entre alqueno -C₁-C₈, alqueno -C₂-C₈, o alqueno -C₂-C₈ conteniendo cada uno 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N; alqueno -C₁-C₈ sustituido, alqueno -C₂-C₈ sustituido, o alqueno -C₂-C₈ sustituido conteniendo cada uno 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N;
- 5 cicloalqueno -C₁-C₁₂, o cicloalqueno -C₃-C₁₂ sustituido conteniendo cada uno 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N; cicloalqueno -C₃-C₁₂, o cicloalqueno -C₃-C₁₂ sustituido conteniendo cada uno 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N;
- Z₁₀₁ está ausente o se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido;
- W₁₀₁ está ausente o se selecciona entre -O-, -S-, -NR₁-, -C(O)- o -C(O)NR₁-;
- 10 X e Y se toman juntos con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un grupo carbocíclico o un grupo heterocíclico. El grupo carbocíclico o heterocíclico se puede seleccionar entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heterociclo, o heterociclo sustituido;
- o X e Y juntos pueden formar un grupo alqueno C₂-C₈ o un grupo heteroalqueno C₂-C₈.
- 15 R₁₀₁ y R₁₀₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:
- (i) hidrógeno, halógeno, CN, CF₃, N₃, NO₂, OR₁, SR₁, SO₂R₂, -NHS(O)₂-R₂, -NH(SO₂)NR₃R₄, NR₃R₄, CO₂R₁, COR₁, CONR₁R₂, N(R₁)COR₂;
- (ii) arilo; arilo sustituido; heteroarilo; heteroarilo sustituido;
- (iii) heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido;
- 20 (iv) alquilo -C₁-C₈, alqueno -C₂-C₈, o alqueno -C₂-C₈ conteniendo cada uno 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N; alquilo -C₁-C₈ sustituido, alqueno -C₂-C₈ sustituido, o alqueno -C₂-C₈ sustituido conteniendo cada uno 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N; cicloalquilo -C₃-C₁₂, o cicloalquilo -C₃-C₁₂ sustituido; cicloalqueno -C₃-C₁₂, o cicloalqueno -C₃-C₁₂ sustituido;
- R y R' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en:
- 25 (i) alquilo -C₁-C₈, alqueno -C₂-C₈, o alqueno -C₂-C₈ conteniendo cada uno 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; alquilo -C₁-C₈ sustituido, alqueno -C₂-C₈ sustituido, o alqueno -C₂-C₈ sustituido conteniendo cada uno 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N; cicloalquilo -C₃-C₁₂, o cicloalquilo -C₃-C₁₂ sustituido; alquiloalquilo -C₄-C₁₂, o alquiloalquilo -C₄-C₁₂ sustituido; cicloalqueno -C₃-C₁₂, o cicloalqueno -C₃-C₁₂ sustituido; alquiloalqueno -C₄-C₁₂, o alquiloalqueno -C₄-C₁₂ sustituido;
- 30 (ii) arilo; arilo sustituido; heteroarilo; heteroarilo sustituido;
- (iii) heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido;
- (iv) hidrógeno; deuterio;
- o R' es alquilo C₁-C₈ sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferiblemente uno o más átomos de flúor, cloro o bromo. Preferiblemente, R' es -CHQ₁Q₂, en el que Q₁ y Q₂ se seleccionan independientemente entre
- 35 halógeno; preferiblemente F, Cl y Br;
- G se selecciona entre -OH, -NHS(O)₂-R₂, -NH(SO₂)NR₃R₄, y NR₃R₄;
- R₂ se selecciona entre:
- (i) arilo; arilo sustituido; heteroarilo; heteroarilo sustituido
- (ii) heterocicloalquilo; heterocicloalquilo sustituido;
- 40 (iii) alquilo -C₁-C₈, alqueno -C₂-C₈, o alqueno -C₂-C₈ conteniendo cada uno 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N, alquilo -C₁-C₈ sustituido, alqueno -C₂-C₈ sustituido, o alqueno -C₂-C₈ sustituido conteniendo cada uno 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N; cicloalquilo -C₃-C₁₂, o cicloalquilo -C₃-C₁₂ sustituido; cicloalqueno -C₃-C₁₂, o cicloalqueno -C₃-C₁₂ sustituido; heterociclo; heterociclo sustituido;
- R₃ y R₄ se seleccionan independientemente entre:
- 45 (i) hidrógeno;
- (ii) arilo; arilo sustituido; heteroarilo; heteroarilo sustituido;
- (iii) heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido;
- (iv) alquilo -C₁-C₈, alqueno -C₂-C₈, o alqueno -C₂-C₈ conteniendo cada uno 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N; alquilo -C₁-C₈ sustituido, alqueno -C₂-C₈ sustituido, o alqueno -C₂-C₈ sustituido conteniendo cada uno 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N; cicloalquilo -C₃-C₁₂, o cicloalquilo -C₃-C₁₂ sustituido; cicloalqueno -C₃-C₁₂, o cicloalqueno -C₃-C₁₂ sustituido; heterociclo; o heterociclo sustituido;
- 50 alternativamente, R₃ y R₄ se toman juntos con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo o heterociclo sustituido;
- Z se selecciona entre los grupos que consiste en:
- 55 (i) hidrógeno;
- (ii) CN;
- (iii) N₃;
- (iv) halógeno;
- (v) -NH-N=CHR₁;
- 60 (vi) arilo, arilo sustituido;
- (vii) heteroarilo, heteroarilo sustituido;
- (viii) cicloalquilo -C₃-C₁₂, cicloalquilo -C₃-C₁₂ sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido;
- (ix) alquilo -C₁-C₆ que contiene 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido;
- 65 (x) alqueno -C₂-C₆ que contiene 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido;

(xi) alquinilo -C₂-C₆ que contiene 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido; W está ausente o se selecciona entre alquileo, alquenileno, alquinileno, -O-, -S-, -NR₁-, -C(O)NR₁-, o -C(O)-;

m es 0, 1, 2 ó 3; preferiblemente 1;

m' es 0, 1, 2 ó 3; preferiblemente 1; y

s es 1, 2, 3 ó 4; preferiblemente 1.

[0013] En un subgrupo de los compuestos de fórmulas I y II:

M está ausente o se selecciona entre O o NR₁;

Z₁₀₁ es arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido;

W₁₀₁ está ausente o se selecciona entre -O-, -S-, -NH-, -N(Me)-, -C(O)NH-, o -C(O)N(Me)-;

X e Y se toman juntos con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un grupo cíclico que se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido;

R₁₀₁ y R₁₀₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

(i) hidrógeno, halógeno, CN, CF₃, NO₂, OR₁, SR₁, -NHS(O)₂-R₂, -NH(SO₂)NR₃R₄, NR₃R₄, CO₂R, COR₁, CONR₁R₂, N(R₁)COR₂;

(ii) arilo; arilo sustituido; heteroarilo; heteroarilo sustituido;

(iii) heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido;

(iv) alquilo -C₁-C₈, alquenilo -C₂-C₈, o alquinilo -C₂-C₈ conteniendo cada uno 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; alquilo -C₁-C₈ sustituido, alquenilo -C₂-C₈ sustituido, o alquinilo -C₂-C₈ sustituido conteniendo cada uno 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N; cicloalquilo -C₃-C₁₂, o cicloalquilo -C₃-C₁₂ sustituido; cicloalquenilo -C₁-C₁₂, o cicloalquenilo -C₃-C₁₂ sustituido;

R₃ y R₄ se seleccionan independientemente entre:

(i) hidrógeno;

(ii) arilo; arilo sustituido; heteroarilo; heteroarilo sustituido;

(iii) heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido;

(iv) alquilo -C₁-C₈, alquenilo -C₂-C₈, o alquinilo -C₂-C₈ conteniendo cada uno 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N; alquilo -C₁-C₈ sustituido, alquenilo -C₂-C₈ sustituido, o alquinilo -C₂-C₈ sustituido conteniendo cada uno 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N; cicloalquilo -C₃-C₁₂, o cicloalquilo -C₃-C₁₂ sustituido; cicloalquenilo -C₁-C₁₂, o cicloalquenilo -C₃-C₁₂ sustituido; heterociclo o heterociclo sustituido;

W está ausente o se selecciona entre alquileo, alquenileno, alquinileno, -O-, -S-, -NH-, -N(Me)-, -C(O)NH-, o -C(O)N(Me)-;

m = 0, 1, ó 2;

m' = 1 ó 2; y

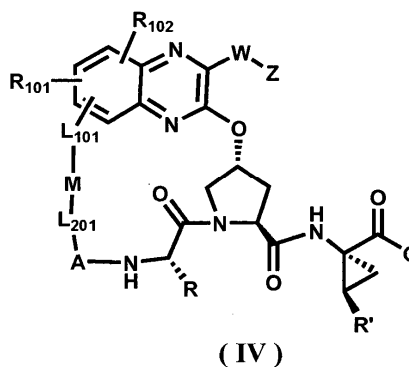
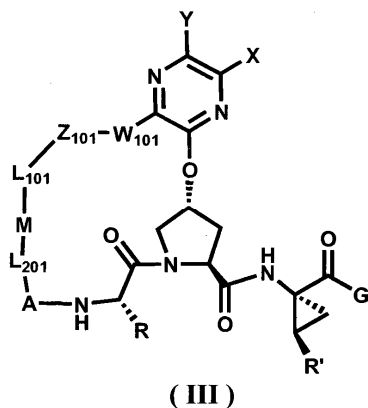
s es 1.

[0014] En otra realización, la presente invención caracteriza composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización de la presente invención, se dan a conocer composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. En aún otra realización de la invención, se dan a conocer métodos de tratamiento de una infección por hepatitis C en un sujeto con necesidad de dicho tratamiento con dichas composiciones farmacéuticas.

Descripción detallada de la invención

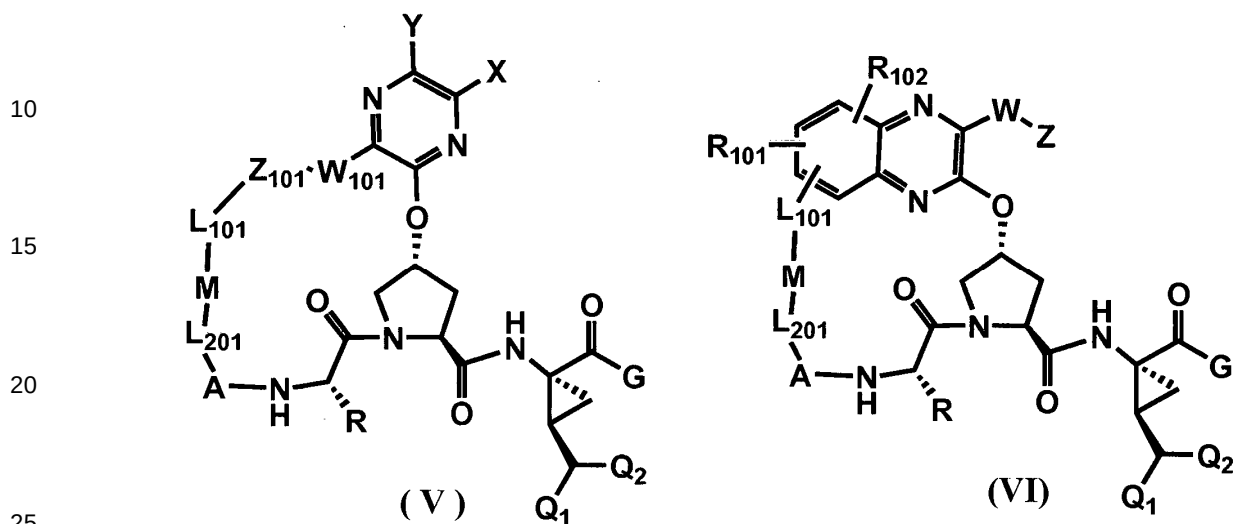
[0015] Una primera realización de la invención es un compuesto representado por la fórmula I o la fórmula II tal como se describe anteriormente, o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o en combinación con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0016] Otras realizaciones de la invención son compuestos representados por las fórmulas III o IV:



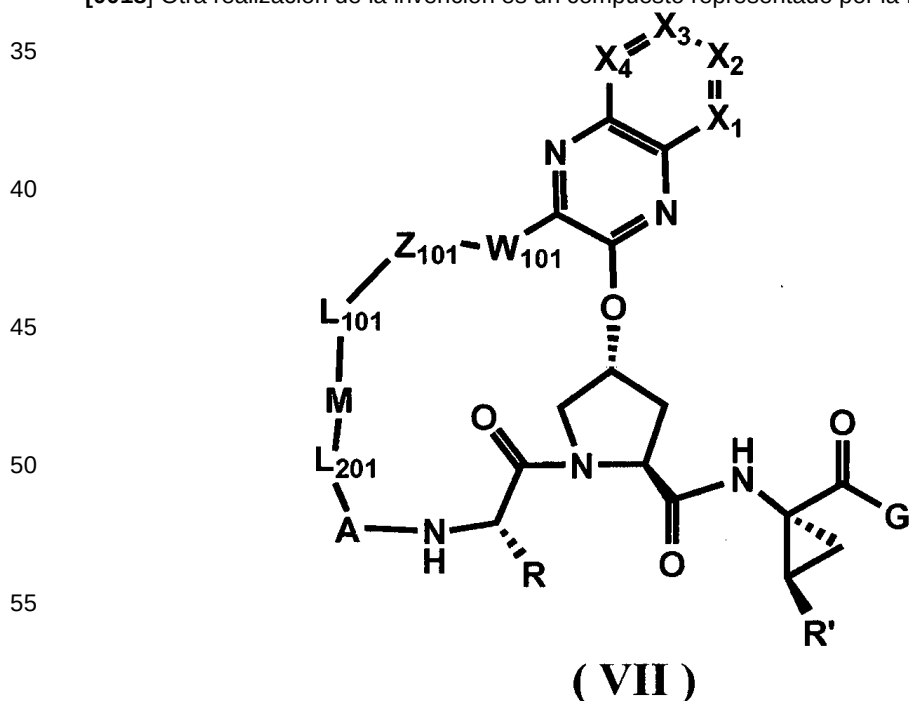
o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, solos o en combinación con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable, en los que R, R', A, L₂₀₁, M, L₁₀₁, Z₁₀₁, W₁₀₁, X, Y, R₁₀₁, R₁₀₂, W, Z, y G son tal como se han definido previamente.

5 [0017] Otras realizaciones de la invención son compuestos representados por las fórmulas V o VI:



o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, solos o en combinación con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptables, en los que Q₁ y Q₂ son independientemente flúor, cloro o bromo, y en los que R, A, L₂₀₁, M, L₁₀₁, Z₁₀₁, W₁₀₁, X, Y, R₁₀₁, R₁₀₂, W, Z, y G son tal como se han definido previamente. En realizaciones particularmente preferidas, Q₁ y Q₂ son ambos flúor.

[0018] Otra realización de la invención es un compuesto representado por la fórmula VII:



o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o en combinación con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptables, en el que X₁-X₄ se seleccionan independientemente entre -CR₅ y N, en el que R₅ se selecciona independientemente entre:

(i) hidrógeno; halógeno; -NO₂; -CN; N₃; CF₃;

(ii) -M-R₄, M es O, S, NH;

(iii) NR₃R₄;

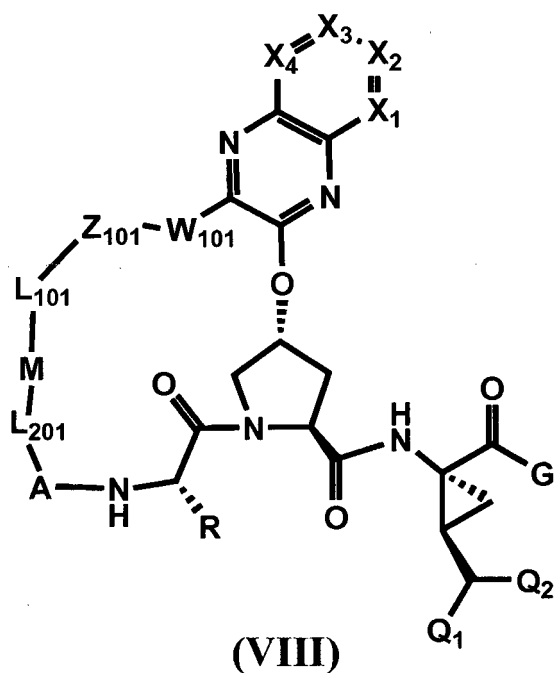
(iv) alquilo -C₁-C₈, alqueno -C₂-C₈, o alquino -C₂-C₈ conteniendo cada uno 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; alquilo -C₁-C₈ sustituido, alqueno -C₂-C₈ sustituido, o alquino -C₂-C₈ sustituido conteniendo cada uno 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N; cicloalquilo -C₃-C₁₂, o cicloalquilo -C₃-C₁₂ sustituido; cicloalqueno -C₃-C₁₂, o cicloalqueno -C₃-C₁₂ sustituido;

(v) arilo; arilo sustituido; heteroarilo; heteroarilo sustituido;

(vi) heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido;

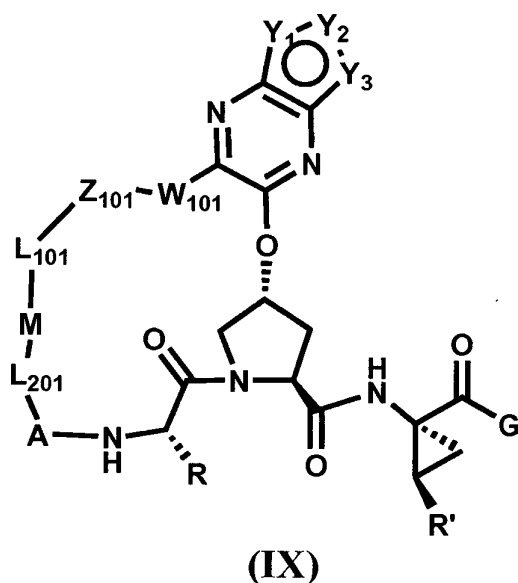
en el que R₃, R₄, R, R', A, L₂₀₁, M, L₁₀₁, Z₁₀₁, W₁₀₁ y G son tal como se han definido previamente.

[0019] Otra realización de la invención es un compuesto representado por la fórmula VIII:

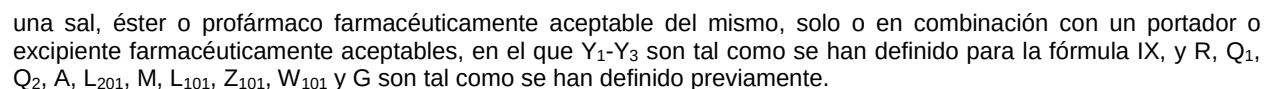


o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o en combinación con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptables, en el que X₁-X₄ son tal como se ha definido para la fórmula VII, y R, A, Q₁, Q₂, L₂₀₁, M, L₁₀₁, Z₁₀₁, W₁₀₁ y G son tal como se han definido previamente.

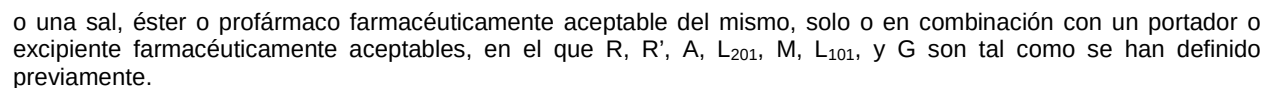
[0020] Otra realización de la invención es un compuesto representado por la fórmula IX:



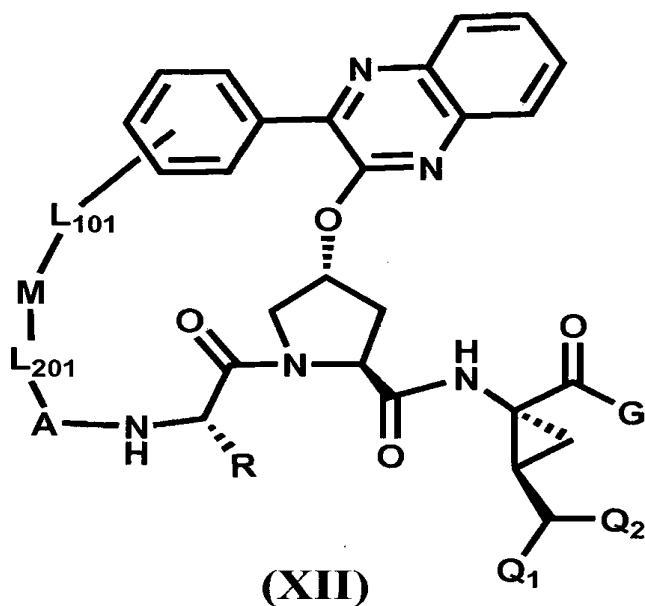
[0021] Otra realización de la invención es un compuesto representado por la fórmula X:



[0022] Otra realización de la invención es un compuesto representado por la fórmula XI:

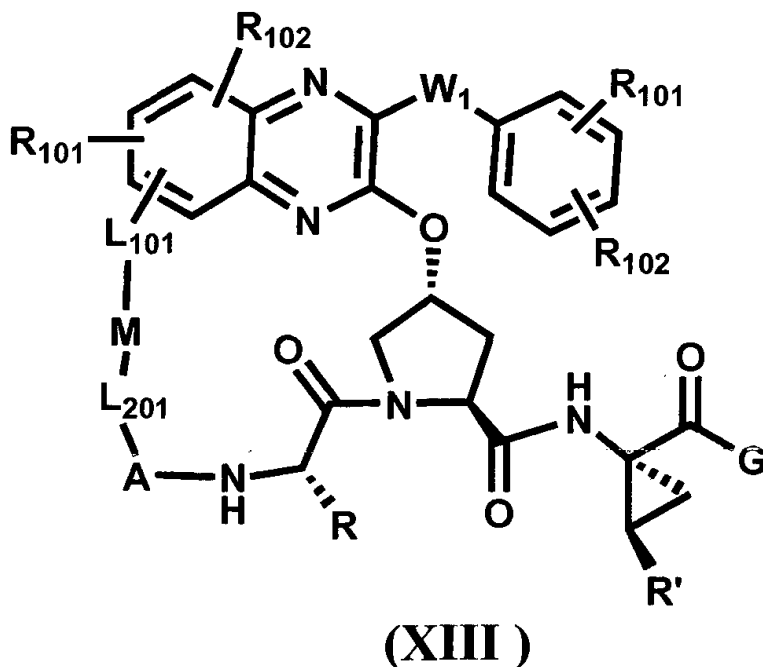


[0023] Otra realización de la invención es un compuesto representado por la fórmula XII:



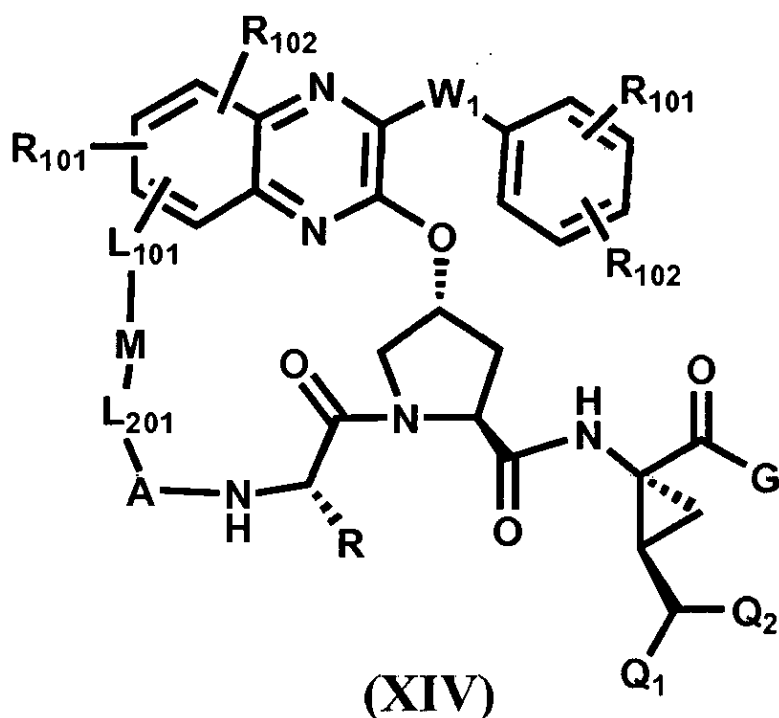
una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o en combinación con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptables, en el que R, Q₁, Q₂, A, L₂₀₁, M, L₁₀₁, y G son tal como se han definido previamente.

[0024] Otra realización de la invención es un compuesto representado por la fórmula XIII:



o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o en combinación con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptables, en el que W_1 está ausente o se selecciona entre alquilenos C_1 - C_4 , alquenileno C_2 - C_4 , alquinileno C_2 - C_4 ; en el que R, R', A, L_{201} , M, L_{101} , R_{101} , R_{102} y G son tal como se han definido previamente.

[0025] Otra realización de la invención es un compuesto representado por la fórmula XIV:



una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o en combinación con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptables, en el que W_1 es tal como se define para la fórmula XIII, y R , Q_1 , Q_2 , A , L_{201} , M , L_{101} , R_{101} , R_{102} y G son tal como se han definido previamente.

[0026] Los compuestos representativos de la invención incluyen, pero sin limitación, los siguientes compuestos (tabla 1) según la fórmula XV en los que R , $M-L$, Ar , R' y G se representan para cada ejemplo en la tabla 1.

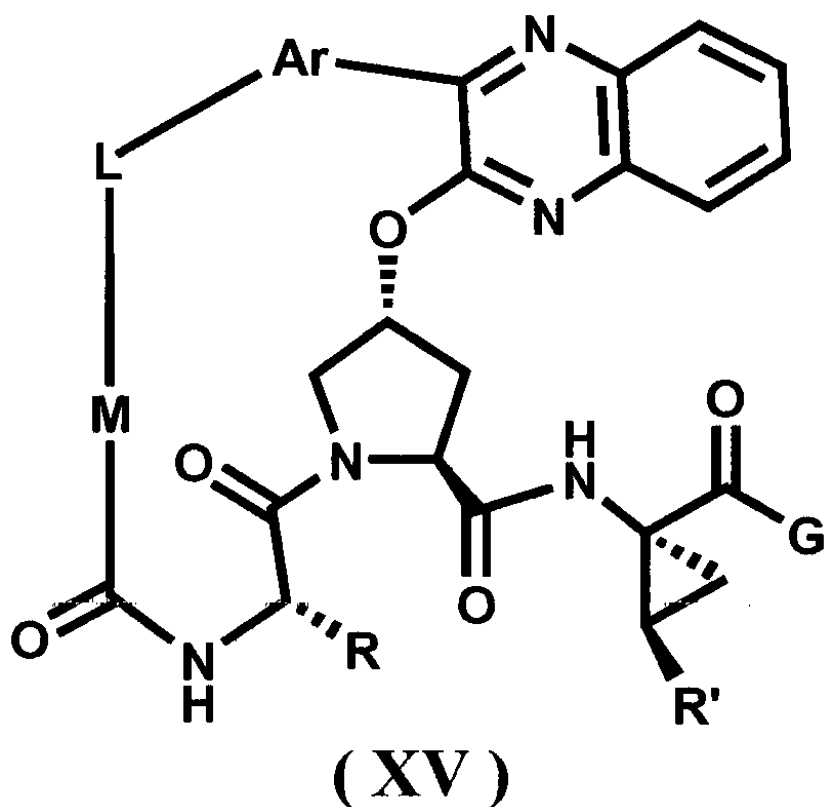
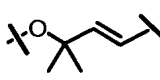
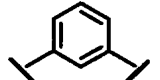
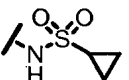
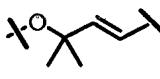
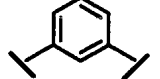
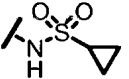
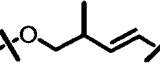
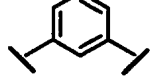
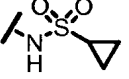
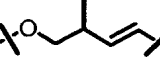
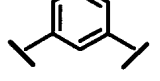
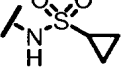
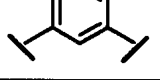
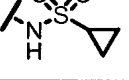
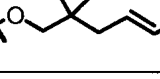
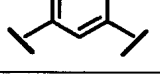
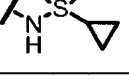
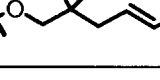
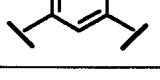
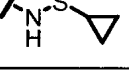
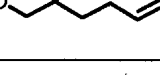
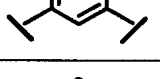
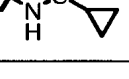
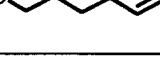
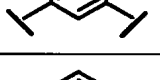
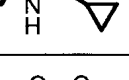
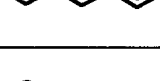
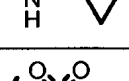
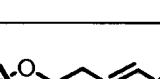
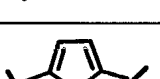
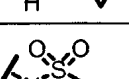
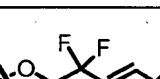
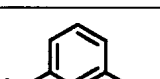
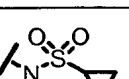
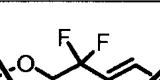
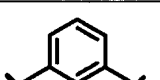
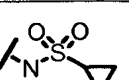
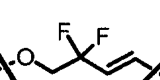
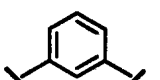
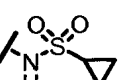
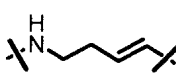
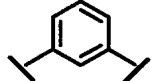
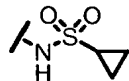
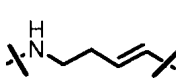
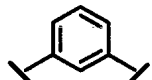
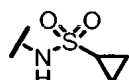
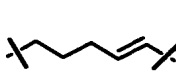
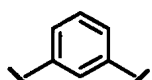
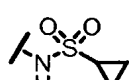
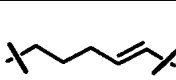
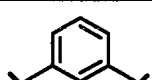
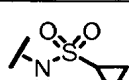
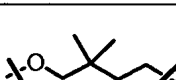
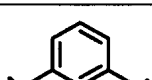
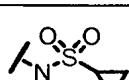
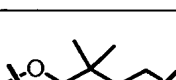
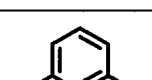
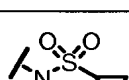
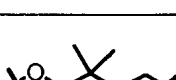
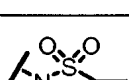
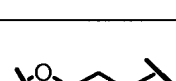
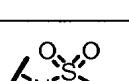
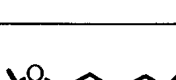
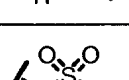
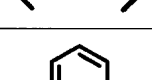
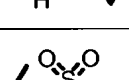
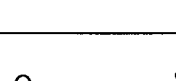
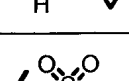
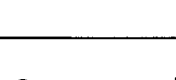
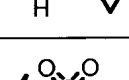
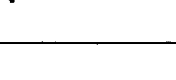
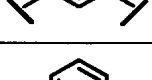
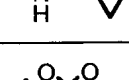
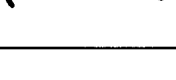
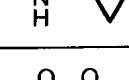
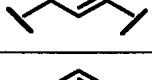
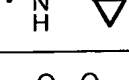


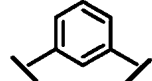
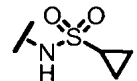
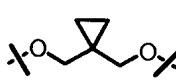
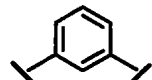
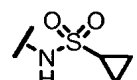
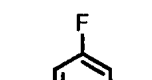
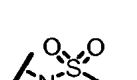
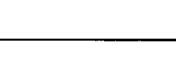
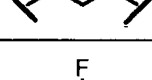
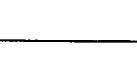
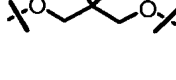
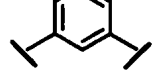
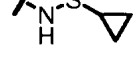
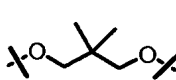
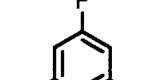
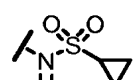
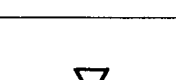
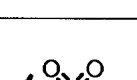
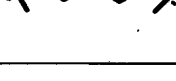
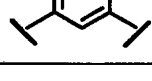
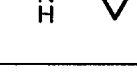
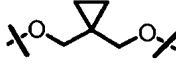
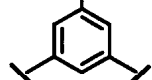
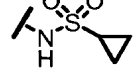
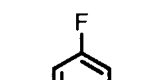
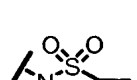
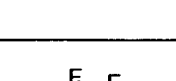
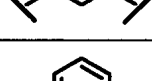
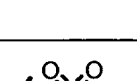
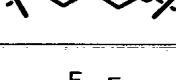
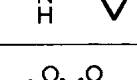
TABLA 1

Ejemplo #	R	M-L	Ar	R'	G
1.					OH
2.					
3.					
4.					
5.					
6.					
7.					
8.					
9.					
10.					
11.					
12.					
13.					

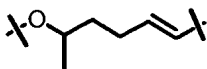
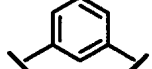
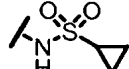
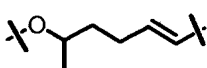
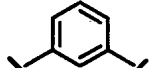
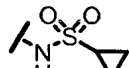
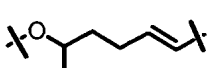
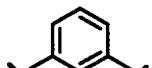
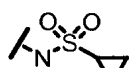
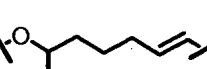
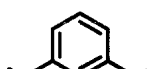
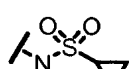
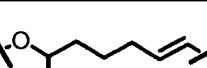
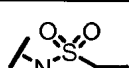
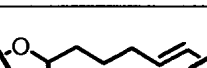
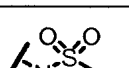
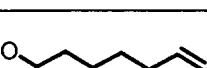
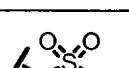
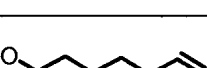
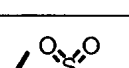
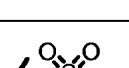
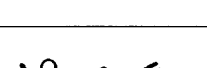
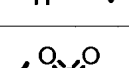
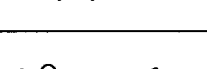
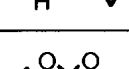
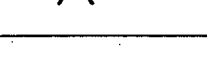
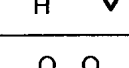
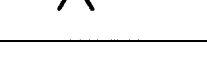
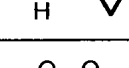
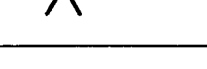
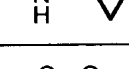
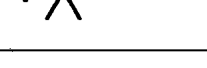
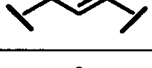
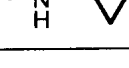
5	14.					
10	15.					
15	16.					
20	17.					
25	18.					
30	19.					
35	20.					
40	21.					
45	22.					
50	23.					
55	24.					
60	25.					
65	26.					
	27.					
	28.					

29.					
30.					
31.					
32.					
33.					
34.					
35.					
36.					
37.					
38.					
39.					
40.					
41.					
42.					
43.					

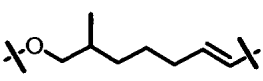
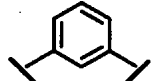
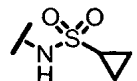
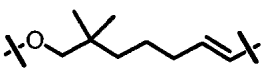
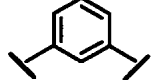
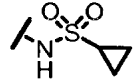
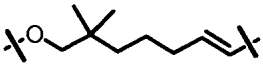
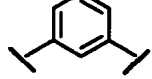
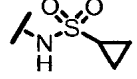
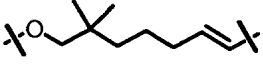
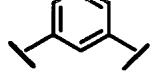
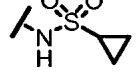
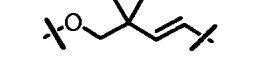
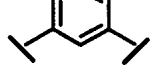
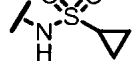
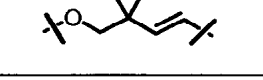
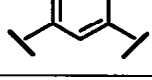
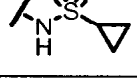
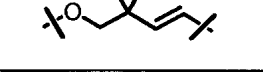
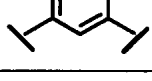
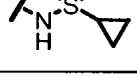
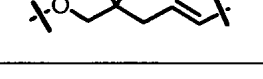
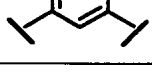
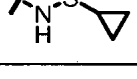
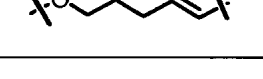
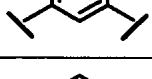
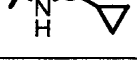
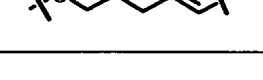
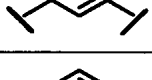
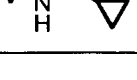
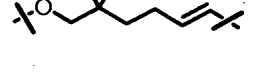
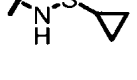
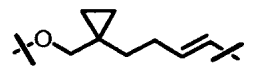
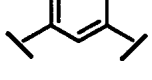
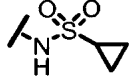
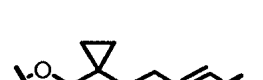
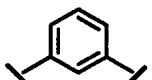
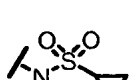
5	44.					
10	45.					
15	46.					
20	47.					
25	48.					
30	49.					
35	50.					
40	51.					
45	52.					
50	53.					
55	54.					OH
60	55.					
65	56.					
	57.					
	58.					

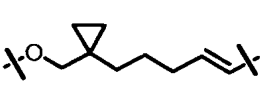
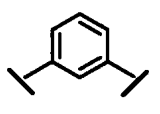
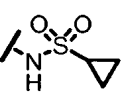
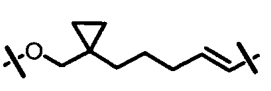
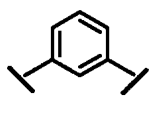
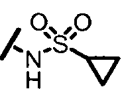
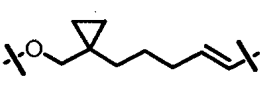
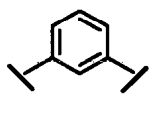
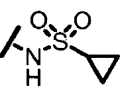
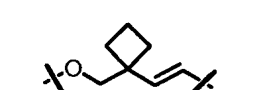
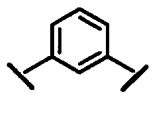
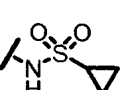
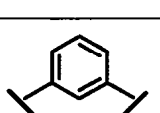
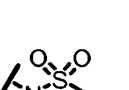
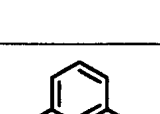
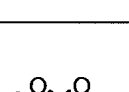
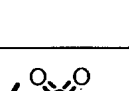
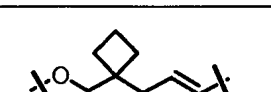
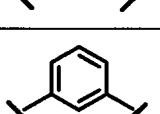
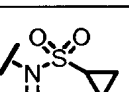
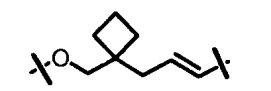
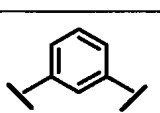
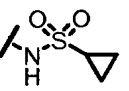
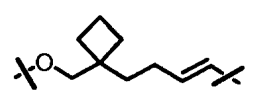
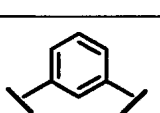
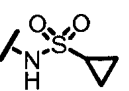
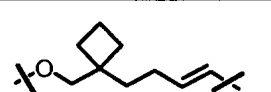
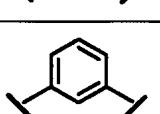
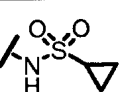
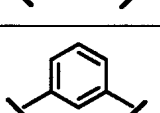
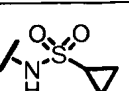
59.					
60.					
61.					
62.					
63.					
64.					
65.					
66.					
67.					
68.					
69.					
70.					

5	71.					
10	72.					
15	73.					
20	74.					
25	75.					
30	76.					
35	77.					
40	78.					
45	79.					
50	80.					
55	81.					
60	82.					
65	83.					
	84.					
	85.					

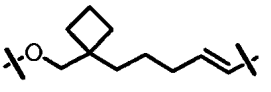
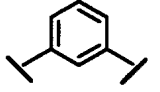
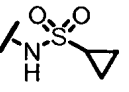
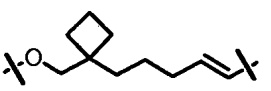
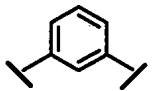
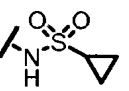
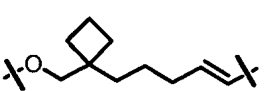
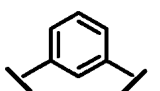
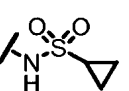
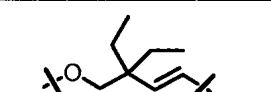
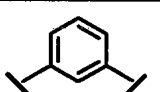
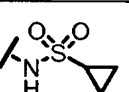
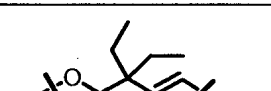
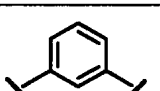
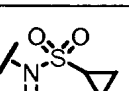
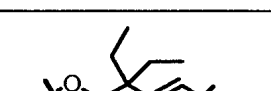
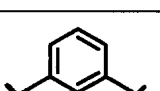
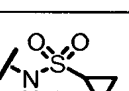
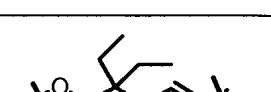
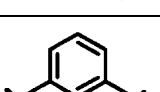
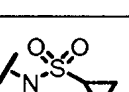
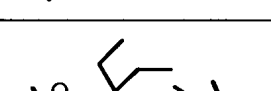
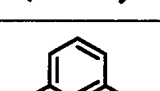
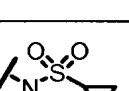
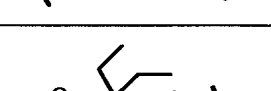
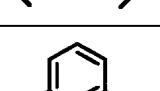
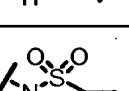
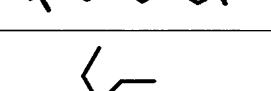
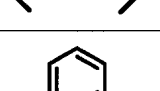
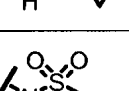
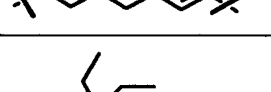
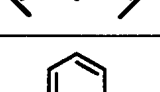
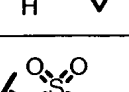
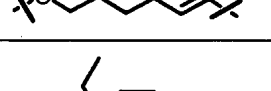
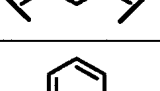
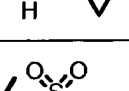
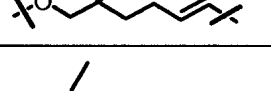
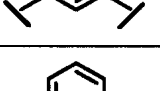
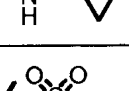
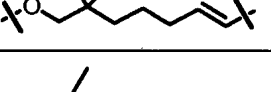
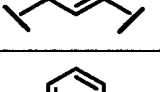
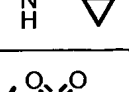
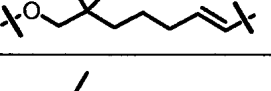
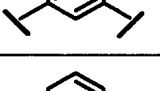
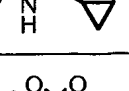
5	86.					
10	87.					
15	88.					
20	89.					
25	90.					
30	91.					
35	92.					
40	93.					
45	94.					
50	95.					
55	96.					
60	97.					
65	98.					
	99.					
	100.					

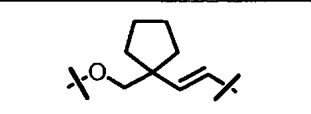
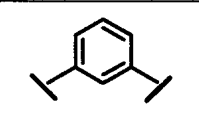
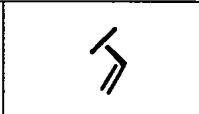
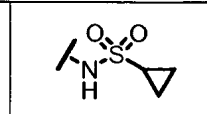
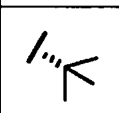
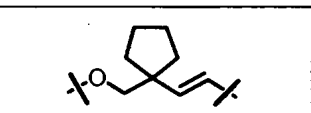
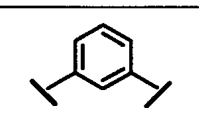
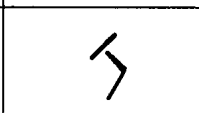
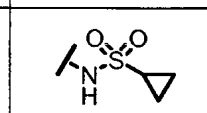
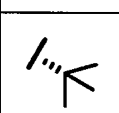
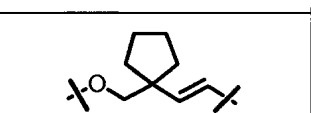
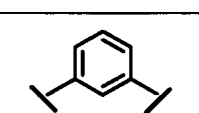
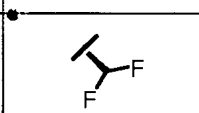
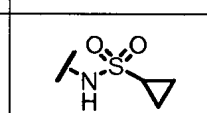
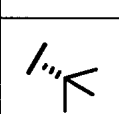
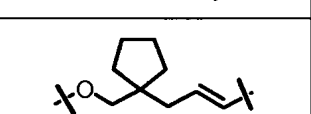
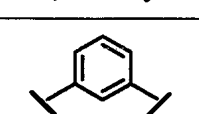
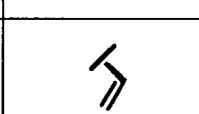
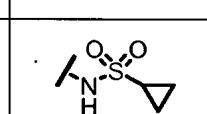
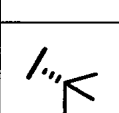
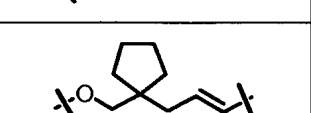
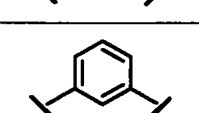
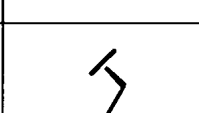
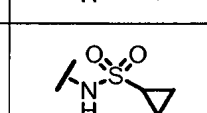
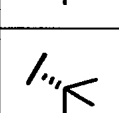
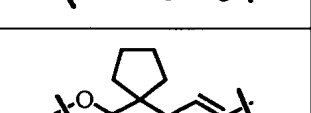
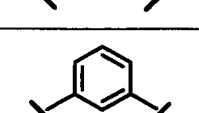
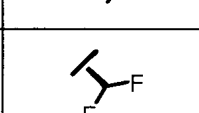
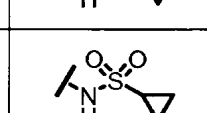
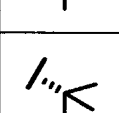
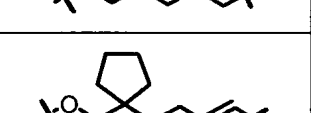
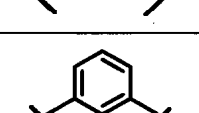
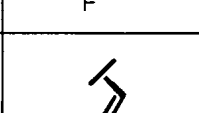
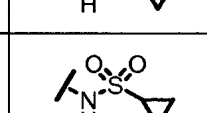
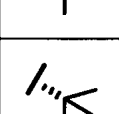
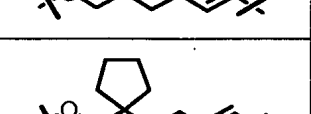
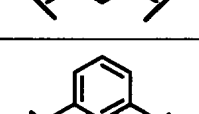
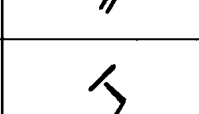
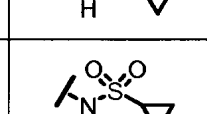
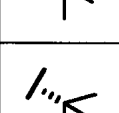
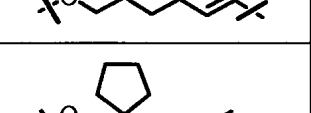
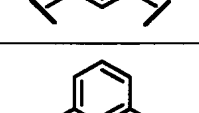
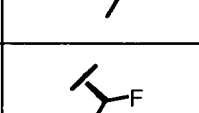
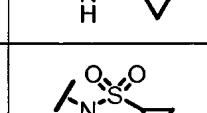
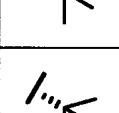
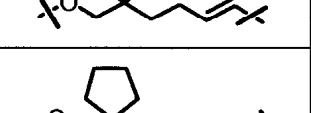
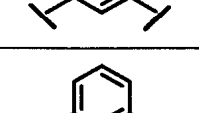
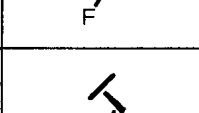
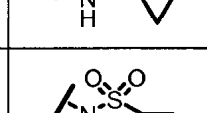
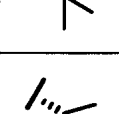
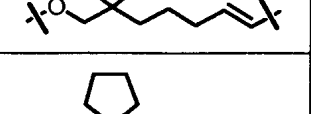
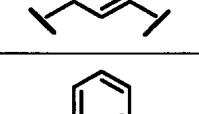
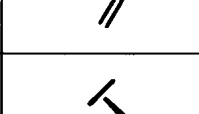
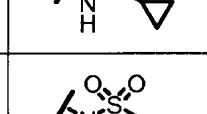
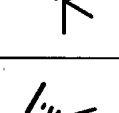
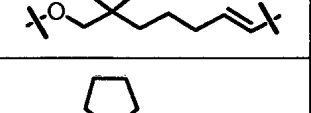
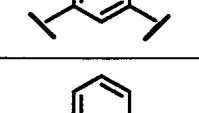
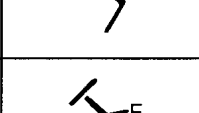
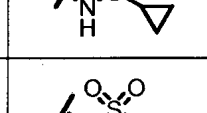
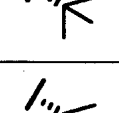
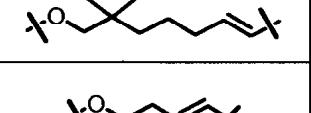
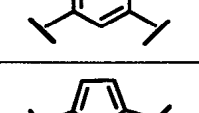
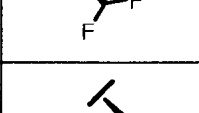
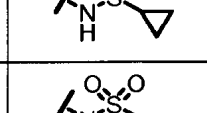
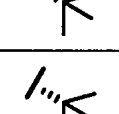
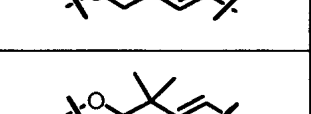
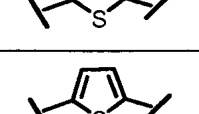
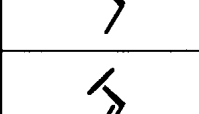
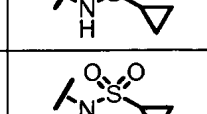
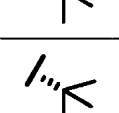
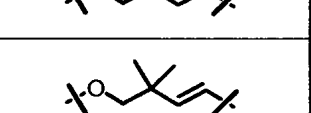
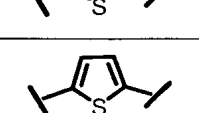
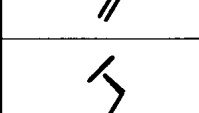
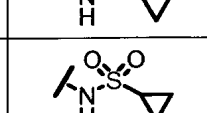
5	101.				
10	102.				
15	103.				
20	104.				
25	105.				
30	106.				
35	107.				
40	108.				
45	109.				
50	110.				
55	111.				
60	112.				
65	113.				
	114.				
	115.				

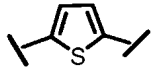
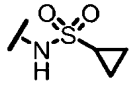
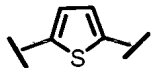
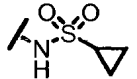
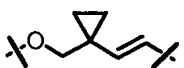
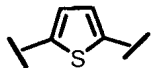
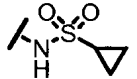
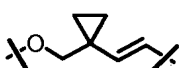
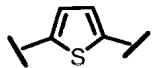
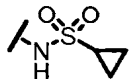
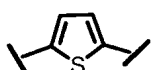
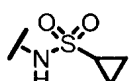
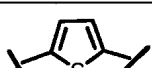
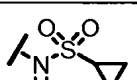
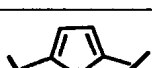
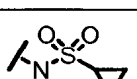
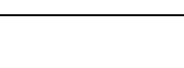
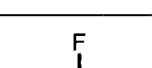
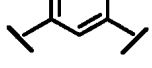
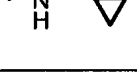
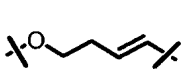
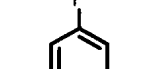
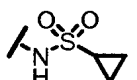
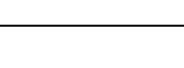
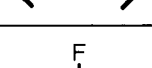
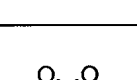
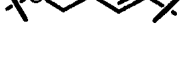
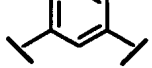
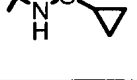
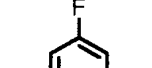
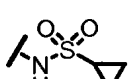
5	116.					
10	117.					
15	118.					
20	119.					
25	120.					
30	121.					
35	122.					
40	123.					
45	124.					
50	125.					
55	126.					
60	127.					
65	128.					

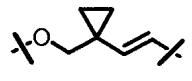
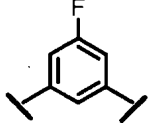
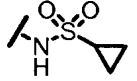
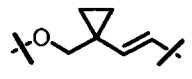
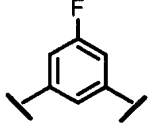
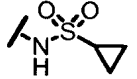
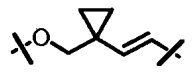
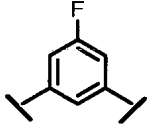
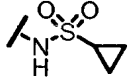
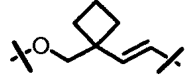
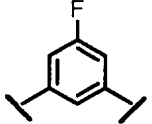
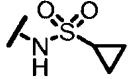
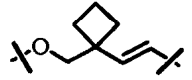
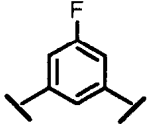
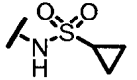
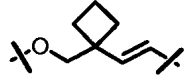
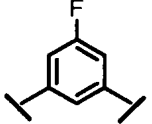
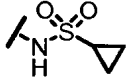
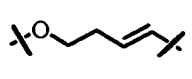
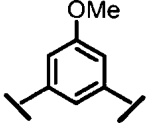
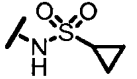
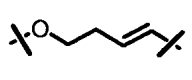
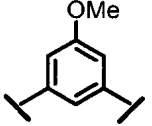
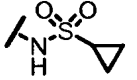
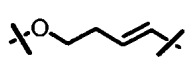
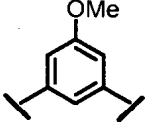
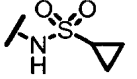
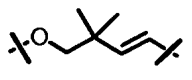
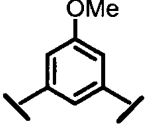
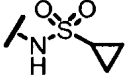
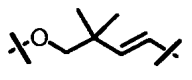
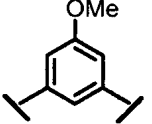
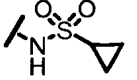
5	129.					
10	130.					
15	131.					
20	132.					
25	133.					
30	134.					
35	135.					
40	136.					
45	137.					
50	138.					
55	139.					
60	140.					

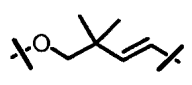
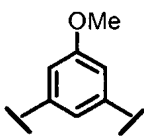
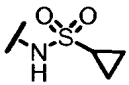
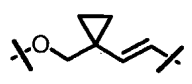
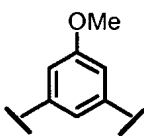
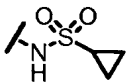
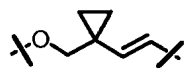
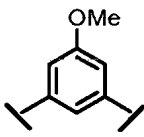
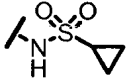
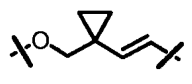
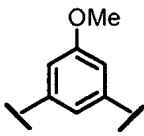
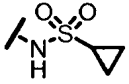
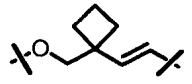
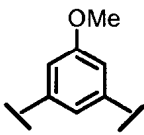
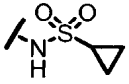
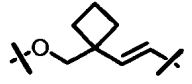
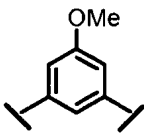
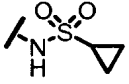
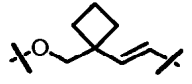
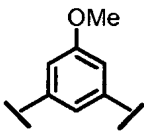
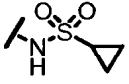
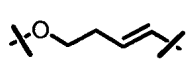
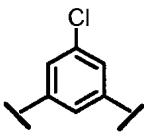
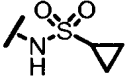
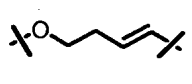
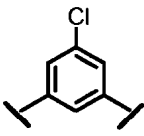
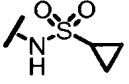
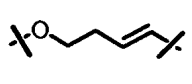
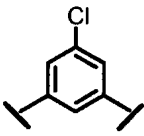
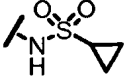
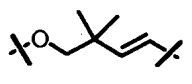
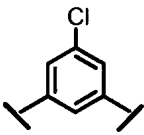
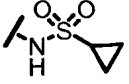
65

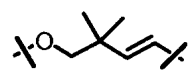
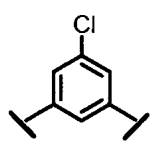
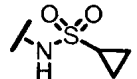
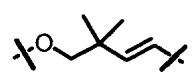
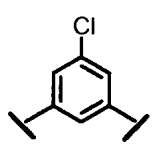
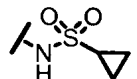
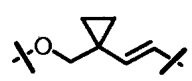
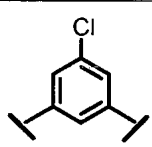
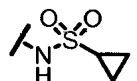
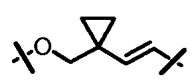
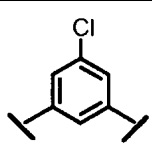
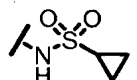
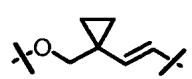
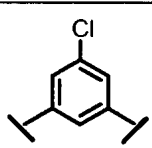
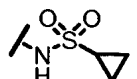
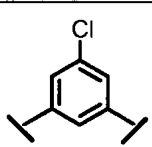
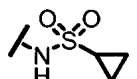
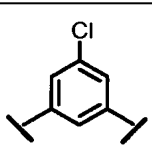
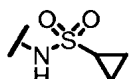
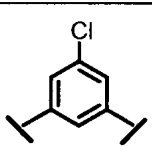
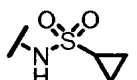
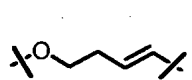
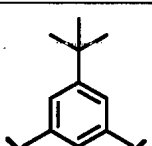
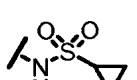
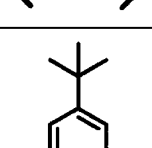
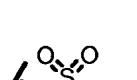
5	141.					
10	142.					
15	143.					
20	144.					
25	145.					
30	146.					
35	147.					
40	148.					
45	149.					
50	150.					
55	151.					
60	152.					
65	153.					
	154.					
	155.					

5	156.					
10	157.					
15	158.					
20	159.					
25	160.					
30	161.					
35	162.					
40	163.					
45	164.					
50	165.					
55	166.					
60	167.					
65	168.					
	169.					
	170.					

5	171.					
10	172.					
15	173.					
20	174.					
25	175.					
30	176.					
35	177.					
40	178.					
45	179.					
50	180.					
55	181.					
60	182.					
65	183.					

5	184.					
10	185.					
15	186.					
20	187.					
25	188.					
30	189.					
35	190.					
40	191.					
45	192.					
50	193.					
55	194.					
60						
65						

5	195.					
10	196.					
15	197.					
20	198.					
25	199.					
30	200.					
35	201.					
40	202.					
45	203.					
50	204.					
55	205.					
60						
65						

5	206.					
10	207.					
15	208.					
20	209.					
25	210.					
30	211.					
35	212.					
40	213.					
45	214.					
50	215.					
55						
60						
65						

5

10

15

20

25

30

35

40

45

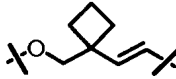
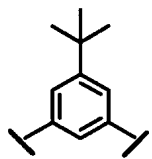
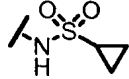
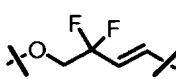
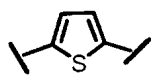
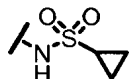
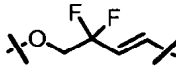
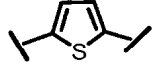
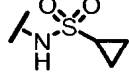
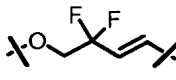
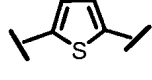
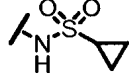
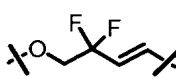
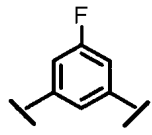
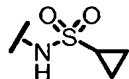
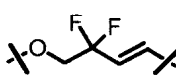
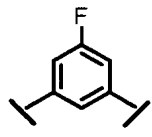
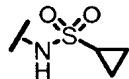
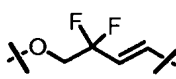
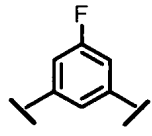
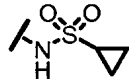
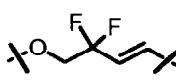
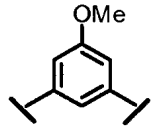
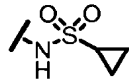
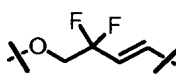
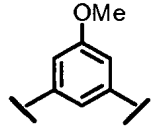
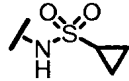
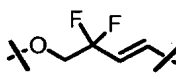
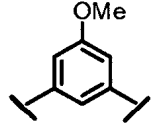
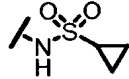
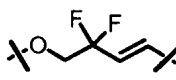
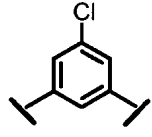
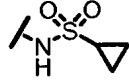
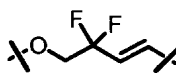
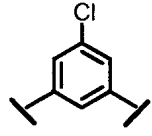
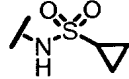
50

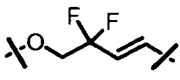
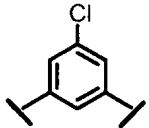
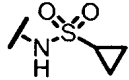
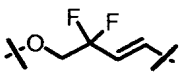
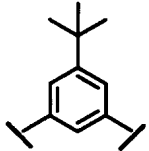
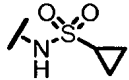
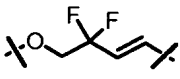
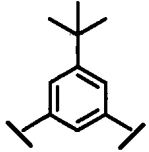
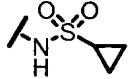
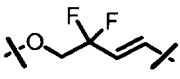
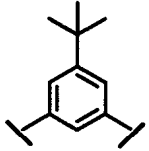
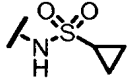
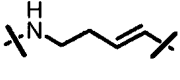
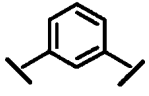
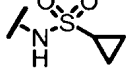
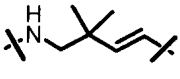
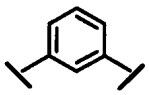
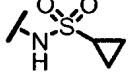
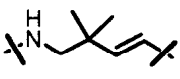
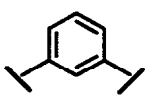
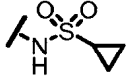
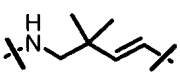
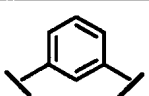
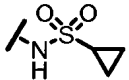
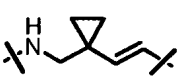
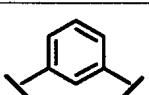
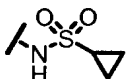
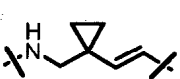
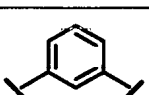
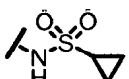
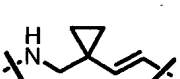
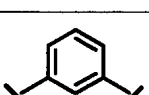
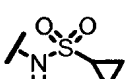
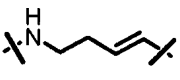
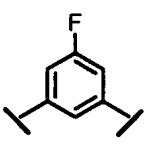
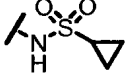
55

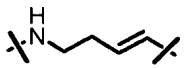
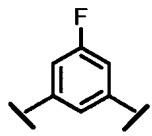
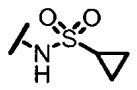
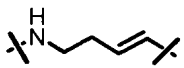
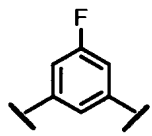
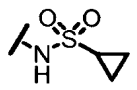
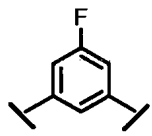
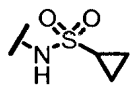
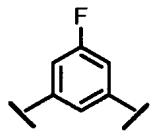
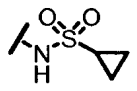
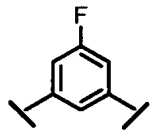
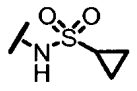
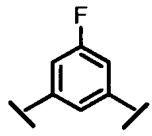
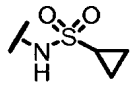
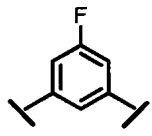
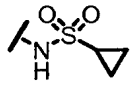
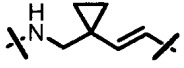
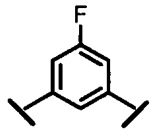
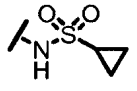
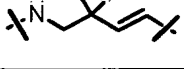
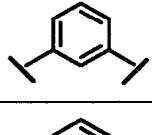
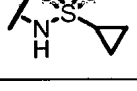
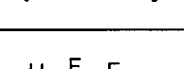
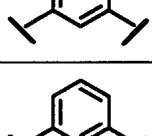
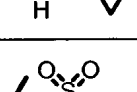
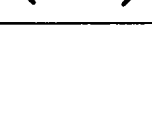
60

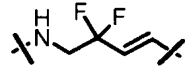
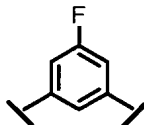
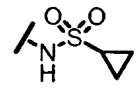
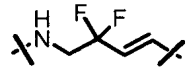
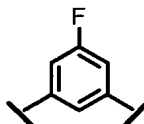
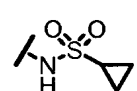
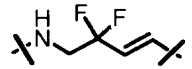
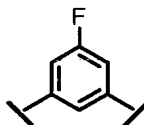
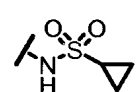
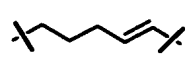
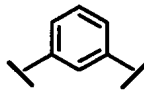
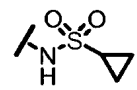
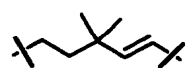
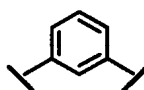
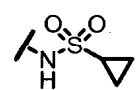
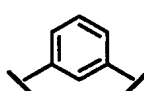
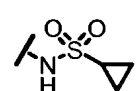
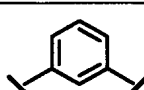
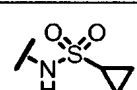
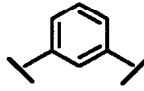
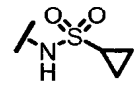
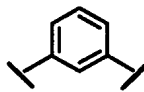
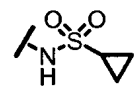
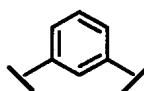
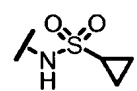
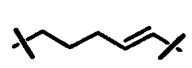
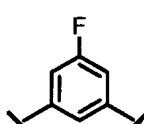
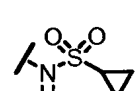
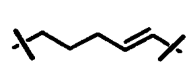
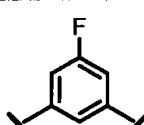
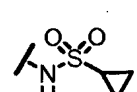
65

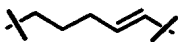
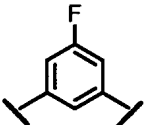
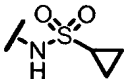
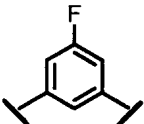
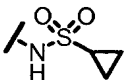
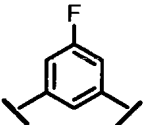
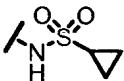
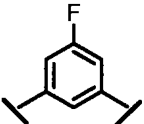
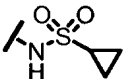
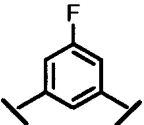
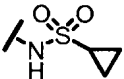
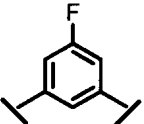
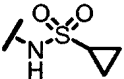
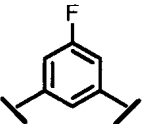
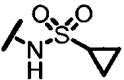
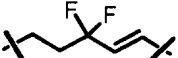
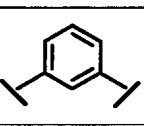
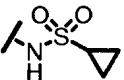
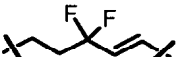
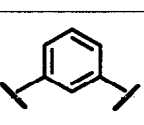
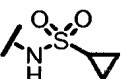
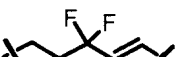
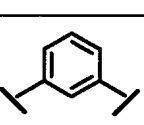
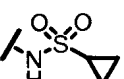
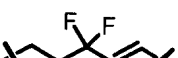
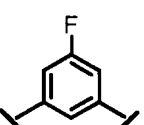
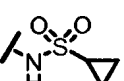
216.					
217.					
218.					
219.					
220.					
221.					
222.					
223.					
224.					

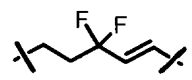
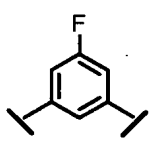
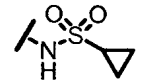
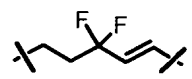
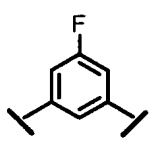
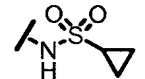
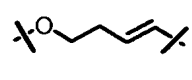
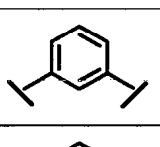
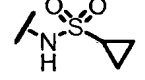
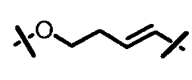
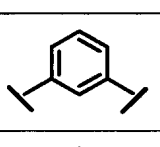
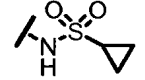
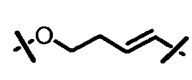
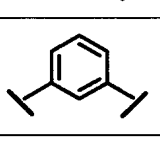
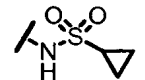
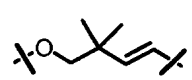
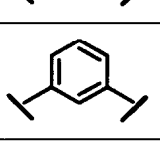
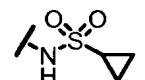
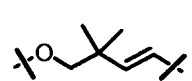
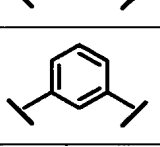
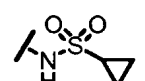
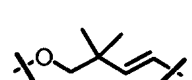
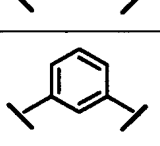
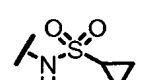
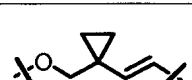
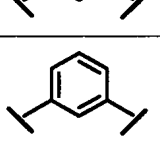
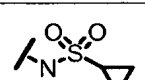
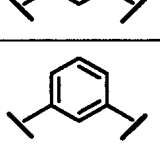
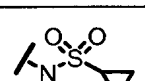
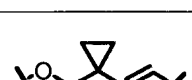
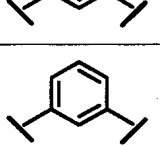
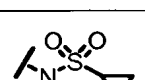
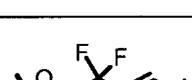
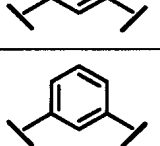
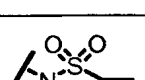
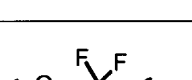
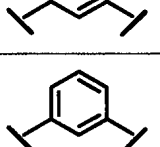
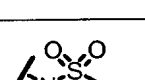
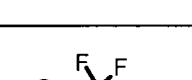
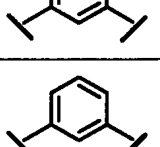
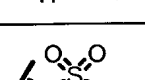
5	225.					
10	226.					
15	227.					
20	228.					
25	229.					
30	230.					
35	231.					
40	232.					
45	233.					
50	234.					
55	235.					
60	236.					
65						

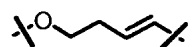
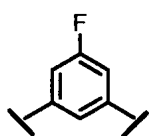
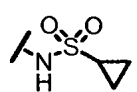
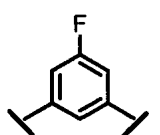
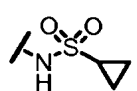
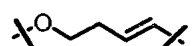
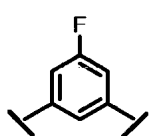
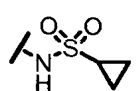
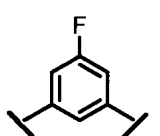
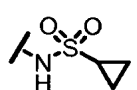
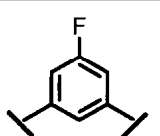
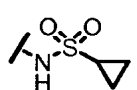
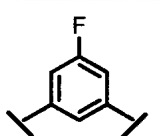
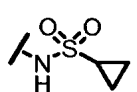
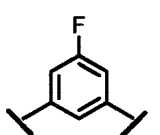
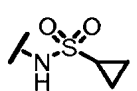
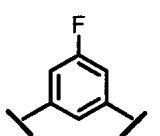
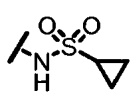
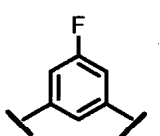
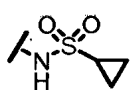
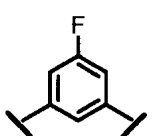
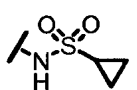
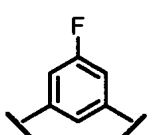
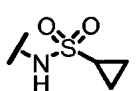
5	237.					
10	238.					
15	239.					
20	240.					
25	241.					
30	242.					
35	243.					
40	244.					
45	245.					
50	246.					
55	247.					
60	248.					
65						

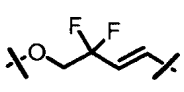
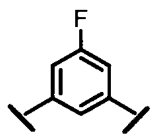
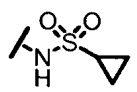
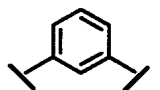
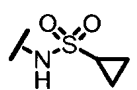
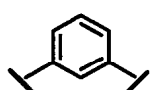
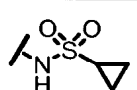
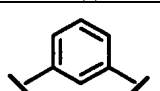
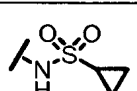
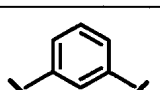
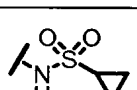
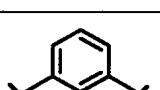
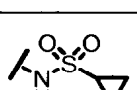
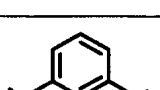
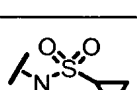
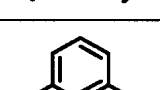
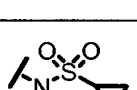
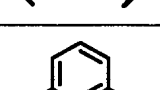
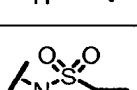
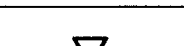
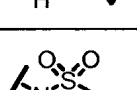
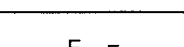
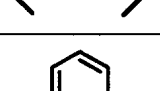
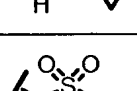
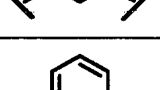
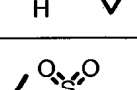
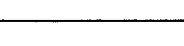
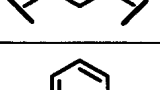
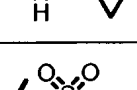
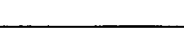
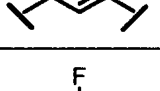
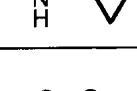
249.					
250.					
251.					
252.					
253.					
254.					
255.					
256.					
257.					
258.					
259.					

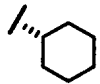
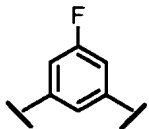
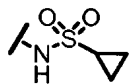
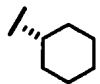
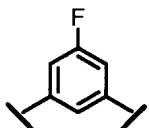
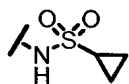
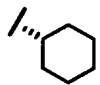
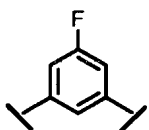
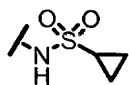
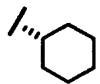
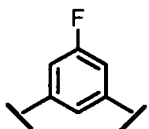
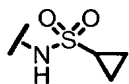
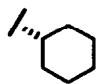
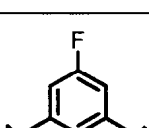
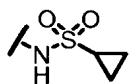
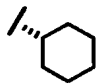
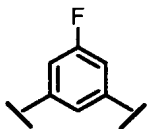
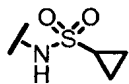
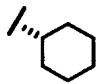
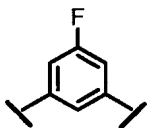
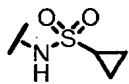
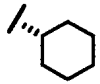
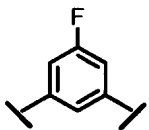
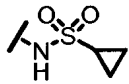
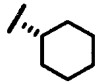
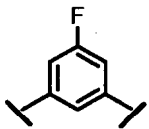
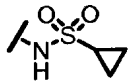
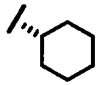
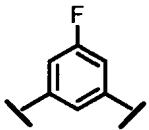
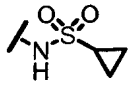
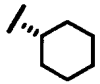
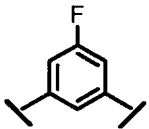
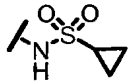
260.					
261.					
262.					
263.					
264.					
265.					
266.					
267.					
268.					
269.					
270.					
271.					

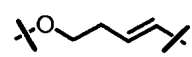
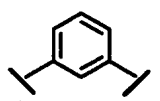
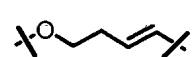
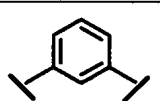
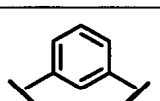
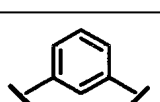
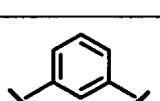
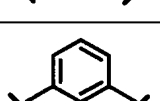
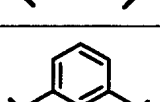
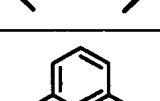
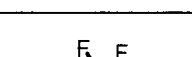
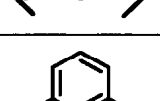
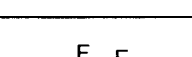
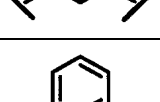
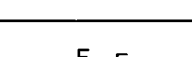
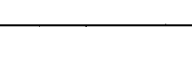
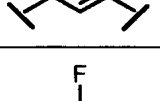
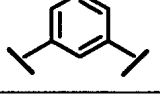
5	272.					
10	273.					
15	274.					
20	275.					
25	276.					
30	277.					
35	278.					
40	279.					
45	280.					
50	281.					
55	282.					
60						

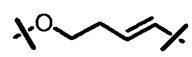
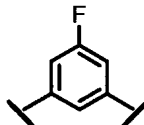
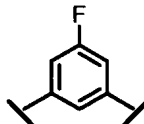
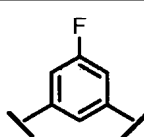
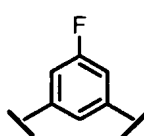
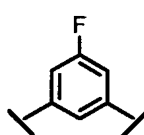
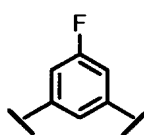
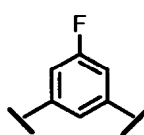
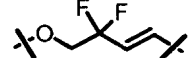
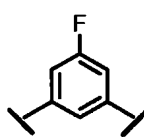
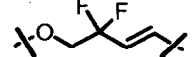
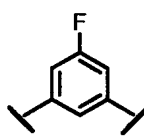
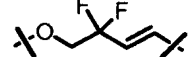
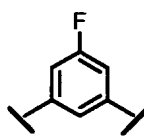
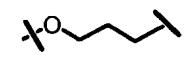
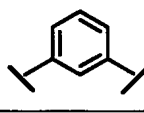
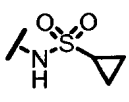
5	283.					
10	284.					
15	285.					
20	286.					
25	287.					
30	288.					
35	289.					
40	290.					
45	291.					
50	292.					
55	293.					
60	294.					
65	295.					
	296.					

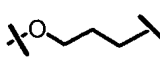
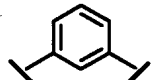
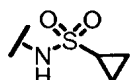
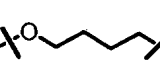
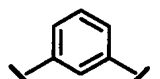
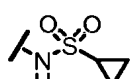
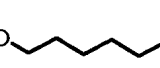
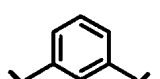
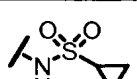
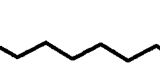
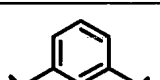
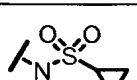
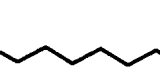
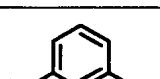
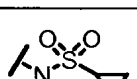
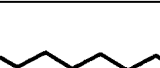
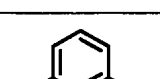
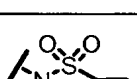
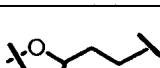
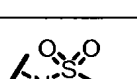
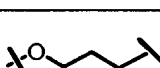
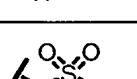
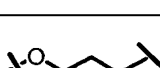
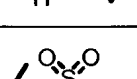
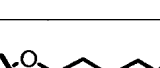
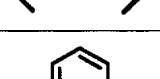
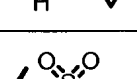
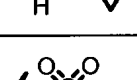
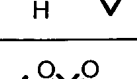
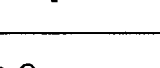
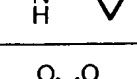
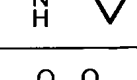
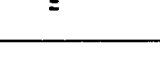
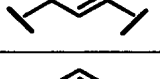
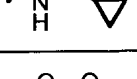
5	297.					
10	298.					
15	299.					
20	300.					
25	301.					
30	302.					
35	303.					
40	304.					
45	305.					
50	306.					
55	307.					
60						
65						

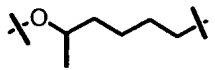
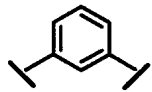
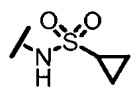
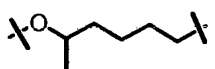
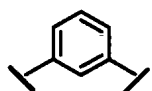
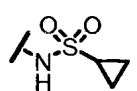
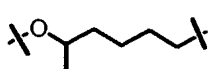
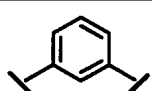
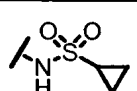
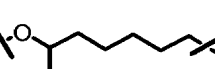
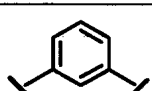
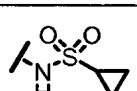
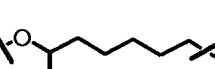
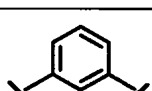
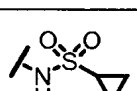
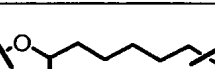
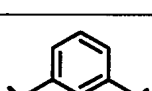
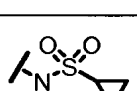
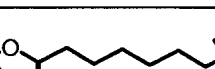
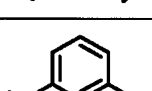
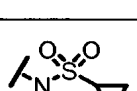
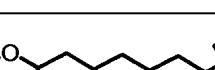
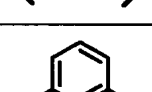
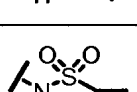
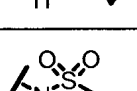
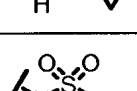
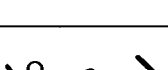
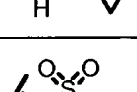
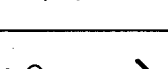
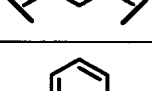
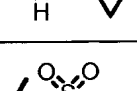
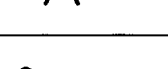
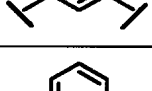
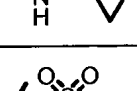
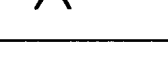
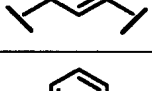
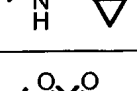
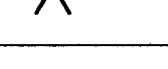
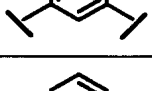
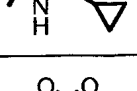
5	308.					
10	309.					
15	310.					
20	311.					
25	312.					
30	313.					
35	314.					
40	315.					
45	316.					
50	317.					
55	318.					
60	319.					
65	320.					
	321.					

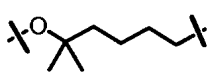
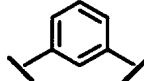
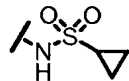
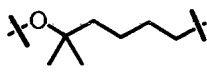
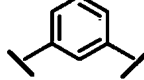
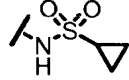
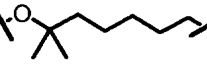
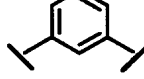
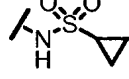
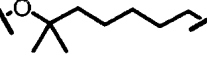
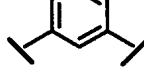
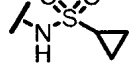
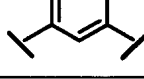
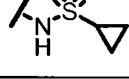
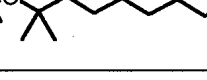
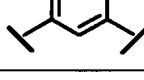
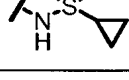
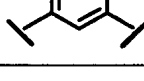
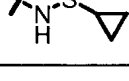
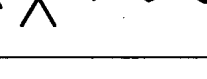
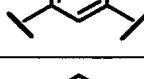
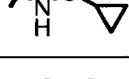
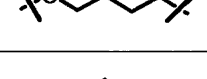
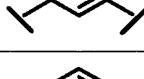
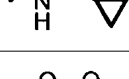
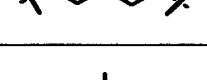
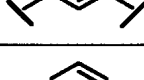
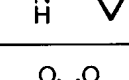
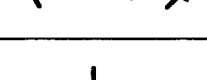
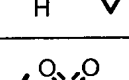
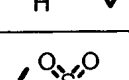
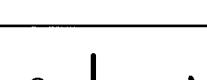
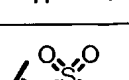
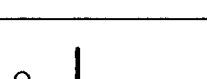
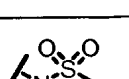
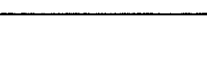
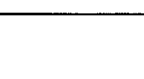
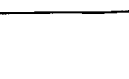
5	322.					
10	323.					
15	324.					
20	325.					
25	326.					
30	327.					
35	328.					
40	329.					
45	330.					
50	331.					
55	332.					
60						
65						

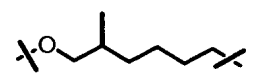
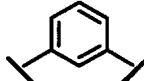
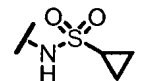
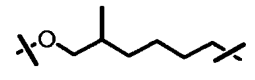
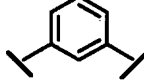
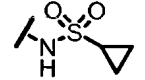
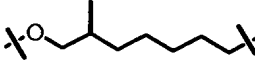
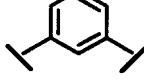
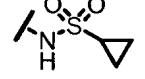
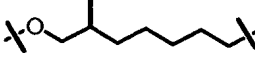
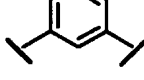
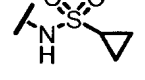
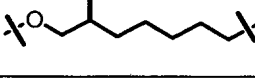
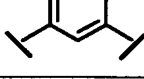
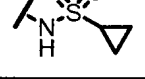
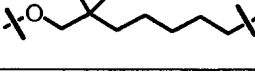
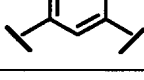
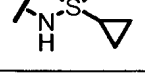
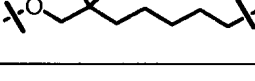
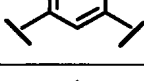
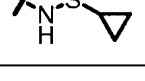
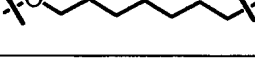
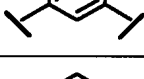
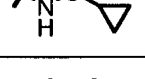
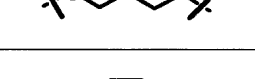
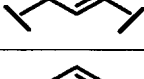
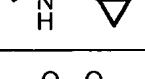
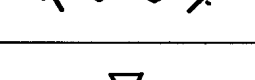
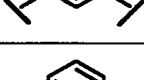
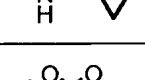
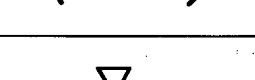
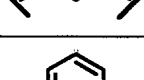
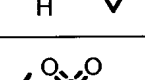
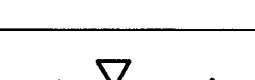
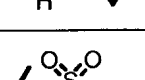
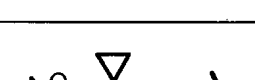
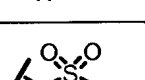
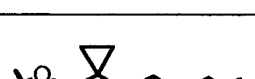
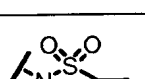
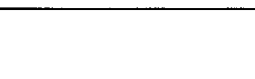
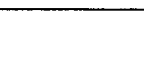
5	333.					OH
10	334.					OH
15	335.					OH
20	336.					OH
25	337.					OH
30	338.					OH
35	339.					OH
40	340.					OH
45	341.					OH
50	342.					OH
55	343.					OH
60	344.					OH
65	345.					OH

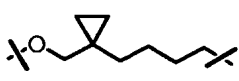
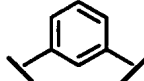
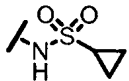
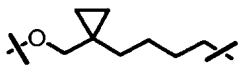
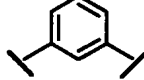
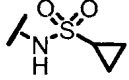
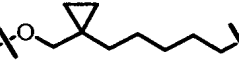
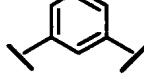
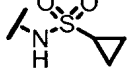
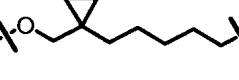
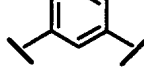
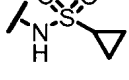
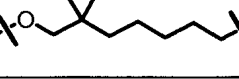
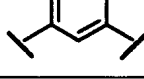
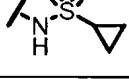
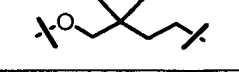
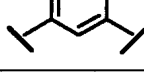
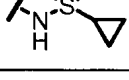
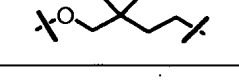
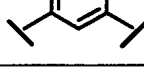
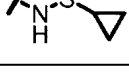
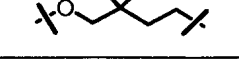
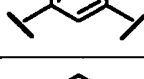
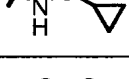
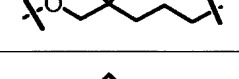
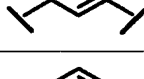
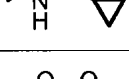
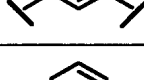
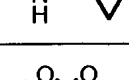
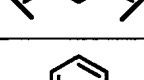
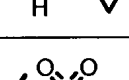
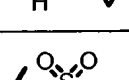
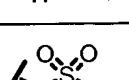
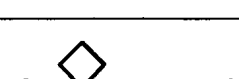
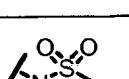
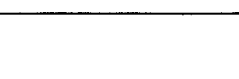
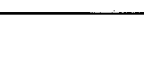
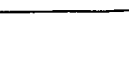
5	346.					OH
10	347.					OH
15	348.					OH
20	349.					OH
25	350.					OH
30	351.					OH
35	352.					OH
40	353.					OH
45	354.					OH
50	355.					OH
55	356.					
60						
65						

5	357.					
10	358.					
15	359.					
20	360.					
25	361.					
30	362.					
35	363.					
40	364.					
45	365.					
50	366.					
55	367.					
60	368.					
65	369.					
	370.					
	371.					

5	372.					
10	373.					
15	374.					
20	375.					
25	376.					
30	377.					
35	378.					
40	379.					
45	380.					
50	381.					
55	382.					
60	383.					
65	384.					
	385.					
	386.					

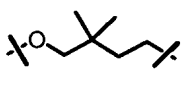
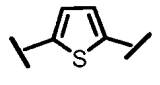
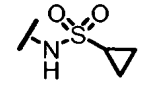
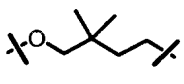
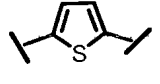
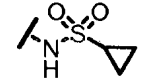
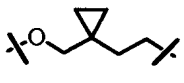
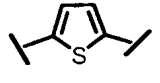
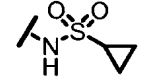
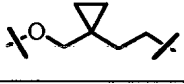
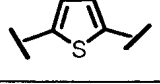
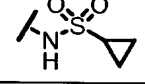
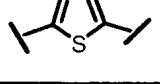
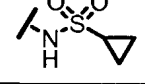
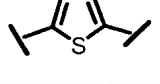
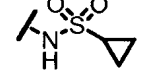
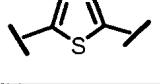
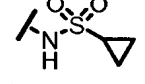
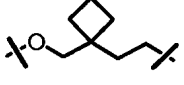
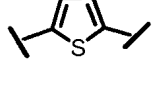
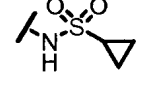
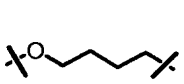
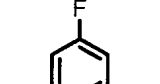
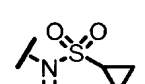
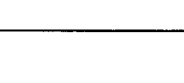
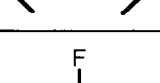
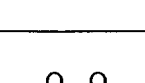
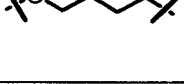
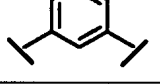
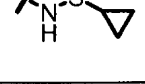
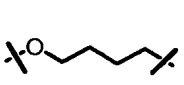
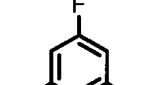
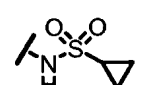
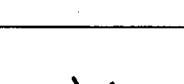
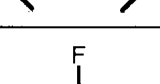
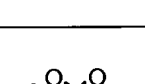
5	387.					
10	388.					
15	389.					
20	390.					
25	391.					
30	392.					
35	393.					
40	394.					
45	395.					
50	396.					
55	397.					
60	398.					
65	399.					
	400.					
	401.					

5	402.					
10	403.					
15	404.					
20	405.					
25	406.					
30	407.					
35	408.					
40	409.					
45	410.					
50	411.					
55	412.					
60	413.					
65	414.					
	415.					
	416.					

5	417.					
10	418.					
15	419.					
20	420.					
25	421.					
30	422.					
35	423.					
40	424.					
45	425.					
50	426.					
55	427.					
60	428.					
65	429.					
	430.					
	431.					

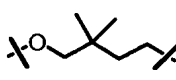
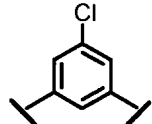
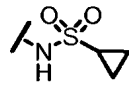
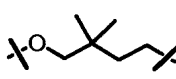
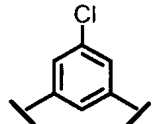
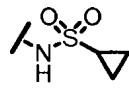
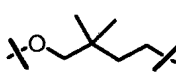
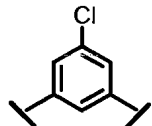
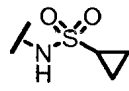
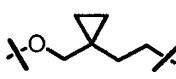
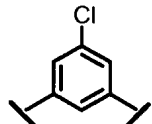
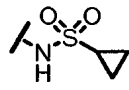
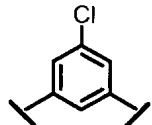
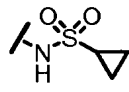
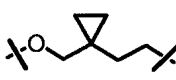
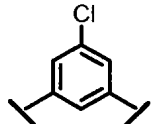
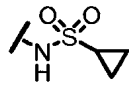
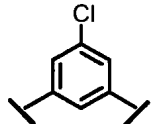
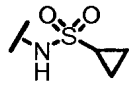
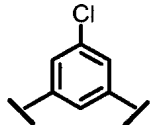
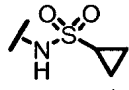
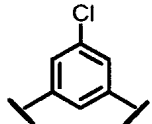
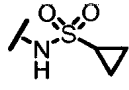
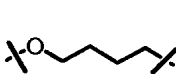
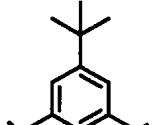
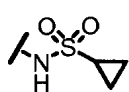
5	432.					
10	433.					
15	434.					
20	435.					
25	436.					
30	437.					
35	438.					
40	439.					
45	440.					
50	441.					
55	442.					
60	443.					
65	444.					
	445.					
	446.					

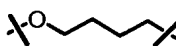
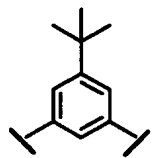
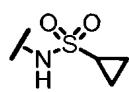
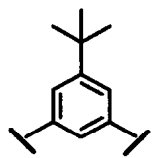
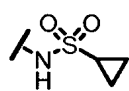
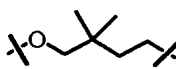
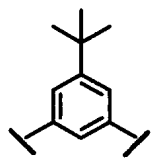
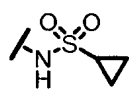
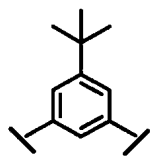
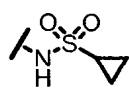
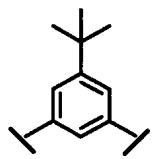
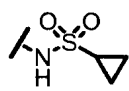
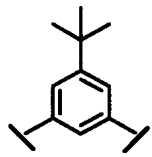
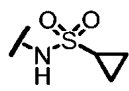
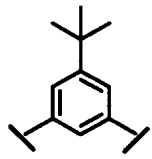
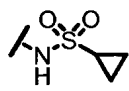
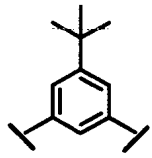
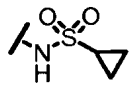
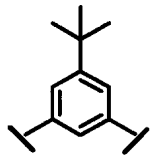
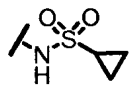
5	447.				
10	448.				
15	449.				
20	450.				
25	451.				
30	452.				
35	453.				
40	454.				
45	455.				
50	456.				
55	457.				
60	458.				
65	459.				
	460.				
	461.				

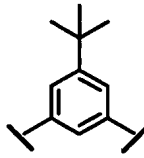
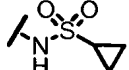
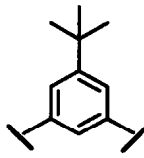
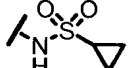
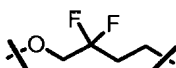
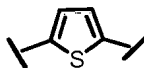
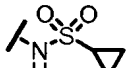
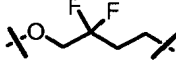
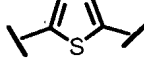
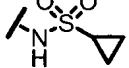
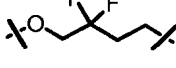
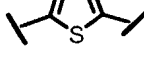
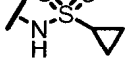
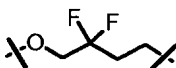
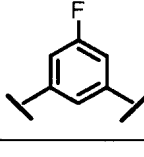
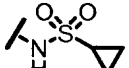
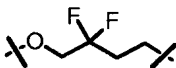
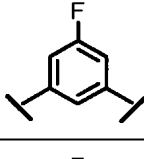
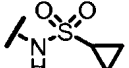
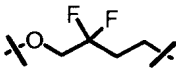
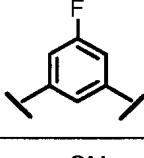
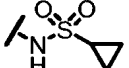
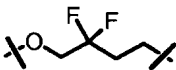
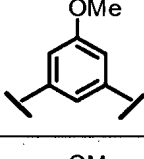
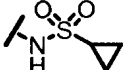
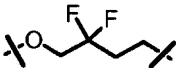
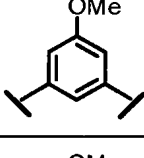
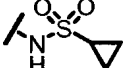
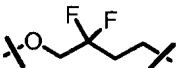
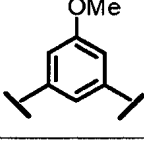
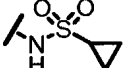
5	462.					
10	463.					
	464.					
15	465.					
20	466.					
25	467.					
	468.					
30	469.					
35	470.					
40	471.					
45	472.					
50	473.					
55	474.					
60						

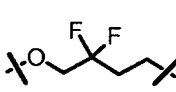
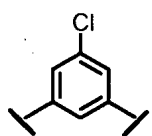
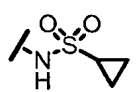
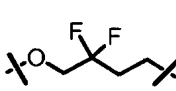
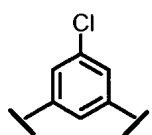
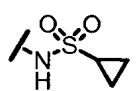
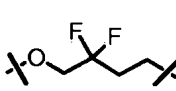
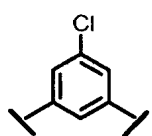
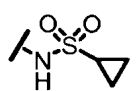
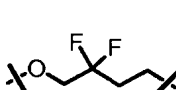
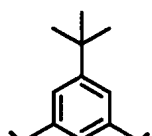
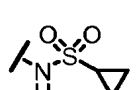
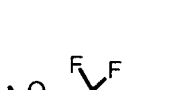
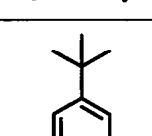
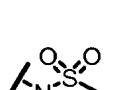
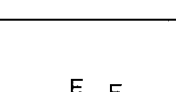
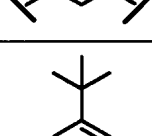
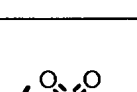
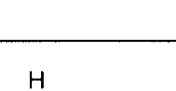
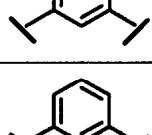
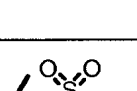
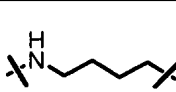
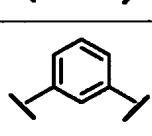
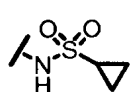
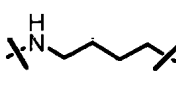
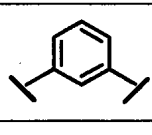
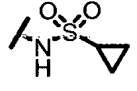
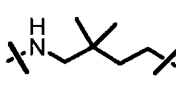
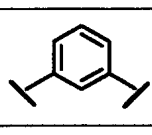
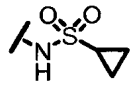
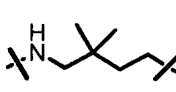
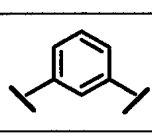
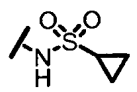
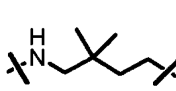
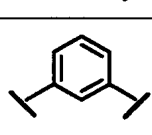
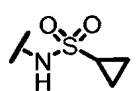
5	475.					
10	476.					
15	477.					
20	478.					
25	479.					
30	480.					
35	481.					
40	482.					
45	483.					
50	484.					
55	485.					
60						
65						

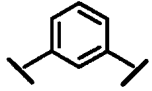
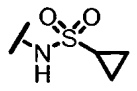
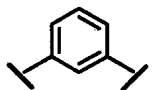
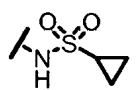
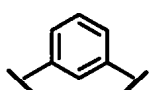
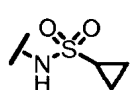
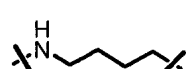
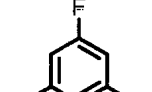
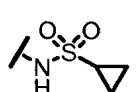
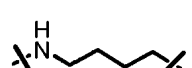
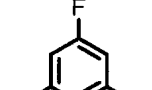
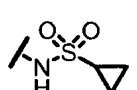
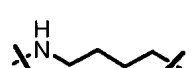
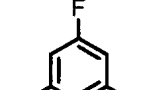
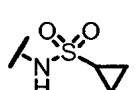
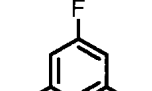
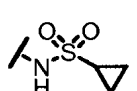
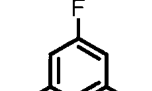
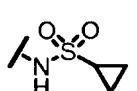
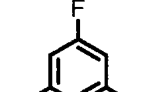
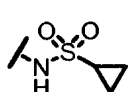
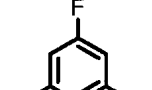
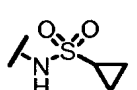
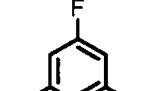
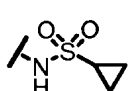
5	486.					
10	487.					
15	488.					
20	489.					
25	490.					
30	491.					
35	492.					
40	493.					
45	494.					
50	495.					
55	496.					
60	496.					
65						

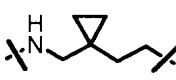
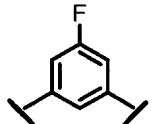
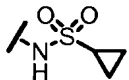
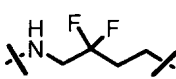
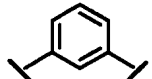
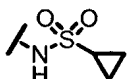
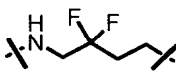
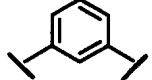
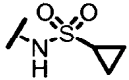
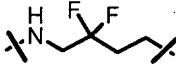
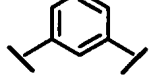
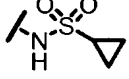
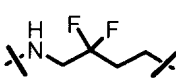
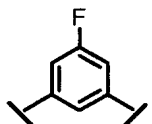
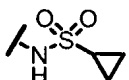
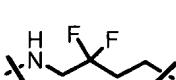
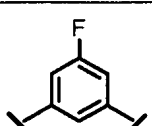
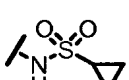
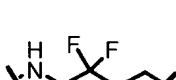
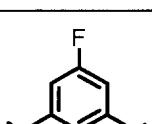
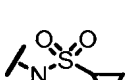
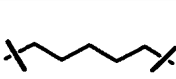
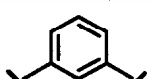
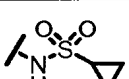
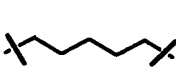
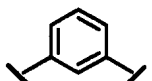
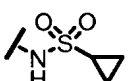
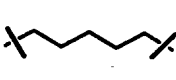
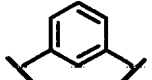
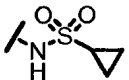
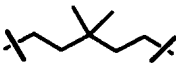
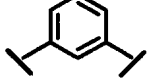
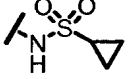
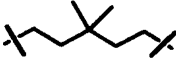
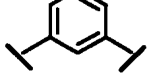
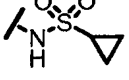
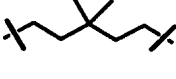
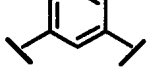
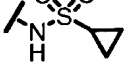
497.					
498.					
499.					
500.					
501.					
502.					
503.					
504.					
505.					
506.					

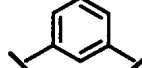
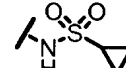
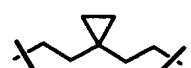
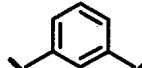
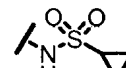
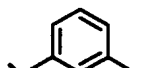
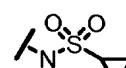
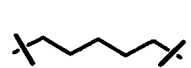
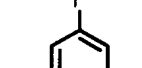
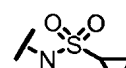
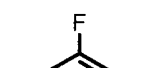
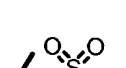
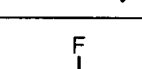
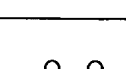
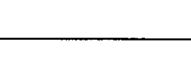
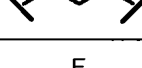
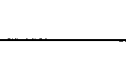
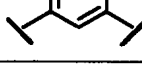
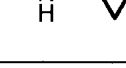
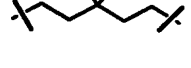
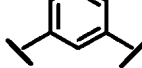
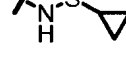
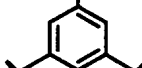
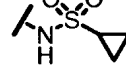
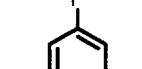
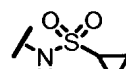
507.					
508.					
509.					
510.					
511.					
512.					
513.					
514.					
515.					

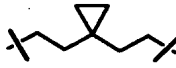
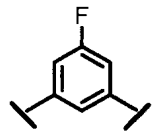
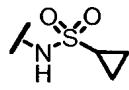
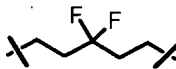
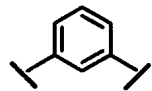
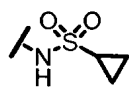
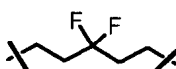
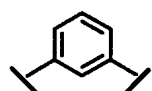
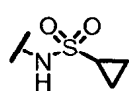
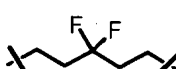
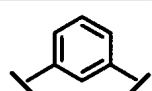
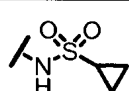
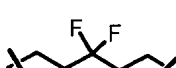
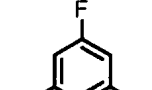
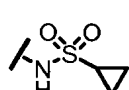
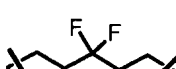
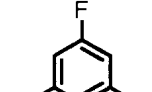
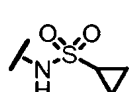
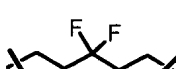
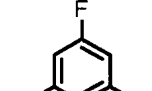
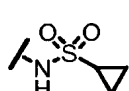
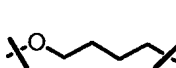
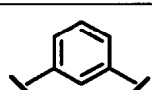
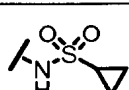
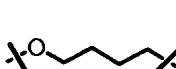
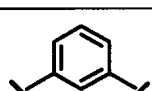
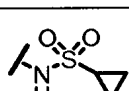
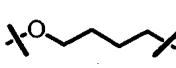
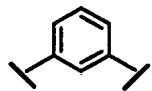
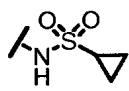
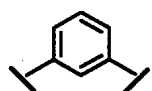
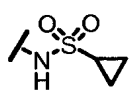
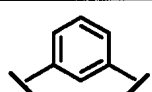
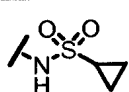
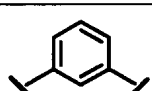
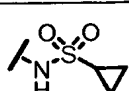
516.					
517.					
518.					
519.					
520.					
521.					
522.					
523.					
524.					
525.					
526.					

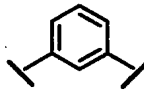
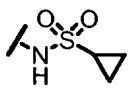
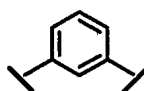
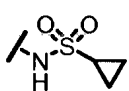
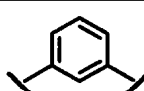
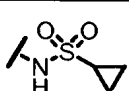
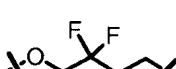
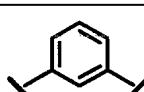
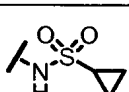
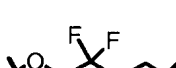
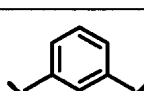
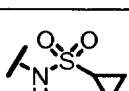
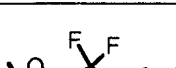
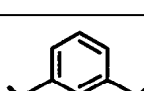
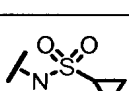
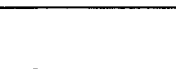
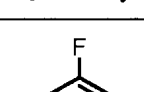
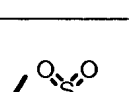
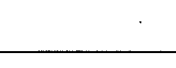
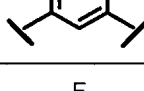
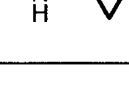
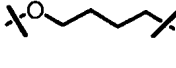
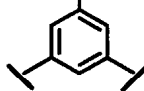
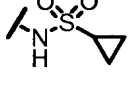
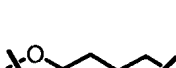
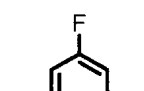
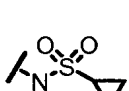
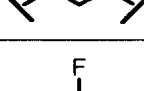
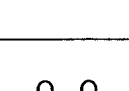
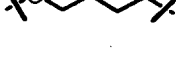
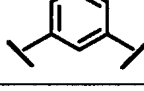
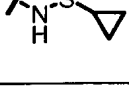
5	527.					
10	528.					
15	529.					
20	530.					
25	531.					
30	532.					
35	533.					
40	534.					
45	535.					
50	536.					
55	537.					
60	538.					

5	539.					
10	540.					
15	541.					
20	542.					
25	543.					
30	544.					
35	545.					
40	546.					
45	547.					
50	548.					
55	549.					
60						

550.					
551.					
552.					
553.					
554.					
555.					
556.					
557.					
558.					
559.					
560.					
561.					
562.					

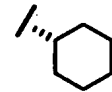
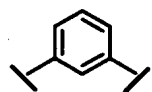
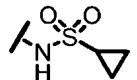
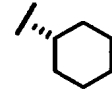
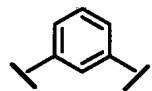
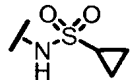
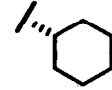
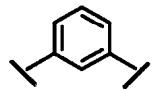
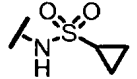
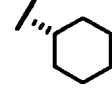
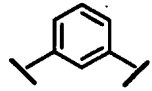
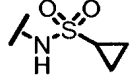
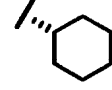
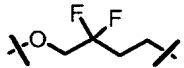
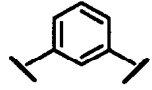
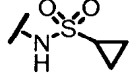
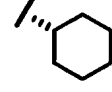
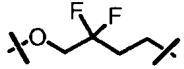
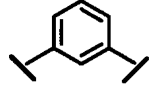
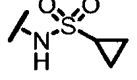
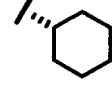
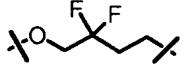
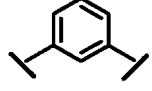
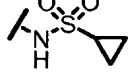
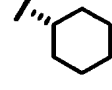
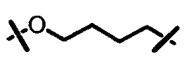
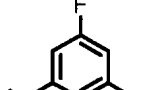
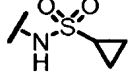
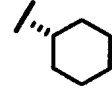
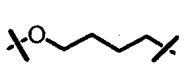
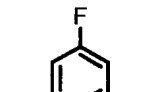
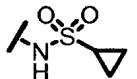
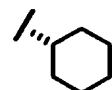
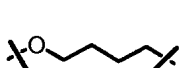
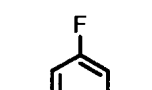
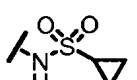
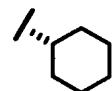
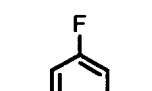
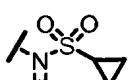
5	563.					
10	564.					
15	565.					
20	566.					
25	567.					
30	568.					
35	569.					
40	570.					
45	571.					
50	572.					
55	573.					
60						

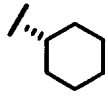
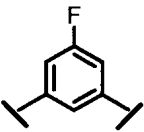
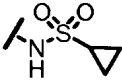
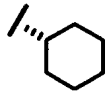
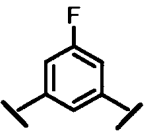
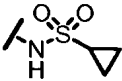
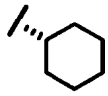
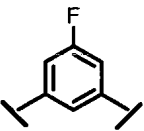
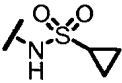
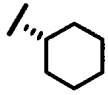
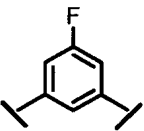
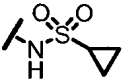
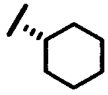
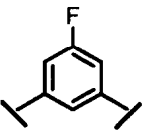
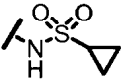
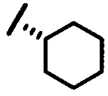
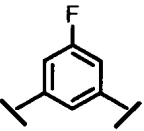
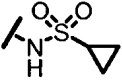
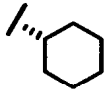
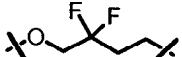
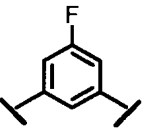
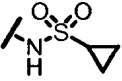
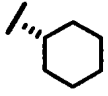
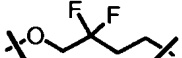
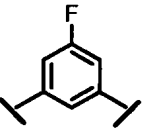
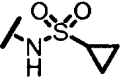
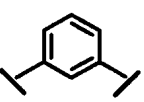
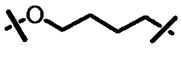
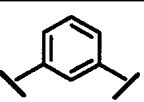
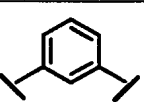
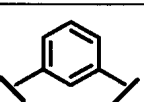
5	574.					
10	575.					
15	576.					
20	577.					
25	578.					
30	579.					
35	580.					
40	581.					
45	582.					
50	583.					
55	584.					
60	585.					
65	586.					

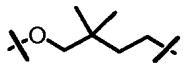
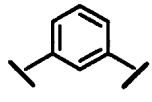
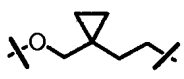
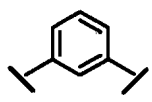
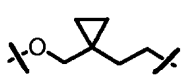
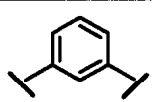
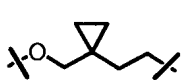
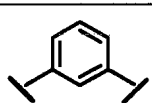
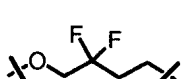
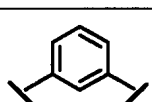
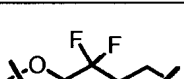
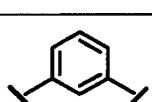
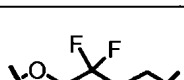
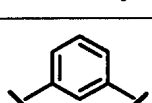
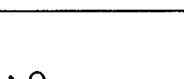
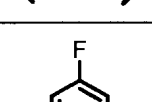
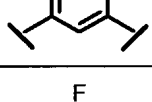
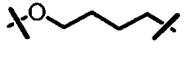
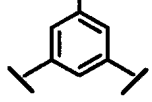
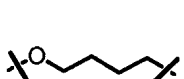
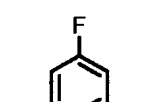
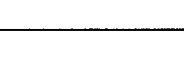
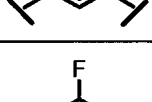
5	587.					
10	588.					
15	589.					
20	590.					
25	591.					
30	592.					
35	593.					
40	594.					
45	595.					
50	596.					
55	597.					
60	598.					

5	599.				
10	600.				
15	601.				
20	602.				
25	603.				
30	604.				
35	605.				
40	606.				
45	607.				
50	608.				
55	609.				
60	609.				

65

5	610.					
10	611.					
15	612.					
20	613.					
25	614.					
30	615.					
35	616.					
40	617.					
45	618.					
50	619.					
55	620.					
60						

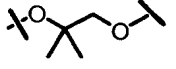
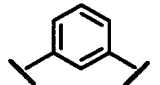
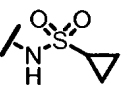
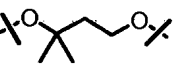
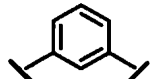
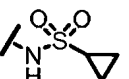
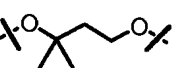
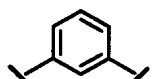
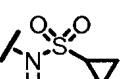
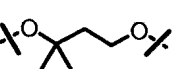
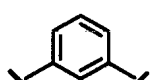
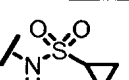
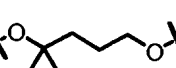
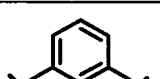
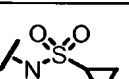
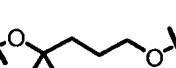
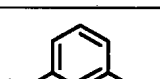
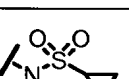
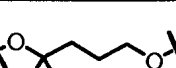
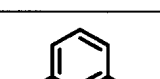
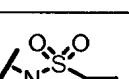
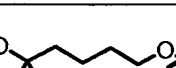
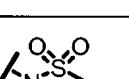
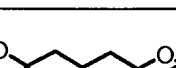
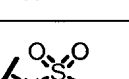
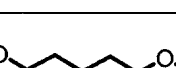
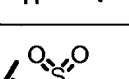
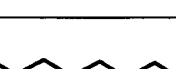
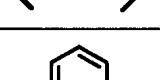
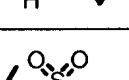
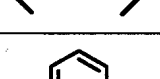
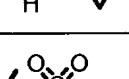
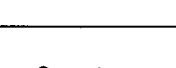
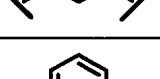
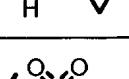
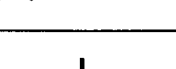
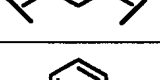
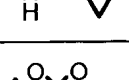
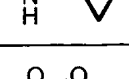
5	621.					
10	622.					
15	623.					
20	624.					
25	625.					
30	626.					
35	627.					
40	628.					
45	629.					OH
50	630.					OH
55	631.					OH
60	632.					OH
65						

5	633.					OH
10	634.					OH
15	635.					OH
20	636.					OH
25	637.					OH
30	638.					OH
35	639.					OH
40	640.					OH
45	641.					OH
50	642.					OH
55	643.					OH
60	644.					OH

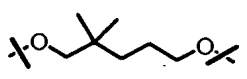
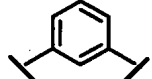
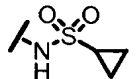
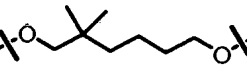
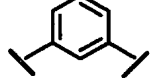
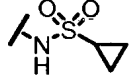
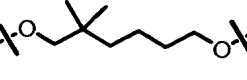
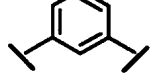
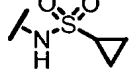
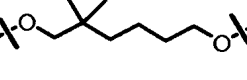
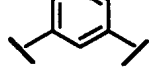
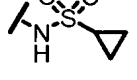
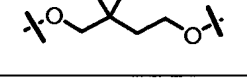
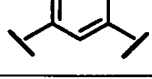
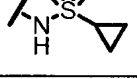
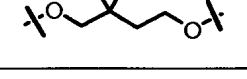
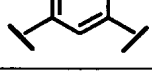
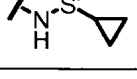
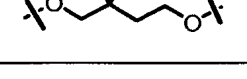
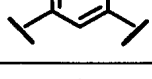
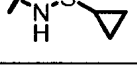
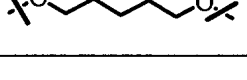
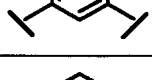
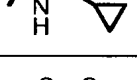
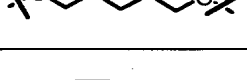
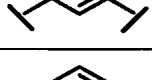
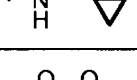
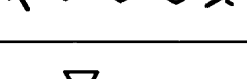
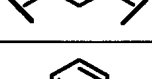
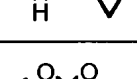
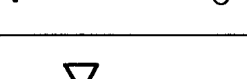
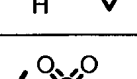
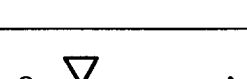
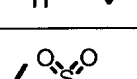
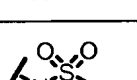
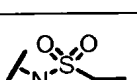
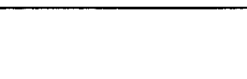
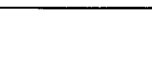
5	645.					OH
10	646.					OH
15	647.					OH
20	648.					OH
25	649.					OH
30	650.					OH
35	651.					OH
40	652.					
45	653.					
50	654.					
55	655.					
60	656.					

5	657.					
	658.					
10	659.					
15	660.					
20	661.					
	662.					
25	663.					
30	664.					
	665.					
35	666.					
40	667.					
45	668.					
	669.					
50	670.					
55	671.					

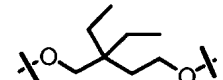
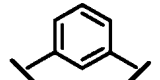
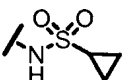
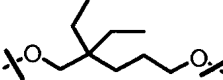
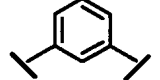
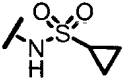
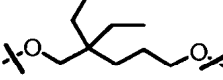
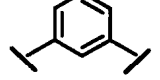
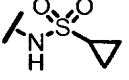
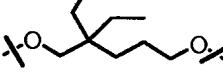
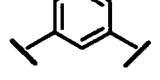
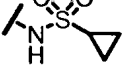
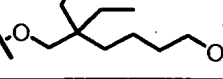
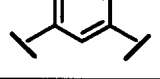
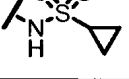
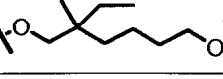
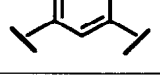
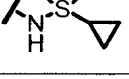
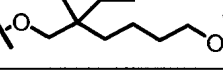
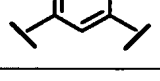
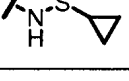
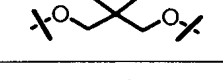
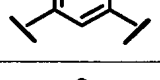
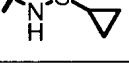
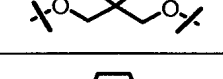
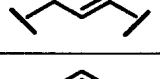
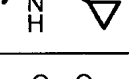
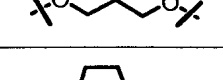
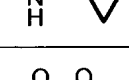
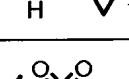
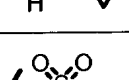
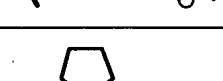
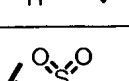
5	672.					
10	673.					
15	674.					
20	675.					
25	676.					
30	677.					
35	678.					
40	679.					
45	680.					
50	681.					
55	682.					
	683.					
	684.					
	685.					
	686.					

5	687.					
10	688.					
15	689.					
20	690.					
25	691.					
30	692.					
35	693.					
40	694.					
45	695.					
50	696.					
55	697.					
	698.					
	699.					
	700.					
	701.					

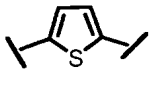
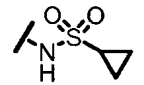
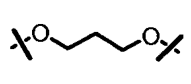
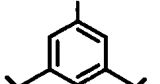
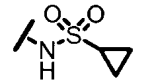
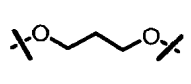
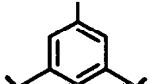
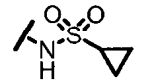
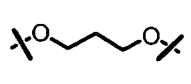
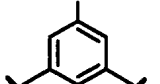
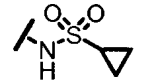
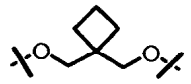
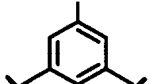
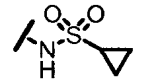
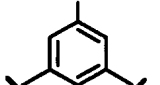
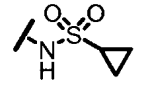
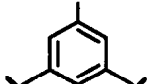
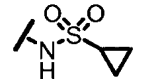
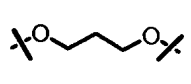
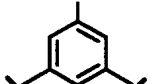
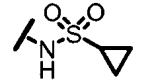
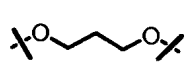
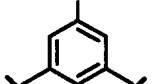
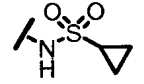
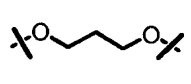
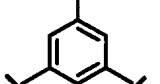
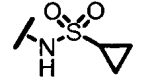
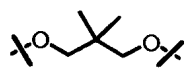
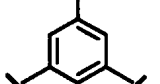
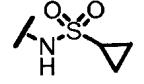
5	702.					
10	703.					
15	704.					
20	705.					
25	706.					
30	707.					
35	708.					
40	709.					
45	710.					
50	711.					
55	712.					
60	713.					
65	714.					
	715.					
	716.					

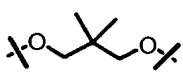
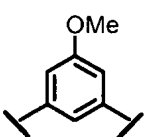
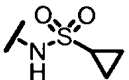
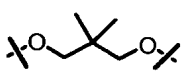
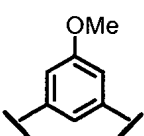
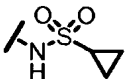
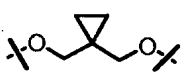
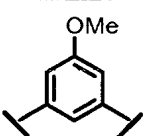
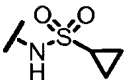
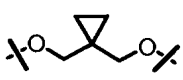
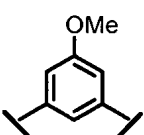
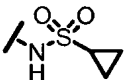
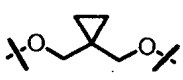
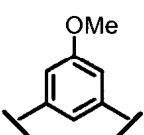
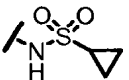
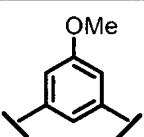
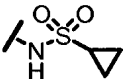
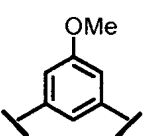
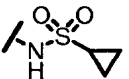
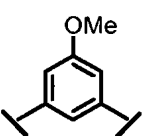
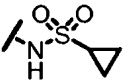
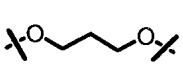
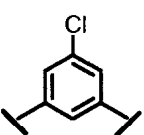
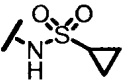
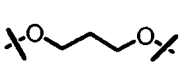
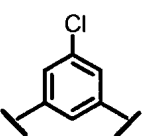
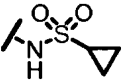
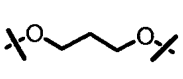
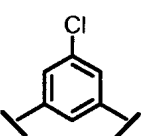
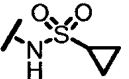
717.					
718.					
719.					
720.					
721.					
722.					
723.					
724.					
725.					
726.					
727.					
728.					
729.					
730.					
731.					

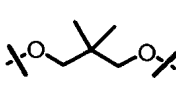
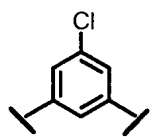
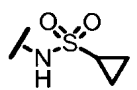
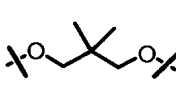
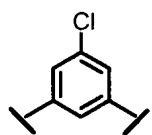
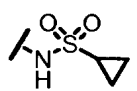
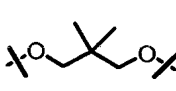
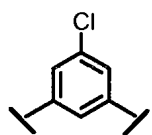
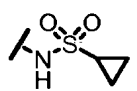
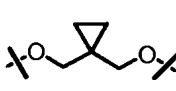
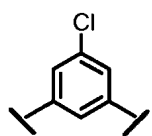
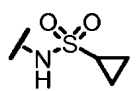
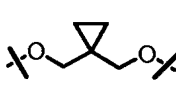
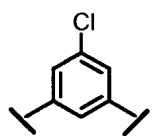
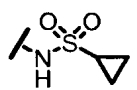
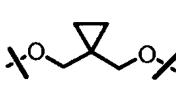
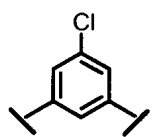
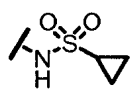
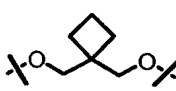
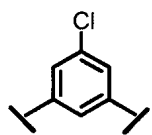
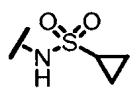
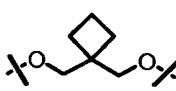
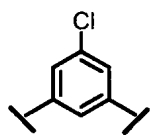
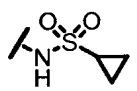
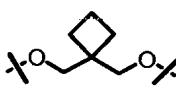
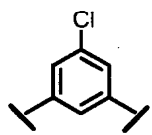
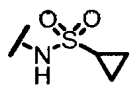
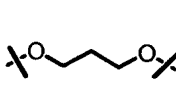
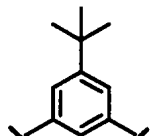
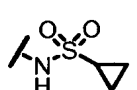
5	732.				
10	733.				
15	734.				
20	735.				
25	736.				
30	737.				
35	738.				
40	739.				
45	740.				
50	741.				
55	742.				
60	743.				
65	744.				
	745.				
	746.				

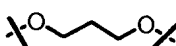
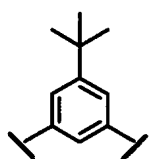
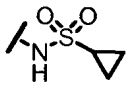
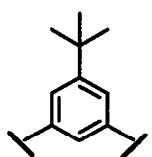
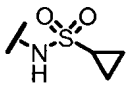
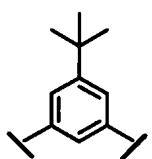
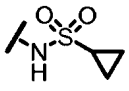
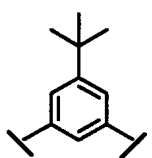
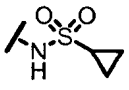
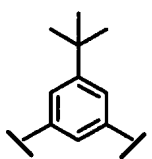
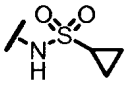
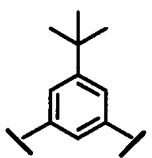
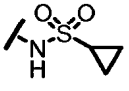
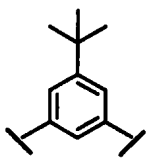
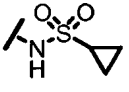
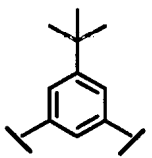
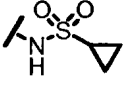
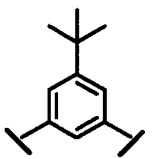
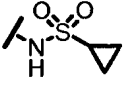
5	747.					
10	748.					
15	749.					
20	750.					
25	751.					
30	752.					
35	753.					
40	754.					
45	755.					
50	756.					
55	757.					
60	758.					
65	759.					
	760.					

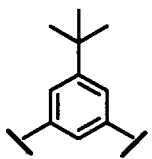
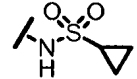
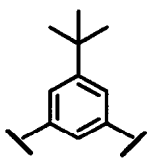
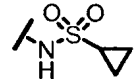
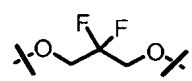
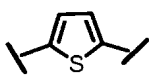
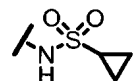
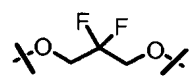
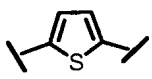
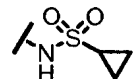
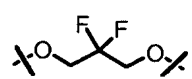
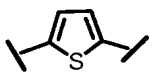
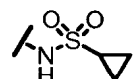
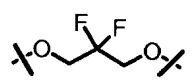
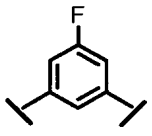
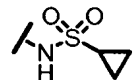
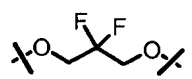
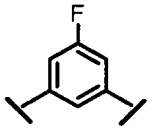
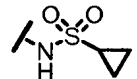
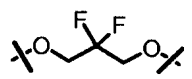
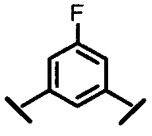
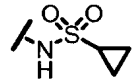
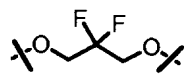
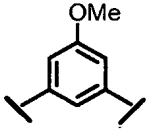
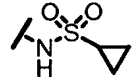
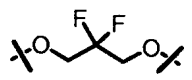
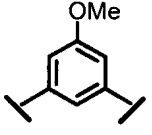
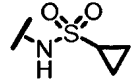
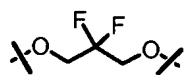
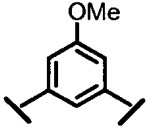
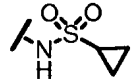
5	761.					
10	762.					
15	763.					
20	764.					
25	765.					
30	766.					
35	767.					
40	768.					
45	769.					
50	770.					
55	771.					
60	772.					
65	773.					
	774.					
	775.					
	776.					

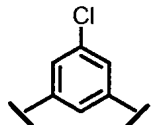
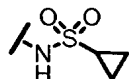
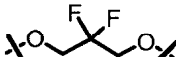
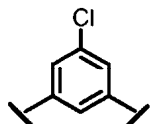
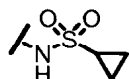
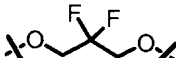
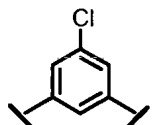
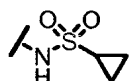
5	777.					
10	778.					
15	779.					
20	780.					
25	781.					
30	782.					
35	783.					
40	784.					
45	785.					
50	786.					
55	787.					
60						

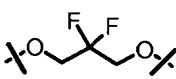
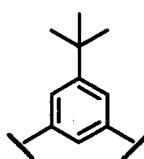
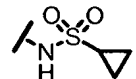
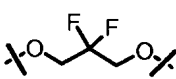
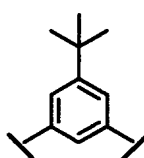
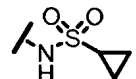
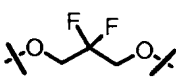
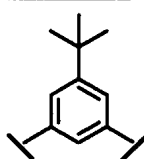
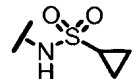
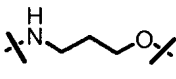
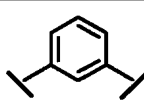
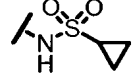
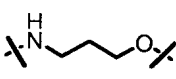
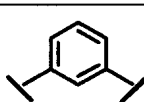
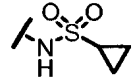
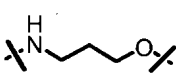
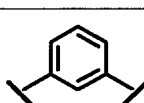
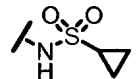
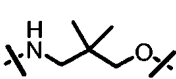
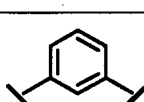
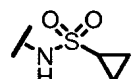
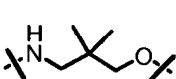
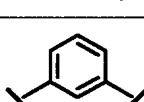
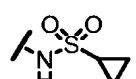
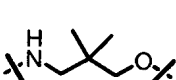
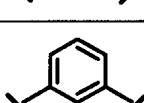
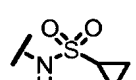
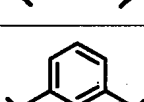
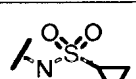
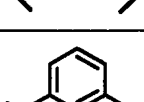
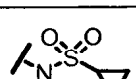
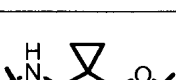
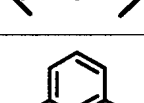
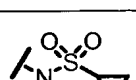
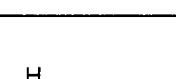
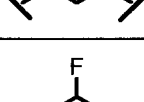
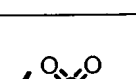
5	788.					
10	789.					
15	790.					
20	791.					
25	792.					
30	793.					
35	794.					
40	795.					
45	796.					
50	797.					
55	798.					
60						
65						

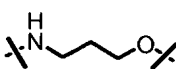
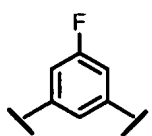
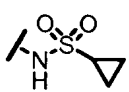
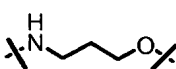
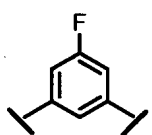
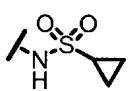
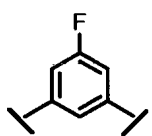
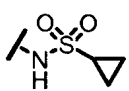
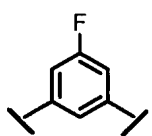
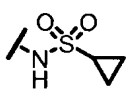
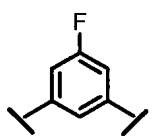
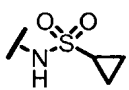
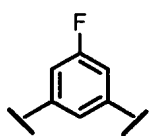
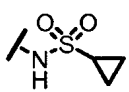
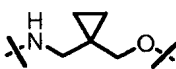
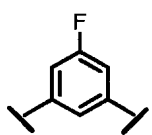
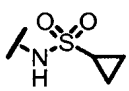
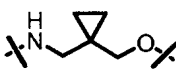
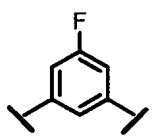
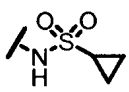
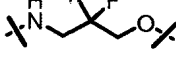
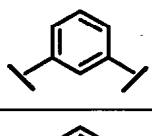
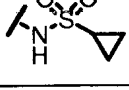
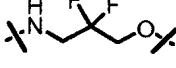
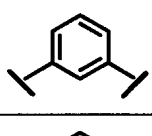
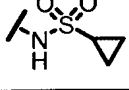
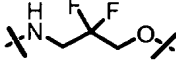
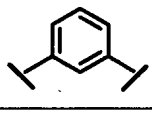
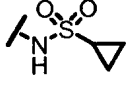
5	799.					
10	800.					
15	801.					
20	802.					
25	803.					
30	804.					
35	805.					
40	806.					
45	807.					
50	808.					
55						
60						
65						

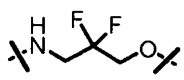
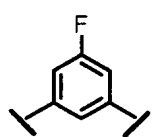
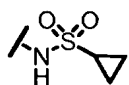
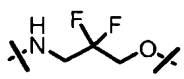
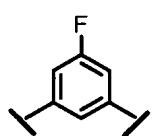
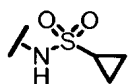
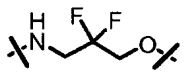
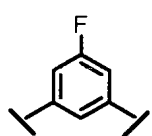
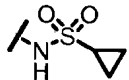
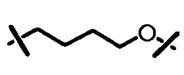
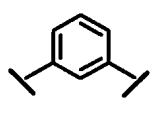
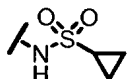
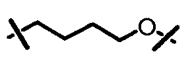
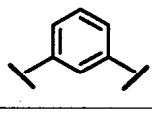
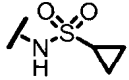
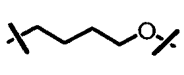
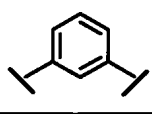
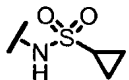
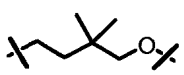
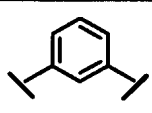
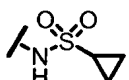
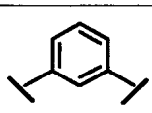
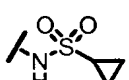
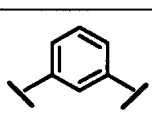
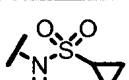
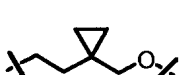
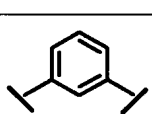
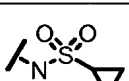
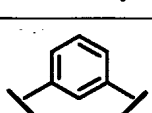
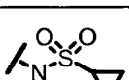
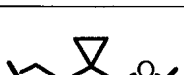
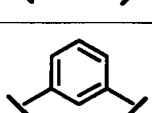
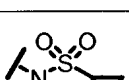
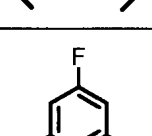
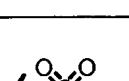
5	809.					
10	810.					
15	811.					
20	812.					
25	813.					
30	814.					
35	815.					
40	816.					
45	817.					

5	818.					
10	819.					
15	820.					
20	821.					
25	822.					
30	823.					
35	824.					
40	825.					
45	826.					
50	827.					
55	828.					
60						
65						

5	829.					
10	830.					
15	831.					
20						
25						
30						
35						
40						
45						
50						
55						
60						
65						

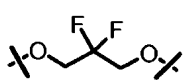
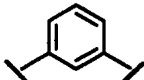
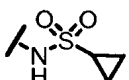
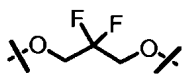
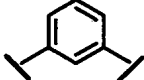
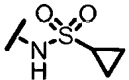
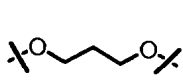
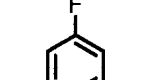
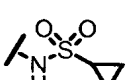
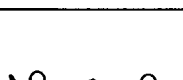
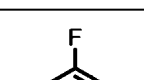
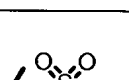
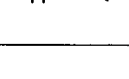
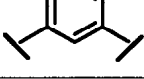
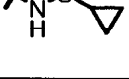
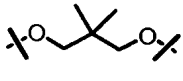
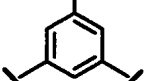
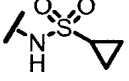
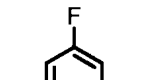
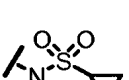
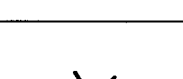
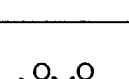
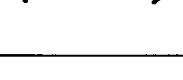
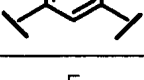
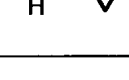
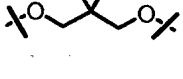
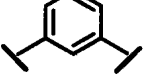
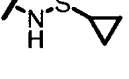
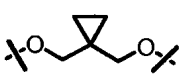
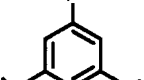
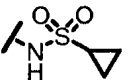
5	832.					
10	833.					
15	834.					
20	835.					
25	836.					
30	837.					
35	837.					
40	839.					
45	840.					
50	841.					
55	842.					
60	843.					
65	844.					

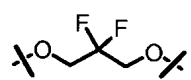
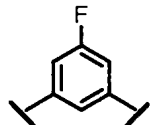
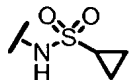
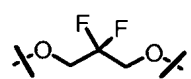
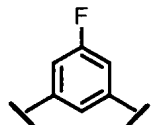
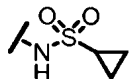
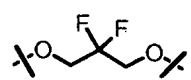
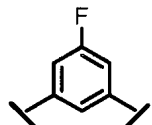
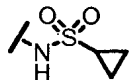
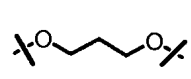
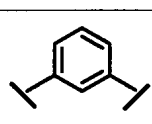
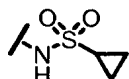
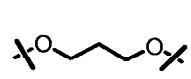
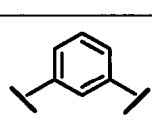
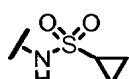
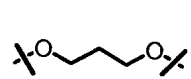
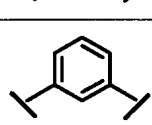
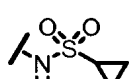
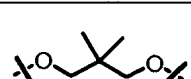
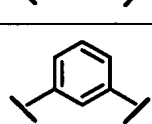
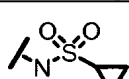
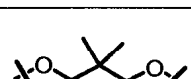
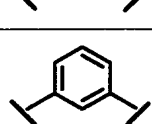
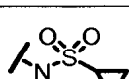
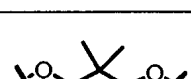
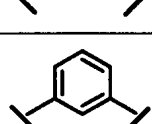
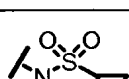
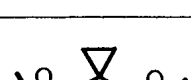
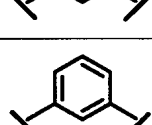
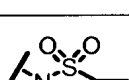
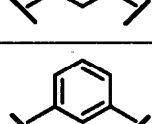
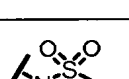
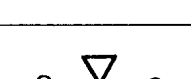
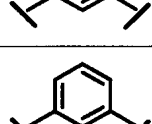
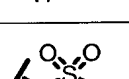
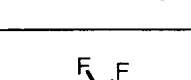
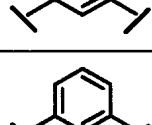
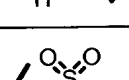
5	845.					
10	846.					
15	847.					
20	848.					
25	849.					
30	850.					
35	851.					
40	852.					
45	853.					
50	854.					
55	855.					
60						

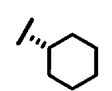
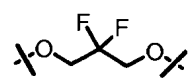
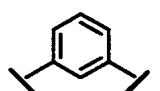
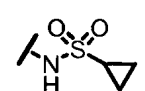
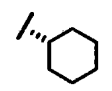
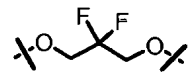
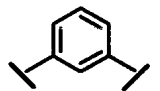
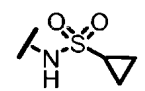
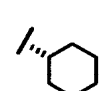
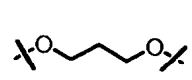
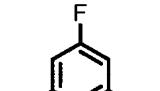
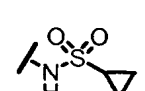
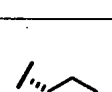
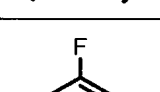
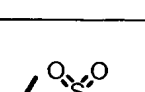
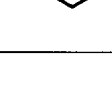
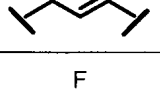
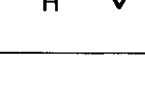
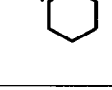
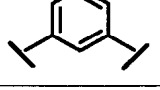
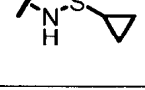
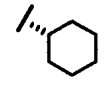
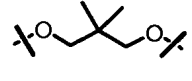
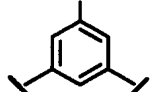
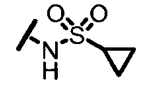
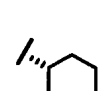
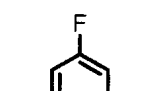
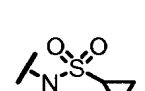
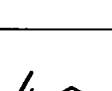
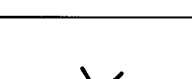
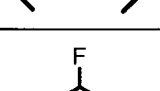
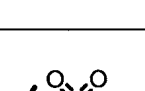
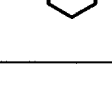
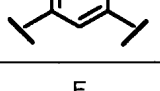
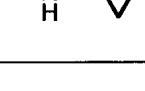
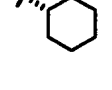
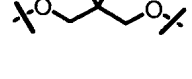
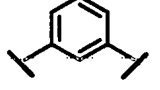
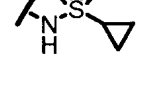
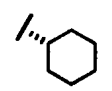
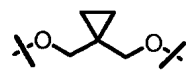
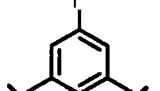
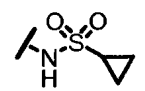
5	856.					
10	857.					
15	858.					
20	859.					
25	860.					
30	861.					
35	862.					
40	863.					
45	864.					
50	865.					
55	866.					
60	867.					
65	868.					

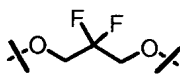
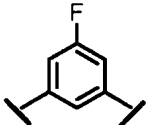
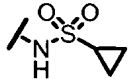
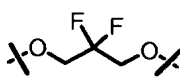
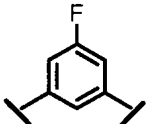
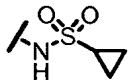
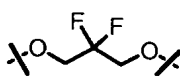
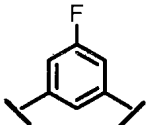
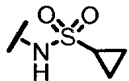
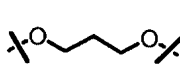
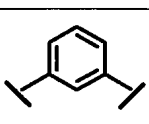
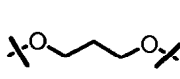
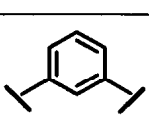
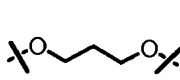
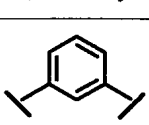
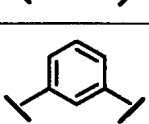
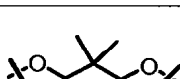
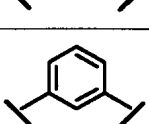
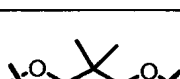
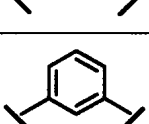
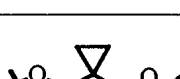
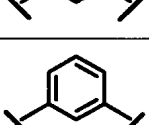
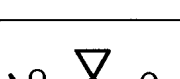
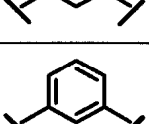
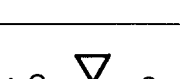
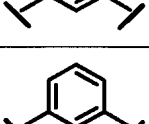
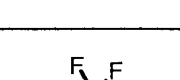
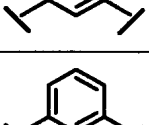
5	869.					
10	870.					
15	871.					
20	872.					
25	873.					
30	874.					
35	875.					
40	876.					
45	877.					
50	878.					
55	879.					
60						

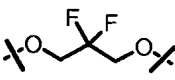
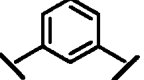
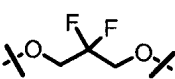
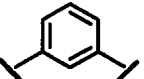
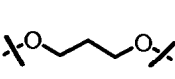
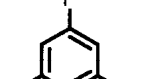
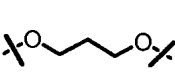
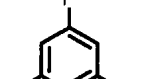
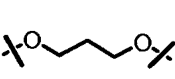
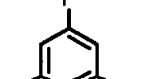
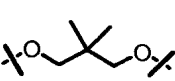
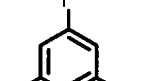
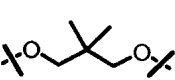
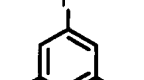
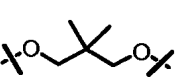
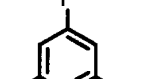
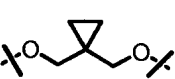
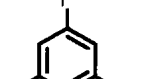
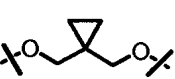
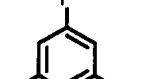
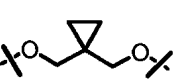
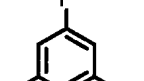
5	880.					
10	881.					
15	882.					
20	883.					
25	884.					
30	885.					
35	886.					
40	887.					
45	888.					
50	889.					
55	890.					
60	891.					
	892.					

5	893.					
10	894.					
15	895.					
20	896.					
25	897.					
30	898.					
35	899.					
40	900.					
45	901.					
50	902.					
55	903.					
60	903.					

5	904.					
10	905.					
15	906.					
20	907.					
25	908.					
30	909.					
35	910.					
40	911.					
45	912.					
50	913.					
55	914.					
60	915.					
	916.					

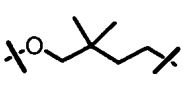
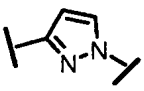
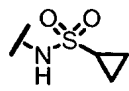
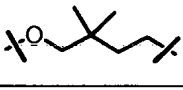
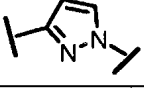
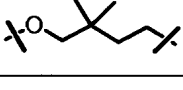
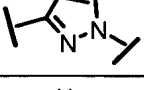
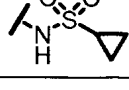
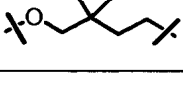
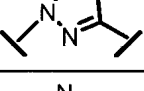
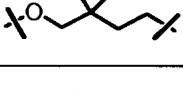
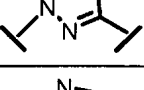
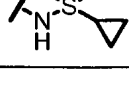
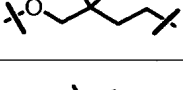
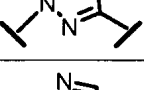
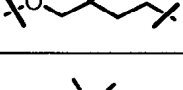
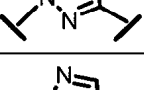
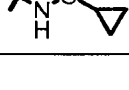
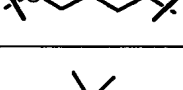
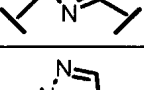
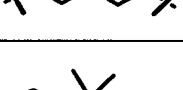
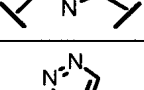
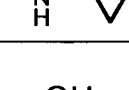
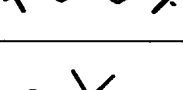
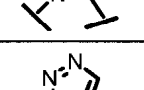
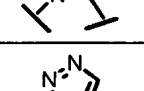
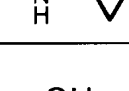
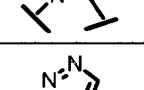
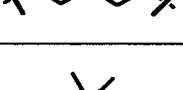
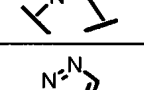
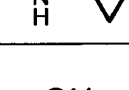
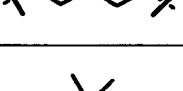
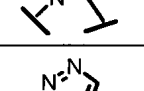
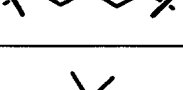
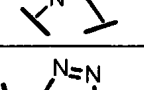
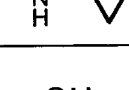
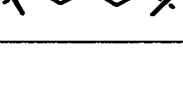
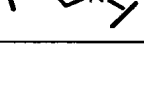
5	917.					
10	918.					
15	919.					
20	920.					
25	921.					
30	922.					
35	923.					
40	924.					
45	925.					
50	926.					
55	927.					
60	927.					

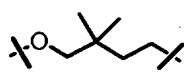
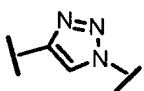
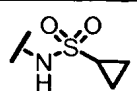
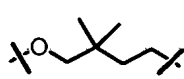
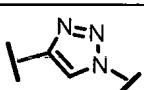
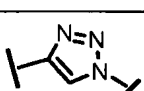
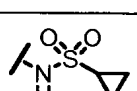
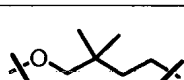
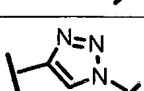
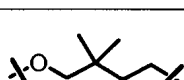
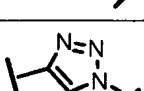
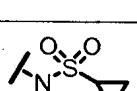
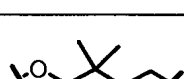
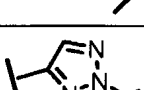
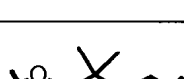
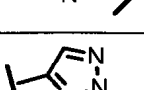
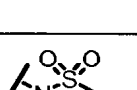
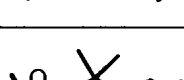
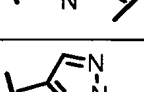
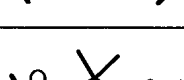
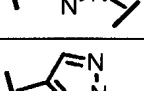
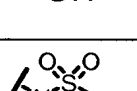
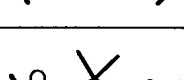
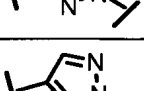
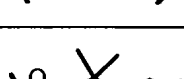
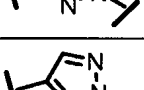
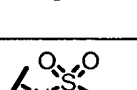
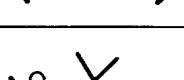
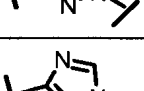
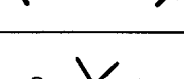
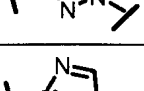
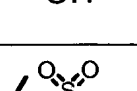
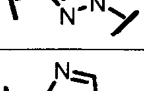
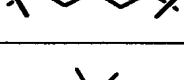
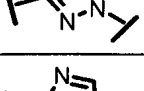
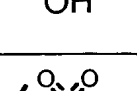
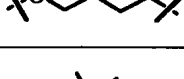
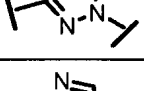
5	928.					
10	929.					
15	930.					
20	931.					OH
25	932.					OH
30	933.					OH
35	934.					OH
40	935.					OH
45	936.					OH
50	937.					OH
55	938.					OH
60	939.					OH
65	940.					OH

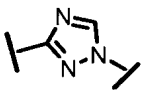
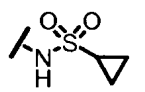
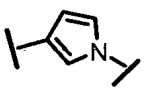
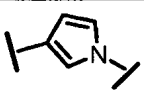
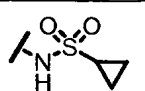
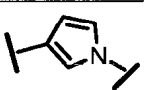
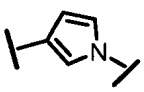
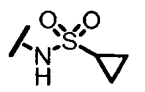
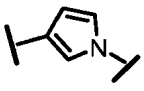
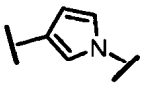
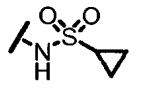
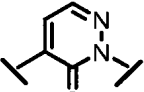
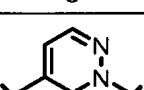
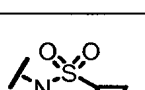
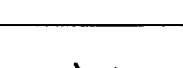
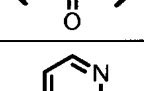
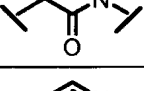
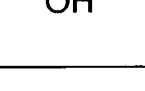
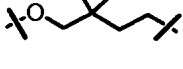
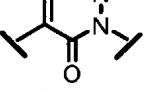
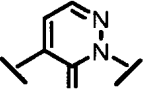
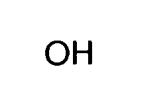
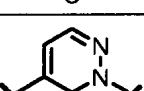
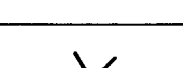
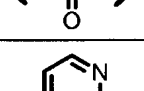
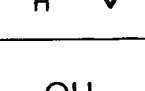
5	941.					OH
10	942.					OH
15	943.					OH
20	944.					OH
25	945.					OH
30	946.					OH
35	947.					OH
40	948.					OH
45	949.					OH
50	950.					OH
55	951.					OH
60						
65						

5	952.					OH
10	953.					OH
15	954.					OH
20	955.					OH
25	956.					
30	957.					OH
35	958.					
40	959.					OH
45	960.					
50	961.					OH
55	962.					
60	963.					OH
65	964.					
	965.					OH

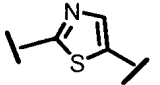
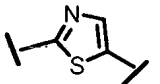
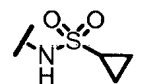
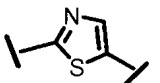
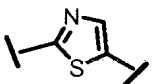
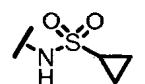
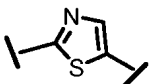
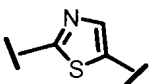
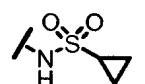
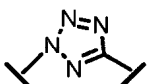
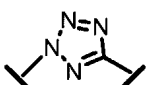
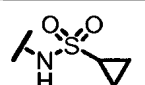
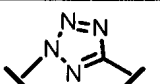
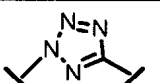
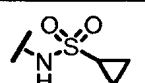
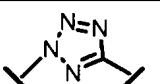
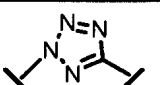
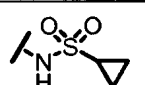
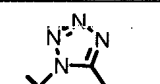
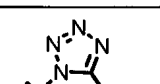
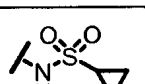
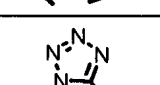
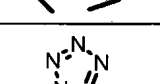
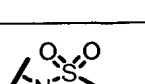
5	966.					
10	967.					OH
15	968.					
20	969.					OH
25	970.					
30	971.					OH
35	972.					
40	973.					OH
45	974.					
50	975.					OH
55	976.					
60	977.					OH
65	978.					
	979.					OH
	980.					
	981.					OH

5	982.					
10	983.					OH
15	984.					
20	985.					OH
25	986.					
30	987.					OH
35	988.					
40	989.					OH
45	990.					
50	991.					OH
55	992.					
60	993.					OH
65	994.					
	995.					OH
	996.					
	997.					OH

5	998.					
10	999.					OH
15	1000.					
20	1001.					OH
25	1002.					
30	1003.					OH
35	1004.					
40	1005.					OH
45	1006.					
50	1007.					OH
55	1008.					
60	1009.					OH
65	1010.					
	1011.					OH
	1012.					
	1013.					OH

5	1014.					
10	1015.					OH
15	1016.					
20	1017.					OH
25	1018.					
30	1019.					OH
35	1020.					
40	1021.					OH
45	1022.					
50	1023.					OH
55	1024.					
60	1025.					OH
65	1026.					
	1027.					OH
	1028.					

5	1029.					OH
10	1030.					
15	1031.					OH
20	1032.					
25	1033.					OH
30	1034.					
35	1035.					OH
40	1036.					
45	1037.					OH
50	1038.					
55	1039.					OH
60	1040.					
65	1041.					OH
	1042.					
	1043.					OH
	1044.					

5	1045.					OH
10	1046.					
15	1047.					OH
20	1048.					
25	1049.					OH
30	1050.					
35	1051.					OH
40	1052.					
45	1053.					OH
50	1054.					
55	1055.					OH
60	1056.					
65	1057.					OH
	1058.					
	1059.					OH
	1060.					

5

10

15

20

25

30

35

40

45

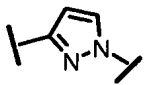
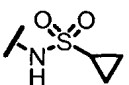
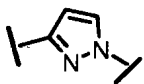
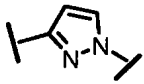
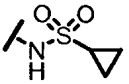
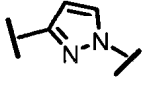
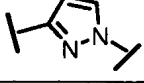
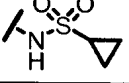
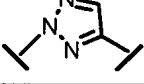
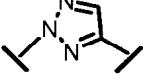
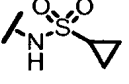
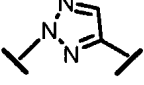
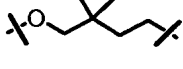
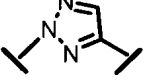
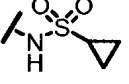
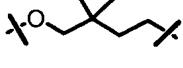
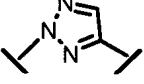
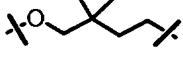
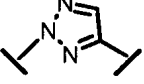
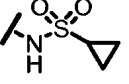
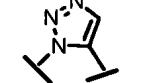
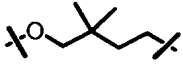
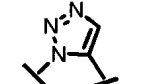
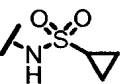
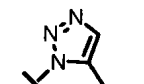
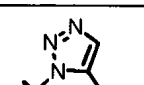
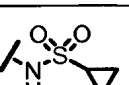
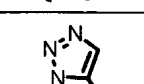
50

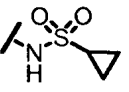
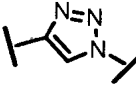
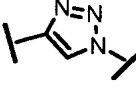
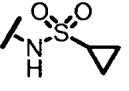
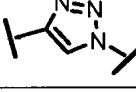
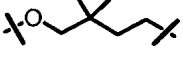
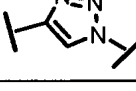
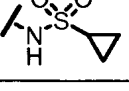
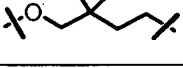
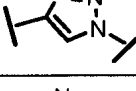
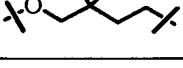
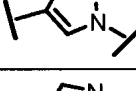
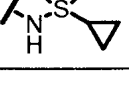
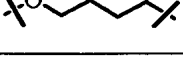
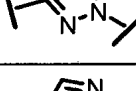
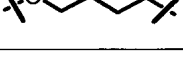
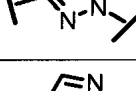
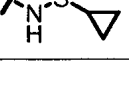
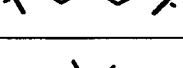
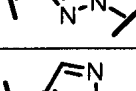
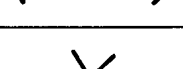
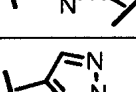
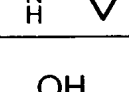
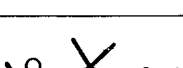
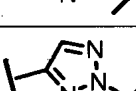
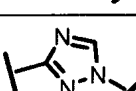
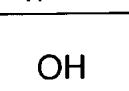
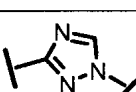
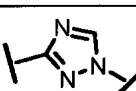
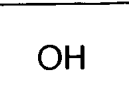
55

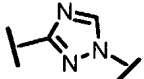
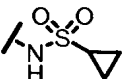
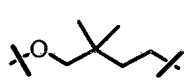
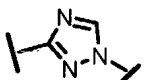
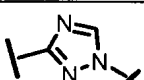
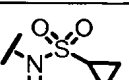
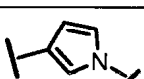
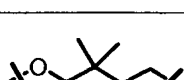
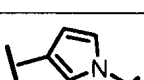
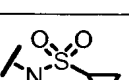
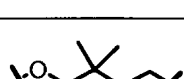
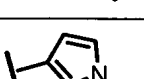
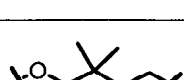
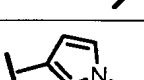
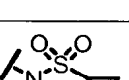
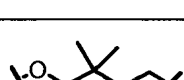
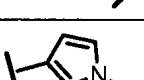
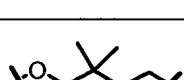
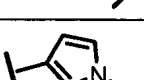
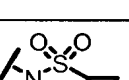
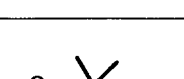
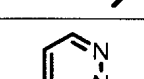
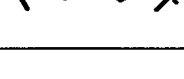
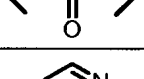
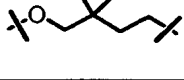
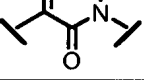
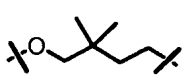
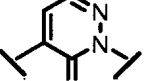
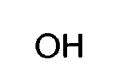
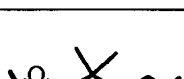
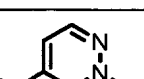
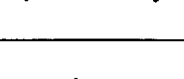
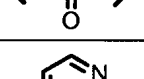
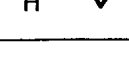
60

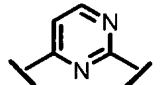
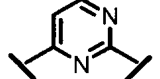
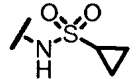
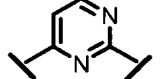
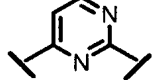
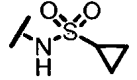
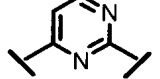
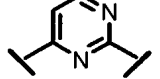
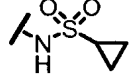
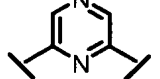
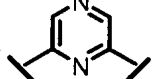
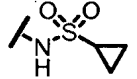
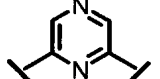
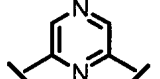
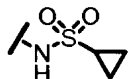
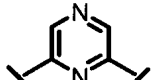
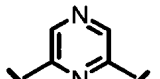
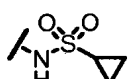
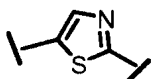
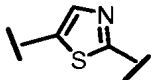
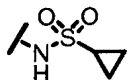
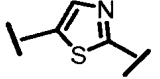
65

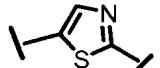
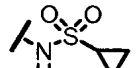
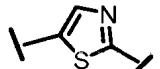
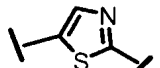
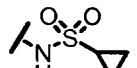
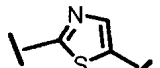
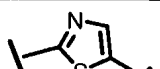
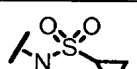
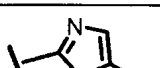
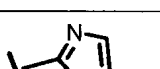
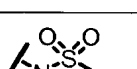
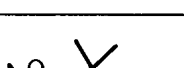
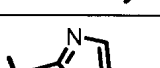
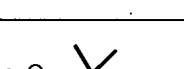
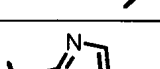
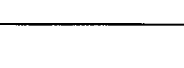
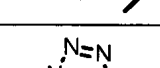
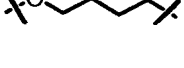
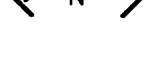
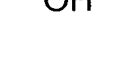
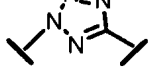
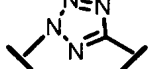
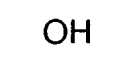
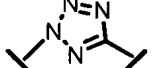
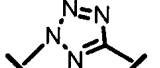
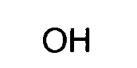
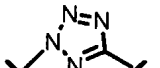
1061.					OH
1062.					
1063.					OH
1064.					
1065.					OH
1066.					
1067.					OH
1068.					
1069.					OH
1070.					
1071.					OH
1072.					
1073.					OH
1074.					
1075.					OH

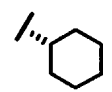
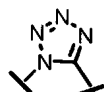
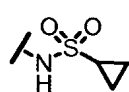
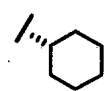
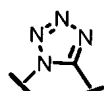
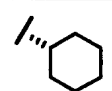
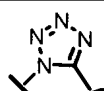
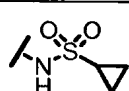
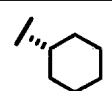
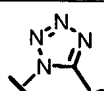
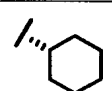
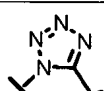
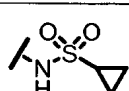
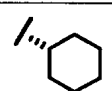
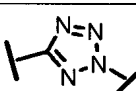
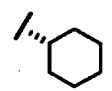
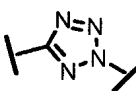
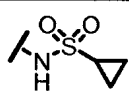
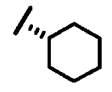
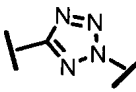
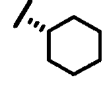
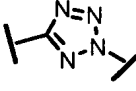
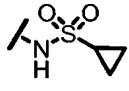
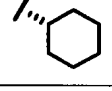
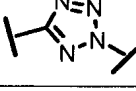
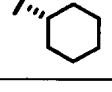
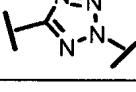
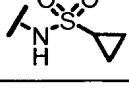
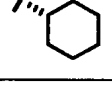
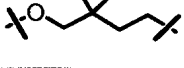
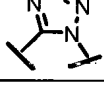
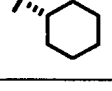
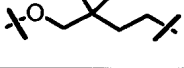
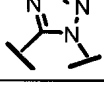
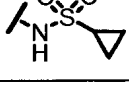
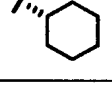
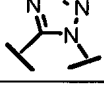
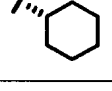
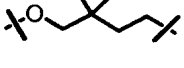
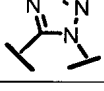
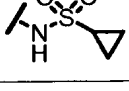
5	1076.					
10	1077.					OH
15	1078.					
20	1079.					OH
25	1080.					
30	1081.					OH
35	1082.					
40	1083.					OH
45	1084.					
50	1085.					OH
55	1086.					
60	1087.					OH
65	1088.					
	1089.					OH
	1090.					
	1091.					OH

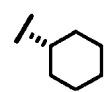
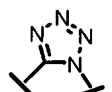
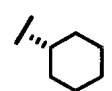
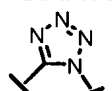
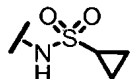
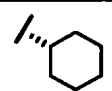
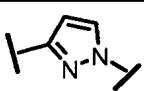
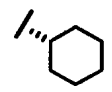
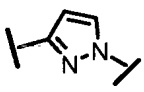
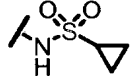
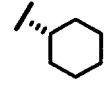
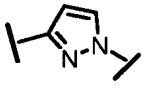
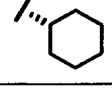
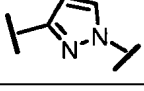
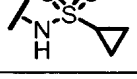
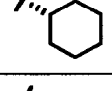
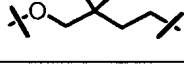
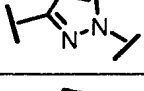
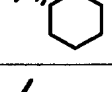
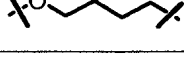
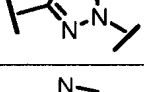
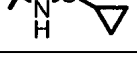
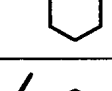
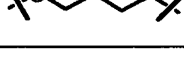
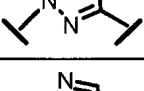
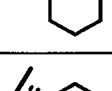
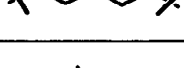
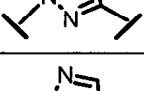
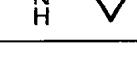
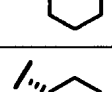
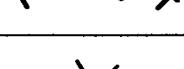
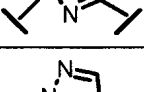
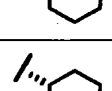
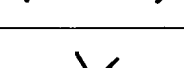
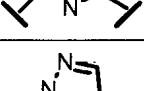
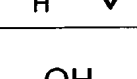
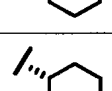
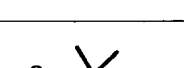
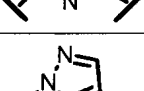
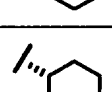
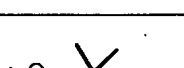
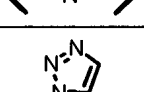
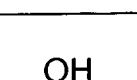
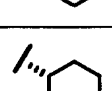
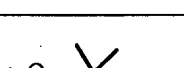
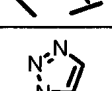
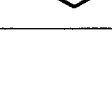
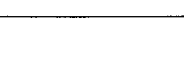
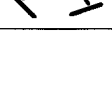
5	1092.					
10	1093.					OH
15	1094.					
20	1095.					OH
25	1096.					
30	1097.					OH
35	1098.					
40	1099.					OH
45	1100.					
50	1101.					OH
55	1102.					
60	1103.					OH
65	1104.					
	1105.					OH
	1106.					
	1107.					OH

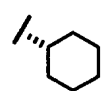
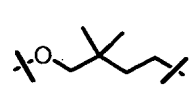
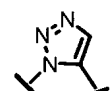
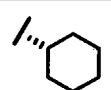
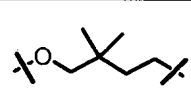
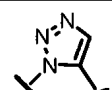
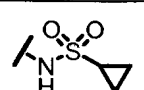
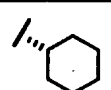
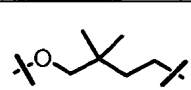
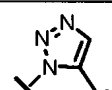
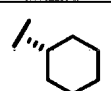
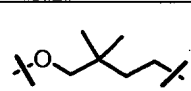
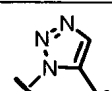
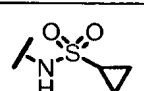
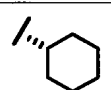
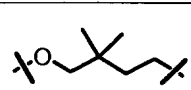
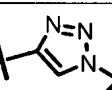
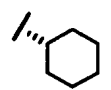
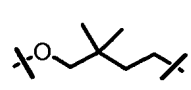
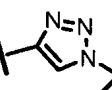
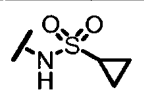
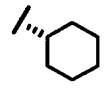
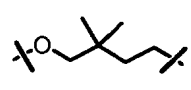
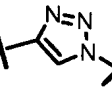
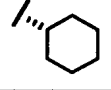
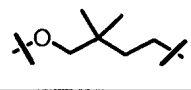
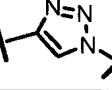
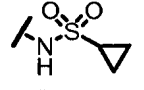
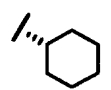
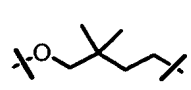
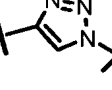
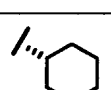
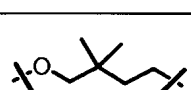
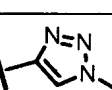
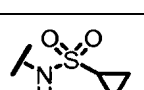
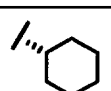
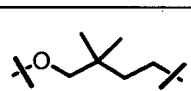
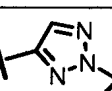
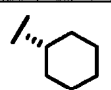
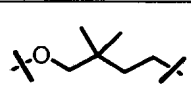
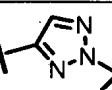
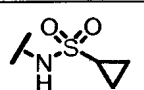
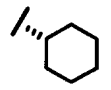
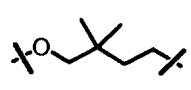
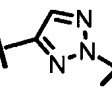
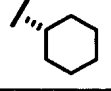
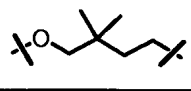
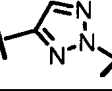
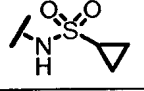
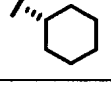
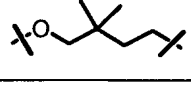
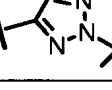
5	1108.					
10	1109.					OH
15	1110.					
20	1111.					OH
25	1112.					
30	1113.					OH
35	1114.					
40	1115.					OH
45	1116.					
50	1117.					OH
55	1118.					
60	1119.					OH
65	1120.					
	1121.					OH
	1122.					

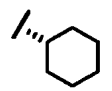
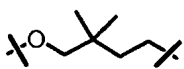
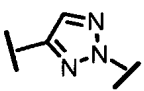
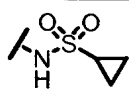
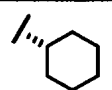
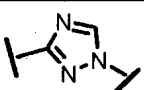
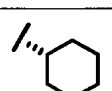
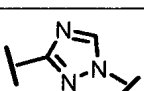
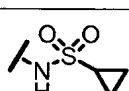
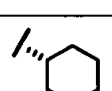
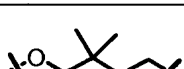
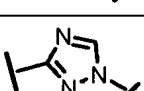
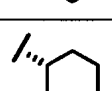
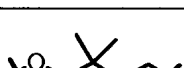
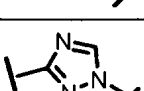
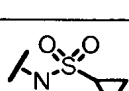
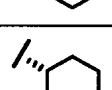
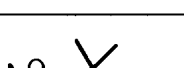
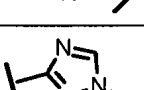
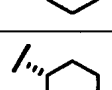
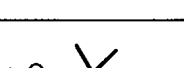
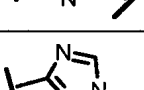
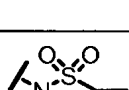
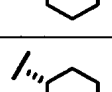
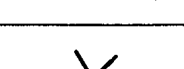
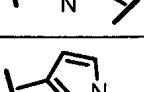
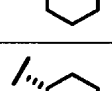
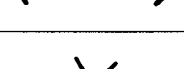
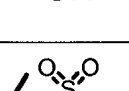
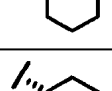
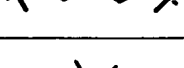
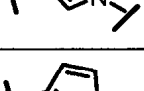
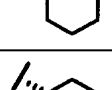
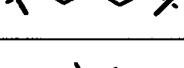
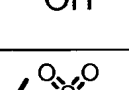
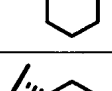
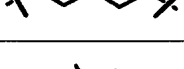
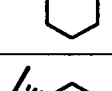
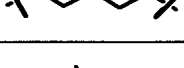
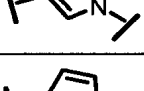
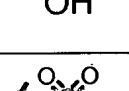
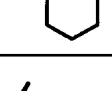
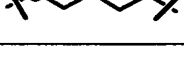
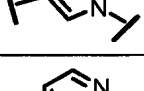
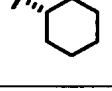
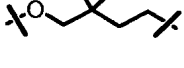
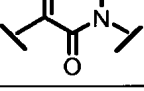
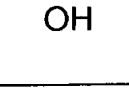
5	1123.					OH
10	1124.					
15	1125.					OH
20	1126.					
25	1127.					OH
30	1128.					
35	1129.					OH
40	1130.					
45	1131.					OH
50	1132.					
55	1133.					OH
60	1134.					
	1135.					OH
	1136.					
	1137.					OH

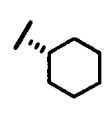
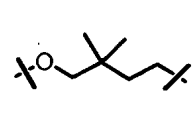
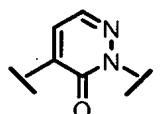
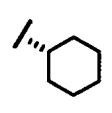
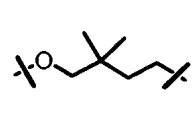
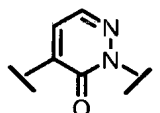
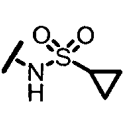
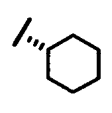
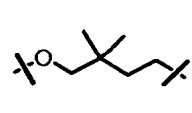
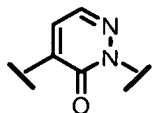
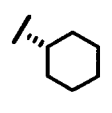
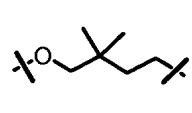
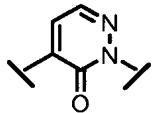
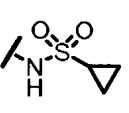
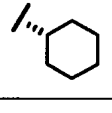
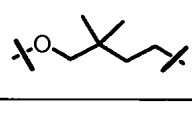
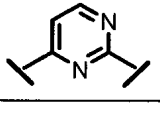
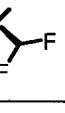
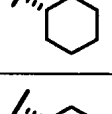
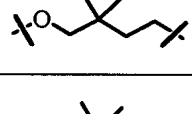
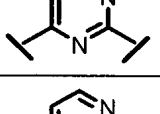
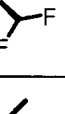
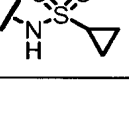
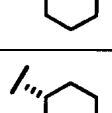
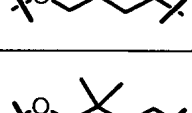
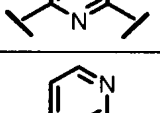
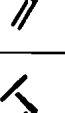
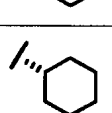
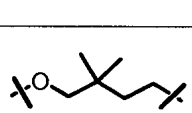
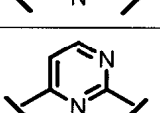
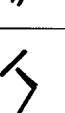
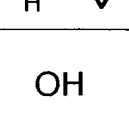
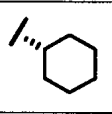
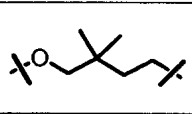
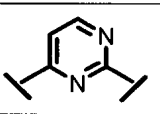
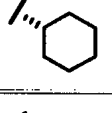
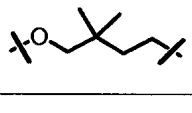
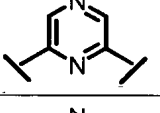
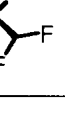
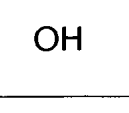
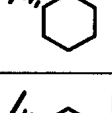
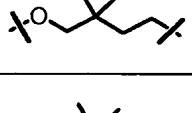
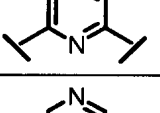
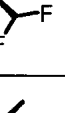
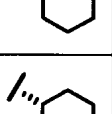
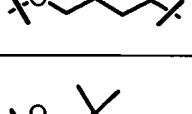
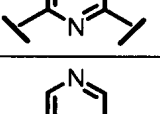
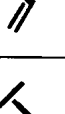
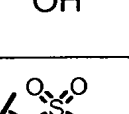
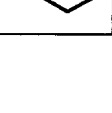
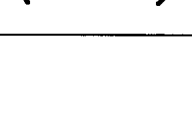
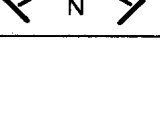
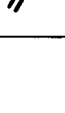
1138.					
1139.					OH
1140.					
1141.					OH
1142.					
1143.					OH
1144.					
1145.					OH
1146.					
1147.					OH
1148.					
1149.					OH
1150.					
1151.					OH
1152.					
1153.					OH

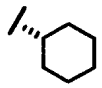
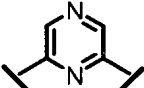
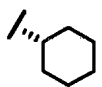
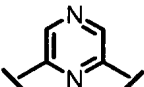
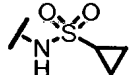
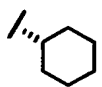
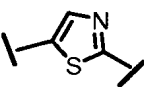
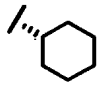
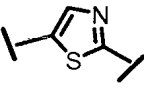
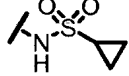
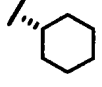
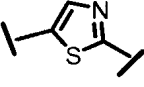
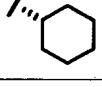
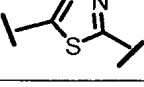
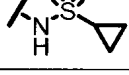
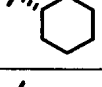
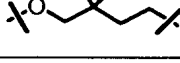
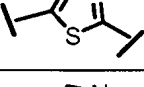
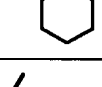
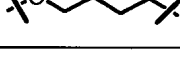
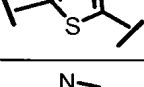
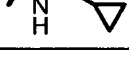
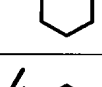
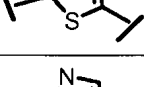
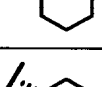
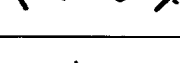
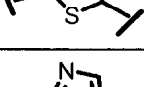
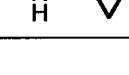
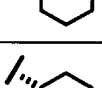
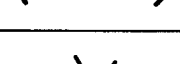
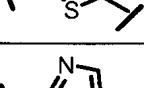
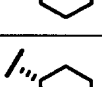
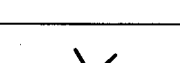
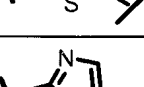
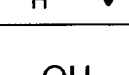
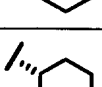
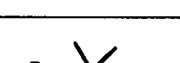
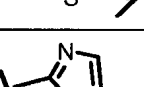
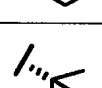
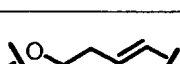
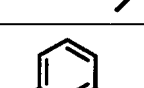
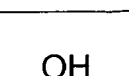
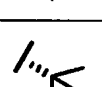
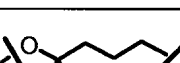
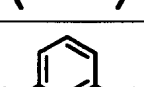
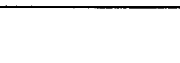
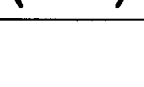
5	1154.					
10	1155.					OH
15	1156.					
20	1157.					OH
25	1158.					
30	1159.					OH
35	1160.					
40	1161.					OH
45	1162.					
50	1163.					OH
55	1164.					
60	1165.					OH
	1166.					
	1167.					OH
	1168.					

5	1169.					OH
10	1170.					
15	1171.					OH
20	1172.					
25	1173.					OH
30	1174.					
35	1175.					OH
40	1176.					
45	1177.					OH
50	1178.					
55	1179.					OH
60	1180.					
65	1181.					OH
	1182.					
	1183.					OH
	1184.					

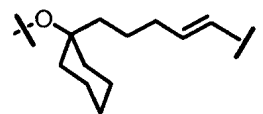
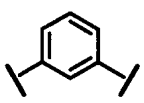
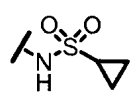
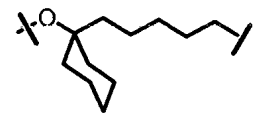
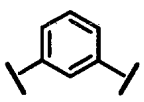
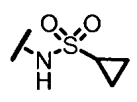
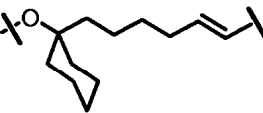
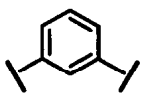
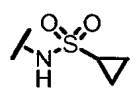
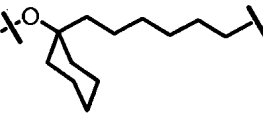
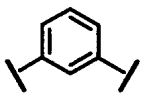
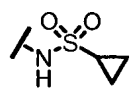
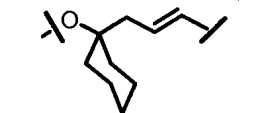
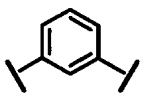
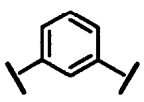
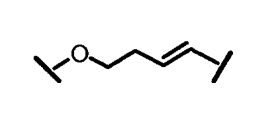
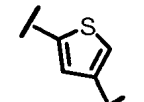
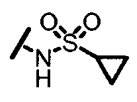
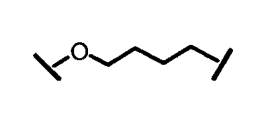
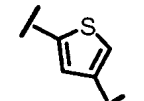
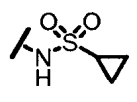
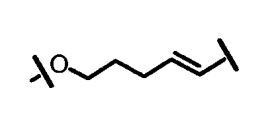
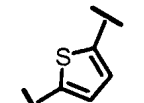
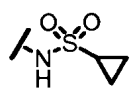
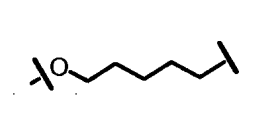
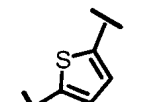
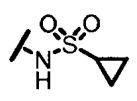
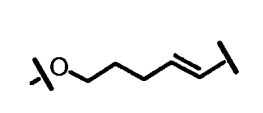
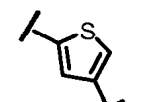
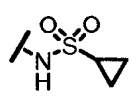
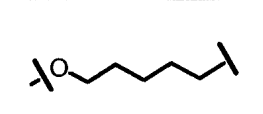
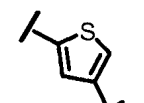
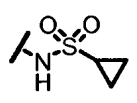
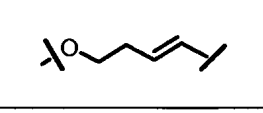
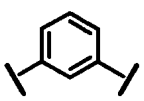
5	1185.					OH
10	1186.					
15	1187.					OH
20	1188.					
25	1189.					OH
30	1190.					
35	1191.					OH
40	1192.					
45	1193.					OH
50	1194.					
55	1195.					OH
60	1196.					
	1197.					OH
	1198.					
	1199.					OH

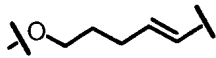
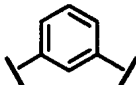
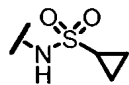
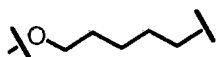
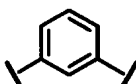
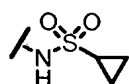
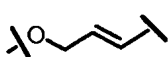
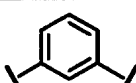
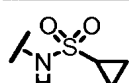
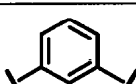
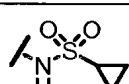
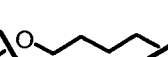
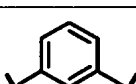
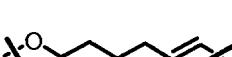
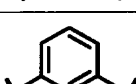
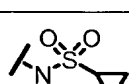
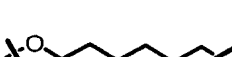
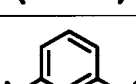
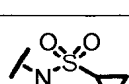
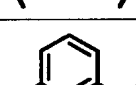
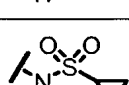
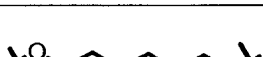
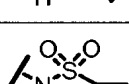
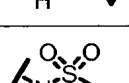
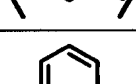
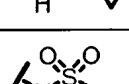
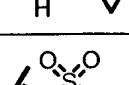
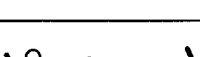
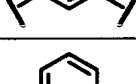
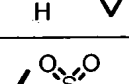
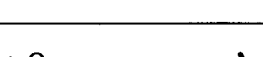
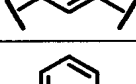
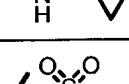
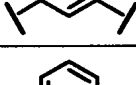
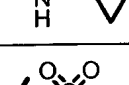
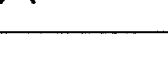
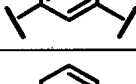
5	1200.					
10	1201.					OH
15	1202.					
20	1203.					OH
25	1204.					
30	1205.					OH
35	1206.					
40	1207.					OH
45	1208.					
50	1209.					OH
55	1210.					
60	1211.					OH
65	1212.					
	1213.					OH
	1214.					

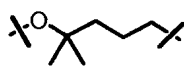
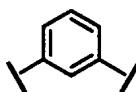
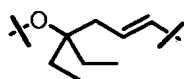
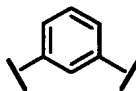
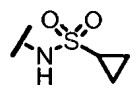
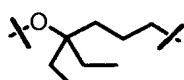
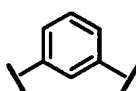
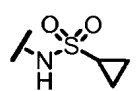
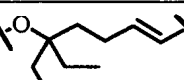
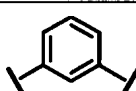
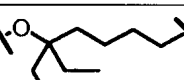
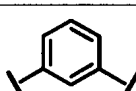
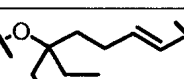
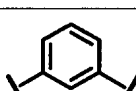
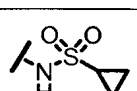
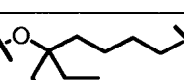
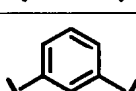
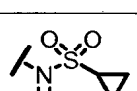
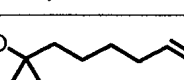
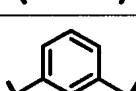
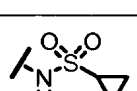
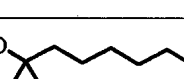
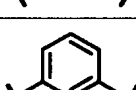
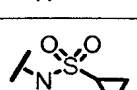
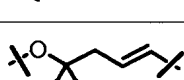
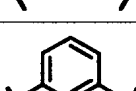
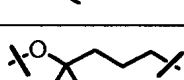
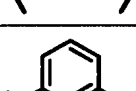
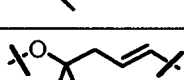
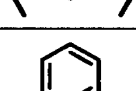
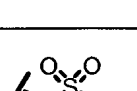
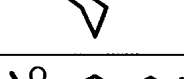
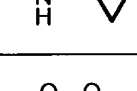
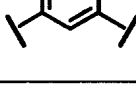
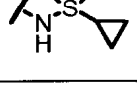
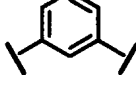
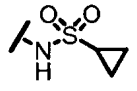
5	1215.					OH
10	1216.					
15	1217.					OH
20	1218.					
25	1219.					OH
30	1220.					
35	1221.					OH
40	1222.					
45	1223.					OH
50	1224.					
55	1225.					OH
60	1226.					
65	1227.					OH
	1228.					

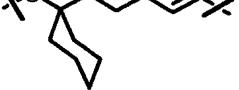
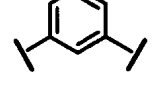
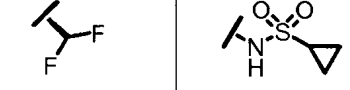
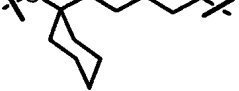
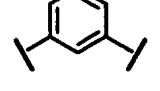
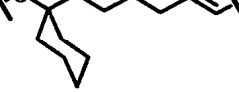
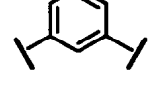
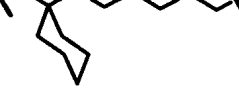
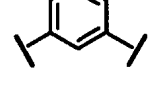
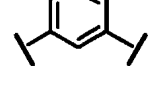
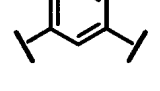
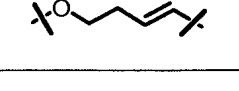
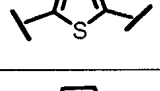
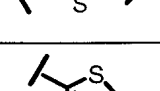
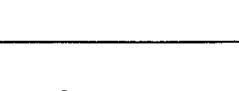
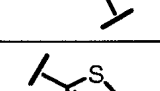
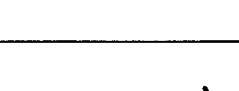
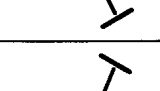
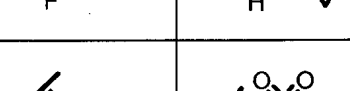
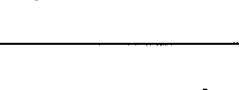
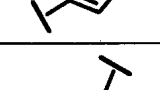
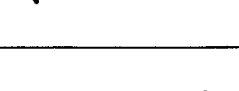
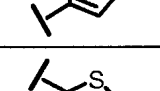
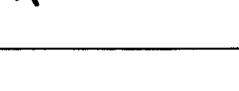
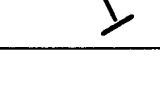
5	1229.					OH
10	1230.					
15	1231.					OH
20	1232.					
25	1233.					OH
30	1234.					
35	1235.					OH
40	1236.					
45	1237.					OH
50	1238.					
55	1239.					OH
60	1240.					
65	1241.					OH
	1242.					
	1243.					OH
	1244.					OH

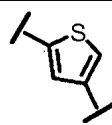
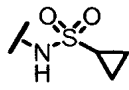
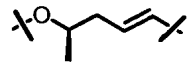
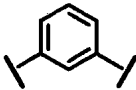
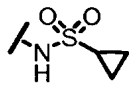
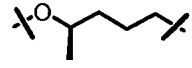
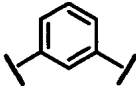
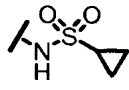
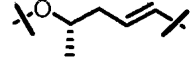
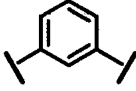
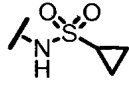
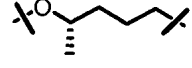
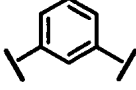
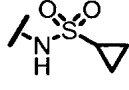
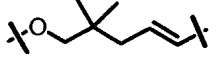
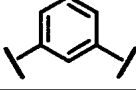
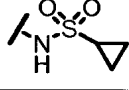
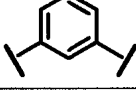
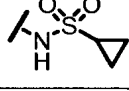
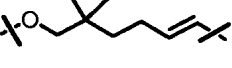
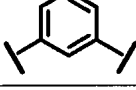
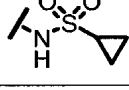
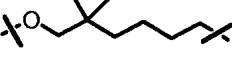
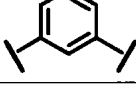
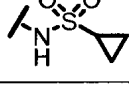
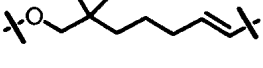
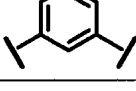
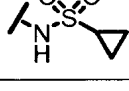
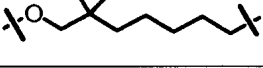
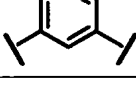
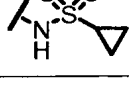
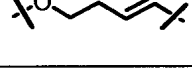
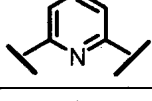
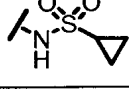
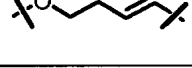
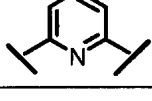
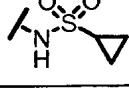
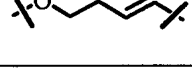
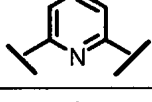
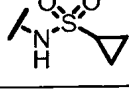
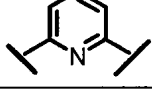
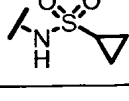
5	1245.					
10	1246.					
15	1247.					OH
20	1248.					OH
25	1249.					
30	1250.					
35	1251.					
40	1252.					
45	1253.					OH
50	1254.					OH
55	1255.					
60	1256.					
	1257.					
	1258.					

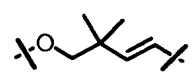
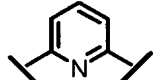
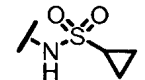
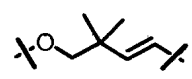
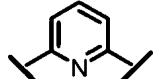
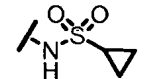
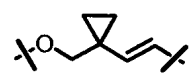
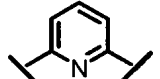
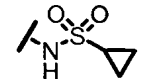
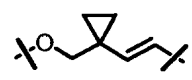
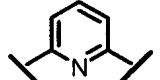
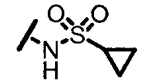
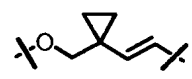
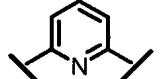
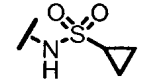
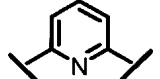
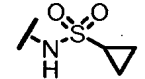
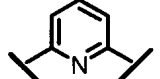
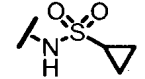
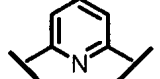
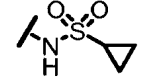
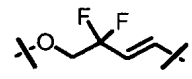
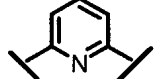
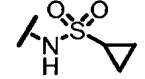
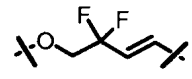
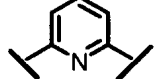
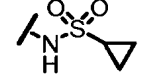
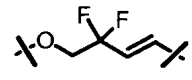
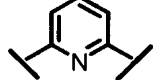
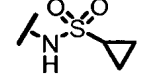
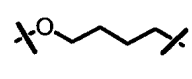
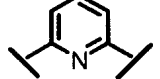
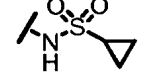
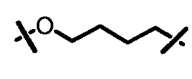
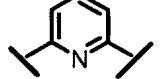
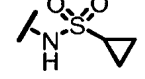
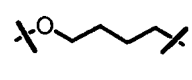
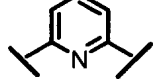
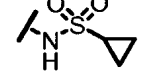
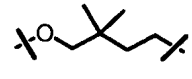
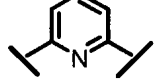
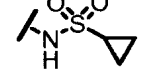
5	1259.					
10	1260.					
15	1261.					
20	1262.					
25	1263.					OH
30	1264.					OH
35	1265.					
40	1266.					
45	1267.					
50	1268.					
55	1269.					
60	1270.					
65	1271.					OH

5	1272.					
10	1273.					
15	1274.					
20	1275.					
25	1276.					OH
30	1277.					
35	1278.					
40	1279.					
45	1280.					
50	1281.					
55	1282.					
60	1283.					
65	1284.					
	1285.					
	1286.					
	1287.					OH

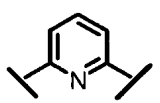
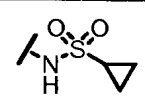
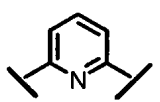
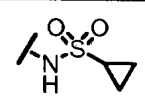
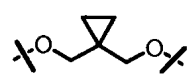
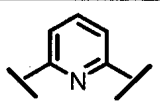
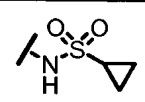
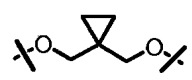
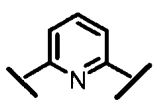
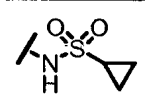
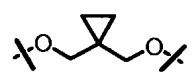
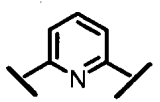
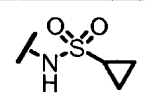
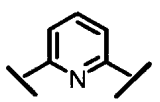
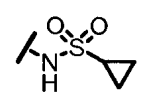
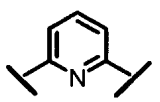
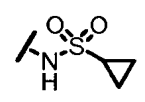
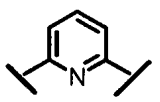
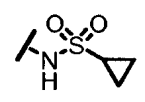
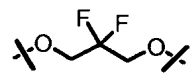
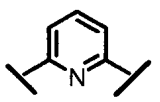
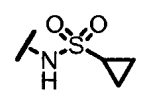
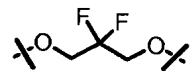
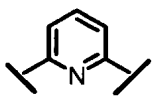
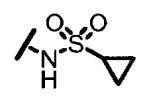
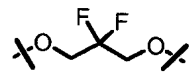
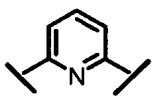
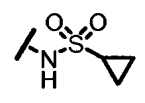
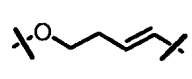
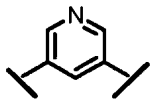
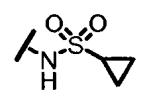
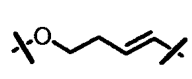
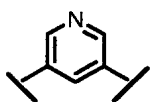
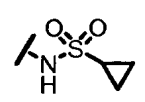
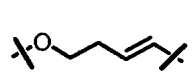
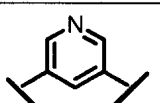
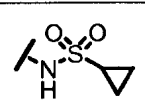
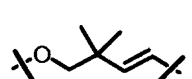
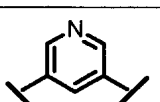
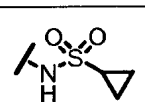
5	1288.					OH
10	1289.					
15	1290.					
20	1291.					OH
25	1292.					OH
30	1293.					
35	1294.					
40	1295.					
45	1296.					
50	1297.					OH
55	1298.					OH
60	1299.					
65	1300.					
	1301.					
	1302.					

5	1303.				
10	1304.				
15	1305.				
20	1306.				
25	1307.				OH
30	1308.				OH
35	1309.				
40	1310.				
45	1311.				
50	1312.				
55	1313.				
60	1314.				
65	1315.				

5	1316.					
10	1317.					
15	1318.					
20	1319.					
25	1320.					
30	1321.					
35	1322.					
40	1323.					
45	1324.					
50	1325.					
55	1326.					
60	1327.					
65	1328.					
	1329.					
	1330.					

5	1331.					
10	1332.					
15	1333.					
20	1334.					
25	1335.					
30	1336.					
35	1337.					
40	1338.					
45	1339.					
50	1340.					
55	1341.					
60	1342.					
65	1343.					
	1344.					
	1345.					

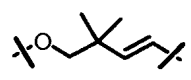
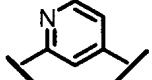
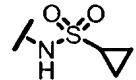
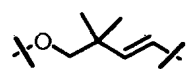
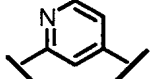
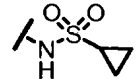
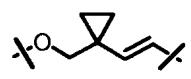
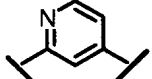
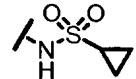
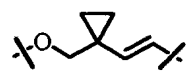
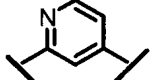
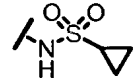
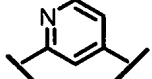
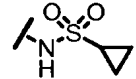
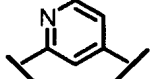
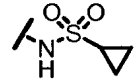
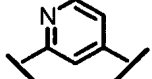
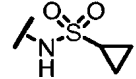
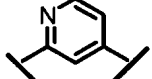
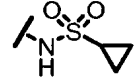
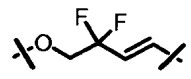
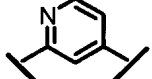
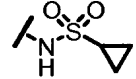
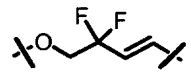
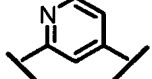
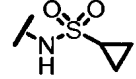
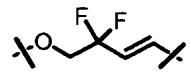
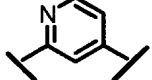
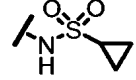
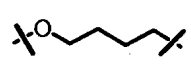
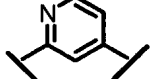
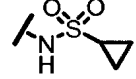
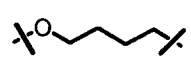
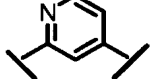
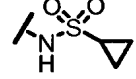
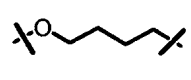
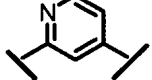
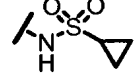
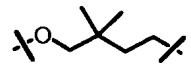
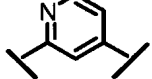
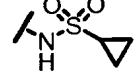
5	1346.					
10	1347.					
15	1348.					
20	1349.					
25	1350.					
30	1351.					
35	1352.					
40	1353.					
45	1354.					
50	1355.					
55	1356.					
60	1357.					
65	1358.					
	1359.					
	1360.					

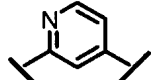
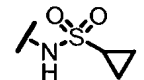
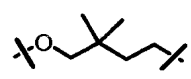
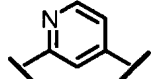
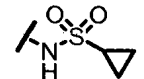
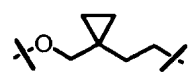
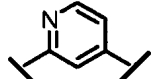
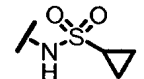
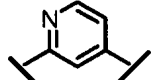
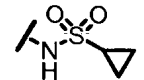
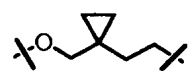
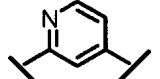
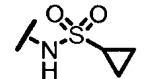
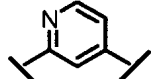
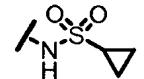
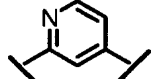
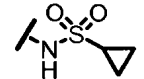
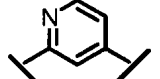
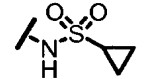
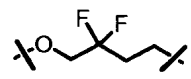
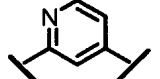
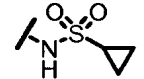
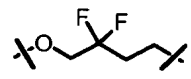
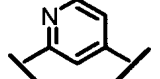
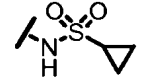
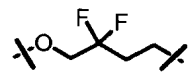
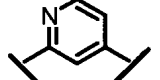
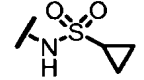
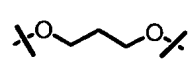
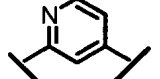
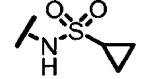
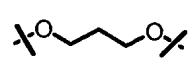
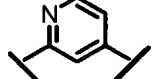
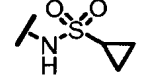
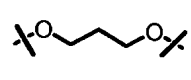
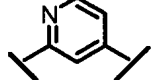
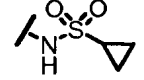
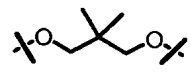
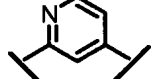
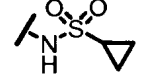
5	1361.					
10	1362.					
15	1363.					
20	1364.					
25	1365.					
30	1366.					
35	1367.					
40	1368.					
45	1369.					
50	1370.					
55	1371.					
60	1372.					
65	1373.					
	1374.					
	1375.					

1376.					
1377.					
1378.					
1379.					
1380.					
1381.					
1382.					
1383.					
1384.					
1385.					
1386.					
1387.					
1388.					
1389.					
1390.					

5	1391.					
10	1392.					
15	1393.					
20	1394.					
25	1395.					
30	1396.					
35	1397.					
40	1398.					
45	1399.					
50	1400.					
55	1401.					
60	1402.					
65	1403.					
	1404.					
	1405.					

5	1406.				
10	1407.				
15	1408.				
20	1409.				
25	1410.				
30	1411.				
35	1412.				
40	1413.				
45	1414.				
50	1415.				
55	1416.				
60	1417.				
65	1418.				
	1419.				
	1420.				

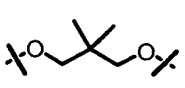
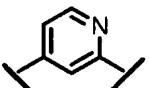
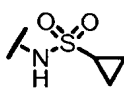
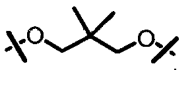
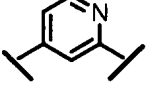
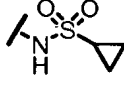
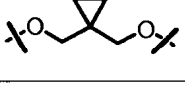
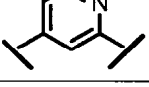
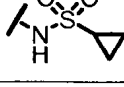
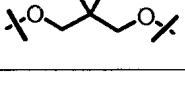
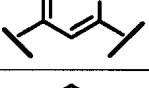
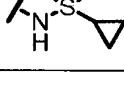
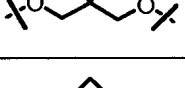
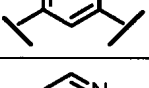
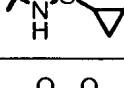
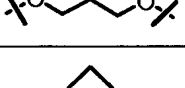
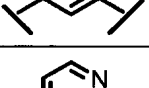
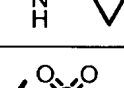
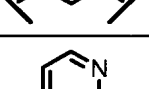
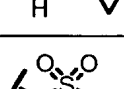
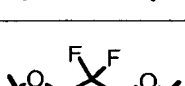
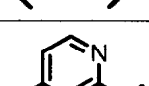
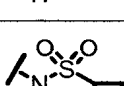
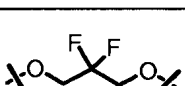
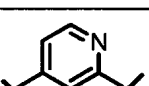
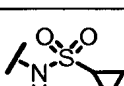
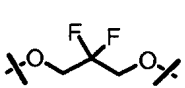
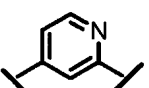
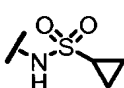
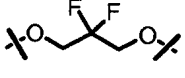
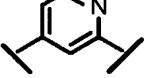
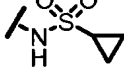
5	1421.					
10	1422.					
15	1423.					
20	1424.					
25	1425.					
30	1426.					
35	1427.					
40	1428.					
45	1429.					
50	1430.					
55	1431.					
60	1432.					
	1433.					
	1434.					
	1435.					

5	1436.					
10	1437.					
15	1438.					
20	1439.					
25	1440.					
30	1441.					
35	1442.					
40	1443.					
45	1444.					
50	1445.					
55	1446.					
60	1447.					
	1448.					
	1449.					
65	1450.					

5	1451.					
10	1452.					
15	1453.					
20	1454.					
25	1455.					
30	1456.					
35	1457.					
40	1458.					
45	1459.					
50	1460.					
55	1461.					
60	1462.					
65	1463.					
	1464.					
	1465.					

5	1466.					
10	1467.					
15	1468.					
20	1469.					
25	1470.					
30	1471.					
35	1472.					
40	1473.					
45	1474.					
50	1475.					
55	1476.					
60	1477.					
65	1478.					
	1479.					
	1480.					

5	1481.					
10	1482.					
15	1483.					
20	1484.					
25	1485.					
30	1486.					
35	1487.					
40	1488.					
45	1489.					
50	1490.					
55	1491.					
60	1492.					
	1493.					
	1494.					
	1495.					

1496.					
1497.					
1498.					
1499.					
1500.					
1501.					
1502.					
1503.					
1504.					
1505.					
1506.					

[0027] Los compuestos representativos de la invención también incluyen, pero sin limitación, los siguientes compuestos (tabla 2) según la fórmula XVI en los que R, L-Ar, n, R' y G se representan para cada ejemplo en la tabla 2.

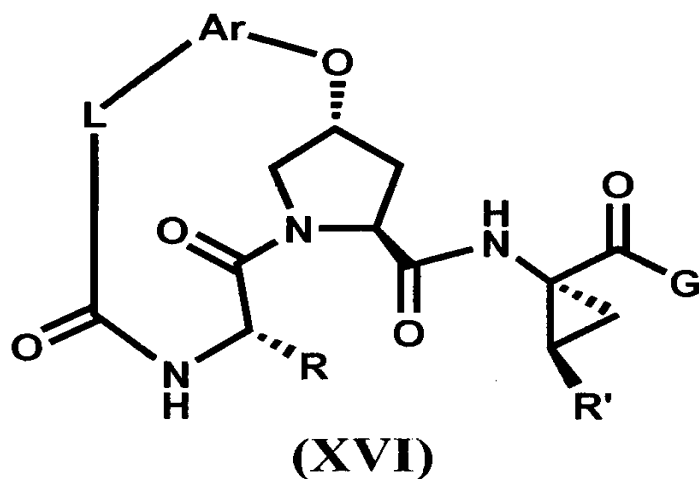
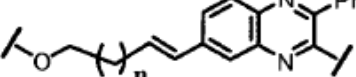
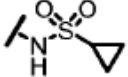
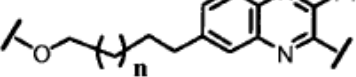
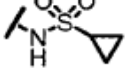
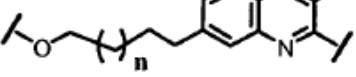
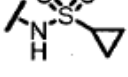
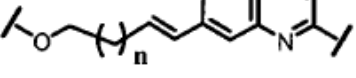
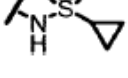
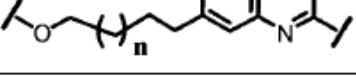
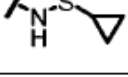
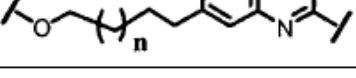
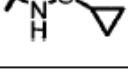
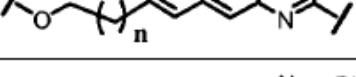
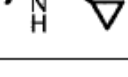
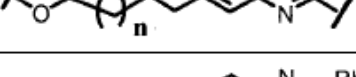
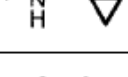
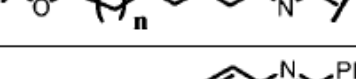
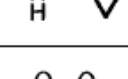
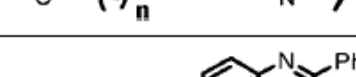
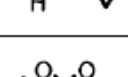
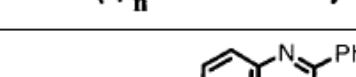
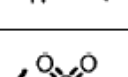
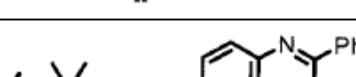
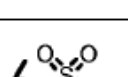
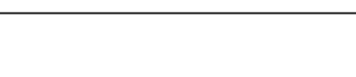
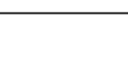
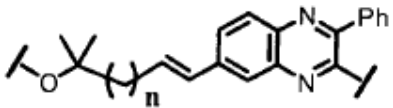
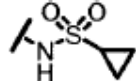
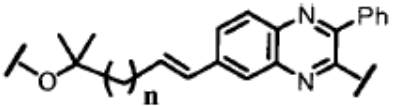
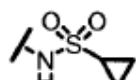
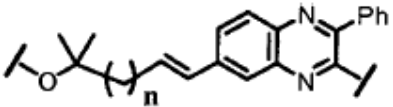
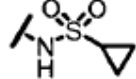
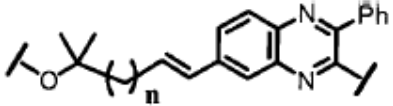
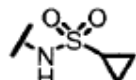
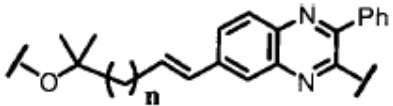
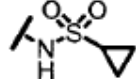
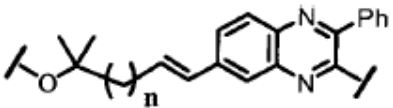
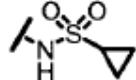
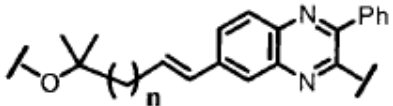
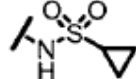
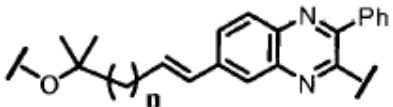
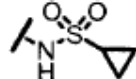
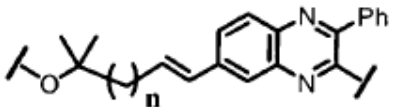
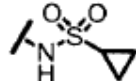
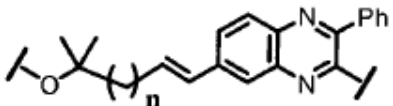
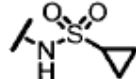
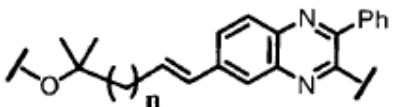
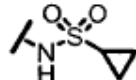
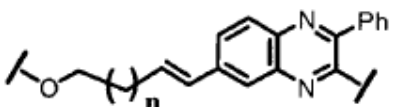
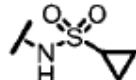
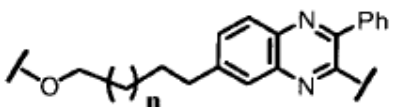
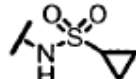
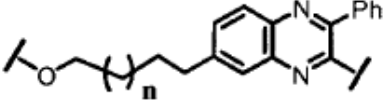
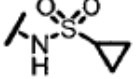
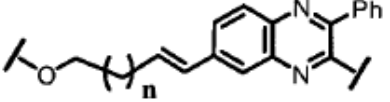
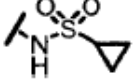
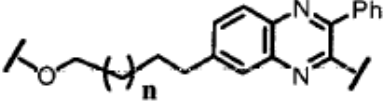
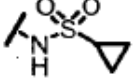
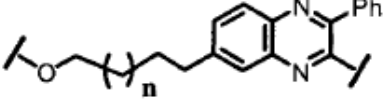
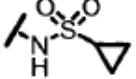
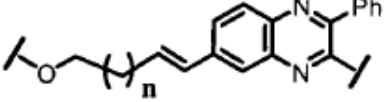
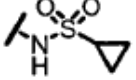
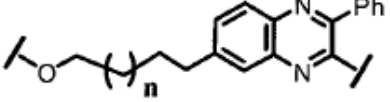
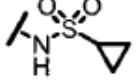
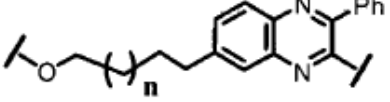
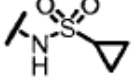
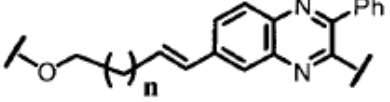
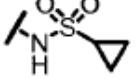
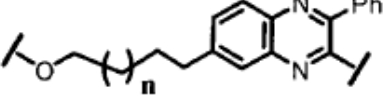
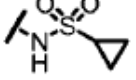
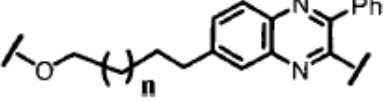
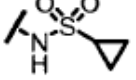
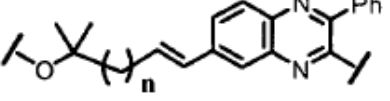
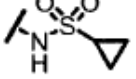
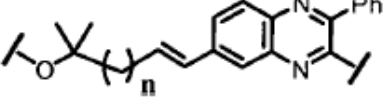
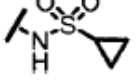
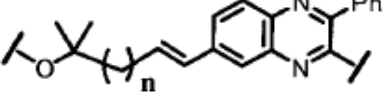
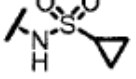
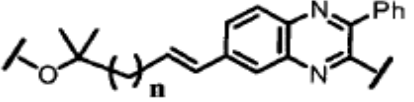
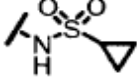
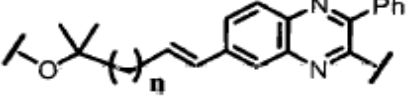
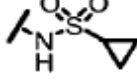
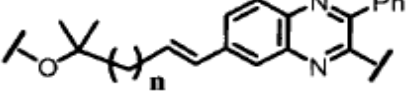
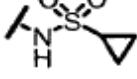
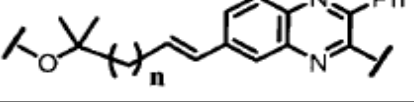
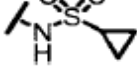
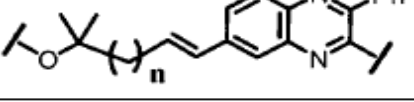
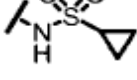
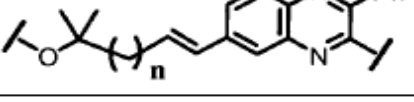
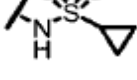
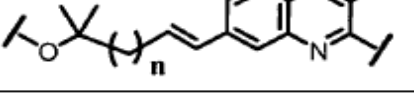
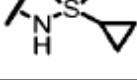
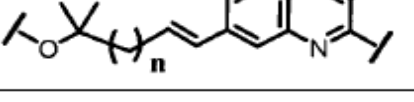
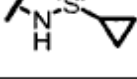
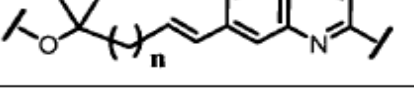
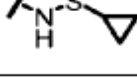


TABLA 2

Ejemplo#	R	L-Ar	n	R'	G
1507.			4		
1508.			4		
1509.			4		
1510.			3		
1511.			3		
1512.			3		
1513.			2		
1514.			2		
1515.			2		
1516.			1		
1517.			1		
1518.			1		
1519.			4		

Ejemplo#	#	R	L-Ar	n	R'	G
5	1520.			4		
10	1521.			4		
15	1522.			3		
20	1523.			3		
25	1524.			3		
30	1525.			2		
35	1526.			2		
40	1527.			2		
45	1528.			1		
50	1529.			1		
55	1530.			1		
60	1531.			4		
65	1532.			4		

Ejemplo#	R	L-Ar	n	R'	G
1533.			4		
1534.			3		
1535.			3		
1536.			3		
1537.			2		
1538.			2		
1539.			2		
1540.			1		
1541.			1		
1542.			1		
1543.			4		
1544.			4		
1545.			4		

Ejemplo#	R	L-Ar	n	R'	G
1546.			3		
1547.			3		
1548.			3		
1549.			2		
1550.			2		
1551.			2		
1552.			1		
1553.			1		
1554.			1		

[0028] Los compuestos representativos de la invención también incluyen, pero sin limitación, los siguientes compuestos (tabla 3) según la fórmula XVII en los que R, L-Ar, n y G se representan para cada ejemplo en la tabla 3.

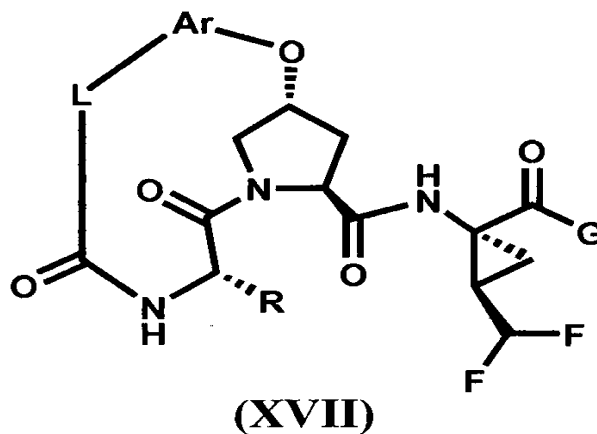
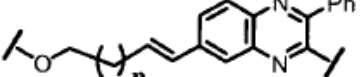
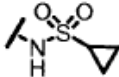
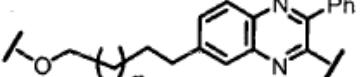
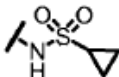
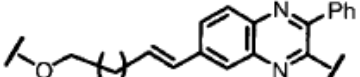
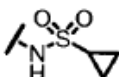
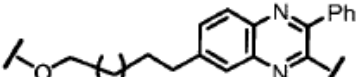
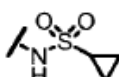
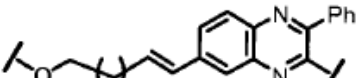
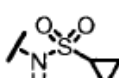
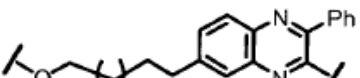
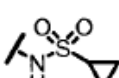
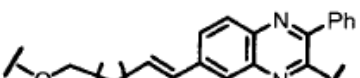
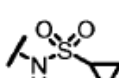
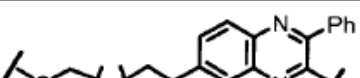
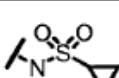
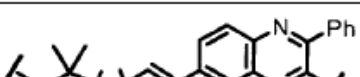
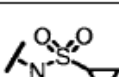
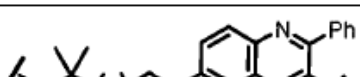
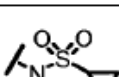
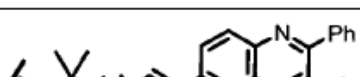
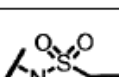
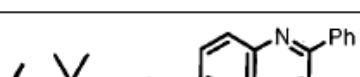
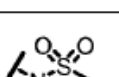
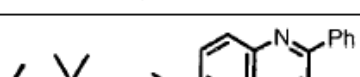
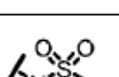
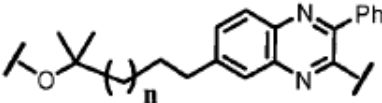
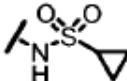
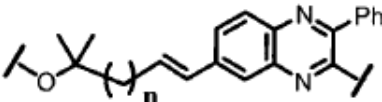
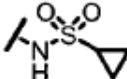
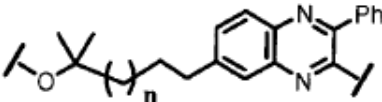
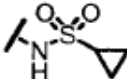
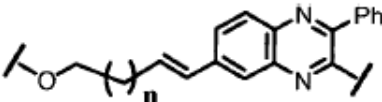
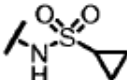
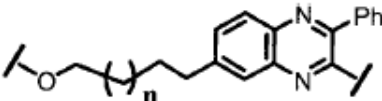
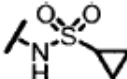
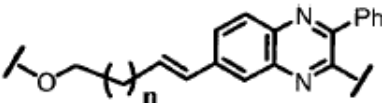
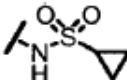
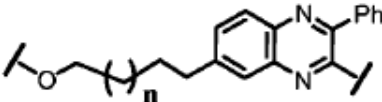
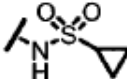
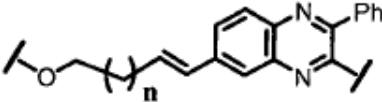
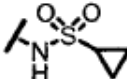
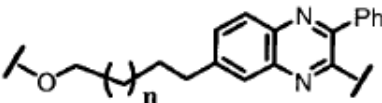
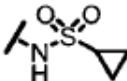
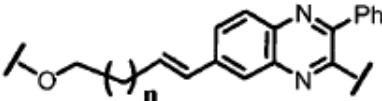
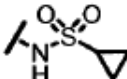
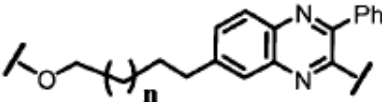
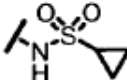
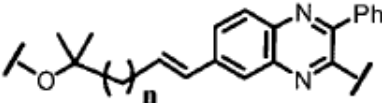
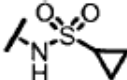
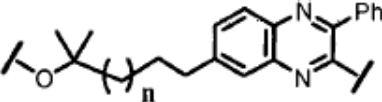
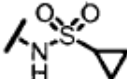
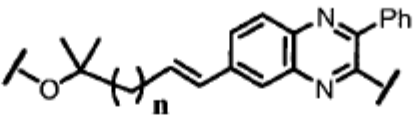
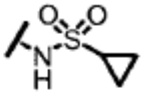
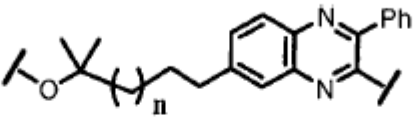
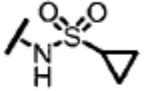
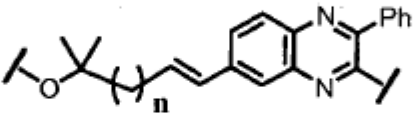
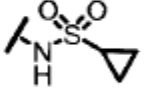
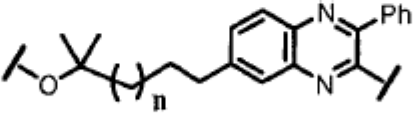
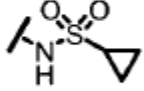
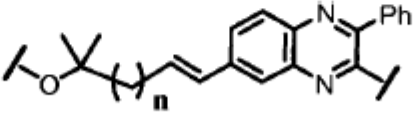
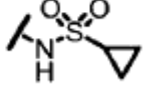
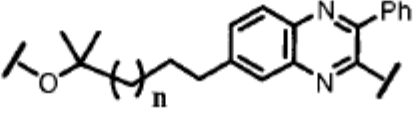
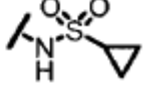


TABLA 3

Ejemplo#	#	R	L-Ar	n	G
1555.				4	
1556.				4	
1557.				3	
1558.				3	
1559.				2	
1560.				2	
1561.				1	
1562.				1	
1563.				4	
1564.				4	
1565.				3	
1566.				3	
1567.				2	

Ejemplo#	R	L-Ar	n	G
1568.			2	
1569.			1	
1570.			1	
1571.			4	
1572.			4	
1573.			3	
1574.			3	
1575.			2	
1576.			2	
1577.			1	
1578.			1	
1579.			4	
1580.			4	

Ejemplo#	R	L-Ar	n	G
1581.			3	
1582.			3	
1583.			2	
1584.			2	
1585.			1	
1586.			1	

[0029] La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0030] Los compuestos de la presente invención se pueden administrar como el único agente farmacéutico activo, o se pueden utilizar en combinación con uno o más agentes para tratar o prevenir infecciones por hepatitis C o los síntomas asociados con la infección por VHC. Otros agentes que se administran en combinación con un compuesto o combinación de compuestos de la invención incluyen terapias para la enfermedad causada por la infección por VHC que suprime la replicación viral del VHC mediante mecanismos directos o indirectos. Estos incluyen agentes, tales como moduladores inmunes del huésped (por ejemplo, interferón-alfa, interferón-alfa pegilado, interferón-beta, interferón-gamma, oligonucleótidos CpG y similares), o compuestos antivirales que inhiben las funciones celulares del huésped, tales como la inosina monofosfato deshidrogenasa (por ejemplo, la ribavirina y similares). También se incluyen las citoquinas que modulan la función inmunológica. También se incluyen vacunas que comprenden antígenos del VHC o combinaciones de adyuvantes de antígenos dirigidos contra HCV. También se incluyen agentes que interactúan con los componentes celulares del huésped para bloquear la síntesis de proteína viral mediante la inhibición de la etapa de traducción iniciada por el sitio de entrada interna del ribosoma (IRES) de la replicación viral del VHC o para bloquear la maduración de la partícula viral y liberar agentes dirigidos hacia la familia de proteínas de membrana viroporina, tales como, por ejemplo, P7 de VHC y similares. Otros agentes que se administran en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen cualquier agente o combinación de agentes que inhiben la replicación del VHC mediante el reconocimiento de proteínas del genoma viral implicadas en la replicación viral. Estos agentes incluyen, pero sin limitación, otros inhibidores de la ARN polimerasa dependiente de ARN del VHC, tales como, por ejemplo, inhibidores de la polimerasa de tipo nucleósido descritos WO0190121 (A2), o la Patente de Estados Unidos N ° 6.348.587 B1 o WO0160315 o WO0132153 o inhibidores no nucleósidos, tales como, por ejemplo, inhibidores de la polimerasa de bencimidazol descritos en EP 1162196A1 o WO0204425 o inhibidores de la proteasa del VHC, tales como, por ejemplo, inhibidores de tipo peptidomiméticos, tales como BILN2061 y similares, o inhibidores de helicasa del VHC.

[0031] Otros agentes que se administran en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen cualquier agente o combinación de agentes que inhiben la replicación de otros virus para los individuos coinfectados. Estos agentes incluyen, pero sin limitación, terapias para la enfermedad causada por la infección por hepatitis B (VHB), tales como, por ejemplo, el adefovir, lamivudina y tenofovir o terapias para la enfermedad causada por el

virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), tales como, por ejemplo, inhibidores de proteasa: ritonavir, lopinavir, indinavir, nelfmavir, saquinavir, amprenavir, atazanavir, tipranavir, TMC-114, fosamprenavir; inhibidores de transcriptasa inversa: zidovudina, lamivudina, didanosina, estavudina, tenofovir, zalcitabina, abacavir, efavirenz, nevirapina, delavirdina, TMC-125; inhibidores de la integrasa: L-870812, S-1360, o inhibidores de entrada: enfuvirtida (T-20), T-1249

[0032] Por consiguiente, un aspecto de la invención está dirigida a un método para tratar o prevenir una infección causada por un virus que contiene ARN que comprende coadministrar a un paciente con necesidad de dicho tratamiento uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en un modulador inmune del huésped y un segundo agente antiviral, o una combinación de los mismos, con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o combinación de compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, tautómero, profármaco, sal de un profármaco, o combinación de los mismos. Ejemplos del modulador inmune del huésped son, pero sin limitación, interferón-alfa, interferón alfa pegilado, interferón-beta, interferón-gamma, una citoquina, una vacuna, y una vacuna que comprende un antígeno y un adyuvante, y dicho segundo agente antiviral inhibe la replicación del VHC ya sea mediante la inhibición de las funciones celulares del huésped asociadas con la replicación viral o mediante el reconocimiento de proteínas del genoma viral.

[0033] Un aspecto adicional de la invención está dirigido a un método de tratamiento o prevención de la infección causada por un virus que contiene ARN que comprende coadministrar a un paciente con necesidad de dicho tratamiento un agente o combinación de agentes que tratan o alivian los síntomas de la infección por VHC, incluyendo la cirrosis y la inflamación del hígado, con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o combinación de compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, tautómero, profármaco, sal de un profármaco, o combinación de los mismos. Aún otro aspecto de la invención proporciona un método de tratamiento o prevención de la infección causada por un virus que contiene ARN que comprende coadministrar a un paciente con necesidad de dicho tratamiento uno o más agentes que tratan a los pacientes para la enfermedad causada por la infección por la hepatitis B (VHB), con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una combinación de compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, tautómero, profármaco, sal de un profármaco, o combinación de los mismos. Un agente que trata a los pacientes de la enfermedad causada por la infección por la hepatitis B (VHB) puede ser, por ejemplo, pero sin limitación, L-desoxitimidina, adefovir, lamivudina o tenfovir, o cualquier combinación de los mismos. Un ejemplo del virus que contiene ARN incluye, pero sin limitación, el virus de la hepatitis C (VHC).

[0034] Otro aspecto de la invención proporciona un método para tratar o prevenir la infección causada por un virus que contiene ARN que comprende co-administrar a un paciente con necesidad de dicho tratamiento uno o más agentes que tratan a los pacientes de la enfermedad causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) , con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una combinación de compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, tautómero, profármaco, sal de un profármaco, o combinación de los mismos. El agente que trata a los pacientes de la enfermedad causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) puede incluir, pero sin limitación, ritonavir, lopinavir, indinavir, nelfmavir, saquinavir, amprenavir, atazanavir, tipranavir, TMC-114, fosamprenavir, zidovudina, lamivudina , didanosina, estavudina, tenofovir, zalcitabina, abacavir, efavirenz, nevirapina, delavirdina, TMC-125, L-870 812, S-1360, enfuvirtida (T-20) o T-1249, o cualquier combinación de los mismos. Un ejemplo del virus que contiene ARN incluye, pero sin limitación, virus de la hepatitis C (VHC). Además, la presente invención proporciona el uso de un compuesto o una combinación de compuestos de la invención, o una forma de sal terapéuticamente aceptable, estereoisómero, o tautómero, profármaco, sal de un profármaco, o combinación de los mismos, y uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en un modulador inmune del huésped y un segundo agente antiviral, o una combinación de los mismos, para preparar un medicamento para el tratamiento de una infección causada por un virus que contiene ARN en un paciente, en particular el virus de la hepatitis C. Ejemplos del modulador inmune del huésped son, pero sin limitación, interferón-alfa, interferón alfa pegilado, interferón-beta, interferón-gamma, una citoquina, una vacuna, y una vacuna que comprende un antígeno y un adyuvante, y dicho segundo agente antiviral inhibe la replicación del VHC ya sea mediante la inhibición de las funciones celulares del huésped asociadas con la replicación viral o mediante el reconocimiento de proteínas del genoma viral.

[0035] Cuando se utilizan en los tratamientos anteriores u otros, la combinación de un compuesto o compuestos de la invención, junto con uno o más agentes tal como se han definido anteriormente en este documento, se pueden emplear en forma pura o, cuando existan tales formas, en forma de sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, sal de un profármaco, o combinación de los mismos. Alternativamente, dicha combinación de agentes terapéuticos se puede administrar como una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o combinación de compuestos de interés, o su forma de sal farmacéuticamente aceptable, profármacos, o sales del profármaco, en combinación con uno o más agentes tal como se han definido anteriormente en el presente documento, y un portador farmacéuticamente aceptable. Tales composiciones farmacéuticas pueden usarse para inhibir la replicación de un virus que contiene ARN, particularmente el virus de la hepatitis C (VHC), poniendo en contacto dicho virus con dicha composición farmacéutica. Además, dichas composiciones son útiles para el tratamiento o la prevención de una infección causada por un virus que contiene ARN, particularmente el virus de la hepatitis C (VHC).

[0036] Por tanto, un aspecto adicional de la invención se refiere a un procedimiento de tratar o prevenir una infección causada por un virus que contiene ARN, particularmente un virus de la hepatitis C (VHC), que comprende administrar a un paciente con necesidad de dicho tratamiento una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una combinación de compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, o tautómero, profármaco, sal de un profármaco, o combinación de los mismos, uno o más agentes tal como se definen aquí anteriormente, y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0037] Cuando se administran como una combinación, los agentes terapéuticos se pueden formular como composiciones separadas que se administran a la vez o en un periodo de tiempo predeterminado, o los agentes terapéuticos se pueden administrar como una forma de dosificación unitaria individual.

[0038] Los agentes antivirales contemplados para utilizar en dicha terapia de combinación incluyen (compuestos o agentes biológicos) que son eficaces para inhibir la formación y/o replicación de un virus en un mamífero, incluyendo, pero sin limitación, agentes que interfieren con los mecanismos del huésped o virales necesarios para la formación y/o replicación de un virus en un mamífero. Dichos agentes se pueden seleccionar entre otro agente contra VHC; un inhibidor de VIH; un inhibidor de VAH; y un inhibidor de BHB.

[0039] Otros agentes contra VHC incluyen aquellos agentes que son eficaces para disminuir o prevenir la progresión de la enfermedad de la hepatitis C o los síntomas relacionados con la misma. Dichos agentes incluyen, pero sin limitación, agentes inmunomoduladores, inhibidores de proteasa NS3 de HHC, otros inhibidores de polimerasa de VHC, inhibidores de otra diana en el ciclo vital de VHC y otros agentes contra VHC, incluyendo, pero sin limitación, ribavirina, amantadina, levovirina y viramidina.

[0040] Los agentes inmunomoduladores incluyen aquellos agentes (compuestos o agentes biológicos) que son eficaces para mejorar o potenciar la respuesta del sistema inmune en un mamífero. Los agentes inmunomoduladores incluyen, pero sin limitación, inhibidores de la inosin monofosfato deshidrogenasa, tales como VX-497 (merimepodib, Vertex Pharmaceuticals), interferones de clase I, interferones de clase II, interferones de consenso, interferones asialo-interferones pegilados e interferones conjugados, incluyendo pero sin limitación, los interferones conjugados con otras proteínas, incluyendo, pero sin limitación, albúmina humana. Los interferones de clase I son un grupo de interferones que se unen todos al receptor de tipo I, incluyendo interferones de clase I producidos de forma natural y sintética, mientras que los interferones de clase II se unen todos al receptor de tipo II. Los ejemplos de interferones de clase I incluyen, pero sin limitación, [alfa]-, [beta]-, [delta]-, [Omega]-, y [tau]-interferones, mientras que los ejemplos de interferones de clase II incluyen, pero sin limitación, [gamma]-interferones.

[0041] Los inhibidores de la proteasa NS3 de VHC incluyen agentes (compuestos o agentes biológicos) que son eficaces para inhibir la función de la proteasa NS3 de VHC en un mamífero. Los inhibidores de la proteasa NS3 de VHC incluyen, pero sin limitación, los compuestos descritos en WO 99/07733, WO 99/07734, WO 00/09558, WO 00/09543, WO 00/59929, WO 03/064416, WO 03/064455, WO 03/064456, WO 2004/030670, WO 2004/037855, WO 2004/039833, WO 2004/101602, WO 2004/101605, WO 2004/103996, WO 2005/028501, WO 2005/070955, WO 2006/000085, WO 2006/007700 y WO 2006/007708 (todas de Boehringer Ingelheim), WO 02/060926, WO 03/053349, WO03/099274, WO 03/099316, WO 2004/032827, WO 2004/043339, WO 2004/094452, WO 2005/046712, WO 2005/051410, WO 2005/054430 (todas de BMS), WO 2004/072243, WO 2004/093798, WO 2004/113365, WO 2005/010029 (todas de Enanta), WO 2005/037214 (Intermune) y WO 2005/051980 (Schering), y los candidatos identificados como VX-950, ITMN-191 y SCH 503034.

[0042] Los inhibidores de la polimerasa de VHC incluyen agentes (compuestos o agentes biológicos) que son eficaces para inhibir la función de una polimerasa de VHC. Dichos inhibidores incluyen, pero sin limitación, inhibidores nucleósidos o no nucleósidos de la polimerasa NS5B de VHC. Ejemplos de inhibidores de polimerasa de VHC incluyen, pero sin limitación, los compuestos descritos en: WO 02/04425, WO 03/007945, WO 03/010140, WO 03/010141, WO 2004/064925, WO 2004/065367, WO2005/080388 y WO 2006/007693 (todas de Boehringer Ingelheim), WO 2005/049622 (Japan Tobacco), WO 2005/014543 (Japan Tobacco), WO 2005/012288 (Genelabs), WO 2004/087714 (IRBM), WO 03/101993 (Neogenesis), WO 03/026587 (BMS), WO 03/000254 (Japan Tobacco), y WO 01/47883 (Japan Tobacco), y los candidatos clínicos XTL-2125, VHC 796, R-1626 y NM 283.

[0043] Los inhibidores de otra diana en el ciclo vital del VHC incluyen agentes (compuestos o agentes biológicos) que son eficaces para inhibir la formación y/o replicación del VHC que no sea mediante la inhibición de la función de la proteasa NS3 del VHC. Dichos agentes pueden interferir con mecanismos del huésped o virales del VHC necesarios para la formación y/o replicación del VHC. Los inhibidores de otra diana en el ciclo vital del VHC incluyen, pero sin limitación, inhibidores de la entrada, agentes que inhiben una diana seleccionada entre una helicasa, una proteasa NS2/3 y un sitio de entrada interna del ribosoma (IRES) y agentes que interfieren con la función de otras dianas virales, incluyendo, pero sin limitación, una proteína NS5A y una proteína NS4B.

[0044] Puede ocurrir que un paciente puede estar coinfectados con el virus de la hepatitis C y uno o más de otros virus, incluyendo, pero sin limitación, el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus de hepatitis A (VHA) y el virus de la hepatitis B (VHB). Por lo tanto, también se contempla la terapia de combinación para tratar dichas

coinfecciones mediante la coadministración de un compuesto según la presente invención con por lo menos uno de un inhibidor de VIH, un inhibidor del VHA y un inhibidor del VHB.

[0045] Según todavía otra realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender además un inhibidor o inhibidores de otras dianas en el ciclo vital del VHC, incluyendo, pero sin limitación, helicasa, polimerasa, metaloproteasa, y el sitio interno de entrada al ribosoma (IRES).

[0046] Según otra realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender además otro agente antiviral, antibacteriano, antifúngico o contra el cáncer, o un modulador inmune, u otro agente terapéutico.

[0047] Según todavía otra realización, la presente invención incluye métodos de tratamiento de infección viral, tal como, pero sin limitación, infecciones de hepatitis C en un sujeto con necesidad de dicho tratamiento mediante la administración a dicho sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o profármaco de los mismos.

[0048] Según una realización adicional, la presente invención incluye métodos de tratamiento de infecciones de hepatitis C en un sujeto con necesidad de dicho tratamiento mediante la administración a dicho sujeto de una cantidad viralmente eficaz contra VHC o una cantidad inhibidora de una composición farmacéutica de la presente invención.

[0049] Una realización adicional de la presente invención incluye métodos de tratamiento de muestras biológicas contactando las muestras biológicas con los compuestos de la presente invención.

[0050] Sin embargo, un aspecto adicional de la presente invención es un proceso de fabricación de cualquiera de los compuestos indicados en el presente documento utilizando cualquiera de los medios sintéticos indicados en el presente documento.

[0051] Se espera que el inhibidor de monooxigenasa de citocromo P450 usado en la presente invención inhiba el metabolismo de los compuestos de la invención. Por lo tanto, el inhibidor de monooxigenasa de citocromo P450 estaría en una cantidad eficaz para inhibir el metabolismo del inhibidor de la proteasa. Por consiguiente, el inhibidor de CYP se administra en una cantidad tal que se incrementa la biodisponibilidad del inhibidor de la proteasa en comparación con la biodisponibilidad en ausencia del inhibidor de CYP.

[0052] En una realización, la presente invención proporciona procedimientos para mejorar la farmacocinética de los compuestos de la invención. Las ventajas de la mejora de la farmacocinética de los fármacos se conocen en la técnica (US 2004/0091527; US 2004/0152625; US 2004/0091527). Por consiguiente, una realización de la presente invención proporciona un procedimiento para administrar un inhibidor de CYP3A4 y un compuesto de la invención. Otra realización de la presente invención proporciona un procedimiento para administrar un compuesto de la invención y un inhibidor de la isoenzima 3A4 ("CYP3A4"), isoenzima 2C19 ("CYP2C19"), isoenzima 2D6 ("CYP2D6"), isoenzima 1A2 ("CYP1A2"), isoenzima 2C9 ("CYP2C9"), o isoenzimas 2E1 ("CYP2E1"). En una realización preferida, el inhibidor de CYP inhibe preferiblemente CYP3A4. Se puede utilizar cualquier inhibidor de CYP que mejora la farmacocinética de la proteasa NS3/4A pertinente en un procedimiento de la presente invención. Estos inhibidores de CYP incluyen, pero sin limitación, ritonavir (WO 94/14436), ketoconazol, troleandomicina, 4-metil pirazol, ciclosporina, clometiazol, cimetidina, itraconazol, fluconazol, miconazol, fluvoxamina, fluoxetina, nefazodona, sertralina, indinavir, nelfmavir, amprenavir, fosamprenavir, saquinavir, lopinavir, delavirdina, eritromicina, VX-944 y VX-497. Los inhibidores preferidos de CYP incluyen ritonavir, ketoconazol, troleandomicina, 4-metil pirazol, ciclosporina y clometiazol.

[0053] Se entenderá que la administración de la combinación de la invención por medio de un solo envase para el paciente, o envases del paciente de cada formulación, que contienen un prospecto que informan al paciente para el uso correcto de la invención es una característica adicional deseable de la presente invención.

[0054] Un aspecto adicional de la invención es un envase que comprende por lo menos un compuesto de la invención y un inhibidor de CYP de la invención y un prospecto de información que contiene instrucciones sobre el uso de la combinación de la invención. En una realización alternativa de la presente invención, el envase farmacéutico comprende además uno o más de agentes adicionales tal como se describen en el presente documento. El agente o agentes adicionales se pueden disponer en el mismo envase o en envases separados.

[0055] Otro aspecto de esta invención es un kit envasado para un paciente para usar en el tratamiento de la infección por el VHC o en la prevención de la infección por VHC, que comprende: una única o una pluralidad de formulaciones farmacéuticas de cada componente farmacéutico; un recipiente que alberga la formulación o formulaciones farmacéuticas durante el almacenamiento y antes de la administración; y las instrucciones para llevar a cabo la administración del fármaco de una manera eficaz para tratar o prevenir la infección por VHC.

[0056] Por consiguiente, la presente invención proporciona kits para la administración simultánea o secuencial de un

inhibidor de proteasa NS3/4A de la invención y un inhibidor de CYP (y opcionalmente un agente adicional) o derivados de los mismos y se preparan de una manera convencional. Habitualmente, un kit de este tipo comprenderá, por ejemplo, una composición de cada inhibidor y opcionalmente el agente o agentes adicionales en un portador farmacéuticamente aceptable (y en uno o en una pluralidad de formulaciones farmacéuticas) e instrucciones escritas para la administración simultánea o secuencial.

[0057] En otra realización, se proporciona un kit envasado que contiene una o más formas de dosificación para la propia administración; un medio recipiente, preferentemente sellados, para albergar las formas de dosificación durante el almacenamiento y antes de su uso; e instrucciones para que un paciente lleve a cabo la administración del fármaco. Las instrucciones serán habitualmente instrucciones escritas en un prospecto, una etiqueta, y/o en otros componentes del kit, y la forma o formas de dosificación son tal como se describen en el presente documento. Cada forma de dosificación puede incluirse de forma individual, como en una papel metálico-laminado plástico con cada forma de dosificación aislada de las otras en las celdas o burbujas individuales, o las formas de dosificación pueden incluirse en un único recipiente, tal como en una botella de plástico. Los presentes kits también incluirán habitualmente medios para el envasado de los componentes individuales del kit, es decir, las formas de dosificación, los medios del recipiente, y los folletos informativos para su uso. Dichos medios de envasado pueden adoptar la forma de una caja de cartón o papel, una bolsa de plástico o papel de aluminio, etc.

DEFINICIONES

[0058] A continuación se indican definiciones de varios términos utilizados para describir la presente invención. Estas definiciones se aplican a los términos tal como se utilizan en toda la memoria y en las reivindicaciones, a menos que limite de otro modo en casos específicos, ya sea individualmente o como parte de un grupo más grande.

[0059] El término "infección viral" se refiere a la introducción de un virus en células o tejidos, por ejemplo, virus de la hepatitis C (VHC). En general, la introducción de un virus también se asocia con la replicación. La infección viral puede determinarse mediante la medición del título del anticuerpo del virus en muestras de un fluido biológico, tal como sangre, utilizando, por ejemplo, un inmunoensayo enzimático. Otros métodos de diagnóstico adecuados incluyen técnicas de base moleculares, tales como RT-PCR, ensayo directo de captura de híbridos, amplificación basada en la secuencia de ácidos nucleicos, y similares. Un virus puede infectar a un órgano, por ejemplo, el hígado, y causar una enfermedad, por ejemplo, la hepatitis, cirrosis, enfermedad hepática crónica y carcinoma hepatocelular.

[0060] El término "agente contra el cáncer" se refiere a un compuesto o fármaco capaz de prevenir o inhibir el avance del cáncer. Ejemplos de tales agentes incluyen cisplatino, actinomicina D, doxorubicina, vincristina, vinblastina, etopósido, amsacrina, mitoxantrona, tenipósido, taxol, colquicina, ciclosporina A, fenotiazinas o tioxaneros.

[0061] El término "agente antifúngico" se utiliza para describir un compuesto que se puede utilizar para tratar una infección por hongos que no sea 3-AP, 3-AMP o profármacos de 3-AP y 3-AMP según la presente invención. Los agentes antifúngicos según la presente invención incluyen, por ejemplo, terbinafina, fluconazol, itraconazol, posaconazol, clotrimazol, griseofulvina, nistatina, tolinaftato, caspofungina, anfotericina B, anfotericina B liposomal, y complejo lipídico de anfotericina B.

[0062] El término "agente antibacteriano" se refiere tanto a los antibióticos de origen natural producidos por microorganismos para suprimir el crecimiento de otros microorganismos, como a agentes sintetizados o modificados en el laboratorio que tienen actividad bactericida o bacteriostática, por ejemplo, agentes antibacterianos de β -lactama, glicopéptidos, macrólidos, quinolonas, tetraciclinas y aminoglucósidos. En general, si un agente antibacteriano es bacteriostático, significa que el agente detiene esencialmente el crecimiento celular bacteriano (pero no mata las bacterias); si el agente es bactericida, significa que el agente destruye las células bacterianas (y puede detener el crecimiento antes de matar a las bacterias).

[0063] El término "modulador inmune" se refiere a cualquier sustancia destinada a alterar el funcionamiento del sistema inmune humoral o celular de un sujeto. Tales moduladores inmunes incluyen los inhibidores de la inflamación mediada por mastocitos, interferones, interleucinas, prostaglandinas, esteroides, corticosteroides, factores estimulantes de colonias, factores quimiotácticos, etc.

[0064] El término "alquilo C₁-C₆," o "alquilo C₁-C₈," tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a radicales de hidrocarburo saturados de cadena lineal o ramificada que contienen entre uno y seis, o uno y ocho átomos de carbono, respectivamente. Ejemplos de radicales alquilo C₁-C₆ incluyen, pero sin limitación, radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, neopentilo, n-hexilo; y ejemplos de radicales alquilo C₁-C₈ incluyen, pero sin limitación, radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, neopentilo, n-hexilo, heptilo, octilo.

[0065] El término "alquenilo C₂-C₆," o "alquenilo C₂-C₈," tal como se utiliza en el presente documento, indican un grupo derivado de un grupo hidrocarburo, en el que el grupo hidrocarburo tiene por lo menos un doble enlace

carbono-carbono y contiene de dos a seis o de dos a ocho átomos de carbono, respectivamente. Grupos alquenoilo incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, 1-metil-2-buten-1-ilo, heptenilo, octenilo y similares.

5 **[0066]** El término "alquinoilo C₂-C₆," o "alquinoilo C₂-C₈," tal como se utiliza en el presente documento, indican un grupo derivado de un grupo hidrocarburo, en el que el grupo hidrocarburo tiene por lo menos un triple enlace carbono-carbono y contiene de dos a seis o de dos a ocho átomos de carbono, respectivamente. Grupos alquinoilo incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, heptinilo, octinilo y similares.

10 **[0067]** El término "cicloalquilo C₁-C₈," o "cicloalquilo C₁-C₁₂," tal como se utiliza en el presente documento, indica un grupo derivado de un anillo carbocíclico saturado monocíclico o policíclico, en el que el compuesto de anillo carbocíclico saturado tiene de 3 a 8, o de 3 a 12, átomos de anillo, respectivamente. Los ejemplos de cicloalquilo C₁-C₈ incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentilo y ciclooctilo; y ejemplos de cicloalquilo C₃-C₁₂ incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo [2.2.1] heptilo, y biciclo [2.2.2] octilo.

15 **[0068]** El término "cicloalquenoilo C₃-C₈," o "cicloalquenoilo C₃-C₁₂" tal como se utiliza en el presente documento, indica un grupo derivado de un anillo carbocíclico monocíclico o policíclico que tiene por lo menos un doble enlace carbono-carbono, en el que el compuesto de anillo carbocíclico tiene de 3 a 8, o de 3 a 12 átomos en el anillo, respectivamente. Ejemplos de cicloalquenoilo C₃-C₈ incluyen, pero sin limitación, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, y similares; y los ejemplos de cicloalquenoilo C₃-C₁₂ incluyen, pero sin limitación, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, y similares.

20 **[0069]** El término "arilo," tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un sistema anular carbocíclico monocíclico o bicíclico que tiene uno o dos anillos aromáticos incluyendo, pero sin limitación, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, idenilo y similares.

25 **[0070]** El término "arilalquilo," tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un residuo alquilo C₁-C₃ o alquilo C₁-C₆ unido a un anillo arilo. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, bencilo, fenetilo y similares.

30 **[0071]** El término "heteroarilo," tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un radical o anillo aromático monocíclico, bicíclico, o tricíclico que tiene de cinco a diez átomos de anillo, de los cuales por lo menos un átomo de anillo se selecciona entre S, O y N; en el que cualquier N o S contenido en el anillo puede estar opcionalmente oxidado. Heteroarilo incluye, pero sin limitación, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, furanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzooxazolilo, quinoxalinilo, y similares.

35 **[0072]** El término "heteroarilalquilo," tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un residuo alquilo C₁-C₃ o alquilo C₁-C₆ unido a un anillo heteroarilo. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, piridinilmetilo, pirimidinilmetilo y similares.

40 **[0073]** El término "sustituido" tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a la sustitución independiente de uno, dos, o tres o más de los átomos de hidrógeno en el mismo por sustituyentes que incluyen, pero sin limitación, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, hidroxilo protegido, -NO₂, -CN, -NH₂, N₃, amino protegido, alcoxi, tioalcoxi, oxo, -halo-alquilo C₁-C₁₂, -halo-alquenoilo C₂-C₁₂, -halo-alquinoilo C₂-C₁₂, -halo-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NH-alquilo C₁-C₁₂, -NH-alquenoilo C₂-C₁₂, -NH-alquinoilo C₂-C₁₂, -NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NH-arilo, -NH-heteroarilo, -NH-heterocicloalquilo, -dialquilamino, -diarilamino, -diheteroariloamino, -O-alquilo C₁-C₁₂, -O-alquenoilo C₂-C₁₂, -O-alquinoilo C₂-C₁₂, -O-cicloalquilo C₃-C₁₂, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterocicloalquilo, -C(O)-alquilo C₁-C₁₂, -C(O)-alquenoilo C₂-C₁₂, -C(O)-alquinoilo C₂-C₁₂, -C(O)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -C(O)-arilo, -C(O)-heteroarilo, -C(O)-heterocicloalquilo, -CONH₂, -CONH-alquilo C₁-C₁₂, -CONH-alquenoilo C₂-C₁₂, -CONH-alquinoilo C₂-C₁₂, -CONH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -CONH-arilo, -CONH-heteroarilo, -CONH-heterocicloalquilo, -OCO₂-alquilo C₁-C₁₂, -OCO₂-alquenoilo C₂-C₁₂, -OCO₂-alquinoilo C₂-C₁₂, -OCO₂-cicloalquilo C₃-C₁₂, -OCO₂-arilo, -OCO₂-heteroarilo, -OCO₂-heterocicloalquilo, -OCONH₂, -OCONH-alquilo C₁-C₁₂, -OCONH-alquenoilo C₂-C₁₂, -OCONH-alquinoilo C₂-C₁₂, -OCONH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -OCONH-arilo, -OCONH-heteroarilo, -OCONH-heterocicloalquilo, -NHC(O)-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(O)-alquenoilo C₂-C₁₂, -NHC(O)-alquinoilo C₂-C₁₂, -NHC(O)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(O)-arilo, -NHC(O)-heteroarilo, -NHC(O)-heterocicloalquilo, -NHCO₂-alquilo C₁-C₁₂, -NHCO₂-alquenoilo C₂-C₁₂, -NHCO₂-alquinoilo C₂-C₁₂, -NHCO₂-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHCO₂-arilo, -NHCO₂-heteroarilo, -NHCO₂-heterocicloalquilo, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(O)NH-alquenoilo C₂-C₁₂, -NHC(O)NH-alquinoilo C₂-C₁₂, -NHC(O)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(O)NH-arilo, -NHC(O)NH-heteroarilo, -NHC(O)NH-heterocicloalquilo, -NHC(S)NH₂, -NHC(S)NH-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(S)NH-alquenoilo C₂-C₁₂, -NHC(S)NH-alquinoilo C₂-C₁₂, -NHC(S)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(S)NH-arilo, -NHC(S)NH-heteroarilo, -NHC(S)NH-heterocicloalquilo, -NHC(NH)NH₂, -NHC(NH)NH-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(NH)NH-alquenoilo C₂-C₁₂, -NHC(NH)NH-alquinoilo C₂-C₁₂, -NHC(NH)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(NH)NH-arilo, -NHC(NH)NH-heteroarilo, -NHC(NH)NH-heterocicloalquilo, -NHC(NH)-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(NH)-alquenoilo C₂-C₁₂, -NHC(NH)-alquinoilo C₂-C₁₂, -NHC(NH)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(NH)-arilo, -NHC(NH)-heteroarilo, -NHC(NH)-heterocicloalquilo, -C(NH)NH-alquilo C₁-C₁₂, -C(NH)NH-alquenoilo C₂-C₁₂, -C(NH)NH-alquinoilo C₂-C₁₂, -C(NH)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -C(NH)NH-arilo, -C(NH)NH-

heteroarilo, -C(NH)NH-heterocicloalquilo, -S(O)-alquilo C₁-C₁₂-alquilo, -S(O)-alquenilo C₂-C₁₂, -S(O)-alquinilo C₂-C₁₂, -S(O)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -S(O)-arilo, -S(O)-heteroarilo, -S(O)-heterocicloalquilo, -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo C₁-C₁₂, -SO₂NH-alquenilo C₂-C₁₂, -SO₂NH-alquinilo C₂-C₁₂, -SO₂NH-cicloalquilo C₁-C₁₂, -SO₂NH-arilo, -SO₂NH-heteroarilo, -SO₂NH-heterocicloalquilo, -NHSO₂-alquilo C₁-C₁₂, -NHSO₂-alquenilo C₂-C₁₂, -NHSO₂-C₂-C₁₂-alquinilo, -NHSO₂-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHSO₂-arilo, -NHSO₂-heteroarilo, -NHSO₂-heterocicloalquilo, -CH₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃, -arilo, -arilalquilo, -heteroarilo, -heteroarilalquilo, -heterocicloalquilo, -cicloalquilo C₃-C₁₂, polialcoxialquilo, polialcoxi, -metoximetoxi, -metoxietoxi, -SH, -S-alquilo C₁-C₁₂, -S-alquenilo C₂-C₁₂, -S-alquinilo C₂-C₁₂, -S-cicloalquilo C₃-C₁₂, -S-arilo, -S-heteroarilo, -S-heterocicloalquilo, metiltiometilo, o -L'-R', en el que L' es alquilenilo C₁-C₆, alquenilenilo C₂-C₆ o alquinilenilo C₂-C₆, y R' es arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo C₃-C₁₂ o cicloalquenilo C₃-C₁₂. Se entiende que los arilos, heteroarilos, alquilos, y similares pueden estar adicionalmente sustituidos. En algunos casos, cada sustituyente en un grupo sustituido está adicionalmente opcionalmente sustituido por uno o más grupos, estando cada grupo seleccionado independientemente entre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -NO₂, -CN, o -NH₂. Cuando existen por lo menos dos sustituciones de los átomos de hidrógeno con sustituyentes, los dos sustituyentes se pueden tomar conjuntamente para formar un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo heterociclo.

[0074] Según la presente invención, cualquiera de los arilos, arilos sustituidos, heteroarilos y heteroarilos sustituidos descritos en el presente documento, puede ser cualquier grupo aromático. Los grupos aromáticos pueden ser sustituidos o no sustituidos.

[0075] Se entiende que cualquier grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloalquenilo descrito en el presente documento también puede ser un grupo alifático, un grupo alicíclico, o un grupo heterocíclico. Un "grupo alifático" es un grupo no aromático que puede contener cualquier combinación de átomos de carbono, átomos de hidrógeno, átomos de halógeno, oxígeno, nitrógeno u otros átomos, y opcionalmente contienen una o más unidades de insaturación, por ejemplo, dobles y/o triples enlaces. Un grupo alifático puede de cadena lineal, ramificado o cíclico y preferiblemente contiene entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 átomos de carbono, más habitualmente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 12 átomos de carbono. Además de grupos de hidrocarburos alifáticos, los grupos alifáticos incluyen, por ejemplo, polialcoxialquilos, tales como polialquilenglicoles, poliaminas, y polimininas, por ejemplo. Dichos grupos alifáticos pueden estar adicionalmente sustituidos. Se entiende que los grupos alifáticos se pueden utilizar en lugar de los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilenilo, alquenilenilo, y alquinilenilo descritos en el presente documento.

[0076] El término "alicíclico," tal como se utiliza en el presente documento, indica un grupo derivado de un compuesto de anillo carbocíclico saturado monocíclico o policíclico. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo [2.2.1]heptilo, y biciclo [2.2.2] octilol. Dichos grupos alicíclicos pueden estar adicionalmente sustituidos.

[0077] El término "heterocicloalquilo" y "heterociclo" se puede utilizar indistintamente y referirse a un anillo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros no aromático o un sistema fusionado a un grupo bicíclico o tricíclico, en el que (i) cada anillo contiene entre uno y tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, (ii) cada anillo de 5 miembros tiene de 0 a 1 dobles enlaces y cada anillo de 6 miembros tiene de 0 a 2 dobles enlaces, (iii) los heteroátomos de nitrógeno y azufre se pueden fusionar a un anillo de benceno, y (vi) los átomos de anillo restantes son átomos de carbono que pueden estar opcionalmente oxo-sustituidos. Los grupos de heterocicloalquilo representativos incluyen, pero sin limitación, [1,3]dioxolano, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinoxalinilo, piridazinonilo, y tetrahidrofurilo. Dichos grupos heterocíclicos pueden estar adicionalmente sustituidos para producir heterociclos sustituidos.

[0078] Será evidente que en varias realizaciones de la invención, el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, y heterocicloalquilo sustituido o no sustituido pretenden ser monovalentes o divalentes. De este modo, los grupos alquilenilo, alquenilenilo, y alquinilenilo, cicloalquileno, cicloalquenilenilo, cicloalquinilenilo, arilalquileno, heteroarilalquileno y heterocicloalquileno se incluirán en las definiciones anteriores, y son aplicables para proporcionar las fórmulas en el presente documento con la valencia adecuada.

[0079] El término "grupo activador de hidroxilo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo químico lábil que es conocido en la técnica por activar un grupo hidroxilo, de manera que se separará durante procedimientos sintéticos, tales como en reacciones de sustitución o eliminación. Los ejemplos de grupo activador de hidroxilo incluyen, pero sin limitación, mesilato, tosilato, triflato, p-nitrobenzoato, fosfonato y similares.

[0080] El término "hidroxilo activado", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo hidroxilo activado con un grupo activador de hidroxilo, tal como se ha definido anteriormente, incluyendo grupos mesilato, tosilato, triflato, p-nitrobenzoato, fosfonato, por ejemplo.

[0081] El término "hidroxilo protegido," tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo hidroxilo protegido con un grupo protector de hidroxilo, tal como se ha definido anteriormente, incluyendo grupos benzoílo, acetilo, trimetilsililo, trietilsililo, metoximetilo.

[0082] Los términos "halo" y "halógeno," tal como se utiliza en el presente documento, se refieren a un átomo seleccionado entre fluoro, cloro, bromo y yodo.

[0083] Los compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros asimétricos y por lo tanto dan lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que se pueden definir, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-, o como (D)- o (L)- para los aminoácidos. La presente invención se entiende que incluye todos estos isómeros posibles, así como sus formas racémicas y formas ópticamente puras. Los isómeros ópticos pueden prepararse a partir de sus respectivos precursores ópticamente activos mediante los procedimientos descritos anteriormente, o separando las mezclas racémicas. La separación se puede llevar a cabo en presencia de un agente de separación, mediante cromatografía o mediante cristalización repetida o mediante alguna combinación de estas técnicas, que son conocidos para los expertos en la técnica. Más detalles respecto a las separaciones pueden encontrarse en Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates, and Resolutions* (John Wiley & Sons, 1981). Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyen tanto isómeros geométricos E y Z. Del mismo modo, también se pretenden incluir todas las formas tautoméricas. La configuración de cualquier doble enlace carbono-carbono que aparezca en el presente documento se selecciona por sólo conveniencia y no tiene la intención de designar una configuración particular a menos que el texto así lo indique; por lo tanto un doble enlace carbono-carbono representado arbitrariamente en el presente documento como trans puede ser cis, trans, o una mezcla de los dos en cualquier proporción.

[0084] El término "sujeto", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un mamífero. Por tanto, un sujeto se refiere a, por ejemplo, perros, gatos, caballos, vacas, cerdos, cobayas, y similares. Preferiblemente, el sujeto es un humano. Cuando el sujeto es un humano, el sujeto puede referirse en el presente documento como un paciente.

[0085] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales de los compuestos formados mediante el proceso de la presente invención que son, dentro del alcance del juicio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin una toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares excesivas, y son acordes con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica.

[0086] El término "grupo protector de hidroxilo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo químico lábil que se conoce en la técnica para proteger un grupo hidroxilo frente a reacciones no deseadas durante los procedimientos sintéticos. Después de dicho procedimiento o procedimientos sintéticos el grupo protector de hidroxilo tal como se describe en el presente documento se puede eliminar selectivamente. Los grupos protectores de hidroxilo tal como se conoce en la técnica se describen en general en TH Greene y PGM Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^a edición, John Wiley & Sons, Nueva York (1999). Los ejemplos de grupos protectores de hidroxilo incluyen benciloxicarbonilo, 4-nitrobenciloxicarbonilo, 4-bromobenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, metoxycarbonilo, terc-butoxicarbonilo, isopropoxycarbonilo, difenilmetoxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, 2-(trimetilsilil)etoxycarbonilo, 2-furfuriloxicarbonilo, aliloxicarbonilo, acetilo, formilo, cloroacetilo, trifluoroacetilo, metoxiacetilo, fenoxiacetilo, benzoilo, metilo, t-butilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsilil etilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 3-metil-3-butenilo, alilo, bencilo, para-metoxibencildifenilmetilo, trifenilmetilo (trilito), tetrahidrofurilo, metoximetilo, metiltiometilo, benciloximetilo, 2,2,2-tricloroetoximetilo, 2-(trimetilsilil) etoximetilo, metanosulfonilo, para-toluenosulfonilo, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, y similares. Los grupos protectores de hidroxilo preferidos para la presente invención son acetilo (Ac o $-C(O)CH_3$), benzoilo (Bz o $-C(O)C_6H_5$), y trimetilsililo (TMS o $Si(CH_3)_3$). Berge, et al. describe sales farmacéuticamente aceptables en detalle en *J. Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19 (1977). Las sales se pueden preparar in situ durante el aislamiento final y purificación de los compuestos de la invención, o por separado haciendo reaccionar la función base libre con un ácido orgánico adecuado. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de adición de ácido no tóxicas, por ejemplo, sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otros métodos utilizados en la técnica, tales como el intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluensulfonato, undecanoato, sales de valerato, y similares. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativos incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Más sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sean apropiados, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes amina formados usando contraiones, tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, sulfonato y arilsulfonato.

[0087] El término "grupo protector de amino", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo

químico lábil que se conoce en la técnica para proteger un grupo amino contra reacciones no deseadas durante procedimientos sintéticos. Después de dicho procedimiento o procedimientos sintéticos el grupo protector de amino, tal como se describe en el presente documento, puede eliminarse selectivamente. Los grupos protectores de amino tal como se conocen se describen en general en T.H. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^a edición, John Wiley & Sons, Nueva York (1999). Ejemplos de grupos protectores de amino incluyen, pero sin limitación, t-butoxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxycarbonilo, benciloxycarbonilo, y similares.

[0088] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "éster farmacéuticamente aceptable" se refiere a ésteres de los compuestos formados mediante el proceso de la presente invención que se hidrolizan in vivo e incluyen aquellos que se descomponen fácilmente en el cuerpo humano para dejar el compuesto parental o una sal del mismo. Los grupos ésteres adecuados incluyen, por ejemplo, los derivados de ácidos carboxílicos alifáticos farmacéuticamente aceptables, en particular ácidos alcanóicos, alquenoicos, cicloalcanóicos y alcanodioicos, en los que cada grupo alquilo o alquenoilo tiene ventajosamente no más de 6 átomos de carbono. Los ejemplos de ésteres particulares incluyen, pero sin limitación, formiatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos y etilsuccinatos

[0089] El término "profármacos farmacéuticamente aceptables" tal como se utiliza en el presente documento se refiere a aquellos profármacos de los compuestos formados mediante el proceso de la presente invención que son, dentro del alcance del juicio médico, adecuados para el uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores con una toxicidad, irritación, respuesta alérgica excesivas, y similares, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable, y eficaces para su uso pretendido, así como las formas zwitteriónicas, cuando sea posible, de los compuestos de la presente invención. "Profármaco", tal como se utiliza en el presente documento, significa un compuesto, que es convertible in vivo mediante medios metabólicos (por ejemplo, por hidrólisis) para proporcionar cualquier compuesto indicado por las fórmulas de la presente invención. En la técnica se conocen varias formas de profármacos, por ejemplo, como se describe en Bundgaard, (ed.), *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985); Widder, et al. (ed.), *Methods in Enzymology*, vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, et al., (ed). "Design and Application of Prodrugs, Textbook of Drug Design and Development, Capítulo 5, 113-191 (1991); Bundgaard, et al., *Journal of Drug Deliver Reviews*, 8:1-38(1992); Bundgaard, J. of *Pharmaceutical Sciences*, 77:285 et seq. (1988); Higuchi y Stella (eds.) *Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems*, American Chemical Society (1975); y Bernard Testa & Joachim Mayer, "Hydrolysis In Drug And Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry And Enzymology," John Wiley and Sons, Ltd. (2002).

[0090] El término "acilo" incluye los residuos derivados de ácidos, incluyendo, pero sin limitación, ácidos carboxílicos, ácidos carbámicos, ácidos carbónicos, ácidos sulfónicos y ácidos fosforosos. Los ejemplos incluyen carbonilos alifáticos, carbonilos aromáticos, sulfonilos alifáticos, sulfinilos aromáticos, sulfinilos alifáticos, fosfatos aromáticos y fosfatos alifáticos. Ejemplos de carbonilos alifáticos incluyen, pero sin limitación, acetilo, propionilo, 2-fluoroacetilo, butirilo, 2-hidroxiacetilo, y similares.

[0091] El término "disolvente aprótico", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un disolvente que es relativamente inerte a la actividad de protones, es decir, que no actúa como donante de protones. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, hidrocarburos, tales como hexano y tolueno, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, tales como, por ejemplo, cloruro de metileno, cloruro de etileno, cloroformo, y similares, compuestos heterocíclicos, tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano y N-metilpirrolidinona, y éteres tales como éter dietílico, bis-metoximetil éter. Dichos disolventes son bien conocidos por los expertos en la técnica, y se pueden preferir disolventes individuales o mezclas de los mismos para compuestos y condiciones de reacción específicas, dependiendo de factores, tales como la solubilidad de los reactivos, la reactividad de los reactivos y los intervalos de temperatura preferidos, por ejemplo. Otras descripciones de disolventes apróticos se pueden encontrar en libros de texto de química orgánica o en monografías especializadas, por ejemplo: *Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification*, 4^a ed., edited by John A. Riddick et al., Vol. II, in the *Techniques of Chemistry Series*, John Wiley & Sons, NY, 1986.

[0092] Los términos "disolvente orgánico protogénico" o "disolvente prótico", tal como se utilizan en el presente documento, se refieren a un disolvente que tiende a proporcionar protones, tal como un alcohol, por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, t-butanol, y similares. Dichos disolventes son bien conocidos por los expertos en la técnica, y pueden preferirse disolventes individuales o mezclas de los mismos para compuestos y condiciones de reacción específicas, dependiendo de factores, tales como la solubilidad de los reactivos, la reactividad de los reactivos e intervalos de temperatura preferidos, por ejemplo. Otras descripciones de disolventes protogénicos se pueden encontrar en los libros de texto de química orgánica o en monografías especializadas, por ejemplo: *Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification*, 4^a ed., editado por John A. Riddick et al., Vol. II, in the *Techniques of Chemistry Series*, John Wiley & Sons, NY, 1986.

[0093] Las combinaciones de sustituyentes y variables previstas por la presente invención son solamente los que dan lugar a la formación de compuestos estables. El término "estable", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a compuestos que poseen estabilidad suficiente para permitir la fabricación y que mantienen la integridad del compuesto durante un periodo suficiente de tiempo para ser útil para los fines detallados en el presente documento (por ejemplo, administración terapéutica o profiláctica a un sujeto).

[0094] Los compuestos sintetizados pueden separarse de una mezcla de reacción y purificarse posteriormente mediante un procedimiento, tal como cromatografía en columna, cromatografía líquido de alta presión, o recristalización. Además, las distintas etapas sintéticas pueden llevarse a cabo en una secuencia u orden alternado para producir los compuestos deseados. Además, los disolventes, temperaturas, duración de las reacciones, etc., indicados en el presente documento, son únicamente para fines de ilustración y la variación de las condiciones de reacción puede producir los productos macrocíclicos con puentes deseados de la presente invención. Las transformaciones de química sintética y las metodologías de protección de grupos (protección y desprotección) útiles en la síntesis de los compuestos descritos en el presente documento incluyen, por ejemplo, las descritas en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*. VCH Publishers (1989); TW Greene y PGM Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª. Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser y M. Fieser, *Fieser y Fieser de Reagents for Organic Síntesis*, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., *Enciclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995).

[0095] Los compuestos de la presente invención pueden modificarse uniendo varios grupos funcionales a través de medios sintéticos indicados en el presente documento para mejorar las propiedades biológicas selectivas. Tales modificaciones incluyen aquellas que aumentan la penetración biológica en un sistema biológico determinado (por ejemplo, sangre, sistema linfático, sistema nervioso central), aumentan la disponibilidad oral, aumentan la solubilidad para permitir la administración por inyección, alteran el metabolismo y alteran la tasa de excreción.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

[0096] Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención formulado junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "portador farmacéuticamente aceptable" significa un relleno inerte no tóxico sólido, semisólido o líquido, diluyente, material encapsulante o auxiliar de formulación de cualquier tipo. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables son azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tales como propilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; Solución de Ringer; alcohol etílico, y soluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos, tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición, según el criterio del formulador. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar a humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como mediante polvos, ungüentos, o gotas), bucal, o como una pulverización oral o nasal.

[0097] Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, por pulverización para inhalación, tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un depósito implantado, preferiblemente por administración oral o administración por inyección. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden contener cualquier portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, no tóxicos. En algunos casos, el pH de la formulación puede ajustarse con ácidos, bases o tampones farmacéuticamente aceptables para mejorar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de administración. El término parenteral, tal como se utiliza en el presente documento, incluye inyección subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional y técnicas de inyección o infusión intracraneal.

[0098] Las formas de dosificación líquida para administración oral incluyen emulsiones farmacéuticamente aceptables, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquida pueden contener diluyentes inertes usados habitualmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen de trigo, oliva, ricino, y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfúrico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, aromatizantes, y agentes perfumantes

[0099] Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles pueden formularse según la técnica conocida usando agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril, en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-

butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer, U.S.P. y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como un medio disolvente o de suspensión. Para este propósito puede emplearse cualquier aceite fijo suave incluyendo monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, se utilizan ácidos grasos, tales como ácido oleico, en la preparación de inyectables.

[0100] Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención bacteriana, o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

[0101] Con el fin de prolongar el efecto de un fármaco, a menudo es deseable ralentizar la absorción del fármaco de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución, la cual, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de fármaco administrada parenteralmente se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables se elaboran formando matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables, tales como poliláctido-poliglicólido. Dependiendo de la proporción de fármaco con respecto a polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

[0102] Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de la presente invención con excipientes o portadores no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y por lo tanto se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

[0103] Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con por lo menos un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable inerte, tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o: a) cargas o extendedores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico, b) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, y acacia, c) humectantes, tales como glicerol, d) agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, y carbonato sódico, e) agentes retardadores de la solución, tales como parafina, f) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita, e i) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio, y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes tamponantes.

[0104] Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como cargas en cápsulas de gelatina blanda y dura usando excipientes, tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de peso molecular elevado y similares.

[0105] Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes tal como se indicó anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos controladores de la liberación y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con por lo menos un diluyente inerte, tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de dosificación también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes de compresión y otros ayudantes de compresión, tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición tal que liberen únicamente el principio o principios activos, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Ejemplos de la inserción de composiciones que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

[0106] Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizadores, inhaladores o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón según sean necesarios. También se contemplan dentro del alcance de la presente invención formulaciones oftálmicas, gotas para los oídos, pomadas oculares, polvos y soluciones.

[0107] Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo de la presente

invención, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de los mismos.

5 **[0108]** Los polvos y pulverizadores pueden contener, además de los compuestos de la presente invención, excipientes, tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los pulverizadores pueden contener adicionalmente propulsores habituales, tales como clorofluorohidrocarburos.

10 **[0109]** Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar una liberación controlada de un compuesto al cuerpo. Tales formas de dosificación se pueden preparar disolviendo o dispensando el compuesto en el medio apropiado. También se pueden utilizar potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse proporcionando una membrana de control de velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

15 Actividad antiviral

[0110] Una cantidad o dosis inhibidora de los compuestos de la presente invención pueden variar desde aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg, de forma alternativa de aproximadamente 1 a 20 aproximadamente 50 mg/kg. Las cantidades o dosis inhibidoras o dosis también variarán dependiendo de la vía de administración, así como de la posibilidad de co-uso con otros agentes.

25 **[0111]** Según los métodos de tratamiento de la presente invención, las infecciones virales son tratadas o prevenidas en un sujeto, tal como un humano o mamífero inferior, administrando al sujeto una cantidad viralmente eficaz de un anticuerpo contra la hepatitis C o una cantidad inhibidora de un compuesto de la presente invención, en cantidades tales y durante el tiempo que sea necesario para alcanzar el resultado deseado. Un método adicional de la presente invención es el tratamiento de muestras biológicas con una cantidad inhibidora de un compuesto de la composición de la presente invención en cantidades tales y durante el tiempo que sea necesario para lograr el resultado deseado.

30 **[0112]** El término "cantidad viralmente eficaz contra la hepatitis C" de un compuesto de la invención, tal como se utiliza en el presente documento, significa una cantidad suficiente del compuesto para disminuir la carga viral en una muestra biológica o en un sujeto (por ejemplo, dando lugar a por lo menos el 10%, preferiblemente por lo menos el 50%, más preferiblemente por lo menos el 80%, y lo más preferiblemente por lo menos el 90% ó 95%, de reducción en la carga viral). Tal como se entiende bien en medicina, una cantidad viralmente eficaz contra la hepatitis C de un 35 compuesto de la presente invención estará en una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico.

[0113] El término "cantidad inhibidora" de un compuesto de la presente invención significa una cantidad suficiente para disminuir la carga viral de la hepatitis C en una muestra biológica o un sujeto (por ejemplo, dando lugar a por lo 40 menos el 10%, preferiblemente por lo menos el 50%, más preferiblemente por lo menos el 80%, y lo más preferiblemente por lo menos el 90% ó 95%, de reducción en la carga viral). Se entiende que cuando dicha cantidad inhibitoria de un compuesto de la presente invención se administra a un sujeto será en una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico según lo determinado por un médico. El término "muestra o 45 muestras biológicas", tal como se utiliza en el presente documento, significa una sustancia de origen biológico destinada a la administración a un sujeto. Los ejemplos de muestras biológicas incluyen, pero sin limitación, sangre y componentes de la misma, tales como plasma, plaquetas, subpoblaciones de células de la sangre y similares; órganos, tales como riñón, hígado, corazón, pulmón, y similares; los espermatozoides y los óvulos; la médula ósea y los componentes de la misma; o las células madre. Por lo tanto, otra realización de la presente invención es un método de tratamiento de una muestra biológica poniendo en contacto dicha muestra biológica con una cantidad 50 inhibidora de un compuesto o composición farmacéutica de la presente invención.

[0114] Tras la mejora de la condición de un sujeto, se puede administrar una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición o combinación de la presente invención, si es necesario. Posteriormente, la dosis o frecuencia de administración, o ambas, pueden reducirse, en función de los síntomas, hasta un nivel en el que la 55 condición mejorada se mantiene. Cuando los síntomas se han aliviado hasta el nivel deseado, el tratamiento debe cesar. El sujeto puede, sin embargo, requerir un tratamiento intermitente en una base a largo plazo tras cualquier reaparición de los síntomas de la enfermedad.

[0115] Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención se decidirá por el médico asistente dentro del alcance del juicio médico razonable. La dosis inhibitoria 60 específica para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores incluyendo el trastorno a tratar y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, vía de administración, y velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos utilizados en 65 combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en medicina.

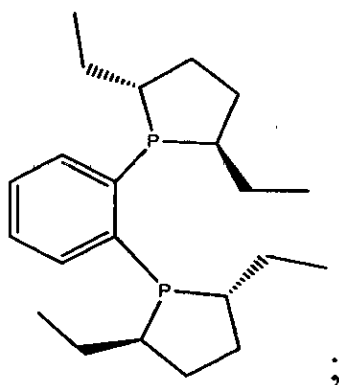
[0116] La dosis inhibitoria diaria total de los compuestos de la presente invención administrada a un sujeto en una sola dosis o en dosis divididas puede estar en cantidades, por ejemplo, de 0,01 a 50 mg/kg de peso corporal o más habitualmente de 0,1 a 25 mg/kg de peso corporal. Las composiciones de dosis única pueden contener dichas cantidades o submúltiplos de las mismas para constituir la dosis diaria. En general, los regímenes de tratamiento según la presente invención comprenden la administración a un paciente con necesidad de dicho tratamiento de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg del compuesto o compuestos de la presente invención por día en dosis únicas o múltiples.

[0117] A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento están según el significado utilizado habitualmente por un experto en la materia. Todas las publicaciones, patentes, solicitudes de patente publicadas y otras referencias mencionadas en el presente documento se incorporan en la presente por referencia en su totalidad.

Abreviaturas

[0118] Las abreviaturas que se han utilizado en la descripción de los esquemas y los ejemplos son las siguientes:

ACN para acetonitrilo;
 BME para 2-mercaptoetanol;
 BOP para hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio;
 COD para ciclooctadieno;
 DAST para trifluoruro de dietilaminoazufre;
 DABCYL para 6-(N-4'-carboxi-4-(dimetilamino)azobenceno)-aminoheptil-1-O-(2-cianoetil)-(N,N-diisopropil)-fosforamidita;
 DCM para diclorometano;
 DIAD para azodicarboxilato de diisopropilo;
 DIBAL-H para hidruro de diisobutilaluminio;
 DIEA para diisopropil etilamina;
 DMAP para N,N-dimetilaminopiridina;
 DME para dimetil éter de etilenglicol;
 DMEM para medio de Eagle modificado por Dulbecco;
 DMF para N,N-dimetil formamida;
 DMSO para dimetilsulfóxido;
 DUPHOS para



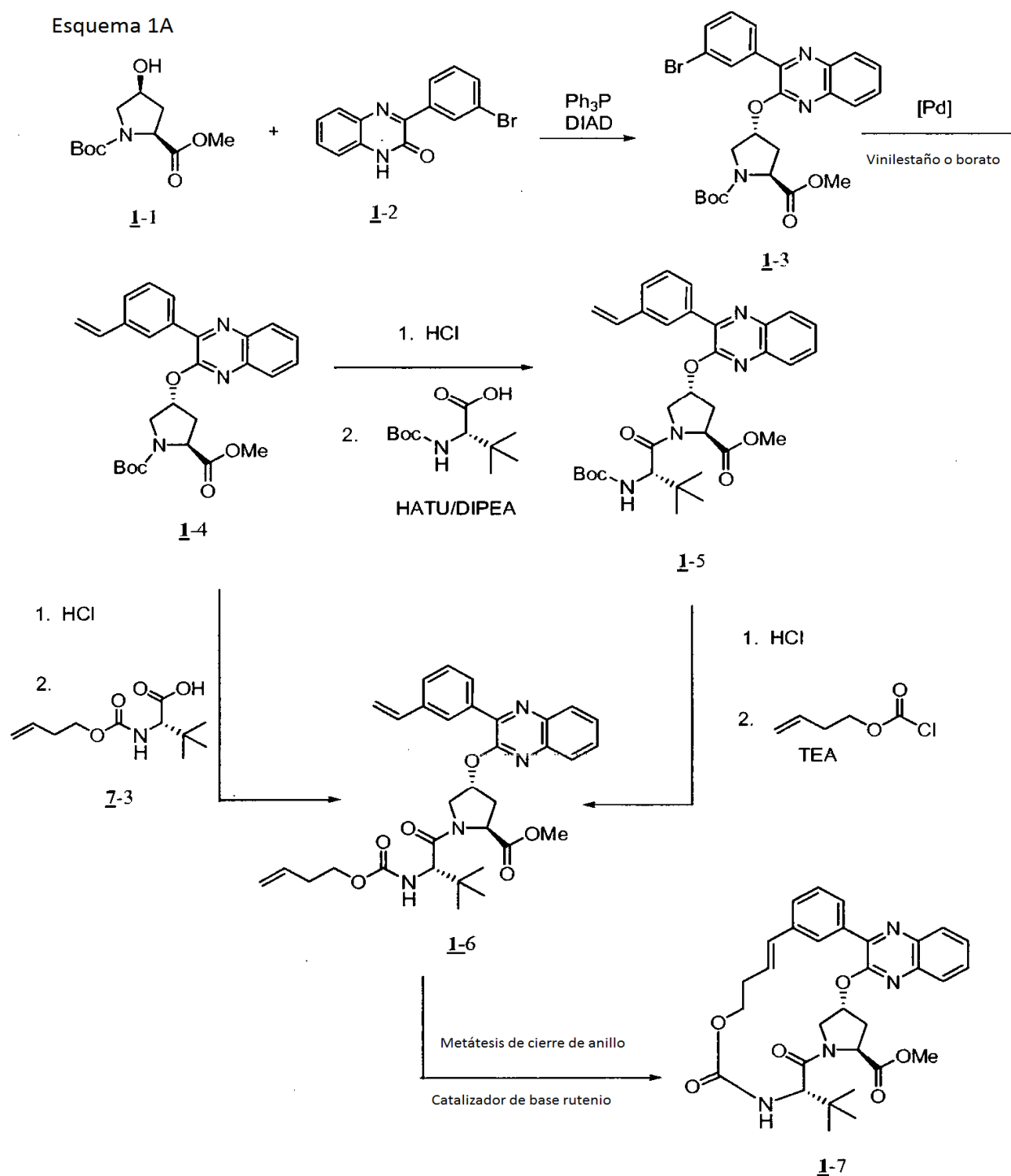
EDANS para ácido 5-(2-amino-etilamino)-naftalen-1-sulfónico;
 EDCI o EDC para clorhidrato de 1-(3-dietilaminopropil)-3-etilcarbodiimida;
 EtOAc para acetato de etilo;
 HATU para hexafluorofosfato de O (7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'- tetrametiluronio;
 catalizador de Hoveyda para dicloro(o-isopropoxifenilmetileno) (triciclohexilfosfina)rutenio (II);
 KHMDS es bis(trimetilsilil) amida de potasio;
 Ms para mesilo;
 NMM para N-4-metilmorfolino;
 PyBrOP para hexafluorofosfato de bromo-tri-pirolidino-fosfonio;
 Ph para fenilo;
 RCM para metátesis de cierre de anillo;
 RT para transcripción inversa;
 RT-PCR para reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa;
 TEA para trietilamina;
 TFA para ácido trifluoroacético;
 THF para tetrahidrofurano;
 TLC para cromatografía en capa fina;

TPP o PPh_3 para trifenilfosfina;
 tBOC o Boc para terc-butiloxi carbonilo; y
 Xantphos para 4,5-Bis-difenilfosfanil-9,9-dimetil-9H-xanteno.

5 Procedimientos sintéticos

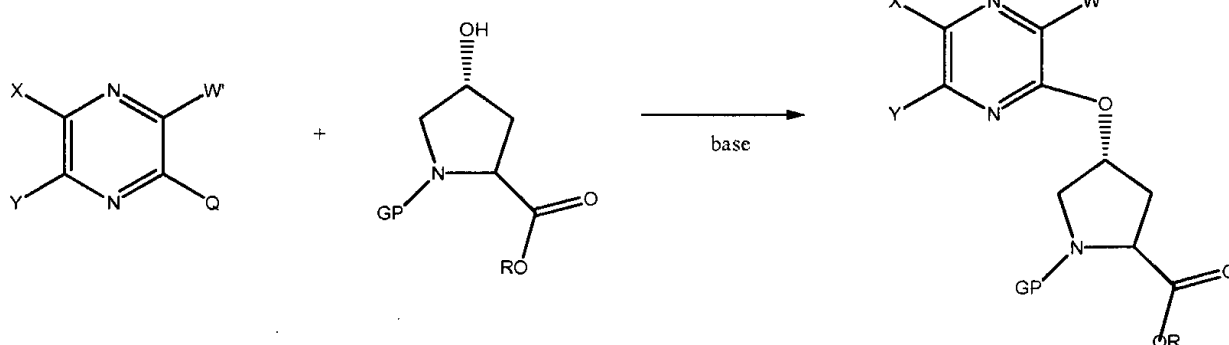
[0119] Los compuestos y procesos de la presente invención se comprenderán mejor en conexión con los siguientes esquemas sintéticos que ilustran los procedimientos por los que se pueden preparar los compuestos de la invención, que se pretenden que sean sólo como una ilustración y no limiten el alcance de la invención. Diversos cambios y modificaciones a las realizaciones descritas serán evidentes para los expertos en la técnica y se pueden realizar dichos cambios y modificaciones que incluyen, sin limitación, los relacionados con las estructuras químicas, sustituyentes, derivados, y/o procedimientos de la invención sin apartarse del espíritu de la invención y el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Esquema 1A



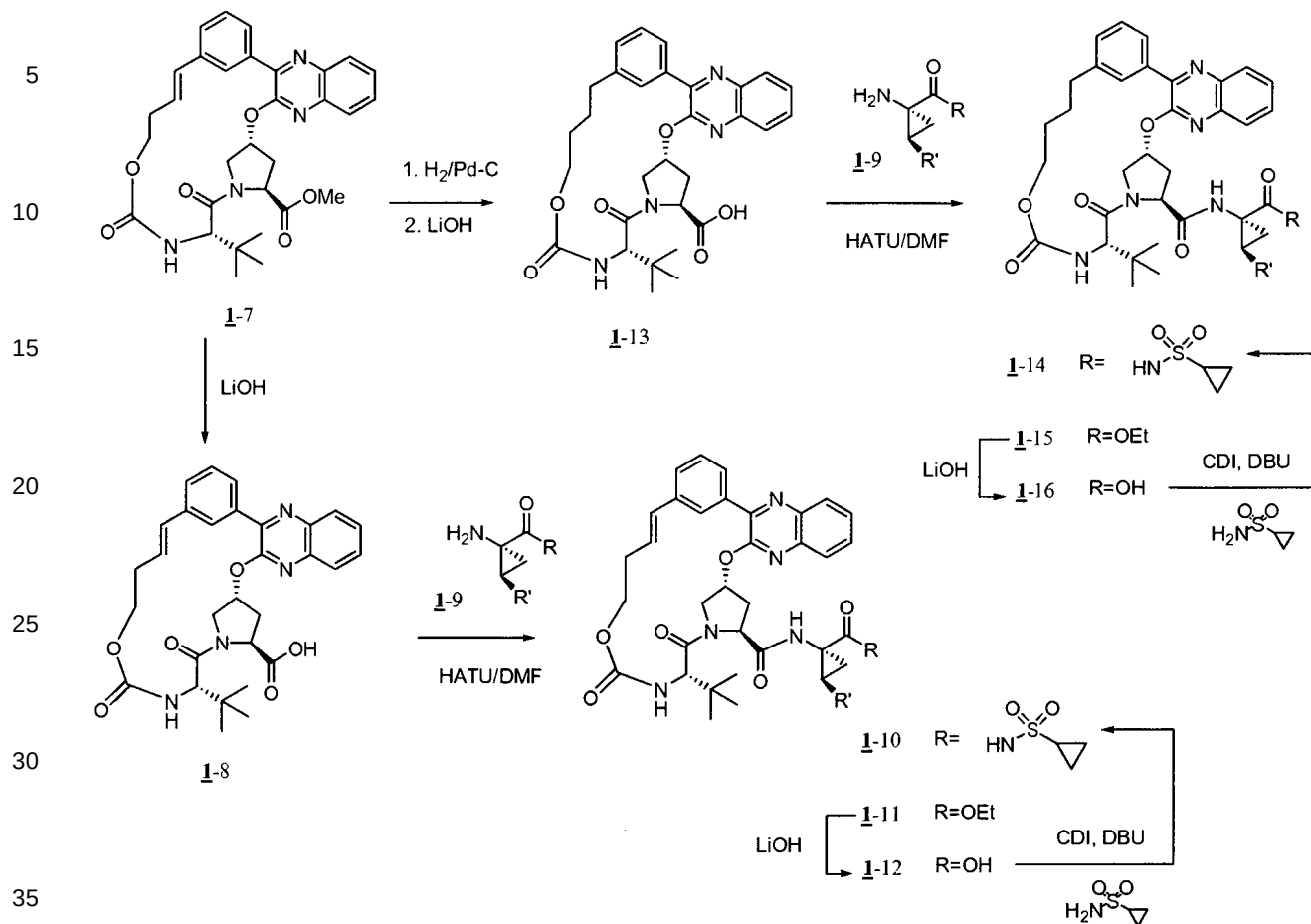
[0120] La preparación de compuestos con núcleo macrocíclico de quinoxalinilo se ejemplifica en el esquema 1A. La Boc-hidroxiprolina **1-1** disponible comercialmente se acopló con el derivado de quinoxalina **1-2** (para la preparación de análogos de quinoxalina, véanse los esquemas 3-6) en condiciones de Mitsunobu produciendo el compuesto **1-3**. Se observó la unión en el oxígeno del carbonilo para formar el compuesto deseado. Una descripción detallada de la identificación y caracterización del producto de adición de oxo de Mitsunobu inesperado aparece en los ejemplos del presente documento. Para más detalles sobre la reacción de Mitsunobu, véase O. Mitsunobu, *Synthesis* 1981, 1-28; DL Hughes, *Org. React.* 29, 1-162 (1983); DL Hughes, *Organic Preparations and Procedures Int.* 28, 127-164 (1996); y JA Dodge, SA Jones, *Res recientes. Prog. Org. Chem.* 1, 273-283 (1997). La introducción del grupo vinilo se llevó a cabo a través de la reacción de Suzuki (vinilborato/paladio) o Still (vinilestaño/paladio) para producir el compuesto **1-4**. La desprotección de **1-4** con HCl seguido por la reacción de acoplamiento (HATU/DMF) con Boc-L-terc-leucina produjo el compuesto **1-5**. La desprotección de **1-5** con HCl seguido por la reacción con cloroformiato de 3-butenilo dio lugar al precursor del compuesto macrocíclico **1-6**. Alternativamente, el compuesto **1-6** puede prepararse a partir del acoplamiento directo del compuesto intermedio **1-4** (después de la desprotección del grupo Boc) con el correspondiente carbamato aminoácidos **7-3** (para la preparación de los derivados de carbamato aminoácidos véase el Esquema 7). La metátesis de cierre de anillo del compuesto **1-6** con un catalizador basado en rutenio produce el intermedio macrocíclico deseado **1-7** (para más detalles sobre la metátesis de cierre del anillo, véanse las últimas revisiones: Grubbs et al, *Acc. Chem. Res.*, 1995, 28, 446; Shrock et al., *Tetrahedron* 1999, 55, 8141; Furstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, 39, 3012; Trnka et al., *Acc. Chem. Res.* 2001, 34, 18, y Hoveyda et al., *Chem. Eur. J.* 2001, 7, 945).

Esquema 1B



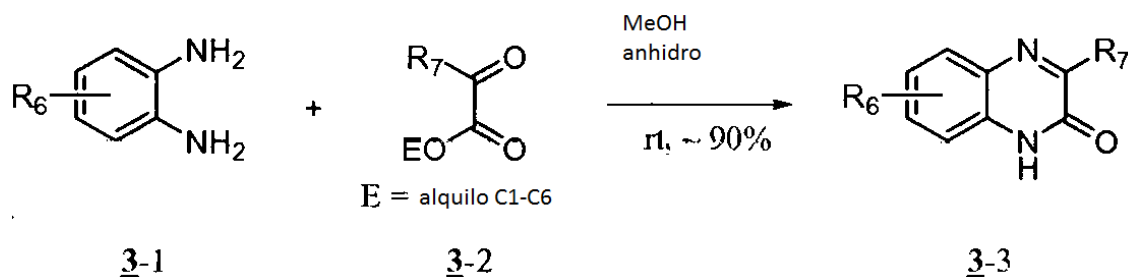
[0121] Una ruta alternativa a las estructuras de los núcleos de quinoxalina se establece en el esquema 1B, que ilustra la reacción de desplazamiento de un haluro de quinoxalina sustituido con hidroxiprolina protegida con amino en presencia de base, tal como NaH o NaOtBu. En este esquema, PG es un grupo protector de amino, Q es un halógeno, preferiblemente bromo, cloro o yodo, X e Y tienen los significados indicados para estas variables en la fórmula I, W' tiene los significados indicados para L₁₀₁-W₁₀₁- en la fórmula I y Z-W- en la fórmula II y R es hidrógeno o alquilo.

Esquema 2



[0122] La síntesis de compuestos macrocíclicos de quinoxalino como inhibidores de proteasa de VHC se ejemplifican en el esquema 2. La hidrólisis del compuesto **1-7** proporciona el correspondiente ácido carboxílico **1-8**, que se acopla con amino sulfonimida o éster de aminoácido **1-9** (para la preparación, véanse los esquemas 8 y 9) para producir el compuesto **1-10** o el éster **1-11**. La hidrólisis de **1-11** produce **1-12**. El compuesto **1-10** también se puede preparar a partir del ácido **1-12**, tal como se muestra en el esquema 2. La hidrogenación de **1-7** produce el compuesto **1-13**, el cual se transforma en los compuestos **1-14** y **1-16** utilizando la misma química que en la preparación de los compuestos **1-10** y **1-12**.

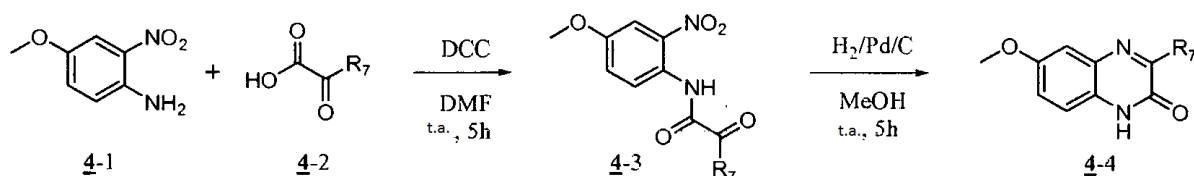
Esquema 3



[0123] Se pueden fabricar varios derivados de quinoxalina del compuesto **1-2** (es decir, la fórmula **3-3**) a través de la condensación de fenil diaminas de fórmula **3-1**, en la que R_6 es tal como se ha definido previamente, con cetos ácidos de ésteres de fórmula **3-2**, en los que R_7 es W-Z tal como se ha definido previamente, en metanol anhidro a temperatura ambiente (véase Bekerman et al., J. Heterocycl. Chem. 1992, 29, 129-133 para más detalles de esta reacción). Los ejemplos de fenildiaminas adecuadas para crear derivados de quinoxalina de fórmula **3-3** incluyen, pero sin limitación, 1,2-diamino-4-nitrobenzenceno, o -fenildiamina, 3,4-diaminotolueno, 4-cloro-1,2-fenildiamina,

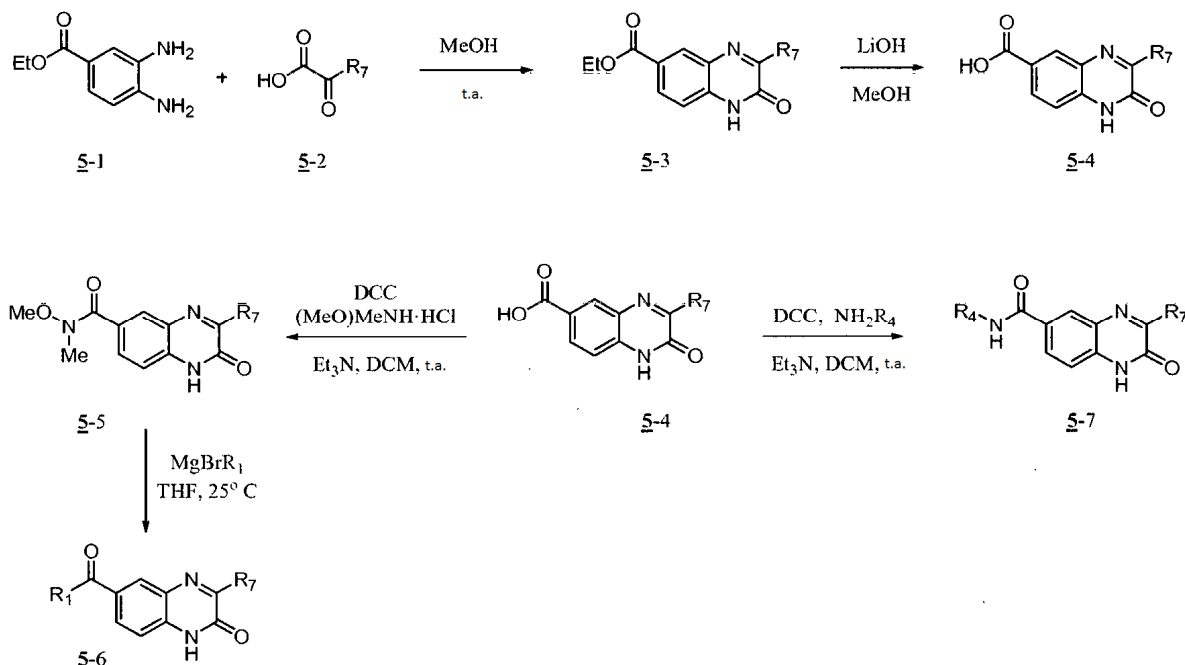
metil-3,4-diaminobenzoato, benzo[1,3]dioxol-5,6-diamina, 1,2-diamino-4,5-metilendioxi-benzeno, 4-cloro-5-(trifluorometil)-1,2-benzenodiamina, y similares. Los ejemplos de cetoácidos adecuados para la reacción descrita en el esquema 3 incluyen, pero sin limitación, ácido benzoilfórmico, ácido fenilpirúvico, ácido indol-3-glioxílico, ácido indol-3-pirúvico, ácido nitrofenilpirúvico, ácido (2-furil)glioxílico, y similares. Ejemplos de cetoésteres adecuados para la reacción descrita en el esquema 3 incluyen, pero sin limitación, tiofeno-2-glioxilato de etilo, 2-oxo-4-fenilbutirato de etilo, 2-(formilamino)-4-tiazolil glioxilato de etilo, 2-amino-4-tiozolid glioxilato de etilo, 2-oxo-4-fenilbutirato de etilo, (5-bromotien-2-il)glioxilato de etilo, 3-indolilglioxilato de etilo, 2-metilbenzoilformiato de etilo, 3-etilbenzoilformiato de etilo, 3-etilbenzoilformiato de etilo, 4-ciano-2-oxobutirato de etilo, (1-metilindolil)-3-glioxilato de metilo, y similares.

Esquema 4



[0124] Se pueden fabricar quinoxalin-2-onas sustituidas en 3,6 de fórmula 4-4, en la que R_7 es W-Z tal como se ha definido previamente, de una manera regioselectiva para favorecer la sustitución en la posición 6 empezando con el acoplamiento de la amida de la 4-metoxi-2-nitro anilina 4-1 y el ácido glioxílico sustituido 4-2 para producir el compuesto 4-3. La quinoxalin-2-ona sustituida en 3,6 4-4 se creó a través de la reducción catalítica del grupo nitró del compuesto 4-3 seguido de la condensación. Se pueden introducir otros sustituyentes en 4-4 a través del uso de otras 2-nitroanilinas. Los ejemplos de cetoácidos adecuados para la reacción descrita en el esquema 4 incluyen, pero sin limitación, ácido benzoilfórmico, ácido fenilpirúvico, ácido indol-3-glioxílico, ácido indol-3-pirúvico, ácido nitrofenilpirúvico, ácido (2-furil)glioxílico, y similares. Los ejemplos de 2-nitroanilinas adecuadas para la reacción descrita en el esquema 4 incluyen, pero sin limitación, 4-etoxi-2-nitroanilina, 4-amino-3-nitrobenzotrifluoruro, 4,5-dimetil-2-nitroanilina, 4-fluoro-2-nitroanilina, 4-cloro-2-nitroanilina, 4-amino-3-nitrometilbenzoato, 4-benzoil-2-nitroanilina, 3-bromo-4-metoxi-2-nitroanilina, 3'-amino-4'-metil-2-nitroacetofenona, 5-etoxi-4-fluoro-2-nitroanilina, 4-bromo-2-nitroanilina, 4-(trifluorometoxi)-2-nitroanilina, etil-4-amino-3-nitrobenzoato, 4-bromo-2-metil-6-nitroanilina, 4-propoxi-2-nitroanilina, 5-(propiltio)-2-nitroanilina, y similares.

Esquema 5

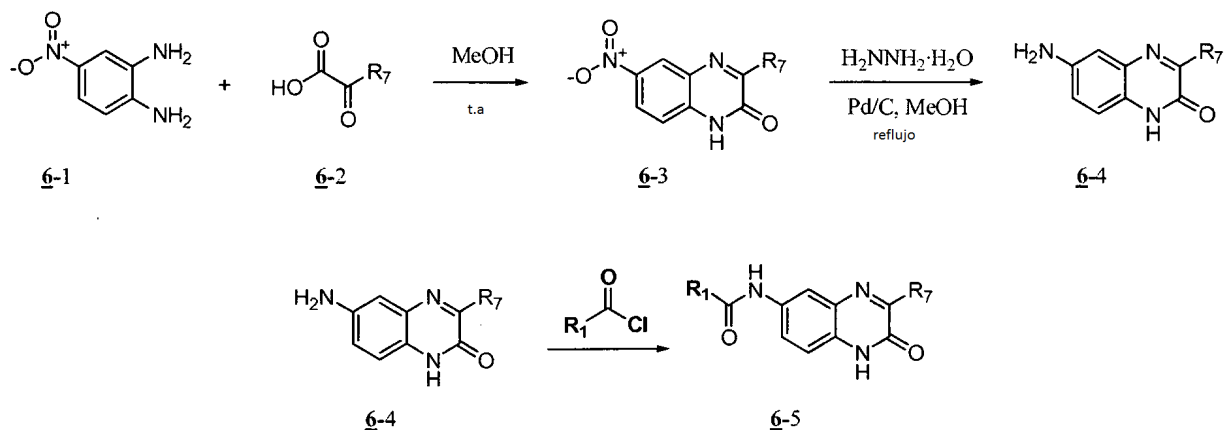
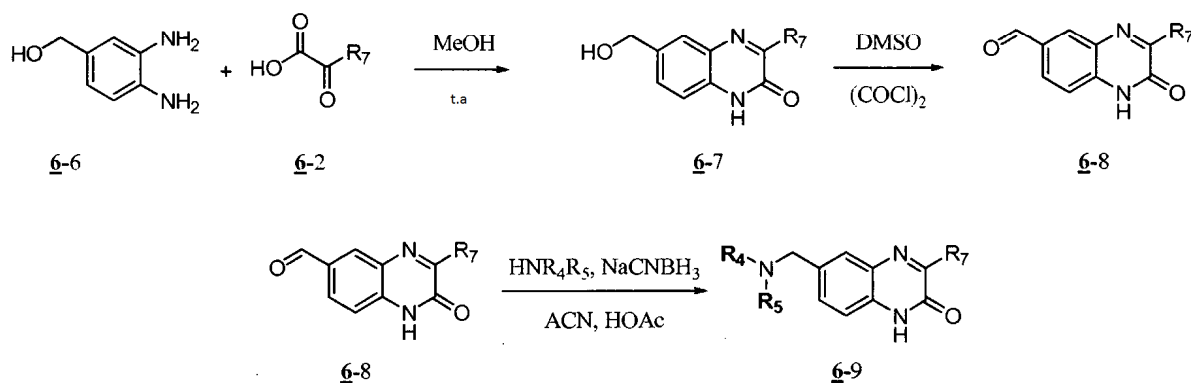


[0125] El intermedio ácido 2-oxo-1,2-dihidro-quinoxalina-6-carboxílico sustituido en 3 5-4 se puede formar a través de la condensación del 3,4-diaminobenzoato de etilo (5-1) con ácido oxoacético de fórmula 5-2, en el que $R_7 = W-Z$ tal como se ha definido previamente, utilizando el procedimiento descrito previamente en el esquema 3 (véase Bekerman et al., J. Heterocycl. Chem. 1992, 29, 129-133 para más detalles). El éster de etilo resultante 5-3 se hidrolizó a continuación con LiOH en MeOH a temperatura ambiente para producir el intermedio ácido carboxílico 5-4.

[0126] El ácido carboxílico 5-4 se puede convertir a continuación en la cetona 5-6 sustituida (en la que R_1 es tal como se define previamente) a través de la amida de Weinreb 5-5 y el posterior tratamiento con varios reactivos de Grignard (véase Weinreb et al. Tetrahedron Lett. 1977, 33, 4171; Weinreb et al, Synth. Commun. 1982, 12, 989 para detalles de la formación y el uso de la amida de Weinreb; y véase B.S. Furniss, A.J. Hannaford, P.W.G. Smith, A.R. Tatchell, Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, 5th ed., Longman, 1989). La adición se realizó en un disolvente inerte, en general a bajas temperaturas. Los disolventes adecuados incluyen, pero sin limitación, tetrahidrofurano, dietiléter, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y hexanos. Preferiblemente, el disolvente fue tetrahidrofurano o dietiléter. Preferiblemente, la reacción se llevó a cabo entre -78°C y 0°C .

[0127] Alternativamente, se puede utilizar el ácido carboxílico 5-4 para formar varias amidas de fórmula 5-7, en el que R_4 es tal como se define previamente, de una manera descrita en general en el esquema 5. Todos los diversos compuestos de quinoxalin-2-ona descritos en el esquema 5 se acoplan además al precursor macrocíclico a través de las condiciones de Mitsunobu descritas anteriormente.

Esquema 6

A**B**

[0128] Se pueden realizar más compuestos quinoxalin-2-ona sustituidos en 6 a través de los procedimientos generales establecidos en el esquema 6.

A. Reducción de 6-nitro y formación de amida

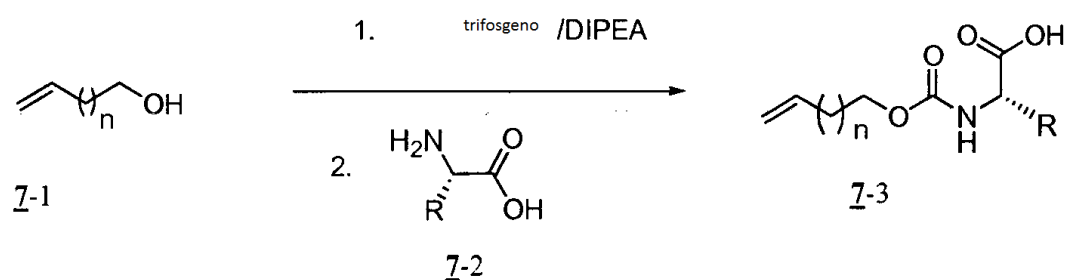
[0129] Se puede formar la 6-nitro-1H-quinoxalin-2-ona (6-3) de la manera descrita previamente a partir de 3,4-diaminonitrobenzoceno y el ácido oxoacético de la fórmula 6-2, en el que $R_7 = \text{W-Z}$ tal como se ha descrito previamente. La reducción del grupo nitro en la posición 6 se puede conseguir a través de Pd/C con $\text{H}_2\text{NNH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ en MeOH a refluxo. A continuación, la posición 6 de la amina 6-4 se puede tratar con un grupo amplio de cloruro de

ácido para producir las diversas amidas de fórmula **6-5** en las que R_1 es tal como se define previamente.

B. Oxidación del alcohol bencílico y aminación reductora

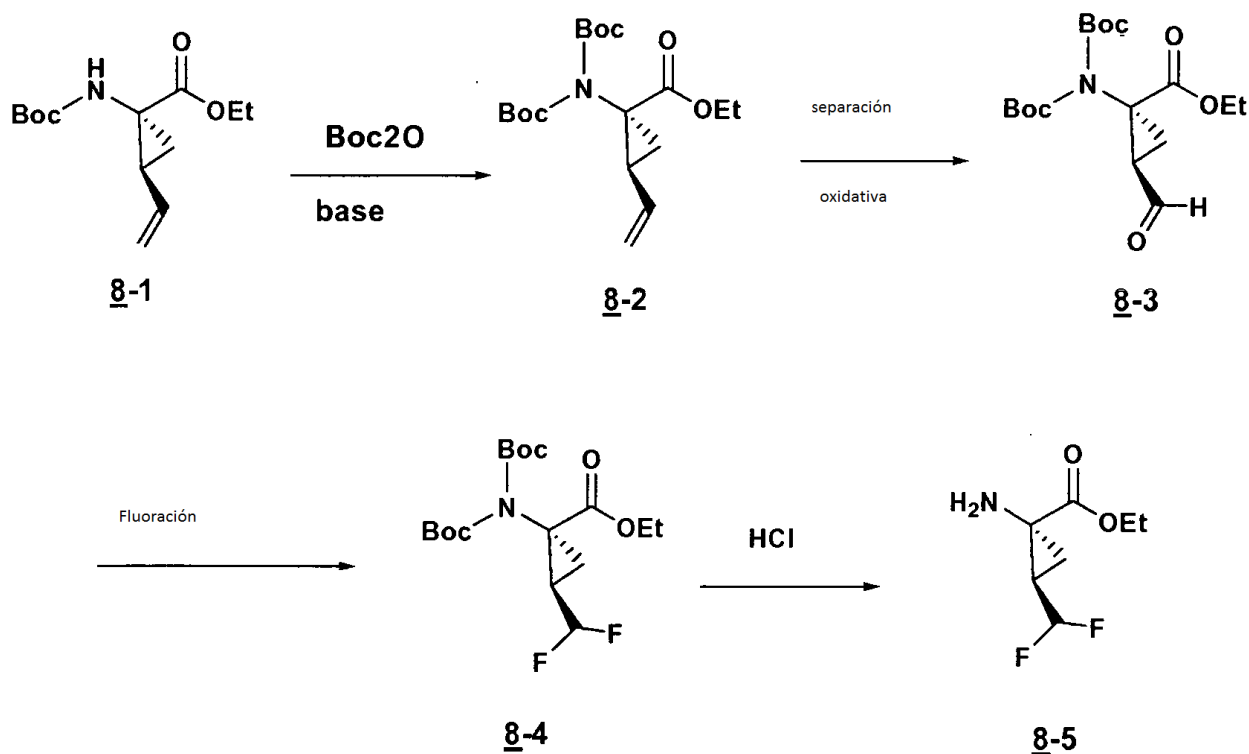
[0130] La quinoxalin-2-ona de la fórmula **6-7** se puede formar a través de la condensación de 3,4-diaminobencil alcohol y varios ácidos oxoacéticos de fórmula **6-2**, en los que $R_7 = W-Z$ es tal como se describe previamente. El alcohol bencílico resultante **6-7** se puede oxidar a continuación bajo condiciones Swern o cualquier otra condición de oxidación, para generar el aldehído de fórmula **6-8**. Para más detalles referentes a la reacción de Swern, véase, A. J. Mancuso, D. Swern, *Synthesis* 1981, 165-185 passim; T. T. Tidwell, *Org. React.* 1990, 39, 297-572 passim. Para otras condiciones de oxidación, véase B.S. Furniss, A.J. Hannaford, P.W.G. Smith, A.R. Tatchell, *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, 5th ed., Longman, 1989. Las reacciones de aminación reductora posteriores con aminas primarias o secundarias en presencia de $NaCNBH_3$ y ácido acético pueden producir compuestos de fórmula **6-9** en los que R_4 y R_5 son tal como se han definido previamente.

Esquema 7



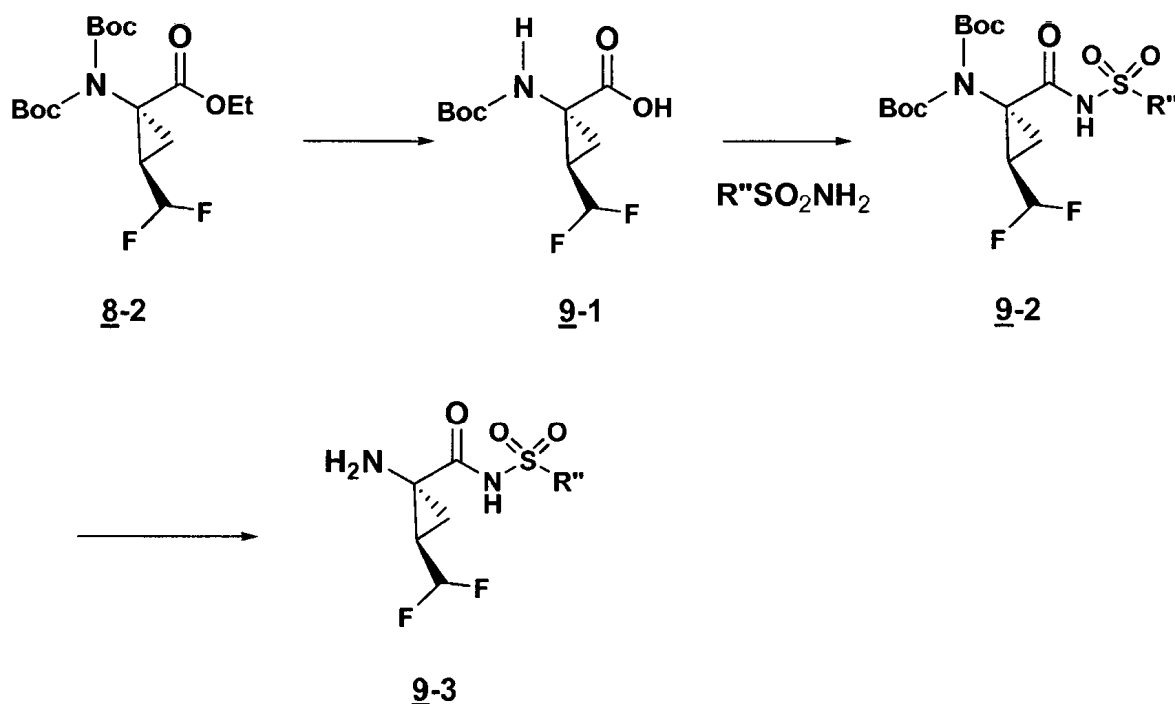
[0131] La preparación de carbamato aminoácidos **7-3** se muestra en el esquema 7; n es un número entero de 0 a 5. El correspondiente alcohol olefínico reacciona con trifosgeno en presencia de DIPEA, seguido de la adición de los aminoácidos apropiados **7-2** para producir los carbamato aminoácidos **7-3** deseados.

Esquema 8



[0132] La síntesis de derivados de aminoácido con difluorometilo P1 8-5 (es decir, 1-9 con R=OEt y R'=CF₂H) se representa en el esquema 8. El éster de aminoácido con mono-boc se protegió adicionalmente como éster de aminoácido con bis-Boc 8-2. La separación oxidativa del compuesto 8-2 dio lugar al aldehído 8-3, que a continuación se convirtió en el compuesto de difluorometilo 8-4 utilizando derivados de trifluoruro de aminoazufre, tales como trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST). La desprotección de 8-4 utilizando HCl produjo el compuesto con difluorometilo P1 8-5.

Esquema 9



[0133] El derivado de sulfonamida con difluorometilo P1 9-3 (es decir, 1-9 con R=NHS(O)₂R'' y R'=CF₂H) se preparó tal como se muestra en el esquema 9. La hidrólisis del compuesto 8-2 produjo el ácido 9-1, que se convirtió en 9-2 utilizando CDI/R''SO₂NH₂/DBU o EDC/DMAP/ R''SO₂NH₂. La desprotección de 9-2 produjo el intermedio 9-3 deseado.

[0134] Todas las referencias citadas en el presente documento, ya sean impresas, electrónicas, para un medio de almacenamiento legible por ordenador u otra forma, se incorporan expresamente por referencia en su totalidad, incluyendo, pero sin limitación, resúmenes, artículos, revistas, publicaciones, textos, tratados, páginas web, bases de datos, patentes y publicaciones de patentes.

Ejemplos

[0135] Los compuestos y procesos de la presente invención se entenderán mejor en relación con los siguientes ejemplos, que pretenden ser únicamente una ilustración y no limitar el alcance de la invención. Las diversas modificaciones y modificaciones a las realizaciones descritas serán evidentes para los expertos en la materia y se pueden realizar dichos cambios y modificaciones incluyendo, sin limitación, los relacionados con las estructuras químicas, sustituyentes, derivados, formulaciones y/o procedimientos de la invención sin salirse del espíritu de la invención y el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

[0136] Ejemplo 1. Compuesto de fórmula XV, en el que R =

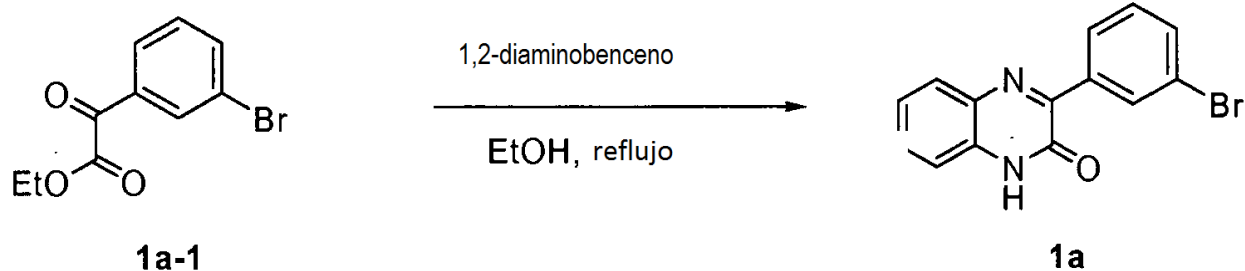
M-L =

Ar=

R'=CF₂H, G =OH

Etapa 1A

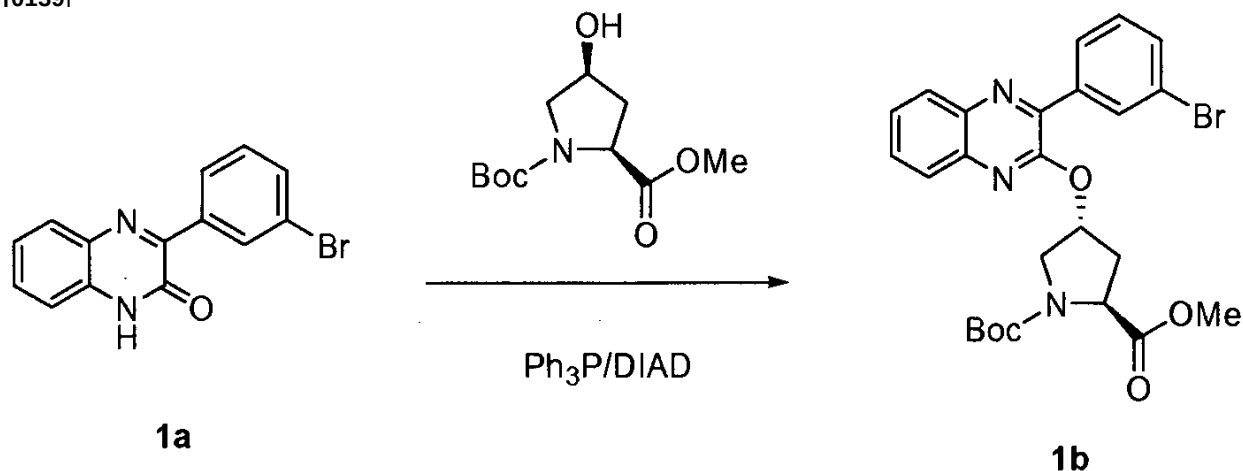
[0137]



[0138] Una mezcla de compuesto **1a-1** (0,84 g, 7,77mmol), 1,2-diaminobenceno (2 g, 7,77 mmol) y etanol (10m) calentó bajo reflujo durante 2 h, se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró, se lavó con etanol frío y se secó a presión reducida para producir el compuesto **1a** (2,12 g) directamente utilizado en la siguiente etapa.

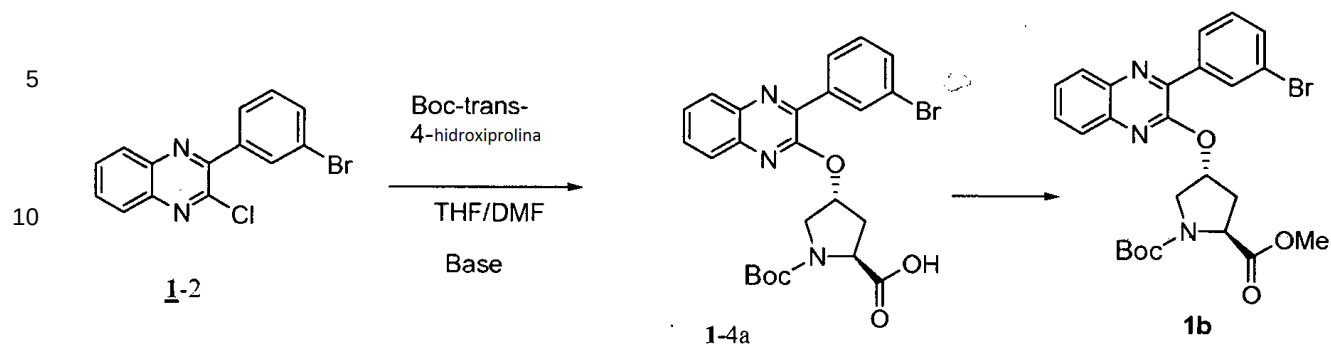
Etapa 1B

[0139]



[0140] A una mezcla del **1a** anterior (1,02 g, 3,39 mmol), éster metílico de Boc-L-cis-hidroxiprolina (0,831 g, 3,38 mmol) y trifetilfosfina (1,8 g, 6,86 mmol) en THF a 0°C se añadió gota a gota DIAD (1,33 ml, 6,76 mmol). La mezcla resultante se mantuvo a 0°C durante 15 min, antes de calentarse hasta temperatura ambiente. Después de 18 horas, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía (Hexano/EtOAc = 1:0 a 4:1) para producir **1b** (1,74 g). MS(ESI): m/e 528,02 (M+H).

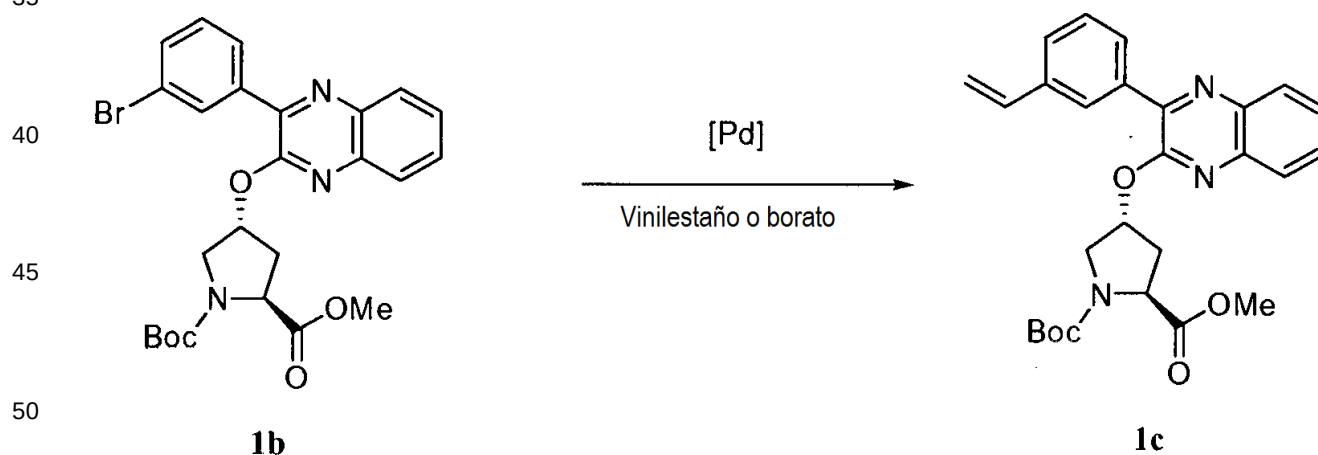
[0141] Alternativamente, el intermedio **1b** se preparó a partir de **1-2** tal como se muestra a continuación:



[0142] Se cargó un matraz de base redonda con Boc-trans-4-hidroxirolina (141 g, 0,61 mol), THF (3,3 L). La mezcla se enfrió hasta 0°C, se añadió lentamente una solución de NaOtBu (175,9 g, 1,83 mol) en DMF (0,8 L) a través de un embudo de adición, mientras la temperatura interna no superaba los 10°C. Se extrajo el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El matraz de reacción se colocó de nuevo a 0°C y se añadió por partes el compuesto **1-2** (195 g, 0,61 mol). La cromatografía en capa fina no mostró material de partida restante después de 2 horas. La mezcla de reacción se detuvo con agua (2 L) y se concentró para eliminar la mayoría del THF. Se añadieron otros 2 litros de agua, y la mezcla se extrajo con t-butilmetil éter dos veces (4 L + 3 L). Se añadieron 4 L de EtOAc a la fase acuosa, se añadió lentamente ácido cítrico al 10% para ajustar el pH a 4-5. Se separaron dos fases, se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2X 3 L). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para producir un aceite marrón (356g). Este material crudo se disolvió en MeOH/CH₂Cl₂ (1,5 L/1,6 L), se enfrió hasta 0°C, y se añadió gota a gota Me₃SiCH₂N₂ (2M en hexano, 640 mL, 1,28 mol). Después de 3,5 horas, se completó la adición y la cromatografía en capa fina mostró el material de partida restante. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se cristalizó a partir de MeOH (≈500mL) para producir 275 g del compuesto **1b**. Las aguas madre se purificaron con una columna de gel de sílice para producir 22 g más de producto. (rendimiento combinado: 88% de **1-2**).

Etapa 1C

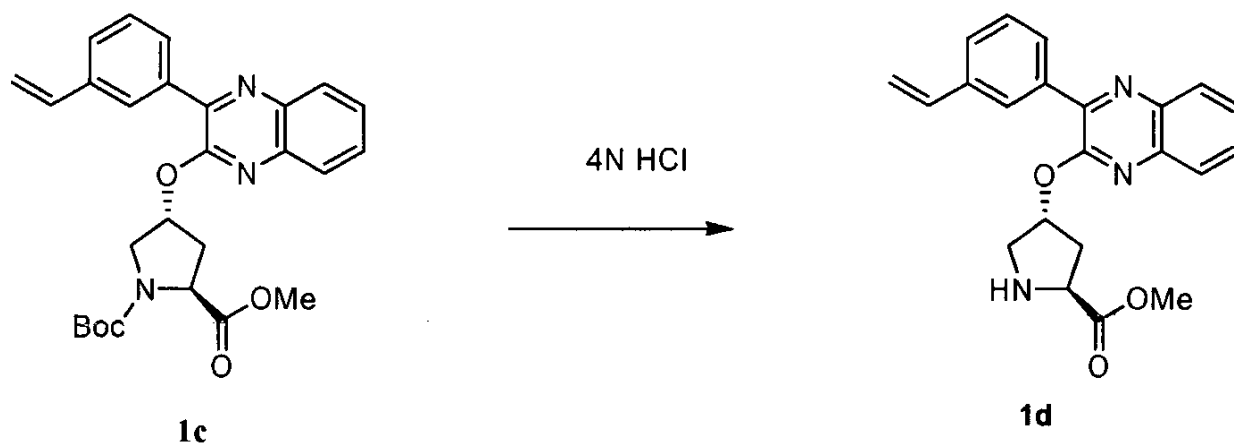
[0143]



[0144] A una mezcla del compuesto **1b** (0,6 g, 1 mmol), viniltrifluoroborato de potasio (0,52 g, 2 mmol), trietilamina (0,55 ml) y etanol (20 ml) se añadió el complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno y cloruro de paladio (II) con CH₂Cl₂ (40 mg, 0,048 mmol). La mezcla resultante se agitó a 75°C durante 15h, se enfrió hasta temperatura ambiente, se detuvo con una solución acuosa al 10% de KHSO₄, se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se concentraron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía (Hexano/EtOAc = 1:0 a 4:1) para producir **1c** (0,49 g). MS(ESI): m/z 476,21 (M+H).

Etapa 1D

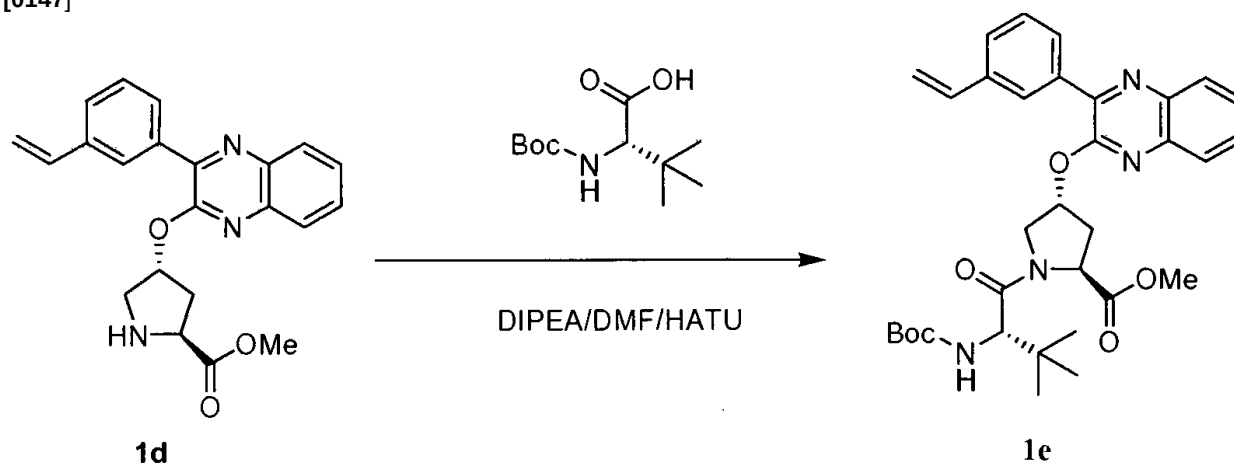
[0145]



[0146] Se trató una solución del compuesto **1c** (1 mmol) en diclorometano (2 ml) con 4M HCl/dioxano (4 ml, 16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se concentró al vacío a sequedad para producir la sal de HCl del compuesto **1d** (100%). MS (ESI): m/e 376,15 (M+H).

Etapa **1E**

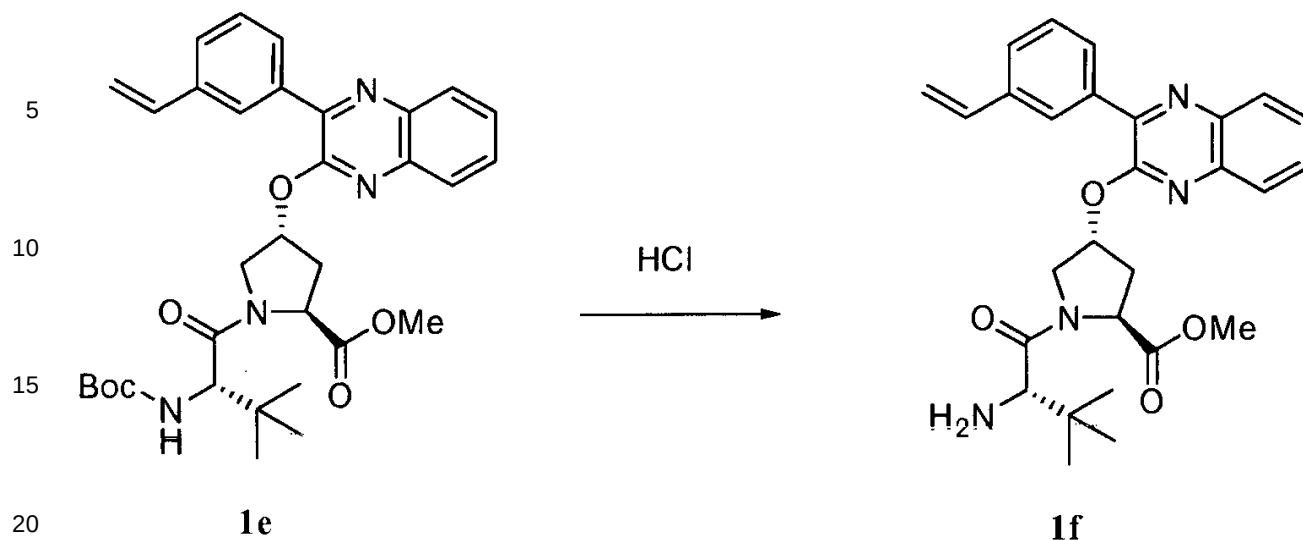
[0147]



[0148] A una solución del compuesto **1d** (sal de HCl, 100 mg, 0,223 mmol), Boc-L-t-leucina (67 mg, 0,29 mmol) y DIPEA (0,24 ml, 1,37mmol) en DMF (3ml) a 0°C se añadió HATU (110 mg, 0,29mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18h, se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución acuosa semisaturada de NaCl cuatro veces. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró, y a continuación se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Hexano/EtOAc = 9:1 a 4:1) para producir el compuesto **1e** (128mg). MS (ESI): m/e 589,44 (M+H), 489,36 (M-Boc).

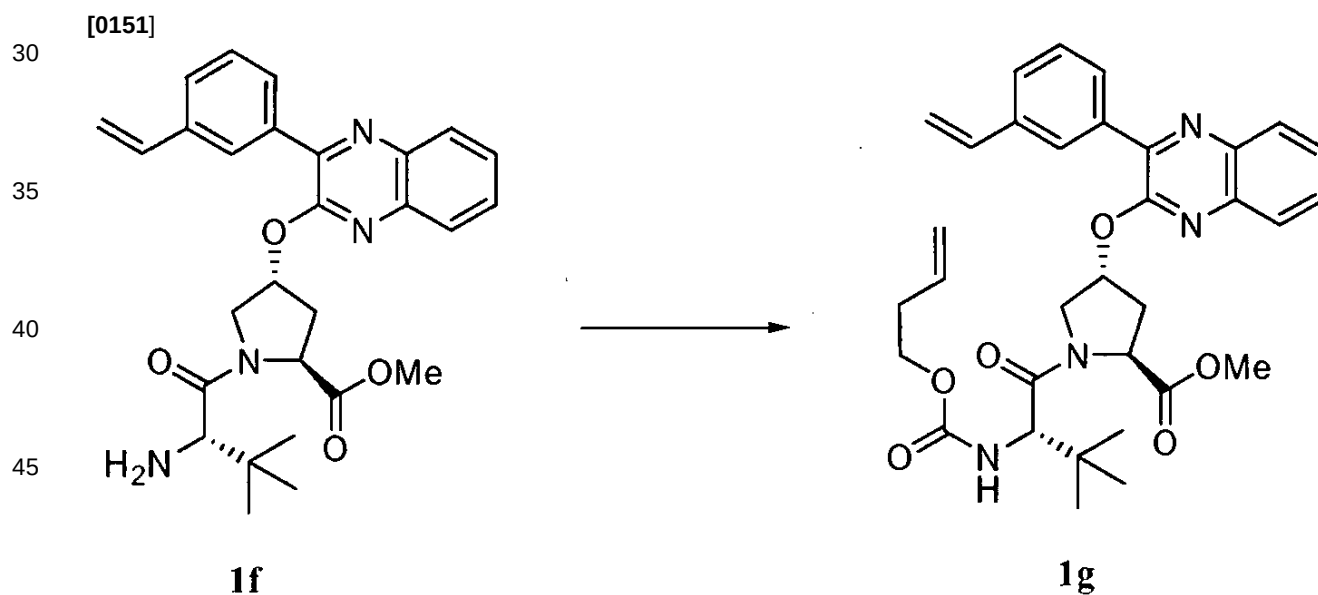
Etapa **1F**

[0149]



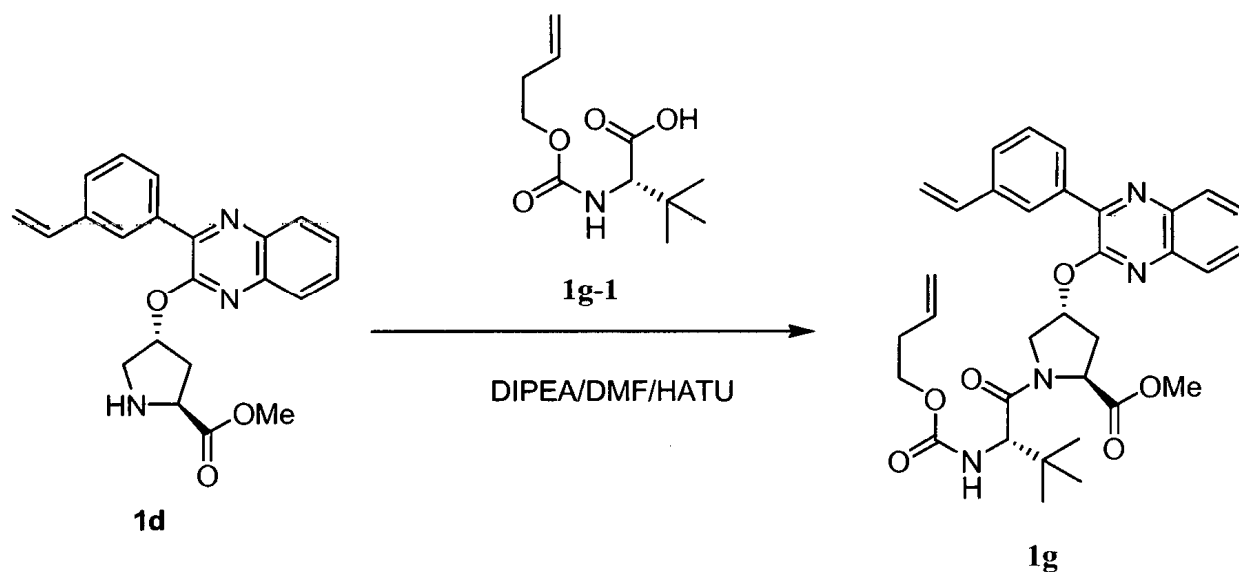
[0150] Se trató una solución del compuesto **1e** (117 mg, 0,2 mmol) en diclorometano (1 ml) con 4M HCl/dioxano (3 ml, 12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se concentró al vacío a sequedad para producir la sal de HCl del compuesto **1f** (100%). MS (ESI): m/z 489,45(M+H).

Etapa 1G



[0152] El compuesto **1f** (0,198mmol) se disolvió en diclorometano (3m), se enfrió hasta 0°C, se trató con trietilamina (120 ul, 4 eq.), seguido de cloroformiato de 3-butenilo (0,041 ml, 0,33mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 a 1 hora, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa de NaCl medio saturada, dos veces, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Hexanos/ EtOAc = 6 : 1 a 4: 1) para producir el compuesto **1g** (95 mg). MS(ESI): m/z 587,47 (M+H).

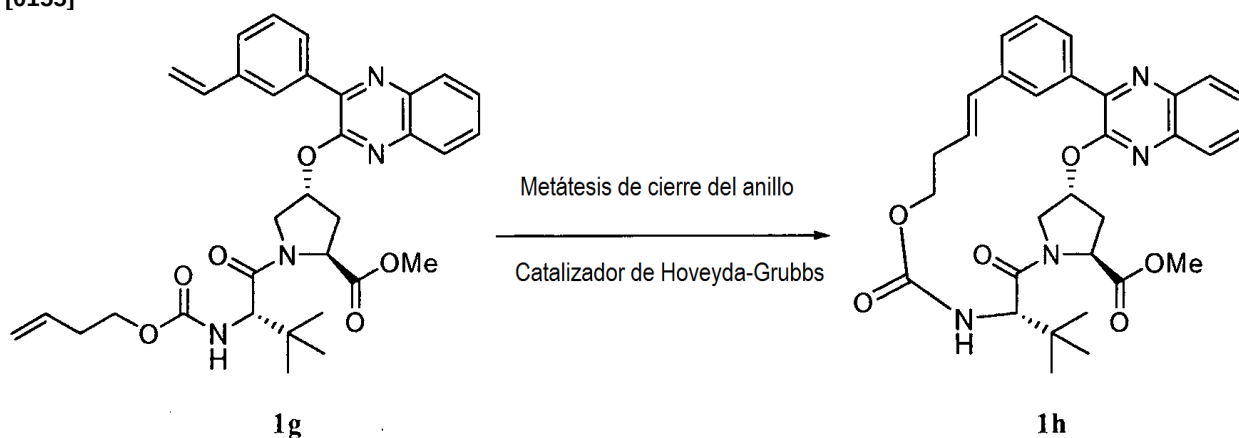
[0153] Alternativamente, el compuesto **1g** se preparó a partir del acoplamiento del compuesto **1d** y **1g-1** tal como se muestra a continuación:



[0154] A una solución del compuesto **1d** (sal HCl, 10,78 mmol), **1g-1** (2,97 g, 13,12 mmol) y DIPEA (5,6 ml, 32,3 mmol) en DMF (30 ml) a 0 °C se añadió en partes HATU (5,12 g, 13,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18h, se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución acuosa de NaCl medio saturada, cuatro veces. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró, y a continuación se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Hexano/EtOAc = 9:1 a 4:1) para producir el compuesto **1g** (6,1g).

Etapa 1H

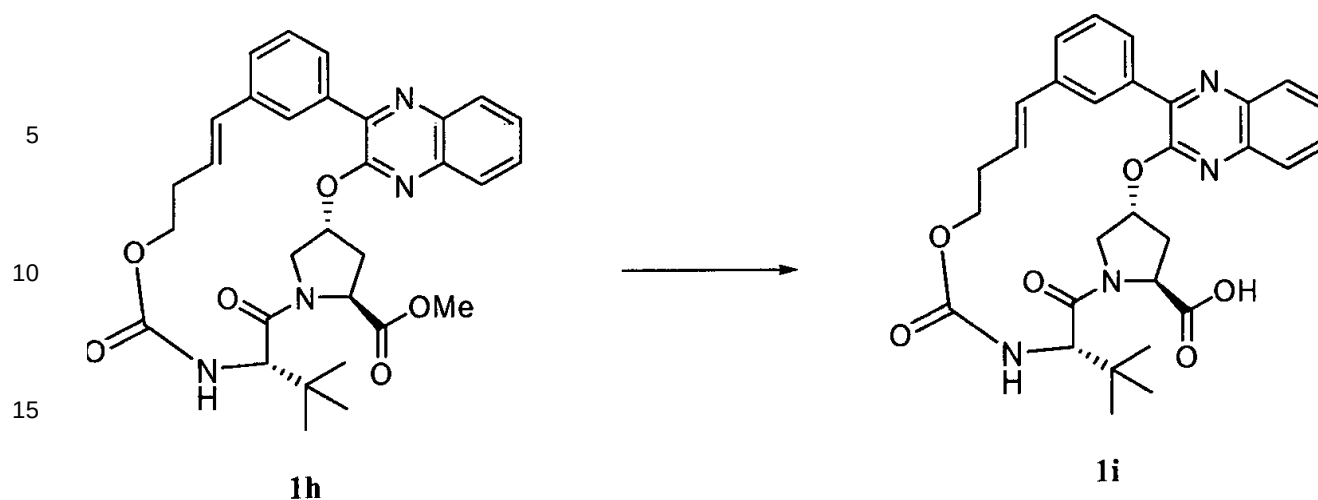
[0155]



[0156] A una solución del compuesto **1g** (95 mg, 0,16 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió un catalizador de primera generación de Hoveyda-Grubbs o un catalizador similar (5 mol % eq.). La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 20h. El disolvente se evaporó a continuación y el residuo se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice utilizando elución en gradiente (Hexano/EtOAc = 9 : 1 a 7 : 3) para producir el compuesto macrocíclico **1h** (58 mg). MS (ESI) m/z 559,30 (M+H).

Etapa 1I

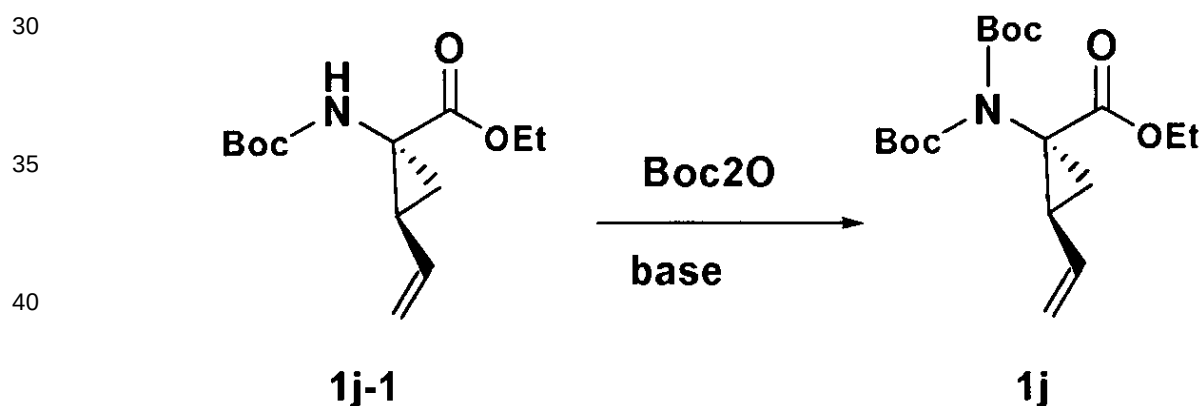
[0157]



20 **[0158]** A una solución del compuesto **1h** (58 mg, 0,103mmol) en THF/MeOH (3 ml/1,5ml) se añadió hidróxido de litio 1N (1,5 ml, 1,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mayoría de los disolventes orgánicos se evaporaron al vacío y el residuo resultante se diluyó con agua y se acidificó hasta pH 5 a 6. La mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y concentraron al vacío para producir **1i** (100%). MS(ESI): m/z 545,24 (M+H), 551,25 (M+Li).

25 Etapa **1J**

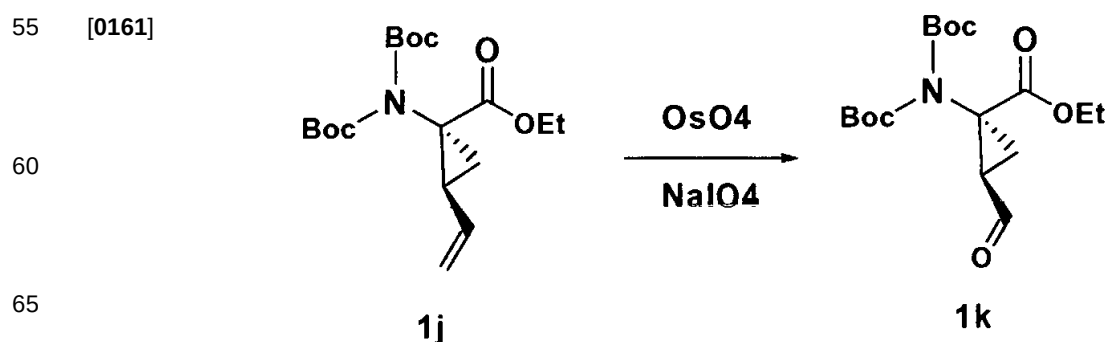
[0159]



45 **[0160]** A una solución del compuesto **1j-1** (6,6 g, 25,85 mmol) en THF (115 ml) a -78°C se añadió lentamente NaHMDS (1,0 M en THF, 28,5 ml, 28,5 mmol). Después de agitar la mezcla a -78°C durante una hora, se añadió BoC₂O (6,8 g, 1,2 eq.) en THF (15 ml). La mezcla de reacción se agitó, y se dejó aumentar la temperatura gradualmente hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (2x), se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Hexano/EtOAc = 1:0 a 85:15) para producir **1j** (8,05 g).

50 Etapa **1K**

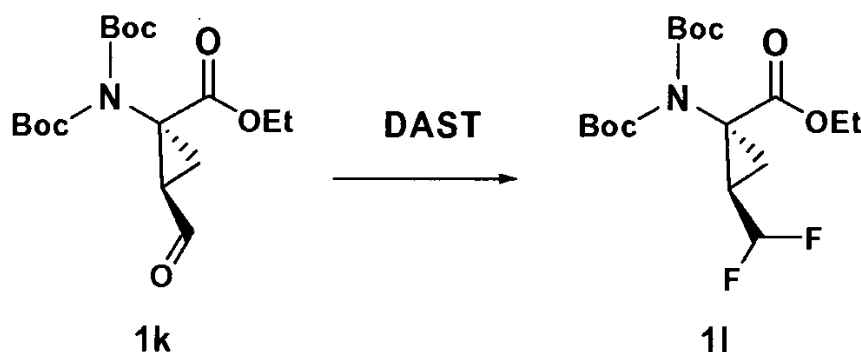
[0161]



[0162] A una solución del compuesto **1j** (0,5 g, 1,4 mmol) en isopropanol (5ml) se añadió NaIO₄ (0,9 g, 4,2 mmol), seguido de agua (5 ml). A esta mezcla agitada vigorosamente se añadió OsO₄ (solución acuosa al 0,4%, 0,22 ml, 2,5% eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4h, se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución acuosa de NaHCO₃, una solución acuosa de Na₂S₂O₃, una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Hexano/EtOAc = 1:0 a 85:15) para producir **1k** (0,37g).

Etapa 1L

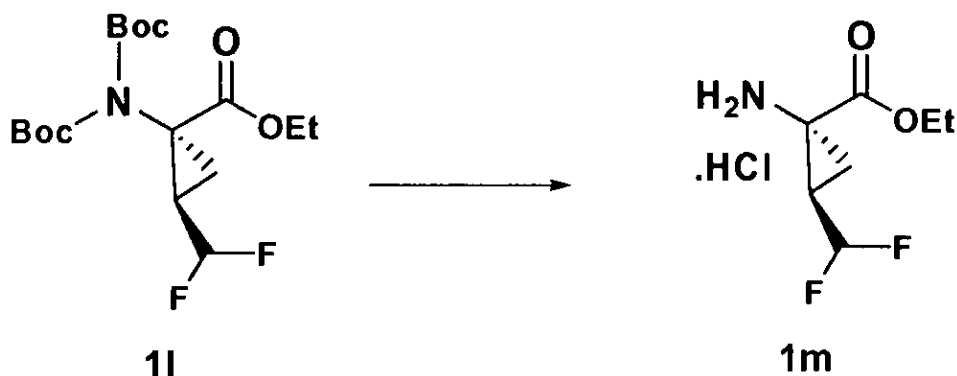
[0163]



[0164] A una solución del compuesto **1k** (2,9 g, 8,1 mmol) en diclorometano (25 ml) a -78°C se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) (2,7 ml, 20,25 mmol). La mezcla resultante se agitó a -78°C durante una hora, a continuación se dejó incrementar la temperatura hasta temperatura ambiente durante 6 h, se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución acuosa de NaHCO₃ (2x), una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Hexano/EtOAc =1:0 a 85:15) para producir **1l** (1,49 g). Material de partida recuperado **1k** (1,2 g).

Etapa 1M

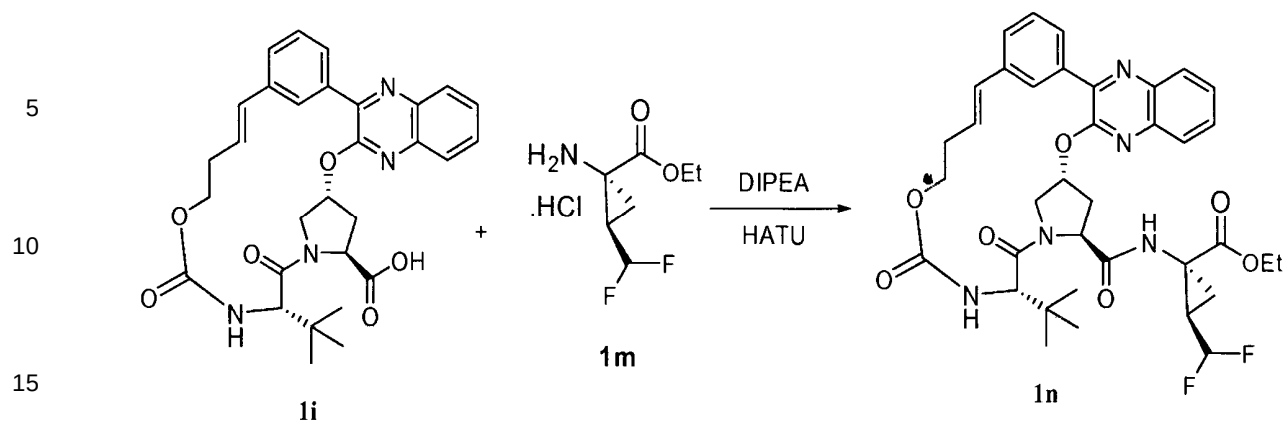
[0165]



[0166] Se trató una solución del compuesto **1l** (491 mg, 1,29 mmol) en diclorometano (1 ml) con HCl 4N HCl en 1,4-dioxano (6 ml, 24 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora, se concentró a sequedad para producir **1m** (≈100%).

Etapa 1N

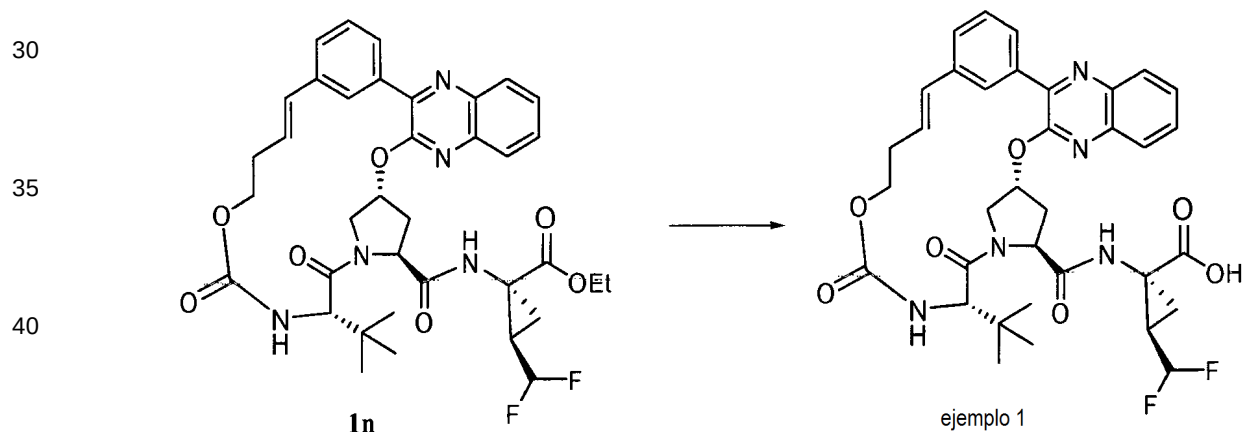
[0167]



[0168] A una solución de **1i** (5,28 mmol), el compuesto **1m** (5,808 mmol) y DIPEA (3,6 ml, 3,9 eq.) en DMF (22 ml) a 0°C se añadió HATU (2,31 g, 6,07 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4h, se diluyó con EtOAc y se lavó con una disolución acuosa semisaturada de NaCl cuatro veces. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró, y a continuación se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (Hexano/EtOAc = 9:1 a 6:4) para producir el compuesto **1n** (2,85g). MS (ESI): m/z 706,53 (M+H).

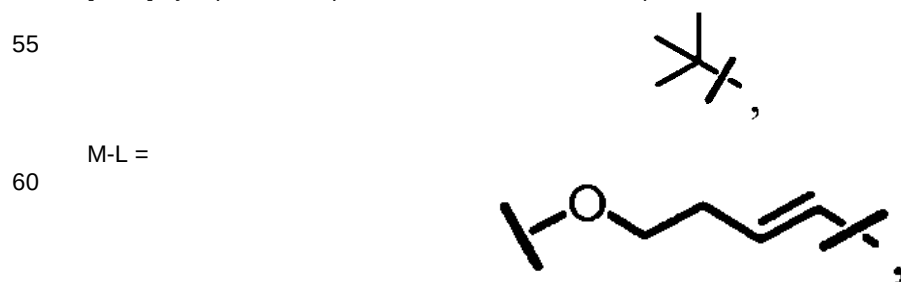
25 Etapa 10

[0169]

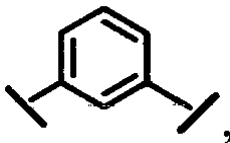


[0170] A una solución del compuesto **1n** (2,85 g, 4,04 mmol) en THF/MeOH (28 ml-12 ml) a 0°C se añadió hidróxido de litio monohidratado (1,02 g, 24,2 mmol), seguido de agua (12 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se enfrió hasta 0°C, se acidificó con HCl 1N hasta pH 5 a 6. Se extrajeron algunos disolventes orgánicos al vacío, y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc tres veces (3x 150ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (30ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y concentraron al vacío para producir el compuesto del título (≈100%). MS(ESI): m/z 678,41 (M+H).

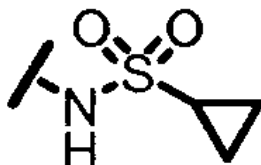
[0171] Ejemplo 2. Compuesto de fórmula XV, en el que R =



Ar=



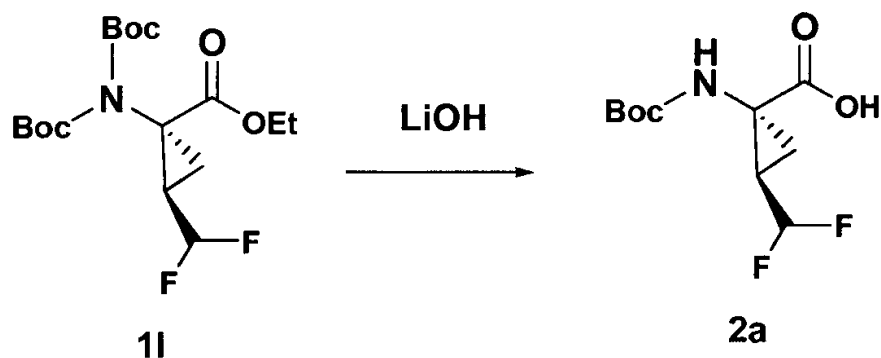
R'=CF₂H, G =



Método I

Etapla 2A

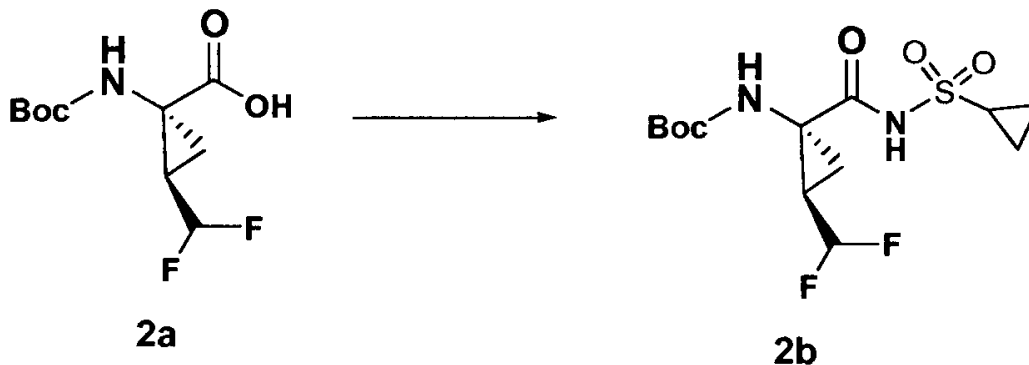
[0172]



[0173] Se disolvió éster etílico **11** (50 g, 132 mmol) en THF (400 mL), a continuación se diluyó adicionalmente con MeOH (160 mL) y agua (160 mL). Se añadió LiOH·H₂O (27,6 g, 660 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se acidificó hasta pH ≈ 2 utilizando HCl 1 M, a continuación se extrajo con DCM (3 x 500 mL). Las partes orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron. El ácido carboxílico crudo **2a** se utilizó directamente sin ninguna purificación.

Etapla 2B

[0174]

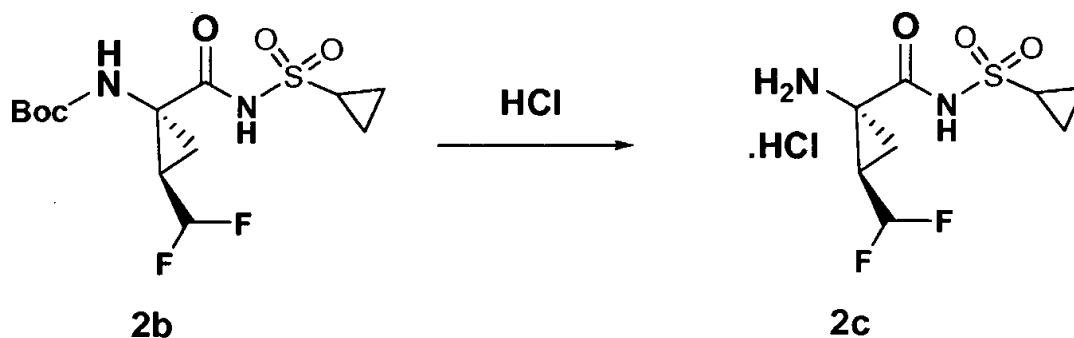


[0175] Se disolvió ácido carboxílico **2a** (- 132 mmol) en DCM (400 mL), a continuación se enfrió hasta 0°C. Se añadieron DMAP (40,3 g, 330 mmol), sulfonamida (16,0 g, 132 mmol), y EDC (63,3 g, 330 mmol) y la reacción se agitó a 0°C durante 1 h, se calentó hasta temperatura ambiente, a continuación se agitó durante 48 horas adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (1,5 L) y se extrajo con HCl 1 N (2 x 750 mL). Las fases acuosas combinadas se retroextrajeron con EtOAc, y las fases de EtOAc combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (1 L). Se secaron las partes orgánicas (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron.

Se purificó el aceite crudo a través de cromatografía de SiO₂ utilizando 60% EtOAc/hexanos para producir la sulfonimida **2b** deseada (40 g, 85%, dos etapas).

Etapa 2C

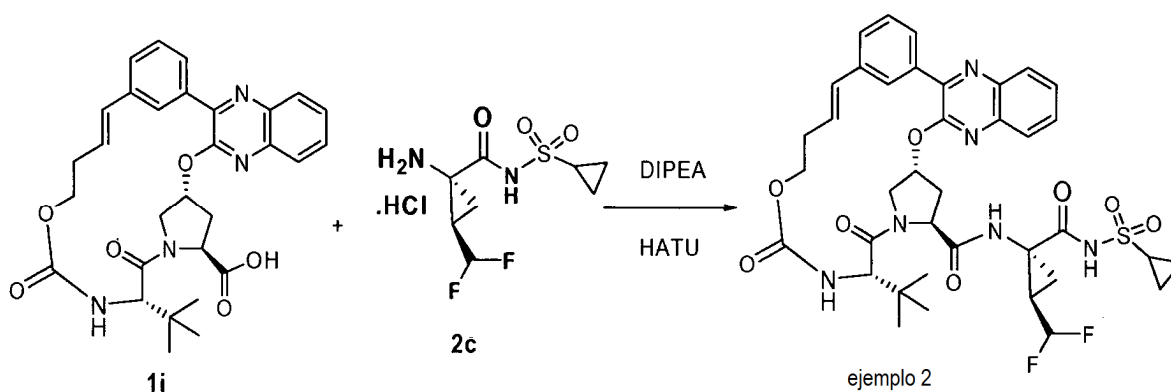
[0176]



[0177] Se cargó directamente sulfonimida **2b** (40 g, 112 mmol) con una solución de HCl 4M en dioxano (282 mL, 1,13 mol), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el aceite crudo se disolvió en una cantidad mínima de DCM, y se trituroó con hexano (hexano/DCM = 3,5/1,5). A continuación, se filtró el sólido y se secó para producir 32,4 g del compuesto objetivo **2c**.

Etapa 2D

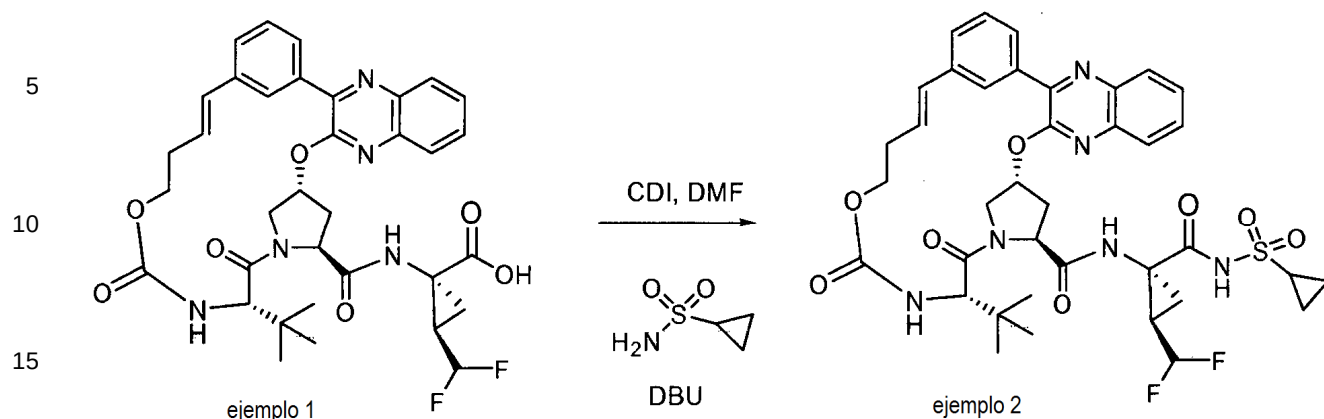
[0178]



[0179] A una solución del compuesto **1i** (11 mg, 0,02 mmol), **2c** (1 eq.) y DIPEA (0,05ml, 0,287mmol) en DMF (1ml) a 0°C se añadió HATU (24 mg, 0,063 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se diluyó con EtOAc y se lavó con una disolución acuosa semisaturada de NaCl cuatro veces. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y a continuación se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para producir el compuesto del título (6 mg). MS(ESI); m/z 781,20 (M+H).

Método II

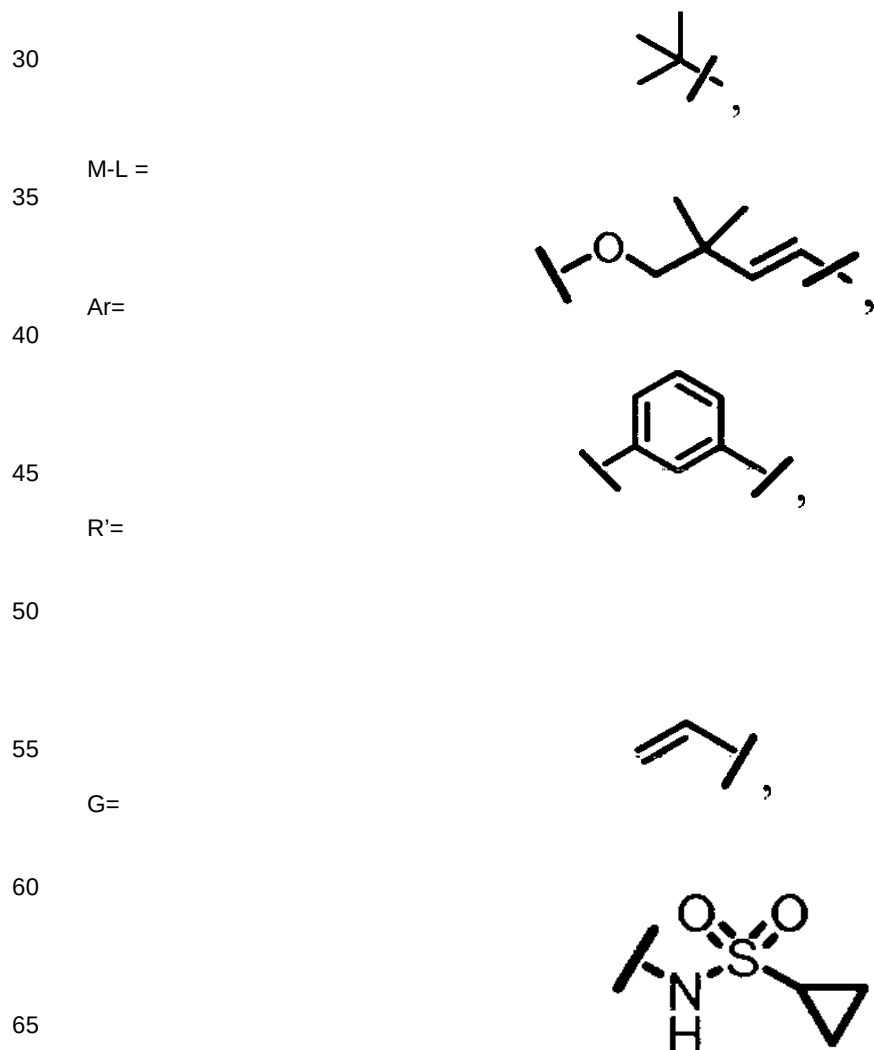
[0180]



20 **[0181]** El compuesto del ejemplo 1 (2,78 g, 4,04 mmol) y carbonildiimidazol (1,11 g, 6,85 mmol) se disolvieron en 22 ml de DMF anhidro y la solución resultante se agitó a 40°C durante 1 hora. Se añadió ciclopropilsulfonamida (1,22 g, 10,06 mmol) a la reacción, seguido por DBU (0,96 ml, 6,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (400 ml), se lavó con agua (2x50ml), KH_2PO_4 0,5 M (2x50ml), una solución acuosa saturada de NaCl (50ml), se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Hexanos/ EtOAc = 1:1 a 0:1) para producir el compuesto del título (2,4 g). MS(ESI); m/z 781,20 (M+H).

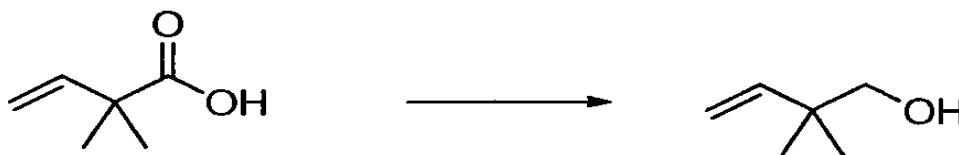
25

[0182] Ejemplo 3. Compuesto de fórmula XV, en el que R =



Etapa 3A

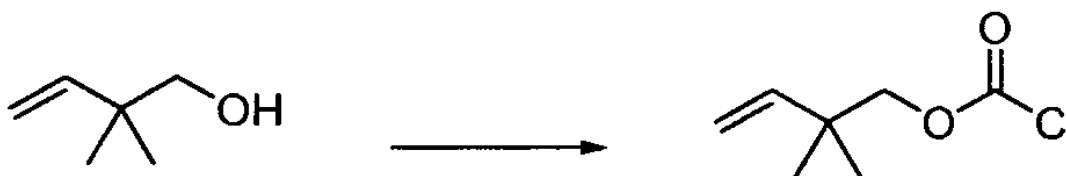
[0183]

**3a-1****3a**

[0184] A una solución del compuesto **3a-1** (21,7 g, 0,19 mol) en dietil éter (100 ml) a 5-10°C se añadió gota a gota LAH (1M en éter, 200 ml, 0,2 mol). A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se enfrió hasta 0-5°C. Se añadió lentamente EtOAc (5 ml), seguido por la adición con precaución de HCl 6 N (200 ml), agua (50 ml) y éter (50 ml). La fase acuosa separada se extrajo adicionalmente con éter (2x250ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (75 ml), se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron a 0°C para extraer el éter. La destilación a presión reducida produjo el compuesto **3a** (10,5 g).

Etapa 3B

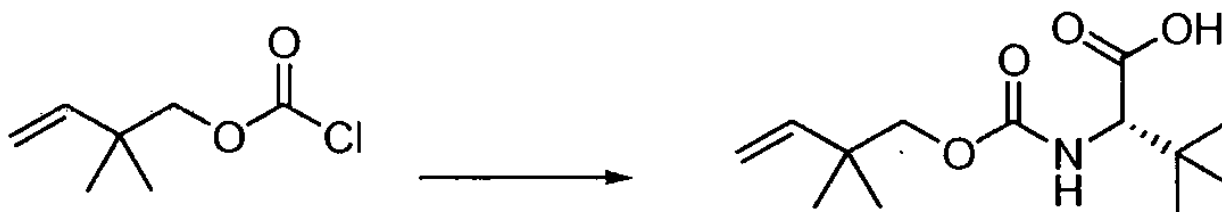
[0185]

**3a****3b**

[0186] A una solución de una solución de fosgeno en tolueno (20% en peso 100 ml, 188 mmol) a 10°C se añadió gota a gota el compuesto **3a** durante 20 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3h, se coevaporó con cloruro de metileno (5x40ml) para producir el compuesto **3b** (15,6 g, 77% de pureza).

Etapa 3C

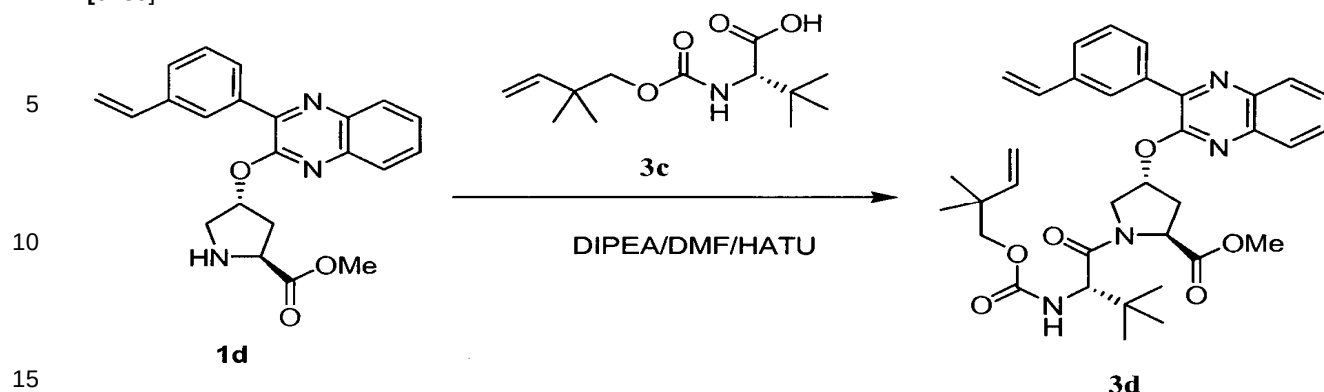
[0187]

**3b****3c**

[0188] A una mezcla de L-terc-leucina (5,36 g, 40,8 mmol) y 1,4-dioxano (22 m) se añadió lentamente NaOH 2N, mientras que la temperatura interna no superó los 30°C. Esta mezcla se enfrió hasta 10-15°C, se añadió lentamente el compuesto **3b** (10,6 g, 77%, 49 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h, a continuación a 60°C durante 3 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se lavó con cloruro de metileno (3x35 ml). La fase acuosa se ajustó a pH entre 2 y 3 con HCl 6N, se extrajo con EtOAc (3x70 ml). Las fases de EtOAc combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron a sequedad para producir el compuesto **3c** (8,3 g).

Etapa 3D

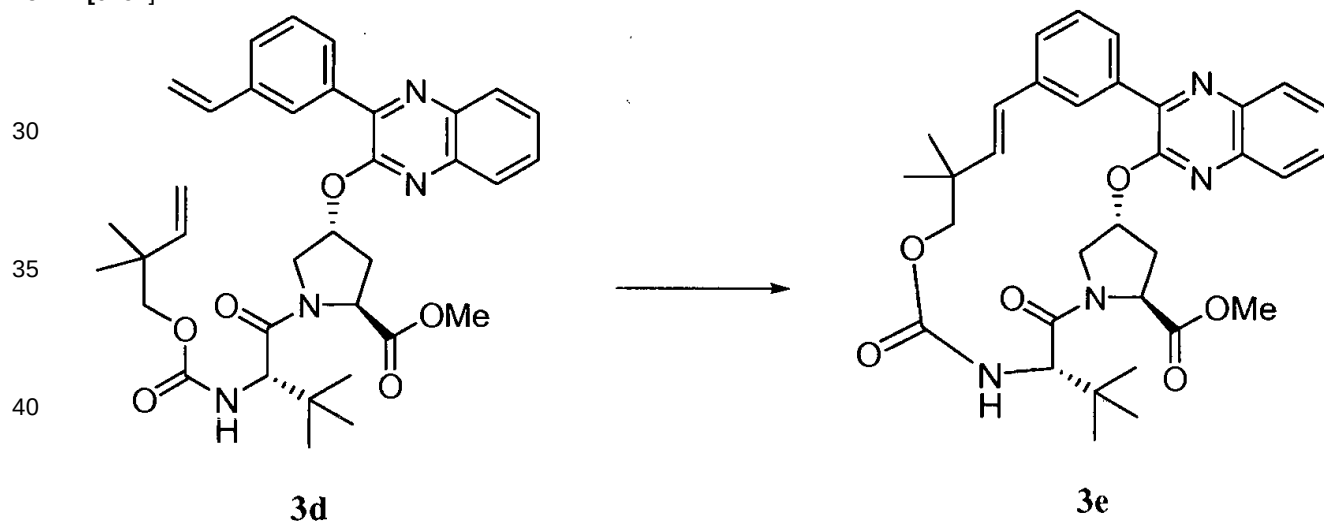
[0189]



[0190] A una solución del compuesto **1d** (sal de HCl, 13,57 mmol), **3c** (3,84 g, 14,9 mmol) y DIPEA (7,1 ml, 40,7 mmol) en DMF (45 ml) a 0°C se añadió por partes HATU (5,95 g, 15,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18h, se diluyó con EtOAc (400 ml) y se lavó con agua, disolución acuosa semisaturada de NaCl cuatro veces. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y a continuación se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Hexano/EtOAc = 9:1 a 4:1) para producir el compuesto **3d** (8,6 g).

Etapa 3E

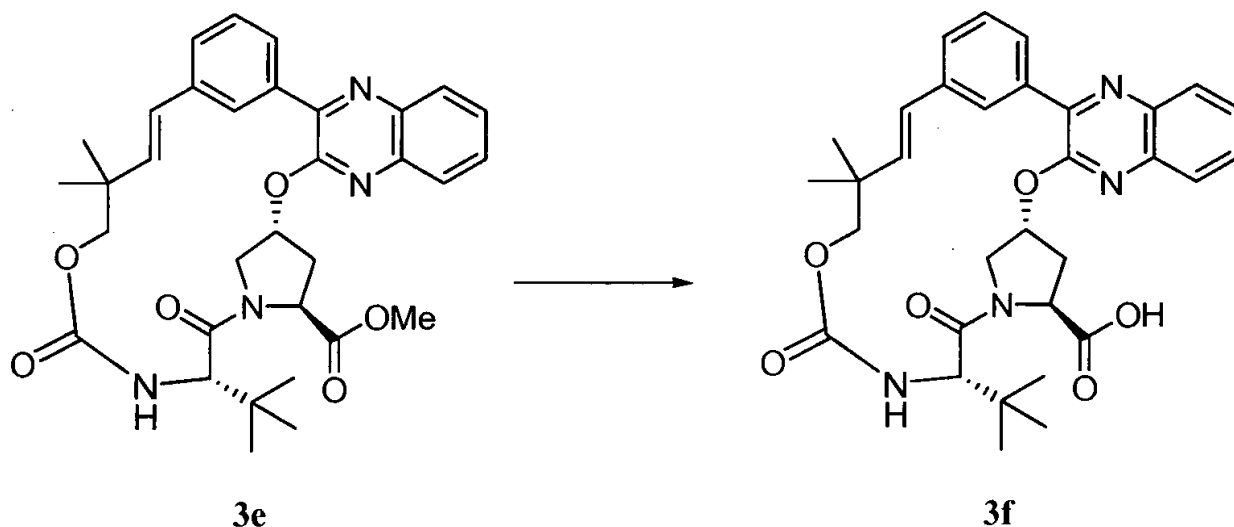
[0191]



[0192] Se purgó una solución del compuesto **3d** (4,04 g, 6,75 mmol) en tolueno (1200ml) con nitrógeno durante 0,5 h y se añadió el catalizador de base rutenio Zhan 1B (0,5 g 0,675 mmol). La mezcla se agitó a 110°C durante 8 h, se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadieron ácido 2-mercaptopyridínico (1,014 g, 6,7 mmol) y DIPEA (1,2 ml, 6,75 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se filtró y concentró. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con una solución acuosa de NaHCO₃, una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio). A continuación se evaporó el disolvente y el residuo se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice utilizando elución por gradiente (EtOAc/Hexano 0% a 25%) para producir el compuesto **3e** (2,6 g). MS (ESI) m/z 587,30 (M+H).

Etapa 3F

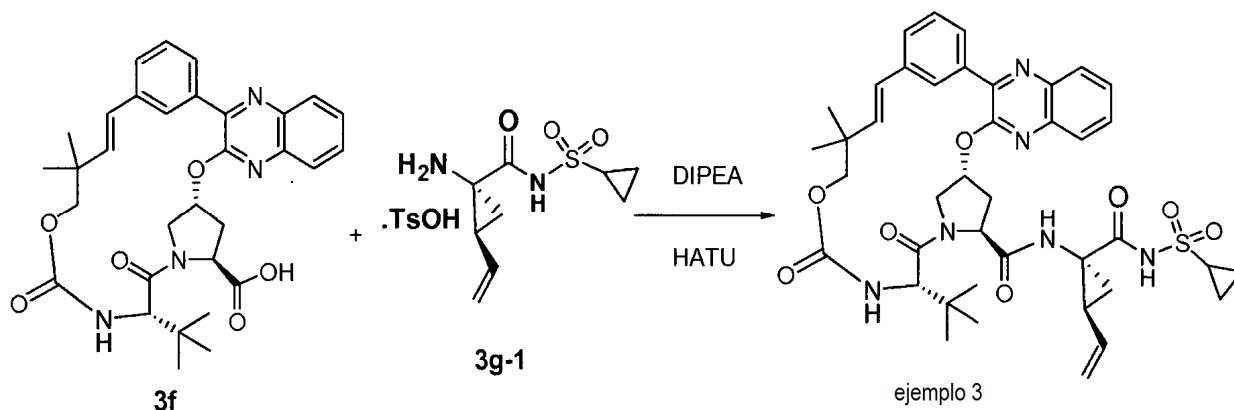
[0193]



[0194] A una solución del compuesto **3e** (3,1 g, 5,28mmol) en THF/MeOH (32 ml/14 ml) a 0°C se añadió hidróxido de litio hidratado (1,11 g, 26,45 mmol), seguido de agua (14 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora, se colocó a 0°C, se añadió gota a gota HCl 1N (≈ 29 ml) hasta que el pH de la mezcla era de ≈ 5 . La mezcla se extrajo con EtOAc (3x80ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (30 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron al vacío para producir **3f** ($\approx 100\%$). MS(ESI): m/z 573,39 (M+H).

Etapa3G

[0195]

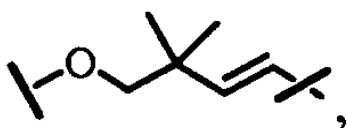


[0196] A una solución del compuesto **3f** (16 mg, 0,028mmol), **3g-1** (14 mg, 0,034) y DIPEA (0,025 ml, 0,14mmol) en DMF (1,8 ml) a 0°C se añadió HATU (15 mg, 0,039 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2h, y se purificó mediante HPLC preparativa para producir el compuesto del título (16 mg). MS(ESI): m/z 785,26 (M+H).

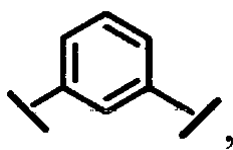
[0197] Ejemplo 4. Compuesto de fórmula XV, en el que R =



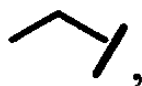
M-L =



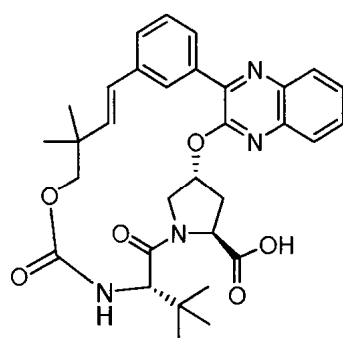
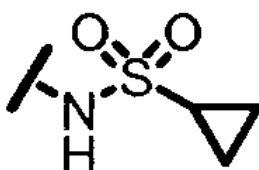
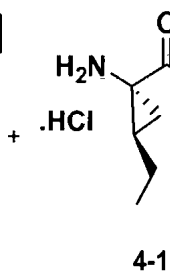
Ar=



R' =

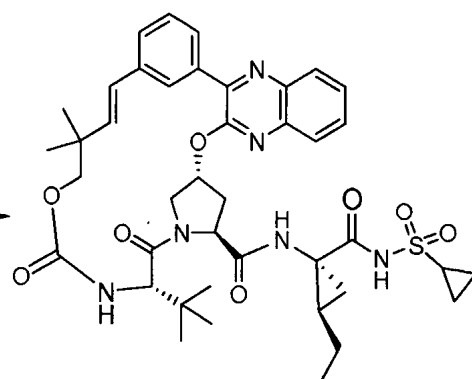


G =

**3f****4-1**

DIPEA

HATU



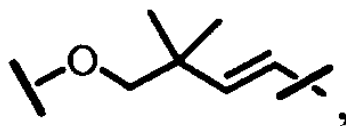
ejemplo 4

[0198] A una solución del compuesto **3f** (15 mg, 0,026 mmol), **4-1** (8,4 mg, 0,031) y DIPEA (0,025ml, 0,14mmol) en DMF (1,8 ml) a 0°C se añadió HATU (15 mg, 0,039 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2h, y se purificó mediante HPLC preparativa para producir el compuesto del título (15 mg). MS(ESI): m/z 787,39 (M+H).

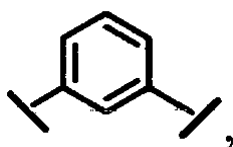
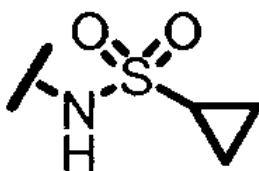
[0199] Ejemplo 5. Compuesto de fórmula XV, en el que R =

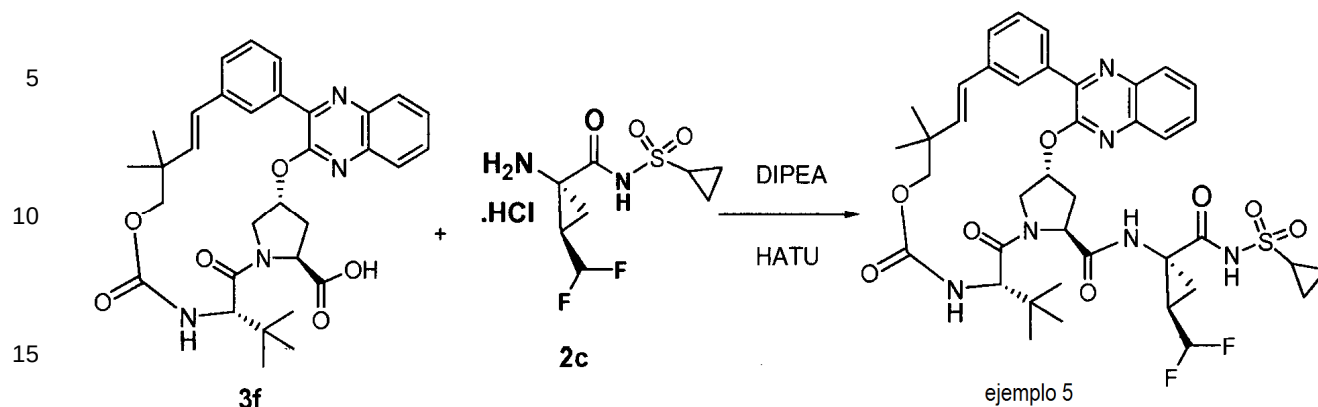


M-L =



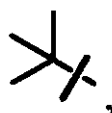
Ar =

R' = CF₂H, G =

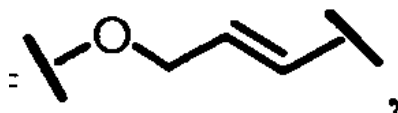


[0200] A una solución del compuesto **3f** (1,284 g, 2,07 mmol), **2c** (0,681 g, 2,34 mmol) y DIPEA (1,1ml, 3 eq.) en DMF (16 ml) a 0°C se añadió por partes HATU (0,914 g, 2,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1h, se diluyó con EtOAc (180 ml), y se lavó con agua (20 ml), una disolución acuosa semisaturada de NaCl (20 ml), solución acuosa de KH_2PO_4 0,5M (2x20 ml), una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/Hexano 25% a 50%) para producir el compuesto del título (13 g). MS(ESI); m/z 809,55 (M+H).

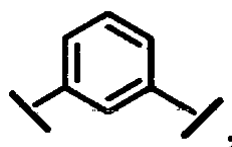
[0201] Ejemplo 6. Compuesto de fórmula XV, en el que R =



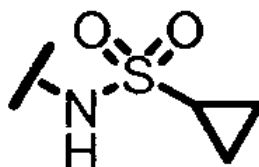
M-L =



Ar=

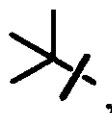


R'=CF₂H, G =



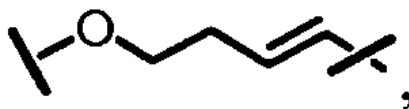
[0202] Este compuesto se preparó mediante los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 2 o el ejemplo 5. MS (ESI): m/e 767,35 (M+H).

[0203] Ejemplo 7. Compuesto de fórmula XV, en el que R =



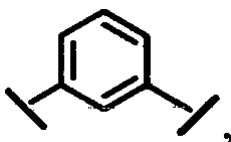
M-L =

5



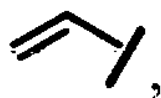
Ar=

10



R'=

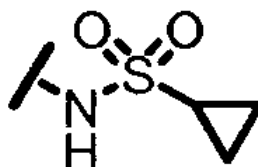
15



20

G=

25



30

[0204] Este compuesto se preparó mediante los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 3. MS (ESI): m/e 757,51 (M+H).

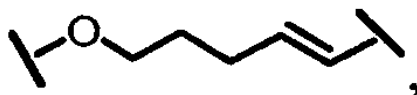
[0205] Ejemplo 8. Compuesto de fórmula XV, en el que R =

35



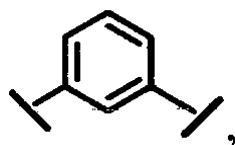
M-L =

40



Ar=

45



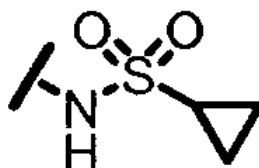
R'=

50



G=

55



60

[0206] Este compuesto se preparó mediante los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 3. MS (ESI): m/z 771,23 (M+H).

65

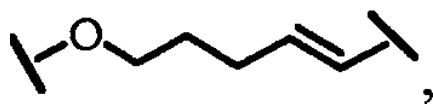
[0207] Ejemplo 9. Compuesto de fórmula XV, en el que R =

5



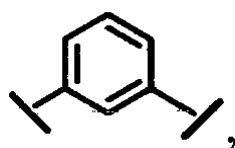
M-L =

10



Ar=

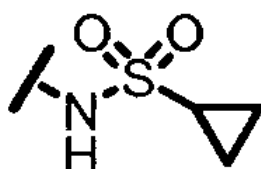
15



20

R'=CF₂H, G =

25



30

[0208] Este compuesto se preparó mediante los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 2 o el ejemplo 5. MS (ESI):m/z 795,34 (M+H).

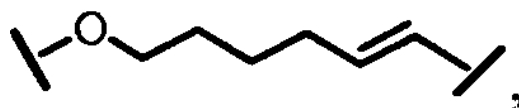
35 [0209] Ejemplo 10. Compuesto de fórmula XV, en el que R =

40



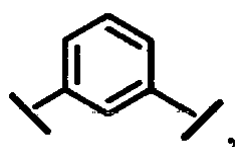
M-L =

45



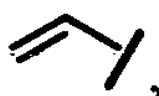
Ar=

50



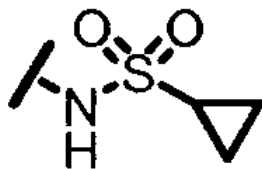
R'=

55



G =

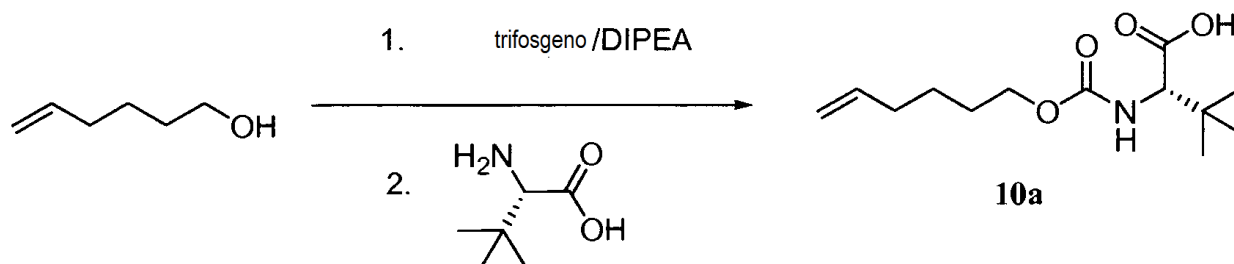
60



65

Etapa 10A

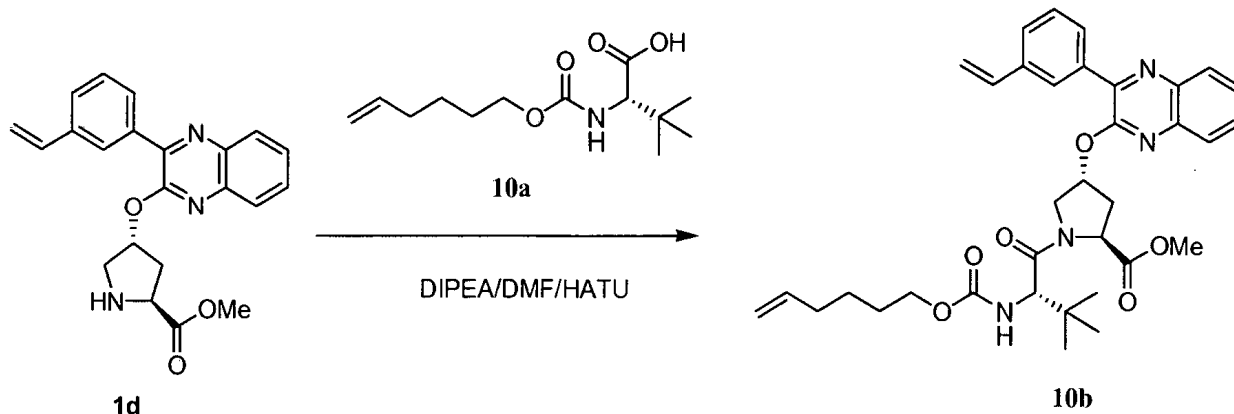
[0210]



[0211] A una solución de 5-hexen-1-ol (1,3 ml, 10,9 mol), trifosgeno (1,46 g, 4,92 mmol) en 1,4-dioxano (21ml) a 0°C se añadió gota a gota DIPEA (1,7 ml, 9,72 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora, se enfrió hasta 0°C. A ésta se añadió lentamente L-t-leucina (1,28 g, 9,72 mmol) disuelta en NaOH 1N (9,8 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se concentró para eliminar la mitad del volumen de dioxano, se trató con NaOH 1N (25 ml), se lavó con éter (3x30ml). La fase acuosa se acidificó hasta pH 2-3 con HCl 6N, a continuación se extrajo con diclorometano (3x30ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se concentraron a sequedad para producir el compuesto **10a** (2,5g) utilizado directamente en la siguiente etapa.

Etapa 10B

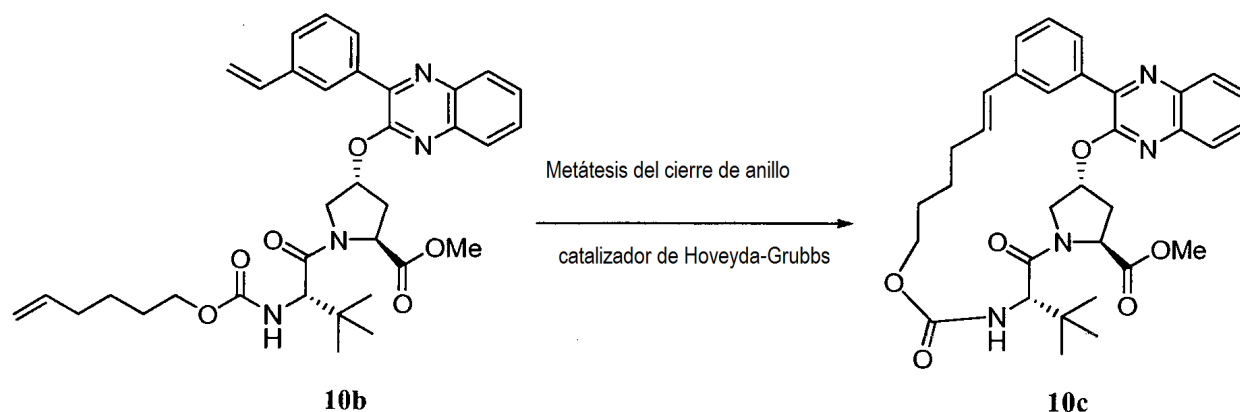
[0212]



[0213] A una solución del compuesto **1d** (Sal de HCl, 98 mg, 0,218 mmol), el compuesto **10a** (90 mg, 0,35 mmol) y DIPEA (0,24 ml, 1,37 mmol) en DMF (3 ml) a 0°C se añadió HATU (133 mg, 0,35 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18h, se diluyó con EtOAc y se lavó con una disolución acuosa semisaturada de NaCl cuatro veces. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró, y a continuación se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Hexano/EtOAc = 6:1 a 4 : 1) para producir el compuesto **10b** (119 mg). MS (ESI): m/e 615,45 (M+H).

Etapa 10C

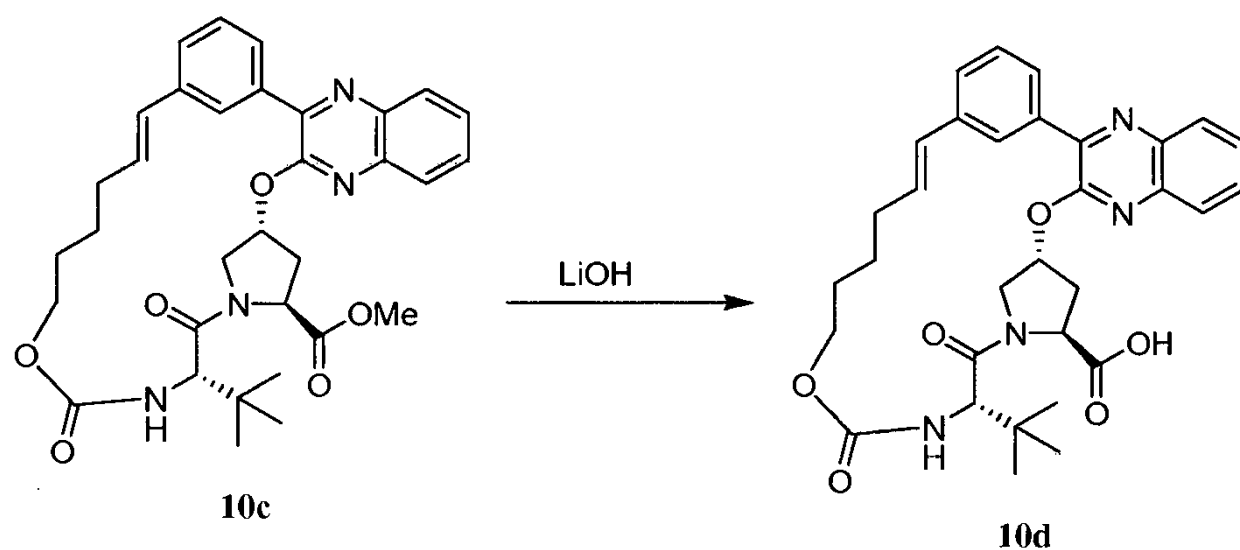
[0214]



[0215] A una solución del compuesto **10b** (119 mg, 0,19 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió el catalizador de primera generación de Hoveyda-Grubbs (5% eq. molar). La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 20 horas. A continuación, se evaporó el disolvente y el residuo se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice utilizando elución en gradiente (Hexano/EtOAc = 9:1 a 7:3) para producir el compuesto macrocíclico **10c** (58 mg). MS (ESI) m/z 587,44 (M+H).

Etapa 10D

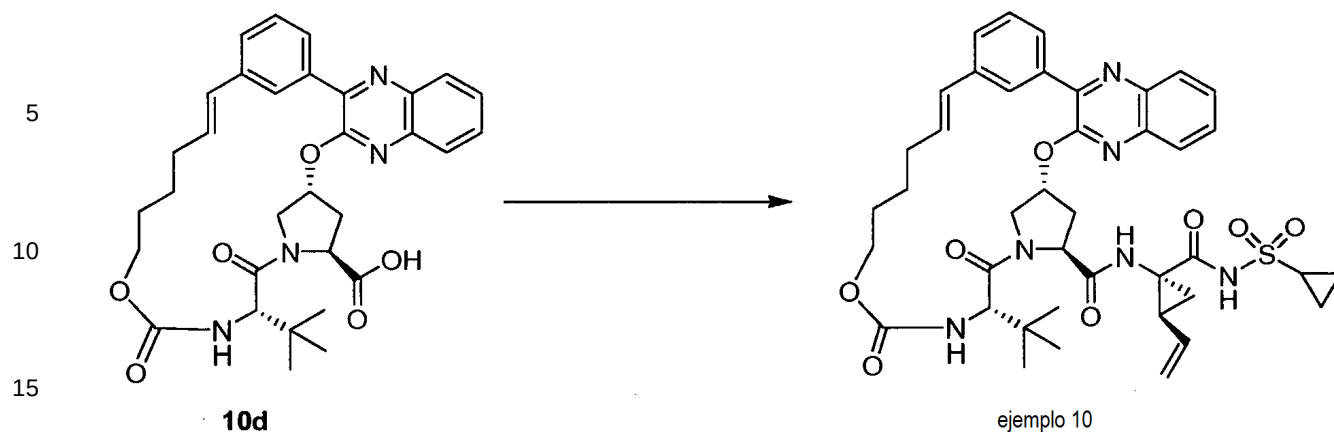
[0216]



[0217] A una solución del compuesto **10c** (58 mg, 0,099 mmol) en THF/MeOH (3 ml/1,5ml) se añadió hidróxido de litio 1N (1,5 ml, 1,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se evaporaron la mayoría de disolventes orgánicos al vacío, y el residuo resultante se diluyó con agua y se acidificó hasta pH 5 a 6. La mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para producir **10d** (100%). MS(ESI): m/z 573,31 (M+H), 579,32 (M+Li).

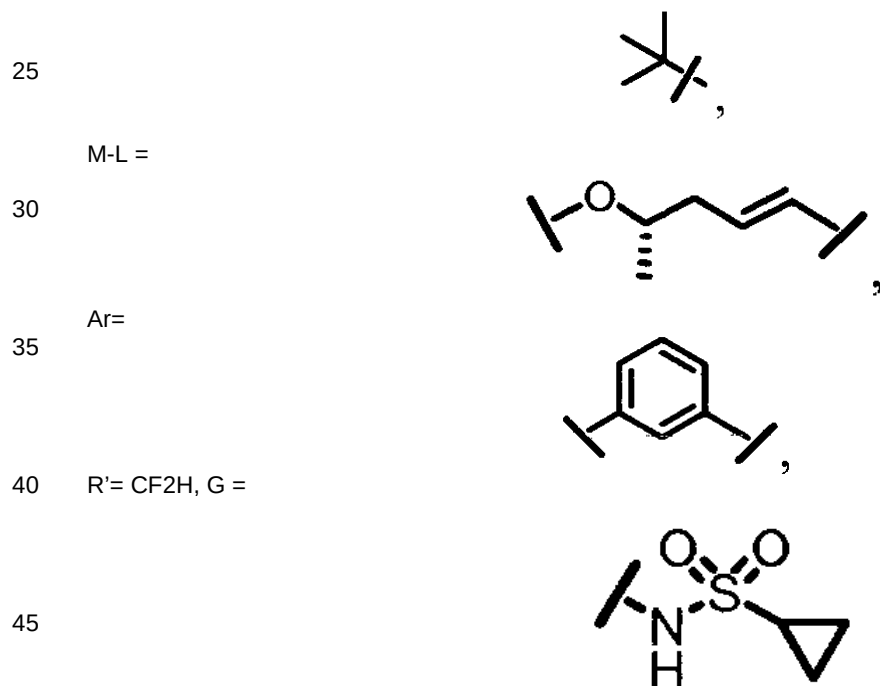
Etapa 10E

[0218]



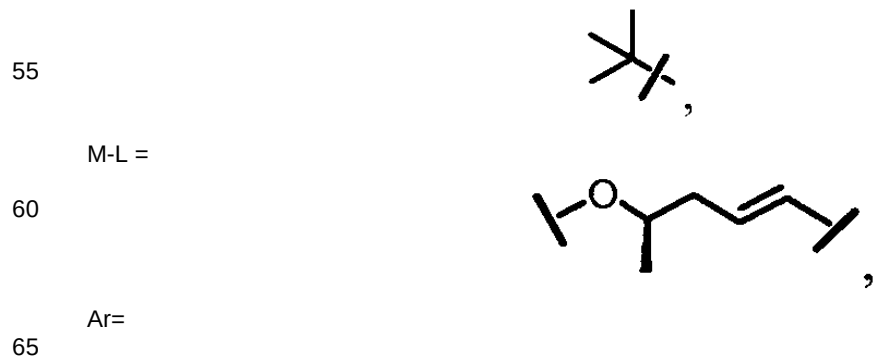
[0219] Este compuesto se preparó a partir de **10d** mediante el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 3. MS (ESI): m/z 785,31 (M+H).

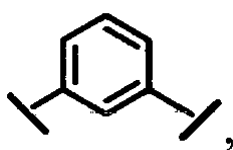
[0220] Ejemplo 11. Compuesto de fórmula XV, en el que R =



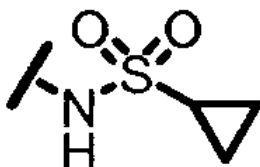
[0221] Este compuesto se preparó mediante los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 2 o el ejemplo 5. MS (ESI): m/z 795,53 (M+H).

[0222] Ejemplo 12. Compuesto de fórmula XV, en el que R =





R' = CF₂H, G =

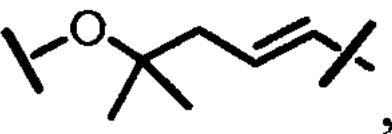


[0223] Este compuesto se preparó mediante los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 2 o el ejemplo 5. MS (ESI): m/z 795,58 (M+H).

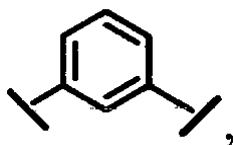
[0224] Ejemplo 13. Compuesto de fórmula XV, en el que R =



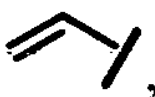
M-L =



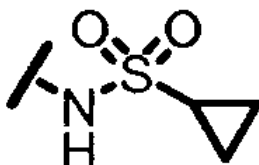
Ar =



R' =



G =



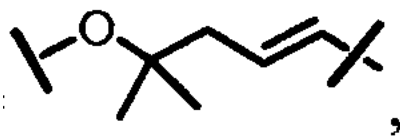
[0225] Este compuesto se preparó mediante los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 3. MS (ESI): m/z 785,29 (M+H).

[0226] Ejemplo 14. Compuesto de fórmula XV, en el que R =



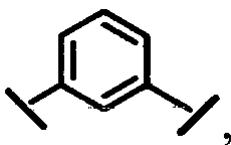
M-L =

5



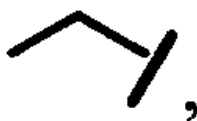
Ar=

10



R'=

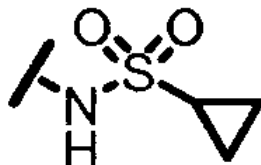
15



20

G=

25



30

[0227] Este compuesto se preparó mediante los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 4. MS (ESI): m/z 787,39 (M+H).

35

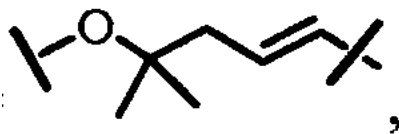
[0228] Ejemplo 15. Compuesto de fórmula XV, en el que R =



40

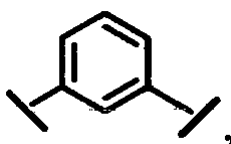
M-L =

45



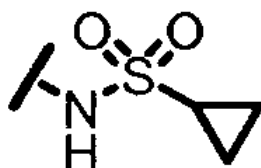
Ar=

50



R'=CF₂H, G =

55



60

[0229] Este compuesto se preparó mediante los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 2 o el ejemplo 5. MS (ESI):m/e 809,28 (M+H).

65

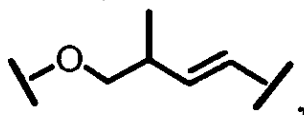
[0230] Ejemplo 16. Compuesto de fórmula XV, en el que R =

5



M-L =

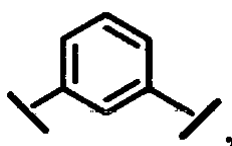
10



15

Ar=

20



25

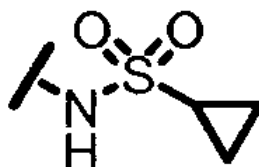
R'=

30



G=

35



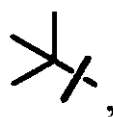
40

[0231] Este compuesto se preparó mediante los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 3. MS (ESI): m/e 771,11 (M+H).

45

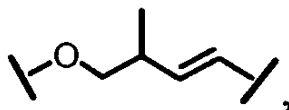
[0232] Ejemplo 17. Compuesto de fórmula XV, en el que R =

50



M-L =

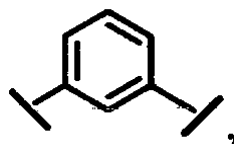
55



60

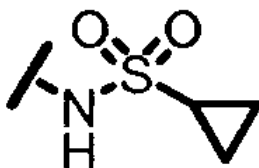
Ar=

65



R'=CF₂H, G =

5



10

[0233] Este compuesto se preparó mediante el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 2 o el ejemplo 5. MS (ESI): m/z 795,21 (M+H).

15

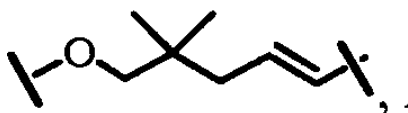
[0234] Ejemplo 18. Compuesto de fórmula XV, en el que R =



20

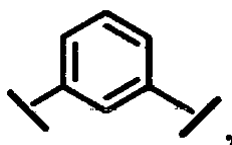
M-L =

25



30

Ar=



35

R'=

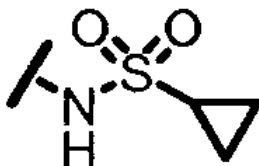
40



45

G=

50



55

[0235] Este compuesto se preparó mediante los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 3. MS (ESI): m/z 799,25 (M+H).

60

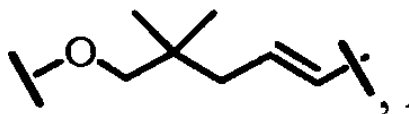
[0236] Ejemplo 19. Compuesto de fórmula XV, en el que R =



65

M-L =

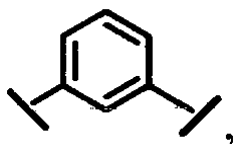
5



10

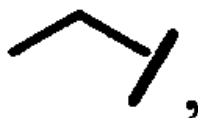
Ar=

15



R'=

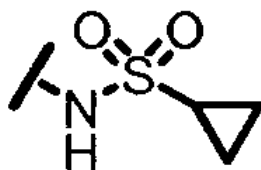
20



25

G=

30



35

[0237] Este compuesto se preparó mediante los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 4. MS (ESI): m/z 801,22 (M+H).

[0238] Ejemplo 20. Compuesto de fórmula XV, en el que R =

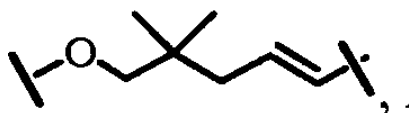
40



45

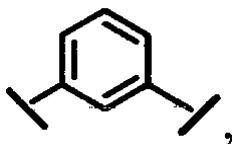
M-L =

50



Ar=

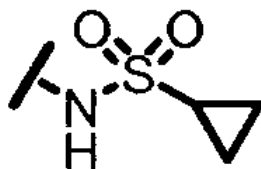
55



60

R'=CF₂H, G =

65

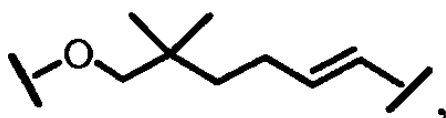


[0239] Este compuesto se preparó mediante los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 2 o el ejemplo 5. MS (ESI): m/z 823,21 (M+H).

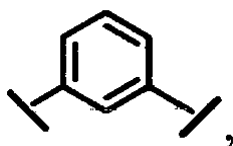
[0240] Ejemplo 21. Compuesto de fórmula XV, en el que R =



M-L =



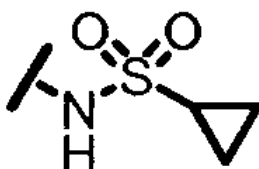
Ar =



R' =



G =

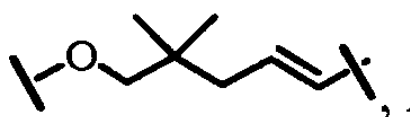


[0241] Este compuesto se preparó mediante los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 3. MS (ESI): m/z 813,42 (M+H).

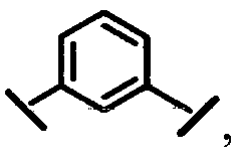
[0242] Ejemplo 22. Compuesto de fórmula XV, en el que R =



M-L =

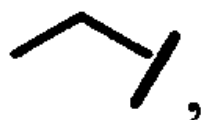


Ar=



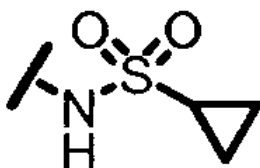
5

R' =



10

G =



20

[0243] Este compuesto se preparó mediante los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 4. MS (ESI): m/z 815,43 (M+H).

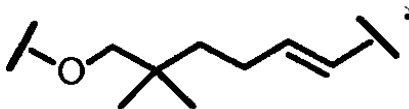
25

[0244] Ejemplo 23. Compuesto de fórmula XV, en el que R =



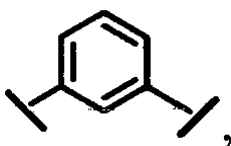
30

M-L =



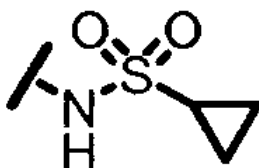
40

Ar=



45

50

R' = CF₂H, G =

55

60

[0245] Este compuesto se preparó mediante los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 2 o el ejemplo 5. MS (ESI): m/z 837,41 (M+H).

65

[0246] Ejemplo 24. Compuesto de fórmula XV, en el que R =

5



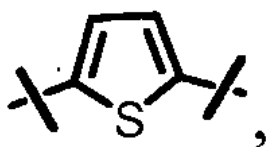
M-L =

10



15 Ar=

20



R' =

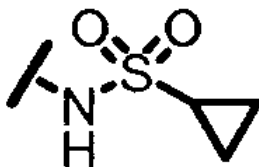
25



30

G =

35



40

[0247] Este compuesto se preparó mediante los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 3. MS (ESI): m/z 763,25 (M+H).

45

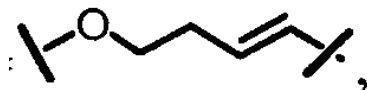
[0248] Ejemplo 25. Compuesto de fórmula XV, en el que R =

50



M-L =

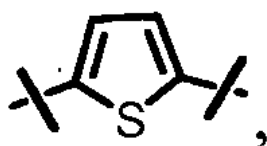
55



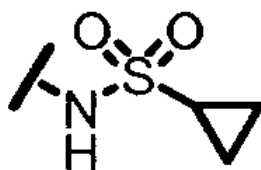
60

Ar =

65

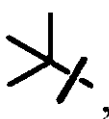


R'=CF₂H, G =

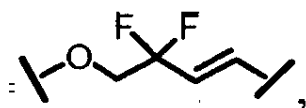


[0249] Este compuesto se preparó mediante los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 2 o el ejemplo 5. MS (ESI):m/z 787,22 (M+H).

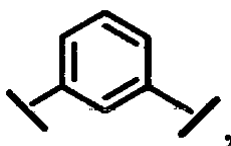
[0250] Ejemplo 26. Compuesto de fórmula XV, en el que R =



M-L=



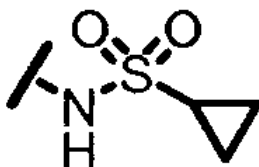
Ar=



R'=

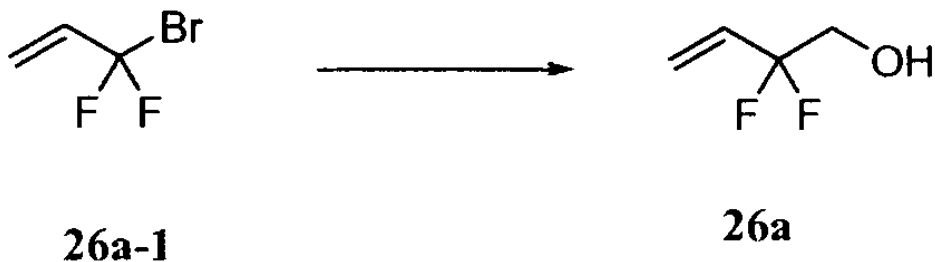


G=



Etapas 26A

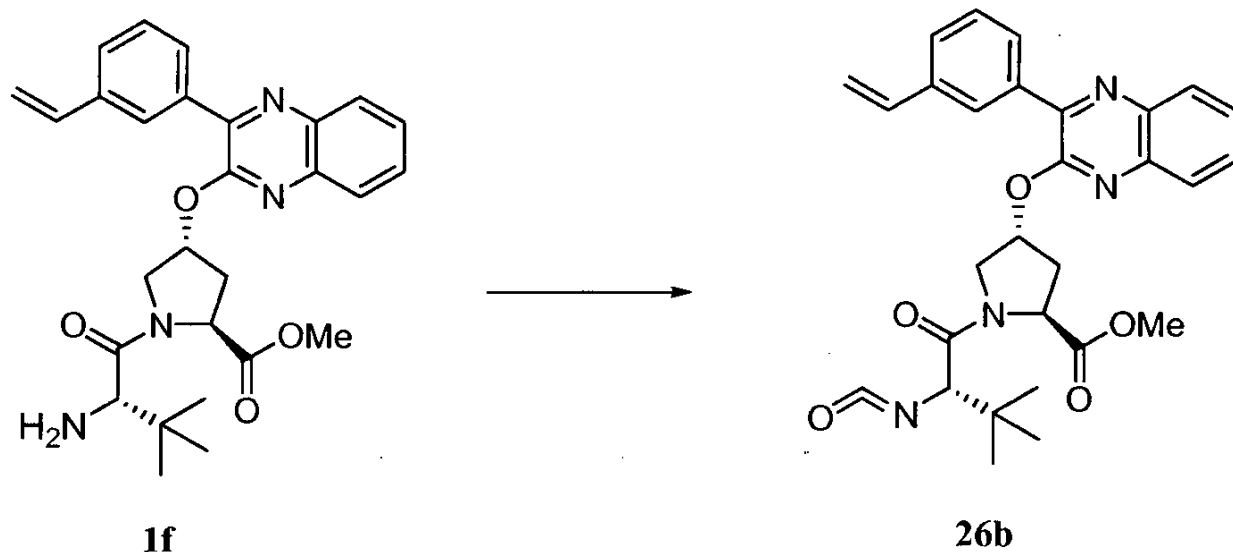
[0251]



[0252] A una solución de **26a-1** (3,4 g, 21,6 mmol), HCOOEt (3,5 ml, 43,2 mmol) en THF (100 ml)-éter (30ml)-pentano (30ml) a -95°C (baño de N₂ líquido y tolueno) se añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M en hexano, 10 ml, 25 mmol). La mezcla se agitó a esa temperatura durante 1,5 horas y se dejó que la temperatura del baño se incrementara gradualmente hasta 0°C durante 2 -3h, se detuvo la reacción con una solución acuosa de NH₄Cl (1,4 g en 20 ml de agua). La mezcla se agitó durante 15 min. A la fase orgánica separada se añadió MeOH (50 ml), seguido de la adición de NaBH₄ (1g) por partes a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas, se enfrió hasta 0°C, se detuvo con precaución con HCl 1N, hasta pH -3, se extrajo con éter (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de NaHCO₃, una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron (Na₂SO₄) y concentraron a 0°C. El residuo se purificó mediante destilación para producir **26a** (1,3 g).

Etapa 26B

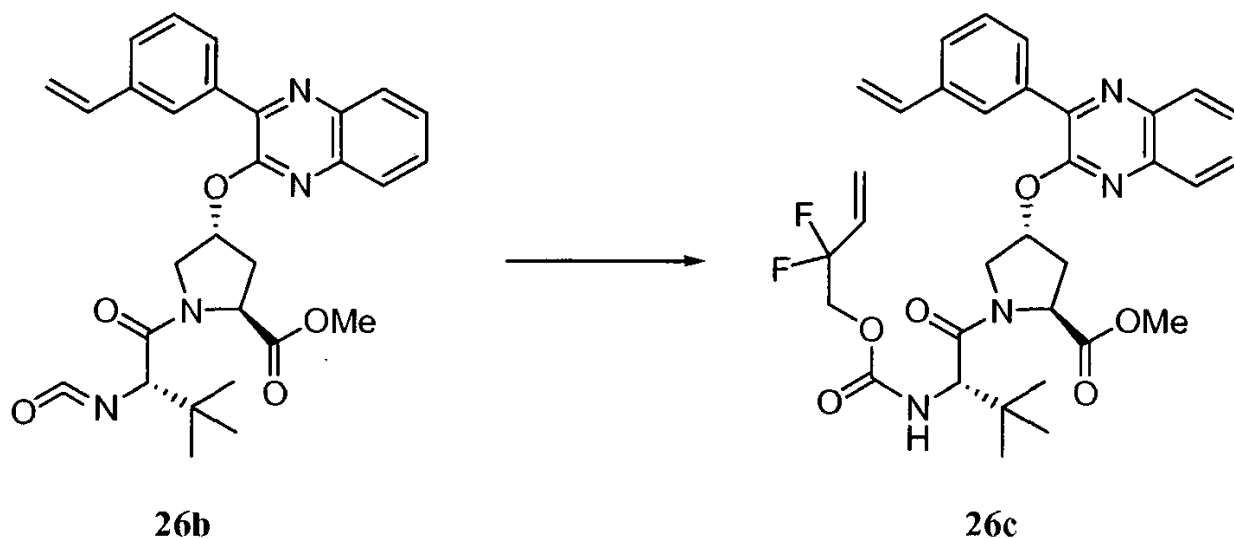
[0253]



[0254] A una solución del compuesto **1f** (6,23 g, 11,10 mmol) en cloruro de metileno (100 ml) a 0°C se añadió piridina (5,4ml, 67 mmol), seguido de la adición gota a gota de una solución de fosgeno (20% en peso en tolueno, 17 mmol) durante un periodo de 0,5 horas. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas, se diluyó con EtOAc (500 ml), se lavó con agua (70 ml), una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (2x70ml), se secó (sulfato de sodio), se filtró y concentró a sequedad para producir el compuesto **26b** (5,3 g). MS(ESI): m/z 515,28 (M+H)

Etapa 26C

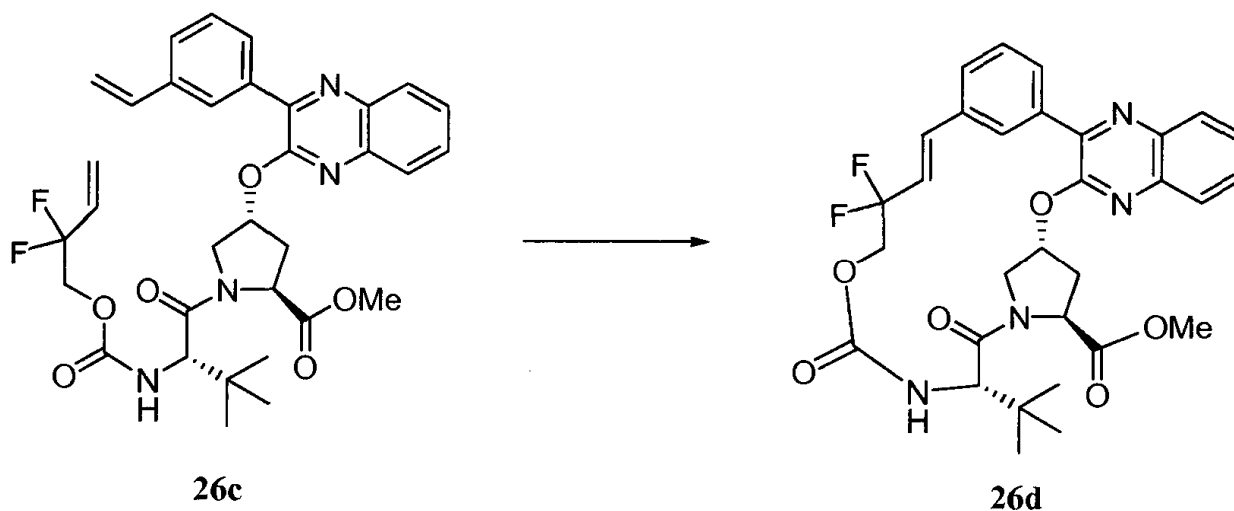
[0255]



[0256] A una solución del compuesto **26b** (4,89 g, 9,5 mmol) y **26a** (~1,4 eq.) en cloruro de metileno (65 ml) se añadió un tamiz molecular (4A, 5g). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 0,5 horas, se añadió DBU (2,1 ml, 16=4mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice utilizando elución en gradiente (EtOAC/Hexano 0% a 25%) para producir el compuesto **26c** (6,1g). MS (ESI) m/z 623,34 (M+H).

Etapa 26D

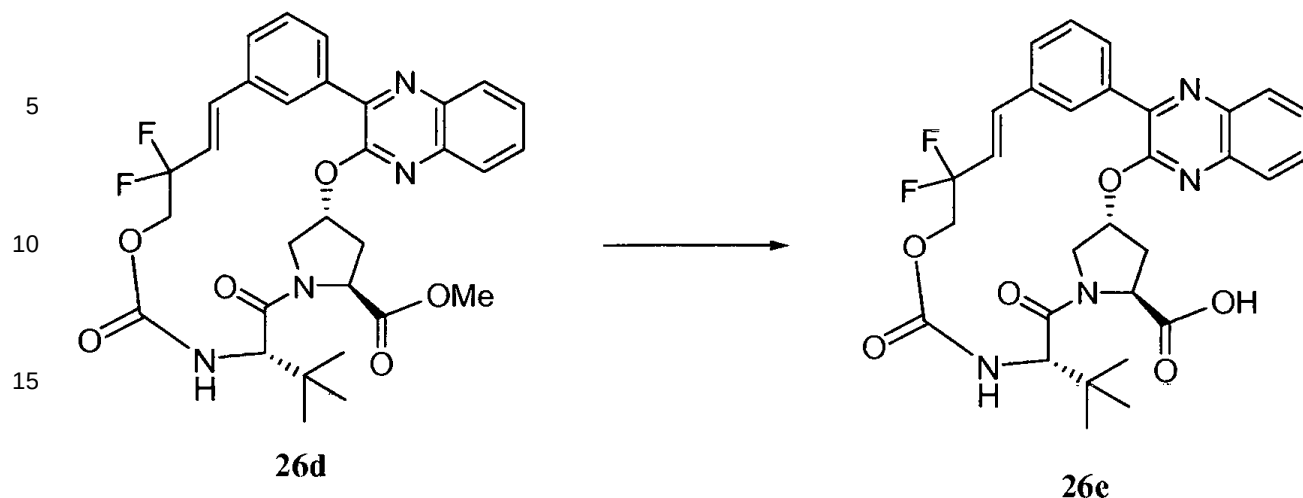
[0257]



[0258] El compuesto **26d** se preparó a partir del compuesto **26c** mediante el mismo procedimiento descrito en la etapa 3E del ejemplo 3. MS (ESI) m/z 595,01 (M+H).

Etapa 26E

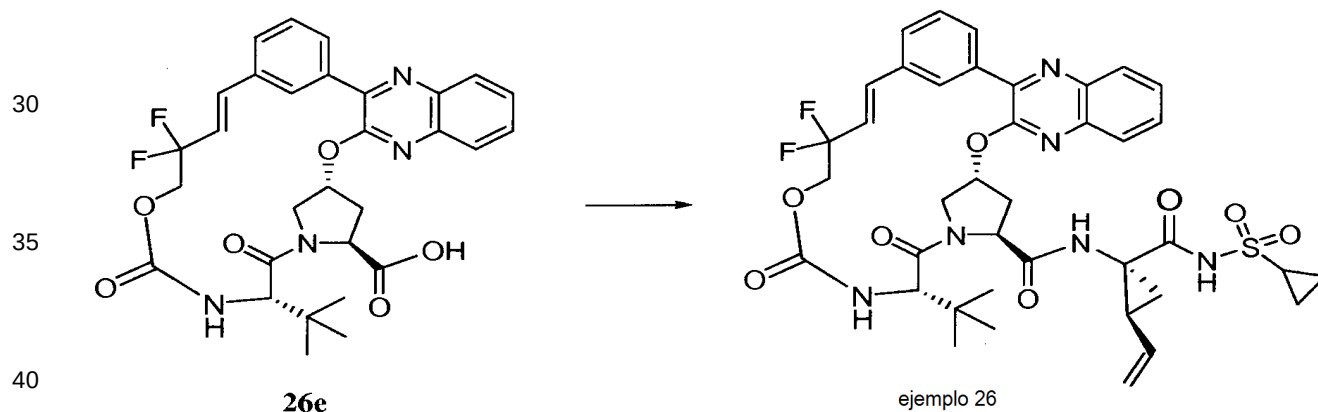
[0259]



20 **[0260]** El compuesto **26e** se preparó a partir del compuesto **26d** mediante el mismo procedimiento descrito en la etapa 3F del ejemplo 3. MS (ESI) m/z 581,15 (M+H).

Etapa **26F**

25 **[0261]**

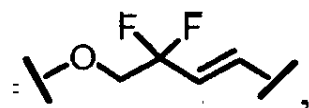


[0262] El compuesto del ejemplo 26 se preparó a partir de **26e** mediante los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 3. MS (ESI):m/z 793,20 (M+H).

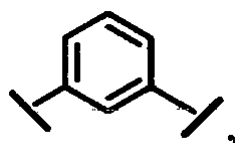
45 **[0263]** Ejemplo 27. Compuesto de fórmula XV, en el que R =



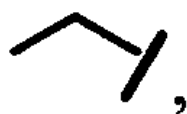
M-L =



Ar=



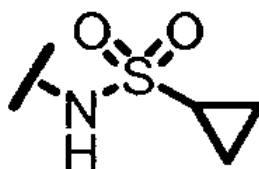
65 R'=



5

G =

10

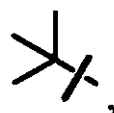


15

[0264] Este compuesto se preparó a partir del compuesto **26e** mediante los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 4. MS(ESI): m/z 795,43 (M+H).

20

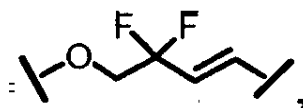
[0265] Ejemplo 28. Compuesto de fórmula XV, en el que R =



25

M-L=

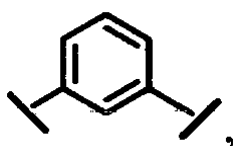
30



35

Ar=

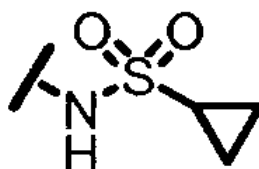
40



45

R'=CF₂H, G =

50

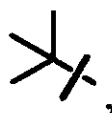


55

[0266] Este compuesto se preparó a partir del compuesto **26e** mediante los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 5. MS (ESI): m/z 817,27 (M+H).

60

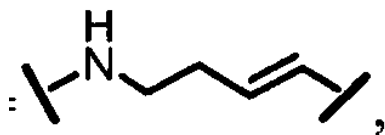
[0267] Ejemplo 29. Compuesto de fórmula XV, en el que R =



65

M-L =

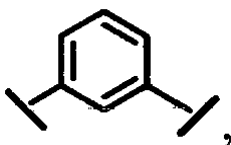
5



10

Ar=

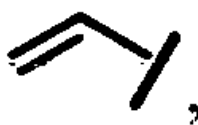
15



20

R'=

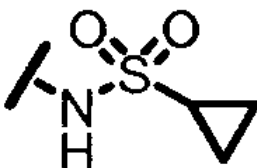
25



30

G=

35



[0268] Este compuesto se preparó mediante los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 3. MS (ESI): m/z 756,23 (M+H).

40

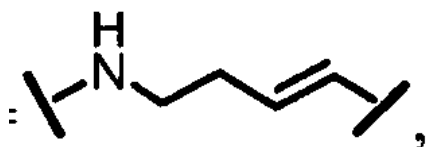
[0269] Ejemplo 30. Compuesto de fórmula XV, en el que R =

45



M-L =

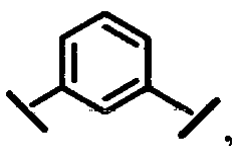
50



55

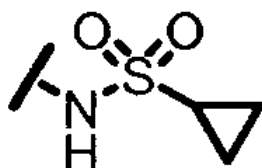
Ar=

60



65

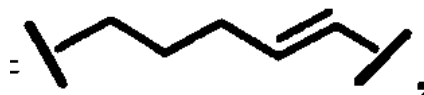
R'=CF₂H, G =



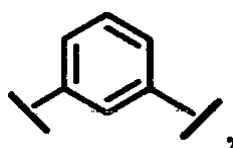
[0270] Este compuesto se preparó mediante los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 2 o el ejemplo 5. MS (ESI): m/z 780,19 (M+H). Ejemplo 31. Compuesto de fórmula XV, en el que R =



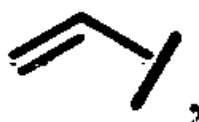
M-L =



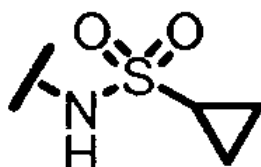
Ar=



R'=



G=



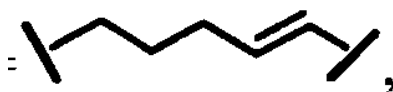
[0271] Este compuesto se preparó mediante los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 3. MS (ESI): m/z 755,13 (M+H).

[0272] Ejemplo 32. Compuesto de fórmula XV, en el que R =



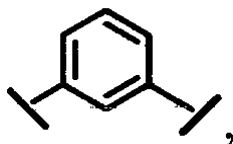
M-L =

5



Ar=

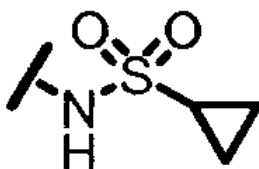
10



15

R'=CF₂H, G =

20



25

30

[0273] Este compuesto se preparó mediante los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 2 o el ejemplo 5.
MS (ESI): m/z 779,26 (M+H).

[0274] Ejemplo 33. Compuesto de fórmula XV, en el que R =

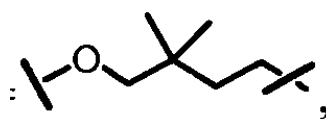
35



40

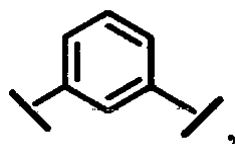
M-L =

45



Ar=

50



55

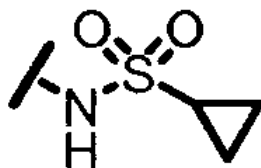
R'=

60



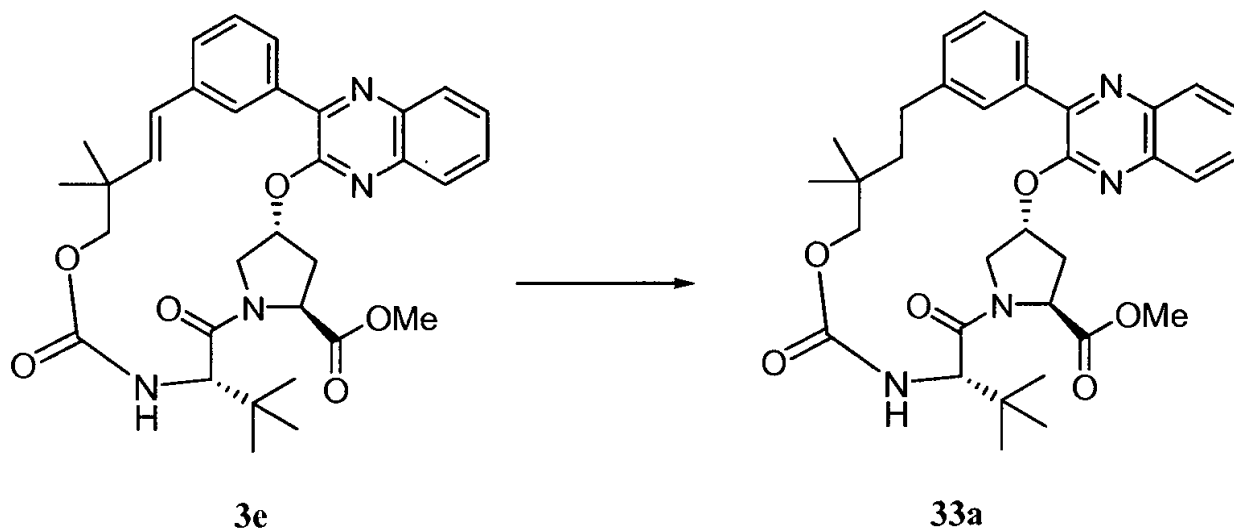
G=

65



Etapa 33A

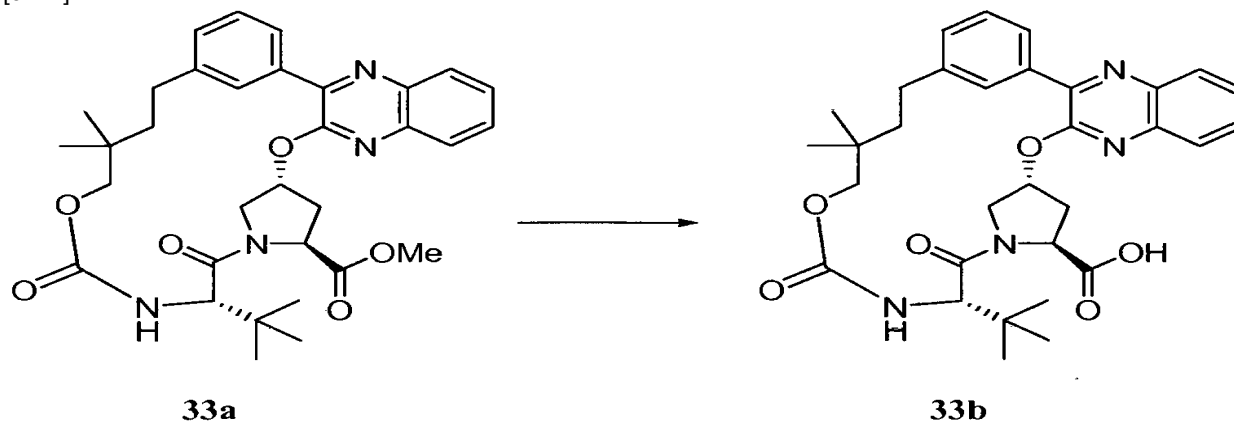
[0275]



[0276] Se hidrogenó una mezcla de **3e** (1,52 g, 2,59mmol), Pd-C (10% en peso, 182 mg) y EtOAc (38 ml) durante 10 horas, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice utilizando elución en gradiente (EtOAc/Hexano 0% a 25%) para producir el compuesto **33a** (1,3 g). MS (ESI): m/z 589,27 (M+H).

Etapa 33B

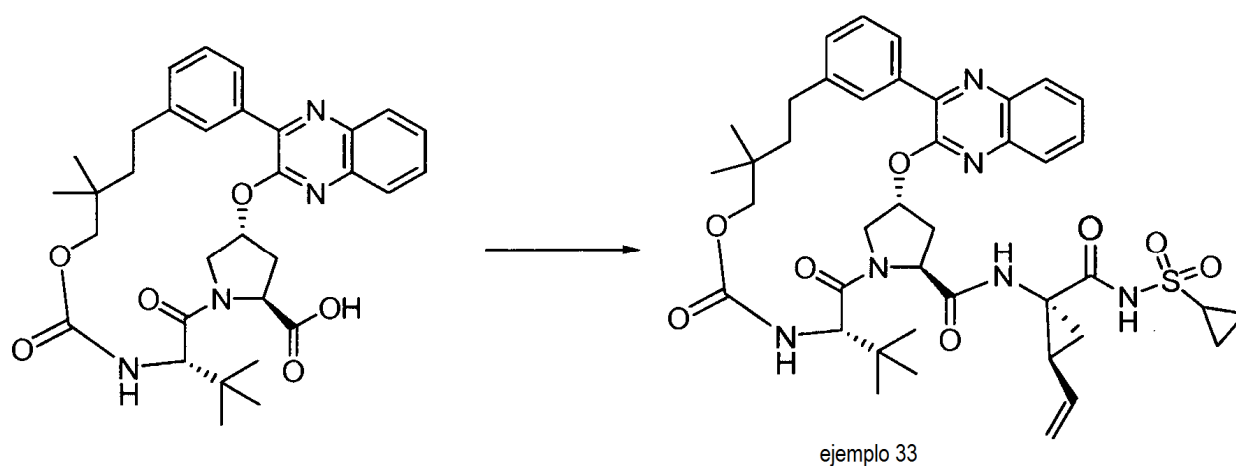
[0277]



[0278] El compuesto **33b** se preparó a partir de **33a** mediante los mismos procedimientos descritos en la etapa 3F del ejemplo 3. MS(ESI): m/z 575,15 (M+H).

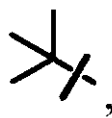
Etapa 33C

[0279]

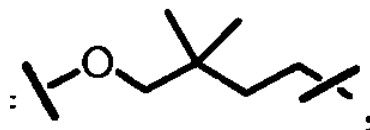


[0280] El compuesto del ejemplo 33 se preparó a partir de **33b** mediante los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 3. MS (ESI): m/z 778,39 (M+H).

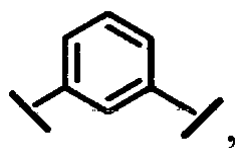
[0281] Ejemplo 34. Compuesto de fórmula XV, en el que R =



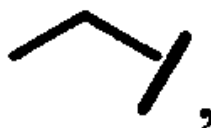
M-L =



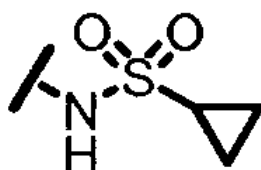
Ar=



R'=



G=



[0282] Este compuesto se preparó a partir de **33b** mediante los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 4. MS (ESI): m/z 789,37 (M+H).

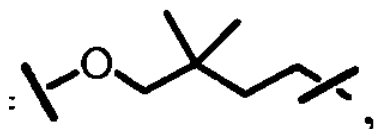
[0283] Ejemplo 35. Compuesto de fórmula XV, en el que R =

5



M-L =

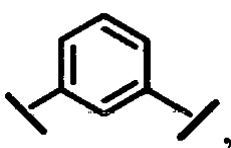
10



15

Ar=

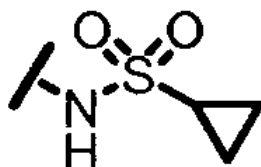
20



R'=CF₂H, G =

25

30



[0284] Este compuesto se preparó a partir de **33b** mediante los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 5.
MS (ESI): m/z 811,26 (M+H).

35

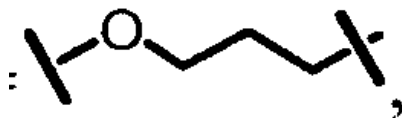
[0285] Ejemplo 36. Compuesto de fórmula XV, en el que R =

40



M-L =

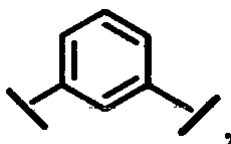
45



50

Ar=

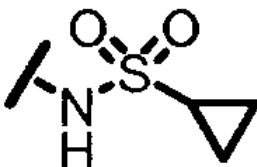
55



R'=CF₂H, G =

60

65



[0286] Este compuesto se preparó mediante los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 35. MS (ESI): m/z 769,35 (M+H).

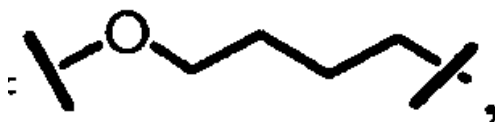
5 **[0287]** Ejemplo 37. Compuesto de fórmula XV, en el que R =

10



M-L =

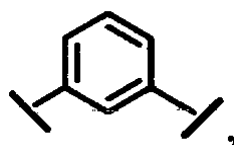
15



20

Ar=

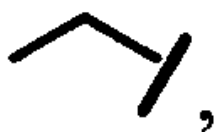
25



30

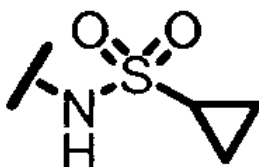
R'=

35



G=

40



45

[0288] Este compuesto se preparó mediante los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 34. MS (ESI): m/z 761,62 (M+H).

50

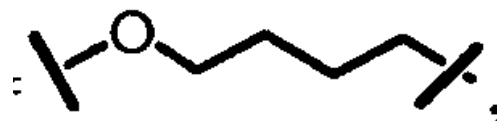
[0289] Ejemplo 38. Compuesto de fórmula XV, en el que R =

55



M-L =

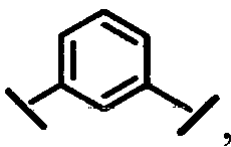
60



65

Ar=

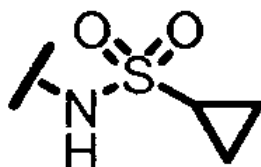
5



R'=CF₂H, G =

10

15



[0290] Este compuesto se preparó mediante los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 35. MS (ESI): m/z 783,38 (M+H).

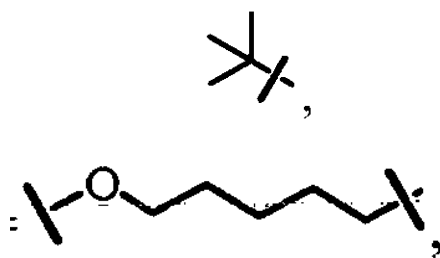
20

[0291] Ejemplo 39. Compuesto de fórmula XV, en el que R =

25

30

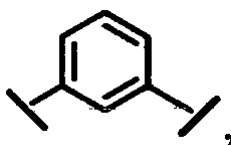
M-L=



35

Ar=

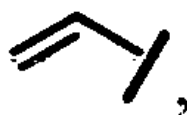
40



45

R'=

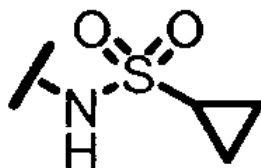
50



G=

55

60



65

[0292] Este compuesto se preparó mediante los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 33. MS (ESI): m/z

773,49 (M+H).

[0293] Ejemplo 40. Compuesto de fórmula XV, en el que R =

5

10

M-L =

15

Ar=

20

25

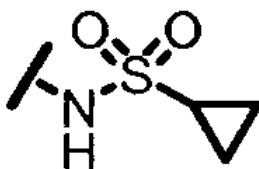
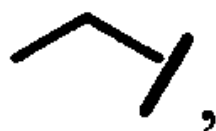
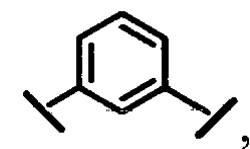
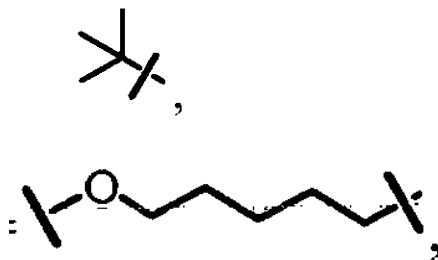
R'=

30

G=

35

40



[0294] Este compuesto se preparó mediante los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 34. MS (ESI): m/z 775,36 (M+H).

[0295] Ejemplo 41. Compuesto de fórmula XV, en el que R =

50

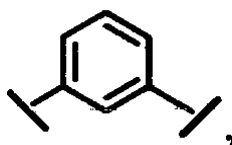
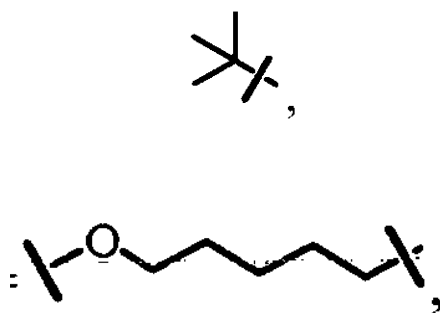
55

M-L =

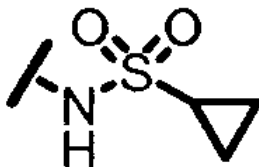
60

Ar=

65



R'=CF₂H, G =



[0296] Este compuesto se preparó mediante los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 35. MS (ESI): m/z 797,34 (M+H).

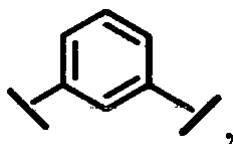
[0297] Ejemplo 42. Compuesto de fórmula XV, en el que R =



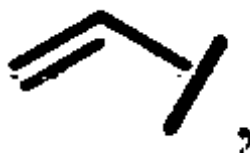
M-L =



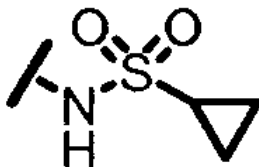
Ar=



R'=



G=



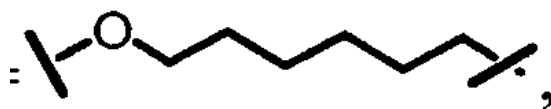
[0298] Este compuesto se preparó mediante los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 33. MS (ESI): m/z 787,41 (M+H).

[0299] Ejemplo 43. Compuesto de fórmula XV, en el que R =

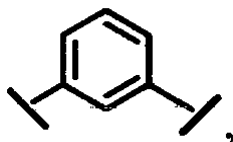


M-L =

5



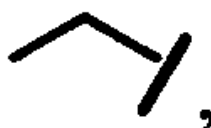
10 Ar=



15

R'=

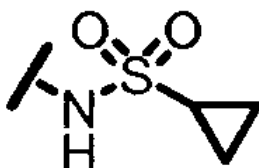
20



25

G=

30



35

[0300] Este compuesto se preparó mediante los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 34. MS (ESI): m/z 789,26 (M+H).

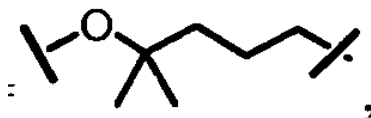
40 [0301] Ejemplo 44. Compuesto de fórmula XV, en el que R =

45



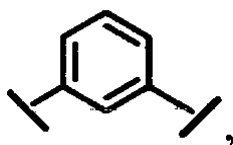
M-L =

50



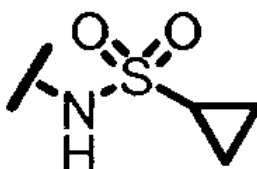
Ar=

55



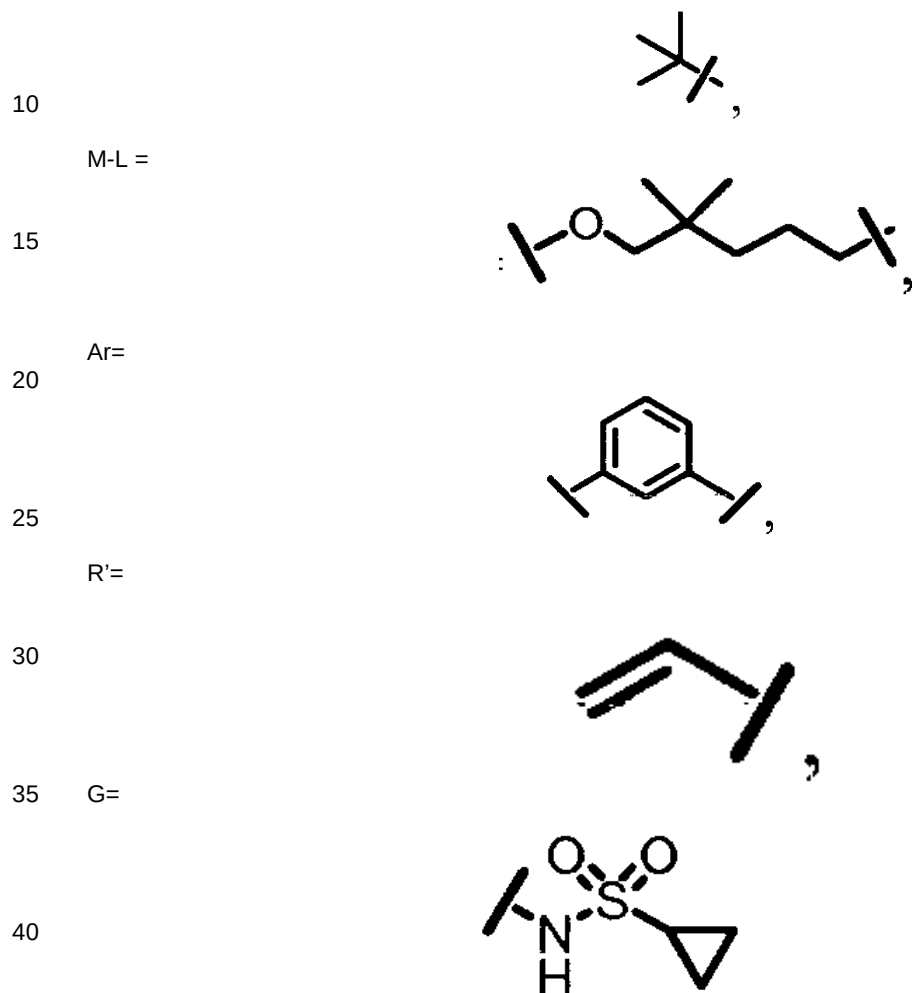
60 R'=CF₂H, G =

65



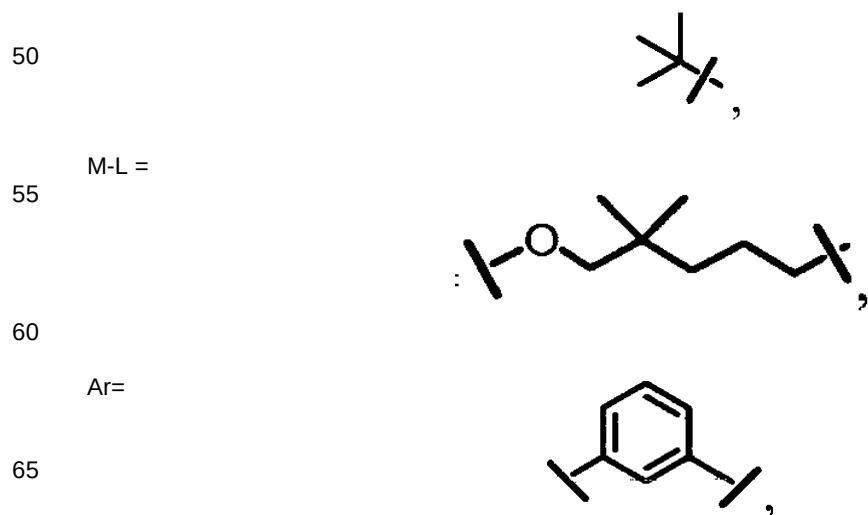
[0302] Este compuesto se preparó mediante los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 35. MS (ESI): m/z 811,28 (M+H).

5 **[0303]** Ejemplo 45. Compuesto de fórmula XV, en el que R =



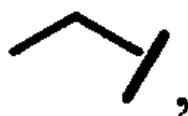
45 **[0304]** Este compuesto se preparó mediante los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 33. MS (ESI): m/z 801,57 (M+H).

[0305] Ejemplo 46. Compuesto de fórmula XV, en el que R =



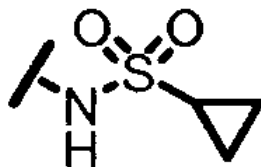
R' =

5



G =

10



15

[0306] Este compuesto se preparó mediante los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 34. MS (ESI): m/z 803,57 (M+H).

20

[0307] Ejemplo 47. Compuesto de fórmula XV, en el que R =

25



M-L =

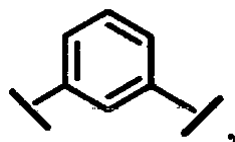
30



35

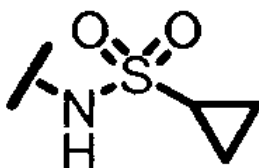
Ar =

40



R' = CF₂H, G =

45



50

[0308] Este compuesto se preparó mediante los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 35. MS (ESI): m/z 825,50 (M+H).

55

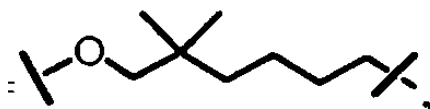
[0309] Ejemplo 48. Compuesto de fórmula XV, en el que R =

60



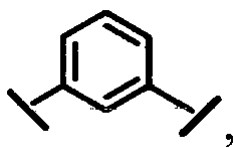
M-L =

65



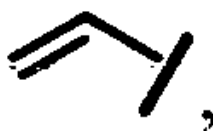
Ar=

5



R'=

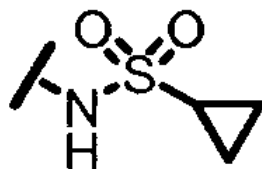
10



15

G=

20



25

[0310] Este compuesto se preparó mediante los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 33. MS (ESI): m/z 815,46 (M+H).

30

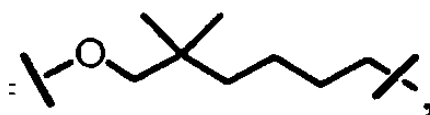
[0311] Ejemplo 49. Compuesto de fórmula XV, en el que R =

35



M-L =

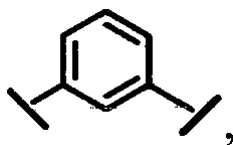
40



45

Ar=

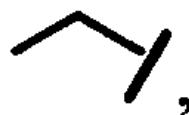
50



55

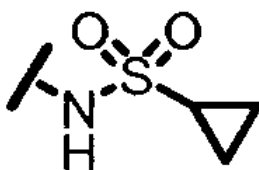
R'=

60



65

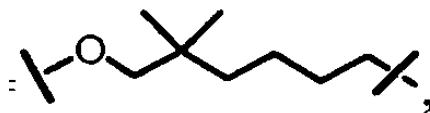
G=



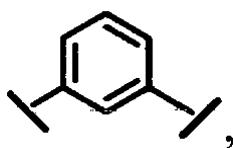
[0312] Este compuesto se preparó mediante los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 34. MS (ESI): m/z 817,46 (M+H). Ejemplo 50. Compuesto de fórmula XV, en el que R =



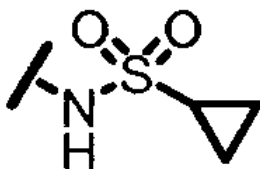
M-L =



Ar=



R'=CF₂H, G =

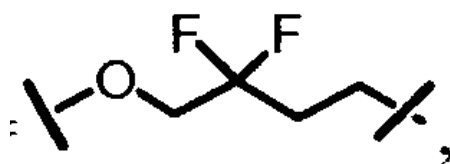


[0313] Este compuesto se preparó mediante los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 35. MS (ESI): m/z 839,46 (M+H).

[0314] Ejemplo 51. Compuesto de fórmula XV, en el que R =

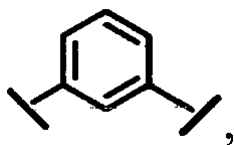


M-L =

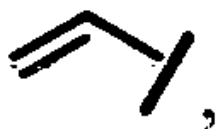


Ar=

5



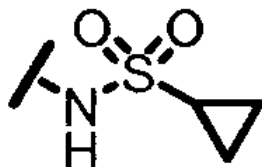
10 R'=



15

G =

20



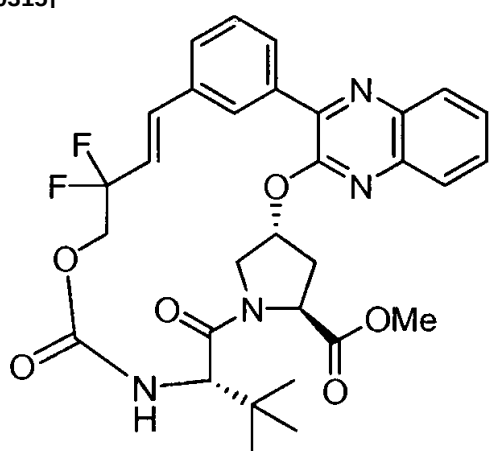
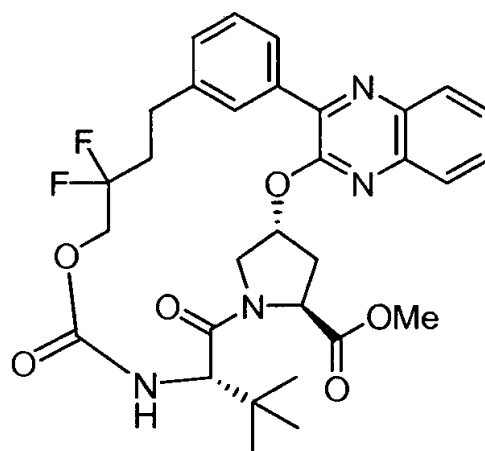
25

Etapla **51A**30 **[0315]**

35

40

45

**26d****51a**

50

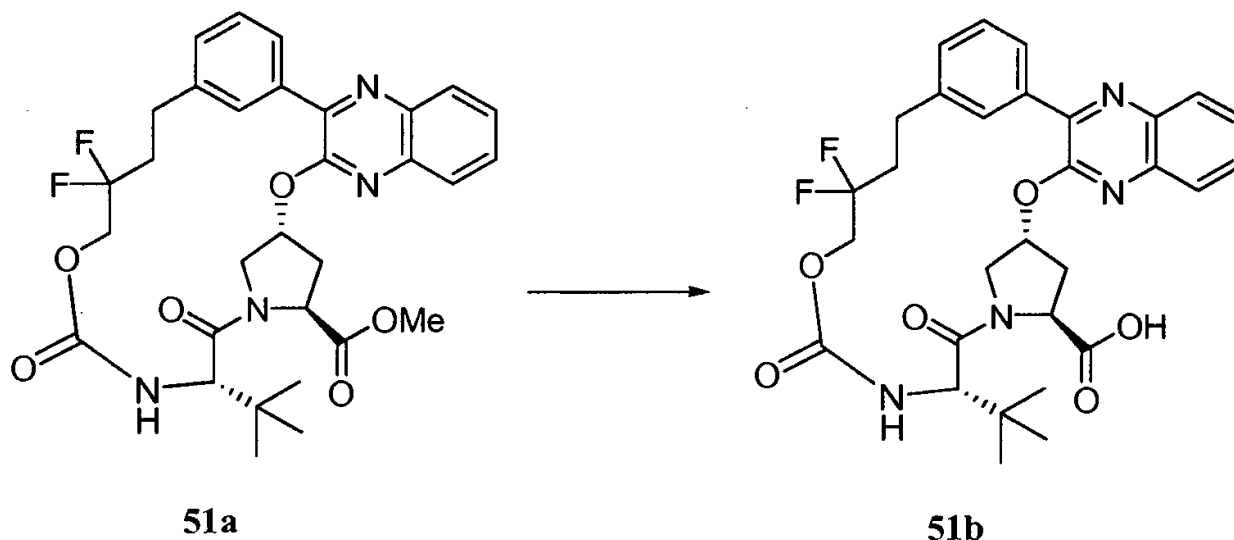
[0316] Se hidrogenó una mezcla de **26d** (2,55 g, 4,286 mmol), Pd-C (10% en peso 255 mg), DIPEA (1,5ml) y EtOAc (65 ml) durante 4 horas, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice utilizando elución en gradiente (EtOAc/Hexano 0% a 25%) para producir el compuesto **51a** (1,83 g). MS (ESI): m/z 597,05 (M+H).

55

Etapla **51B****[0317]**

60

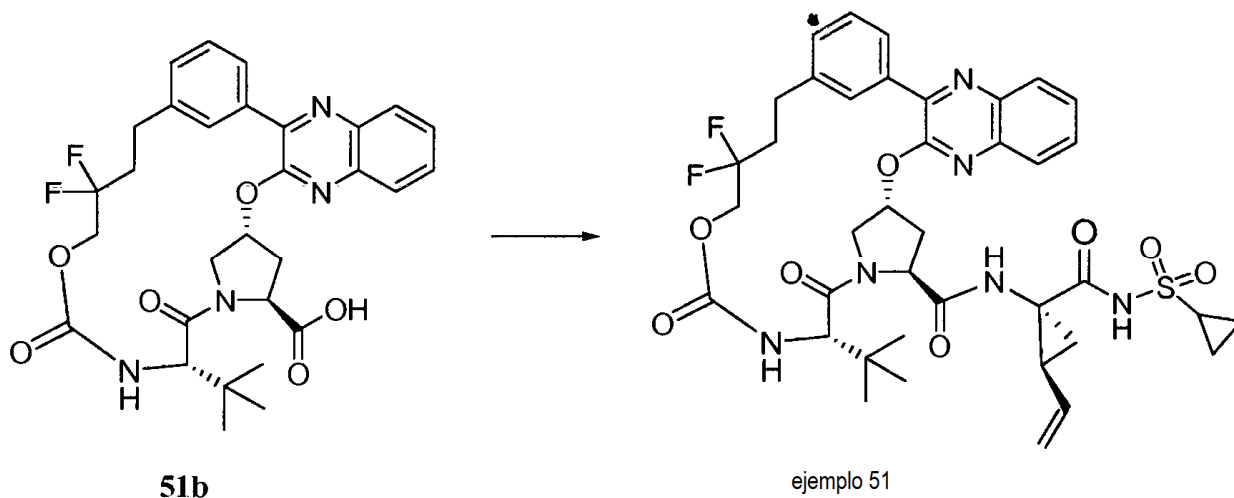
65



[0318] El compuesto **51b** se preparó a partir del compuesto **51a** mediante el mismo procedimiento descrito en la etapa 3F del ejemplo 3. MS (ESI) m/z 583,04 (M+H).

Etapas 51C

[0319]

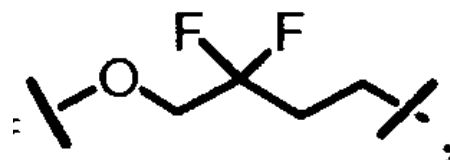


[0320] El compuesto del ejemplo 51 se preparó a partir de **51b** mediante los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 3. MS (ESI): m/z 795,27 (M+H).

[0321] Ejemplo 52. Compuesto de fórmula XV, en el que R =

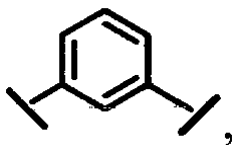


M-L =



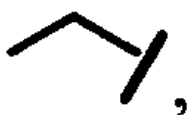
Ar=

5



R'=

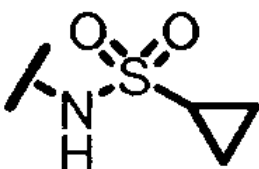
10



15

G=

20



25

[0322] Este compuesto se preparó a partir de **51b** mediante los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 4.
MS (ESI): m/z 797,43 (M+H).

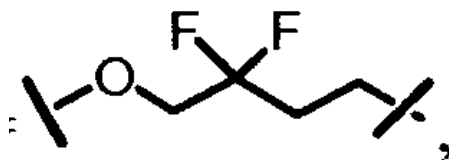
[0323] Ejemplo 53. Compuesto de fórmula XV, en el que R =

35



M-L =

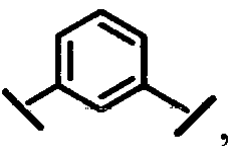
40



45

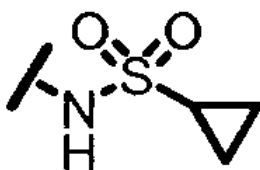
Ar=

50



55 R'=CF₂H, G =

60



65

[0324] Este compuesto se preparó a partir de **51b** mediante los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 5. MS (ESI): m/z 819,43 (M+H).

[0325] Ejemplo 54. Compuesto de fórmula XV, en el que R =

5

10

M-L =

15

20

Ar=

25

R'=CF₂H, G = OH

30

[0326] Este compuesto se preparó mediante los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 1. MS (ESI): m/z 680,46 (M+H).

[0327] Ejemplo 55. Compuesto de fórmula XV, en el que R =

35

40

M-L =

45

50

Ar=

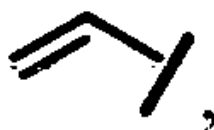
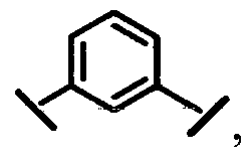
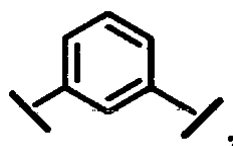
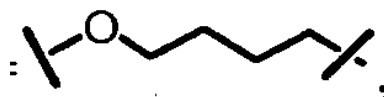
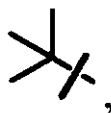
55

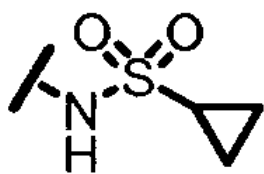
R' =

60

65

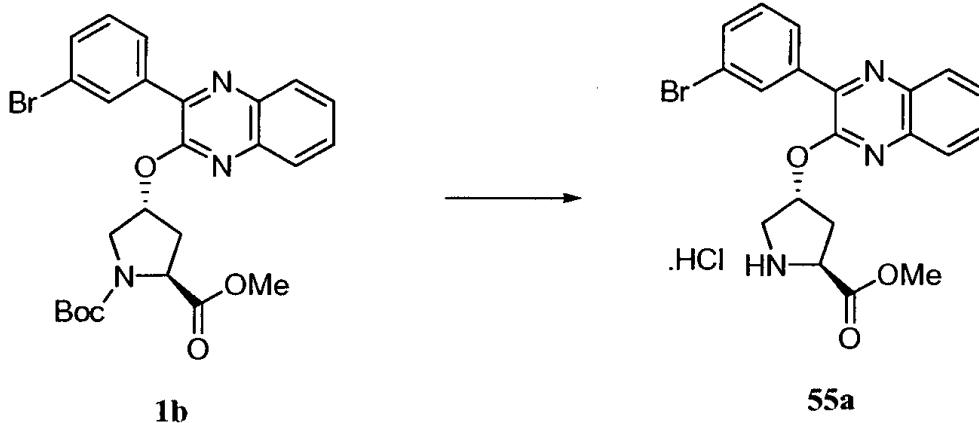
G=





Etapa 55A

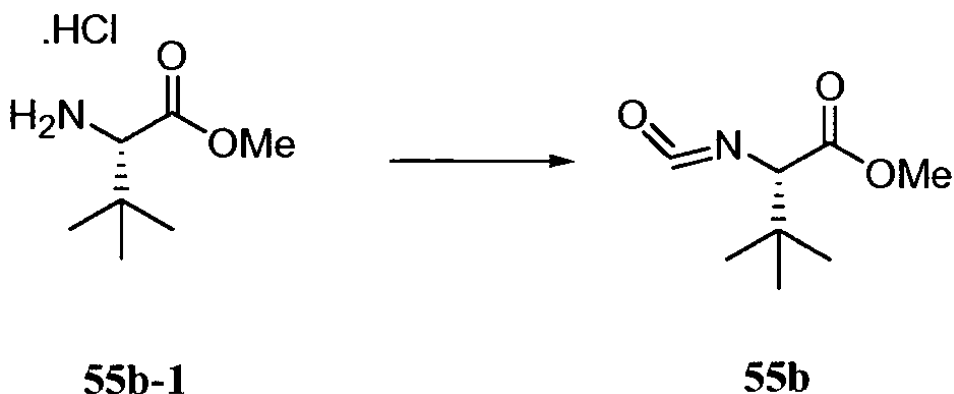
[0328]



[0329] Se trató una solución del compuesto **1b** (1 g, 1,9 mmol) en diclorometano (1 ml) con 4M HCl/dioxano (6 ml, 24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y se concentró al vacío a sequedad para producir la sal de HCl del compuesto **55a** (100%).

Etapa 55B

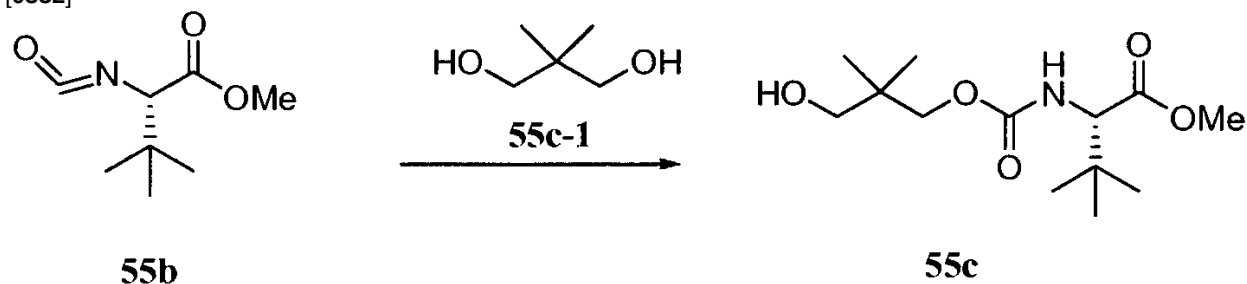
[0330]



[0331] A una solución del compuesto **55b-1** (1,046 g, 5,5 mmol) en diclorometano (30 ml) a 0°C se añadió piridina (2,23 ml), seguido de la adición gota a gota de una solución de fosgeno (en tolueno, 20% en peso, 4,4 ml, 8,3 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas, se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1N, una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y se concentró a sequedad para producir **55b** (0,95 g).

Etapa 55C

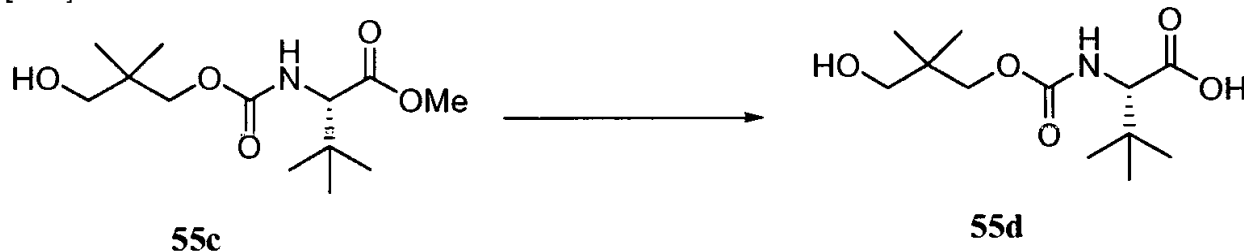
[0332]



[0333] A una solución del compuesto **55b** (0,228 g, 1,33 mmol) y **55c-1** (1,4 g, 13,3 mmol) en diclorometano (10 ml) - DMF (2 ml) a temperatura ambiente se añadió DBU (0,3 ml, 2,18 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, una solución acuosa saturada de cloruro de sodio dos veces, HCl 1N, una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice utilizando elución en gradiente (EtOAc/Hexano 0% a 30%) para producir el compuesto **55c** (0,303 g).

Etapa 55D

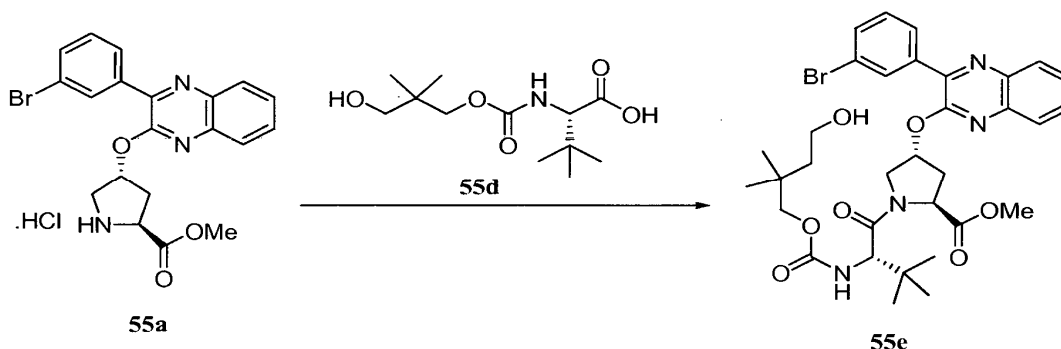
[0334]



[0335] A una solución del compuesto **55c** (0,255 g, 0,93 mmol) en THF/MeOH (6 ml/2,6 ml) a 0°C se añadió hidróxido de litio hidratado (0,195 g, 4,6 mmol), seguido de agua (2,6 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se colocó a 0°C, se añadió gota a gota HCl 1N hasta que el pH de la mezcla era de ~3. La mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y concentraron al vacío para producir **55d** (0,227g).

Etapa 55E

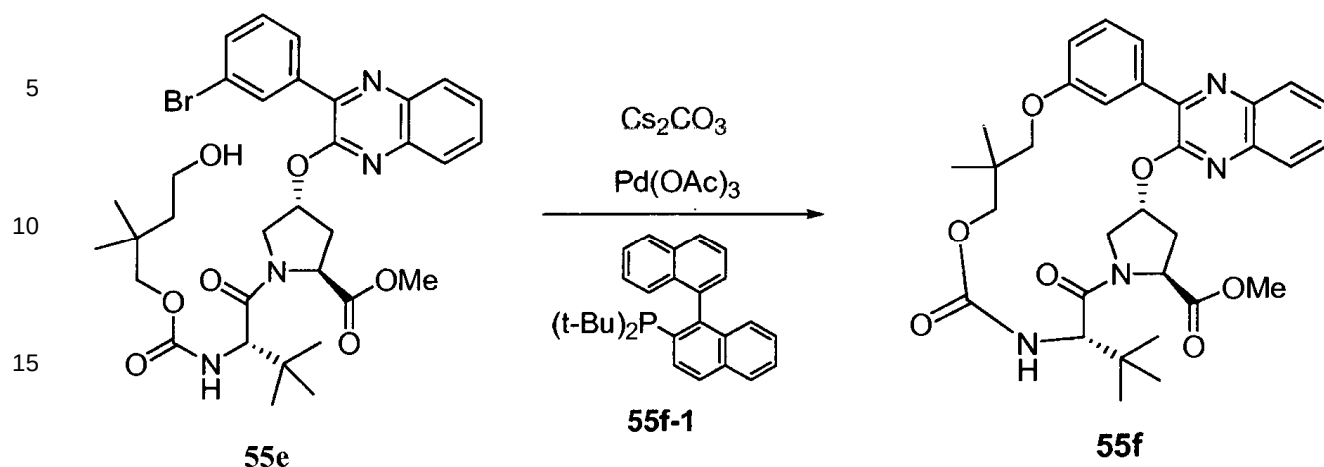
[0336]



[0337] A una solución del compuesto **55a** (0,52 g, 1,1 mmol), **55d** (0,93 mmol) y DIPEA (0,81 ml, 5 eq.) en DMF (8 ml) a 0°C se añadió por partes HATU (0,407 g, 1,07 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua una vez, una solución acuosa saturada de cloruro de sodio cuatro veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/Hexano 0% a 40%) para producir **55e** (0,328 g). MS(ESI); m/z 671,32, 673,32 (M+H).

Etapa 55F

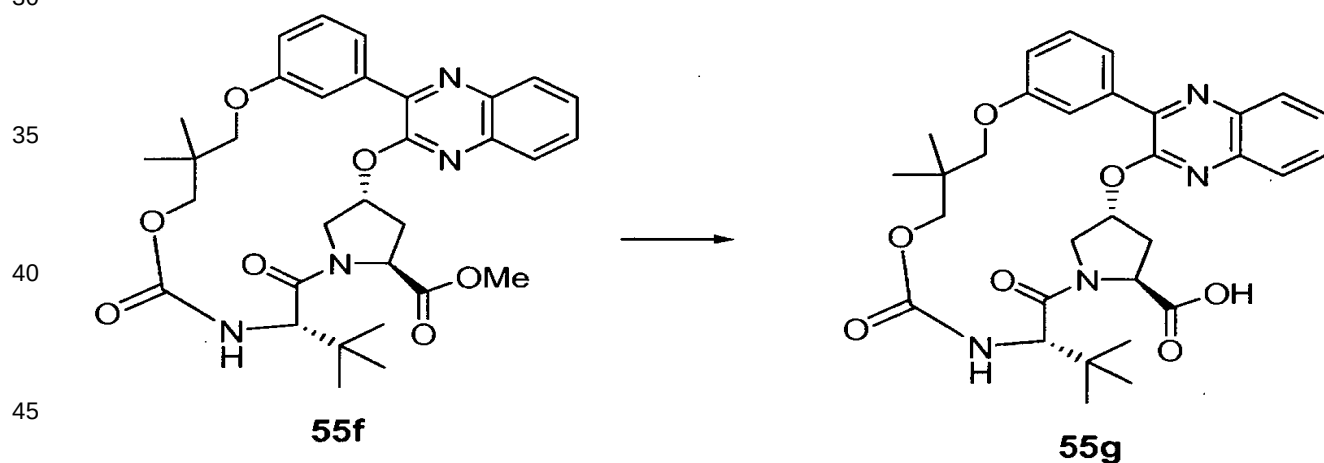
[0338]



[0339] Se purgó con nitrógeno durante 5 min una mezcla del compuesto **55e** (0,161 g, 0,24 mmol), carbonato de cesio (0,156 g, 0,48 mmol) y tolueno (10 ml). Se añadieron acetato de paladio (11 mg, 0,049 mmol) y ligando **55f-1** (24 mg, 0,06 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante 19h, se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró, se lavó con EtOAc y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/Hexano 0% a 25%) para producir **55f** (0,035 g). MS(ESI); m/z 591,61 (M+H).

Etapa 55G

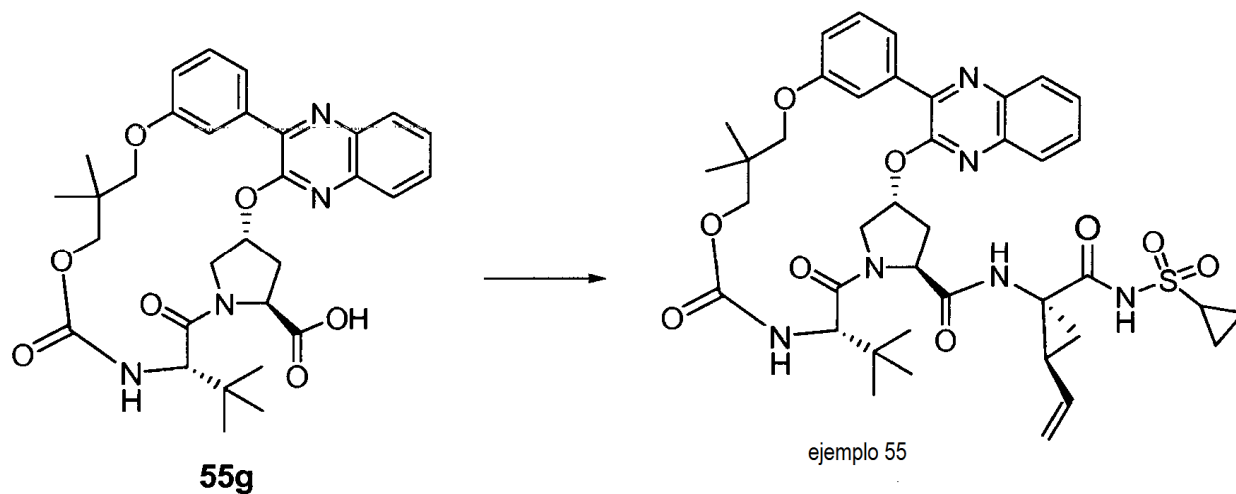
[0340]



[0341] El compuesto 55g se preparó a partir del compuesto 55f mediante el mismo procedimiento descrito en la etapa 3F del ejemplo 3. MS(ESI): m/z 577,55 (M+H).

Etapa 55H

[0342]



[0343] El compuesto del ejemplo 55 se preparó a partir de 55g mediante los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 3. MS (ESI): m/z 789,34 (M+H).

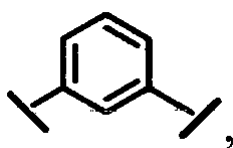
[0344] Ejemplo 56. Compuesto de fórmula XV, en el que R =



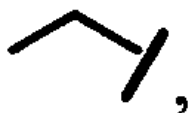
M-L =



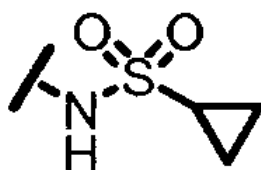
Ar=



R'=



G=



[0345] Este compuesto se preparó a partir de **55g** mediante los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 4.
MS (ESI): m/z 790,92 (M+H).

[0346] Ejemplo 57. Compuesto de fórmula XV, en el que R =

5



10

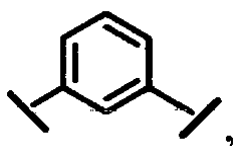
M-L =

15



Ar=

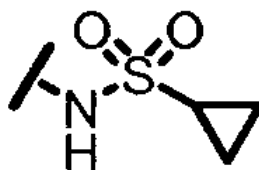
20



25

R'=CF₂H, G =

30



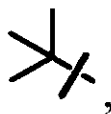
35

[0347] Este compuesto se preparó a partir de 55g mediante los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 5.
MS (ESI): m/z 813.74 (M+H).

40

[0348] Ejemplo 58. Compuesto de fórmula XV, en el que R =

45



50

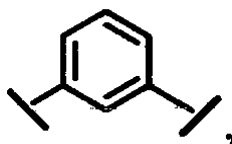
M-L =

55



Ar=

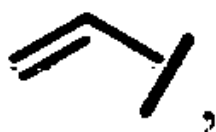
60



65

R'=

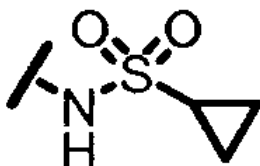
5



10

G=

15



20

[0349] Este compuesto se preparó mediante los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 55. MS (ESI): m/z 787,20 (M+H).

25

[0350] Ejemplo 59. Compuesto de fórmula XV, en el que R =

30



M-L =

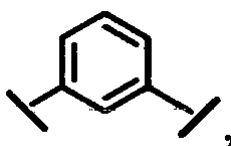
35



40

Ar=

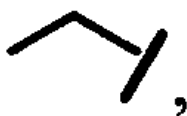
45



50

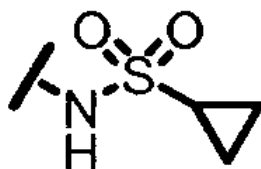
R'=

55



G=

60



65

[0351] Este compuesto se preparó mediante los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 56. MS (ESI): m/z 789,22 (M+H).

5 **[0352]** Ejemplo 60. Compuesto de fórmula XV, en el que R =

10



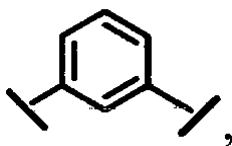
M-L =

15



Ar=

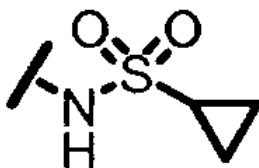
20



25

R'=CF₂H, G =

30



35

[0353] Este compuesto se preparó mediante los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 57. MS (ESI): m/z 811,59 (M+H).

40

[0354] Ejemplo 61. Compuesto de fórmula XV, en el que R =

45



M-L =

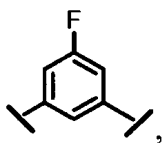
50



55

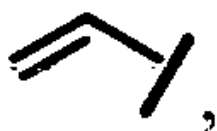
Ar=

60



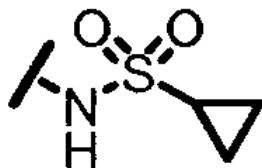
R'=

65



G=

5



10 **[0355]** Este compuesto se preparó mediante los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 55. MS (ESI): m/z 807,17 (M+H).

[0356] Ejemplo 62. Compuesto de fórmula XV, en el que R =

15



20

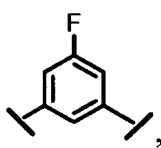
M-L =

25



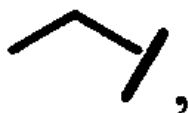
30 Ar=

35



R'=

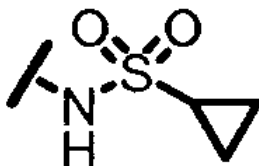
40



45

G=

50



55

[0357] Este compuesto se preparó mediante los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 56. MS (ESI): m/z 809,10 (M+H).

[0358] Ejemplo 63. Compuesto de fórmula XV, en el que R =

60



65

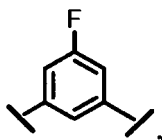
M-L =

5



Ar=

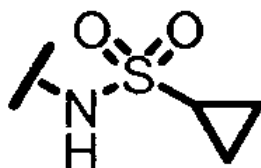
10



R'=CF₂H, G =

15

20



[0359] Este compuesto se preparó mediante los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 57. MS (ESI): m/z 831,24 (M+H).

25

[0360] Ejemplo 64. Compuesto de fórmula XV, en el que R =

30



35

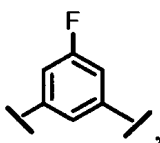
M-L =

40



Ar=

45



50

R'=

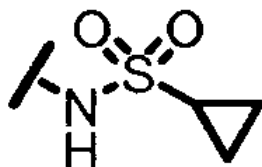
55



G=

60

65



[0361] Este compuesto se preparó mediante los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 55. MS (ESI): m/z 805,14 (M+H).

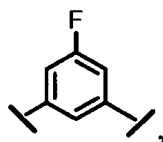
[0362] Ejemplo 65. Compuesto de fórmula XV, en el que R =



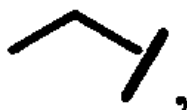
M-L =



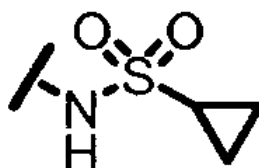
Ar=



R'=

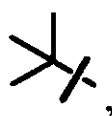


G=



[0363] Este compuesto se preparó mediante los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 56. MS (ESI): m/z 807,03 (M+H).

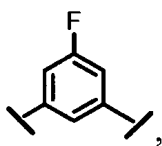
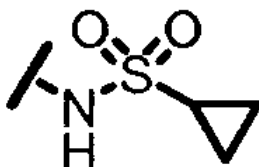
[0364] Ejemplo 66. Compuesto de fórmula XV, en el que R =



M-L =



Ar=

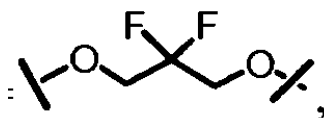
R'=CF₂H, G =

[0365] Este compuesto se preparó mediante los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 57. MS (ESI): m/z 828,97 (M+H).

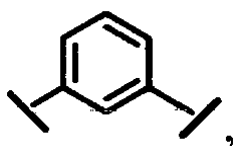
[0366] Ejemplo 67. Compuesto de fórmula XV, en el que R =



M-L =



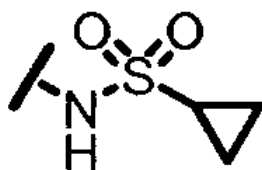
Ar=



R'=



G=



[0367] Este compuesto se preparó mediante los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 55. MS (ESI): m/z 797,11 (M+H).

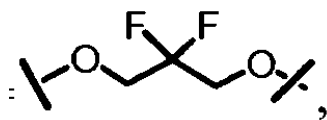
[0368] Ejemplo 68. Compuesto de fórmula XV, en el que R =

5



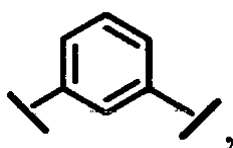
M-L =

10



Ar=

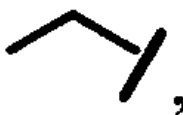
15



20

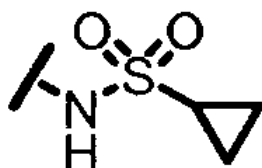
R'=

25



G=

30



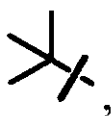
35

[0369] Este compuesto se preparó mediante los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 56. MS (ESI): m/z 799,06 (M+H).

40

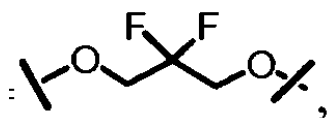
[0370] Ejemplo 69. Compuesto de fórmula XV, en el que R =

45



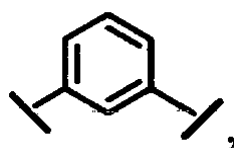
50 M-L =

55



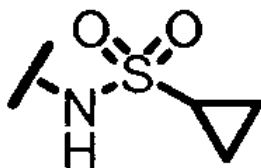
Ar=

60



65

R'=CF₂H, G =



[0371] Este compuesto se preparó mediante los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 57. MS (ESI): m/z 821,54 (M+H).

[0372] Los ejemplos 70 a 1506, los compuestos de fórmula XV en la tabla 1, se fabrican siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos 1 a 69 y la sección de procedimientos sintéticos.

[0373] Los ejemplos 1507 a 1554, los compuestos de fórmula XVI en la tabla 2, se fabrican siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos 1 a 69 y la sección de procedimientos sintéticos.

[0374] Los ejemplos 1555 a 1586, los compuestos de fórmula XVII en la tabla 3, se fabrican siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos 1 a 69 y la sección de procedimientos sintéticos.

[0375] Los compuestos de la presente invención muestran propiedades inhibidores potentes contra la proteasa NS3 de VHC. Los siguientes ejemplos describen ensayos en los que se pueden analizar los efectos contra el VHC de los compuestos de la presente invención.

Ejemplo 1587. Ensayo de la enzima proteasa NS3/NS4a

[0376] La actividad y la inhibición de la proteasa de VHC se analiza utilizando un sustrato fluorogénico internamente desactivante. Se unen un grupo DABCYL y un grupo EDANS a los extremos opuestos de un péptido corto. La desactivación de la fluorescencia de EDANS por el grupo DABCYL se suaviza después de la separación proteolítica. La fluorescencia se mide con un Molecular Devices Fluoromax (o equivalente) utilizando una longitud de onda de excitación de 355 nm y una longitud de onda de emisión de 485 nm.

[0377] El ensayo se desarrolla en placas blancas de 96 pocillos de media área Corning (VWR 29444-312 [Corning 3693]) con la proteasa NS3 de VHC 1b unida al cofactor NS4A (concentración de enzima final 1 a 15 nM). El tampón de ensayo se complementa con 10 mM de cofactor Pep4A de NS4A (Anaspec 25336 o interno, PM 1424,8). Se utiliza RET S1 (Ac-Asp-Glu-Asp(EDANS)-Glu-Glu-Abu-[COO]Ala-Ser-Lys-(DABCYL)-NH₂, AnaSpec 22991, PM 1548,6) como el sustrato de péptido fluorogénico. El tampón de ensayo contiene Hepes 50 mM a pH 7,5, NaCl 30 mM y BME 10 mM. La reacción enzimática continúa durante un periodo de tiempo de 30 minutos a temperatura ambiente en ausencia y presencia de inhibidores.

[0378] Como compuestos de referencia se utilizan los inhibidores de péptido VHC Inh 1 (Anaspec 25345, PM 796,8) Ac-Asp-Glu-Met-Glu-Glu-Cys-OH, [-20°C] y VHC Inh 2 (Anaspec 25346, PM 913,1) Ac-Asp-Glu-Dif-Cha-Cys-OH.

[0379] Se calculan los valores de IC₅₀ utilizando XLFit en ActivityBase (IDBS) utilizando la ecuación 205: $y = A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D)))$.

Ejemplo 1588 - Ensayo de replicones basados en células

[0380] La cuantificación del ARN del replicón de VHC (ensayo basado en células del VHC) se realiza utilizando la línea celular Huh 11-7 (Lohmann, et al Science 285:110-113, 1999). Las células se siembran a 4×10^3 células/pocillo en placas de 96 pocillos y se alimentan con medio que contiene DMEM (glucosa elevada), suero de ternera fetal al 10%, penicilina-estreptomina y aminoácidos no esenciales. Las células se incuban en una incubadora de CO₂ al 7,5% a 37°C. Al final del periodo de incubación se extrae el ARN total y se purifica de las células utilizando el kit Ambion RNAqueous 96 (No. Catálogo AM1812). Para amplificar el ARN de VHC para poder detectar suficiente material por una sonda específica de VHC (a continuación), cebadores específicos para VHC (a continuación) mediante en la transcripción inversa del ARN de VHC y en la amplificación del ADNc mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) utilizando el kit TaqMan One-Step RT-PCR Master Mix (Applied Biosystems No. catálogo 4309169). Las secuencias de nucleótidos de los cebadores para RT-PCR, que se encuentran en la región NS5B del genoma del VHC, son las siguientes:

VHC Cebador directo "RBNS5bfor"

5'GCTGCGGCCTGTCGAGCT (SEQ ID NO: 1):

VHC Cebador antisentido "RBNS5Brev"

5'CAAGGTCGTCTCCGCATAC (SEQ ID NO 2).

[0381] La detección del producto de RT-PCR se realiza utilizando el sistema de detección de secuencias (SDS) Prism 7500 de Applied Biosystems (ABI) que detecta la fluorescencia que se emite cuando la sonda, que está marcada con un colorante informador de fluorescencia y un colorante desactivante, se degrada durante la reacción PCR. El incremento en la cantidad de fluorescencia se mide durante cada ciclo de la PCR y refleja la cantidad creciente de producto de RT-PCR. Específicamente, la cuantificación se basa en el ciclo umbral, en el que la representación de la amplificación atraviesa un umbral de fluorescencia definido. La comparación de los ciclos umbrales de la muestra con un patrón conocido proporciona una medición muy sensible de la concentración de plantilla relativa en diferentes muestras (ABI User Bulletin #2 11 Diciembre 11 1997). Los datos se analizan utilizando el programa SDS de ABI, versión 1.7. La concentración relativa de plantilla se puede convertir en números de copias de ARN utilizando una curva estándar de patrones de ARN de VHC con un número de copias conocido (ABI User Bulletin #2 11 Diciembre 11 1997).

[0382] El producto de RT-PCR se detectó utilizando la siguiente sonda marcada:

5' FAM-CGAAGCTCCAGGACTGCACGATGCT-TAMRA (SEQ ID NO: 3)

FAM= colorante informador de fluorescencia.

TAMRA= colorante desactivante.

[0383] La reacción de RT se realiza a 48°C durante 30 minutos seguido de PCR. Los parámetros del ciclador térmico utilizados para la reacción de PCR en el Sistema de detección de secuencias Prism 7500 de ABI con: un ciclo a 95°C, 10 minutos seguido de 40 ciclos, cada uno de los cuales incluye una incubación a 95°C durante 15 segundos y una segunda incubación a 60°C durante 1 minuto.

[0384] Para normalizar los datos a una molécula de control interno en el ARN celular, se realiza la RT-PCR sobre la gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa en ARN mensajero celular (GAPDH). El número de copias de GAPDH es muy estable en las líneas celulares utilizadas. La RT-PCR de GAPDH se realiza sobre la misma muestra de ARN de la que se determina el número de copias de VHC. Los cebadores y sondas de GAPDH están contenidos en el kit Pre-Developed TaqMan Assay de ABI (No. catálogo 4310884E). Se utiliza la relación de ARN de VHC/GAPDH para calcular la actividad de compuestos evaluados por la inhibición de la replicación del ARN de VHC.

Actividad de compuestos como inhibidores de la replicación de VHC (ensayo de base celular) en líneas celulares Huh-7 que contienen replicones.

[0385] El efecto de un compuesto antiviral específico en los niveles de ARN de replicones de VHC en células Huh-11-7 se determina comparando la cantidad de ARN de VHC normalizado a GAPDH (por ejemplo, la relación de VHC/GAPDH) en las células expuestas a compuesto frente a células expuestas al vehículo de DMSO (control negativo). Específicamente, las células se siembran a 4×10^3 células/pocillo en una placa de 96 pocillos y se incuban con: 1) medio que contiene 1% de DMSO (control de inhibición del 0%), o 2) medio/1% de DMSO que contiene una concentración fija de compuesto. Las placas de 96 pocillos tal como se describen anteriormente se incuban a continuación a 37°C durante 4 días (determinación EC₅₀). El porcentaje de inhibición se define como:

$$\% \text{ Inhibición} = 100 - 100 * S/C1$$

en la que

S= la relación del número de copias de ARN de VHC/número de copias de ARN de GAPDH en la muestra;

C1= la relación del número de copias de ARN de VHC/número de copias de ARN de GAPDH en el control de inhibición del 0% (medio/1%DMSO).

[0386] La curva dosis-respuesta del inhibidor se genera mediante la adición del compuesto en diluciones de tres veces en serie sobre tres logs a pocillos que empiezan con la concentración más elevada de un compuesto específico a 1,5 µM y que acaban con la concentración más baja de 0,23 nM. Se realizan más series de dilución (500 nM a 0,08 nM, por ejemplo) si el valor de EC₅₀ no está bien situado en la curva. La EC₅₀ se determina con el programa de base de actividad IDBS "XL Fit" utilizando un ajuste de regresión lineal de 4 parámetros (modelo # 205 en la versión 4.2.1, 16).

LISTADO DE SECUENCIAS

[0387]

<110> ENANTA PHARMACEUTICALS, INC.

YONGHUA, Gia

OR, Yat Sun

WANG, Zhe

<120> Compuestos que contienen quinoxalina como inhibidores del virus de la hepatitis C

<130> 4056.4146 WO

<140> PCT/US2008/083541

<141> 2008-11-14

<150> US 61/025,458
 <151> 2008-02-01
 <150> US 60/987,958
 <151> 2007-11-14
 5 <160> 6
 <170> FastSEQ for Windows version 4.0
 <210> 1
 <211> 18
 <212> PRT
 10 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 1
 15 Gly Cys Thr Gly Cys Gly Gly Cys Cys Thr Gly Thr Cys Gly Ala Gly
 1 5 10 15
 Cys Thr
 <210> 2
 <211> 19
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 2
 25 Cys Ala Ala Gly Gly Thr Cys Gly Thr Cys Thr Cys Cys Gly Cys Ala
 1 5 10 15
 Thr Ala Cys
 30 <210> 3
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 35 <223> Sintética
 <400> 3
 Cys Gly Ala Ala Gly Cys Thr Cys Cys Ala Gly Gly Ala Cys Thr Gly
 1 5 10 15
 40 Cys Ala Cys Gly Ala Thr Gly Cys Thr
 20 25
 45 <210> 4
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 6
 55 <223> Xaa = ácido 2-aminobutírico
 <400> 4
 Asp Glu Asp Glu Glu Xaa Ala Ser Lys
 1 5
 60
 <210> 5
 <211> 6
 <212> PRT
 65 <213> Secuencia artificial
 <220>

<223> Sintética
<400> 5

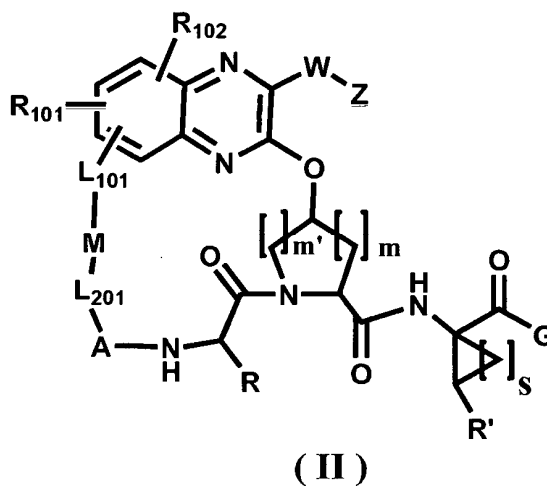
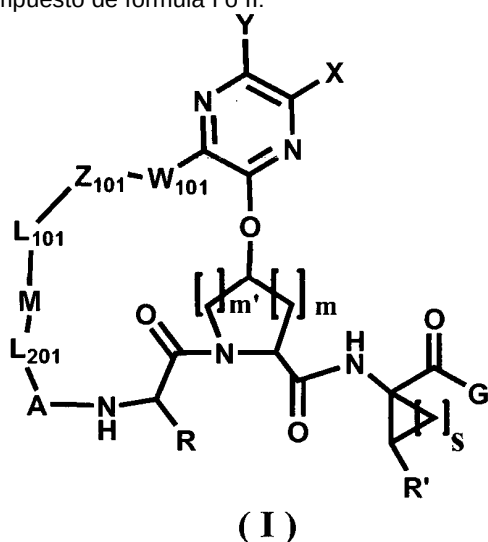
5 Asp Glu Met Glu Glu Cys
 1 5

10	<210> 6
	<211> 5
	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
	<220>
	<223> Sintética
	<220>
15	<221> VARIANT
	<222> 3
	<223> Xaa = 3,3-difenilalanina
	<220>
	<221> VARIANT
20	<222> 4
	<223> Xaa = beta-ciclohexil-alanina
	<400> 6

Asp Glu Xaa Xaa Cys
1 5

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I o II:



en el que

A está ausente o se selecciona entre $-(C=O)-$, $-S(O)_2-$, $-C=N-OR_1$ o $-C(=N-CN)-$;

L_{201} está ausente o se selecciona entre alquilenilo $-C_1-C_8$, alquenilenilo $-C_2-C_8$, o alquinilenilo $-C_2-C_8$ conteniendo cada uno 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; alquilenilo $-C_1-C_8$ sustituido, alquenilenilo $-C_2-C_8$ sustituido, o alquinilenilo $-C_2-C_8$ sustituido conteniendo cada uno 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N; cicloalquilenilo $-C_3-C_{12}$, o cicloalquilenilo $-C_3-C_{12}$ sustituido conteniendo cada uno 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N; cicloalquenilenilo $-C_3-C_{12}$, o cicloalquenilenilo $-C_3-C_{12}$ sustituido conteniendo cada uno 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N;

M está ausente o se selecciona entre O, S, SO, SO_2 o NR_1 ; en el que R_1 se selecciona en cada caso del grupo que consiste en:

(i) hidrógeno;

(ii) arilo; arilo sustituido; heteroarilo; heteroarilo sustituido;

(iii) heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido;

(iv) alquilo $-C_1-C_8$, alquilenilo $-C_2-C_8$, o alquinilo $-C_2-C_8$ conteniendo cada uno 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N; alquilo $-C_1-C_8$ sustituido, alquilenilo $-C_2-C_8$ sustituido, o alquinilo $-C_2-C_8$ sustituido conteniendo cada uno 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N; cicloalquilo $-C_3-C_{12}$, o cicloalquilo $-C_3-C_{12}$ sustituido;

cicloalquenilo $-C_3-C_{12}$, o cicloalquenilo $-C_3-C_{12}$ sustituido;

L_{101} está ausente o se selecciona entre alquilenilo $-C_1-C_8$, alquenilenilo $-C_2-C_8$, o alquinilenilo $-C_2-C_8$ conteniendo cada uno 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N; alquilenilo $-C_1-C_8$ sustituido, alquenilenilo $-C_2-C_8$ sustituido, o alquinilenilo $-C_2-C_8$ sustituido conteniendo cada uno 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N; cicloalquilenilo $-C_3-C_{12}$, o cicloalquilenilo $-C_3-C_{12}$ sustituido conteniendo cada uno 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N; cicloalquenilenilo $-C_3-C_{12}$, o cicloalquenilenilo $-C_3-C_{12}$ sustituido conteniendo cada uno 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N;

Z_{101} , está ausente o se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido;

W_{101} está ausente o se selecciona entre $-O-$, $-S-$, $-NR_1-$, $-C(O)-$ o $-C(O)NR_1-$;

X e Y se toman juntos con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un grupo carbocíclico o un grupo heterocíclico seleccionados entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heterociclo, o heterociclo sustituido; o X e Y juntos forman un grupo alquilenilo C_2-C_8 o un grupo heteroalquilenilo C_2-C_8 ;

R_{101} y R_{102} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

(i) hidrógeno, halógeno, CN, CF_3 , N_3 , NO_2 , OR_1 , SR_1 , SO_2R_2 , $-NHS(O)_2-R_2$, $-NH(SO_2)NR_3R_4$, NR_3R_4 , CO_2R_1 , COR_1 , $CONR_1R_2$, $N(R_1)COR_2$;

(ii) arilo; arilo sustituido; heteroarilo; heteroarilo sustituido;

(iii) heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido;

(iv) alquilo $-C_1-C_8$, alquilenilo $-C_2-C_8$, o alquinilo $-C_2-C_8$ conteniendo cada uno 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N; alquilo $-C_1-C_8$ sustituido, alquilenilo $-C_2-C_8$ sustituido, o alquinilo $-C_2-C_8$ sustituido conteniendo cada uno 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N; cicloalquilo $-C_3-C_{12}$, o cicloalquilo $-C_3-C_{12}$ sustituido;

cicloalquenilo $-C_3-C_{12}$, o cicloalquenilo $-C_3-C_{12}$ sustituido;

R y R' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en:

(i) alquilo $-C_1-C_8$, alquilenilo $-C_2-C_8$, o alquinilo $-C_2-C_8$ conteniendo cada uno 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; alquilo $-C_1-C_8$ sustituido, alquilenilo $-C_2-C_8$ sustituido, o alquinilo $-C_2-C_8$ sustituido conteniendo cada uno 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N; cicloalquilo $-C_3-C_{12}$, o cicloalquilo $-C_3-C_{12}$ sustituido;

alquilocicloalquilo -C₄-C₁₂, o alquilocicloalquilo -C₄-C₁₂ sustituido; cicloalqueno -C₃-C₁₂, o cicloalqueno -C₃-C₁₂ sustituido; alquilocicloalqueno -C₄-C₁₂, o alquilocicloalqueno -C₄-C₁₂ sustituido;

(ii) arilo; arilo sustituido; heteroarilo; heteroarilo sustituido;

(iii) heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido;

(iv) hidrógeno; deuterio;

G se selecciona entre -OH, -NHS(O)₂-R₂, -NH(SO₂)NR₃R₄, y NR₃R₄;

R₂ se selecciona entre:

(i) arilo; arilo sustituido; heteroarilo; heteroarilo sustituido

(ii) heterocicloalquilo; heterocicloalquilo sustituido;

(iii) alquilo -C₁-C₈, alqueno -C₂-C₈, o alquino -C₂-C₈ conteniendo cada uno 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N; alquilo -C₁-C₈ sustituido, alqueno -C₂-C₈ sustituido, o alquino -C₂-C₈ sustituido conteniendo cada uno 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N; cicloalquilo -C₃-C₁₂, o cicloalquilo -C₃-C₁₂ sustituido; cicloalqueno -C₃-C₁₂, o cicloalqueno -C₃-C₁₂ sustituido; heterociclo; heterociclo sustituido;

R₃ y R₄ se seleccionan independientemente entre:

(i) hidrógeno;

(ii) arilo; arilo sustituido; heteroarilo; heteroarilo sustituido;

(iii) heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido;

(iv) alquilo -C₁-C₈, alqueno -C₂-C₈, o alquino -C₂-C₈ conteniendo cada uno 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N; alquilo -C₁-C₈ sustituido, alqueno -C₂-C₈ sustituido, o alquino -C₂-C₈ sustituido conteniendo cada uno 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N; cicloalquilo -C₃-C₁₂, o cicloalquilo -C₃-C₁₂ sustituido; cicloalqueno -C₃-C₁₂, o cicloalqueno -C₃-C₁₂ sustituido; heterociclo, o heterociclo sustituido;

alternativamente, R₃ y R₄ se toman juntos con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo o heterociclo sustituido;

Z se selecciona entre los grupos que consiste en:

(i) hidrógeno;

(ii) CN;

(iii) N₃;

(iv) halógeno;

(v) -NH-N=CHR₁;

(vi) arilo, arilo sustituido;

(vii) heteroarilo, heteroarilo sustituido;

(viii) cicloalquilo -C₃-C₁₂, cicloalquilo -C₃-C₁₂ sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido;

(ix) alquilo -C₁-C₆ que contiene 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido;

(x) alqueno -C₂-C₆ que contiene 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido;

(xi) alquino -C₂-C₆ que contiene 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido;

W está ausente o se selecciona entre alqueno, alqueno, alquino, -O-, -S-, -NR₁-, -C(O)NR₁-, o -C(O)-;

m es 0, 1, 2 ó 3;

m' es 0, 1, 2 ó 3; y

s es 1, 2, 3 ó 4.

2. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que:

M está ausente o se selecciona entre O o NR₁;

Z₁₀₁ es arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido;

W₁₀₁ está ausente o se selecciona entre -O-, -S-, -NH-, -N(Me)-, -C(O)NH-, o -C(O)N(Me)-;

X e Y se toman juntos con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un grupo cíclico que se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido;

R₁₀₁ y R₁₀₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

(i) hidrógeno, halógeno, CN, CF₃, NO₂, OR₁, SR₁, -NHS(O)₂-R₂, -NH(SO₂)NR₃R₄, NR₃R₄, CO₂R, COR₁, CONR₁R₂, N(R₁)COR₂;

(ii) arilo; arilo sustituido; heteroarilo; heteroarilo sustituido;

(iii) heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido;

(iv) alquilo -C₁-C₈, alqueno -C₂-C₈, o alquino -C₂-C₈ conteniendo cada uno 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; alquilo -C₁-C₈ sustituido, alqueno -C₂-C₈ sustituido, o alquino -C₂-C₈ sustituido conteniendo cada uno 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N; cicloalquilo -C₃-C₁₂, o cicloalquilo -C₃-C₁₂ sustituido; cicloalqueno -C₃-C₁₂, o cicloalqueno -C₃-C₁₂ sustituido;

R₃ y R₄ se seleccionan independientemente entre:

(i) hidrógeno;

(ii) arilo; arilo sustituido; heteroarilo; heteroarilo sustituido;

(iii) heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido;

(iv) alquilo -C₁-C₈, alqueno -C₂-C₈, o alquino -C₂-C₈ conteniendo cada uno 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N; alquilo -C₁-C₈ sustituido, alqueno -C₂-C₈ sustituido, o alquino -C₂-C₈ sustituido conteniendo cada uno 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N; cicloalquilo -C₃-C₁₂, o cicloalquilo -C₃-C₁₂ sustituido;

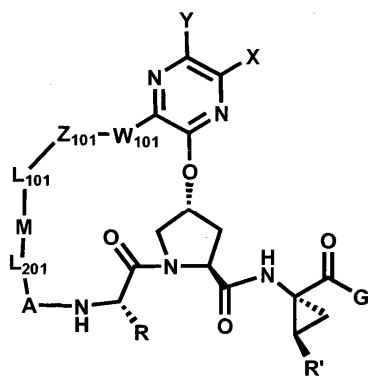
cicloalqueno -C₃-C₁₂, o cicloalqueno -C₃-C₁₂ sustituido; heterociclo o heterociclo sustituido;
W está ausente o se selecciona entre alqueno, alqueno, alqueno, -O-, -S-, -NH-, -N(Me)-, -C(O)NH-, o -
C(O)N(Me)-;

m = 0, 1, ó 2;

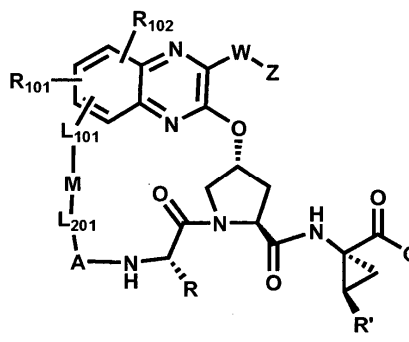
m' = 1 ó 2; y

s es 1.

3. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que el compuesto es de la fórmula III o IV:



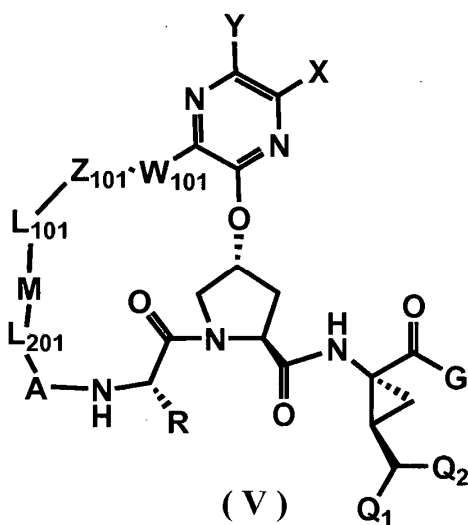
(III)



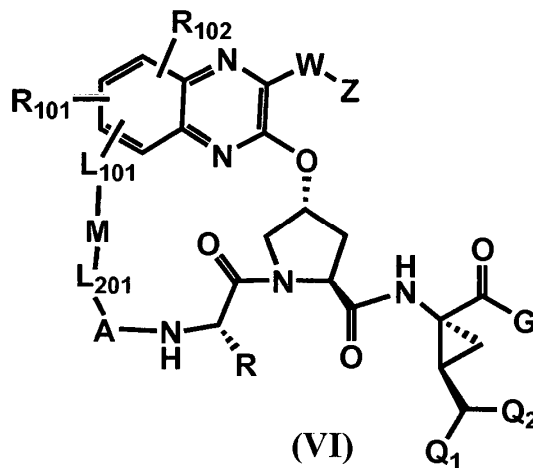
(IV)

o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R, R', A, L₂₀₁, M, L₁₀₁, Z₁₀₁, W₁₀₁, X, Y, R₁₀₁, R₁₀₂, W, Z, y G son tal como se han definido previamente en la reivindicación 1.

4. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que el compuesto es de la fórmula V o VI:



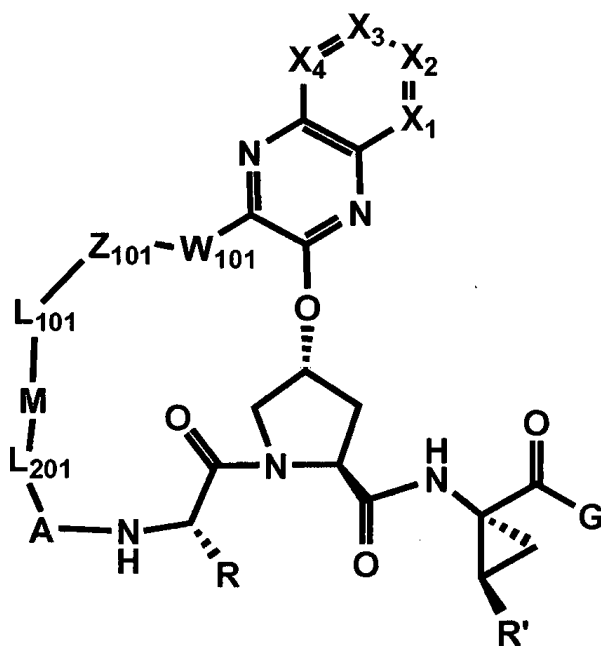
(V)



(VI)

o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Q₁ y Q₂ se seleccionan cada uno independientemente entre flúor, cloro y bromo, y R, A, L₂₀₁, M, L₁₀₁, Z₁₀₁, W₁₀₁, X, Y, R₁₀₁, R₁₀₂, W, Z, y G son tal como se han definido previamente en la reivindicación 1.

5. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que el compuesto es de la fórmula VII:



(VII)

o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X_1 - X_4 se seleccionan independientemente entre -CR₅ y N, en el que:

R₅ se selecciona independientemente entre:

i. hidrógeno; halógeno; -NO₂; -CN; N₃; CF₃;

ii. -M-R₄, M es O, S, NH;

iii. NR₃R₄;

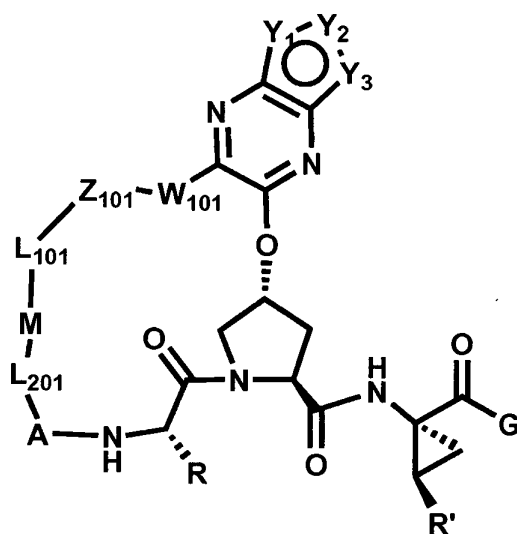
iv. alquilo -C₁-C₈, alquenilo -C₂-C₈, o alquinilo -C₂-C₈ conteniendo cada uno 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; alquilo -C₁-C₈ sustituido, alquenilo -C₂-C₈ sustituido, o alquinilo -C₂-C₈ sustituido conteniendo cada uno 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N; cicloalquilo -C₃-C₁₂, o cicloalquilo -C₃-C₁₂ sustituido;

v. arilo; arilo sustituido; heteroarilo; heteroarilo sustituido;

vi. heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido; y

R₃, R₄, R, R', A, L₂₀₁, M, L₁₀₁, Z₁₀₁, W₁₀₁ y G son tal como se han definido previamente en la reivindicación 1.

6. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que el compuesto es de la fórmula IX:



(IX)

o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

Y_1 - Y_3 se seleccionan independientemente entre CR_5 , N, NR_5 , S y O;

R_5 se selecciona independientemente entre:

i. hidrógeno; halógeno; $-NO_2$; $-CN$; N_3 ; CF_3 ;

ii. $-M-R_4$, M es O, S, NH;

iii. NR_3R_4 ;

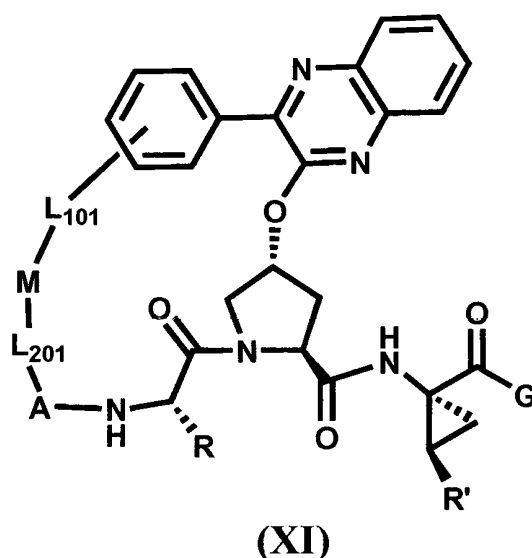
iv. alquilo $-C_1-C_8$, alquenilo $-C_2-C_8$, o alquinilo $-C_2-C_8$ conteniendo cada uno 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; alquilo $-C_1-C_8$ sustituido, alquenilo $-C_2-C_8$ sustituido, o alquinilo $-C_2-C_8$ sustituido conteniendo cada uno 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N; cicloalquilo $-C_3-C_{12}$, o cicloalquilo $-C_3-C_{12}$ sustituido; cicloalquenilo $-C_3-C_{12}$, o cicloalquenilo $-C_3-C_{12}$ sustituido;

v. arilo; arilo sustituido; heteroarilo; heteroarilo sustituido;

vi. heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido; y

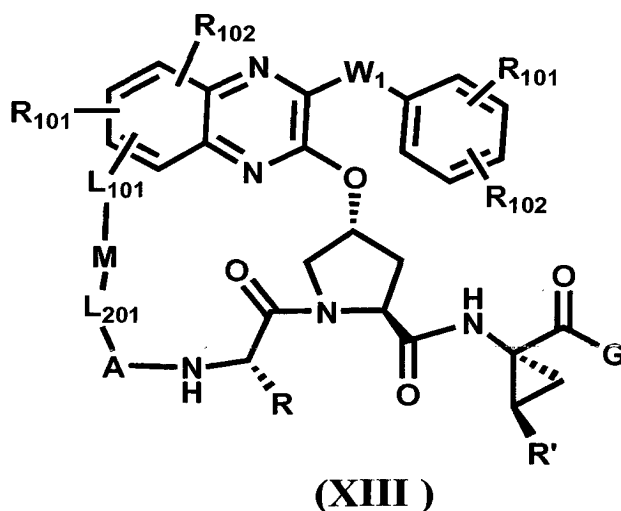
R_3 , R_4 , R, R' , A, L_{201} , M, L_{101} , Z_{101} , W_{101} y G son tal como se han definido previamente en la reivindicación 1.

7. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que el compuesto es de la fórmula XI:



o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R, R' , A, L_{201} , M, L_{101} , y G son tal como se han definido previamente en la reivindicación 1.

8. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que el compuesto es de la fórmula XIII:



o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que W_1 está ausente o se selecciona entre alquilenos C_1-C_4 , alquenileno C_2-C_4 , alquinileno C_2-C_4 ; y R, R', A, L_{201} , M, L_{101} , R_{101} , R_{102} y G son tal como se han definido en la reivindicación 1.

- 5 9. Composición farmacéutica que comprende una cantidad inhibidora de un compuesto, según la reivindicación 1, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 10 10. Composición farmacéutica, según la reivindicación 9, para utilizar en el tratamiento de una infección viral en un sujeto mediante la administración al sujeto de una cantidad inhibidora de dicha composición farmacéutica.
11. Composición farmacéutica para utilizar en el tratamiento de una infección viral, según la reivindicación 10, en la que la infección viral es el virus de la hepatitis C.
- 15 12. Composición farmacéutica para utilizar en el tratamiento de una infección viral, según la reivindicación 10, mediante la administración simultánea de un agente adicional contra el virus de la hepatitis C.
13. Composición farmacéutica, según la reivindicación 9, que comprende además otro agente contra VHC.
- 20 14. Composición farmacéutica, según la reivindicación 9, que comprende además un agente seleccionado entre interferón, ribavirina, amantadina, otro inhibidor de proteasa del VHC, un inhibidor de polimerasa del VHC, un inhibidor de helicasa de VHC o un inhibidor del sitio interno de entrada al ribosoma
- 25 15. Inhibidor de la monooxigenasa del citocromo P450 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un compuesto, según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para utilizar en el tratamiento de una enfermedad viral de la hepatitis C mediante la coadministración a un paciente con necesidad de un tratamiento antiviral contra la hepatitis C.