

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 105**

51 Int. Cl.:

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 493/04 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61K 31/4436 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.01.2011** **E 11701588 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2015** **EP 2523951**

54 Título: **Inhibidores de virus flaviviridae**

30 Prioridad:

15.01.2010 US 295576 P

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

14.08.2015

73 Titular/es:

GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404, US

72 Inventor/es:

CANALES, EDA;
CHONG, LEE S.;
CLARKE, MICHAEL O'NEIL HANRAHAN;
DOERFFLER, EDWARD;
LAZERWITH, SCOTT E.;
LEW, WILLARD;
MERTZMAN, MICHAEL;
MORGANELLI, PHILIP ANTHONY y
WATKINS, WILLIAM J.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 543 105 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

Inhibidores de virus *flaviviridae*

5 **Campo de la invención**

La presente solicitud incluye nuevos inhibidores de virus *Flaviviridae*, composiciones que contienen dichos compuestos, un uso terapéutico que incluye la administración de dichos compuestos.

10 **Antecedentes de la invención**

Los virus que pertenecen a la familia *Flaviviridae* incluyen al menos tres géneros distinguibles que incluyen *pestivirus*, *flavivirus* y *hepacivirus* (Calisher, et al., J. Gen. Virol., 1993, 70, 37 - 43). Mientras que los *pestivirus* provocan muchas enfermedades animales económicamente importantes, tales como el virus de la diarrea vírica bovina (BVDV), el virus de la fiebre porcina clásica (CSFV, cólera porcina) y la enfermedad de la frontera de la oveja (BDV), su importancia en las enfermedades humanas está menos bien caracterizada (Moennig, V., et al., Adv. Vir. Res. 1992, 48, 53 - 98). Los *Flavivirus* son responsables de importantes enfermedades humanas tales como la fiebre del dengue y la fiebre amarilla, mientras que los *hepacivirus* causan infecciones por el virus de la hepatitis C en seres humanos. Otras infecciones víricas importantes causadas por la familia *Flaviviridae* incluyen el virus del Nilo occidental (WNV) el virus de la encefalitis japonesa (JEV), el virus de la encefalitis transmitida por garrapatas, el virus de Junjin, la encefalitis del valle de Murray. La encefalitis de St Louis, el virus de la fiebre hemorrágica de Omsk y el virus de Zika.

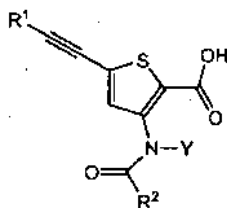
El virus de la hepatitis C (VHC) es la principal causa de enfermedades hepáticas crónicas en todo el mundo (Boyer, N. et al. J Hepatol. 32: 98 - 112, 2000) por lo que un foco significativo de la actual investigación está dirigido al desarrollo de métodos mejorados de tratamiento de infecciones crónicas por el VHC en seres humanos (Di Besceglie, A. M. y Bacon, B. R., Scientific American, Oct.: 80 - 85, (1999); Gordon, C. P., et al., J. Med. Chem. 2005, 48, 1 - 20; Maradpour, D.; et al., Nat. Rev. Micro. 2007, 5 (6), 453 - 463). Bymock et al. han revisado varios tratamientos del VHC en Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 11: 2; 79 - 95 (2000). Las curas virológicas de pacientes con una infección crónica por el VHC son difíciles de conseguir debido a la prodigiosa cantidad de producción diaria de virus en los pacientes infectados crónicamente y a la elevada mutabilidad espontánea del virus VHC (Neumann, et al., Science 1998, 282, 103 - 7; Fukimoto, et al., Hepatology, 1996, 24, 1351 - 4; Domingo, et al., Gene, 1985, 40, 1 - 8; Martell, et al., J. Virol. 1992, 66, 3225 - 9.

Actualmente hay principalmente dos compuestos antivíricos, la ribavirina, un análogo de nucleósido, y el interferón-alfa (a) (IFN), que se usan en el tratamiento de infecciones crónicas por el VHC en seres humanos. La ribavirina sola no es eficaz en la reducción de los niveles del ARN vírico, tiene una toxicidad significativa y se sabe que induce anemia. Se ha informado de que la combinación del IFN y de la ribavirina es eficaz en el tratamiento de la hepatitis C crónica (Scott, L. J., et al. Drugs 2002, 62, 507 - 556) pero menos de la mitad de los pacientes a los que se les administra este tratamiento muestran un beneficio persistente.

Combinadas, las infecciones por los virus de la familia *Flaviviridae* provocan una significativa mortalidad, morbilidad y pérdidas económicas en todo el mundo. Se han divulgado tiofenos sustituidos con alquínilo con actividad anti-virus *Flaviviridae* en Chan. et al., documento WO 2008058393; Wunberg, et al., documento WO 2006072347; y Chan, et al., documento WO 2002100851; pero ninguno de estos es actualmente un tratamiento antivírico aprobado clínicamente. Por lo tanto, sigue habiendo una necesidad de desarrollar tratamientos eficaces para las infecciones por virus *Flaviviridae*.

Sumario de la invención

Se proporcionan compuestos de Fórmula I:



Fórmula (I),

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que:

R¹ se elige de entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 -

12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3 - 18 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo de 3 - 18 miembros opcionalmente sustituido y arilalquilo C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido, en los que cada R' sustituido está sustituido con uno o más Q¹;

cada Q¹ se elige independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, óxido, -NO₂, -N(=O), -SR¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -S(O)₂NR¹⁰R¹¹, -NR¹⁰C(O)R¹¹, -NR¹⁰C(O)NR¹¹R¹², -NR¹⁰S(O)R¹¹, -NR¹⁰S(O)₂R¹¹, -OP(O)R¹¹R¹², -P(O)R¹¹R¹², -P(O)OR¹¹R¹², -P(OXOR¹¹)OR¹², -C(O)NR¹¹R¹², alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, arilalquilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 - 12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3 - 18 miembros opcionalmente sustituido y arilalquilo C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido; o R¹¹ y R¹² tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo de entre 3 y 10 miembros; cada R¹³ se elige independientemente de entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquino C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 - 12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3 - 18 miembros opcionalmente sustituido y arilalquilo C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido; o R¹¹ y R¹² tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo de entre 3 y 10 miembros; cada R¹³ se elige independientemente de entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquino C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 - 12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3 - 18 miembros opcionalmente sustituido, arilalquilo C₆₋₁₉ opcionalmente sustituido, -CN, -C(O)R¹¹, -CHO y -S(O)₂R¹⁴;

cada R¹⁴ es independientemente alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido;

en los que cada Q¹ sustituido, R¹⁰ sustituido, R¹¹ sustituido, R¹² sustituido, R¹³ sustituido o R¹⁴ sustituido está sustituido independientemente con uno o más Q⁶;

R² se elige de entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquino C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 - 12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3 - 18 miembros opcionalmente sustituido y arilalquilo C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido; en los que cada R² sustituido está sustituido con uno o más Q²;

cada Q² se elige independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, óxido, -NO₂, -N(=O), -SR²⁰, -S(O)R²⁰, -S(O)₂R²⁰, -S(O)₂NR²⁰R²¹, -NR²⁰C(O)R²¹, -NR²⁰C(O)NR²¹R²², -NR²⁰S(O)R²¹, -NR²⁰S(O)₂R²¹, -OP(O)R²¹R²², -P(O)R²¹R²², -P(O)OR²¹R²², -P(O)(OR²¹)OR²², -C(O)NR²¹R²², alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, arilalquilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 - 10 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3 - 18 miembros opcionalmente sustituido y arilalquilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido; o R²¹ y R²² tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo de entre 3 y 10 miembros; cada R²³ se elige independientemente de entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquino C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 - 12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3 - 18 miembros opcionalmente sustituido y arilalquilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido; o R²¹ y R²² tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo de entre 3 y 10 miembros; cada R²³ se elige independientemente de entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquino C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 - 12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3 - 18 miembros opcionalmente sustituido, arilalquilo C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido, -CN, -C(O)R²⁴, -CHO y -S(O)₂R²⁴;

cada R²⁴ es individualmente alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido;

en los que cada Q² sustituido, R²⁰ sustituido, R²¹ sustituido, R²² sustituido, R²³ sustituido o R²⁴ sustituido está sustituido independientemente con uno o más Q⁶;

Y es -R³-L-Het, -N(R⁴)(R⁵) o -R⁶=NOR⁷;

R³ se elige de entre el grupo que consiste en alqueno C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₁₂, alqueno C₂₋₁₂ sustituido, cicloalqueno C₃₋₁₂, cicloalqueno C₃₋₁₂

sustituido, cicloalquilalquileo C₃₋₁₂, cicloalquilalquileo C₃₋₁₂ sustituido, arileno C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarileno de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclileno de 3 - 12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquileo de 3 - 18 miembros opcionalmente sustituido y arilalquileo C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido; en los que cada R³ sustituido está sustituido con uno o más Q³;

5 cada Q³ se elige independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, óxido, -NO₂, -N(=O), -SR³⁰, -S(O)R³⁰, -S(O)₂R³⁰, S(O)₂NR³⁰R³¹, -NR³⁰C(O)R³¹, -NR³⁰C(O)NR³¹R³², -NR³⁰S(O)R³¹, -NR³⁰S(O)₂R³¹, -OP(O)R³¹R³², -P(O)R³¹R³², -P(O)OR³¹R³², -P(O)(OR³¹)OR³², -C(O)NR³¹R³², alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, arilalquilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido, alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquenoiloxi C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquinoiloxi C₂₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquiloxi C₃₋₆ opcionalmente sustituido, ariloxi C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heteroariloxi de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclioxi de 4 - 12 miembros opcionalmente sustituido, -C(O) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O) alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O) alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O) cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O) arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, -C(O)-heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido, -C(O) arilalquilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 - 10 miembros opcionalmente sustituido, -OH, -NR³¹R³², -C(O)OR³⁰, CN, -N₃, -C(=NR³³)NR³¹R³², -C(=NR³³)OR³⁰, NR³⁰C(=NR³³)NR³¹R³², NR³¹C(O)OR³⁰ y -OC(O)NR³¹R³²;

20 cada R³⁰, R³¹ y R³² se elige independientemente de entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquino C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 - 12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3 - 18 miembros opcionalmente sustituido y arilalquilo C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido; o R³¹ y R³² tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo de entre 3 y 10 miembros;

25 cada R³³ se elige independientemente de entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alqueno C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquino C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 - 12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3 - 18 miembros opcionalmente sustituido, arilalquilo C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido, -CN, -C(O)R³⁴, -CHO y -S(O)₂R³⁴;

30 cada R³⁴ es individualmente alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido;

en los que cada Q³ sustituido, R³⁰ sustituido, R³¹ sustituido, R³² sustituido, R³³ sustituido o R³⁴ sustituido está sustituido independientemente con uno o más Q⁶;

L se elige de entre el grupo que consiste en -OC(O)N(R⁴)-, -N(R⁴)C(O)O-, -N(R⁴)S(O)₂-, -N(R⁴)C(O)-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R⁴)N(R⁴)C(O)O-, y -N(R⁴)N(R⁴)-;

35 **Het** es un heterociclilo de 3 - 12 miembros opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido; en los que cada Het sustituido está sustituido con uno o más Q⁴;

40 cada Q⁴ se elige independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, óxido, -NO₂, -N(=O), -SR⁴⁰, -S(O)R⁴⁰, -S(O)₂R⁴⁰, -S(O)₂NR⁴⁰R⁴¹, -NR⁴⁰C(O)R⁴¹, -NR⁴⁰C(O)NR⁴¹R⁴², -NR⁴⁰S(O)R⁴¹, -NR⁴⁰S(O)₂R⁴¹, -OP(O)R⁴¹R⁴², -P(O)R⁴¹R⁴², -P(O)OR⁴¹R⁴², -P(O)(OR⁴¹)OR⁴², -C(O)NR⁴¹R⁴², alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, arilalquilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido, alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquenoiloxi C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquinoiloxi C₂₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquiloxi C₃₋₆ opcionalmente sustituido, ariloxi C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heteroariloxi de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclioxi de 4 - 12 miembros opcionalmente sustituido, -C(O) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O) alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O) alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O) cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O) arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, -C(O)-heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido, -C(O) arilalquilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 - 10 miembros opcionalmente sustituido, -OH, -NR⁴¹R⁴², -C(O)OR⁴⁰, -CN, -N₃, -C(=NR⁴³)NR⁴¹R⁴², -C(=NR⁴³)OR⁴⁰, NR⁴⁰C(=NR⁴³)NR⁴¹R⁴², -NR⁴¹C(O)OR⁴⁰ y -OC(O)NR⁴¹R⁴²;

50 cada R⁴⁰, R⁴¹ y R⁴² se elige independientemente de entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquino C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 - 12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3 - 18 miembros opcionalmente sustituido y arilalquilo C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido; o R⁴¹ y R⁴² tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo de entre 3 y 10 miembros;

55 cada R⁴³ se elige independientemente de entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquino C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 - 12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3 - 18 miembros opcionalmente sustituido, arilalquilo C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido, -CN, -C(O)R⁴⁴, -CHO y -S(O)₂R⁴⁴;

60 cada R⁴⁴ es individualmente alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido;

en los que cada Q⁴ sustituido, R⁴⁰ sustituido, R⁴¹ sustituido, R⁴² sustituido, R⁴³ sustituido o R⁴⁴ sustituido está sustituido independientemente con uno o más Q⁵;

65 cada Q⁵ se elige individualmente de entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, óxido, -NO₂, -N(=O), -SR⁵⁰, -S(O)R⁵⁰, -S(O)₂R⁵⁰, -NR⁵⁰C(O)R⁵¹, -NR⁵⁰C(O)NR⁵¹R⁵², -NR⁵⁰S(O)R⁵¹, -NR⁵⁰S(O)₂R⁵¹, -OP(O)R⁵¹R⁵², -

- $P(O)R^{51}R^{52}$, $-P(O)OR^{51}R^{52}$, $-P(O)(OR^{51})OR^{52}$, $-C(O)NR^{51}R^{52}$, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, arilalquilo C_{6-12} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-12} opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido, alquiloxi C_{1-6} opcionalmente sustituido, alqueniloxi C_{2-6} opcionalmente sustituido, alquiniloxi C_{2-6} opcionalmente sustituido, cicloalquiloxi C_{3-6} opcionalmente sustituido, ariloxi C_{6-12} opcionalmente sustituido, heteroariloxi de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido, heterociciloxi de 4 - 12 miembros opcionalmente sustituido, $-C(O)$ alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-C(O)$ alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, $-C(O)$ alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, $-C(O)$ cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, $-C(O)$ arilo C_{6-12} opcionalmente sustituido, $-C(O)$ -heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido, $-C(O)$ arilalquilo C_{6-12} opcionalmente sustituido, heterocicililo de 3 - 10 miembros opcionalmente sustituido, $-OH$, $-NR^{51}R^{52}$, $-C(O)OR^{50}$, $-CN$, $-N_3$, $-C(=NR^{53})NR^{51}R^{52}$, $-C(=NR^{53})OR^{50}$, $NR^{50}C(=NR^{53})NR^{51}R^{52}$, $-NR^{51}C(O)OR^{50}$ y $-OC(O)NR^{51}R^{52}$; cada R^{50} , R^{51} y R^{52} se elige independientemente de entre el grupo que consiste en H, alquilo opcionalmente C_{1-2} sustituido, alquenilo C_{2-12} opcionalmente sustituido, alquinilo C_{2-12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-12} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido, heterocicililo de 3 - 12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3 - 18 miembros opcionalmente sustituido y arilalquilo C_{6-18} opcionalmente sustituido; o R^{51} y R^{52} tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterocicililo de entre 3 y 10 miembros; cada R^{53} se elige independientemente de entre el grupo que consiste en H, alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido, alquenilo C_{2-12} opcionalmente sustituido, alquinilo C_{2-12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-12} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido, heterocicililo de 3 - 12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3 - 18 miembros opcionalmente sustituido, arilalquilo C_{6-18} opcionalmente sustituido, $-CN$, $-C(O)R^{54}$, $-CHO$ y $-S(O)_2R^{64}$; cada R^{54} , es independientemente alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido; en los que cada Q^5 sustituido, R^{50} sustituido, R^{51} sustituido, R^{52} sustituido, R^{53} sustituido o R^{54} sustituido está sustituido independientemente con uno o más Q^6 ; cada Q^6 se elige independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, óxido, $-NO_2$, $-N(=O)$, $-SR^{60}$, $-S(O)R^{60}$, $-S(O)_2R^{60}$, $S(O)_2NR^{60}R^{61}$, $-NR^{60}C(O)R^{61}$, $-NR^{60}C(O)NR^{61}R^{62}$, $-NR^{60}S(O)R^{61}$, $-NR^{60}S(O)_2R^{61}$, $-OP(O)R^{61}R^{62}$, $-P(O)R^{61}R^{62}$, $-P(G)OR^{61}R^{62}$, $-P(O)(OR^{61})OR^{62}$, $-C(O)NR^{61}R^{62}$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilalquilo C_{6-12} , arilo C_{6-12} , heteroarilo de 3 - 14 miembros, alquiloxi C_{1-6} , alqueniloxi C_{2-6} , alquiniloxi C_{2-6} , cicloalquiloxi C_{3-6} , ariloxi C_{6-12} , heteroariloxi de 3 - 14 miembros, heterociciloxi de 4 - 12 miembros, $-C(O)$ alquilo C_{1-6} , $-C(O)$ alquenilo C_{2-6} , $-C(O)$ alquinilo C_{2-6} , $-C(O)$ cicloalquilo C_{3-6} , $-C(O)$ haloalquilo C_{1-6} , $-C(O)$ arilo C_{6-12} , $-C(O)$ -heteroarilo de 3 - 14 miembros, $-C(O)$ arilalquilo C_{6-12} , heterocicililo de 3 - 10 miembros, $-OH$, $-NR^{61}R^{62}$, $-C(O)OR^{60}$, $-CN$, $-N_3$, $-C(=NR^{63})NR^{61}R^{62}$, $-C(=NR^{63})OR^{60}$, $NR^{60}C(=NR^{63})NR^{61}R^{62}$, $-NR^{61}C(O)OR^{60}$ y $-OC(O)NR^{61}R^{62}$; cada R^{60} , R^{61} y R^{62} se elige independientemente de entre el grupo que consiste en H, alquilo C_{1-12} , alquenilo C_{2-12} , alquinilo C_{2-12} , cicloalquilo C_{3-12} , haloalquilo C_{1-12} , arilo C_{6-14} , heteroarilo de 3 - 14 miembros, heterocicililo de 3 - 12 miembros, heteroarilalquilo de 3 - 18 miembros, y arilalquilo C_{6-18} ; o R^{61} y R^{62} tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterocicililo de entre 3 y 10 miembros; cada R^{63} se elige independientemente de entre el grupo que consiste en H, alquilo C_{1-12} , alquenilo C_{2-12} , alquinilo C_{2-12} , cicloalquilo C_{3-12} , arilo C_{6-14} , heteroarilo de 3 - 14 miembros, heterocicililo de 3 - 12 miembros, heteroarilalquilo de 3 - 18 miembros, arilalquilo C_{6-18} , $-CN$, $-C(O)R^{64}$, $-CHO$ y $-S(O)_2R^{64}$; cada R^{64} es individualmente alquilo C_{1-12} ; cada R^4 es independientemente H, alquilo C_{1-12} , cicloalquilo C_{3-12} , heteroarilo de 3 - 14 miembros o heterocicililo de 3 - 12 miembros en los que cada alquilo C_{1-12} , cicloalquilo C_{3-12} , heteroarilo de 3 - 14 miembros o heterocicililo de 3 - 12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más Q^1 ; cada R^5 es independientemente alquilo C_{1-12} , cicloalquilo C_{3-12} , heteroarilo de 3 - 14 miembros o heterocicililo de 3 - 12 miembros en los que cada alquilo C_{1-12} , cicloalquilo C_{3-12} , heteroarilo de 3 - 14 miembros o heterocicililo de 3 - 12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más Q^1 ; R^6 es alquilino C_{1-12} , cicloalquilino C_{3-12} o heterocicililino de 3 - 12 miembros en los que cada alquilino C_{1-12} , cicloalquilino C_{3-12} o heterocicililino de 3 - 12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más Q^1 ; y R^7 se elige de entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido, alquenilo C_{2-12} opcionalmente sustituido, alquinilo C_{2-12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-12} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido, heterocicililo de 3 - 12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3 - 18 miembros opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo de 3 - 18 miembros opcionalmente sustituido y arilalquilo C_{6-18} opcionalmente sustituido; en los que cada R^7 sustituido está sustituido con uno o más Q^2 .
- En otra forma de realización, se proporciona un compuesto para su uso en un método para el tratamiento de infecciones víricas por *Flaviviridae* que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I a un paciente en necesidad del mismo. El compuesto de Fórmula I es administrado a un sujeto humano en necesidad del mismo, tal como un ser humano que está infectado por virus de la familia *Flaviviridae*. En otra forma de realización, el compuesto de Fórmula I es administrado a un sujeto humano en necesidad del mismo, tal como un ser humano que está infectado por un virus VHC. En una forma de realización, el tratamiento da como resultado la reducción de una o más de las cargas víricas, o la eliminación del ARN en el paciente.

En otra forma de realización, se proporciona un compuesto para su uso en un método para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad causada por una infección vírica, en el que la infección vírica está causada por un virus elegido de entre el grupo que consiste en el virus del dengue, el virus de la fiebre amarilla, el virus del Nilo occidental, el virus de la encefalitis japonesa, el virus de la encefalitis transmitida por garrapatas, el virus de Junjin, el virus la encefalitis del valle de Murray, el virus de la encefalitis de St. Louis, el virus de la fiebre hemorrágica de Omsk, el virus de la diarrea vírica bovina, el virus de Zika y el virus de la Hepatitis C; mediante la administración a un sujeto en necesidad del mismo de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra forma de realización, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de infecciones víricas por *Flaviviridae*. En otro aspecto de esta forma de realización, la infección vírica por *Flaviviridae* es una infección por el VHC.

En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento de una infección vírica por *Flaviviridae*. En otro aspecto de esta forma de realización, la infección vírica por *Flaviviridae* es una infección aguda o crónica por el VHC. En otro aspecto de esta forma de realización, el tratamiento da como resultado la reducción de una o más de las cargas víricas o la eliminación del ARN en el paciente. En otro aspecto de esta forma de realización, el tratamiento da como resultado la reducción de la carga vírica de VHC o la eliminación del ARN vírico del VHC en el paciente.

En otra forma de realización, se proporciona un compuesto para su uso en un método para el tratamiento o la prevención del VHC que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I a un paciente en necesidad del mismo. En otra forma de realización, se proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención del VHC.

En otra forma de realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica de Fórmula I puede comprender adicionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales. El uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden elegirse, sin limitación, de entre: interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores no nucleosídicos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores de la NS5A del VHC, agonistas del TLR-7, inhibidores de la ciclofilina, inhibidores del IRES del VHC, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para el tratamiento del VHC, o mezclas de los mismos.

En otra forma de realización, se proporciona un compuesto para su uso en un método para el tratamiento o la prevención de los síntomas o de los efectos de una infección por el VHC en un animal infectado que comprende la administración, es decir, el tratamiento, de dicho animal, con una composición o una formulación de combinación farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I y un segundo compuesto con propiedades anti-VHC.

En otra forma de realización, se proporcionan compuestos de Fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y todas las formas de racematos, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, polimorfos, pseudopolimorfos y amorfos de los mismos.

En otra forma de realización, se proporcionan los procesos y los nuevos intermedios divulgados en el presente documento que son útiles para la preparación de los compuestos de Fórmula I.

En otras formas de realización, se proporcionan nuevos métodos para la síntesis, el análisis, la separación, el aislamiento, la purificación, la caracterización y el ensayo de los compuestos de Fórmula I.

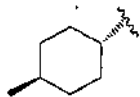
La presente invención incluye combinaciones de aspectos y de formas de realización, así como preferencias, según se describe en el presente documento a lo largo de la presente memoria descriptiva.

Descripción detallada

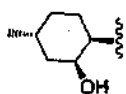
Ahora se hará una referencia detallada a ciertas formas de realización de la invención, algunos ejemplos de las cuales están ilustrados en las estructuras y las fórmulas anexas. Aunque la invención se describirá junto con las formas de realización indicadas, se comprenderá que la invención no se limita a esas formas de realización. Por el contrario, la invención pretende cubrir todas las alternativas, modificaciones y equivalentes; que puedan estar incluidos en el ámbito de la presente invención según se define por las reivindicaciones.

En una forma de realización de la Fórmula I, R¹ es alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquilino C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido o cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, R¹ es alquilo C_{1-C12} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, R¹ es alquilo C_{3-C7} secundario o terciario opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, R¹ es prop-2-il (isopropil) o 2-metilprop-2-il (*t*-butil).

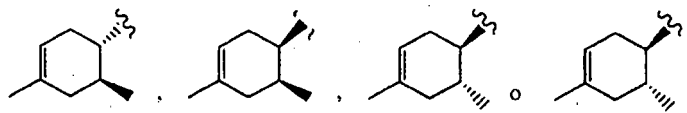
En otra forma de realización de Fórmula I, R^2 es alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido, alquenilo C_{2-12} opcionalmente sustituido, alquinilo C_{2-12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-12} opcionalmente sustituido o arilalquilo C_{6-18} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, R^2 es cicloalquilo C_{3-12} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, R^2 es metilciclohexilo opcionalmente sustituido o metilciclohexenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, R^2 es 4-metilciclohexilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, R^2 es 4-metilciclohexenilo opcionalmente sustituido. En un aspecto preferido de esta forma de realización, R^2 es



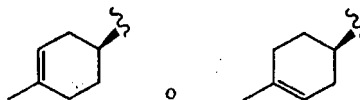
En otro aspecto preferido de esta forma de realización, R^2 es



En otro aspecto preferido de esta forma de realización, R^2 es



En otro aspecto preferido de esta forma de realización, R^2 es



En otra forma de realización de Fórmula I, Y es $-R^3-L-Het$. En otra forma de realización de Fórmula I, Y es $-N(R^4)(R^5)$. En otra forma de realización de Fórmula I, Y es $-R^6=NOR^7$.

En otra forma de realización de Fórmula I, Y es $-R^3-L-Het$, R^1 es alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido y R^2 es cicloalquilo C_{3-12} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, R^3 es alquilenilo C_{1-12} opcionalmente sustituido, alquenileno C_{2-12} , alquenileno C_{2-12} sustituido, alquinileno C_{2-12} , alquinileno C_{2-12} sustituido, cicloalquileno C_{3-12} , cicloalquileno C_{3-12} sustituido, cicloalquilalquileno C_{3-12} , cicloalquilalquileno C_{3-12} sustituido, arileno C_{6-14} opcionalmente sustituido, heteroarileno de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclileno de 3 - 12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquileno de 3 - 18 miembros opcionalmente sustituido o arilalquileno C_{6-18} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, R^3 es alquileno C_{1-12} opcionalmente sustituido, cicloalquileno C_{3-12} , cicloalquileno C_{3-12} sustituido, cicloalquilalquileno C_{3-12} , cicloalquilalquileno C_{3-12} sustituido, arileno C_{6-14} opcionalmente sustituido o heterociclileno de 3 - 12 miembros opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, L es $-OC(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)C(O)O-$, $-N(R^4)S(O)_2-$, $-N(R^4)C(O)-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-N(R^4)N(R^4)C(O)O-$ o $-N(R^4)N(R^4)-$. En otro aspecto de esta forma de realización, L es $-OC(O)N(R^4)-$. En otro aspecto de esta forma de realización, L es $-N(R^4)C(O)O-$. En otro aspecto de esta forma de realización, L es $-N(R^4)S(O)_2-$. En otro aspecto de esta forma de realización, L es $-N(R^4)C(O)-$. En otro aspecto de esta forma de realización, L es $-C(O)-$. En otro aspecto de esta forma de realización, L es $-C(O)O-$. En otro aspecto de esta forma de realización, L es $-OC(O)-$. En otro aspecto de esta forma de realización, L es $-N(R^4)N(R^4)C(O)O-$. En otro aspecto de esta forma de realización, L es $-N(R^4)N(R^4)-$.

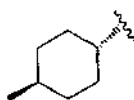
En otra forma de realización de Fórmula I, Y es $-R^3-L-Het$, R^1 es alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, R^2 es cicloalquilo C_{3-12} opcionalmente sustituido y R^3 es alquileno C_{1-12} opcionalmente sustituido, cicloalquileno C_{3-12} , cicloalquileno C_{3-12} sustituido, cicloalquilalquileno C_{3-12} , cicloalquilalquileno C_{3-12} sustituido, arileno C_{6-11} opcionalmente sustituido o heterociclileno de 3 - 12 miembros opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, R^3 es alquileno C_{1-6} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, R^3 es cicloalquileno o cicloalquileno C_{4-6} sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, R^3 es un heterociclileno de 5 - 6 miembros opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, L es $-OC(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)C(O)O-$, $-N(R^4)S(O)_2-$, $-N(R^4)C(O)-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-N(R^4)N(R^4)C(O)O-$ o $-N(R^4)N(R^4)-$. En otro aspecto de esta forma de realización, L es $-OC(O)N(R^4)-$. En otro aspecto de esta forma de

realización, L es $-N(R^4)C(O)O-$. En otro aspecto de esta forma de realización, $-N(R^4)S(O)_2-$. En otro aspecto de esta forma de realización, L es $-N(R^4)C(O)-$. En otro aspecto de esta forma de realización, L es $-C(O)-$. En otro aspecto de esta forma de realización, L es $-C(O)O-$. En otro aspecto de esta forma de realización, L es $-OC(O)-$. En otro aspecto de esta forma de realización, L es $-N(R^4)N(R^4)C(O)O-$. En otro aspecto de esta forma de realización, L es $-N(R^4)N(R^4)-$. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es un heterociclilo de 3 - 12 miembros opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido, en el que dicho heterociclilo de 3 - 12 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido comprende entre uno y cuatro heteroátomos elegidos de entre O, S o N. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es un heterociclilo de 3 - 12 miembros opcionalmente sustituido que comprende uno o dos heteroátomos elegidos de entre O, S o N. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es un heteroarilo de 5 - 10 miembros opcionalmente sustituido que comprende entre uno y cuatro heteroátomos elegidos de entre O, S o N.

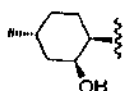
En otra forma de realización de Fórmula I, Y es $-N(R^4)(R^5)$, R^1 es alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido y R^2 es cicloalquilo C_3-12 opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, R^4 es independientemente H o alquilo C_1-C_{12} en el que el alquilo C_1-C_{12} está opcionalmente sustituido con uno o más Q^1 . En otro aspecto de esta forma de realización, R^4 es H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, R^5 es alquilo C_1-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , heteroarilo de 3 - 14 miembros o heterociclilo de 3 - 12 miembros en los que cada alquilo C_1-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , heteroarilo de 3 - 14 miembros o heterociclilo de 3 - 12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más Q^1 . En otro aspecto de esta forma de realización, R^5 es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_5-C_6 , heteroarilo de 5 - 10 miembros o heterociclilo de 4 - 10 miembros en los que cada alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_5-C_6 , heteroarilo de 5 - 10 miembros o heterociclilo de 4 - 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más Q^1 .

En otra forma de realización de Fórmula I, Y es $-R^6=NOR^7$, R^1 es alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido y R^2 es cicloalquilo C_3-12 opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, R^6 es alquilino C_1-C_{12} , cicloalquilino C_3-C_{12} o heterocicilino de 3 - 12 miembros en los que cada alquilino C_1-C_{12} , cicloalquilino C_3-C_{12} o heterocicilino de 3 - 12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más Q^1 . En otro aspecto de esta forma de realización, R^6 es cicloalquilino C_5-C_6 o heterocicilino de 4 - 6 miembros en los que cada cicloalquilino C_5-C_6 o heterocicilino de 4 - 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más Q^1 . En otro aspecto de esta forma de realización, R^6 es ciclohexilino. En otro aspecto de esta forma de realización, R^7 es alquilo C_1-12 opcionalmente sustituido, alqueno C_2-12 opcionalmente sustituido, alquilino C_2-12 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-12 opcionalmente sustituido, arilo C_6-14 opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 - 12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3 - 18 miembros opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo de 3 - 18 miembros opcionalmente sustituido o arilalquilo C_6-18 opcionalmente sustituido; en los que, cuando R^7 está sustituido, R^7 está sustituido con uno o más Q^2 . En otro aspecto de esta forma de realización, R^7 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, R^7 es arilalquilo C_7-C_{11} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, R^7 es heteroarilalquilo de 6 - 11 miembros opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, R^7 es heterocicilalquilo de 6 - 11 miembros opcionalmente sustituido.

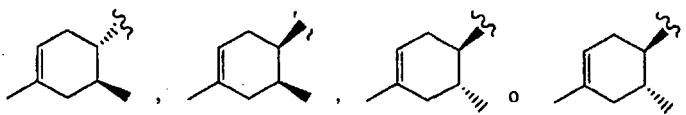
En otra forma de realización de Fórmula I, R^1 es alquilo C_3-C_7 secundario o terciario opcionalmente sustituido y R^2 es metilciclohexilo opcionalmente sustituido o metilciclohexenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, R^1 es prop-2-il (isopropil) o 2-metilprop-2-il (t-butilo). En otro aspecto de esta forma de realización, R^2 es 4-metilciclohexilo opcionalmente sustituido. En un aspecto preferido de esta forma de realización, R^2 es



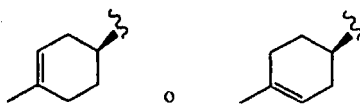
En otro aspecto preferido de esta forma de realización, R^2 es



En otro aspecto preferido de esta forma de realización, R^2 es



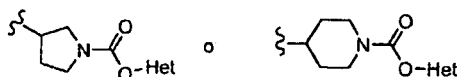
En otro aspecto preferido de esta forma de realización, R² es



- 5 En otra forma de realización de Fórmula I, Y es -R³-L-Het, R¹ es alquilo C₃-C₇ secundario o terciario opcionalmente sustituido y R² es metilciclohexilo opcionalmente sustituido o metilciclohexenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, R³ es alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, R³ es cicloalquileo C₄₋₆ o cicloalquileo C₄₋₆ sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, R³ es un heterociclileno de 5 - 6 miembros opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, L es -OC(O)N(R⁴)-, - N(R⁴)C(O)O-, -N(R⁴)S(O)₂-, -N(R⁴)C(O)-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, - N(R⁴)N(R⁴)C(O)O- o - N(R⁴)N(R⁴)-. En otro aspecto de esta forma de realización, L es - OC(O)N(R⁴)-. En otro aspecto de esta forma de realización, L es -N(R⁴)C(O)O-. En otro aspecto de esta forma de realización, L es -N(R⁴)S(O)₂-. En otro aspecto de esta forma de realización, L es -N(R⁴)C(O)-. En otro aspecto de esta forma de realización, L es -C(O)-. En otro aspecto de esta forma de realización, -C(O)O-. En otro aspecto de esta forma de realización, L es - OC(O)-. En otro aspecto de esta forma de realización, L es -N(R⁴)N(R⁴)C(O)O-. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es un heterociclilo de 3 - 12 miembros opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido en los que dicho heterociclilo de 3 - 12 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido comprende entre uno y cuatro heteroátomos elegidos de entre O, S o N. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es un heterociclilo de 3 - 12 miembros opcionalmente sustituido que comprende uno o dos heteroátomos elegidos de entre O, S o N. En un aspecto de esta forma de realización, Het es un heteroarilo de 5 - 10 miembros opcionalmente sustituido que comprende entre uno y cuatro heteroátomos elegidos de entre O, S o N.

- 25 En otra forma de realización de Fórmula I, Y es -R³-N(R⁴)C(O)O-Het, R¹ es alquilo C₃-C₇ secundario o terciario opcionalmente sustituido y R² es metilciclohexilo opcionalmente sustituido o metilciclohexenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, R³ es alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, R³ es cicloalquileo C₄₋₆ o cicloalquileo C₄₋₆ sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es un de 3 - 12 miembros heterociclilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido en el que dicho heterociclilo de 3 - 12 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido comprende entre uno y cuatro heteroátomos elegidos de entre O, S o N. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es un heterociclilo de 3 - 12 miembros opcionalmente sustituido que comprende uno o dos heteroátomos elegidos de entre O, S o N. En un aspecto de esta forma de realización, Het es un heteroarilo de 5 - 10 miembros opcionalmente sustituido que comprende entre uno y cuatro heteroátomos elegidos de entre O, S o N.

- 35 En otra forma de realización de Fórmula I, Y es -R³-C(O)O-Het, R¹ es alquilo C₃-C₇ secundario o terciario opcionalmente sustituido, R² es metilciclohexilo opcionalmente sustituido o metilciclohexenilo opcionalmente sustituido y R³ es un heterociclileno de 5 - 6 miembros opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es un heterociclilo de 3 - 12 miembros opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido, en los que dicho heterociclilo de 3 - 12 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido comprende entre uno y cuatro heteroátomos elegidos de entre O, S o N. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es un heterociclilo de 3 - 12 miembros opcionalmente sustituido que comprende uno o dos heteroátomos elegidos de entre O, S o N. En un aspecto de esta forma de realización, Het es un heteroarilo de 5 - 10 miembros opcionalmente sustituido que comprende entre uno y cuatro heteroátomos elegidos de entre O, S o N. En otro aspecto de esta forma de realización -R³-C(O)O-Het es:

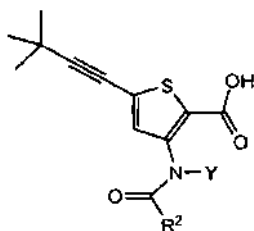


en el que el anillo de pirrolidinilo o piperidinilo está opcionalmente sustituido.

- 50 En otra forma de realización de Fórmula I, Y es -N(R⁴)(R⁵), R¹ es alquilo C₃-C₇ secundario o terciario opcionalmente sustituido y R² es metilciclohexilo opcionalmente sustituido o metilciclohexenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, R⁴ es H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, R⁵ es alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo de 3 - 14 miembros o heterociclilo de 3 - 12 miembros en los que cada alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo de 3 - 14 miembros o heterociclilo de 3 - 12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más Q¹. En otro aspecto de esta forma de realización, R⁵ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₅-C₆, heteroarilo de 5 - 10 miembros o heterociclilo de 4 - 10 miembros en los que cada alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₅-C₆, heteroarilo de 5 - 10 miembros o heterociclilo de 4 - 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más Q¹.

En otra forma de realización de Fórmula I, Y es $-R^6=NOR^7$, R^1 es alquilo C_3-C_7 secundario o terciario opcionalmente sustituido y R^2 es metilciclohexilo opcionalmente sustituido o metilciclohexenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, R^6 es cicloalquilino C_5-C_6 o heterociclilino de 4 - 6 miembros en los que cada cicloalquilino C_5-C_6 o heterociclilino de 4 - 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más Q^1 . En otro aspecto de esta forma de realización, R^6 es ciclohexilino. En otro aspecto de esta forma de realización, R^7 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, R^7 es arilalquilo C_7-C_{11} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, R^7 es heteroarilalquilo de 6 - 11 miembros opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, R^7 es heterociclilalquilo de 6 - 11 miembros opcionalmente sustituido.

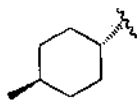
En otra forma de realización, los compuestos de Fórmula I comprenden los compuestos de Fórmula II:



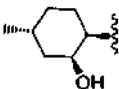
Fórmula II

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que: R^2 es 4-metilciclohexilo opcionalmente sustituido o metilciclohexenilo opcionalmente sustituido, y el resto de las variables se definen como para la Fórmula I.

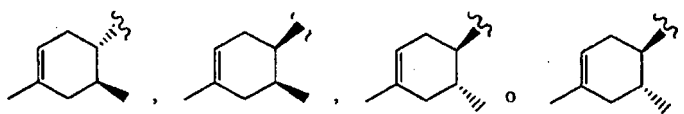
En una forma de realización de Fórmula II, R^2 es:



En una forma de realización de Fórmula II, R^2 es:



En otra forma de realización, R^2 es

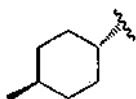


En otra forma de realización, R^2 es

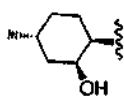


En una forma de realización de Fórmula II, Y es $-R^3-L-Het$. En otro aspecto de esta forma de realización, R^3 es alquileno C_{1-6} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, R^3 es cicloalquileno o cicloalquileno C_{4-6} sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, R^3 es un heterociclileno de 5 - 6 miembros opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, L es $-OC(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)C(O)O-$, $-N(R^4)S(O)_2-$, $-N(R^4)C(O)-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-N(R^4)N(R^4)C(O)O-$ o $-N(R^4)N(R^4)-$. En otro aspecto de esta forma de realización, L es $-OC(O)N(R^4)-$. En otro aspecto de esta forma de realización, L es $-N(R^4)C(O)O-$. En otro aspecto de esta forma de realización, L es $-N(R^4)S(O)_2-$. En otro aspecto de esta forma de realización, L es $-N(R^4)C(O)-$. En otro aspecto de esta forma de realización, L es $-C(O)-$. En otro aspecto de esta forma de realización, L es $-C(O)O-$. En otro aspecto de esta forma de realización, L es $-OC(O)-$. En otro aspecto de esta forma de realización, L es

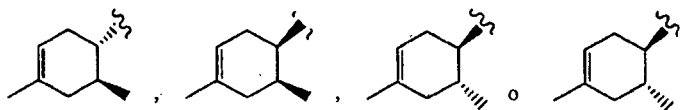
es $-N(R^4)N(R^4)C(O)O-$. En otro aspecto de esta forma de realización. L es $-N(R^4)N(R^4)-$. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es un heterociclilo de 3 - 12 miembros opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido, en los que dicho heterociclilo de 3 - 12 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido comprende entre uno y cuatro heteroátomos elegidos de entre O, S o N. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es un heterociclilo de 3 - 12 miembros opcionalmente sustituido que comprende uno o dos heteroátomos elegidos de entre O, S o N. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es un heteroarilo de 5 - 10 miembros opcionalmente sustituido que comprende entre uno y cuatro heteroátomos elegidos de entre O, S o N. En otro aspecto de esta forma de realización, R^2 es:



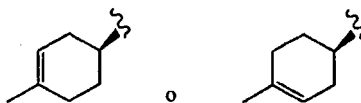
En otro aspecto de esta forma de realización. R^2 es:



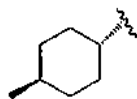
En otro aspecto preferido de esta forma de realización, R^2 es



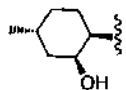
En otro aspecto preferido de esta forma de realización, R^2 es



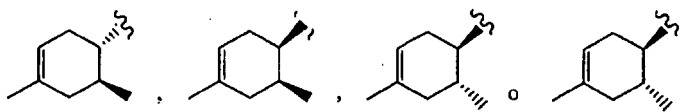
En otra forma de realización de Fórmula II, Y es $-R^3-L-Het$ en la que Het es un heterociclilo de 3 - 12 miembros opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido, en los que dicho heterociclilo de 3 - 12 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido comprende entre uno y cuatro heteroátomos elegidos de entre O, S o N. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es piridinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es piridazinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es tetrahydro-2H-pirano opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es piperidinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es pirrolidinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es tetrahidrotiofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es 1H-tetrazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es azetidinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es tetrahydrofuranoilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es tetrahydro-2H-furo[2,3-b]furanilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es tiazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es 1H-imidazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es 4H-1,2,4-triazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es 1H-pirazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es 1,3,4-tiadiazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es quinolinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es tiofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es 1,2,4-tiadiazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es pirimidinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es 1H-1,2,3-triazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es 1,3,4-oxadiazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es imidazo[1,2-b]piridazinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, R^2 es:



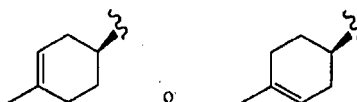
En otro aspecto de esta forma de realización, R² es:



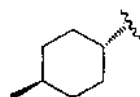
En otro aspecto preferido de esta forma de realización, R² es



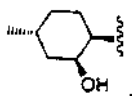
En otro aspecto preferido de esta forma de realización, R² es



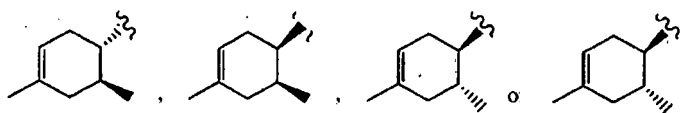
En otra forma de realización de Fórmula II, Y es -R³-N(R⁴)C(O)O-Het. En otro aspecto de esta forma de realización, R³ es alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, R³ es cicloalquileo C₄₋₆ o cicloalquileo C₄₋₆ sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es un heterociclilo de 3 - 12 miembros opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido, en los que dicho heterociclilo de 3 - 12 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido comprende entre uno y cuatro heteroátomos elegidos de entre O, S o N. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es un heterociclilo de 3 - 12 miembros opcionalmente sustituido que comprende uno o dos heteroátomos elegidos de entre O, S o N. En un aspecto de esta forma de realización, Het es un heteroarilo de 5 - 10 miembros opcionalmente sustituido que comprende entre uno y cuatro heteroátomos elegidos de entre O, S o N. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es piridinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es piridazinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es tetrahydro-2H-piraniilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es piperidinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es pirrolidinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es tetrahidrotiofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es pirazinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es 1 H-tetrazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es azetidinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es tetrahidrofuranoilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es tetrahydro-2H-furo[2,3-b]furanilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es tiazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es 1H-imidazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es 4H-1,2,4-triazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es 1H-pirazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es 1,3,4-tiadiazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es quinolinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es tiofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es 1,2,4-tiadiazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es pirimidinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es 1H-1,2,3-triazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es 1,3,4-oxadiazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es imidazo[1,2-b]piridazinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, R² es:



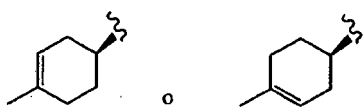
En otro aspecto de esta forma de realización, R^2 es:



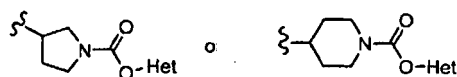
5 En otro aspecto preferido de esta forma de realización, R^2 es



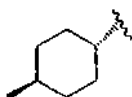
10 En otro aspecto preferido de esta forma de realización, R^2 es



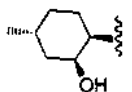
En otra forma de realización de Fórmula II, Y es $-R^3-C(O)O-Het$ y R^3 es un heterociclileno de 5 - 6 miembros opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es un heterociclilo de 3 - 12 miembros opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido, en los que dicho heterociclilo de 3 - 12 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido comprende entre uno y cuatro heteroátomos elegidos de entre O, S o N. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es un heterociclilo de 3 - 12 miembros opcionalmente sustituido que comprende uno o dos heteroátomos elegidos de entre O, S o N. En un aspecto de esta forma de realización, Het es un heteroarilo de 5 - 10 miembros opcionalmente sustituido que comprende entre uno y cuatro heteroátomos elegidos de entre O, S o N. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es piridinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es piridazinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es tetrahidro-2H-piraniilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es piperidinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es pirrolidinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es tetrahidrotiofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es pirazinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es 1H-tetrazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es azetidínilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es tetrahidrofuranóilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es tetrahidro-2H-furo[2,3-b]furanilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es tiazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es 4H-1,2,4-triazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es 1H-pirazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es 1,3,4-tiadiazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es quinolinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es tiofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es 1,2,4-tiadiazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es pirimidínilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es 1H-1,2,3-triazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es 1,3,4-oxadiazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, Het es imidazo[1,2-b]piridazinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización $-R^3-C(O)O-Het$ es:



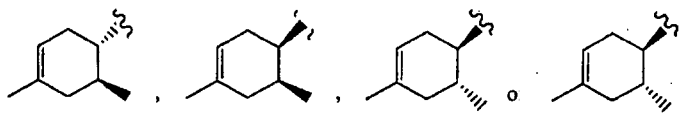
45 en las que el anillo de pirrolidinilo o de piperidinilo está opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, R^2 es:



En otro aspecto de esta forma de realización, R² es:

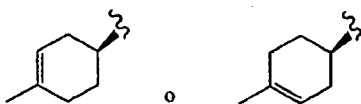


5 En otro aspecto preferido de esta forma de realización, R² es



En otro aspecto preferido de esta forma de realización, R² es

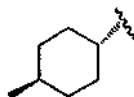
10



En otra forma de realización de Fórmula II, Y es -N(R⁴)(R⁵). En otro aspecto de esta forma de realización, R⁴ es H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, R⁵ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₅-C₆, heteroarilo de 5 - 10 miembros o heterociclilo de 4 - 10 miembros en los que cada alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₅-C₆, heteroarilo de 5 - 10 miembros o heterociclilo de 4 - 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más Q¹. En otro aspecto de esta forma de realización, R⁴ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido y R⁵ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₅-C₆, heteroarilo de 5 - 10 miembros o heterociclilo de 4 - 10 miembros en los que cada alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₅-C₆, heteroarilo de 5 - 10 miembros o heterociclilo de 4 - 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más Q¹. En otro aspecto de esta forma de realización, R² es:

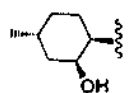
15

20

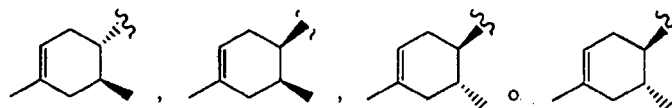


En otro aspecto de esta forma de realización, R² es:

25

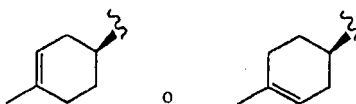


En otro aspecto preferido de esta forma de realización, R² es



30

En otro aspecto preferido de esta forma de realización, R² es

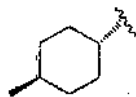


35

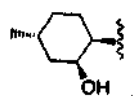
En otra forma de realización de Fórmula II, Y es -R⁶=NOR⁷. En otro aspecto de esta forma de realización, R⁶ es cicloalquilino C₅-C₆ o heterociclilino de 4 - 6 miembros en los que cada cicloalquilino C₅-C₆ o heterociclilino de 4 - 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más Q¹. En otro aspecto de esta forma de realización, R⁶ es ciclohexilino. En otro aspecto de esta forma de realización, R⁷ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, R⁷ es arilalquilo C₇-C₁₁ opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, R⁷ es heteroarilalquilo de 6 - 11 miembros opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta

40

forma de realización, R^7 es heterociclilalquilo de 6 - 11 miembros opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, R^6 es ciclohexilino y R^7 es alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, R^6 es ciclohexilino y R^7 es arilalquilo C_7 - C_{11} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, R^6 es ciclohexilino y R^7 es heteroarilalquilo de 6 - 11 miembros opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, R^6 es ciclohexilino y R^7 es heterociclilalquilo de 6 - 11 miembros opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta forma de realización, R^2 es:

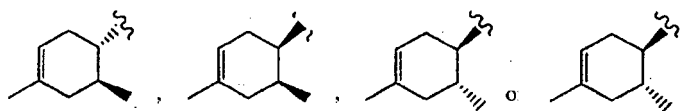


10 En otro aspecto de esta forma de realización, R^2 es:

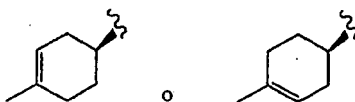


En otro aspecto preferido de esta forma de realización, R^2 es

15

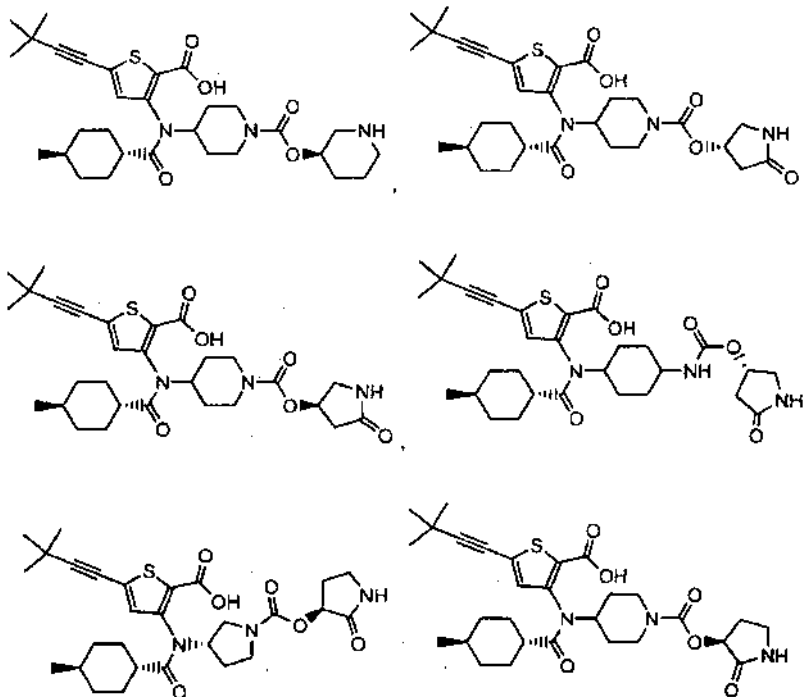


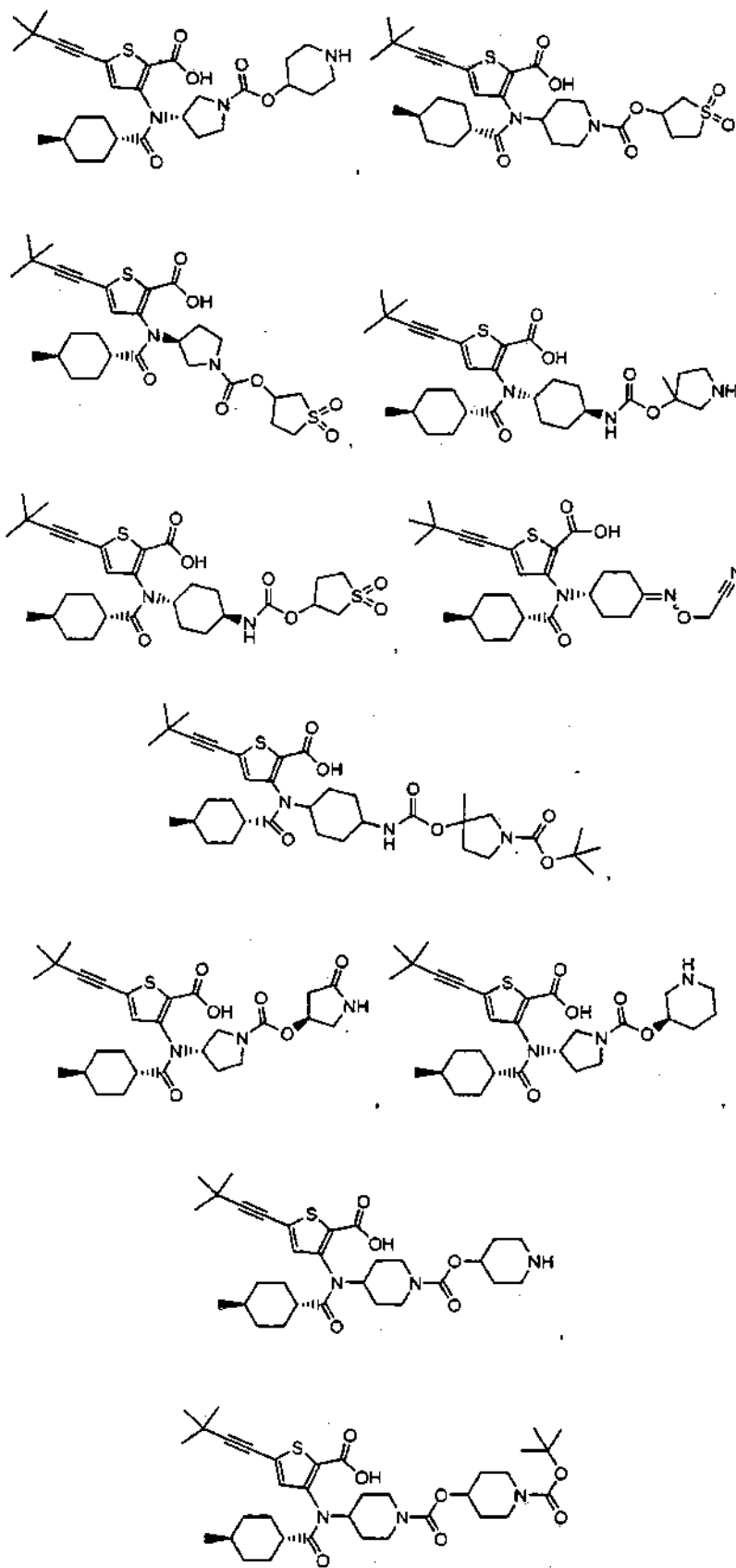
En otro aspecto preferido de esta forma de realización, R^2 es

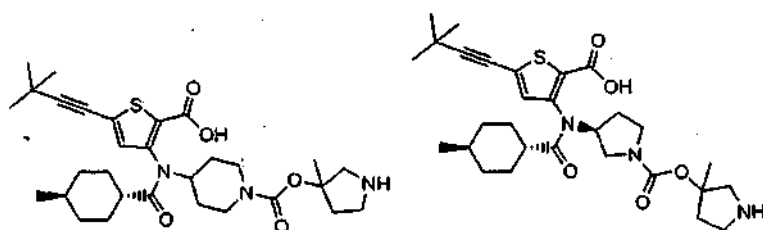
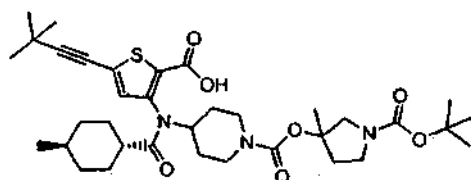
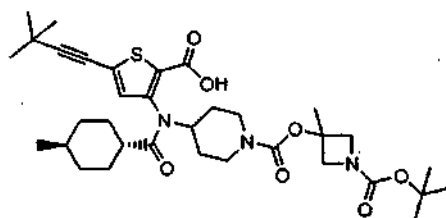
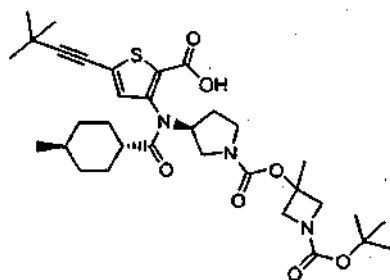
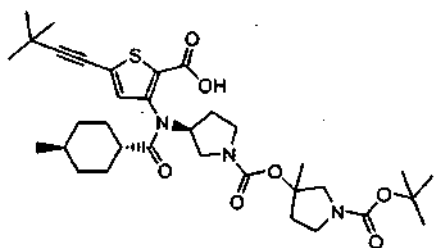
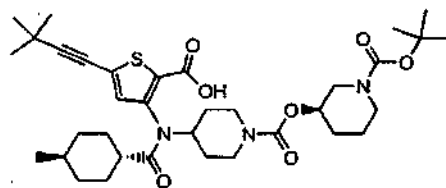


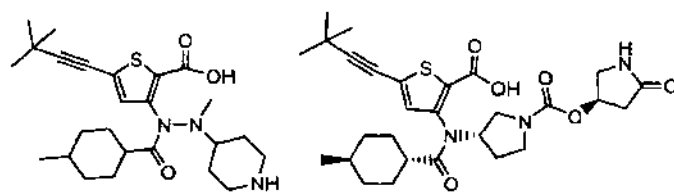
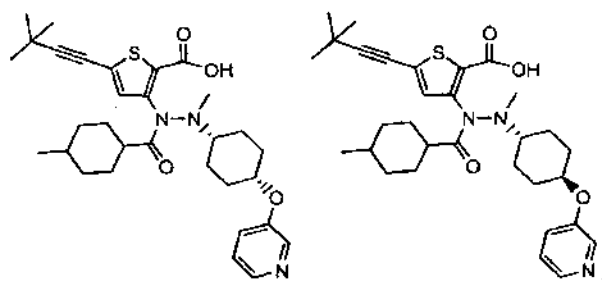
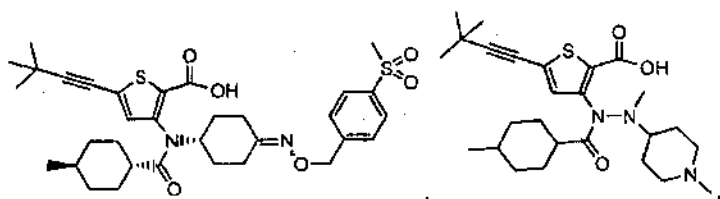
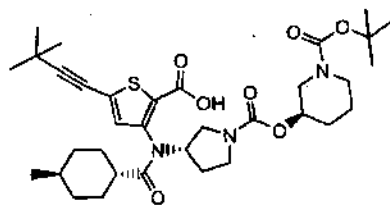
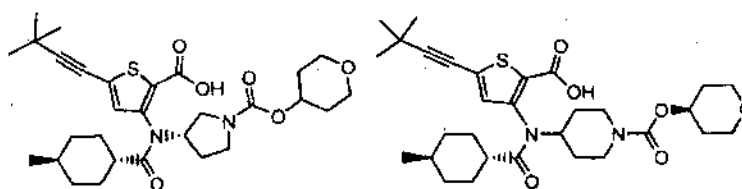
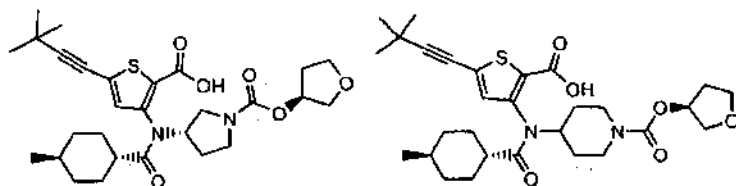
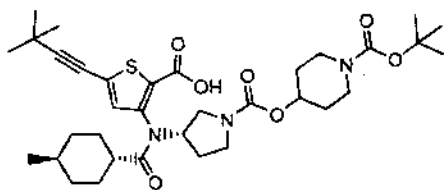
20

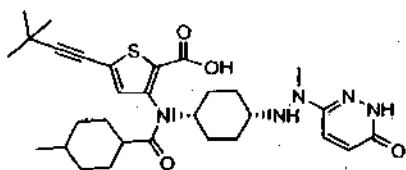
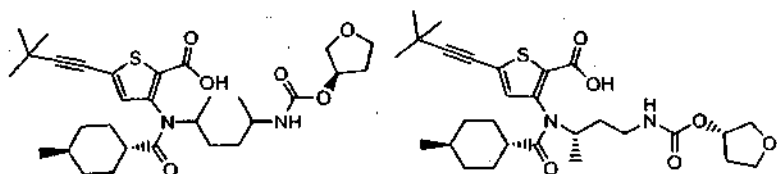
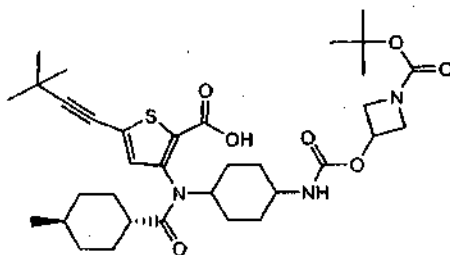
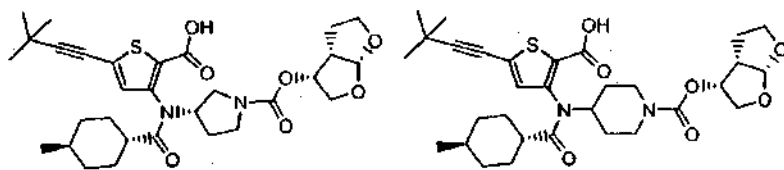
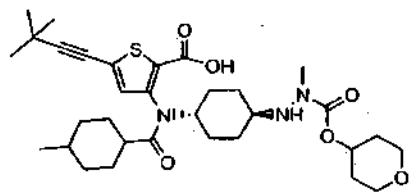
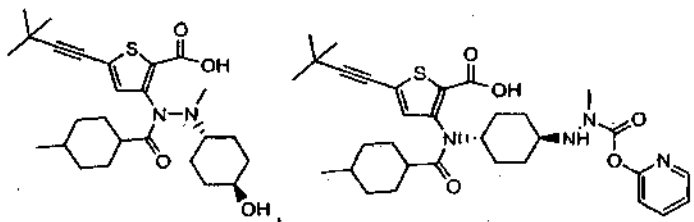
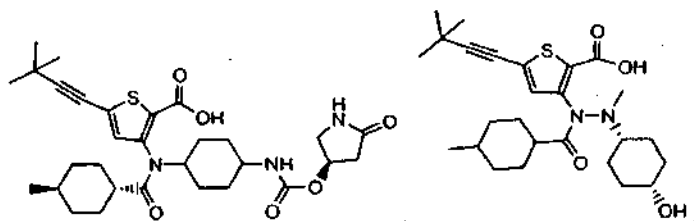
En otra forma de realización, el compuesto de Fórmula I o de Fórmula II es

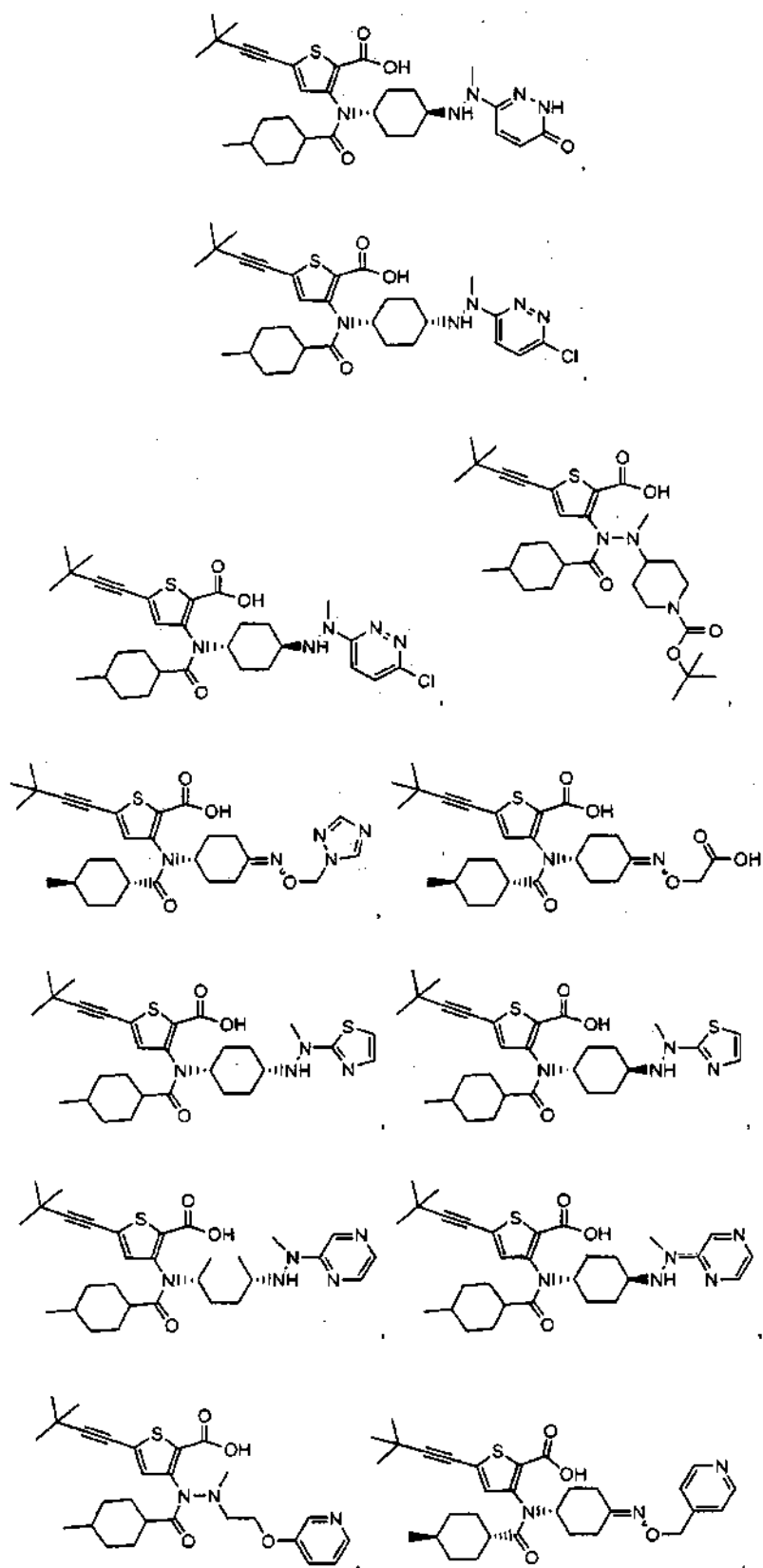


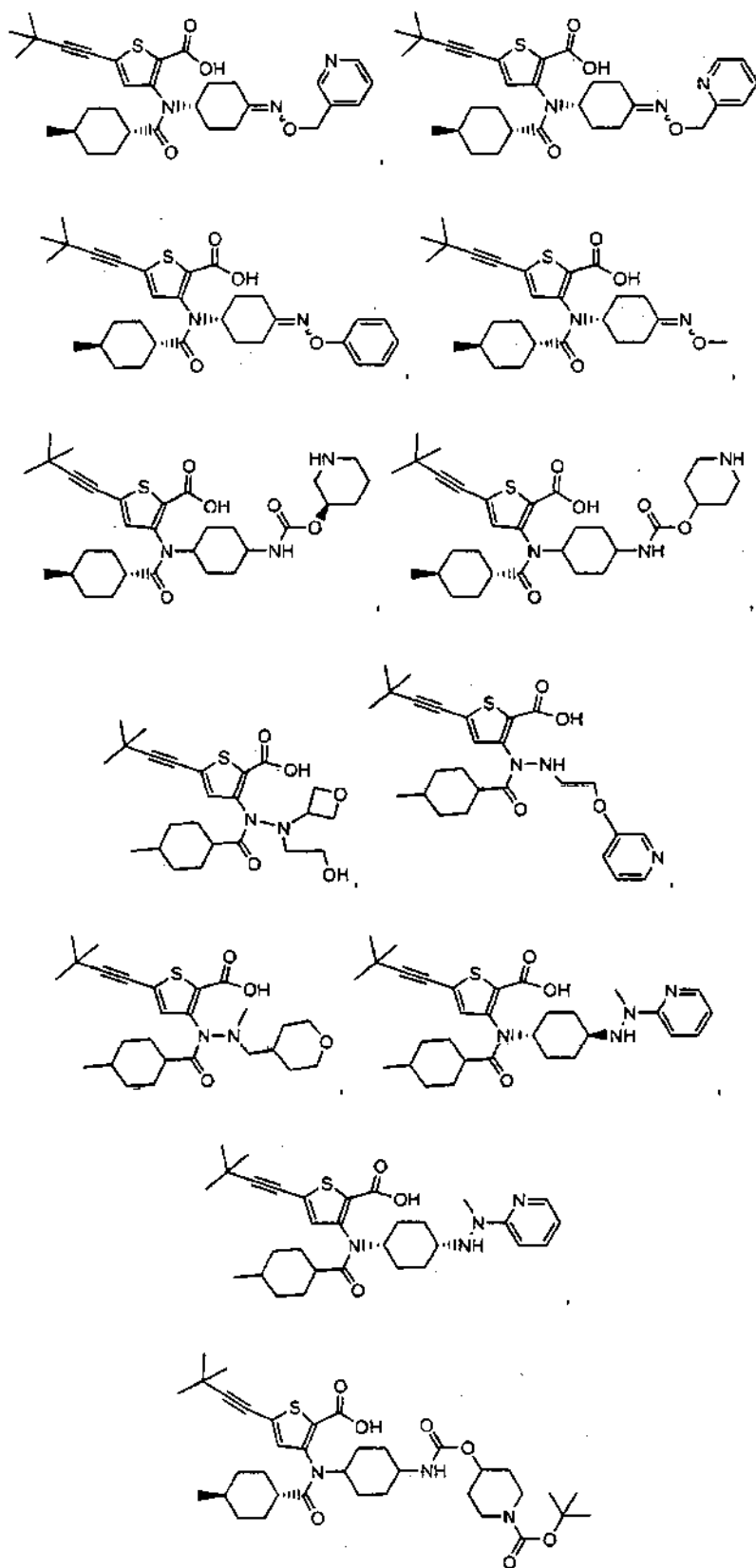


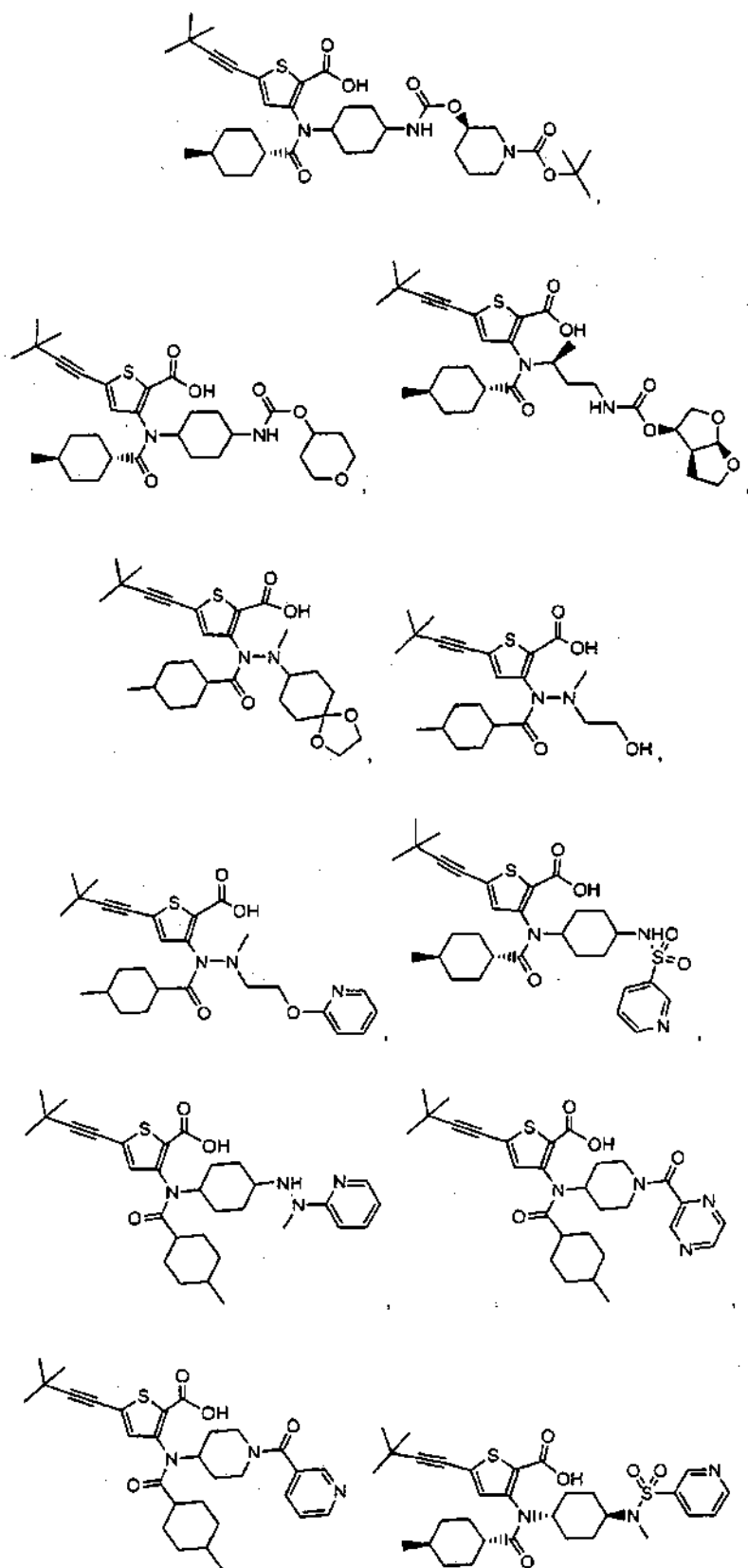


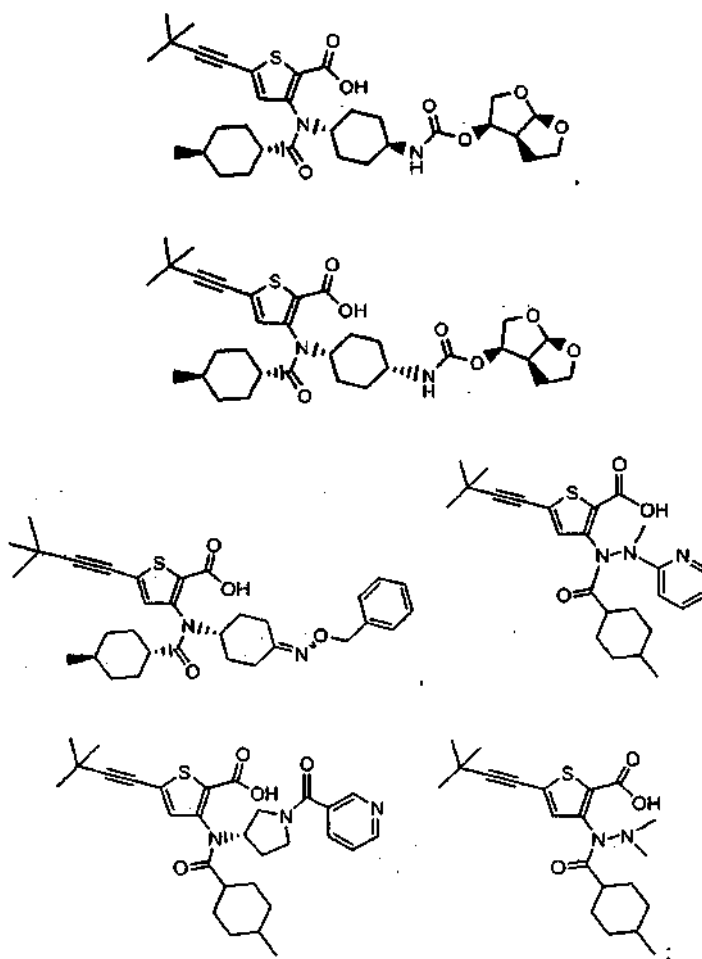












o una sal farmacéuticamente aceptable y del mismo.

Definición

5

Salvo que se establezca de otro modo, los siguientes términos y frases según se usan en el presente documento pretenden tener los siguientes significados. El hecho de que un término o frase en particular no esté definido específicamente no debe correlacionarse con una indefinición o ausencia de claridad, sino más bien con que los términos se usan en el presente documento con su significado habitual. Cuando en el presente documento se usan nombres comerciales, los solicitantes pretenden incluir independientemente el producto de la marca registrada y el (los) principio(s) activo(s) farmacéutico(s) del producto de marca registrada.

10

El término "tratar" y los equivalentes gramaticales del mismo, cuando se usan en el contexto del tratamiento de una enfermedad, significan ralentizar o detener la progresión de una enfermedad, o mejorar al menos un síntoma de una enfermedad, más preferiblemente mejorar más de un síntoma de una enfermedad. Por ejemplo, el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis C puede incluir la reducción de la carga vírica del VHC en un ser humano infectado por el VHC, y/o la reducción de la gravedad de la ictericia presente en un ser humano infectado por el VHC.

15

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

30

$(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$.

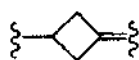
- "Alcoxi" significa un grupo que tiene la fórmula -O-alquilo, en el que un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, está unido a la molécula parental a través de un átomo de oxígeno. La porción de alquilo de un grupo alcoxi puede tener entre 1 y 20 átomos de carbono (es decir, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_{20}$), entre 1 y 12 átomos de carbono (es decir, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_{12}$) o entre 1 y 6 átomos de carbono (es decir, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$). Algunos ejemplos de grupos alcoxi adecuados incluyen, pero no se limitan a, metoxi ($-\text{O-CH}_3$ u $-\text{OMe}$), etoxi ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ u $-\text{OEt}$), t-butoxi ($-\text{O- C}(\text{CH}_3)_3$ u $-\text{OtBu}$), y similares.
- "Haloalquilo" es un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, en el que uno más átomos de hidrógeno del grupo alquilo se han sustituido por un átomo de halógeno. La porción de alquilo de un grupo haloalquilo puede tener entre 1 y 20 átomos de carbono (es decir, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_{20}$), entre 1 y 12 átomos de carbono (es decir, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$), o entre 1 y 6 átomos de carbono (es decir, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$). Algunos ejemplos de grupos haloalquilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CFH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, y similares.
- "Alquenilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios y terciarios, con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace sp^2 carbono-carbono. Por ejemplo, un grupo alquenilo puede tener entre 2 y 20 átomos de carbono (es decir, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_{20}$), entre 2 y 12 átomos de carbono (es decir, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_{12}$) o entre 2 y 6 átomos de carbono (es decir, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$). Algunos ejemplos de grupos alquenilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, vinilo ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), alilo ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), ciclopentenilo ($-\text{C}_5\text{H}_7$) y 5-hexenilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$).
- "Alquinilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios y terciarios, con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace sp carbono-carbono. Por ejemplo, un grupo alquinilo puede tener entre 2 y 20 átomos de carbono (es decir, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_{20}$), entre 2 y 12 átomos de carbono (es decir, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_{12}$) o entre 2 y 6 átomos de carbono (es decir, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$). Algunos ejemplos de grupos alquinilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetilénico ($-\text{C}\equiv\text{CH}$), propargilo ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), y similares.
- "Alquilenilo" se refiere a un radical o a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene dos centros radicálicos monovalentes derivados mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo o de diferentes átomos de carbono de un alcano parental. Por ejemplo, un grupo alquilenilo puede tener entre 1 y 20 átomos de carbono, entre 1 y 10 átomos de carbono o entre 1 y 6 átomos de carbono. Algunos radicales alquilenilo típicos incluyen, pero no se limitan a, metileno ($-\text{CH}_2-$), 1,1-etileno ($-\text{CH}(\text{CH}_3)-$), 1,2-etileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,1-propileno ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$), 1,2-propileno ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$), 1,3-propileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,4-butileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), y similares.
- "Alquenilenilo" se refiere a un radical hidrocarbonado insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene dos centros radicálicos monovalentes derivados mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo o de diferentes átomos de carbono de un alqueno parental. Por ejemplo, un grupo alquenilenilo puede tener entre 1 y 20 átomos de carbono, entre 1 y 10 átomos de carbono o entre 1 y 6 átomos de carbono. Algunos radicales alquenilenilo típicos incluyen, pero no se limitan a, 1,2-etileno ($-\text{CH}=\text{CH}-$).
- "Alquinilenilo" se refiere a un radical hidrocarbonado insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene dos centros radicálicos monovalentes derivados mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo o de diferentes átomos de carbono de un alquino parental. Por ejemplo, un grupo alquinilenilo puede tener entre 1 y 20 átomos de carbono, entre 1 y 10 átomos de carbono o entre 1 y 6 átomos de carbono. Algunos radicales alquinilenilo típicos incluyen, pero no se limitan a acetileno ($-\text{C}\equiv\text{C}-$), propargilo ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$) y 4-pentinilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$).
- "Alquilino" se refiere a un radical saturado de cadena lineal o ramificada que tiene dos centros radicálicos derivados mediante la eliminación de tres átomos de hidrógeno de dos átomos de carbono de un alcano parental. Por ejemplo, un grupo alquilino puede tener entre 2 y 20 átomos de carbono, entre 2 y 10 átomos de carbono o entre 2 y 6 átomos de carbono. Algunos radicales alquilino típicos incluyen, pero no se limitan a, 1,2-etilino ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 1,2-propilino ($-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=$), 1,3-propilino ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 1,4-butilino ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), y similares.
- "Ariilo" significa un radical hidrocarbonado aromático monovalente derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un sistema anular aromático parental. Por ejemplo, un grupo ariilo puede tener entre 6 y 20 átomos de carbono, entre 6 y 14 átomos de carbono o entre 6 y 12 átomos de carbono. Algunos grupos ariilo típicos incluyen, pero no se limitan a, radicales derivados del benceno (por ejemplo, fenilo), benceno sustituido, naftaleno, antraceno, bifenilo, y similares.
- "Arileno" se refiere a un ariilo como se ha definido anteriormente que tiene dos centros radicálicos monovalentes derivados mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo o de diferentes átomos de carbono de un ariilo parental. Algunos radicales arieno típicos incluyen, pero no se limitan a, fenilenilo.
- "Ariilalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o sp^3 , está sustituido con un radical ariilo. Algunos grupos

arilalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. El grupo arilalquilo puede comprender entre 6 y 20 átomos de carbono, por ejemplo, la fracción alquilo es de entre 1 y 6 átomos de carbono y la fracción arilo es de entre 6 y 14 átomos de carbono.

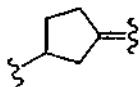
"Cicloalquilo" se refiere a un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono en forma de un monociclo, entre 7 y 12 átomos de carbono en forma de un biciclo y hasta aproximadamente 20 átomos de carbono en forma de un policiclo. Los grupos cicloalquilo monocíclicos tienen entre 3 y 6 átomos en el anillo, aun más normalmente 5 o 6 átomos en el anillo. Los grupos cicloalquilo bicíclicos tienen entre 7 y 12 átomos en el anillo, por ejemplo, dispuestos en forma de un sistema biciclo (4,5), (5,5), (5,6) o (6,6), o 9 o 10 átomos en el anillo dispuestos en forma de un sistema biciclo (5,6) o (6,6). Algunos grupos cicloalquilo incluyen anillos hidrocarbonados mono, bi y policíclicos, ya sea condensados, con puente o espiro. Algunos ejemplos no limitantes de carbociclos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, biciclo[3.1.0]hex-6-ilo y similares.

"Cicloalquileno" se refiere a un cicloalquilo como se ha definido anteriormente que tiene dos centros radicálicos monovalentes derivados mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo o de diferentes átomos de carbono de un cicloalquilo parental. Algunos radicales cicloalquileno típicos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno y ciclohexileno.

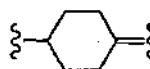
"Cicloalquilino" se refiere a un cicloalquilo como se ha definido anteriormente que tiene dos centros radicálicos derivados de la eliminación de tres átomos de hidrógeno de dos átomos de carbono de un cicloalquilo parental. Dos de los átomos de hidrógeno se eliminan del mismo átomo de carbono, y un átomo de hidrógeno se elimina de un átomo de carbono alternativo del anillo. Algunos ejemplos no limitantes de radicales cicloalquilino incluyen:



ciclobutilino



ciclopentilino



ciclohexilino

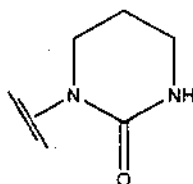
"Halógeno" se refiere a F, Cl, Br o I.

Según se usa en el presente documento el término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo, según se define en el presente documento, que está sustituido con al menos un halógeno. Algunos ejemplos de grupos "haloalquilo" de cadena lineal o ramificada según se usan en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo y t-butilo sustituidos independientemente con uno o más halógenos, por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo. Debería interpretarse que término "haloalquilo" incluye sustituyentes tales como grupos perfluoroalquilo, tales como $-CF_3$.

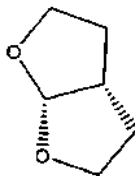
Según se usa en el presente documento, el término "haloalcoxi" se refiere a un grupo $-OR^a$, en la que R^a es un grupo haloalquilo según se define en el presente documento. Como ejemplos no limitantes, algunos grupos haloalcoxi incluyen $-O(CH_2)F$, $-O(CH_2)F_2$ y $-OCF_3$.

"Heterociclo" o "heterociclilo" se refiere a un grupo acíclico saturado o parcialmente saturado que tiene entre 1 y 14 átomos de carbono y entre 1 y 6 heteroátomos elegidos de entre N, S, P u O e incluye sistemas anulares individuales y múltiples que incluyen sistemas anulares condensados, con puente y espiro. "Heterociclo" o "heterociclilo", según se usa en el presente documento, incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, aquellos heterociclos descritos en Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W. A. Benjamin, Nueva York, 1968), particularmente en los capítulos 1, 3, 4, 6, 7 y 9; en The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs" (John Wiley & Sons, Nueva York, 1950 hasta la actualidad), en particular en los volúmenes 13, 14, 16, 19 y 28; y en J. Am. Chem. Soc. (1960) 82: 5566. En una forma de realización, el (los) átomo(s) de carbono, de nitrógeno, de fósforo o de azufre del grupo heterocíclico puede(n) estar oxidado(s) para proporcionar fracciones de $C(=O)$, de N-óxido, de óxido de fosfinano, de sulfinilo o de sulfonilo.

Como un ejemplo, algunos heterociclilos sustituidos incluyen, por ejemplo, anillos heterocíclicos sustituidos con cualquiera de los sustituyentes divulgados en el presente documento, incluyendo grupos oxo. Un ejemplo no limitante de un heterociclilo sustituido con carbonilo es:



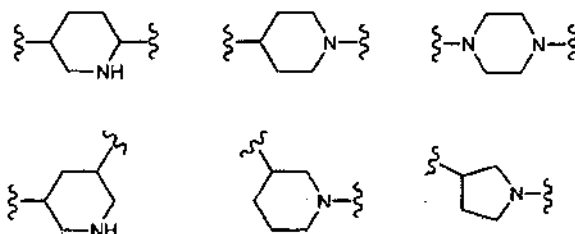
Algunos ejemplos de heterociclos incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, dihidroipiridilo, tetrahidropiridilo (piperidilo), tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo con el azufre oxidado, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, azetidino, 2-pirrolidonilo, tetrahidrofuranoilo, decahidroquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, piranilo, morfolinilo y bis-tetrahidrofuranoilo:



5

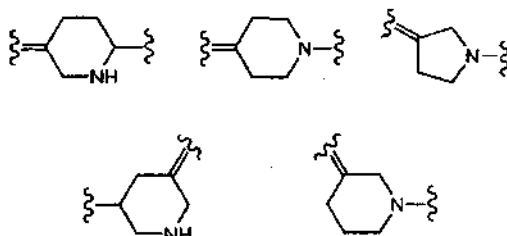
"Heterociclino" o "heterociclileno" se refiere a un "heterociclo" o "heterociclilo" como se ha definido anteriormente que tiene dos centros radicálicos monovalentes derivados mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo o de diferentes átomos de carbono de un heterociclo parental, la eliminación de dos átomos de hidrógeno de dos átomos de nitrógeno de un heterociclo parental o la eliminación de dos de un átomo de hidrógeno de un nitrógeno y la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono de un heterociclo parental. Algunos ejemplos no limitantes de heterociclino o heterociclileno son:

10



15 "Heterocicelino" o "heterocicilino" se refiere a un "heterociclo" o "heterociclilo" como se ha definido anteriormente que tiene dos centros radicálicos derivados mediante la eliminación de tres átomos de hidrógeno de dos átomos de carbono de un heterociclo parental, o la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de nitrógeno y la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono de un heterociclo parental. Algunos ejemplos no limitantes de radicales heterocicelino o "heterocicilino incluyen:

20



25 "Heteroarilo" se refiere a un heterociclilo aromático monovalente que tiene al menos un heteroátomo en el anillo. Por lo tanto, "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático de entre 1 y 14 átomos de carbono y entre 1 y 6 heteroátomos elegidos de entre oxígeno, nitrógeno, azufre o fósforo. Para los sistemas anulares múltiples, a modo de ejemplo, el término "heteroarilo" incluye sistemas anulares condensados, con puente y espiro, que tienen anillos aromáticos y no aromáticos. En una forma de realización, el (los) átomo(s) de carbono, de nitrógeno o de azufre del anillo del grupo heteroarilo puede(n) estar oxidado(s) para proporcionar fracciones de C(=O), de N-óxido, de sulfinilo o de sulfonilo.

30 Algunos ejemplos de heteroarilos incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, piridilo, tiazolilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianftalenilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, tienilo, tiantrenilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatinilo, 2H-pirrolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizino, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-indazoli, purinilo, 4H-quinolizino, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, β -carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, furazanilo, fenoxazinilo, isocromanilo, cromanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo e isatinoilo. "Heterociclino" se refiere a un heterociclilo, según se define en el presente documento, derivado mediante la sustitución de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono o de un heteroátomo de un heterociclilo, con una valencia abierta. De forma análoga, "heteroarileno" se refiere a un heterociclileno aromático.

40

"Heterocicllalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno que está unido a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o sp^3 , está sustituido por un radical heterociclilo (es decir, una fracción de heterocicllil-alquilenlo-). Algunos grupos heterociclilo alquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, heterocicllil- CH_2 -, 2-(heterocicllil)etan-1-ilo, y similares, en los que la porción "heterociclilo" incluye cualquiera de los grupos heterociclilo descritos anteriormente, incluyendo aquellos descritos en Principles of Modern Heterocyclic Chemistry. El experto en la materia también comprenderá que el grupo heterociclilo puede estar unido a la porción alquilo del heterociclilo alquilo mediante un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterocicllalquilo comprende entre 2 y 20 átomos de carbono y 1 - 6 heteroátomos, por ejemplo, la porción alquilo del grupo heterocicllalquilo comprende entre 1 y 6 átomos de carbono y la fracción heterociclilo comprende entre 1 y 14 átomos de carbono. Algunos ejemplos de heterocicllalquilos incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, heterociclos de 5 miembros que contienen azufre, oxígeno, fósforo y/o nitrógeno tales como pirrolidilmetilo, 2-tetrahidrofuranoilletan-1-ilo, y similares, heterociclos de 6 miembros que contienen azufre, oxígeno y/o nitrógeno tales como piperidinilmetilo, morfolinilmetilo, piperidiniletilo, tetrahidropiraniletilo, y similares.

"Heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo, según se define en el presente documento, en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo heteroarilo según se define en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes de heteroarilo alquilo incluyen $-CH_2$ -piridinilo, $-CH_2$ -pirrolilo, $-CH_2$ -oxazolilo, $-CH_2$ -indolilo, $-CH_2$ -isoindolilo, $-CH_2$ -purinilo, $-CH_2$ -furanilo, $-CH_2$ -tienilo, $-CH_2$ -benzofuranilo, $-CH_2$ -benzotiofenilo, $-CH_2$ -carbazolilo, $-CH_2$ -imidazolilo, $-CH_2$ -tiazolilo, $-CH_2$ -isoxazolilo, $-CH_2$ -pirazolilo, $-CH_2$ -isotiazolilo, $-CH_2$ -quinolilo, $-CH_2$ -isoquinolilo, $-CH_2$ -piridazilo, $-CH_2$ -pirimidilo, $-CH_2$ -pirazilo, $-CH(CH_3)$ -piridinilo, $-CH(CH_3)$ -pirrolilo, $-CH(CH_3)$ -oxazolilo, $-CH(CH_3)$ -indolilo, $-CH(CH_3)$ -isoindolilo, $-CH(CH_3)$ -purinilo, $-CH(CH_3)$ -furanilo, $-CH(CH_3)$ -tienilo, $-CH(CH_3)$ -benzofuranilo, $-CH(CH_3)$ -benzotiofenilo, $-CH(CH_3)$ -carbazolilo, $-CH(CH_3)$ -imidazolilo, $-CH(CH_3)$ -tiazolilo, $-CH(CH_3)$ -isoxazolilo, $-CH(CH_3)$ -pirazolilo, $-CH(CH_3)$ -isotiazolilo, $-CH(CH_3)$ -quinolilo, $-CH(CH_3)$ -isoquinolilo, $-CH(CH_3)$ -piridazilo, $-CH(CH_3)$ -pirimidilo, $-CH(CH_3)$ -pirazilo, y similares.

El término "heterociclliloxi" representa un grupo heterociclilo unido al átomo adyacente por un oxígeno.

Cuando hay presente un átomo de azufre, el átomo de azufre puede estar en diferentes niveles de oxidación, a saber, S, SO, SO_2 o SO_3 . Todos estos niveles de oxidación están en el ámbito de la presente invención.

Cuando hay presente un átomo de fósforo, el átomo de fósforo puede estar en diferentes niveles de oxidación, a saber, $POR^aR^bR^c$, $PO_2R^aR^b$ o $PO_3R^aR^b$, en las que R^a , R^b y R^c se eligen cada uno independientemente de entre H, alquilo C_{1-2} , alquenilo C_{2-12} , alquinilo C_{2-12} , arilo C_{6-14} , heterociclo de 3 - 12 miembros, heteroarilalquilo de 3 - 18 miembros, arilalquilo C_{6-18} ; o dos tomados conjuntamente (con o sin oxígenos) forman un heterociclo de entre 5 y 10 miembros. Todos estos niveles de oxidación están en el ámbito de la presente invención.

El término "opcionalmente sustituido" en referencia a cualquier fracción en particular del compuesto de las Fórmulas de la invención, por ejemplo, un "grupo arilo opcionalmente sustituido", se refiere a una fracción que no tiene ninguno, tiene uno o más sustituyentes.

El término "sustituido" en referencia a alquilo, alquilenlo, arilo, arilalquilo, alcoxi, heterociclilo, heteroarilo, carbociclilo, etc., por ejemplo, "alquilo sustituido", "alquilenlo sustituido", "arilo sustituido", "arilalquilo sustituido", "heterociclilo sustituido" y "carbociclilo sustituido" significa alquilo, alquilenlo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, carbociclilo respectivamente, en los que uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos cada uno independientemente con un sustituyente que no es hidrógeno. Los grupos divalentes también pueden estar sustituidos de forma similar. Salvo que se indique de otro modo, algunos sustituyentes típicos incluyen, pero no se limitan a, $-X$, $-R^b$, $-O^-$, $=O$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, $-NR^b_2$, $-N^+R^b_3$, $=NR^b$, $-CX_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-N=C=O$, $-NCS$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-NHC(=O)R^b$, $-OC(=O)R^b$, $-NHC(=O)NR^b_2$, $-S(=O)_2^-$, $-S(=O)_2OH$, $-S(=O)_2R^b$, $-OS(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2NR^b_2$, $-S(=O)R^b$, $-OP(=O)(OR^b)_2$, $-P(=O)(OR^b)_2$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)(OR^b)(O^-)$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)X$, $-C(S)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)O^-$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)SR^b$, $-C(S)SR^b$, $-C(O)NR^b_2$, $-C(S)NR^b_2$, $-C(=NR^b)NR^b_2$, en los que cada X es independientemente un halógeno: F, Cl, Br o I; y cada R^b es independientemente H, alquilo, arilo, arilalquilo un heterociclo, o un grupo protector. Los grupos alquilenlo, alquenileno y alquinileno también pueden estar sustituidos de forma similar. Salvo que se indique de otro modo, cuando se usa el término "sustituido" junto con grupos tales como arilalquilo, que tienen dos o más fracciones susceptibles de sustitución, los sustituyentes pueden estar unidos a la fracción arilo, a la fracción alquilo o a ambas.

Los expertos en la materia reconocerán que cuando fracciones tales como "alquilo", "arilo", "heterociclilo", etc. están sustituidas con uno o más sustituyentes, podrían denominarse alternativamente fracciones "alquilenlo", "arilenlo", "heterocicllilenlo", etc. (es decir, indicando que al menos uno de los átomos de hidrógeno de las fracciones "alquilo", "arilo", "heterociclilo" parentales se ha reemplazado por el (los) sustituyente(s) indicado(s)). Cuando fracciones tales como "alquilo", "arilo", "heterociclilo", etc. se indican en el presente documento como "sustituidas" o se muestran diagramáticamente sustituidas (u opcionalmente sustituidas, por ejemplo, cuando el número de sustituyentes varía entre cero y un número entero positivo), entonces se entiende que los términos "alquilo", "arilo", "heterociclilo", etc. son intercambiables con "alquilenlo", "arilenlo", "heterocicllilenlo", etc.

Como apreciarán los expertos en la materia, los compuestos de la presente invención pueden existir en una forma solvatada o hidratada. El ámbito de la presente invención incluye ambas formas. De nuevo, como apreciarán los expertos en la materia, los compuestos pueden ser susceptibles de una esterificación.

El experto en la materia reconocerá que los sustituyentes y otras fracciones de los compuestos de Fórmula I deberían ser seleccionados con objeto de proporcionar un compuesto que sea lo suficientemente estable como para proporcionar un compuesto farmacéuticamente útil que pueda ser formulado en una composición farmacéutica aceptablemente estable. Los compuestos de Fórmula I que tienen dicha estabilidad están contemplados dentro del ámbito de la presente invención.

Como apreciarán los expertos en la materia, los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros quirales. El ámbito de la presente invención incluye dichas formas. De nuevo, como apreciarán los expertos en la materia, los compuestos pueden ser susceptibles de una esterificación.

Un compuesto de Fórmula I - II y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden existir en forma de diferentes polimorfos o pseudopolimorfos. Según se usa en el presente documento, el polimorfismo cristalino significa la capacidad de un compuesto cristalino de existir en diferentes estructuras cristalinas. El polimorfismo se produce generalmente como respuesta a cambios en la temperatura, en la presión o en ambos. El polimorfismo también puede ser el resultado de variaciones en el proceso de cristalización. Los polimorfos pueden distinguirse por diversas características físicas conocidas en la materia tales como los patrones de difracción de rayos X, la solubilidad y el punto de fusión. El polimorfismo puede ser el resultado de diferencias en el empaquetamiento cristalino (polimorfismo de empaquetamiento) o de diferencias en el empaquetamiento entre diferentes conformeros de la misma molécula (polimorfismo conformacional). Según se usa en el presente documento, pseudopolimorfismo cristalino significa la capacidad de un hidrato o de un solvato de un compuesto para existir en diferentes estructuras cristalinas. Los pseudopolimorfos de la presente invención pueden existir debido a diferencias en el empaquetamiento cristalino (pseudopolimorfismo de empaquetamiento) o debido a diferencias en el empaquetamiento entre los diferentes conformeros de la misma molécula (pseudopolimorfismo conformacional). La presente invención comprende todo los polimorfos y los pseudopolimorfos de los compuestos de Fórmula I - II y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un compuesto de Fórmula I - II y sus sales farmacéuticamente aceptables también pueden existir en forma de un sólido amorfo. Según se usa en el presente documento, un sólido amorfo es un sólido en el que no hay un orden a gran escala de las posiciones de los átomos en el sólido. Esta definición se aplica asimismo cuando el tamaño del cristal es de dos nanómetros o menos. Pueden usarse aditivos, incluyendo disolventes, para crear las formas amorfas de la actual invención. La presente invención comprende todas las formas amorfas de los compuestos de Fórmula I - II y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Algunos de los compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros quirales, o pueden ser capaces de existir de otro modo en forma de múltiples estereoisómeros. El ámbito de la presente invención incluye las mezclas de estereoisómeros, así como los enantiómeros purificados con las mezclas enriquecidas enantioméricamente / diastereoméricamente. También están incluidos en el ámbito de la invención los isómeros individuales de los compuestos representados por las fórmulas de la presente invención, así como cualquier mezcla total o parcialmente equilibrada de los mismos. La presente invención también incluye los isómeros individuales de los compuestos representados por las fórmulas anteriores en forma de mezclas con isómeros de los mismos, en las que uno o más de los centros quirales están invertidos.

El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no ser superponibles con su compañero de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que son superponibles sobre su compañero de imagen especular.

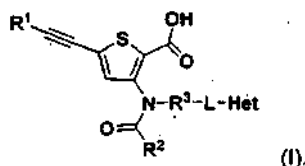
El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen una constitución química idéntica pero difieren con respecto a la disposición de los átomos o de los grupos en el espacio.

"Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad, y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen diferentes propiedades físicas, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereómeros pueden separarse mediante procedimientos analíticos de alta resolución, tales como electroforesis y cromatografía.

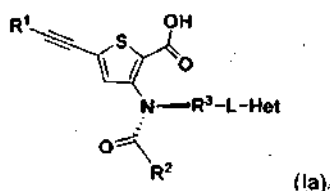
"Enantiómeros" se refiere a los estereoisómeros de un compuesto que no son imágenes especulares superponibles entre sí.

"Atropisómeros" se refiere a los estereoisómeros de un compuesto resultantes de la rotación oculta sobre enlaces simples en la que la barrera de tensión estérica a la rotación es lo suficientemente alta como para permitir el aislamiento del conformero individual. Los atropisómeros muestran una quiralidad axial. Los atropisómeros pueden equilibrarse térmicamente, y la barrera de interconversión puede medirse cinéticamente. La atropisomería puede producirse además de la presencia de otras formas de isomería quiral. Por lo tanto, según se ilustra, el átomo de

nitrógeno representado es plano y los compuestos de Fórmula I son capaces de existir en forma de atropisómeros:



- 5 En una forma de realización de la presente invención, los compuestos existen en una forma conformera de Fórmula Ia:



- 10 Las definiciones y las convenciones estereoquímicas usadas en el presente documento generalmente siguen el S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y el Eliel, E. y Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., Nueva York.

- 15 Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada en un plano. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, se usan los prefijos D y L o R y S para denotar la configuración absoluta de la molécula sobre su(s) centro(s) quiral(es). Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplea para designar el signo de rotación del plano de luz polarizada por el compuesto, (-) o l significa que el compuesto es levorrotatorio. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrorrotatorio.

- 20 Un estereoisómero específico también puede denominarse enantiómero, y una mezcla de dichos isómeros se denomina a menudo mezcla enantiomérica. Una mezcla de enantiómeros 50:50 se denomina mezcla racémica o racemato, que puede producirse cuando no ha habido estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o proceso químico. Los términos "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantiómeras, desprovista de actividad óptica.

- 25 La presente invención incluye una sal o un solvato de los compuestos descritos en el presente documento, incluyendo combinaciones de los mismos, tales como un solvato de una sal. Los compuestos de la presente invención pueden existir en una forma solvatada, por ejemplo hidratada, así como en formas no solvatadas, y la presente invención engloba todas esas formas.

- 30 Normalmente, pero no absolutamente, las sales de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables. Las sales englobadas en el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a las sales no tóxicas de los compuestos de esta invención.

- 35 Algunos ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de adición ácida inorgánicas tales como cloruro, bromuro, sulfato, fosfato y nitrato; sales de adición ácido orgánicas tales como acetato, galactarato, propionato, succinato, lactato, glucolato, malato, tartrato, citrato, maleato, fumarato, metansulfonato, p-toluensulfonato y ascorbato; sales con aminoácidos ácidos tales como aspartato y glutamato; sales de metales alcalinos, tales como sal de sodio y sal de potasio; sales de metales alcalinotérreos, tales como sal de magnesio y sal de calcio; sal de amonio; sales orgánicas básicas tales como sal de trimetilamina, sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de dicitlohexilamina y sal de N,N'-dibenciletildiamina; y sales con aminoácidos básicos tales como sal de lisina y sal de arginina. Las sales pueden ser en algunos casos hidratos o solvatos de etanol.

- 45 El modificador "aproximadamente" usado en relación con una cantidad incluye el valor establecido y tiene el significado dictado por el contexto (por ejemplo, incluye el grado de error asociado con la medición de la cantidad en particular).

- 50 Siempre que un compuesto descrito en el presente documento esté sustituido con más de un mismo grupo designado, por ejemplo, "R" o "R¹", entonces se entenderá que los grupos pueden ser iguales o diferentes, es decir, cada grupo se elige independientemente. Las líneas onduladas,



indican el sitio de uniones de enlaces covalentes en las subestructuras, grupos, fracciones o átomos adyacentes.

- 5 Los compuestos de la invención también pueden existir en ciertos casos como isómeros de tautomería. Aunque sólo puede representarse una estructura de resonancia deslocalizada, todas esas formas están contempladas en el ámbito de la invención. Por ejemplo, pueden existir tautómeros de enamina para los sistemas de purina, pirimidina, imidazol, guanidina, amidina y tetrazol, y todas sus posibles formas tautómeras están en el ámbito de la invención.
- 10 Los sustituyentes seleccionados que comprenden los compuestos de Fórmula I - II pueden estar presentes hasta un grado recurrente. En este contexto, "sustituyente recurrente" significa que un sustituyente puede referirse a otra repetición de sí mismo. Las múltiples referencias pueden ser directas o indirectas a través de una secuencia de otros sustituyentes. Debido a la naturaleza recurrente de dichos sustituyentes, teóricamente puede haber presente un gran número de compuestos en cualquier forma de realización dada. El experto habitual en la materia de la química medicinal entiende que el número total de dichos sustituyentes está razonablemente limitado por las propiedades
- 15 deseadas del compuesto pretendido. Dichas propiedades incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, propiedades físicas tales como el peso molecular, la solubilidad o el log P, propiedades de aplicación tales como la actividad frente al objetivo pretendido, y propiedades prácticas tales como la facilidad de síntesis. Los sustituyentes recurrentes puede ser un aspecto pretendido de la invención. El experto habitual en la materia de la química medicinal entiende la versatilidad de dichos sustituyentes. Hasta el grado en que los sustituyentes recurrentes están presentes en una forma de realización de la invención, pueden referirse a otra repetición de sí mismos, 0, 1, 2, 3 o 4 veces.
- 20 Los compuestos de Fórmula I - II también incluyen moléculas que incorporan isótopos de los átomos especificados en las moléculas en particular. Algunos ejemplos no limitantes de estos isótopos incluyen D, T, ^{14}C , ^{13}C , ^{18}O y ^{15}N .

Grupos protectores

- 30 Los grupos protectores están disponibles, son habitualmente conocidos y usados, y opcionalmente se usan para evitar reacciones secundarias con el grupo protegido durante procedimientos sintéticos, es decir, las rutas con los métodos para la preparación de los compuestos de la invención. Para la mayor parte, la decisión sobre qué grupos proteger, cuándo hacerlo y la naturaleza del grupo químico protector "PG" dependerán de la química de la reacción que se va a proteger (por ejemplo, condiciones ácidas, básicas, oxidantes, reductoras u otras) y de la dirección pretendida de la síntesis. Los grupos PG no necesitan ser, y generalmente no lo son, los mismos si el compuesto
- 35 está sustituido con múltiples PG. En general, los PG se usarán para proteger grupos funcionales tales como grupos carboxilo, hidroxilo, tio o amino, y evitar así reacciones secundarias o facilitar de otro modo la eficacia sintética. El orden de la desprotección para producir los grupos libres desprotegidos depende de la dirección pretendida de la síntesis y de las condiciones de reacción que se van a encontrar, y puede producirse en cualquier orden según determine el artesano.
- 40 Pueden protegerse varios grupos funcionales de los compuestos de la invención. Por ejemplo, los grupos protectores para los grupos -OH (ya sean funciones hidroxilo, ácido carboxílico, ácido fosfónico, u otras) incluyen "grupos formadores de éter o de éster". Los grupos formadores de éter o de éster son capaces de funcionar como grupos protectores químicos en los esquemas sintéticos establecidos al presente documento. Sin embargo, algunos
- 45 grupos protectores de hidroxilo y tio no son grupos formadores de éter ni de éster, como comprenderán los expertos en la materia y están incluidos con las amidas, como se analiza a continuación.

- Un gran número de grupos protectores de hidroxilo y de grupos formadores de amida y las correspondientes reacciones de escisión química se describen en Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1999, ISBN 0-471-16019-9) ("Greene"). Véase también Kocienski, Philip J.; Protecting Groups (Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994), que se incorpora como referencia en su totalidad en el presente documento. En particular, el capítulo 1, Protecting Groups: An Overview, páginas 1 - 20, el capítulo 2, Hidroxil Protecting Groups, páginas 21 - 94, el capítulo 3, Diol Protecting Groups, páginas 95 - 117, el capítulo 4, Carboxil Protecting Groups, páginas 118 - 154, el capítulo 5, Carbonil Protecting Groups, páginas 155 - 184. Con respecto a los grupos protectores para ácido carboxílico, ácido fosfónico, fosfonato, ácido sulfónico y otros grupos protectores de ácidos, véase Greene según se establece a continuación. Dichos
- 50 grupos incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, ésteres, amidas, hidrazidas, y similares.

Grupos protectores formadores de éter y de éster

- 60 Algunos grupos formadores de éster incluyen: (1) grupos formadores de éster de fosfonato, tales como ésteres de fosfonamidata, ésteres de fosforotioato, ésteres de fosfonato y fosfon-bis-amidatos; (2) grupos formadores de éster de carboxilo y (3) grupos formadores de éster de azufre, tales como sulfonato, sulfato y sulfinato.

Metabolitos de los compuestos de la invención

Las definiciones y los sustituyentes de los diversos géneros y subgéneros de los presentes compuestos están definidos e ilustrados en el presente documento. El experto en la materia debería entender que cualquier combinación de las definiciones y los sustituyentes descritos anteriormente no debería dar como resultado una especie o compuesto inoperable. "Especies o compuestos inoperables" significa estructuras de compuestos que violan los principios científicos pertinentes (tales como, por ejemplo, un átomo de carbono que se conecta con más de cuatro enlaces covalentes) o compuestos demasiado inestables como para permitir su aislamiento y su formulación en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables.

Formulaciones farmacéuticas

Los compuestos de esta invención se formulan con vehículos y excipientes convencionales, que se elegirán de acuerdo con la práctica habitual. Los comprimidos contendrán excipientes, deslizantes, agentes de relleno, aglutinantes y similares. Las formulaciones acuosas se preparan en forma estéril y, cuando están destinadas a su administración mediante una vía distinta al oral, generalmente serán isotónicas. Todas las formulaciones contendrán opcionalmente excipientes tales como los establecidos en el Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986), incorporado al presente documento como referencia en su totalidad. Algunos excipientes incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes tales como EDTA, carbohidratos tales como dextrina, hidroxialquil celulosa, hidroxialquilmetil celulosa, ácido esteárico y similares. El pH de las formulaciones varía entre aproximadamente 3 y aproximadamente 11, pero habitualmente es de entre aproximadamente 7 y 10.

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

Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para las anteriores vías de administración. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en formas de dosificación unitarias y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la materia de la Farmacia. Algunas técnicas y formulaciones se encuentran generalmente en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, Pa.). Dichos métodos incluyen la etapa de llevar a una asociación el principio activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan llevando a una asociación uniforme del principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si fuera necesario, dar forma al producto.

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

Un comprimido se elabora mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el principio activo en una forma que fluye libremente tal como un polvo o unos gránulos, opcionalmente mezclada con un aglutinante, un lubricante, un diluyente inerte, un conservante, un tensioactivo o un agente dispersante. Los comprimidos moldeados pueden elaborarse mediante el moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del principio activo pulverulento humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden opcionalmente estar recubiertos o ranurados, y opcionalmente formularse de forma que proporcionen una liberación lenta o controlada del principio activo.

Para su administración en el ojo o en otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferiblemente en forma de un ungüento o de una crema tópica que contiene el (los) principio(s) activo(s) en una cantidad de, por ejemplo, entre el 0,075 y el 20 % p/p (incluyendo el (los) principio(s) activo(s) en un intervalo de entre el 0,1 % y el 20 % en incrementos del 0,1 % p/p tales como del 0,6 % p/p, del 0,7 % p/p, etc.), preferiblemente de entre el 0,2 y el 15 % p/p y lo más preferiblemente de entre el 0,5 y el 10 % p/p. Cuando se formulan en un ungüento, los principios activos pueden emplearse con una base de ungüento parafínica o miscible con el agua. Alternativamente, los principios activos pueden emplearse en una crema con una base de crema de aceite en agua.

Si se desea, la fase acuosa de la base de la crema puede incluir, por ejemplo, al menos el 30 % p/p de un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo, tales como propilenglicol, butano 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo PEG 400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir deseablemente un compuesto que potencie la absorción o la penetración del principio activo a través de la piel o de otras áreas afectadas. Algunos ejemplos de dichos potenciadores de la penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido y los análogos relacionados.

La fase oleosa de las emulsiones de esta invención puede ser constituida a partir de ingredientes conocidos de una forma conocida. Mientras que la fase puede comprender simplemente un emulsionante (también conocido como emulgente), deseablemente comprende una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite, o con ambos, una grasa y un aceite. Preferiblemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Conjuntamente, el (los) emulsionante(s) con o sin estabilizante(s) forman la denominada cera emulsionante, y la cera, junto con el aceite y la grasa, forman el denominado ungüento de base emulsionante que forma la fase dispersada en el aceite de las formulaciones en crema.

Algunos emulgentes y estabilizantes de emulsión adecuados para su uso en la formulación de la invención incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetosteárilico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y lauril sulfato de sodio.

La elección de los aceites o de las grasas adecuadas para la formulación se basa en la consecución de las propiedades cosméticas deseadas. La crema debería ser preferiblemente un producto no graso, que no coloree y lavable, con una consistencia adecuada para evitar pérdidas desde los tubos u otros recipientes. Pueden usarse ésteres de alquilo mono o dibásicos de cadena lineal o ramificada alquilo tales como di-isoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocida Crodamol CAP, siendo los tres últimos los ésteres preferidos. Éstos pueden usarse solos o en una combinación, dependiendo de las propiedades requeridas. Alternativamente, se usan lípidos de alto punto de fusión tales como parafina blanca blanda y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden uno o más compuestos de la invención junto con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el método de administración previsto. Cuando se usan en un uso oral, por ejemplo, pueden prepararse comprimidos, pastillas, tabletas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas blandas o duras, jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a su uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la elaboración de composiciones farmacéuticas, y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes que incluyen agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con objeto de proporcionar una preparación agradable. Son aceptables los comprimidos que contienen el principio activo en una mezcla con un excipiente no tóxico farmacéuticamente aceptable que es adecuado para la elaboración de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de sodio o de calcio, lactosa, lactosa monohidratada, croscarmelosa de sodio, povidona, fosfato de calcio o de sodio; agentes de la granulación y disgregantes, tales como almidón de maíz o ácido algínico; agentes ligantes, tales como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden ser recubiertos mediante técnicas conocidas que incluyen la microencapsulación para retrasar la disgregación y la absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un periodo prolongado. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

Las formulaciones para su uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo está mezclado con agua o un medio oleoso, tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas de la invención contienen los materiales activos en una mezcla con excipientes adecuados para la elaboración de suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen un agente suspensor, tales como carboximetil celulosa de sodio, metil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto goma de acacia, y agentes dispersantes o humectantes tales como fosfátidos naturales (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquilenos con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenooxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitano). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones oleosas pueden formularse mediante la suspensión del principio activo en un aceite vegetal, tales como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones orales pueden contener un agente espesante, tales como cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes, tales como los establecidos en el presente documento, y agentes saborizantes para proporcionar una preparación oral agradable. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos y los gránulos dispersables de la invención adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo en una mezcla con un agente o humectante, un agente suspensor y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes suspensores adecuados están ejemplificados por los divulgados anteriormente. También puede haber presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete, un aceite mineral, tal como parafina líquida, o una mezcla de estos. Algunos agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas naturales, tales como goma de acacia y goma de tragacanto, fosfátidos naturales, tales como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitano y los productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tales como monooleato de polioxietilensorbitano. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y saborizantes. Los jarabes y los elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, tales como glicerol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante, un agente saborizante o un colorante.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión inyectable estéril acuosa u oleaginosa. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida mediante el uso de los agentes dispersantes o humectantes y los agentes suspensores adecuados que se han mencionado en el presente documento. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o una suspensión inyectable estéril en un diluyente o un disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, tal como una solución en 1,3-butanodiol, o prepararse en forma de un polvo liofilizado. Entre los vehículos y los disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y una solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites no volátiles estériles pueden emplearse convencionalmente como un disolvente o un medio de suspensión. Con este fin puede emplearse cualquier aceite volátil, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, pueden usarse asimismo ácidos grasos tales como el ácido oleico en la preparación de inyectables.

La cantidad de principio activo que puede combinarse con el material vehículo para producir una forma de dosificación individual variará dependiendo del hospedador tratado y del modo de administración en particular. Por ejemplo, una formulación de liberación sostenida destinada a su administración oral en seres humanos puede contener aproximadamente entre 1 y 1.000 mg del compuesto activo combinado con una cantidad conveniente y apropiada en la técnica de un material vehículo, que puede variar desde aproximadamente el 5 hasta aproximadamente el 95 % de las composiciones totales (peso:peso). La composición farmacéutica puede prepararse para que proporcione unas cantidades de administración fácilmente medibles. Por ejemplo, una solución acuosa destinada a su infusión intravenosa puede contener aproximadamente entre 3 y 500 µg del principio activo por ml de solución, con objeto de que pueda producirse la infusión de un volumen adecuado a una velocidad de aproximadamente 30 ml/h.

Las formulaciones adecuadas para su administración en el ojo incluyen gotas oculares en las que el principio activo se disuelve o se suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el principio activo. El principio activo está presente preferiblemente en dichas formulaciones en una concentración de entre el 0,5 y el 20 %, ventajosamente entre el 0,5 y el 10 % particularmente aproximadamente al 1,5 % p/p.

Las formulaciones adecuadas para su administración tópica en la boca incluyen tabletas que comprenden el principio activo en una base saborizada, habitualmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden el principio activo en un vehículo líquido adecuado.

Las formulaciones adecuadas para su administración rectal pueden presentarse en forma de un supositorio con una base adecuada que comprende por ejemplo manteca de cacao o un salicilato.

Las formulaciones adecuadas para su administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de entre 0,1 y 500 µm (incluyendo los tamaños de partícula en un intervalo de entre 0,1 y 500 µm en incrementos tales como de 0,5 µm, de 1 µm, de 30 µm, de 35 µm, etc.), que se administra mediante una inhalación rápida a través de las fosas nasales o mediante una inhalación a través de la boca, de forma que alcance los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas u oleosas del principio activo. Las formulaciones adecuadas para su administración en aerosol o en polvo seco pueden prepararse de acuerdo con los métodos convencionales, y pueden administrarse con otros agentes terapéuticos tales como los compuestos usados hasta ahora en el tratamiento o la profilaxis de infecciones, según se describe en el presente documento,

Las formulaciones adecuadas para su administración vaginal pueden presentarse en forma de óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aerosol que contienen, además del principio activo, los vehículos que son conocidos en la materia por ser apropiados.

Las formulaciones adecuadas para su administración parenteral incluyen soluciones estériles acuosas y no acuosas para inyección que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la

formulación sea isotónica con respecto a la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes suspensores y agentes espesantes.

Las formulaciones se presentan en recipientes unidos o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales precintados, y pueden almacenarse en un estado liofilizado que únicamente requiere la adición del líquido vehículo estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones extemporáneas para inyección se preparan a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito previamente. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o una subdosis diaria unitaria, como se ha indicado anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de la misma, del principio activo.

Debe entenderse que, además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones de esta invención pueden incluir otros agentes convencionales en la materia teniendo en cuenta tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, aquellas adecuadas para su administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

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

La dosis eficaz de un principio activo depende al menos de la naturaleza de la afección que se va a tratar, de la toxicidad, de si el compuesto se va a usar profilácticamente (a dosis más bajas) o frente a una infección vírica activa, del método de administración y de la formulación farmacéutica, y serán determinados por el profesional clínico mediante el uso de los estudios convencionales de ajuste de la dosis. Puede esperarse que la dosis eficaz sea de desde aproximadamente 0,0001 hasta aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día; normalmente, de desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día; más normalmente, de desde aproximadamente 01 hasta aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal por día; lo más normalmente, de desde aproximadamente ,05 hasta aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal por día. Por ejemplo, la dosis diaria candidata para un ser humano adulto de aproximadamente 70 kg de peso corporal variará desde 1 mg hasta 1.000 mg, preferiblemente entre 5 mg y 500 mg, y puede tomar la forma de dosis individuales o múltiples.

En otra forma de realización más, la presente solicitud divulga composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Vías de administración

Uno o más compuestos de la invención (denominados en el presente documento principios activos) se administran mediante cualquier vía apropiada para la afección que se va a tratar. Algunas vías adecuadas incluyen oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), y similares. Se apreciará que la vía preferida puede variar dependiendo, por ejemplo, de la afección del receptor. Una ventaja de los compuestos de esta invención es que son biodisponibles por vía oral y pueden dosificarse por vía oral.

Terapia de combinación, incluyendo la terapia de combinación del VHC

En otra forma de realización, los compuestos de la presente invención pueden combinarse con uno o más agentes activos. Algunos ejemplos no limitantes de combinaciones adecuadas incluyen combinaciones de uno o más compuestos de la presente invención con uno o más interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores no nucleosídicos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores de la NS5A del VHC, agonistas del TLR-7, inhibidores de la ciclofilina, inhibidores del IRES del VHC, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para el tratamiento del VHC.

Más específicamente, uno o más compuestos de la presente invención pueden combinarse con uno o más compuestos elegidos de entre el grupo que consiste en

- 1) interferones, por ejemplo, rIFN-alfa 2b pegilado (PEG-Intron), rIFN-alfa 2a pegilado (Pegasys), rIFN-alfa 2b (Intron A), rIFN-alfa 2a (Roferon-A), interferón alfa (MOR-22, OPC-18, Alfaferone, Alfanative, Multiferon, subalin), interferón alfacon-1 (Infergen), interferón alfa-n1 (Wellferon), interferón alfa-n3 (Alferon), interferón-beta (Avonex, DL-8234), interferón-omega (omega DUROS, Biomed 510), albinterferón alfa-2b (Albiferon), IFN alfa XL, BLX-883 (Locteron), DA-3021, interferón alfa-2b glucosilado (AVI-005), PEG-Infergen, interferon lambda PEGilado (IL-29 PEGilada) y belerofon,
- 2) ribavirina y sus análogos, por ejemplo, ribavirina (Rebetol, Copegus) y taribavirina (Viramidina),
- 3) inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, por ejemplo, boceprevir (SCH-503034, SCH-7), telaprevir (VX-950), VX-813, TMC-435 (TMC435350), ABT-450, BI-201335, BI-1230, MK-7009, SCH-900518, VBY-376, VX-500, GS-

9256, GS-9451, BMS-790052, BMS-605339, PHX-1766, AS-101, YH-5258, YH5530, YH5531 y ITMN-191 (R-7227),

4) inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, por ejemplo, celgosivir (MX-3253), Miglitol y UT-231B,

5) hepatoprotectores, por ejemplo, emericasan (IDN-6556), ME-3738, GS-9450 (LB-84451), silibilina y MitoQ.

6) inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la polimerasa NS5B del VHC, por ejemplo, R1626, R7128 (R4048), IDX184, IDX-102, PSI-7851, BCX-4678, valopicitabina (NM-283) y MK-0608,

7) inhibidores no nucleosídicos de la polimerasa NS5B del VHC, por ejemplo, filibuvir (PF-868554), ABT-333, ABT-072, BI-207127, VCH-759, VCH-916, JTK-652, MK-3281, VBY-708, VCH-222, A848837, ANA-598, GL60667, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, VCH-796 (nesbuvir), GSK625433, BILN-1941, XTL-2125 y GS-9190,

8) inhibidores de la NS5A del VHC, por ejemplo, AZD-2836 (A-831), AZD-7295 (A-689) y BMS-790052,

9) agonistas del TLR-7, por ejemplo, imiquimod, 852A, GS-9524, ANA-773, ANA-975, AZD-8848 (DSP-3025), PF-04878691 y SM-360320,

10) inhibidores de la ciclofilina, por ejemplo, DEBIO-025, SCY-635, y NIM811,

11) inhibidores del IRES del VHC, por ejemplo, MCI-067,

12) potenciadores farmacocinéticos, por ejemplo, BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, GS-9350, GS-9585 y roxithromicina,

13) otros fármacos para el tratamiento del VHC, por ejemplo, timosina alfa 1 (Zadaxin), nitazoxanida (Alinea, NTZ), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), GS-9525, KRN-7000, civacir, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, tarvacina, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, Bavituximab, MDX-1106 (ONO-4538), Oglufanida, FK-788 y VX-497 (merimepodib);

14) antagonistas de la descarboxilasa de mevalonato, por ejemplo, estatinas, inhibidores de la sintasa de HMGCoA (por ejemplo, himeglusina), inhibidores de la síntesis de escualeno (por ejemplo, ácido zaragózico);

15) antagonistas del receptor de la angiotensina II, por ejemplo, losartán, irbesartán, olmesartán, candesartán, valsartán, telmisartán, eprosartán;

16) inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, por ejemplo, captopril, zofenopril, enalapril, ramipril, quinapril, perindopril, lisinopril, benazepril, fosinopril;

17) otros agentes anti-fibróticos, por ejemplo, amilorida y

18) antagonistas de la endotelina, por ejemplo, bosentán y ambrisentán.

En otra forma de realización más, la presente solicitud divulga composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con al menos un agente activo adicional, y un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptable. En otra forma de realización más, la presente solicitud proporciona una combinación de un agente farmacéutico con dos o más agentes terapéuticos en una forma de dosificación unitaria. Por lo tanto, también es posible combinar cualquier compuesto de la invención con uno o más de otros agentes activos en una forma de dosificación unitaria.

La terapia de combinación puede administrarse como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación puede administrarse en dos o más administraciones.

La administración conjunta de un compuesto de la invención con uno o más de otros agentes activos se refiere generalmente a la administración simultánea o secuencial de un compuesto de la invención y uno o más de otros agentes activos, tal que las cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto de la invención y del uno o más de los otros agentes activos estén ambas presentes en el cuerpo del paciente.

La administración conjunta incluye la administración de dosis unitarias de los compuestos de la invención antes o después de la administración de dosis unitarias de uno o más de otros agentes activos, por ejemplo, la administración de los compuestos de la invención en unos segundos, minutos u horas tras la administración de uno o más de los otros agentes activos. Por ejemplo, puede administrarse en primer lugar una dosis unitaria de un compuesto de la invención, seguida en unos segundos o minutos por la administración de una dosis unitaria de uno o más de los otros agentes activos. Alternativamente, puede administrarse en primer lugar una dosis unitaria de uno o más de los otros agentes activos, seguida de la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la invención en unos segundos o minutos. En algunos casos, puede ser deseable la administración en primer lugar de una dosis unitaria de un compuesto de la invención, seguido, después de un periodo de horas (por ejemplo, de 1 - 12 horas), por la administración de una dosis unitaria de uno o más de los otros agentes activos. En otros casos, puede ser deseable la administración en primer lugar de una dosis unitaria de uno o más de los otros agentes activos, seguida, después de un periodo de horas (por ejemplo, de 1 - 12 horas), por la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la invención.

La terapia de combinación puede proporcionar una "sinergia" y un "efecto sinérgico", es decir, el efecto conseguido cuando se usan los principios activos juntos es mayor que la suma de los efectos que resulta del uso de los compuestos por separado. Puede alcanzarse un efecto sinérgico cuando los principios activos: (1) se formulan conjuntamente y se administran o se suministran simultáneamente en una formulación combinada; (2) se administran mediante una administración alternante o en paralelo en forma de formulaciones separadas; o (3) mediante cualquier otro régimen. Cuando se administran en una terapia alternante, puede conseguirse un efecto

sinérgico cuando se administran o suministran los compuestos secuencialmente, por ejemplo, en comprimidos, píldoras o cápsulas individuales, o mediante diferentes inyecciones en jeringas individuales. En general, durante la terapia alternante, se administra secuencialmente una dosis eficaz de cada principio activo, es decir, en serie, mientras que la terapia de combinación, se administran conjuntamente dosis eficaces de dos o más principios activos.

Como apreciarán los expertos en la materia, cuando se va a tratar una infección vírica tal como del VHC, dicho tratamiento puede ser caracterizado de diversas formas, y medirse mediante diversos criterios de valoración. El ámbito de la presente invención pretende incluir todas estas caracterizaciones.

Ejemplos sintéticos

Se usan ciertas abreviaturas y acrónimos en la descripción de los detalles experimentales. Aunque la mayoría de estos serán comprendidos por el experto en la materia, la Tabla 1 contiene una lista de muchas de estas abreviaturas y acrónimos.

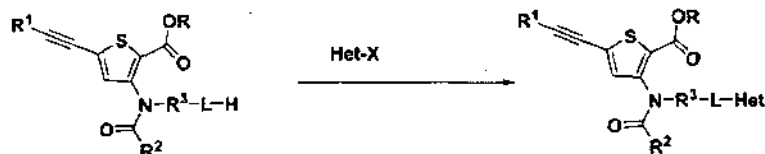
Tabla 1. Lista de abreviaturas y acrónimos.

Abreviatura	Significado
Ac	acetilo
ACN	acetonitrilo
AIBN	2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo)
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
Bn	bencilo
BnBr	bromuro de bencilo
BSA	bis(trimetilsilil) acetamida
BzCl	cloruro de benzoílo
CDI	carbonil diimidazol
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
dba	dibencilidenacetona
DBN	1,6-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DBU	1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno
DCA	dicloroacetamida
DCC	diciclohexilcarbodiimida
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano
°	grados
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DIEA	N,N-diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMTCI	cloruro de dimetoxitritilo
DMSO	dimetilsulfóxido
DMTr	4, 4'-dimetoxitritilo
DMF	dimetilformamida
EtOAc	acetato de etilo
ES, ESI	ionización por electronebulización
HMDS	hexametildisilazano
HPLC	cromatografía líquida a alta presión
CL	cromatografía líquida
LDA	diisopropilamida de litio

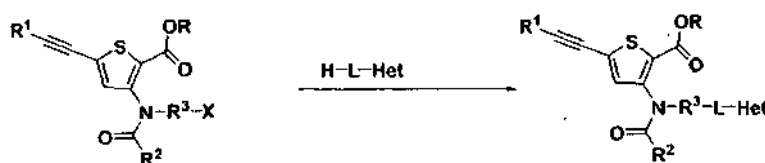
LRMS	espectro de masas de baja resolución
MCPBA	ácido meta-cloroperbenzoico
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
MMTC	cloruro de mono metoxitritilo
m/z o m/e	proporción entre la masa y la carga
MH ⁺	masa más 1
MH ⁻	masa menos 1
MsOH	ácido metansulfónico
EM o em	espectro de masas
NBS	N-bromosuccinimida
NMP	N-metilpirolidina
Ph	fenilo
t.a. o TA	temperatura ambiente
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TES	triethylsililo
THF	tetrahidrofurano
THP	tetrahidropirano
TMSCI	clorotrimetilsilano
TMSBr	bromotrimetilsilano
TMSI	yodotrimetilsilano
TMSOTf	trifluorometilsulfonato de trimetilsililo
TEA	triethylamina
TBA	tributylamina
TBAP	pirofosfato de tributylamonio
TBSCI	cloruro de t-butildimetilsililo
TEAB	bicarbonato de triethylamonio
TFA	ácido trifluoroacético
TLC o tlc	cromatografía en capa fina
Tr	trifenilmetilo
Tol	4-metilbenzoílo
Turbo Grignard	mezcla 1: 1 de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de litio
xantfos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
δ	partes por millón campo abajo con respecto a tetrametilsilano

Esquemas generales

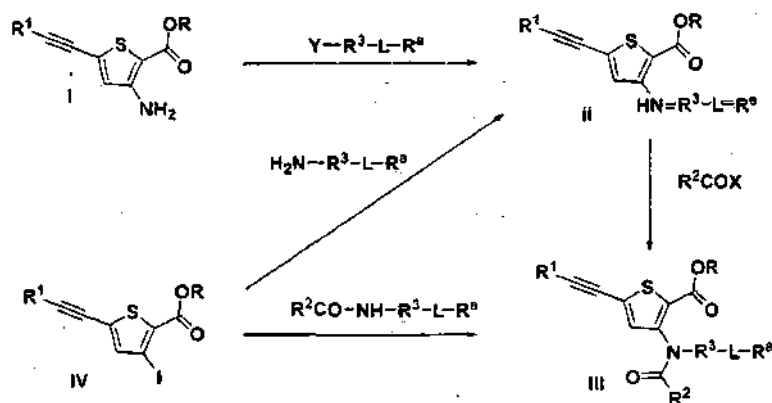
- 5 Los compuestos de esta invención pueden sintetizarse mediante diversas rutas con etapas formadoras de enlaces clave, según se indica en los Esquemas A - C, en los que el sustituyente de carboxilato R indica bien un grupo protector tal como un éster de alquilo (cuando sea necesario), o bien el propio ácido libre. Los grupos protectores de éster de alquilo son convenientemente eliminados mediante una saponificación con un hidróxido de un metal alcalino en un disolvente prótico tal como agua o un alcohol, y puede facilitarse mediante el uso de mezclas disolventes
- 10 etéreas y/o calentamiento. Alternativamente, pueden eliminarse mediante una desalquilación a través del calentamiento con un haluro de un metal alcalino en un disolvente aprótico. Como se apreciará, los sustituyentes del Het pueden ser modificados posteriormente en otras etapas formadoras de enlaces mediante, por ejemplo, una N-oxidación con un oxidante típico tal como el ácido metacloroperbenzoico en un disolvente tal como diclorometano, una O-desalquilación a través del tratamiento con un reactivo tal como tribromuro de boro en un disolvente tal como
- 15 diclorometano, o una hidrólisis.

Esquema A

El enlace entre L y Het puede formarse mediante el desplazamiento del X del Het, en el que X es un grupo saliente tal como un haluro, una fracción sulfinato, sulfonato o fosfato. La reacción se lleva a cabo convenientemente mediante una desprotonación de L-H con una base tal como hidruro de sodio o hexametildisilazida de potasio, o estar facilitada por la presencia de una amina terciaria; puede llevarse a cabo en varios disolventes, tales como THF, dioxano, diclorometano, NMP, DMF o DMSO, y puede acelerarse mediante un calentamiento.

Esquema B

El enlace entre R^3 y L puede formarse mediante el desplazamiento nucleófilo de un grupo saliente X de R^3 . El grupo saliente puede variar ampliamente e incluye, pero no se limita a, una fracción haluro, carboxilato, sulfinato, sulfonato o fosfato, y puede generarse a partir del correspondiente alcohol *in situ* a través de un tratamiento con reactivos tales como azodicarboxilatos de dialquilo. La reacción también puede estar facilitada por la desprotonación de Het-L-H con una base tal como hidruro de sodio o hexametildisilazida de potasio, o estar facilitada por la presencia de una amina terciaria; puede llevarse a cabo en varios disolventes, tales como THF, dioxano, diclorometano, NMP, DMF o DMSO y acelerarse mediante un calentamiento.

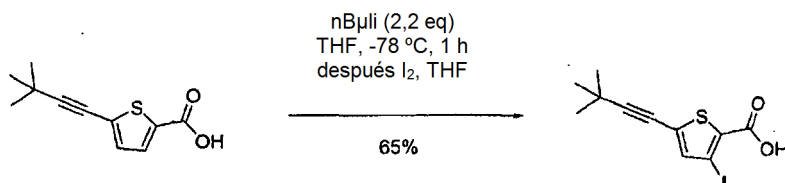
Esquema C

El material de partida del Esquema A puede sintetizarse según se representa en el Esquema C. Pueden generarse los 3-aminotiofenos sustituidos mediante una aminación reductora de $Y-R^3-L-R$ (en la que Y indica un aldehído o una cetona, y R y R^a representan grupos protectores opcionales), o mediante una alquilación directa (en la que Y indica un grupo saliente tal como una fracción haluro, sulfinato, sulfonato o fosfato) del 3-aminotiofeno I (véase la solicitud de patente WO2008/58393). En último caso, la alquilación puede estar facilitada por la desprotonación de la amina con una base tal como hidruro de sodio o hexametildisilazida de potasio y puede llevarse a cabo en varios disolventes, tales como THF, dioxano, diclorometano, NMP, DMF o DMSO, y puede acelerarse mediante un calentamiento. En los casos en los que R^3 sea aromático, la reacción puede estar catalizada por Pd (J. Org. Chem., 2000, 65, 1158 - 1174). Alternativamente puede generarse II mediante el acoplamiento de una amina con un 3-yodotiofeno IV catalizado por Pd (J. Org. Chem., 2000, 65, 1158 - 1174). La amina II se convierte en la amida III mediante una acilación con un derivado de un ácido carboxílico tal como un cloruro de acilo o un anhídrido en presencia de una base tal como piridina o una amina terciaria, en un disolvente inerte tal como diclorometano. Alternativamente puede convertirse IV en III directamente mediante una amidación catalizada por Cu (J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 7421 - 7428).

El material de partida del Esquema B puede generarse de una forma análoga, siendo generado el grupo saliente X en una etapa final mediante métodos habituales a partir del alcohol precursor.

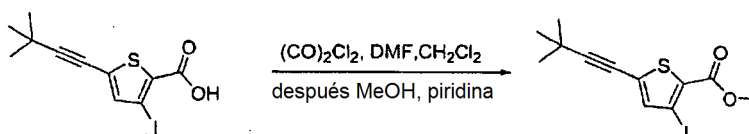
A continuación se ilustra la síntesis del yodotiofeno IV para el caso en el que $R^1 = tBu$, y pueden sintetizarse otras variantes de una forma análoga:

Esquema D



A una solución del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-2-carboxílico (6,2 g, 30 mmol; véase la solicitud de patente US5861421) en THF (100 ml) se añadió una solución de $nBuLi$ (2,0 M en pentano, 33 ml, 66 mmol) mediante un embudo de adición a $-78^\circ C$. Después de la adición, la reacción se agitó a $-78^\circ C$ durante 1 h. Se añadió lentamente una solución de I_2 (7,7 g, 30 mmol) en THF (100 ml) (aproximadamente 15 min) al matraz. Después de 10 min adicionales, la reacción se inactivó con HCl 1 N (50 ml) y se calentó hasta la temperatura ambiente. Los volátiles se eliminaron a vacío y el residuo se disolvió en éter (500 ml). La solución orgánica se lavó con $Na_2S_2O_3$ 1 M (100 ml x 2) y salmuera (100 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 . Después se concentró a vacío, el residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc / hexanos) para dar el ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-yodo-tiofen-2-carboxílico (5,9 g, 65 %) en forma de un sólido de color blanco.

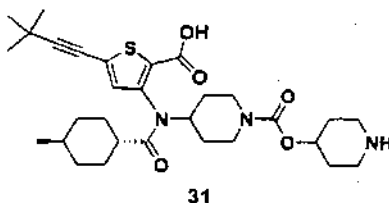
Esquema E



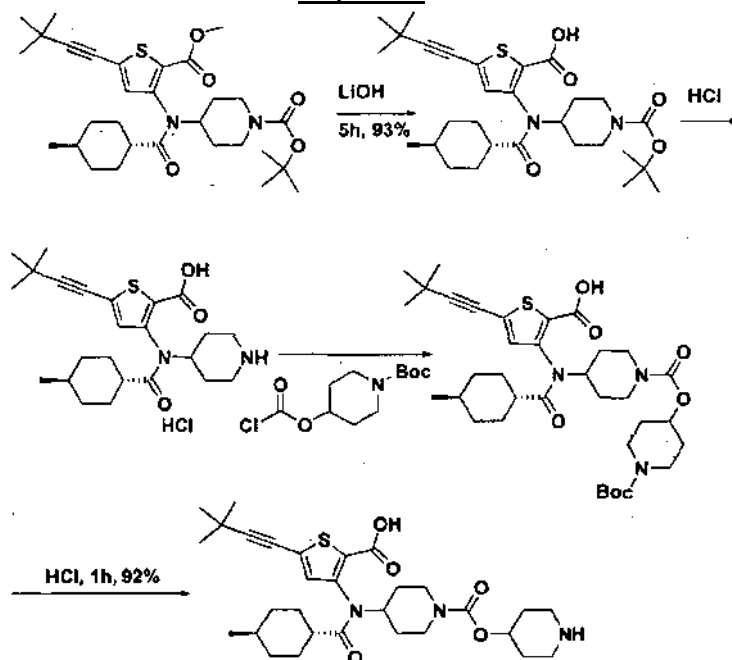
A una solución del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-yodo-tiofen-2-carboxílico (1,0 g, 3,0 mmol) y DMF (20 μl) en diclorometano seco (10 ml) se añadió cloruro de oxalilo (508 μl , 6,0 mmol) a la temperatura ambiente. Después de agitar a la temperatura ambiente durante 90 min, la reacción se concentró a vacío para eliminar los volátiles. El residuo se disolvió en piridina (5 ml) y en metanol (5 ml) y se agitó durante 2 h. Los volátiles se eliminaron a vacío y el residuo se particionó entre éter (150 ml) y una solución saturada de NH_4Cl (50 ml). La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NH_4Cl (50 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de una concentración a vacío, el residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc / hexanos) para dar el producto deseado (835 mg, 80 %).

Experimentales

Ejemplo 31: compuesto 31 - Síntesis del piperidin-4-il éster del ácido 4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico



Esquema 6



Se disolvió el terc-butil éster del ácido 4-[[5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-2-metoxycarbonil-tiofen-3-il]-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico (1,5 g, 2,73 mmol) en ACN (10 ml), A la solución se añadió una solución de hidróxido de litio (253 mg, 11,01 mmol) en agua (10 ml). La reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 6 horas. La reacción se completó según se determinó mediante una CL / EM. El pH se ajustó a 5 con HCl 1 N en agua. El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida y se recuperó el terc-butil éster del ácido 4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-trans-metilciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico (1,35 g, 93 %) en forma de un sólido de color blanco.

Se disolvió el terc-butil éster del ácido 4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-trans-metilciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico (1,35 g, 2,53 mmol) en HCl 4 N en dioxano (6 ml, 24 mmol). La reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 0,5 horas y se comprobó que se había completado según se determinó mediante una CL / EM. La reacción se concentró a presión reducida.

Se suspendió la sal de HCl del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-trans-metilciclohexanocarbonil)-piperidin-4-il-amino]-tiofen-2-carboxílico (100 mg, 0,2 mmol) en ACN (1 ml) y una solución saturada acuosa de NaHCO_3 (1 ml). Después de 15 minutos, se añadió el cloroformiato del terc-butil éster del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (1,0 mmol) en forma de una solución en THF (1 ml). La reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se comprobó que la reacción se había completado mediante una CL / EM. El piperidin-4-il éster del ácido 4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico protegido con Boc se purificó mediante una HPLC para proporcionar un sólido de color blanco (76 mg, 53 %).

CL / EM (m/z): 658 [M + 1], 558 [M - 99]

Tiempo de retención: 2,64 min

CL: detector Thermo Finnigan PDA

EM: Thermo Scientific LCQ Fleet

Columna: Phenomenex Gemini-nx 3u C18 110A 30 x 3 mm

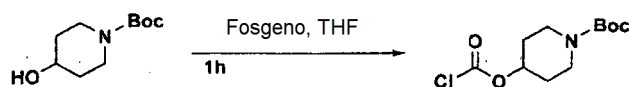
Disolventes: acetonitrilo con un 0,1 % de ácido trifluoroacético, agua con un 0,1 % de ácido trifluoroacético
Gradiente: 0 min - 3,1 min al 2 % - 100 % de ACN, 3,1 min - 3,75 min al 100 % de ACN

El piperidin-4-il éster del ácido 4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico protegido con Boc (35 mg, 0,05 mmol) se disolvió en HCl 4 N en dioxano (2 ml, 8,0 mmol). La reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se comprobó que la reacción se había completado mediante una CL / EM. La reacción se concentró a presión reducida. Se encontró la sal de HCl del piperidin-4-il éster del ácido 4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-trans-metilciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico (31 mg, 94 %) en forma de un sólido de color blanco.

CL / EM (m/z): 558 [M + 1]

Tiempo de retención: 2,14 min

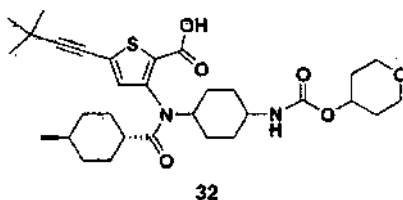
Gradiente: 0 min - 0,1 min al 5 % de ACN, 0,1 min - 1,95 min al 5 % - 100 % de ACN, 1,95 min - 3,5 min al 100 % de ACN, 3,5 min - 3,55 min al 100 % - 5 % de ACN, 3,55 min - 4 min al 5 % de ACN.

Síntesis del cloroformiato del terc-butil éster del ácido 4-Hidroxi-piperidin-1-carboxílico

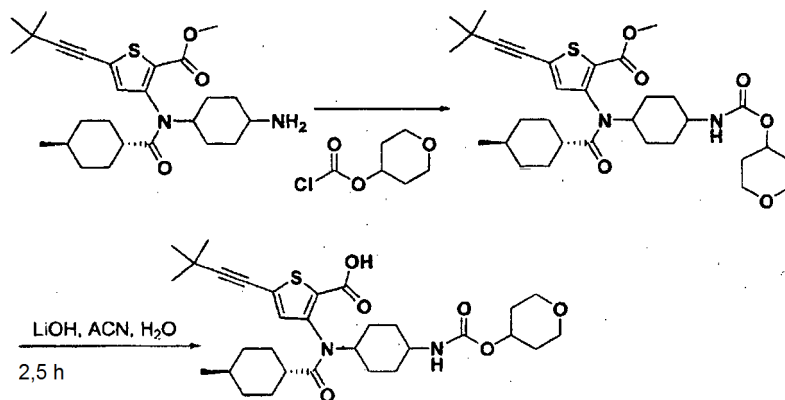
- 5 A una solución del terc-butil éster del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (201 mg, 1,0 mmol) en THF (2 ml) se añadió una solución al 20 % de fosgeno en tolueno (358 µl, 1,7 mmol). La reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró a presión reducida.

Método B

- 10 Ejemplo 32: compuesto 32 - Síntesis del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-[4-(tetrahidro-piran-4-iloxicarbonilamino)-ciclohexil]-amino]-tiofen-2-carboxílico



15

Esquema 7

- 20 Se disolvieron el metil éster del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-(4-oxo-ciclohexil)-amino]-tiofen-2-carboxílico (5,00 g, 10,93 mmol) y acetato amónico (8,42 g, 109,30 mmol) en MeOH (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno. A la reacción se añadieron tamices moleculares de 4A, en polvo (500 mg). Después de 30 min se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (3,46 g, 16,40 mmol) en 4 porciones. La reacción se agitó durante 18 h hasta que se comprobó que se había completado mediante una CL / EM. La reacción se filtró a través de una capa de celita seguido de un lavado con MeOH y se concentró. El metil éster del ácido 3-[(4-amino-ciclohexil)-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-2-carboxílico (3,35 g, 67 %) se purificó mediante una HPLC para proporcionar un sólido de color blanco.

- 30 Se suspendió el metil éster del ácido 3-[(4-amino-ciclohexil)-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-2-carboxílico (100 mg, 0,22 mmol) en ACN (1 ml) y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (1 ml). Después de 15 minutos, se añadió cloroformiato de tetrahidro-piran-4-ol (0,65 mmol) preparado de una forma similar a la del cloroformiato del terc-butil éster del ácido hidroxi-piperidin-1-carboxílico excepto porque se usó tetrahidro-piran-4-ol en lugar del terc-butil éster del ácido hidroxi-piperidin-1-carboxílico en forma de una solución en THF (1 ml). La reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 1,5 horas. La reacción se había completado mediante una CL / EM. El metil éster del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-[4-(tetrahidropiran-4-iloxicarbonilamino)-ciclohexil]-amino]-tiofen-2-carboxílico se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida.

Se disolvió el metil éster del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-[4-(tetrahidro-piran-4-iloxicarbonilamino)-ciclohexil]-amino]-tiofen-2-carboxílico en ACN (1 ml). A la reacción se añadió una solución de

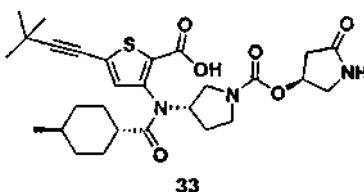
hidróxido de litio (25 mg, 1,1 mmol) en agua (1 ml). La reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 2,5 horas. La reacción se había completado mediante una CL / EM. El ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-[4-(tetrahidro-piran-4-iloxicarbonilamino)-ciclohexil]-amino]-tiofen-2-carboxílico (50 mg, 40 % en 2 etapas) se purificó mediante una HPLC para proporcionar un sólido de color blanco.

5 CL / EM (m/z): 448 [M - 124]

Tiempo de retención: 2,46 min

Gradiente: 0 min - 0,1 min al 5 % de ACN, 0,1 min - 1,95 min al 5 % - 100 % de ACN, 1,95 min - 3,5 min al 100 % de ACN, 3,5 min - 3,55 min al 100 % - 5 % de ACN, 3,55 min - 4 min al 5 % de ACN.

10 Ejemplo 33: compuesto 33 - Síntesis del 5-oxo-pirrolidin-3-(S)-il éster del ácido 3-(S)-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-[4-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-pirrolidin-1-carboxílico



15 El 5-oxo-pirrolidin-3-(S)-il éster del ácido 3-(S)-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-[4-(4-trans-metilciclohexanocarbonil)-amino]-pirrolidin-1-carboxílico se preparó de una forma similar a la del piperidin-4-il éster del ácido 4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-[4-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico mediante el uso del método A excepto porque se usó la sal de HCl del ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-[(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-pirrolidin-3-(S)-il-amino]-tiofen-2-carboxílico en lugar de la sal de HCl del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-il-amino]-tiofen-2-carboxílico y se usó 4-(S)-hidroxi-pirrolidin-2-ona en lugar del terc-butil éster del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico.

20 CL / EM (m/z): 544 [M + 1]

Tiempo de retención: 1,98 min

CL: detector Thermo Finnigan PDA

25 EM: Thermo Scientific LCQ Fleet

Columna: Phenomenex Gemini-nx 3u C18 110A 30 x 3 mm

Disolventes: acetonitrilo con un 0,1 % de ácido trifluoroacético, agua con un 0,1 % de ácido trifluoroacético

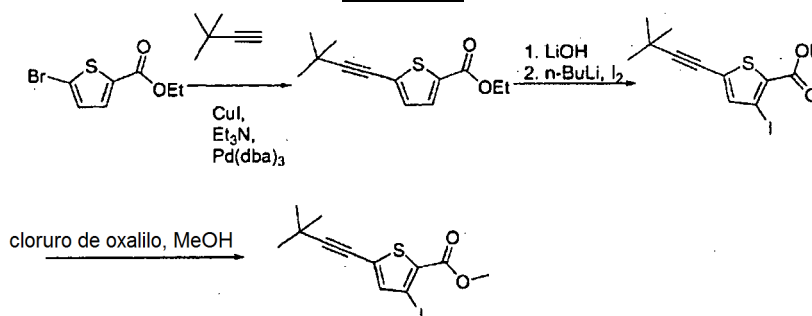
Gradiente: 0 min - 3,1 min al 2 % - 100 % de ACN, 3,1 min - 3,75 min al 100 % de ACN

30 El ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-pirrolidin-3-(S)-il-amino]-tiofen-2-carboxílico se sintetizó como sigue:

a) Síntesis del metil éster del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-yodo-tiofen-2-carboxílico

35

Esquema 8



Una mezcla del etil éster del ácido 5-bromo-tiofen-2-carboxílico (7 g, 30 mmol), yoduro de cobre (1,2 g, 6 mmol), trietilamina (20 ml) en DMF (100 ml) se desgasificó en un frasco a presión de 350 ml. Entonces se añadieron tris(dibencilidenoacetona) dipaladio (0) (2,1 g, 3 mmol) y 3,3-dimetil-but-1-ino (18,3 ml, 150 mmol) y se calentó a 80 grados durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y se lavó con acetato de etilo. La solución se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con agua. Después de secar y de concentrar, el residuo en bruto se purificó mediante una cromatografía ultrarrápida para producir 6,9 g (95 %) del etil éster del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-2-carboxílico en forma de un aceite de color amarillo.

45

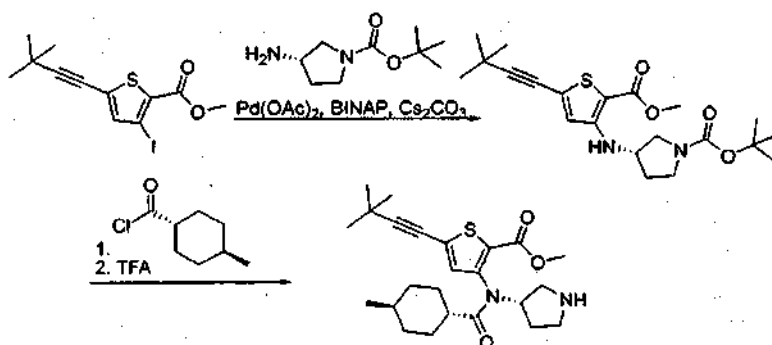
A una solución del etil éster del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-2-carboxílico (6,9 g) en THF (100 ml) se añadió LiOH (1,5 N, 100 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se acidificó con

HCl a pH = 2, después los volátiles se eliminaron a vacío. El sólido de color beis resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y después se secó durante una noche para dar 6,2 g del producto, que se usó sin purificación adicional.

- 5 A una solución del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-2-carboxílico (6,2 g, 30 mmol; véase la solicitud de patente US5861421) en THF (100 ml) se añadió una solución de nBuLi (2,0 M en pentano, 33 ml, 66 mmol) mediante un embudo de adición a -78 °C. Después de la adición, la reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. Se añadió lentamente una solución de I₂ (7,7 g, 30 mmol) en THF (100 ml) (aproximadamente 15 min) al matraz. Después de 10 min adicionales, la reacción se inactivó con HCl 1 N (50 ml) y se calentó hasta la temperatura ambiente. Los volátiles se eliminaron a vacío y el residuo se disolvió en éter (500 ml). La solución orgánica se lavó con Na₂S₂O₃ 1 M (100 ml x 2) y salmuera (100 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. Después de concentrar a vacío, el residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc / hexanos) para dar el ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-yodo-tiofen-2-carboxílico (5,9 g, 65 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 15 A una solución del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-yodo-tiofen-2-carboxílico (1,0 g, 3,0 mmol) y DMF (20 µl) en diclorometano seco (10 ml) se añadió cloruro de oxalilo (508 µl, 6,0 mmol) a la temperatura ambiente. Después de agitar a la temperatura ambiente durante 90 min, la reacción se concentró a vacío para eliminar los volátiles. El residuo se disolvió en piridina (5 ml) y en metanol (5 ml) y se agitó durante 2 h. Los volátiles se eliminaron a vacío y el residuo se particionó entre éter (150 ml) y una solución saturada de NH₄Cl (50 ml). La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NH₄Cl (50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. Después de una concentración a vacío, el residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc / hexanos) para dar el producto deseado (835 mg, 80 %).

b) Síntesis del metil éster del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-pirrolidin-3S-il-amino]-tiofen-2-carboxílico

Esquema 9

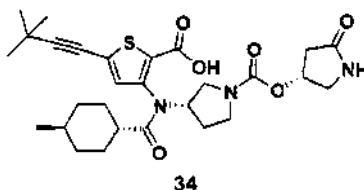


- 30 Una mezcla del metil éster del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-yodo-tiofen-2-carboxílico (0,5 g, 1,5 mmol), acetato de paladio (0,015 g, 0,32 mmol), BINAP (0,009 g, 0,15 mmol), carbonato de cesio (1,2 g, 4,5 mmol) y terc-butil éster del ácido (3S)-aminopirrolidin-1-carboxílico (0,252 g, 1,01 mmol) en tolueno (8 ml) se calentó a 110 °C durante 8 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de una capa de celita y se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice para dar el terc-butil éster del ácido 3-[5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-2-metoxycarbonil-tiofen-3S-il-amino]-pirrolidin-1-carboxílico con un 70 % de rendimiento.

- A una solución enfriada (0 °C) de THF (3 ml) del terc-butil éster del ácido 3-[5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-2-metoxycarbonil-tiofen-3S-il-amino]-pirrolidin-1-carboxílico (1,0 mmol) se añadió en primer lugar KHMDS (1,0 mmol, 0,5 M en tolueno), seguido de cloruro de trans-4-metil-ciclohexanocarbonilo puro (0,2 ml, 1,24 mmol). La reacción se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente y se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Después el bruto se diluyó con EtOAc (10 ml), se trató con HCl 4 M en dioxano (0,5 ml) y se calentó a 50 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se concentró y se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice para dar el compuesto del título con un 70 % de rendimiento.

- Se trató el metil éster del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-pirrolidin-3S-il-amino]-tiofen-2-carboxílico (0,3 g, 0,7 mmol) en una mezcla 3:2:1 de THF:MeOH:agua (5 ml) con hidróxido de litio monohidratado (0,69 g, 1,65 mmol) y se calentó a 60 °C durante 1 hora. Los volátiles orgánicos se evaporaron a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante una HPLC en fase inversa para proporcionar el ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-pirrolidin-3-(S)-il-amino]-tiofen-2-carboxílico con un 60 % de rendimiento.

Ejemplo 34: compuesto 34 - Síntesis de 5-oxo-pirrolidin-3-(R)-il éster del ácido 3-(S)-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-vny)-tiofen-3-il]-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-pirrolidin-1-carboxílico



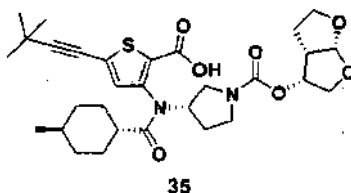
Se preparó el 5-oxo-pirrolidin-3-(R)-il éster del ácido 3-(S)-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-pirrolidin-1-carboxílico de una forma similar a la del piperidin-4-il éster del ácido 4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico mediante el uso del método A excepto porque se usó la sal de HCl del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-pirrolidin-3-(S)-il-amino]-tiofen-2-carboxílico en lugar de la sal de HCl del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-il-amino]-tiofen-2-carboxílico, y se usó 4-(R)-hidroxipirrolidin-2-ona en lugar del terc-butil éster del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico.

CL / EM (m/z): 544 [M + 1]

Tiempo de retención: 2,18 min

Gradiente: 0 min - 0,1 min al 5 % de ACN, 0,1 min - 1,95 min al 5 % - 100 % de ACN, 1,95 min - 3,5 min al 100 % de ACN, 3,5 min - 3,55 min al 100 % - 5 % de ACN, 3,55 min - 4 min al 5 % de ACN.

Ejemplo 35: compuesto 35 - Síntesis del hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-(R)-il éster del ácido 3-(S)-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-pirrolidin-1-carboxílico



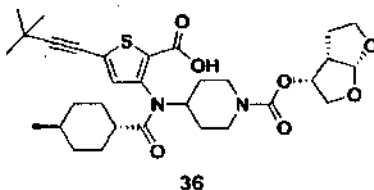
Se preparó el hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-(R)-il éster del ácido 3-(S)-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-pirrolidin-1-carboxílico de una forma similar a la del piperidin-4-il éster del ácido 4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico mediante el uso del método A excepto porque se usó la sal de HCl del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-pirrolidin-3-(S)-il-amino]-tiofen-2-carboxílico en lugar de la sal de HCl del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-il-amino]-tiofen-2-carboxílico, y se usó el hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-(R)-il éster del ácido 4-nitro-benzoico en lugar del cloroformiato del terc-butil éster del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico.

CL / EM (m/z): 572,92 [M + 1], 595,15 [M + Na⁺]

Tiempo de retención: 2,48 min

Gradiente: 0 min - 0,1 min al 5 % de ACN, 0,1 min - 1,95 min al 5 % - 100 % de ACN, 1,95 min - 3,5 min al 100 % de ACN, 3,5 min - 3,55 min al 100 % - 5 % de ACN, 3,55 min - 4 min al 5 % de ACN.

Ejemplo 36: compuesto 36 - Síntesis del hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-(R)-il éster del ácido 4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico



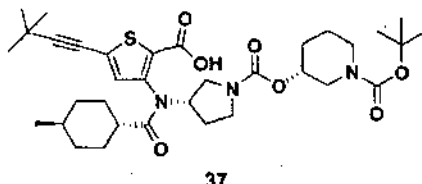
Se preparó el hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-(R)-il éster del ácido 4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico de una forma similar a la del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-[4-(tetrahydro-piran-4-il-oxocarbonilamino)-ciclohexil]-amino]-tiofen-2-carboxílico mediante el uso del método B, excepto porque se usó la sal de HCl del metil éster del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-il-amino]-tiofen-2-carboxílico en lugar del metil éster del ácido 3-[(4-amino-ciclohexil)-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-2-carboxílico, y se usó el

hexahidro-furo[2,3-b1furan-3-(R)-il éster del ácido 4-nitrobenzoico en lugar del cloroformiato del tetrahydro-piran-4-ol.
CL / EM (m/z): 587,01 [M + 1], 609,20 [M + Na⁺]

Tiempo de retención: 2,40 min

Gradiente: 0 min - 0,1 min al 5 % de ACN. 0,1 min - 1,95 min al 5 % - 100 % de ACN. 1,95 min - 3,5 min al 100 % de ACN. 3,5 min - 3,55 min al 100 % - 5 % de ACN. 3,55 min - 4 min al 5 % de ACN.

Ejemplo 37: compuesto 37 - Síntesis del terc-butil éster del ácido 3-(R)-{3-(S)-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-pirrolidin-1-carboniloxi}-piperidin-1-carboxílico



37

Se preparó el terc-butil éster del ácido 3-(R)-{3-(S)-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-pirrolidin-1-carboniloxi}-piperidin-1-carboxílico de una forma similar a la del piperidin-4-il éster del ácido 4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico mediante el uso del método A excepto porque se usó la sal de HCl del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-pirrolidin-3-(S)-il-amino]-tiofen-2-carboxílico en lugar de la sal de HCl del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-il-amino]-tiofen-2-carboxílico y se usó el terc-butil éster del ácido 3-(R)-hidroxi-piperidin-1-carboxílico en lugar del terc-butil éster del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico.

CL / EM (m/z): 545 [M - 98]

Tiempo de retención: 2,26 min

CL: detector Thermo Finnigan PDA

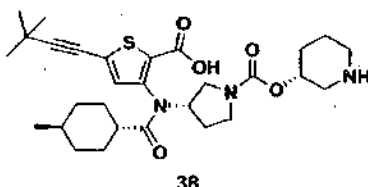
EM: Thermo Scientific LCQ Fleet

Columna: Phenomenex Gemini-nx 3u C18 110A 30 x 3 mm

Disolventes: acetonitrilo con un 0,1 % de ácido trifluoroacético, agua con un 0,1 % de ácido trifluoroacético

Gradiente: 0 min - 3,1 min al 2 % - 100 % de ACN, 3,1 min - 3,75 min al 100 % de ACN

Ejemplo 38: compuesto 38 - Síntesis del piperidin-3-(R)-il éster del ácido 3-(S)-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-pirrolidin-1-carboxílico



38

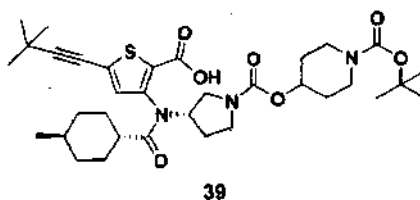
Se preparó el piperidin-3-(R)-il éster del ácido 3-(S)-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-pirrolidin-1-carboxílico de una forma similar a la del piperidin-4-il éster del ácido 4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico mediante el uso del método A excepto porque se usó la sal de HCl del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-pirrolidin-3-(S)-il-amino]-tiofen-2-carboxílico en lugar de la sal de HCl del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-il-amino]-tiofen-2-carboxílico y se usó el terc-butil éster del ácido 3-(R)-hidroxi-piperidin-1-carboxílico en lugar del terc-butil éster del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico.

CL / EM (m/z): 544 [M + 1]

Tiempo de retención: 2,18 min

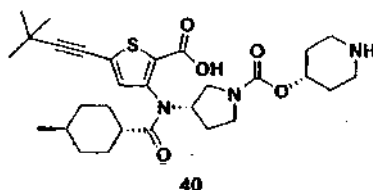
Gradiente: 0 min - 0,1 min al 5 % de ACN, 0,1 min - 1,95 min al 5 % - 100 % de ACN, 1,95 min - 3,5 min al 100 % de ACN, 3,5 min - 3,55 min al 100 % - 5 % de ACN, 3,55 min - 4 min al 5 % de ACN.

Ejemplo 39: compuesto 39 - Síntesis del terc-butil éster del ácido 4-{3-(S)-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-pirrolidin-1-carboniloxi}-piperidin-1-carboxílico



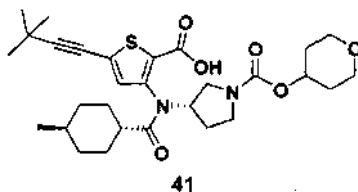
- 5 Se preparó el terc-butil éster del ácido 4-{3-(S)-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-pirrolidin-1-carboniloxi}-piperidin-1-carboxílico de una forma similar a la del piperidin-4-il éster del ácido 4-{[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico mediante el uso del método A excepto porque se usó la sal de HCl del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-pirrolidin-3-(S)-il-amino]-tiofen-2-carboxílico en lugar de la sal de HCl del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-il-amino]-tiofen-2-carboxílico.
- 10 CL / EM (m/z): 644 [M + 1], 544 [M - 99]
 Tiempo de retención: 2,56 min
 CL: detector Thermo Finnigan PDA
 EM: Thermo Scientific LCQ Fleet
- 15 Columna: Phenomenex Gemini-nx 3u C18 110A 30 x 3 mm
 Disolventes: acetonitrilo con un 0,1 % de ácido trifluoroacético, agua con un 0,1 % de ácido trifluoroacético
 Gradiente: 0 min - 3,1 min al 2 % - 100 % de ACN, 3,1 min - 3,75 min al 100 % de ACN

Ejemplo 40: compuesto 40 - Síntesis del piperidin-4-il éster del ácido 3-(S)-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-pirrolidin-1-carboxílico



- 25 Se preparó el piperidin-4-il éster del ácido 3-(S)-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-pirrolidin-1-carboxílico de una forma similar a la del piperidin-4-il éster del ácido 4-{[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico mediante el uso del método A excepto porque se usó la sal de HCl del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-pirrolidin-3-(S)-il-amino]-tiofen-2-carboxílico en lugar de la sal de HCl del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-il-amino]-tiofen-2-carboxílico.
- 30 CL / EM (m/z): 544 [M + 1]
 Tiempo de retención: 2,09 min
 Gradiente: 0 min - 0,1 min al 5 % de ACN, 0,1 min - 1,95 min al 5 % - 100 % de ACN, 1,95 min - 3,5 min al 100 % de ACN, 3,5 min - 3,55 min al 100 % - 5 % de ACN, 3,55 min - 4 min al 5 % de ACN.

Ejemplo 41: compuesto 41 - Síntesis del tetrahidro-piran-4-il éster del ácido 3-(S)-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-pirrolidin-1-carboxílico



- 40 Se preparó el tetrahidro-piran-4-il éster del ácido 3-(S)-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-pirrolidin-1-carboxílico de una forma similar a la del piperidin-4-il éster del ácido 4-{[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico mediante el uso del método A excepto porque se usó la sal de HCl del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-trans-

metil-ciclohexanocarbonil)-pirrolidin-3-(S)-il-amino]-tiofen-2-carboxílico en lugar de la sal de HCl del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-il-amino]-tiofen-2-carboxílico, y se usó tetrahidropiran-4-ol en lugar del terc-butil éster del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico.

CL / EM (m/z): 544 [M]

5 Tiempo de retención: 2,57 min

CL: detector Thermo Finnigan PDA

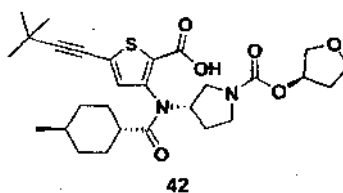
EM: Thermo Scientific LCQ Fleet

Columna: Phenomenex Gemini-nx 3u C18 110A 30 x 3 mm

Disolventes: acetonitrilo con un 0,1 % de ácido trifluoroacético, agua con un 0,1 % de ácido trifluoroacético

10 Gradiente: 0 min - 3,1 min al 2 % - 100 % de ACN, 3,1 min - 3,75 min al 100 % CAN

Ejemplo 42: compuesto 42 - Síntesis del tetrahidro-furan-3-(R)-il éster del ácido 3-(S)-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-pirrolidin-1-carboxílico



15

Se preparó el tetrahidro-furan-3-(R)-il éster del ácido 3-(S)-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-pirrolidin-1-carboxílico de una forma similar a la del piperidin-4-il éster del ácido 4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico

20 mediante el uso del método A excepto porque se usó la sal de HCl del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-pirrolidin-3-(S)-il-amino]-tiofen-2-carboxílico en lugar de la sal de HCl del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-il-amino]-tiofen-2-carboxílico, y se usó tetrahidro-furan-3-(R)-o1 en lugar del terc-butil éster del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico.

CL / EM (m/z): 531 [M + 1]

25 Tiempo de retención: 2,21 min

CL: detector Thermo Finnigan PDA

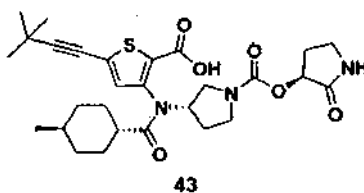
EM: Thermo Scientific LCQ Fleet

Columna: Phenomenex Gemini-nx 3u C18 110A 30 x 3 mm

Disolventes: acetonitrilo con un 0,1 % de ácido trifluoroacético, agua con un 0,1 % de ácido trifluoroacético

30 Gradiente: 0 min - 3,1 min al 2 % - 100 % de ACN, 3,1 min - 3,75 min al 100 % de ACN

Ejemplo 43: compuesto 43 - Síntesis del 2-oxo-pirrolidin-3-(R)-il éster del ácido 3-(S)-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-pirrolidin-1-carboxílico



35

Se preparó el 2-oxo-pirrolidin-3-(R)-il éster del ácido 3-(S)-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-pirrolidin-1-carboxílico de una forma similar a la del piperidin-4-il éster del ácido 4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico

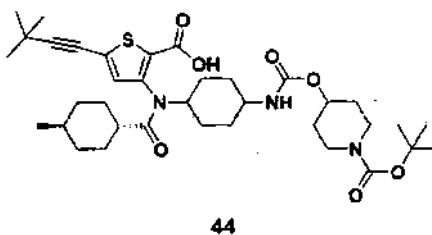
40 mediante el uso del método A excepto porque se usó la sal de HCl del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-pirrolidin-3-(S)-il-amino]-tiofen-2-carboxílico en lugar de la sal de HCl del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-il-amino]-tiofen-2-carboxílico, y se usó 3-(R)-hidroxi-pirrolidin-2-ona en lugar del terc-butil éster del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico.

CL / EM (m/z): 562 [M + 19]

45 Tiempo de retención: 2,18 min

Gradiente: 0 min - 0,1 min al 5 % de ACN, 0,1 min - 1,95 min al 5 % - 100 % de ACN, 1,95 min - 3,5 min al 100 % de ACN, 3,5 min - 3,55 min al 100 % - 5 % de ACN, 3,55 min - 4 min al 5 % de ACN.

Ejemplo 44: compuesto 44 - Síntesis del terc-butil éster del ácido 4-{4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-ciclohexilcarbamoiloil}-piperidin-1-carboxílico



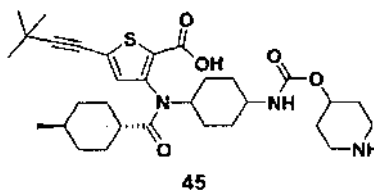
Se preparó el terc-butil éster del ácido 4-{4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-ciclohexilcarbamoiloil}-piperidin-1-carboxílico de una forma similar a la del piperidin-4-il éster del ácido 4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico mediante el uso del método A excepto porque se usó la sal de HCl del ácido 3-[(4-amino-ciclohexil)-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-2-carboxílico en lugar de la sal de HCl del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-il-amino]-tiofen-2-carboxílico.

CL / EM (m/z): 670 [M - 1]

Tiempo de retención: 2,54 min

Gradiente 0 min - 0,1 min al 5 % de ACN, 0,1 min - 1,95 min al 5 % - 100 % de ACN, 1,95 min - 3,5 min al 100 % de ACN, 3,5 min - 3,55 min al 100 % - 5 % de ACN, 3,55 min - 4 min al 5 % de ACN.

Ejemplo 45: compuesto 45 - Síntesis del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-[4-(piperidin-4-iloxycarbonilamino)-ciclohexil]-amino]-tiofen-2-carboxílico



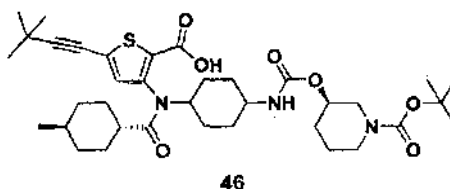
Se preparó el ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-[4-(piperidin-4-iloxycarbonilamino)-ciclohexil]-amino]-tiofen-2-carboxílico de una forma similar a la del piperidin-4-il éster del ácido 4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico mediante el uso del método A excepto porque se usó la sal de HCl del ácido 3-[(4-amino-ciclohexil)-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-2-carboxílico en lugar de la sal de HCl del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-il-amino]-tiofen-2-carboxílico.

CL / EM (m/z): 572 [M + 1]

Tiempo de retención: 2,07 min

Gradiente: 0 min - 0,1 min al 5 % de ACN, 0,1 min - 1,95 min al 5 % - 100 % de ACN, 1,95 min - 3,5 min al 100 % de ACN, 3,5 min - 3,55 min al 100 % - 5 % de ACN, 3,55 min - 4 min al 5 % de ACN.

Ejemplo 46: compuesto 46 - Síntesis del terc-butil éster del ácido 3-(R)-{4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-ciclohexilcarbamoiloil}-piperidin-1-carboxílico



Se preparó el terc-butil éster del ácido 3-(R)-{4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-ciclohexilcarbamoiloil}-piperidin-1-carboxílico de una forma similar a la del piperidin-4-il éster del ácido 4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico mediante el uso del método A excepto porque se usó la sal de HCl del ácido 3-[(4-amino-ciclohexil)-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-2-carboxílico en lugar de la sal de HCl del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-il-amino]-tiofen-2-carboxílico y se usó el terc-butil éster del ácido 3-(R)-hidroxi-piperidin-1-carboxílico en lugar del terc-butil éster del ácido 4-hidroxi-

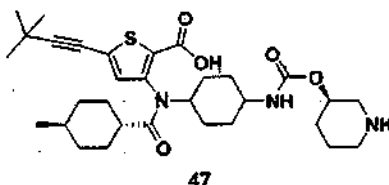
piperidin-1-carboxílico.

CL / EM (m/z): 670 [M - 1]

Tiempo de retención: 2,58 min

Gradiente: 0 min - 0,1 min al 5 % de ACN, 0,1 min - 1,95 min al 5 % - 100 % de ACN, 1,95 min - 3,5 min al 100 % de ACN, 3,5 min - 3,55 min al 100 % - 5 % de ACN, 3,55 min - 4 min al 5 % de ACN.

Ejemplo 47: compuesto 47 - Síntesis del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-((4-trans-metil-ciclohexanocarboxil)-[4-(piperidin-3-(R)-iloxicarbonilamino)-ciclohexil]-amino)-tiofen-2-carboxílico



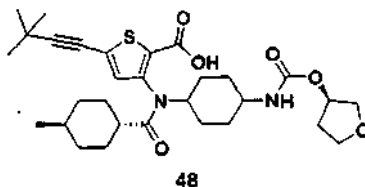
Se preparó el ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-((4-trans-metil-ciclohexanocarboxil)-[4-(piperidin-3-(R)-iloxicarbonilamino)-ciclohexil]-amino)-tiofen-2-carboxílico de una forma similar a la del piperidin-4-il éster del ácido 4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-[4-trans-metil-ciclohexanocarboxil)-amino]-piperidin-1-carboxílico mediante el uso del método A excepto porque se usó la sal de HCl del ácido 3-[(4-amino-ciclohexil)-(4-trans-metil-ciclohexanocarboxil)-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-2-carboxílico en lugar de la sal de HCl del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-trans-metil-ciclohexanocarboxil)-piperidin-4-il-amino]-tiofen-2-carboxílico y se usó el terc-butil éster del ácido 3-(R)-hidroxi-piperidin-1-carboxílico en lugar del terc-butil éster del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico.

CL / EM (m/z): 572 [M + 1]

Tiempo de retención: 2,11 min

Gradiente: 0 min - 0,1 min al 5 % de ACN, 0,1 min - 1,95 min al 5 % - 100 % de ACN, 1,95 min - 3,5 min al 100 % de ACN, 3,5 min - 3,55 min al 100 % - 5 % de ACN, 3,55 min - 4 min al 5 % de ACN.

Ejemplo 48: compuesto 48 - Síntesis del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-((4-trans-metil-ciclohexanocarboxil)-[4-(tetrahydro-furan-3-(R)-iloxicarbonilamino)-ciclohexil]-amino)-tiofen-2-carboxílico



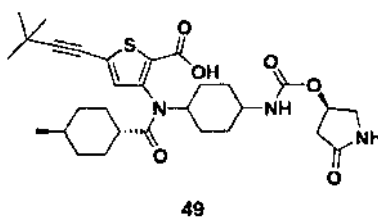
Se preparó el ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-((4-trans-metil-ciclohexanocarboxil)-[4-(tetrahydro-furan-3(R)-iloxicarbonilamino)-ciclohexil]-amino)-tiofen-2-carboxílico de una forma similar a la del piperidin-4-il éster del ácido 4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-[4-trans-metil-ciclohexanocarboxil)-amino]-piperidin-1-carboxílico mediante el uso del método A excepto porque se usó la sal de HCl del ácido 3-[(4-amino-ciclohexil)-[4-trans-metil-ciclohexanocarboxil)-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-2-carboxílico en lugar de la sal de HCl del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-trans-metil-ciclohexanocarboxil)-piperidin-4-il-amino]-tiofen-2-carboxílico y se usó tetrahydro-furan-3-(R)-ol en lugar del terc-butil éster del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico.

CL / EM (m/z): 434 [M - 124]

Tiempo de retención: 2,42 min

Gradiente: 0 min - 0,1 min al 5 % de ACN, 0,1 min - 1,95 min al 5 % - 100 % de ACN, 1,95 min - 3,5 min al 100 % de ACN, 3,5 min - 3,55 min al 100 % - 5 % de ACN, 3,55 min - 4 min al 5 % de ACN.

Ejemplo 49: compuesto 49 - Síntesis del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-((4-trans-metil-ciclohexanocarboxil)-[4-(5-oxo-pirrolidin-3-(S)-iloxicarbonilamino)-ciclohexil]-amino)-tiofen-2-carboxílico



Se preparó el ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-[4-(5-oxo-pirrolidin-3-(S)-iloxicarbonilamino)-ciclohexil]-amino]-tiofen-2-carboxílico de una forma similar a la del piperidin-4-il éster del ácido 4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico mediante el uso del método A excepto porque se usó la sal de HCl del ácido 3-[(4-amino-ciclohexil)-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-2-carboxílico en lugar de la sal de HCl del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-il-amino]-tiofen-2-carboxílico, y se usó 4-(S)-hidroxi-pirrolidin-2-ona en lugar del terc-butil éster del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico.

CL / EM (m/z): 572 [M + 1]

Tiempo de retención: 2,08 min

CL: detector Thermo Finnigan PDA

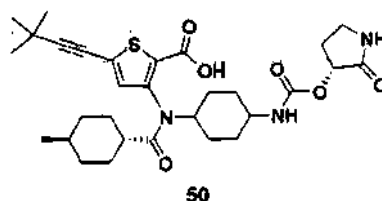
EM: Thermo Scientific LCQ Fleet

Columna: Phenomenex Gemini-nx 3u C18 110A 30 x 3 mm

Disolventes: acetonitrilo con un 0,1 % de ácido trifluoroacético, agua con un 0,1 % de ácido trifluoroacético

Gradiente: 0 min - 3,1 min al 2 % - 100 % de ACN, 3,1 min - 3,75 min al 100 % de ACN

Ejemplo 50: compuesto 50 - Síntesis del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-[4-(2-oxo-pirrolidin-3-(R)-iloxicarbonilamino)-ciclohexil]-amino]-tiofen-2-carboxílico



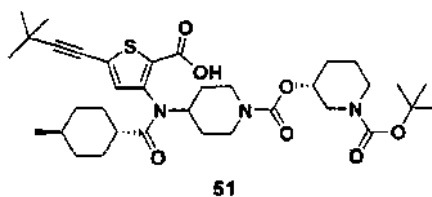
Se preparó el ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-[4-(2-oxo-pirrolidin-3-(R)-iloxicarbonilamino)-ciclohexil]-amino]-tiofen-2-carboxílico de una forma similar a la del piperidin-4-il éster del ácido 4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico mediante el uso del método A excepto porque se usó la sal de HCl del ácido 3-[(4-amino-ciclohexil)-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-2-carboxílico en lugar de la sal de HCl del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-il-amino]-tiofen-2-carboxílico, y se usó 3-(R)-hidroxi-pirrolidin-2-ona en lugar del terc-butil éster del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico.

CL / EM (m/z): 447 [M - 124]

Tiempo de retención: 2,52 min

Gradiente: 0 min - 0,1 min al 5 % de ACN, 0,1 min - 1,95 min al 5 % - 100 % de ACN, 1,95 min - 3,5 min al 100 % de ACN, 3,5 min - 3,55 min al 100 % - 5 % de ACN, 3,55 min - 4 min al 5 % de ACN.

Ejemplo 51: compuesto 51 - Síntesis del piperidin-3-(R)-il éster del ácido 4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico protegido con Boc



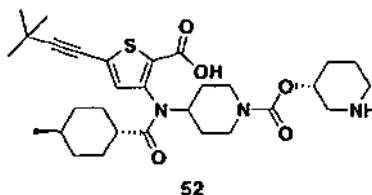
Se preparó el piperidin-3-(R)-il éster del ácido 4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico protegido con Boc de una forma similar a la del piperidin-4-il éster del ácido 4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico mediante el uso del método A excepto porque se usó el terc-butil éster del ácido 3-(R)-hidroxi-piperidin-1-carboxílico en lugar del terc-butil éster del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico.

CL / EM (m/z): 558 [M - 99]

Tiempo de retención: 2,64 min

Gradiente: 0 min - 0,1 min al 5 % de ACN, 0,1 min - 1,95 min al 5 % - 100 % de ACN, 1,95 min - 3,5 min al 100 % de ACN, 3,5 min - 3,55 min al 100 % - 5 % de ACN, 3,55 min - 4 min al 5 % de ACN.

Ejemplo 52: compuesto 52 - Síntesis del piperidin-3-(R)-il éster del ácido 4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico



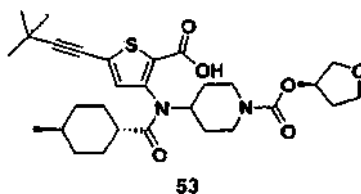
- 5 Se preparó el piperidin-3-(R)-il éster del ácido 4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico de una forma similar a la del piperidin-4-il éster del ácido 4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico mediante el uso del método A excepto porque se usó el terc-butil éster del ácido 3-(R)-hidroxi-piperidin-1-carboxílico en lugar del terc-butil éster del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico.

10 CL / EM (m/z): 558 [M + 1]

Tiempo de retención: 2,15 min

Gradiente: 0 min - 0,1 min al 5 % de ACN, 0,1 min - 1,95 min al 5 % - 100 % de ACN, 1,95 min - 3,5 min al 100 % de ACN, 3,5 min - 3,55 min al 100 % - 5 % de ACN, 3,55 min - 4 min al 5 % de ACN.

- 15 Ejemplo 53: compuesto 53 - Síntesis del tetrahidro-furan-3-(R)-il éster del ácido 4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico



- 20 Se preparó el tetrahidro-furan-3-(R)-il éster del ácido 4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico de una forma similar a la del piperidin-4-il ácido 4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico excepto porque se usó tetrahidro-furan-3-(R)-ol en lugar del terc-butil éster del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico.

CL / EM (m/z): 545 [M + 1]

25 Tiempo de retención: 2,28 min

CL: detector Thermo Finnigan PDA

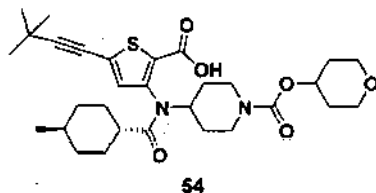
EM: Thermo Scientific LCQ Fleet

Columna: Phenomenex Gemini-nx 3u C18 110A 30 x 3 mm

Disolventes: acetonitrilo con un 0,1 % de ácido trifluoroacético, agua con un 0,1 % de ácido trifluoroacético

30 Gradiente: 0 min - 3,1 min al 2 % - 100 % de ACN, 3,1 min - 3,75 min al 100 % de ACN

Ejemplo 54: compuesto 54 - Síntesis del tetrahidro-piran-4-il éster del ácido 4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico



35

Se preparó el tetrahidro-piran-4-il éster del ácido 4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico de una forma similar a la del piperidin-4-il ácido 4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico excepto porque se usó tetrahidro-piran-4-ol en lugar del terc-butil éster del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico.

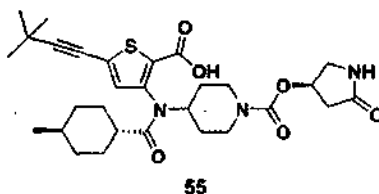
40 CL / EM (m/z): 559 [M + 1]

Tiempo de retención: 2,35 min

Gradiente: 0 min - 3,1 min al 2 % - 100 % de ACN, 3,1 min - 3,75 min al 100 % de ACN

45

Ejemplo 55: compuesto 55 - Síntesis del 5-oxo-pirrolidin-3-(R)-il éster del ácido 4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico



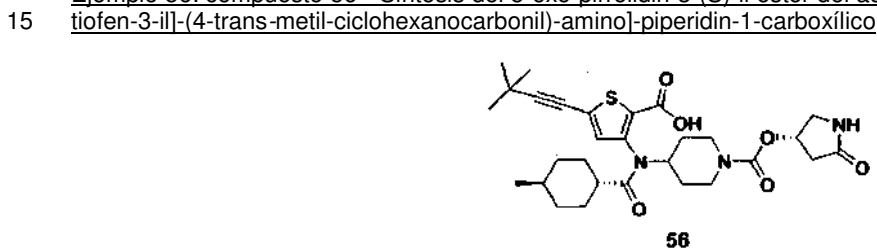
- 5 Se preparó el 5-oxo-pirrolidin-3-(R)-il éster del ácido 4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico de una forma similar a la del piperidin-4-il ácido 4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico excepto porque se usó 4-(R)-hidroxi-pirrolidin-2-ona en lugar del terc-butil éster del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico.

CL / EM (m/z): 433 [M - 124]

- 10 Tiempo de retención: 2,54 min

Gradiente: 0 min - 0,1 min al 5 % de ACN, 0,1 min - 1,95 min al 5 % - 100 % de ACN, 1,95 min - 3,5 min al 100 % de ACN, 3,5 min - 3,55 min al 100 % - 5 % de ACN, 3,55 min - 4 min al 5 % de ACN.

Ejemplo 56: compuesto 56 - Síntesis del 5-oxo-pirrolidin-3-(S)-il éster del ácido 4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico



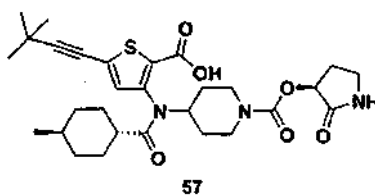
- 20 Se preparó el 5-oxo-pirrolidin-3-(R)-il éster del ácido 4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico de una forma similar a la del piperidin-4-il ácido 4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico excepto porque se usó 4-(S)-hidroxi-pirrolidin-2-ona en lugar del terc-butil éster del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico.

CL / EM (m/z): 433 [M - 124]

Tiempo de retención: 2,54 min

- 25 Gradiente: 0 min - 0,1 min al 5 % de ACN, 0,1 min - 1,95 min al 5 % - 100 % de ACN, 1,95 min - 3,5 min al 100 % de ACN, 3,5 min - 3,55 min al 100 % - 5 % de ACN, 3,55 min - 4 min al 5 % de ACN

Ejemplo 57: compuesto 57 - Síntesis del 2-oxo-pirrolidin-3-(S)-il éster del ácido 4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico



- 30 Se preparó el 2-oxo-pirrolidin-3-(S)-il éster del ácido 4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico de una forma similar a la del piperidin-4-il ácido 4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico excepto porque se usó 3-(S)-hidroxi-pirrolidin-2-ona en lugar del terc-butil éster del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico.

CL / EM (m/z): 576 [M + 19]

Tiempo de retención: 2,16 min

CL: HPLC Thermo Electron Surveyor

EM: espectrómetro de masas Finnigan LCQ Advantage MAX

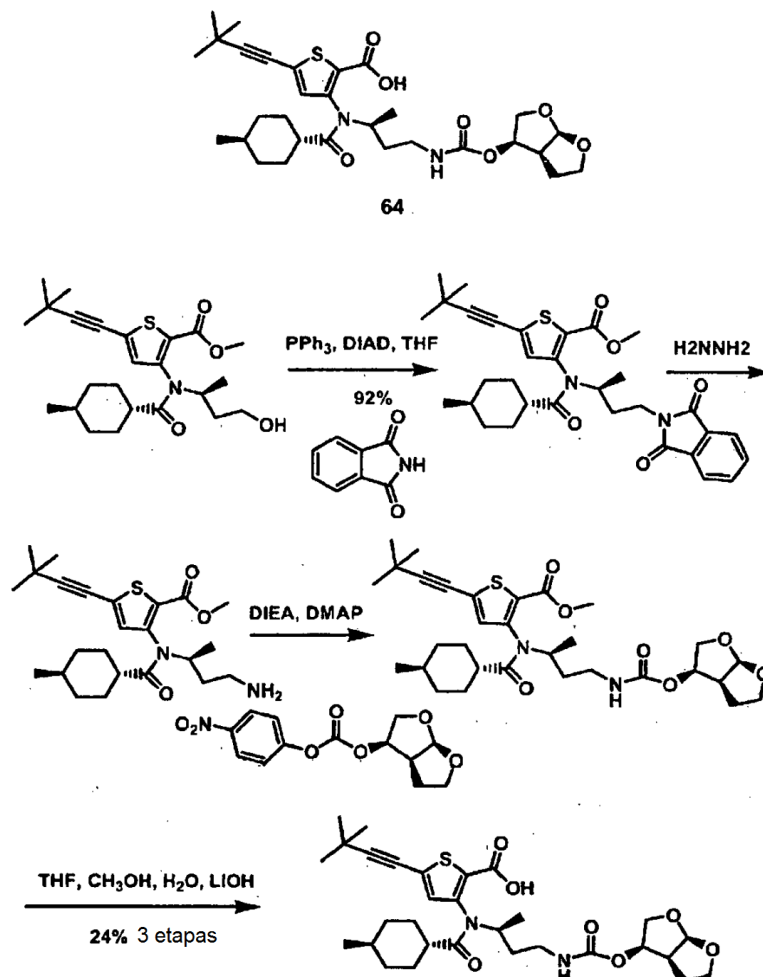
- 40 Columna: Phenomenex Polar RP de 30 mm X 4,6 mm

Disolventes: acetonitrilo con un 0,1 % de ácido fórmico, agua con un 0,1 % de ácido fórmico

Gradiente: 0 min - 0,1 min al 5 % de ACN, 0,1 min - 1,95 min al 5 % - 100 % de ACN, 1,95 min - 3,5 min al 100 % de ACN, 3,5 min - 3,55 min al 100 % - 5 % de ACN, 3,55 min - 4 min al 5 % de ACN

Método D

Ejemplo 64: compuesto 64 - Síntesis del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[[3-(hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-iloxicarbonilamino)-1-(S)-metil-propil]-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofen-2-carboxílico



5

Se enfrió una mezcla de la sal del TFA del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindolo-2-il)-1-(S)-metilpropil]-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofen-2-carboxílico (1,40 g, 3,23 mmol) en THF (30 ml) hasta 0 °C y se añadió trifenilfosfina (2,53 g, 9,69 mmol) seguido de ftalimida (0,713 g, 4,84 mmol). La reacción se agitó hasta homogeneidad y después se añadió DIAD (1,06 ml, 5,49 mmol). Después de calentar hasta la TA, se determinó que se había completado la reacción mediante una CL / EM en 1 h. La reacción se inactivó con CH₃OH (1,0 ml) y el disolvente se eliminó a presión reducida. El metil éster del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindolo-2-il)-1-(S)-metilpropil]-(trans-4-metil-ciclohexilcarbonil)-amino]-tiofen-2-carboxílico (1,67 g, 92 %) se aisló mediante una cromatografía en gel de sílice en forma de un sólido de color blanquecino.

10

15

Una mezcla del metil éster del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindolo-2-il)-1-(S)-metilpropil]-(trans-4-metil-ciclohexilcarbonil)-amino]-tiofen-2-carboxílico (168 mg, 0,30 mmol) en CH₃OH (2 ml) e hidrazina (15 µl, 0,45 mmol) se puso en un baño de aceite precalentado a 80 °C y se agitó durante 2 h. Se determinó que la reacción se había completado mediante una CL / EM. El disolvente se eliminó a presión reducida y el material en bruto se evaporó junto con tolueno. El metil éster del ácido 3-[[3-amino-1-(S)-metil-propil]-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-2-carboxílico se usó como tal en la siguiente etapa sin purificación.

20

Una mezcla de metil éster del ácido 3-[[3-amino-1-(S)-metil-propil]-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-2-carboxílico en bruto en ACN (3,0 ml) se trató con hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il éster 4-nitro-fenil éster del ácido carbónico (0,11 g, 0,375 mmol) seguido de diisopropil etil amina (0,1 ml, 0,625 mmol) y DMAP (cat). La reacción se agitó durante 1 h y se inactivó con CH₃OH (1 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida y el material en bruto se partió entre EtOAc y ½ NaHCO₃ sat (eq). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, los sólidos se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El metil éster del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[[3-(hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-iloxicarbonilamino)-1-(S)-metil-propil]-(trans-4-metil-

25

30

ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofen-2-carboxílico se aisló mediante una HPLC en fase inversa y se trasladó en húmedo a la siguiente reacción.

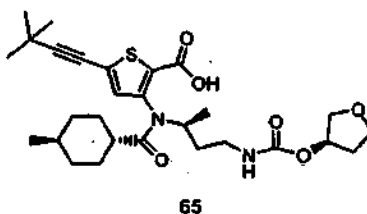
Una mezcla del metil éster del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[[3-(hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-iloxicarbonilamino)-1-(S)-metil-propil]-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofen-2-carboxílico en THF (2 ml) y CH₃OH (1 ml) se trató con LiOH · H₂O (0,1 g, 2,38 mmol) disuelto en H₂O (2 ml). Se determinó que la reacción se había completado después de 5 h. El pH se ajustó a 2 con HCl 2 N (eq). Después de diluir con CH₃OH (3 ml), se aisló la sal del TFA del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[[3-(hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-iloxicarbonilamino)-(S)-metil-propil]-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofen-2-carboxílico (0,41 g, 24 % 3-steps) mediante una HPLC en fase inversa en forma de un sólido de color blanco.

CL / EM = 597,20 (M⁺ + Na)

Tiempo de retención: 3,76 min

Gradiente: 0 min - 0,2 min al 5 % de ACN, 0,2 min - 3,95 min al 5 % - 100 % de ACN, 3,95 min - 5,20 min al 100 % de ACN, 5,20 min - 5,5 min al 100 % - 5 % de ACN, 5,5 min - 6 min al 5 % de ACN.

Ejemplo 65: compuesto 65 - Síntesis del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[[trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-[1-(S)-metil-3-tetrahidrofuran-3-iloxicarbonilamino)-propil]-amino]-tiofen-2-carboxílico



Se preparó una solución del metil éster del ácido 3-[[3-amino-1-(S)-metil-propil]-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-2-carboxílico (0,08 g, 0,146 mmol) en CH₃CN (1,5 ml). Se añadió cloroformiato de 3-(R)-hidroxi-tetrahidrofuranilo (0,132 g, 0,88 mmol), que se preparó de una forma similar a la del método G, seguido de diisopropiletil amina (0,25 ml, 1,50 mmol) y DMAP (cat). Después de agitar a la t.a. durante 30 min, se determinó que se había completado la reacción mediante una CL / EM. La reacción se inactivó con H₂O (1 ml) y los orgánicos se eliminaron a presión reducida y el metil éster del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[[trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-[1-(S)-metil-3-(tetrahidrofurano-3-iloxicarbonilamino)-propil]-amino]-tiofen-2-carboxílico se trasladó sin purificación.

Se trató una mezcla del metil éster del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[[trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-[1-(S)-metil-3-(tetrahidrofuran-3-iloxicarbonilamino)-propil]-amino]-tiofen-2-carboxílico en THF (2 ml) y CH₃OH (1 ml) con LiOH · H₂O (0,1 g, 2,38 mmol) disuelto en H₂O (2 ml). Se determinó que la reacción se había completado después de 1 h. El pH se ajustó a 2 con HCl 2 N (ac.), la reacción se diluyó con CH₃OH (3 ml) y se aisló la sal del TFA del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[[trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-[1-(S)-metil-3-(tetrahidrofurano-3-iloxicarbonilamino)-propil]-amino]-tiofen-2-carboxílico (0,046 g, 47 %) mediante una HPLC en fase inversa en forma de un sólido de color blanco.

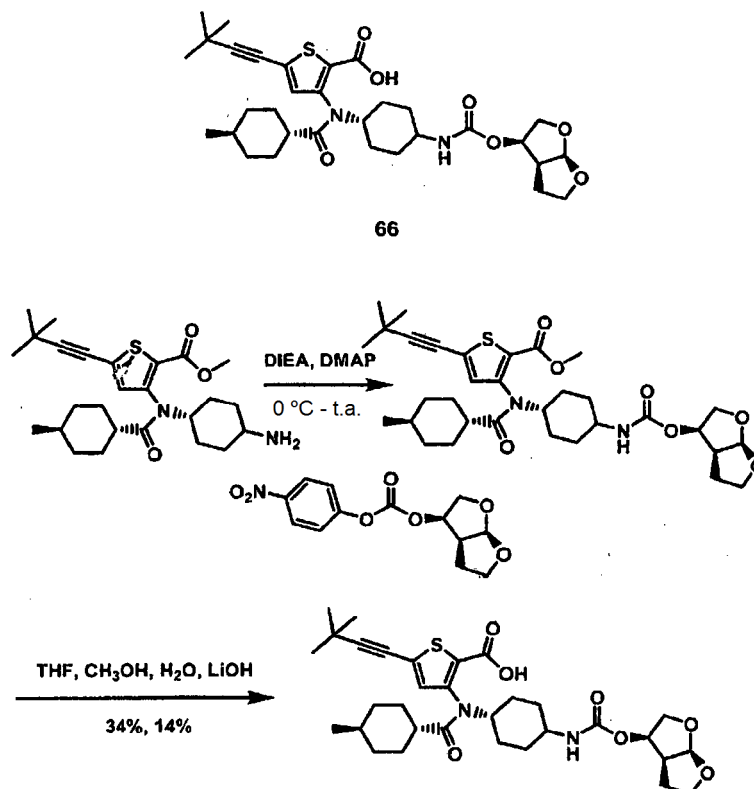
CL / EM = 555,24 (M + Na⁺)

Tiempo de retención: 3,65 min

Gradiente: 0 min - 0,2 min al 5 % de ACN, 0,2 min - 3,95 min al 5 % - 100 % de ACN, 3,95 min - 5,20 min al 100 % de ACN, 5,20 min - 5,5 min al 100 % - 5 % de ACN, 5,5 min - 6 min al 5 % de ACN.

Método E

Ejemplo 66: compuesto 66 - ácido 5-(3,3-dimetil-but-inil)-3-[[4-(hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-iloxicarbonilamino)-ciclohexil]-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil-amino)-tiofen-2-carboxílico



5

Una solución del metil éster del ácido 3-[[4-amino-ciclohexil]-(trans-4-metilciclohexanocarbonil)-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1inil) tiofen-2-carboxílico (0,40 g, 0,873 mmol) en ACN (5,0 ml) se enfrió hasta 0 °C y se añadió hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-il éster 4-nitro-fenilo éster del ácido carbónico (0,295 g, 1,0 mmol), seguido de DIEA (391 µl, 2,18 mmol) y DMAP (cat). La mezcla de reacción se calentó hasta la t.a. y se agitó durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y la mezcla de reacción en bruto se particionó entre EtOAc y K₂CO₃ 2 N (ac.). Las capas se separaron y los orgánicos se lavaron repetidamente con K₂CO₃ 2 N (ac.). Ambos epímeros del metil éster del ácido 5-(3,3-dimetil-but-inil)-3-[[4-(hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-iloxicarbonilamino)-ciclohexil]-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofen-2-carboxílico se aislaron mediante una HPLC en fase inversa y se trasladaron en húmedo a la siguiente reacción.

10

15

A cada una de las fracciones húmedas del metil éster del ácido 5-(3,3-dimetil-but-inil)-3-[[4-(hexahidro-furo[2,3-6]furan-3-iloxicarbonilamino)-ciclohexil]-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofen-2-carboxílico se añadieron THF (0,5 ml), CH₃OH (0,2 ml) y LiOH (0,021 g, 0,5 mmol). Las reacciones se dejaron en agitación a la t.a. durante 2 h. Se determinó que las reacciones se habían completado mediante una CL / EM. Las reacciones se inactivaron con HCl 2 N (ac.) a pH = aprox. 2. Ambos epímeros de la sal del TFA del ácido 5-(3,3-dimetil-but-inil)-3-[[4-(hexahidro-furo[2,3-0]furan-3-iloxicarbonilamino)-ciclohexil]-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofen-2-carboxílico (de elución rápida: 89 mg, 34 %, de elución lenta, 34 mg, 14 %) se aislaron mediante una HPLC en fase inversa en forma de un sólido de color blanquecino.

20

25

CL / EM = 623,20 (M⁺ + Na)

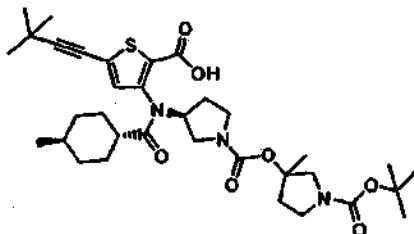
Tiempo de retención: 3,76 min

Gradiente: 0 min - 0,2 min al 5 % de ACN, 0,2 min - 3,95 min al 5 % - 100 % de ACN, 3,95 min - 5,20 min al 100 % de ACN, 5,20 min - 5,5 min al 100 % - 5 % de ACN, 5,5 min - 6 min al 5 % de ACN.

30

Método F

Ejemplo 67: compuesto 67 - terc-butil éster del ácido 3-(S)-{3-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]](trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-pirrolidin-1-carbonilo]-3-metil-pirrolidin-1-carboxílico

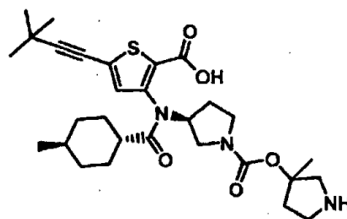


67

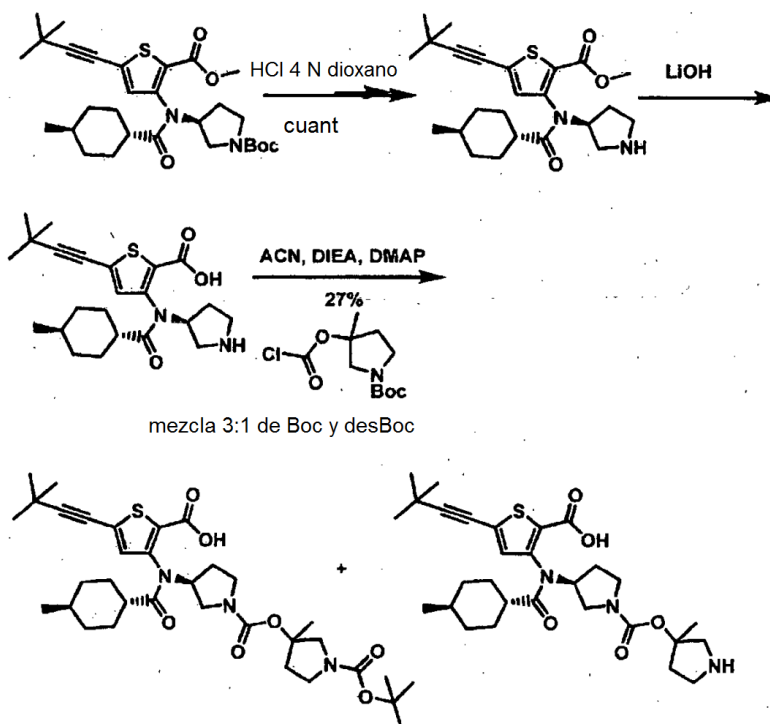
5

Y

Ejemplo 68: compuesto 68 - 3-metil-pirrolidin-3-il éster del ácido 3-(S)-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(trans-4-metilciclohexanocarbonil)-amino]-pirrolidin-1-carboxílico



68



10

Se recogió el terc-butil éster del ácido 3-(S)-[[5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-2-metoxycarbonil-tiofen-3-(S)-il]-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-pirrolidin-1-carboxílico (3,10 g, 5,85 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml) y se añadió en una porción HCl 4 N en dioxano (25 ml, 100 mmol). La reacción se agitó durante 2 h y se determinó que se había completado mediante una CL / EM. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y la mezcla de reacción en bruto se evaporó junto con 3 x 25 ml de tolueno. El metil éster del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[[trans-4-metil-ciclohexanocarbonil]-pirrolidin-3-(S)-il-amino]-tiofen-carboxílico se trasladó en bruto a la siguiente etapa.

15

Una mezcla del metil éster del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[[trans-4-metil-ciclohexanocarbonil]-pirrolidin-3-(S)-il-amino]-tiofen-carboxílico en THF (25 ml) y CH₃OH (10 ml) se trató con LiOH · H₂O (1,43 g, 34,2 mmol) en H₂O (10 ml). Se determinó que se había completado la reacción mediante una CL / EM después de 2 h. El pH se ajustó a 2 con HCl 2 N (ac.) y los disolventes se eliminaron a presión reducida. La evaporación junto con CH₃OH, después EtOAc y finalmente tolueno eliminó todo el H₂O. El ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[[trans-4-metil-ciclohexanocarbonil]-pirrolidin-3-(S)-il-amino]-tiofen-carboxílico se trasladó en bruto con la sal de LiCl a la siguiente etapa.

Se recogió el ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[[trans-4-metil-ciclohexanocarbonil]-pirrolidin-3-(S)-il-amino]-tiofen-carboxílico (150 mg) en ACN (2,0 ml). La solución heterogénea se dejó en agitación durante 5 min, después se añadieron secuencialmente DIEA (250 µl, 2,3 mmol) y DMAP (cat) a la solución. La reacción se dejó en agitación durante 5 min, después se añadió en una porción el terc-butil éster del ácido 3-clorocarbonilo-3-metil-pirrolidin-1-carboxílico (~ 200 mg) preparado de una forma similar a la del método G. La reacción se agitó a la t.a. durante 15 min y se determinó que se había completado mediante una CL / EM. El disolvente se eliminó a presión reducida. La mezcla de reacción se particionó entre EtOAc y HCl 2 N (ac.). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron los sólidos y el disolvente se eliminó a presión reducida. La sal del TFA del terc-butil éster del ácido 3-{3-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-3-(S)-amino]-pirrolidin-1-carbonilo-3-metil-pirrolidin-1-carboxílico (35 mg, 20 %) y la sal del TFA del ácido 3-{3-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-3-(S)-amino]-pirrolidin-1-carbonilo-3-metil-pirrolidin-1-carboxílico (11 mg, 7 %) se aislaron mediante una HPLC en fase inversa en forma de un sólido de color blanco.

Sal de TFA del terc-butil éster del ácido 3-{3-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-3-(S)-amino]-pirrolidin-1-carbonilo-3-metil-pirrolidin-1-carboxílico
CL / EM = 544,14 (M⁺ - Boc)

Tiempo de retención: 4,02 min

Gradiente: 0 min - 0,2 min al 5 % de ACN, 0,2 min - 3,95 min al 5 % - 100 % de ACN, 3,95 min - 5,20 min al 100 % de ACN, 5,20 min - 5,5 min al 100 % - 5 % de ACN, 5,5 min - 6 min al 5 % de ACN.

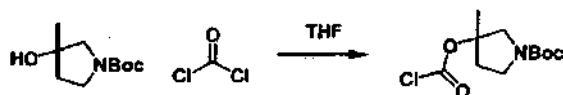
Sal de TFA del ácido 3-{3-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-3-(S)-amino]-pirrolidin-1-carbonilo-3-metil-pirrolidin-1-carboxílico
CL / EM = 544,10 (M⁺ + 1)

Tiempo de retención: 3,36 min

Gradiente: 0 min - 0,2 min al 5 % de ACN, 0,2 min - 3,95 min al 5 % - 100 % de ACN, 3,95 min - 5,20 min al 100 % de ACN, 5,20 min - 5,5 min al 100 % - 5 % de ACN, 5,5 min - 6 min al 5 % de ACN.

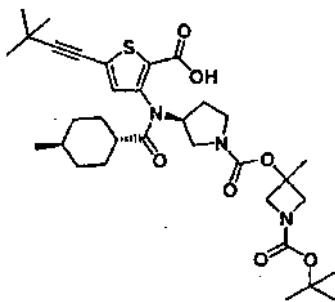
Método G

Terc-butil éster del ácido 3-clorocarbonilo-3-metil-pirrolidin-1-carboxílico



Una solución del terc-butil éster del ácido 3-hidroxi-3-metilpirrolidin-carboxílico (200 mg, 1,00 mmol) en THF (4 ml) se trató lentamente con fosgeno al 20 % en tolueno (0,954 ml). Después de agitar a la t.a. durante 16 h, los disolventes se eliminaron a presión reducida y se evaporaron junto con CH₂Cl₂. El terc-butil éster del ácido 3-clorocarbonilo-3-metilpirrolidin-carboxílico en bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

Ejemplo 69: compuesto 69 - Síntesis del 1-terc-butoxicarbonil-3-metil-azetidin-3-il éster del ácido 3-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-3-(S)-amino]-pirrolidin-1-carboxílico



69

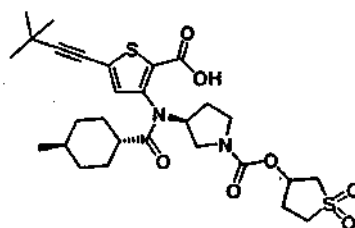
Se recogió el ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[[trans-4-metil-ciclohexanocarbonil]-pirrolidin-3-(S)-il-amino]-tiofen-carboxílico (150 mg) en ACN (2,0 ml). La solución heterogénea se dejó en agitación durante 5 min y después se añadieron secuencialmente DIEA (250 µl, 2,3 mmol) y DMAP (cat). La reacción se dejó en agitación durante 5 min después se añadió en una porción el terc-butil éster del ácido 3-clorocarbonilo-3-metil-azetidin-1-carboxílico (~ 200 mg) que se preparó de una forma similar a la del Método G. La reacción se agitó a la t.a. durante 15 min y se determinó que se había completado mediante una CL / EM. El disolvente se eliminó a presión reducida. La mezcla de reacción se particionó entre EtOAc y HCl 2 N (ac.). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, los sólidos se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. Sal de TFA del 1-terc-butoxicarbonil-3-metil-azetidin-3-il éster del ácido 3-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-3-(S)-amino]-pirrolidin-1-carboxílico (46 mg, 26 %)

CL / EM = 630 (M⁺ + 1)

Tiempo de retención: 3,89 min

Gradiente: 0 min - 0,2 min al 5 % de ACN, 0,2 min - 3,95 min al 5 % - 100 % de ACN, 3,95 min-5,20 min al 100 % de ACN, 5,20 min - 5,5 min al 100 % - 5 % de ACN, 5,5 min - 6 min al 5 % de ACN.

Ejemplo 70: compuesto 70 - Síntesis del 1.1-dioxo-tetrahidro-1λ⁶-tiofeno-3-il éster del ácido 3-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(trans-4-metilciclohexanocarbonil)-3-(S)-amino]-pirrolidin-1-carboxílico



70

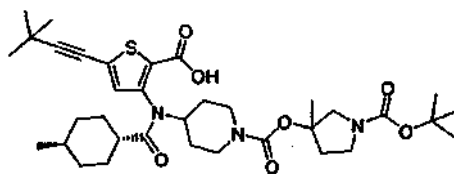
Se recogió el ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[[trans-4-metil-ciclohexanocarbonil]-pirrolidin-3-(S)-amino]-tiofen-carboxílico (200 mg) en ACN (4,0 ml). La solución heterogénea se dejó en agitación durante 5 min y después se añadieron secuencialmente DIEA (500 µl, 4,6 mmol) y DMAP (cat). La reacción se dejó en agitación durante 5 min después se añadió en una porción 3-clorocarbonilo-1,1-dioxo-tetrahidro-1λ⁶-tiofeno (~ 200 mg), que se preparó de una forma similar a la del método G. La reacción se agitó a la t.a. durante 15 min y se determinó que se había completado mediante una CL / EM. El disolvente se eliminó a presión reducida. La mezcla de reacción se particionó entre EtOAc y HCl 2 N (aq). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, los sólidos se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. Sal de TFA del 1,1-dioxo-tetrahidro-1λ⁶-tiofeno-3-il éster del ácido 3-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(trans-4-metilciclohexanocarbonil)-3-(S)-amino]-pirrolidin-1-carboxílico (37 mg, 19 %)

CL / EM = 454,97 (M⁺ - metilciclohexilcarbonilo)

Tiempo de retención: 3,56 min

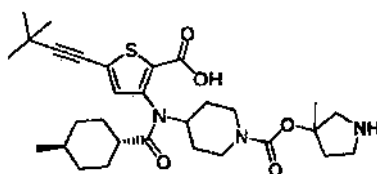
Gradiente: 0 min - 0,2 min al 5 % de ACN, 0,2 min - 3,95 min al 5 % - 100 % de ACN, 3,95 min - 5,20 min al 100 % de ACN, 5,20 min - 5,5 min al 100 % - 5 % de ACN, 5,5 min - 6 min al 5 % de ACN.

Ejemplo 71: compuesto 71 - 1-terc-butoxicarbonil-3-metil-pirrolidin-3-il éster del ácido 4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico



Y

Ejemplo 72: compuesto 72 - 3-metil-pirrolidin-3-il éster del ácido 4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico



72

Se recogió el ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-il-amino]-tiofen-2-carboxílico (150 mg) en ACN (2,0 ml). La solución heterogénea se dejó en agitación durante 5 min y después se añadieron secuencialmente DIEA (250 µl, 2,3 mmol) y DMAP (cat). La reacción se dejó en agitación durante 5 min después se añadió en una porción el terc-butil éster del ácido 3-clorocarbonilo-3-metilpirrolidin-carboxílico (~ 200 mg), que se preparó de una forma similar a la del método G. La reacción se agitó a la t.a. durante 15 min y se determinó que se había completado mediante una CL / EM. El disolvente se eliminó a presión reducida. La mezcla de reacción se particionó entre EtOAc y HCl 2 N (ac.). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, los sólidos se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. La sal del TFA del 1-terc-butoxicarbonil-3-metil-pirrolidin-3-il éster del ácido 4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico (26 mg, 18 %) y la sal del TFA del 3-metil-pirrolidin-3-il éster del ácido 4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico (8 mg, 6 %) se aislaron mediante una HPLC en fase inversa en forma de un sólido de color blanco.

1-Terc-butoxicarbonil-3-metil-pirrolidin-3-il éster del ácido 4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico

CL / EM = 558,19 (M⁺ - Boc)

Tiempo de retención: 4,03 min

Gradiente: 0 min - 0,2 min al 5 % de ACN, 0,2 min - 3,95 min al 5 % - 100 % de ACN, 3,95 min - 5,20 min al 100 % de ACN, 5,20 min - 5,5 min al 100 % - 5 % de ACN, 5,5 min - 6 min al 5 % de ACN.

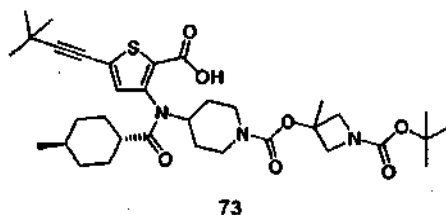
3-Metil-pirrolidin-3-il éster del ácido 4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico

CL / EM = 558,09 (M⁺ + 1)

Tiempo de retención: 3,40 min

Gradiente: 0 min - 0,2 min al 5 % de ACN, 0,2 min - 3,95 min al 5 % - 100 % de ACN, 3,95 min - 5,20 min al 100 % de ACN, 5,20 min - 5,5 min al 100 % - 5 % de ACN, 5,5 min - 6 min al 5 % de ACN

Ejemplo 73: compuesto 73 - Síntesis del 1-terc-butoxicarbonil-3-metil-azetidín-3-il éster del ácido 4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico



73

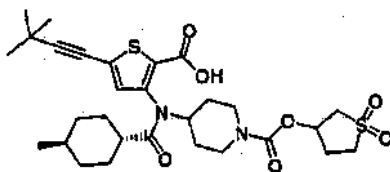
Se recogió el ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-il-amino]-tiofen-2-carboxílico (150 mg) en ACN (2,0 ml). La solución heterogénea se dejó en agitación durante 5 min y después se añadieron secuencialmente DIEA (250 µl, 2,3 mmol) y DMAP (cat). La reacción se dejó en agitación durante 5 min, después se añadió en una porción el terc-butil éster del ácido 3-cloro-carbonilo-3-metilpirrolidina-carboxílico (~ 200 mg), que se preparó de una forma similar a la del método G. La reacción se agitó a la t.a. durante 15 min y se determinó que se había completado mediante una CL / EM. El disolvente se eliminó a presión reducida. La mezcla de reacción se particionó entre EtOAc y HCl 2 N (ac.). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, los sólidos se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. La sal del TFA del 1-terc-butoxicarbonil-3-metil-azetidín-3-il éster del ácido 4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico (38 mg, 22 %) se aisló mediante una HPLC en fase inversa en forma de un sólido de color blanco.

CL / EM = 544,20 (M⁺ - Boc)

Tiempo de retención: 4,01 min

Gradiente: 0 min - 0,2 min al 5 % de ACN, 0,2 min - 3,95 min al 5 % - 100 % de ACN, 3,95 min - 5,20 min al 100 % de ACN, 5,20 min - 5,5 min al 100 % - 5 % de ACN, 5,5 min - 6 min al 5 % de ACN.

Ejemplo 74: compuesto 74 - Síntesis del 1,1-dioxo-tetrahidro-1λ⁶-tiofen-3-il éster del ácido 4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico



74

Se recogió el ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-il-amino]-tiofen-2-carboxílico (200 mg) en ACN (4,0 ml). La solución heterogénea se dejó en agitación durante 5 min, después se

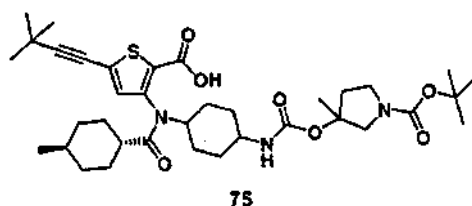
añadieron DIEA (350 μ l, 2,3 mmol) y DMAP (cat). La reacción se dejó en agitación durante 5 min, después se añadió en una porción 3-clorocarbonilo-1,1-dioxo-tetrahidro-1 λ^6 -tiofeno (~ 200 mg), que se preparó de una forma similar a la del método G. La reacción se agitó a la t.a. durante 15 min y se determinó que se había completado mediante una CL / EM. El disolvente se eliminó a presión reducida. La mezcla de reacción se particionó entre EtOAc y HCl 2 N (ac.). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, los sólidos se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. La sal del TFA del 1,1-dioxo-tetrahidro-1 λ^6 -tiofen-3-il éster del ácido 4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico (2,0 mg, 1 %) se aisló mediante una HPLC en fase inversa en forma de un sólido de color blanco.

CL / EM = 469,10 (M⁺ - metilciclohexanocarbonilo)

Tiempo de retención: 3,70 min

Gradiente: 0 min - 0,2 min al 5 % de ACN, 0,2 min - 3,95 min al 5 % - 100 % de ACN, 3,95 min - 5,20 min al 100 % de ACN, 5,20 min - 5,5 min al 100 % - 5 % de ACN, 5,5 min - 6 min al 5 % de ACN.

Ejemplo 75: compuesto 75 - Síntesis del terc-butil éster del ácido 3-(4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-ciclohexilcarbamoilo]o]-3-metil-pirrolidin-1-carboxílico



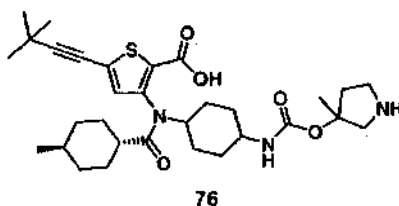
Se recogió el ácido 3-[4-amino-ciclohexil]-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-2-carboxílico (150 mg) en ACN (2,5 ml). La solución heterogénea se dejó en agitación durante 5 min, después se añadieron secuencialmente DIEA (250 μ l, 2,3 mmol) y DMAP (cat). La reacción se dejó en agitación durante 5 min después se añadió en una porción el terc-butil éster del ácido 3-clorocarbonilo-3-metilpirrolidin-carboxílico (~ 200 mg), que se preparó de una forma similar a la del método G. La reacción se agitó a la t.a. durante 15 min y se determinó que se había completado mediante una CL / EM. El disolvente se eliminó a presión reducida. La mezcla de reacción se particionó entre EtOAc y HCl 2 N (ac.). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, los sólidos se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. La sal del TFA del terc-butil éster del ácido 3-{4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-ciclohexilcarbamoilo]o]-3-metil-pirrolidin-1-carboxílico (84 mg, 47 %) se aisló mediante una HPLC en fase inversa en forma de un sólido de color blanco.

CL / EM = 572,21 (M⁺ - Boc)

Tiempo de retención: 4,03 min

Gradiente: 0 min - 0,2 min al 5 % de ACN, 0,2 min - 3,95 min al 5 % - 100 % de ACN, 3,95 min - 5,20 min al 100 % de ACN, 5,20 min - 5,5 min al 100 % - 5 % de ACN, 5,5 min - 6 min al 5 % de ACN.

Ejemplo 76: compuesto 76 - ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-{(trans-4-ciclohexanocarbonil)-[4-(3-metil-pirrolidin-3-iloxycarbonilamino)-ciclohexil]-amino}-tiofen-2-carboxílico



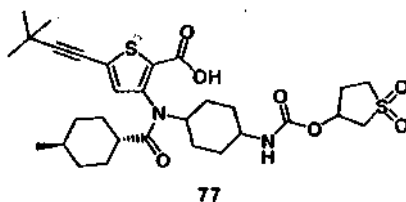
Una mezcla de la sal del TFA del terc-butil éster del ácido 3-{4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-ciclohexilcarbamoilo]o]-3-metil-pirrolidin-1-carboxílico (50 mg) en CH₂Cl₂ (2,0 ml) y HCl 4 N en dioxano (0,5 ml) se agitó a la t.a. durante 2 h. Se determinó que se había completado la reacción mediante una CL / EM. Los disolventes se eliminaron a presión reducida. La sal del TFA del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-{(trans-4-ciclohexanocarbonil)-[4-(3-metil-pirrolidin-3-iloxycarbonilamino)-ciclohexil]-amino}-tiofen-2-carboxílico (32 mg, 73 %) se aisló mediante una HPLC en fase inversa en forma de un sólido de color blanco.

CL / EM = 672,19 (M⁺ + 1)

Tiempo de retención: 3,17 / 3,24 min

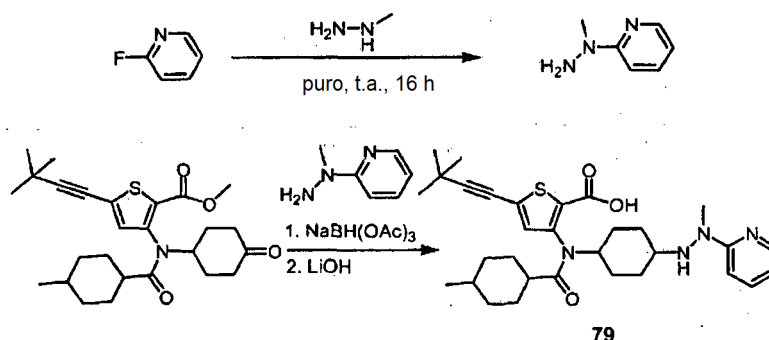
Gradiente: 0 min - 0,2 min al 5 % de ACN, 0,2 min - 3,95 min al 5 % - 100 % de ACN, 3,95 min - 5,20 min al 100 % de ACN, 5,20 min - 5,5 min al 100 % - 5 % de ACN, 5,5 min - 6 min al 5 % de ACN.

Ejemplo 77: compuesto 77 - Síntesis del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[[4-(1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-iloxi-carbonilamino)-ciclohexil]-(trans-4-metilciclohexanocarbonil)-amino]-tiofen-2-carboxílico



- 5 Se recogió el ácido 3-[4-amino-ciclohexil]-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-2-carboxílico (200 mg) en ACN (4,0 ml). La solución heterogénea se dejó en agitación durante 5 min, después se añadieron secuencialmente DIEA (500 µl, 4,6 mmol) y DMAP (cat). La reacción se dejó en agitación durante 5 min, después se añadió en una porción 3-clorocarbonilo-1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofeno (~ 200 mg), que se preparó de una forma similar a la del método G. La reacción se agitó a la t.a. durante 15 min y se determinó que se había completado mediante una CL / EM. El disolvente se eliminó a presión reducida. La mezcla de reacción se particionó entre EtOAc y HCl 2 N (ac.). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, los sólidos se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. Sal de TFA del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[[4-(1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-iloxi-carbonilamino)-ciclohexil]-(trans-4-metilciclohexanocarbonil)-amino]-tiofen-2-carboxílico (36 mg, 19 %)
- 10 CL / EM = 606,86 (M' + 1)
- 15 Tiempo de retención: 3,61 min
Gradiente: 0 min - 0,2 min al 5 % de ACN, 0,2 min - 3,95 min al 5 % - 100 % de ACN, 3,95 min - 5,20 min al 100 % de ACN, 5,20 min - 5,5 min al 100 % - 5 % de ACN, 5,5 min - 6 min al 5 % de ACN.

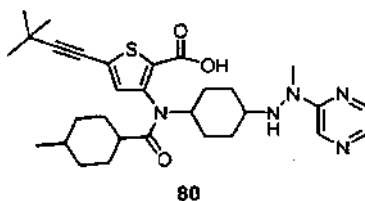
Ejemplo 79: compuesto 79 - Síntesis del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-metilciclohexanocarbonil)-[4-(N'-metil-N'-piridin-2-il-hidrazino)-ciclohexil]-amino]-tiofen-2-carboxílico



- 25 Se mezclaron conjuntamente 2-bromopiridina (5 ml, 52,4 mmol) y metilhidrazina (20 ml, 360 mmol) en un matraz equipado con un condensador de agua. Después de unos pocos minutos se produjo una reacción exotérmica vigorosa con reflujo de la metilhidrazina. Cuando la reacción se hubo apaciguado, la mezcla se dejó durante 16 horas y se eliminó al exceso de metilhidrazina a presión reducida. El residuo enfriado se agitó con una solución acuosa de hidróxido de sodio (30 ml al 20 %), y la solución resultante se extrajo con éter (3 x 100 ml). Los extractos combinados se secaron (K₂CO₃) y se purificaron mediante una cromatografía en gel de sílice con un 0 - 3 % de EtOH / CH₂Cl₂ para dar 4,8 g de N-metil-N-piridin-2-il-hidrazina.
- 30

- Una mezcla del metil éster del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-(4-oxo-ciclohexil)-amino]-tiofen-2-carboxílico (412 mg, 0,90 mmol) y N-Metil-N-piridin-2-il-hidrazina (222 mg, 1,8 mmol) en DCE (6 ml) se trató con AcOH (200 µl, 3,0 mmol) seguido de NaBH(OAc)₃ (300 mg, 4,08 mmol) en dos o tres porciones. Después de 30 min, se añadió a la mezcla NaHCO₃ (solución acuosa saturada, 4 - 8 ml) seguido de salmuera (20 ml), y el producto en bruto se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el material en bruto se disolvió en una mezcla 3:2:1 de THF:MeOH:agua (20 ml), se trató con hidróxido de litio (4,5 mmol, 188 mg) y se calentó a 60 °C durante 2 horas. El residuo se purificó mediante una HPLC (columna Gemini, 35 % de acetonitrilo:agua, 2 min, 35 - 50 % de acetonitrilo:agua, 2 min, 50 - 100 % de acetonitrilo:agua 13 min, ambos disolventes contenían un 0,1 % de ácido trifluoroacético). Esto dio como resultado 189 mg (37 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de su isómero *trans* (sal del TFA): EM (m/z): 551,3 [M - H]⁺; tiempo de retención de la HPLC: 3,39 min (2 - 98 % de acetonitrilo:agua con un 0,05 % de ácido trifluoroacético) y 71 mg (14 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de su isómero *cis* (sal del TFA): EM (m/z): 551,3 [M - H]⁺; tiempo de retención de la HPLC: 3,52 min (2 - 98 % de acetonitrilo:agua con un 0,05 % de ácido trifluoroacético).
- 40
- 45

Ejemplo 80: compuesto 80 - Síntesis del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-((4-metilciclohexanocarboxil)-[4-(N'-metil-N'-pirazin-2-il-hidrazin)-ciclohexil]-amino)-tiofen-2-carboxílico

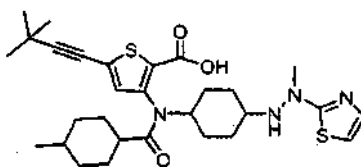


80

- 5 Se mezclaron conjuntamente 2-cloropirazina (1 g, 8,3 mmol) y metilhidrazne (1,31 ml, 25 mmol) en un matraz equipado con un condensador de agua. Después de unos pocos minutos se observó una exotermia. Después de 16 h se eliminó el exceso de metilhidrazina a presión reducida. El residuo enfriado se agitó con una solución acuosa de hidróxido de sodio (20 ml al 20 %), y la solución resultante se extrajo con éter (6 x 100 ml). Los extractos combinados se secaron (K_2CO_3) y se concentraron para dar 370 mg de un sólido de color naranja claro de N-metil-N-pirazin-2-il-hidrazina.

Una mezcla del metil éster del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-metil-ciclohexanocarboxil)-(4-oxo-ciclohexil)-amino]-tiofen-2-carboxílico (100 mg, 0,22 mmol) y N-metil-N-pirazin-2-il-hidrazina (41 mg, 0,33 mmol) en DCE (2 ml) se trató con AcOH (100 μ l, 1,5 mmol) seguido de $NaBH(OAc)_3$ (120 mg, 0,5 mmol) en dos porciones. Después de 5 h se añadió a la mezcla $NaHCO_3$ (solución acuosa saturada, 2 ml), seguido de salmuera (20 ml), y el producto en bruto se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el material en bruto se disolvió en una mezcla 3:2:1 de THF:MeOH:agua (20 ml), se trató con hidróxido de litio (1,1 mmol, 46 mg) y se calentó a 60 °C durante 1 hora. El residuo se purificó mediante una HPLC (columna Gemini, 35 % de acetonitrilo:agua, 2 min, 35 - 50 % de acetonitrilo:agua, 2 min, 50 - 100 % de acetonitrilo: agua 13 min, ambos disolventes contenían un 0,1 % de ácido trifluoroacético). Esto dio como resultado 11 mg del compuesto del título en forma de su isómero *trans* (sal del TFA): EM (m/z): 552,2 [M - H]⁺; tiempo de retención de la HPLC: 26,05 min (Phenomenex Luna C18, 2 - 98 % de acetonitrilo:agua con un 0,1 % de ácido trifluoroacético, gradiente de 30 min) y 7 mg del compuesto del título en forma de su isómero *cis* (sal del TFA): EM (m/z): 552,2 [M - H]⁺; tiempo de retención de la HPLC: 24,38 min (Phenomenex Luna C18, 2 - 98 % de acetonitrilo:agua con un 0,1 % de ácido trifluoroacético, gradiente de 30 min).

Ejemplo 81: compuesto 81 - Síntesis del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-((4-metilciclohexanocarboxil)-[4-(N'-metil-N'-tiazol-2-il-hidrazin)-ciclohexil]-aminotiofen-2-carboxílico

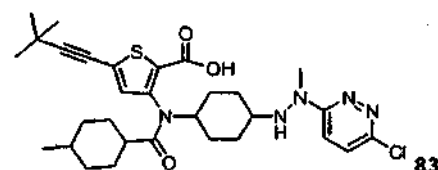
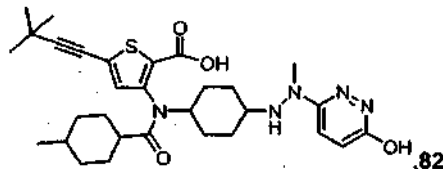


- 30 Se puso 2-clorotiazol (0,9 g, 7,52 mmol) en un matraz equipado con un condensador de agua y se añadió gota a gota metilhidrazina (1,31 ml, 25 mmol). Se observó una exotermia inmediata y la metilhidrazina comenzó a refluir. Cuando la reacción se hubo apaciguado, la mezcla se dejó durante 16 horas y el exceso de metilhidrazina se eliminó a presión reducida. El residuo enfriado se agitó con una solución acuosa de hidróxido de sodio (20 ml al 20 %), y la solución resultante se extrajo con éter (6 x 100 ml). Los extractos combinados se secaron (K_2CO_3) y se concentraron para dar 485 mg de N-metil-N-tiazol-2-il-hidrazina.

Una mezcla del metil éster del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-metil-ciclohexanocarboxil)-(4-oxo-ciclohexil)-amino]-tiofen-2-carboxílico (200 mg, 0,44 mmol) y N-metil-N-tiazol-2-il-hidrazina (112 mg, 0,87 mmol) en DCE (4 ml) se trató con AcOH (200 μ l, 3,0 mmol) seguido por $NaBH(OAc)_3$ (120 mg, 0,57 mmol) en dos porciones. Después de 5 h se añadió a la mezcla $NaHCO_3$ (solución acuosa saturada, 3 ml), seguido por salmuera (20 ml), y el producto en bruto se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el material en bruto se disolvió en una mezcla 3:2:1 de THF:MeOH:agua (20 ml), se trató con hidróxido de litio (2,2 mmol, 92 mg) y se calentó a 60 °C durante 1 hora. El residuo se purificó mediante una HPLC (columna Gemini, 35 % de acetonitrilo:agua, 2 min, 35 - 50 % de acetonitrilo:agua, 2 min, 50 - 100 % de acetonitrilo:agua 13 min, ambos disolventes contenían un 0,1 % de ácido trifluoroacético). Esto dio como resultado 36 mg del compuesto del título en forma de su isómero *trans* (sal del TFA): EM (m/z): 557,2 [M - H]⁺; tiempo de retención de la HPLC: 3,43 min (2 - 98 % de acetonitrilo:agua con un 0,05 % de ácido trifluoroacético) y 8 mg del compuesto del título en forma de su isómero *cis* (sal del TFA): EM (m/z): 557,2 [M - H]⁺; tiempo de retención de la HPLC: 3,41 min (2 - 98 % de acetonitrilo:agua con un 0,05 % de ácido trifluoroacético).

Ejemplo 82: compuesto 82 - Síntesis del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[[4-[N'-(6-hidroxi-piridazin-3-il)-N'-metilhidrazin]-ciclohexil]-(4-metilciclohexanocarbonil)-amino]-tiofen-2-carboxílico

Ejemplo 83: compuesto 83 - ácido [[4-[N'-(6-cloro-piridazin-3-il)-N'-metilhidrazin]-ciclohexil]-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-2-carboxílico



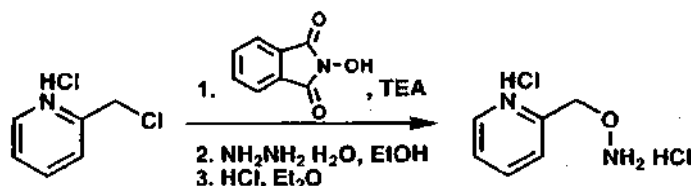
Se puso 3,6-dicloro-piridazina (1 g, 6,75 mmol) en un matraz equipado con un condensador de agua y se añadió gota a gota metilhidrazina (1,31 ml, 25 mmol). Se observó una exotermia inmediata y la metilhidrazina comenzó a refluir. Cuando la reacción se hubo apaciguado, la mezcla se dejó durante 16 horas y el exceso de metilhidrazina se eliminó a presión reducida. El residuo enfriado se agitó con una solución acuosa de hidróxido de sodio (20 ml al 20 %) y la solución resultante se extrajo con éter (6 x 100 ml). Los extractos combinados se secaron (K_2CO_3) y se concentraron para dar 427 mg de N-(6-cloro-piridazin-3-il)-N-metilhidrazina.

Una mezcla del metil éster del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-(4-oxo-ciclohexil)-amino]-tiofen-2-carboxílico (500 mg, 1,09 mmol) y N-(6-cloro-piridazin-3-il)-N-metil-hidrazina (260 mg, 1,64 mmol) en DCE (8 ml) se trató con AcOH (0,5 ml, 8,4 mmol) seguido por $NaBH(OAc)_3$ (347 mg, 1,64 mmol) en dos porciones. Después de 5 h se añadió a la mezcla $NaHCO_3$ (solución acuosa saturada, 10 ml), seguido por salmuera (20 ml) y el producto en bruto se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el material en bruto se disolvió en 4 ml de ácido acético, se trató con NaOAc (893 mg, 10,9 mmol) y se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 100 °C durante 16 h. Después de la refrigeración la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se neutralizó con $NaHCO_3$ (solución acuosa saturada). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el material en bruto se disolvió en una mezcla 3:2:1 de THF:MeOH:agua (20 ml), se trató con hidróxido de litio (5,45 mmol, 228 mg) y se calentó a 60 °C durante 1 hora.

El material en bruto se purificó mediante una HPLC (columna Gemini, 35 % de acetonitrilo:agua, 2 min, 35 - 50 % de acetonitrilo:agua, 2 min, 50 - 100 % de acetonitrilo: agua 13 min, ambos disolventes contenían un 0,1 % de ácido trifluoroacético). Esto dio como resultado 16 mg del ácido 3-[[4-[N'-(6-cloro-piridazin-3-il)-N'-metilhidrazin]-ciclohexil]-(4-metilciclohexanocarbonil)-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-2-carboxílico en forma del isómero *trans* (sal del TFA): EM (m/z): 587,2 [M - H]⁺; tiempo de retención de la HPLC: 26,39 min (Phenomenex Luna C18, 2 - 98 % de acetonitrilo:agua con un 0,1 % de ácido trifluoroacético, gradiente de 30 min); 4 mg del ácido 3-[[4-[N'-(6-cloro-piridazin-3-il)-N'-metilhidrazin]-ciclohexil]-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-2-carboxílico en forma del isómero *cis* (sal del TFA): EM (m/z): 587,2 [M - H]⁺; tiempo de retención de la HPLC: 24,03 min (Phenomenex Luna C18, 2 - 98 % de acetonitrilo:agua con un 0,1 % de ácido trifluoroacético, gradiente de 30 min); 44 mg del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[[4-[N'-(6-hidroxi-piridazin-3-il)-N'-metilhidrazin]-ciclohexil]-(4-metilciclohexanocarbonil)-amino]-tiofen-2-carboxílico en forma de su isómero *trans* (sal del TFA): EM (m/z): 569,4 [M - H]⁺; tiempo de retención de la HPLC: 26,15 min (Phenomenex Luna C18, 2 - 98 % de acetonitrilo:agua con un 0,1 % de ácido trifluoroacético, gradiente de 30 min) y 71 mg del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[[4-[N'-(6-hidroxi-piridazin-3-il)-N'-metilhidrazin]-ciclohexil]-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofen-2-carboxílico en forma de su isómero *cis* (sal del TFA): EM (m/z): 569,4 [M - H]⁺; tiempo de retención de la HPLC: 24,67 min (Phenomenex Luna C18, 2 - 98 % de acetonitrilo:agua con un 0,1 % de ácido trifluoroacético, gradiente de 30 min).

Síntesis de hidroxilamina

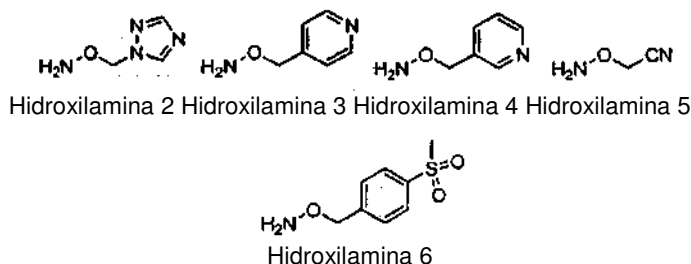
Hidroxilamina 1: síntesis del diclorhidrato de O-piridin-2-ilmetilhidroxilamina



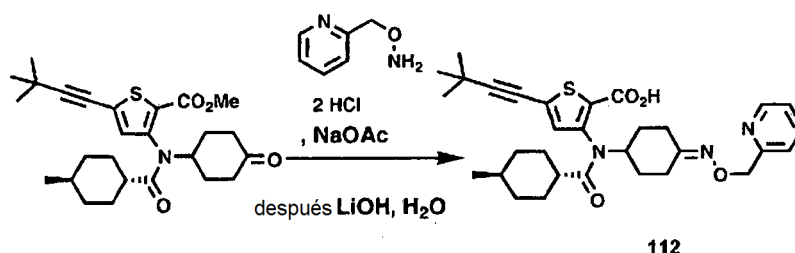
Se mezclaron clorhidrato de 2-clorometilpiridina (514 mg, 3,13 mmol), N-hidroxiftalimida (515 mg, 3,18 mmol) y trietilamina (1,3 ml, 9,3 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y se agitaron a 80 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con NaOH 1 N (ac.), agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se recrystalizó en acetato de etilo y hexanos para proporcionar N-(piridin-2-ilmetoxi) ftalimida (364 mg, 1,44 mmol).

Se añadió hidrazina monohidratada (53 µl, 1,5 mmol) a una solución de N-(piridin-2-ilmetoxi) ftalimida (356 mg, 1,41 mmol) en etanol (2 ml) y se agitó a 80 °C durante una hora en un tubo precintado. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se adsorbió en gel de sílice y se purificó mediante una SGC (0 - 20 % de EtOH:NH₄OH (ac.)) / DCM). Después de la concentración de las fracciones, el residuo se recogió en éter dietílico y se trató con HCl 4 N (Et₂O) para proporcionar el diclorhidrato de O-piridin-2-ilmetilhidroxilamina (152 mg, 0,77 mmol) en forma de un sólido de color blanco.

Mediante el uso del mismo procedimiento al descrito para el diclorhidrato de O-piridin-2-ilmetilhidroxilamina, se sintetizaron las hidroilaminas mostradas a continuación.

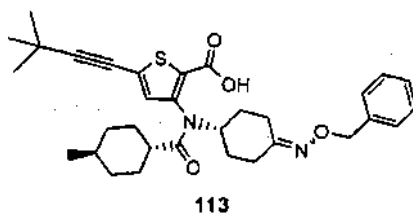


Ejemplo 112: compuesto 112 - Síntesis del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-((4-trans-metil-ciclohexanocarboxil)-[4-(piridin-2-ilmetoxiimino)-ciclohexil]-amino)-tiofen-2-carboxílico



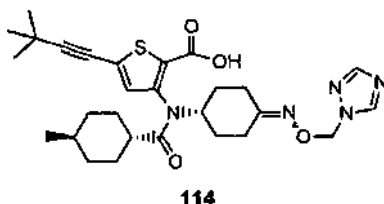
Se mezclaron el metil éster del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(trans-4-metil-ciclohexanocarboxil)-(4-oxo-ciclohexil)-amino]-tiofen-2-carboxílico (264 mg, 0,58 mmol), diclorhidrato de O-piridin-2-ilmetilhidroxilamina (142 mg, 0,72 mmol) y acetato de sodio (177 mg, 2,2 mmol) en MeOH:DCM 2:1 (3 ml) y se agitaron a 50 °C durante 1 hora. Después se añadieron hidróxido de litio monohidratado (240 mg, 5,7 mmol) y agua (1 ml) y la mezcla de reacción continuó en agitación a 50 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se particionó después entre acetato de etilo y ácido cítrico al 5 % (ac.). La fase acuosa se neutralizó con NaOH 4 N (ac.) y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante una HPLC (columna Gemini; 25 % de acetonitrilo:agua, 2 min; 25 - 100 % de acetonitrilo:agua, 16 min; 100 % de acetonitrilo, 3 min; ambos disolventes contenían un 0,1 % de ácido trifluoroacético). Esto dio como resultado 234 mg (19 % de rendimiento en 2 etapas) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (sal del TFA): EM (m/z): 550,2 [M + H]⁺; tiempo de retención de la HPLC: 3,55 min (2 - 98 % de acetonitrilo:agua con un 0,05 % de ácido trifluoroacético).

Ejemplo 113: compuesto 113 - ácido 3-(N-(4-benciloxiimino)ciclohexil)-4-metilciclohexanocarboxamido)-5-(3,3-dimetilbut-1-inil) tiofen-2-carboxílico



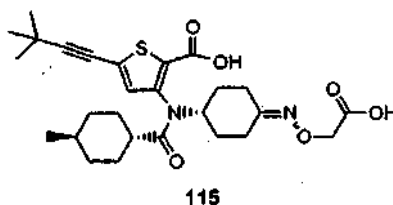
5 Preparado de la misma forma que en el Ejemplo 112 mediante el uso de O-bencilhidroxilamina. EM (m/z): 549,1 [M + H]⁺; tiempo de retención de la HPLC: 5,23 min.

10 Ejemplo 114: compuesto 114 - ácido 3-(N-(4-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metoxiimino)ciclohexil)-4-metilciclohexanocarboxamido)-5-(3,3-dimetilbut-1-inil) tiofen-2-carboxílico



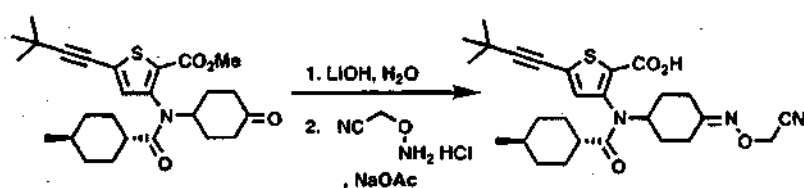
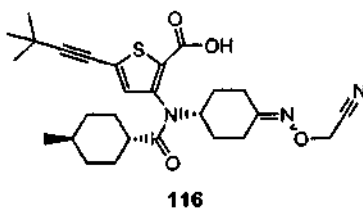
15 Preparado de la misma forma que en el Ejemplo 112 mediante el uso de la hidroxilamina 2. EM (m/z): 540,1 [M + H]⁺; tiempo de retención de la HPLC: 4,29 min.

Ejemplo 115: compuesto 115 - ácido 3-(N-(4-(carboximatoxiimino)ciclohexil)-4-metilciclohexanocarboxamido)-5-(3,3-dimetilbut-1-inil) tiofen-2-carboxílico



20 Preparado de la misma forma que en el Ejemplo 112 mediante el uso de la hidroxilamina 5. EM (m/z): 517,0 [M + H]⁺; tiempo de retención de la HPLC: 4,28 min.

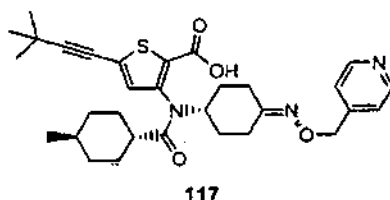
25 Ejemplo 116: compuesto 116 - ácido 3-(N-(4-(cianometoxiimino)ciclohexil)-4-metilciclohexanocarboxamido)-5-(3,3-dimetilbut-1-inil) tiofen-2-carboxílico



Se disolvió el metil éster del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-(4-oxo-ciclohexil)-amino]-tiofen-2-carboxílico (519 mg, 1,13 mmol) en una mezcla 3:2:1 de THF:MeOH:H₂O (25 ml). Se añadió hidróxido de litio (5 ml, solución acuosa 1,0 N) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se particionó entonces entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se neutralizó con ácido cítrico al 5 % (ac.) y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 505 mg del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-(4-oxo-ciclohexil)-amino]-tiofen-2-carboxílico, que se trasladó sin purificación adicional.

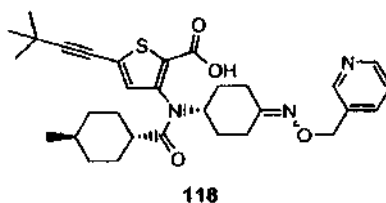
Se mezclaron ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-[(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-(4-oxo-ciclohexil)-amino]-tiofen-2-carboxílico (505 mg, 1,02 mmol), clorhidrato de O-cianometilhidroxilamina (174 mg, 1,32 mmol) y acetato de sodio (212 mg, 2,6 mmol) en MeOH:DCM 2:1 (7,5 ml) y se agitaron a 50 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se particionó entonces entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante una HPLC (columna Gemini; 25 % de acetonitrilo:agua, 2 min; 25 - 100 % de acetonitrilo:agua, 16 min; 100 % de acetonitrilo, 3 min; ambos disolventes contenían un 0,1 % de ácido trifluoroacético). Esto dio como resultado 159 mg (28 % de rendimiento en 2 etapas) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco: EM (m/z): 495,7 [M - H]⁺; tiempo de retención de la HPLC: 4,68 min (2 - 98 % de acetonitrilo:agua con un 0,05 % de ácido trifluoroacético).

Ejemplo 117: compuesto 117 - ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-(4-metil-N-(4-(piridin-4-ilmetoxiimino)ciclohexil)ciclohexanocarboxamido) tiofen-2-carboxílico



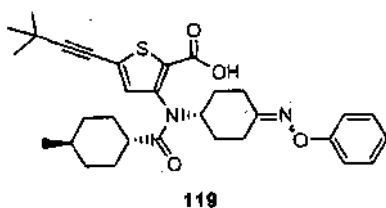
Preparado de la misma forma que en el Ejemplo 112 mediante el uso de la hidroxilamina 3. EM (m/z): 550,1 [M + H]⁺; tiempo de retención de la HPLC: 3,46 min.

Ejemplo 118: compuesto 118 - ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-(4-metil-N-(4-(piridin-3-ilmetoxiimino)ciclohexil)ciclohexanocarboxamido) tiofen-2-carboxílico



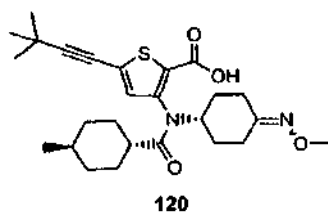
Preparado de la misma forma que en el Ejemplo 112 mediante el uso de la hidroxilamina 4. EM (m/z): 550,1 [M + H]⁺; tiempo de retención de la HPLC: 3,47 min.

Ejemplo 119: compuesto 119 - ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-(4-metil-N-(4-(fenoxiimino)ciclohexil)ciclohexanocarboxamido) tiofen-2-carboxílico



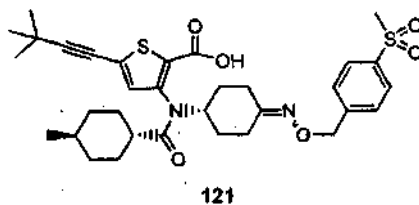
Preparado de la misma forma que en el Ejemplo 112 mediante el uso de O-fenilhidroxilamina. EM (m/z): 535,0 [M + H]⁺; tiempo de retención de la HPLC: 5,38 min.

Ejemplo 120: compuesto 120 - ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-(N-(4-(metoxiimino)ciclohexil)-4-metilciclohexanocarboxamido) tiofen-2-carboxílico



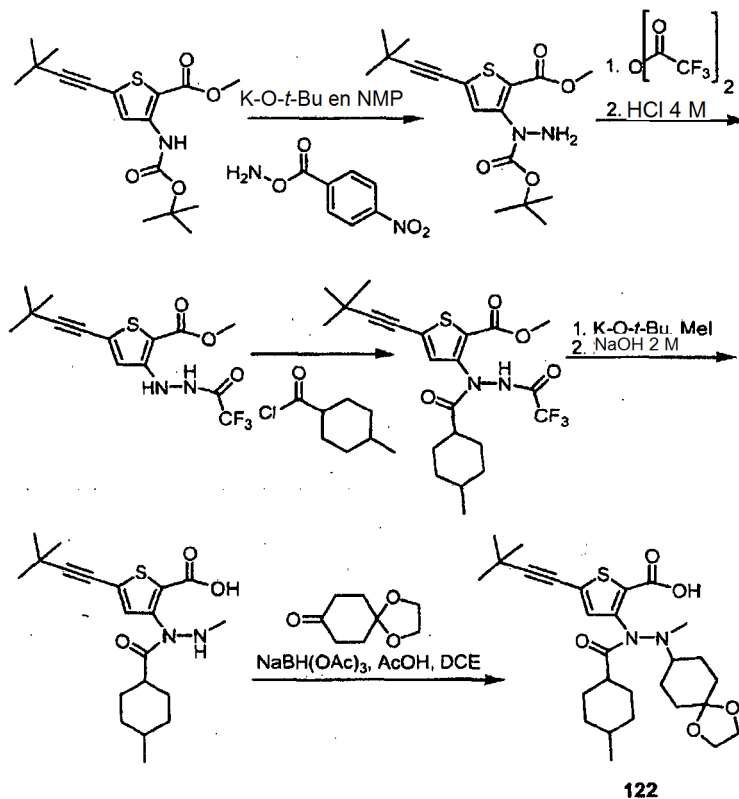
Preparado de la misma forma que en el Ejemplo 112 mediante el uso de O-metilhidroxilamina. EM (m/z): 473,0 [M + H]⁺; tiempo de retención de la HPLC: 4,79 min.

Ejemplo 121: compuesto 121 - ácido 3-(N-(4-(4-(metilsulfonil)benciloxiimino)ciclohexil)-4-metilciclohexanocarboxamido)-5-(3,3-dimetilbut-1-inil) tiofen-2-carboxílico



Preparado de la misma forma que en el Ejemplo 112 mediante el uso de la hidroxilamina 6. EM (m/z): 627,0 [M + H]⁺; tiempo de retención de la HPLC: 4,75 min.

Ejemplo 122: compuesto 122 - Síntesis del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[N'-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-N'-metil-N-(4-metil-ciclohexanocarboxonil)-hidrazin]-tiofen-2-carboxílico



A una solución del metil éster del ácido 3-terc-butoxicarbonilamino-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-2-carboxílico (4,3 g, 12,8 mmol) en NMP (64 ml) se añadió K-OtBu (1,6 g, 14,1 mmol). Después de 10 min se añadió gota a gota una

solución de O-4-nitrobenzoilhidroxilamina (3,0 g, 16,6 mmol) en NMP (16 ml) y la reacción se dejó en agitación durante 16 h. La reacción se inactivó con una solución de LiCl (al 5 % en agua, 50 ml) y se diluyó con EtOAc (50 ml). El producto en bruto se lavó 3 x 50 ml con una solución de LiCl al 5 %, se secó sobre Na₂SO₄ y se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice con un 0 - 30 % de EtOAc / hexanos para dar el metil éster del ácido 3-(N-terc-butoxicarbonilhidrazin)-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-2-carboxílico (2,6 g, 7,4 mmol).

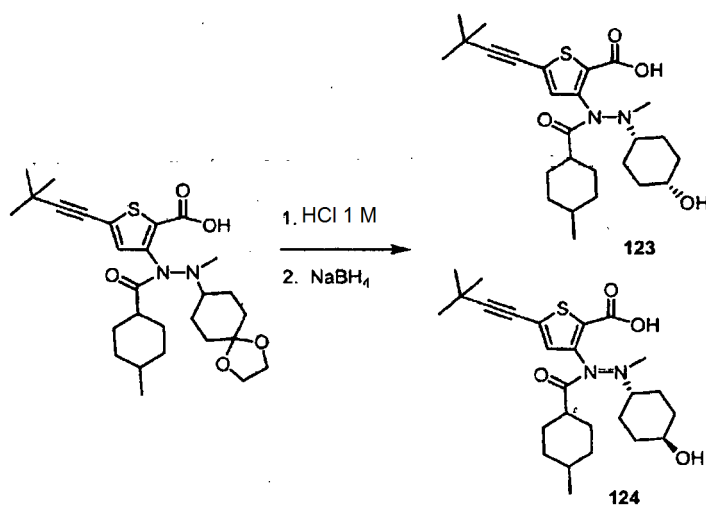
Se enfrió el metil éster del ácido 3-(N-terc-butoxicarbonilhidrazin)-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-2-carboxílico (2,6 g, 7,4 mmol) en Et₂O (37 ml) hasta 0 °C y se trató con anhídrido trifluoroacético (1,9 g, 8,9 mmol) durante 1 h. La reacción se concentró, se disolvió con TFA puro (4,3 g, 37 mmol) y se calentó a 60 °C. Después de 15 min, la reacción se enfrió hasta la t.a., se diluyó con tolueno (30 ml) y se concentró. Esta etapa se repitió tres veces para dar el metil éster del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[N'-(2,2,2-trifluoro-acetil)-hidrazin]-tiofen-2-carboxílico cristalino (2,1 g, 6,0 mmol).

Una mezcla del metil éster del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[N'-(2,2,2-trifluoro-acetil)-hidrazin]-tiofen-2-carboxílico (2,1 g, 6,0 mmol), cloruro de 4-metilciclohexanocarbonilo (1,45 g, 9 mmol), DMAP (1,1 g, 9 mmol) y DCE (20 ml) se calentó a 40 °C durante 16 h. Después de enfriar, la mezcla se concentró y el producto se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice con un 0 - 30 % de EtOAc / hexanos para dar el metil éster del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[N-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-N'-(2,2,2-trifluoroacetil)-hidrazin]-tiofen-2-carboxílico (2,74 g, 5,8 mmol).

A una solución del metil éster del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[N-(4-metilciclohexanocarbonil)-N'-(2,2,2-trifluoro-acetil)-hidrazin]-tiofen-2-carboxílico (1,6 g, 3,4 mmol) en THF (17 ml) se añadió K-OtBu (4,1 mmol, 1,0 M en THF), seguido por MeI (1,0 g, 6,8 mmol). Después de agitar a la t.a. durante 16 h, la reacción se diluyó con EtOAc, se lavó una vez con 20 ml de salmuera y se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice con un 0 - 20 % de EtOAc / hexanos para dar el metil éster del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[N'-metil-N-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-N'-(2,2,2-trifluoro-acetil)-hidrazin]-tiofen-2-carboxílico. Este se diluyó después con EtOAc (20 ml) y se trató con NaOH (6,8 ml de una solución acuosa 2 M) para dar el ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[N'-metil-N-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-hidrazin]-tiofen-2-carboxílico.

Una mezcla del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[N'-metil-N-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-hidrazin]-tiofen-2-carboxílico (300 mg, 0,8 mmol), cetil de 1,4-ciclohexadiona-mono-etileno (149 mg, 1 mmol), AcOH (300 mg, 5 mmol) en DCE (2 ml) se trató con NaBH(OAc)₃ (430 mg, 2 mmol) durante 16 h. La reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc. Después una porción de este material se purificó mediante una HPLC (columna Gemini, 35 % de acetonitrilo:agua, 2 min, 35 - 50 % de acetonitrilo:agua, 2 min, 50 - 100 % de acetonitrilo: agua 13 min, ambos disolventes contenían un 0,1 % de ácido trifluoroacético) proporcionando el ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[N'-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-N'-metil-N-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-hidrazin]-tiofen-2-carboxílico en forma de su sal del TFA: EM (m/z): 517,1 [M - H]⁺; tiempo de retención de la HPLC: 4,73 min (2 - 98 % de acetonitrilo:agua con un 0,05 % de ácido trifluoroacético).

Ejemplos 123 (Compuesto 123) y 124 (Compuesto 124) - Síntesis del ácido 3-(2-(4-hidroxiciclohexil)-2-metil-1-(4-metilciclohexanocarbonil)hidrazinil)-5-(3,3-dimetilbut-1-inil) tiofen-2-carboxílico (123) y del ácido 3-(2-(4-hidroxiciclohexil)-2-metil-1-(4-metilciclohexanocarbonil)hidrazinil)-5-(3,3-dimetilbut-1-inil) tiofen-2-carboxílico (124)

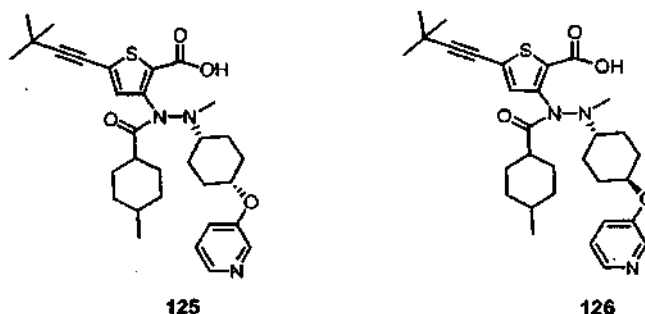


Una mezcla de 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[N'-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-N'-metil-N-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-hidrazin]-tiofen-2-carboxílico (500 mg, 1 mmol) en una mezcla 1:1 de THF y MeOH (2,5 ml) se trató con HCl 1 M (2,5 ml) y se calentó durante 3 h a 60 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (10 ml), se neutralizó con NaHCO₃ saturado, se lavó una vez con salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El material en bruto se disolvió en THF húmedo (5 ml) y se trató con NaBH₄ (38 mg, 1,1 mmol) a 0 °C

durante 30 min. Una porción del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[N'-(4-hidroxi-ciclohexil)-N'-metil-N-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-hidrazin]-tiofen-2-carboxílico se purificó mediante una HPLC (columna Gemini, 35 % de acetonitrilo:agua, 2 min, 35 - 50 % de acetonitrilo:agua, 2 min, 50 - 100 % de acetonitrilo: agua 13 min, ambos disolventes contenían un 0,1 % de ácido trifluoroacético) para dar 20 mg en forma de su sal del TFA: EM (m/z): 475,7 [M - H]⁺; tiempo de retención de la HPLC: 4,33 min (2 - 98 % de acetonitrilo:agua con un 0,05 % de ácido trifluoroacético).

Una purificación adicional mediante una HPLC separó el Ejemplo 123 (tiempo de retención: 27,89 min) del Ejemplo 124 (tiempo de retención 27,89).

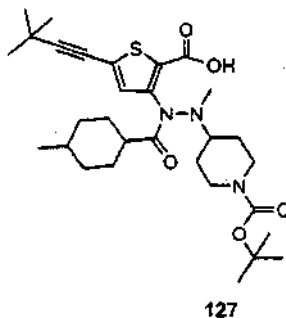
Ejemplos 125 y 126 - Síntesis del ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-(2-metil-1-(4-metilciclohexanocarbonil)-2-(4-(piridin-3-iloxi)ciclohexil)hidrazinil) tiofen-2-carboxílico (Compuesto 125) y del ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-(2-metil-1-(4-metilciclohexanocarbonil)-2-(4-(piridin-3-iloxi)ciclohexil)hidrazinil) tiofen-2-carboxílico (Compuesto 126)



Una mezcla del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[N'-(4-hidroxi-ciclohexil)-N'-metil-N-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-hidrazin]-tiofen-2-carboxílico (100 mg, 0,2 mmol) y 3-fluoro-piridina (97 µl, 1 mmol) en DMF (0,6 ml) se trató con hidruro de sodio (40 mg, 1 mmol, dispersión un aceite al 60 %) en dos o tres porciones. La mezcla se agitó hasta que se ralentizó el burbujeo, y se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 8 h. Después de un periodo de refrigeración, se añadió acetato de etilo (2 - 3 ml) y la mezcla se inactivó cuidadosamente con ácido cítrico (al 10 % en solución acuosa, 2 - 3 ml). Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante una HPLC (columna Gemini, 35 % de acetonitrilo:agua, 2 min, 35 - 50 % de acetonitrilo:agua, 2 min, 50 - 95 % de acetonitrilo: agua 13 min, ambos disolventes contenían un 0,1 % de ácido trifluoroacético). Esto dio como resultado 37 mg del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (bis-sal del TFA): EM (m/z): 552,1 [M - H]⁺; tiempo de retención de la HPLC: 3,50 min (2 - 98 % de acetonitrilo:agua con un 0,05 % de ácido trifluoroacético).

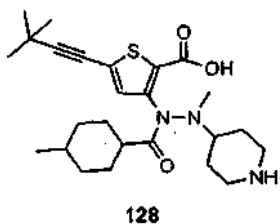
Una purificación adicional mediante una HPLC separó el Ejemplo 125 (tiempo de retención: 22,46 min) del Ejemplo 126 (tiempo de retención 22,62).

Ejemplo 127: compuesto 127 - Síntesis del terc-butil éster del ácido 4-[N'-(2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il)-N-metil-N'-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-hidrazin]-piperidin-1-carboxílico



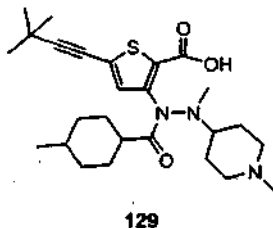
El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 122, mediante el uso de 1-N-Boc-4-piperidona en lugar del cetal de 1,4-ciclohexadiona-mono-etileno: EM (m/z): 560,1 [M - H]⁺; tiempo de retención de la HPLC: 5,10 min (2 - 98 % de acetonitrilo:agua con un 0,05 % de ácido trifluoroacético).

Ejemplo 128: compuesto 128 - Síntesis del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[N'-metil-N-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-N'-piperidin-4-il-hidrazin]-tiofen-2-carboxílico



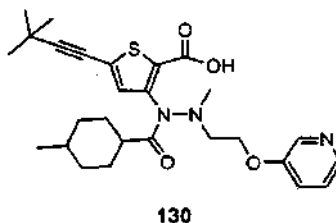
- 5 Se trató el terc-butil éster del ácido 4-[N'-[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-N-metil-N'-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-hidrazin]-piperidin-1-carboxílico en bruto (220 mg, 500 μmol) (Ejemplo 127) con TFA (3 ml, 4,6 mmol) a 60 °C durante 10 min. Después de un periodo de refrigeración, se añadió tolueno (2 - 3 ml) y la mezcla se concentró, esto se repitió varias veces y una porción de este material en bruto se purificó mediante una HPLC (columna Gemini, 35 % de acetonitrilo:agua, 2 min, 35 - 50 % de acetonitrilo:agua, 2 min, 50 - 95 % de acetonitrilo:agua 13 min, ambos disolventes contenían un 0,1 % de ácido trifluoroacético). Esto dio como resultado 20 mg del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (bis-sal del TFA): EM (m/z): 460,2 [M - H]⁺; tiempo de retención de la HPLC: 3,15 min (2 - 98 % de acetonitrilo:agua con un 0,05 % de ácido trifluoroacético).

Ejemplo 129: compuesto 129 - Síntesis del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[N'-metil-N-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-N'-(1-metil-piperidin-4-il)-hidrazin]-tiofen-2-carboxílico



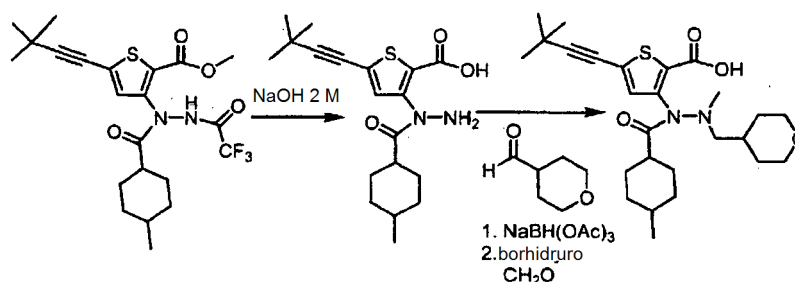
- 20 Una mezcla del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[N'-metil-N-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-N'-piperidin-4-il-hidrazin]-tiofen-2-carboxílico (100 mg, 225 μmol) (Ejemplo 128), formaldehído (1,12 mmol), ácido acético (0,5 ml, 8 mmol) en DCE (3 ml) se trató con NaBH(OAc)₃ (36 mg, 168 μmol) durante 16 h. La reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc. El material en bruto se purificó después mediante una HPLC (columna Gemini, 35 % de acetonitrilo:agua, 2 min, 35 - 50 % de acetonitrilo:agua, 2 min, 50 - 100 % de acetonitrilo: agua 13 min, ambos disolventes contenían un 0,1 % de ácido trifluoroacético) proporcionando el ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[N'-metil-N-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-N'-(1-metil-piperidin-4-il)-hidrazin]-tiofen-2-carboxílico en forma de su bis-sal del TFA: EM (m/z): 474,2 [M - H]⁺; tiempo de retención de la HPLC: 3,17 min (2 - 98 % de acetonitrilo:agua con un 0,05 % de ácido trifluoroacético).

Ejemplo 130: compuesto 130 - Síntesis del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[N'-metil-N-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-N'-[2-(piridin-3-iloxi)-etil]-hidrazin]-tiofen-2-carboxílico



- 35 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 122, mediante el uso de (piridin-3-iloxi)-acetaldehído en lugar del cetal de 1,4-ciclohexadiona-mono-etileno: EM (m/z): 498,1 [M - H]⁺; tiempo de retención de la HPLC: 3,31 min (2 - 98 % de acetonitrilo:agua con un 0,05 % de ácido trifluoroacético).

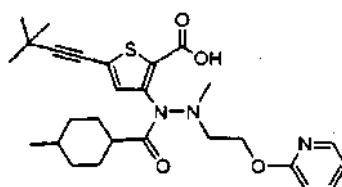
Ejemplo 131: compuesto 131 - Síntesis del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[N'-metil-N-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-N'-(tetrahydro-piran-4-ilmetil-hidrazin)-tiofen-2-carboxílico

**131**

A una solución del metil éster del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[N-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-N'-(2,2,2-trifluoro-acetil)-hidrazin]-tiofen-2-carboxílico (1,6 g, 3,4 mmol) en EtOAc (20 ml) se añadió NaOH (6,8 ml de una solución acuosa 2 M). Después de 2 h de agitación a la t.a., la reacción se neutralizó con HCl 1 M acuoso, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar el ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[N-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-hidrazin]-tiofen-2-carboxílico (1,1 g, 3 mmol) en forma de un sólido de color blanquecino.

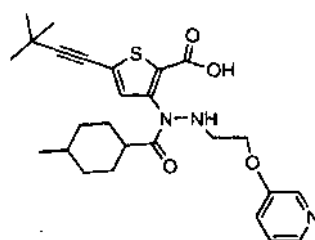
Una mezcla del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[N-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-hidrazin]-tiofen-2-carboxílico (50 mg, 0,132 mmol), tetrahydro-piran-4-carbaldehído (19 mg, 0,172 mmol), AcOH (24 mg, 0,4 mmol) en DCE (2 ml) se trató con $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (42 mg, 0,2 mmol) durante 16 h. La reacción se inactivó con agua (10 ml), se extrajo con EtOAc y se concentró. Se disolvió una mezcla del material en bruto, AcOH (37 mmol) en iPrOH (3 ml), se trató con NaCNBH_3 (13 mg, 0,198 mmol) y después calentó a 50 °C durante 16 h. Después el producto se purificó mediante una HPLC (columna Gemini, 35 % de acetonitrilo:agua, 2 min, 35 - 50 % de acetonitrilo:agua, 2 min, 50 - 100 % de acetonitrilo:agua 13 min, ambos disolventes contenían un 0,1 % de ácido trifluoroacético) proporcionando el ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[N'-metil-N-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-N'-(tetrahydro-piran-4-ilmetil)-hidrazin]-tiofen-2-carboxílico en forma de su sal del TFA: EM (m/z): 475,1 $[\text{M} - \text{H}]^+$; tiempo de retención de la HPLC: 4,62 min (2 - 98 % de acetonitrilo:agua con un 0,05 % de ácido trifluoroacético).

Ejemplo 132: compuesto 132 - Síntesis del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[N'-metil-N-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-N'-[2-(piridin-2-iloxi)-etil]-hidrazin]-tiofen-2-carboxílico

**132**

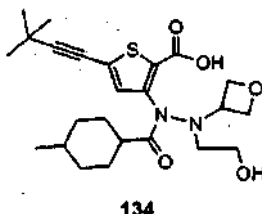
El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 131 mediante el uso de (piridin-2-iloxi)-acetaldehído en lugar de tetrahydro-piran-4-carbaldehído: EM (m/z): 498,1 $[\text{M} - \text{H}]^+$; tiempo de retención de la HPLC: 29,8 min (2 - 98 % de acetonitrilo:agua con un 0,05 % de ácido trifluoroacético) 30 min de análisis.

Ejemplo 133: compuesto 133 - Síntesis del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[N-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-N'-[2-(piridin-3-iloxi)-etil]-hidrazin]-tiofen-2-carboxílico

**133**

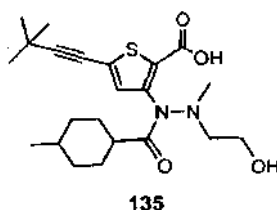
El compuesto del título se sintetizó a partir del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[N-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-hidrazin]-tiofen-2-carboxílico y (piridin-3-iloxi)-acetaldehído de una forma similar a la del Ejemplo 131. EM (m/z): 484,0 [M - H]⁺; tiempo de retención de la HPLC: 3,44 min (2 - 98 % de acetonitrilo:agua con un 0,05 % de ácido trifluoroacético).

Ejemplo 134: compuesto 134 - Síntesis del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[N'-(2-hidroxi-etil)-N-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-N'-oxetan-3-il-hidrazino]-tiofen-2-carboxílico



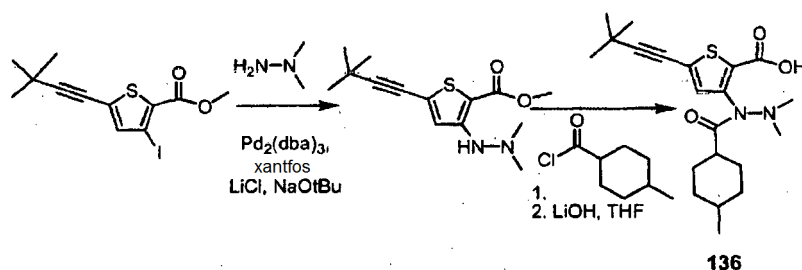
El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 131, mediante el uso de 3-(terc-butil-dimetil-silanilo)-acetaldehído en lugar de tetrahydro-piran-4-carbaldehído, mediante el tratamiento del producto en bruto con TBAF (1 mmol, 0,1 M en THF) antes de la segunda aminación reductora en la que el formaldehído se sustituye por oxetan-3-ona: EM (m/z): 461,2 [M - H]⁺; tiempo de retención de la HPLC: 4,38 min (2 - 98 % de acetonitrilo:agua con un 0,05 % de ácido trifluoroacético).

Ejemplo 135: compuesto 135 - Síntesis del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[N'-(2-hidroxi-etil)-N'-metil-N-(4-metilciclohexanocarbonil)-hidrazin]-tiofen-2-carboxílico



El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 131, mediante el uso de 3-(terc-butil-dimetil-silanilo)-acetaldehído en lugar de tetrahydro-piran-4-carbaldehído y el tratamiento del producto en bruto con TBAF (1 mmol, 0,1 M en THF) antes de la segunda aminación reductora con formaldehído: EM (m/z): 422,1 [M - H]⁺; tiempo de retención de la HPLC: 4,06 min (2 - 98 % de acetonitrilo:agua con un 0,05 % de ácido trifluoroacético).

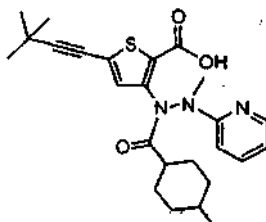
Ejemplo 136: compuesto 136 - Síntesis del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[N' dimetil-N-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-hidrazin]-tiofen-2-carboxílico



Una mezcla del metil éster del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-yodo-tiofen-2-carboxílico (0,200 g, 0,574 mmol), LiCl (0,048 g, 1,14 mmol), N,N-dimetilhidrazina (0,043 ml, 0,57 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,003 g, 0,005 mmol), xantphos (0,008 g, 0,005 mmol) y NaOtBu (0,037 g, 0,394 mmol) en tolueno (3 ml) se calentó a 80 °C durante 16 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de una capa de celita y se concentró. El material en bruto se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (0 - 15 % de EtOAc / hexano) para dar el metil éster del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-(N'-dimetil-hidrazin)-tiofen-2-carboxílico con un 63 % de rendimiento. Esto se disolvió después en piridina (5 ml) y se trató con cloruro de *trans*-4-metil-ciclohexanocarbonilo puro (0,132 g, 0,825 mmol). La reacción se calentó durante 16 h a 85 °C y se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró se concentró. Después se disolvió el material en bruto en una mezcla 3:2:1 de THF:MeOH:agua (5 ml), se trató con hidróxido de litio monohidratado (0,69 g, 1,65 mmol) y se calentó a 60 °C durante 1 hora. Los volátiles orgánicos se evaporaron a

presión reducida y el material en bruto se purificó mediante una HPLC para proporcionar el compuesto del título. EM (m/z): 456,0 [M + H]⁺; tiempo de retención de la HPLC: 3,91 min (2 - 98 % de acetonitrilo:agua con un 0,05 % de ácido trifluoroacético).

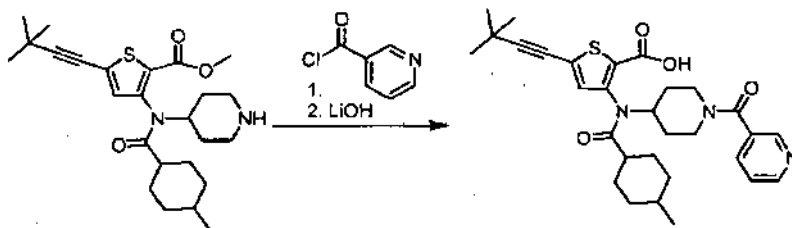
- 5 Ejemplo 137: compuesto 137 - Síntesis del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[N'-metil-N-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-N'-piridin-2-il-hidrazin]-tiofen-2-carboxílico



137

- 10 Una mezcla del metil éster del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-yodo-tiofen-2-carboxílico (0,100 g, 0,28 mmol), N,N-dietilendiamina (9 µl, 0,086 mmol), N-metil-N-piridin-2-il-hidrazina (0,105 g, 0,86 mmol), CuI (0,01 g, 0,057 mmol), 4 A ms (0,114 mg) y K₂CO₃ (0,118 g, 0,861 mmol) en DMF (3 ml) se calentó a 80 °C durante 16 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó dos veces con LiCl al 5 %, se concentró y el material en bruto se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (0 - 20 % de EtOH en DCM) para dar el metil éster del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-(N'-metil-N'-piridin-2-ilhidrazin)-tiofen-2-carboxílico con un 50 % de rendimiento. Esto se disolvió después en piridina (5 ml) y se trató con cloruro de *trans*-4-metil-ciclohexanocarbonilo puro (0,132 g, 0,825 mmol). La reacción se calentó durante 16 h a 85 °C y se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Después se disolvió el material en bruto en una mezcla 3:2:1 de THF:MeOH:agua (5 ml), se trató con hidróxido de litio monohidratado (0,69 g, 1,65 mmol) y se calentó a 60 °C durante 1 hora. Los volátiles orgánicos se evaporaron a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante una HPLC para proporcionar el compuesto del título. EM (m/z): 454,1 [M + H]⁺; tiempo de retención de la HPLC: 3,95 min (2 - 98 % de acetonitrilo:agua con un 0,05 % de ácido trifluoroacético).

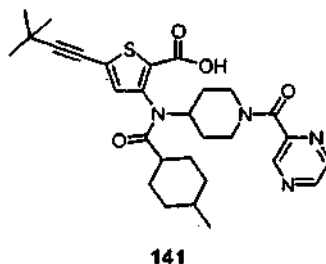
- 25 Ejemplo 140: compuesto 140 - Síntesis del ácido 6-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-f(4-metilciclohexanocarbonil)-[1-(piridin-3-carbonil)-piperidin-4-il]-amino}-tiofen-2-carboxílico



140

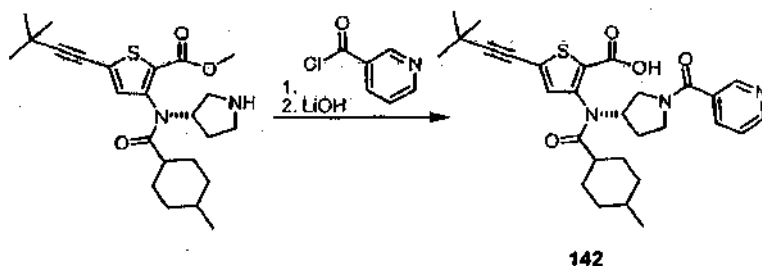
- 30 Una mezcla del metil éster del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-il-amino]-tiofen-2-carboxílico (63 mg, 0,141 mmol) y la sal de HCl del cloruro de piridin-2-carbonilo (33 mg, 0,184 mmol) en DCM (2 ml) se trató con DIEA (124 µl, 0,7 mmol). Después de 30 min se añadió a la mezcla NaHCO₃ (solución acuosa saturada, 4 - 8 ml), seguido de salmuera (20 ml), y el producto en bruto se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el material en bruto se disolvió en una mezcla 3:2:1 de THF:MeOH:agua (5 ml), se trató con hidróxido de litio (42 mg, 1 mmol) y se calentó a 60 °C durante 2 horas. El residuo se purificó mediante una HPLC (columna Gemini, 35 % de acetonitrilo:agua, 2 min, 35 - 50 % de acetonitrilo:agua, 2 min, 50 - 100 % de acetonitrilo:agua 13 min, ambos disolventes contenían un 0,1 % de ácido trifluoroacético). Esto dio como resultado 40 mg del compuesto del título en forma de su sal del TFA: EM (m/z): 536,9 [M - H]⁺; tiempo de retención de la HPLC: 4,17 min (2 - 98 % de acetonitrilo:agua con un 0,05 % de ácido trifluoroacético).

Ejemplo 141: compuesto 141 - Síntesis del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-metilciclohexanocarbonil)-[1-(pirazin-2-carbonil)-piperidin-4-il]-amino]-tiofen-2-carboxílico



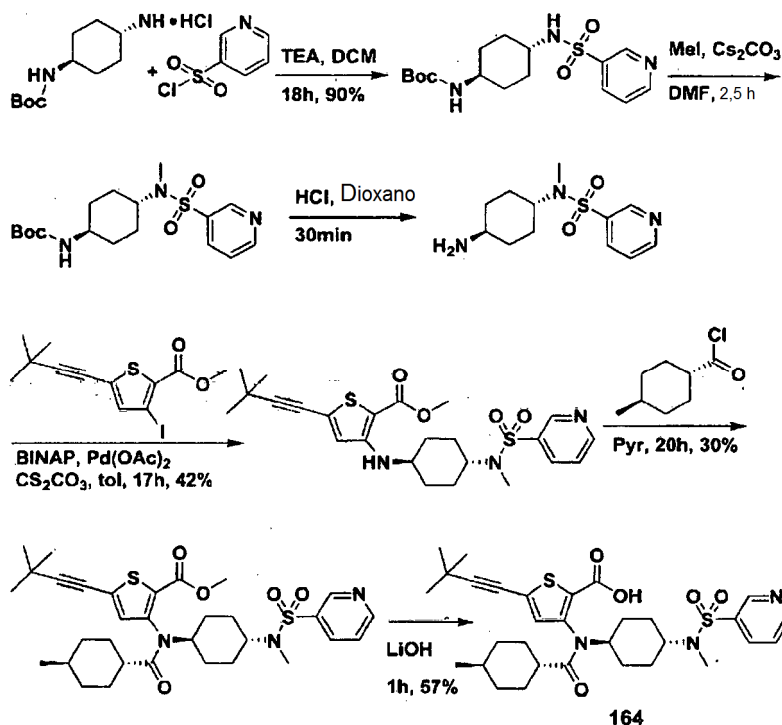
El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 140, mediante el uso de cloruro de pirazin-2-carbonilo en lugar de la sal de HCl del cloruro de piridin-2-carbonilo: EM (m/z): 538,0 [M - H]⁺; tiempo de retención de la HPLC: 3,52 min (2 - 98 % de acetonitrilo:agua con un 0,05 % de ácido trifluoroacético) 30 min de análisis.

Ejemplo 142: compuesto 142 - Síntesis del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-[1-(piridin-3-carbonil)-pirrolidin-3-il]-amino]-tiofen-2-carboxílico



Una mezcla del metil éster del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-pirrolidin-3-il]-amino]-tiofen-2-carboxílico (74 mg, 0,158 mmol) y la sal de HCl del cloruro de piridin-2-carbonilo (56 mg, 0,31 mmol) en DCM (2 ml) se trató con DIEA (124 µl, 0,8 mmol). Después de 30 min se añadió a la mezcla NaHCO₃ (solución acuosa saturada, 4 - 8 ml), seguido de salmuera (20 ml), y el producto en bruto se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el material en bruto se disolvió en una mezcla 3:2:1 de THF:MeOH:agua (5 ml), se trató con hidróxido de litio (42 mg, 1 mmol,) y se calentó a 60 °C durante 2 horas. El residuo se purificó mediante una HPLC (columna Gemini, 35 % de acetonitrilo:agua, 2 min, 35 - 50 % de acetonitrilo:agua, 2 min, 50 - 100 % de acetonitrilo: agua 13 min, ambos disolventes contenían un 0,1 % de ácido trifluoroacético). Esto dio como resultado 37 mg del compuesto del título en forma de su sal del TFA: EM (m/z): 522,0 [M - H]⁺; tiempo de retención de la HPLC: 3,58 min (2 - 98 % de acetonitrilo:agua con un 0,05 % de ácido trifluoroacético).

Ejemplo 164: compuesto 164 - Síntesis del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-((4-trans-metil-ciclohexanocarboxil)-[4-trans-[metil-(piridin-3-sulfonil)-amino]-ciclohexil]-amino)-tiofen-2-carboxílico



- 5 Se disolvieron el terc-butil éster del ácido (4-trans-amino-ciclohexil)-carbámico (705 mg, 2,8 mmol) y trietilamina en DCM (30 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se enfriaron hasta 0 °C. Después de 10 minutos se añadió cloruro de piridin-3-sulfonilo (1,00 g, 5,6 mmol). La reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Se averiguó que se había completado la reacción mediante una CL / EM. La reacción se lavó con agua (2 x 10 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se filtró. El terc-butil éster del ácido [4-trans-(piridin-3-sulfonilamino)-ciclohexil]-carbámico (927 mg, 90 %) se purificó mediante su precipitación en un sólido de color blanco. CL / EM = 300 (M⁺ - 55)

- 15 Se disolvió el terc-butil éster del ácido [4-trans-(piridin-3-sulfonilamino)-ciclohexil]-carbámico (1,08 g, 3,04 mmol) en DMF (30 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La solución se enfrió hasta 0 °C y se añadió Cs₂CO₃ (2,97 g, 9,12 mmol). Después de 10 minutos, se añadió yodometano (947 µl, 15,19 mmol). Después de 10 minutos, la reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 2,5 h hasta que se comprobó que se había completado mediante una CL / EM. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución al 5 % de LiCl en agua, se secó con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El terc-butil éster del ácido [4-trans-[metil-(piridin-3-sulfonil)-amino]-ciclohexil]-carbámico (741 mg, 66 %) se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice para proporcionar un sólido de color blanco. CL / EM = 314 (M⁺ - 55)

- 25 Se disolvió el terc-butil éster del ácido [4-trans-[metil-(piridin-3-sulfonil)-amino]-ciclohexil]-carbámico (741 mg, 2,01 mmol) en una solución de HCl 4 N en dioxano (2,0 ml, 8,00 mmol). La reacción se dejó en agitación durante 30 min hasta que se comprobó que se había completado mediante una CL / EM. La reacción se concentró y se usó sin purificación. CL / EM = 269 (M⁺)

- 30 Se combinaron el metil éster del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-yodo-tiofen-2-carboxílico (469 mg, 1,35 mmol), BNAP (126 mg, 0,2 mmol), Pd(OAc)₂ (55 mg, 0,2 mmol) y Cs₂CO₃ (2,20 g, 6,75 mmol) en tolueno desgasificado (15 ml) en una atmósfera de argón. A la reacción se añadió la sal de HCl de la (4-trans-aminociclohexil)-metil-amida del ácido piridin-3-sulfónico (en bruto, 2,01 mmol máx.). Después de 15 minutos, la reacción se calentó a 100 °C. Después de 17 h, se comprobó que la reacción se había completado mediante una CL / EM. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. La reacción se concentró. El metil éster del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[4-trans-[metil-(piridin-3-sulfonil)-amino]-ciclohexilamino]-tiofen-2-carboxílico (281 mg, 42 %) se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice para proporcionar un sólido de color amarillo. CL / EM = 490 (M⁺ + 1)

Se disolvió el metil éster del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[4-trans-[metil-(piridin-3-sulfonil)-amino]-ciclohexilamino]-tiofen-2-carboxílico (281 mg, 0,57 mmol) en piridina (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno. A la

reacción se añadió cloruro de 4-trans-metil-ciclohexanocarbonilo (138 mg, 0,86 mmol). La reacción se calentó a 90 °C durante 20 h. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La reacción se lavó con agua (2 x 5 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El metil éster del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-((4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-[4-trans-[metil-(piridin-3-sulfonil)-amino]-ciclohexil]-amino)-tiofen-2-carboxílico (105 mg, 30 %) se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice para proporcionar un sólido de color amarillo. CL / EM = 613 (M⁺)

Se disolvió el metil éster del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-((4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-[4-trans-[metil-(piridin-3-sulfonil)-amino]-ciclohexil]-amino)-tiofen-2-carboxílico (105 mg, 0,18 mmol) en THF (1 ml) y MeOH (0,5 ml). A la reacción se añadió una solución de LiOH (20 mg, 0,88 mmol) en agua (1 ml). La reacción se agitó durante 1 h. La reacción se neutralizó con 0,88 ml de HCl 1 N en agua. La solución se concentró. El ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-((4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-[4-trans-[metil-(piridin-3-sulfonil)-amino]-ciclohexil]-amino)-tiofen-2-carboxílico (62 mg, 57) se purificó mediante una HPLC para proporcionar un polvo de color blanco.

CL / EM = 597 (M⁺ - 2) ionización Neg

Tiempo de retención: 2,62 min

CL: HPLC Thermo Electron Surveyor

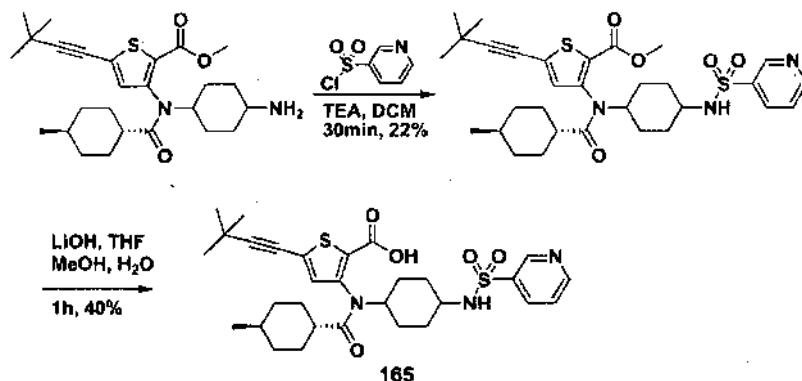
EM: espectrómetro de masas Finnigan LCQ Advantage MAX

Columna: Phenomenex Polar RP de 30 mm X 4,6 mm

Disolventes: acetonitrilo con un 0,1 % de ácido fórmico, agua con un 0,1 % de ácido fórmico

Gradiente: 0 min - 0,1 min al 5 % de ACN, 0,1 min - 1,95 min al 5 % - 100 % de ACN, 1,95 min - 3,5 min al 100 % de ACN, 3,5 min - 3,55 min al 100 % - 5 % de ACN, 3,55 min - 4 min al 5 % de ACN.

Ejemplo 165: compuesto 165 - Síntesis del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-((4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-[4-(piridin-3-sulfonilamino)-ciclohexil]-amino)-tiofen-2-carboxílico



Se disolvieron el metil éster del ácido 3-[(4-amino-ciclohexil)-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-2-carboxílico (200 mg, 0,44 mmol) y TEA (245 µl, 1,76 mmol) en DCM (3 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se enfriaron hasta 0 °C. A la reacción se añadió cloruro de piridin-3-sulfonilo (155 mg, 0,88 mmol). La reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La reacción se concentró. El metil éster del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-((4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-[4-(piridin-3-sulfonilamino)-ciclohexil]-amino)-tiofen-2-carboxílico (50 mg, 22 %) se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice para proporcionar un sólido de color amarillo. CL / EM = 600 (M⁺ + 1)

Se disolvió el metil éster del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-((4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-[4-(piridin-3-sulfonilamino)-ciclohexil]-amino)-tiofen-2-carboxílico (50 mg, 0,1 mmol) en THF (1 ml) y MeOH (1 ml). A la reacción se añadió una solución de LiOH (12 mg, 0,5 mmol) en agua (1 ml). La reacción se agitó durante 1 hora. La reacción se inactivó con HCl 1 N en agua (0,5 ml). El ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-((4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-[4-(piridin-3-sulfonilamino)-ciclohexil]-amino)-tiofen-2-carboxílico (23 mg, 40 %) se purificó mediante una HPLC para proporcionar un polvo de color blanco.

CL / EM = 584 (M⁺ - 1) ionización Neg

Tiempo de retención: 2,52 min

CL: HPLC Thermo Electron Surveyor

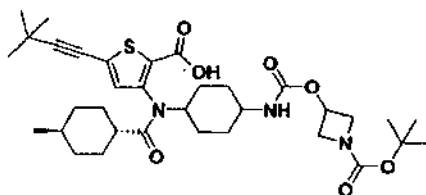
EM: espectrómetro de masas Finnigan LCQ Advantage MAX

Columna: Phenomenex Polar RP de 30 mm X 4,6 mm

Disolventes: acetonitrilo con un 0,1 % de ácido fórmico, agua con un 0,1 % de ácido fórmico

Gradiente: 0 min - 0,1 min al 5 % de ACN, 0,1 min - 1,95 min al 5 % - 100 % de ACN, 1,95 min - 3,5 min al 100 % de ACN, 3,5 min - 3,55 min al 100 % - 5 % de ACN, 3,55 min - 4 min al 5 % de ACN.

Ejemplo 186: compuesto 186 - Síntesis del terc-butil éster del ácido 3-{4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-ciclohexilcarbamoilo}-azetidin-1-carboxílico

**186**

- 5 El terc-butil éster del ácido 3-{4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-ciclohexilcarbamoilo}-azetidin-1-carboxílico se preparó de una forma similar a la del piperidin-4-il éster del ácido 4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico mediante el uso del método A excepto porque se usó la sal de HCl del ácido 3-[(4-amino-ciclohexil)-(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-2-carboxílico en lugar de la sal de HCl del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-trans-metil-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-il-amino]-tiofen-2-carboxílico, y se usó el terc-butil éster del ácido 3-hidroxi-azetidin-1-carboxílico en lugar del terc-butil éster del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico.

CL / EM (m/z): 544 [M - 99]

Tiempo de retención: 2,52 min

CL: HPLC Thermo Electron Surveyor

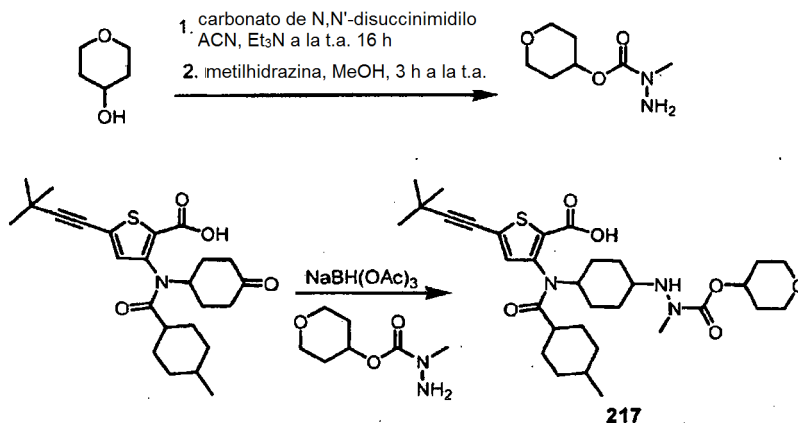
- 15 EM: espectrómetro de masas Finnigan LCQ Advantage MAX

Columna: Phenomenex Polar RP de 30 mm X 4,6 mm

Disolventes: acetonitrilo con un 0,1 % de ácido fórmico, agua con un 0,1 % de ácido fórmico

Gradiente: 0 min - 0,1 min al 5 % de ACN, 0,1 min - 1,95 min al 5 % - 100 % de ACN, 1,95 min - 3,5 min al 100 % de ACN, 3,5 min - 3,55 min al 100 % - 5 % de ACN, 3,55 min - 4 min al 5 % de ACN.

- 20 Ejemplo 217: compuesto 217 - Síntesis del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-((4-metil-ciclohexanocarbonil)-{4-[N'-metil-N'-(tetrahydro-piran-4-iloxycarbonil)-hidrazinol-ciclohexil]-amino}-tiofen-2-carboxílico

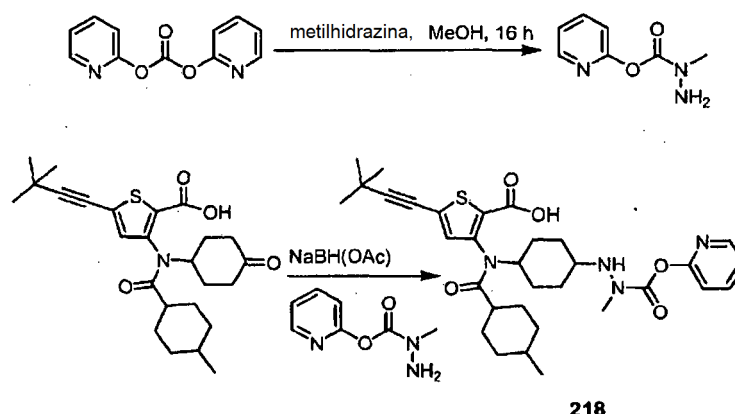


- 25 A una solución de tetrahydro-piran-4-ol (0,215 ml, 2,27 mmol) y carbonato de N,N'-disuccinimidilo (0,87 g, 3,4 mmol) en ACN (7 ml) se añadió trietilamina (1 ml, 6,81 mmol). Después de 16 h de agitación a la t.a, la reacción se inactivó con una solución de LiCl (al 5 % en agua, 10 ml) y se diluyó con EtOAc (20 ml). El producto en bruto se lavó 2 x 10 ml con una solución de LiCl al 5 %, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El material en bruto se usó como tal para la siguiente etapa.

- 30 Una mezcla del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-(4-oxo-ciclohexil)-amino]-tiofen-2-carboxílico (100 mg, 0,23 mmol), tetrahydro-piran-4-il éster del ácido N-metil-hidrazinacarboxílico (70 mg, ~ 0,4 mmol), ácido acético (3 gotas) en DCE (3 ml) se trató con NaBH(OAc)₃ (12 mg, 56 mmol) durante 16 h. La reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc. El material en bruto se purificó después mediante una HPLC (columna Gemini, 35 % de acetonitrilo:agua, 2 min, 35 - 50 % de acetonitrilo:agua, 2 min, 50 - 100 % de acetonitrilo:agua 13 min, ambos disolventes contenían un 0,1 % de ácido trifluoroacético) proporcionando el compuesto del título en forma de una sal del TFA: EM (m/z): 603,1 [M - H]⁺; tiempo de retención de la HPLC: 27,4 min (2 - 98 % de acetonitrilo:agua con un 0,05 % de ácido trifluoroacético) 30 min de análisis.

- 40

Ejemplo 218: compuesto 218 - Síntesis del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-((4-metil-ciclohexanocarbonil)-(4-[N'-metil-N'-(piridin-2-iloxycarbonil)-hidrazin]-ciclohexil)-amino)-tiofen-2-carboxílico



A una solución del di-2-piridil éster del ácido carbónico (300 mg, 1,38 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió metilhidrazina (94 µl, 1,8 mmol). Después de 16 h de agitación a la t.a., la reacción se concentró y el material en bruto se usó como tal para la siguiente etapa.

Una mezcla del piridin-2-il éster del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-(4-oxo-ciclohexil)-amino]-tiofen-2-carboxílico (100 mg, 0,23 mmol), ácido N-metil-hidrazincarboxílico (67 mg, ~ 0,4 mmol), ácido acético (3 gotas) en DCE (3 ml) se trató con NaBH(OAc)₃ (12 mg, 56 mmol) durante 16 h. La reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc. El material en bruto se purificó después mediante una HPLC (columna Gemini, 35 % de acetonitrilo:agua, 2 min, 35 - 50 % de acetonitrilo:agua, 2 min, 50 - 100 % de acetonitrilo: agua 13 min, ambos disolventes contenían un 0,1 % de ácido trifluoroacético) proporcionando el compuesto del título en forma de una sal del TFA: EM (m/z): 595,1 [M - H]⁺; tiempo de retención de la HPLC: 28,9 min (2 - 98 % de acetonitrilo:agua con un 0,05 % de ácido trifluoroacético) 30 min de análisis.

Ejemplos biológicos

Actividad antivírica

Otro aspecto de la invención se refiere a métodos para la inhibición de infecciones víricas que comprenden la etapa de tratar una muestra o un sujeto sospechoso de necesitar dicha inhibición, con una composición de la invención.

En el contexto de la invención, las muestras sospechosas o que contienen un virus incluyen materiales naturales o artificiales tales como organismos vivos; cultivos tisulares o celulares; muestras biológicas, tales como muestras de material biológico (sangre, suero, orina, líquido cefalorraquídeo, lágrimas, esputo, saliva, muestras tisulares, y similares); muestras de laboratorio; muestras de alimentos, de agua o de aire; muestras de bioproductos tales como extractos de células, particularmente de células recombinantes que sintetizan una glucoproteína deseada; y similares. Normalmente, la muestra será sospechosa de contener un organismo que induce una infección vírica, frecuentemente un organismo patógeno tal como un virus tumoral. Las muestras pueden estar contenidas en cualquier medio, incluyendo agua y mezclas de disolventes orgánicos / agua. Las muestras incluyen organismos vivos, tales como seres humanos, y materias artificiales, tales como cultivos celulares.

Si se desea, la actividad antivírica de un compuesto de la invención puede observarse tras la aplicación de la composición mediante cualquier método, incluyendo métodos directos e indirectos de detección de dicha actividad. Se contemplan todos los métodos cuantitativos, cualitativos y semicuantitativos para la determinación de dicha actividad. Normalmente se aplicará uno de los métodos de cribado descritos anteriormente, sin embargo, también es aplicable cualquier método tal como la observación de las propiedades fisiológicas de un organismo vivo.

La actividad antivírica de un compuesto de la invención puede medirse mediante el uso de los protocolos habituales de cribado que son conocidos. Por ejemplo, la actividad antivírica de un compuesto puede medirse mediante el uso de los siguientes protocolos generales.

Ensayo de inmunodetección de Flavivirus basado en células

Se tripsinizan células BHK21 o A549, se cuentan y se diluyen hasta 2×10^5 células/ml en medio Hams F-12 (A549 células) o en medio RPMI-1640 (células BHK21) complementado con un 2 % de suero bovino fetal (FBS) y un 1 % de penicilina / estreptomycin. Se dispensan 2×10^4 células por pocillo en placas de cultivo tisular transparentes de 96 pocillos y se colocan a 37 °C, 5 % de CO₂ durante una noche. Al día siguiente, las células se infectan con los virus a una multiplicidad de infección (MOI) de 0,3 en presencia de concentraciones variadas de los compuestos de ensayo

durante 1 hora a 37 °C y un 5 % de CO₂ durante otras 48 horas. Las células se lavan una vez con PBS y se fijan con metanol frío durante 10 min. Después de lavar dos veces con PBS, las células fijadas se bloquean con PBS que contiene un 1 % de FBS y un 0,05 % de Tween-20 durante 1 hora a la temperatura ambiente. Después se añade la solución de anticuerpo primario (4G2) a una concentración de entre 1:20 y 1:100 en PBS que contiene un 1 % de FBS y un 0,05 % de Tween-20 durante 3 horas. Entonces las células se lavan tres veces con PBS seguido de una incubación de una hora con IgG anti-ratón conjugada con peroxidasa de rábano picante (HRP) (Sigma, dilución de 1:2.000). Después de lavar tres veces con PBS, se añaden 50 microlitros de la solución de sustrato de 3,3',5,5'-tetrametilbenzidina (TMB) (Sigma) a cada pocillo durante dos minutos. La reacción se detiene mediante la adición de ácido sulfúrico 0,5 M. Las placas se leen a una absorbancia de 450 nm para la cuantificación de la carga vírica. Después de la medición, las células se lavan tres veces con PBS seguido de una incubación con yoduro de propidio durante 5 min. La placa se lee con un lector Tecan Safire™ (excitación 537 nm, emisión 617 nm) para la cuantificación del número de células. Se representan gráficamente las curvas de dosis-respuesta a partir de la absorbancia media frente al log de la concentración de los compuestos de ensayo. Se calcula la CE₅₀ mediante un análisis de regresión no lineal. Puede usarse un control positivo tal como N-nonil-desoxinojirimicina.

Ensayo del efecto citopático de Flavivirus basado en células

Para el ensayo frente al virus del Nilo occidental o el virus de la encefalitis japonesa, las células BHK21 se tripsinizan y se diluyen hasta una concentración de 4×10^5 células/ml en medio RPMI-1640 complementado con un 2 % de FBS y un 1 % de penicilina / estreptomina. Para el ensayo frente al virus del dengue, las células Huh7 se tripsinizan y se diluyen hasta una concentración de 4×10^5 células/ml en medio DMEM complementado con un 5 % de FBS y un 1 % de penicilina / estreptomina. Se dispensan 50 microlitros de suspensión celular (2×10^4 células) por pocillo en placas poliméricas de fondo óptico PIT de 96 pocillos (Nunc). Las células se cultivan durante una noche en medio de cultivo a 37 °C, 5 % de CO₂ y después se infectan con el virus del Nilo occidental (por ejemplo, la cepa B956) o con el virus de la encefalitis japonesa (por ejemplo, la cepa Nakayama) a una MOI = 0,3, o con el virus del dengue (por ejemplo, la cepa DEN-2 NGC) a una MOI = 1, en presencia de diferentes concentraciones de los compuestos de ensayo. Las placas que contienen el virus y los compuestos se incuban adicionalmente a 37 °C, 5 % de CO₂ durante 72 horas. A final de la incubación se añaden 100 microlitros de reactivo CellTiter-Glo™ a cada pocillo. El contenido se mezcla durante 2 minutos con un agitador orbital para inducir la lisis celular. Las placas se incuban a la temperatura ambiente durante 10 minutos para estabilizar la señal luminescente. La lectura de la luminiscencia se registra mediante el uso de un lector de placas. Puede usarse un control positivo tal como N-nonil-desoxinojirimicina.

Actividad antivírica en un modelo de ratón de infección por Dengue

Los compuestos se ensayan *in vivo* en un modelo de ratón de infección por el virus del dengue (Schul et al. J. Infectious Dis. 2007; 195: 665 - 74). Se alojan ratones AG129 de entre seis y diez semanas de edad (B&K Universal Ltd, HIL, Reino Unido) en jaulas ventiladas individualmente. A los ratones se les inyectan intraperitonealmente 0,4 ml de una suspensión del virus 2 del dengue TSV01. Se recogen muestras sanguíneas mediante una punción retroorbital bajo anestesia con isoflurano. Las muestras sanguíneas se recogen en tubos que contienen citrato de sodio hasta una concentración final del 0,4 % y se centrifugan inmediatamente durante 3 minutos a 6.000 g para obtener el plasma. El plasma se diluye (20 microlitros) en 780 microlitros de medio RPMI-1640 y se congela instantáneamente en nitrógeno líquido para el análisis del ensayo de plaga. El resto del plasma se reserva para la determinación del nivel de citocina y de proteína NS1. Los ratones desarrollan una viremia por dengue que aumenta durante varios días, con un pico en el día 3 después de la infección.

Para ensayar la actividad antivírica, se disuelve un compuesto de la invención en vehículo fluido, por ejemplo, etanol al 10 %, 30 % de PEG 300 y 60 % de D5W (5 % de dextrosa en agua; o HCl 6 N (1,5 eq): NaOH 1 N (el pH se ajustó a 3,5): tampón de citrato 100 mM a pH 3,5 (0,9 % v/v:2,5 % v/v: 96,6 % v/v). Se dividen treinta y seis ratones AG129 de entre 6 - 10 semanas de edad en seis grupos de seis ratones cada uno. Todos los ratones se infectan con el virus del dengue como se ha descrito anteriormente (día 0). Al grupo 1 se le administran mediante una sonda oral 200 ml/ratón de 0,2 mg/kg de un compuesto de la invención dos veces al día (una vez pronto por la mañana y una vez tarde por la tarde) durante tres días consecutivos partiendo del día 0 (la primera dosis justo antes de la infección con el dengue). A los grupos 2, 3 y 4 se les administran de la misma forma 1 mg/kg, 5 mg/kg y 25 mg/kg del compuesto, respectivamente. Puede usarse un control positivo, tal como (2R,3R,4R,5R)-2-(2-amino-6-hidroxi-purin-9-il)-5-hidroximetil-3-metil-tetrahydro-furan-3,4-diol, administrado mediante una sonda oral de 200 microlitros/ratón de la misma forma que para los grupos previos. Un grupo adicional se trata únicamente con vehículo fluido.

En el día 3 después de la infección se toman aproximadamente 100 microlitros de muestras sanguíneas (anticoaguladas con citrato de sodio) de los ratones mediante una punción retroorbital bajo anestesia con isoflurano. Se obtiene el plasma de cada muestra mediante una centrifugación y se congela instantáneamente en nitrógeno líquido para el análisis del ensayo de plaga. Las muestras de plasma recogidas se analizan mediante un ensayo de plaga según se describe en Schul *et al.* También se analizan las citocinas según describe Schul. Los niveles de la proteína NS1 se analizan mediante el uso de un kit Platelia™ (BioRad Laboratories). Un efecto antivírico está indicada por una reducción en los niveles de citocina y/o en los niveles de la proteína NS1.

Normalmente se obtienen unas reducciones en la viremia de aproximadamente 5 - 100 veces, más normalmente de

10 - 60 veces, lo más normalmente 20 - 30 veces, con unas dosis de 5 - 50 mg/kg dos veces al día de los compuestos de la invención.

Protocolo de ensayo del VHC

La actividad anti-VHC de los compuestos de esta invención se ensayó en la línea celular de hepatoma humano Huh-7 portadora de un replicón del VHC. El ensayo comprendía las siguientes etapas:

Etapas 1: preparación del compuesto y diluciones sucesivas

Se realizaron diluciones sucesivas en DMSO al 100 % en una placa de 384 pocillos. Se preparó una solución que contiene un compuesto a una concentración de 225 veces la concentración de la dilución sucesiva final de partida en DMSO al 100 % y se añadieron 15 µl a los pocillos previamente especificados en la columna 3 o 13 de una placa de polipropileno de 384 pocillos. El resto de la placa de 384 pocillos se rellenó con 10 µl de DMSO al 100 % excepto para las columnas 23 y 24, en las que se añadieron 10 µl de un inhibidor de la proteasa del VHC 500 µM (ITMN-191) en DMSO al 100 %. El inhibidor de la proteasa del VHC se usó como control de la inhibición al 100 % de la replicación del VHC. Después la placa se colocó en una Biomek FX Workstation para comenzar las diluciones sucesivas. Las diluciones sucesivas se realizaron durante diez ciclos de diluciones de 3 veces desde la columna 3 hasta la 12 o desde la columna 13 hasta la 22.

Etapas 2: preparación de la placa para el cultivo celular y adición del compuesto

En cada pocillo de una placa negra de polipropileno de 384 pocillos, se añadió Biotek uFlow Workstation a 90 µl de medio celular que contenía suspendidas 1.600 células Huh-7 con el replicón del VHC. Se transfirió un volumen de 0,4 µl de la solución del compuesto desde la placa de diluciones sucesivas a la placa de cultivo celular en una Biomek FX Workstation. La concentración de DMSO en las condiciones de ensayo finales era del 0,44 %. Las placas se incubaron durante 3 días a 37 °C con un 5 % de CO₂ y un 85 % de humedad.

Etapas 3: detección de la citotoxicidad e inhibición de la replicación vírica

a) evaluación de la citotoxicidad: el medio de las placas de cultivo celular de 384 pocillos se aspiró con un lavador de placas Biotek EL405. A cada pocillo de la placa se añadió un volumen de 50 µl de una solución que contiene Calceína AM 400 nM en PBS al 100 % con una Biotek uFlow Workstation. La placa se incubó durante 30 minutos a la temperatura ambiente antes de medir la señal de fluorescencia (emisión 490 nm, excitación 520 nm) con un lector de placas Perkin Elmer Envision.

b) evaluación de la inhibición de la replicación vírica: la solución de calceína-PBS de la placa de cultivo celular de 384 pocillos se aspiró con un lavador de placas Biotek EL405. A cada pocillo de la placa se añadió un volumen de 20 µl de tampón de luciferasa Dual-Glo (Promega, Dual-Glo Luciferase Assay Reagent, nº de cat. #E298B) con una Biotek uFlow Workstation. La placa se incubó durante 10 minutos a la temperatura ambiente. Después se añadió a cada pocillo de la placa un volumen de 20 µl de una solución que contiene una mezcla 1:100 de Dual-Glo Stop & sustrato Glo (Promega, Dual-Glo Luciferase Assay Reagent, nº de cat. #E313B) y tampón Dual-Glo Stop & Glo (Promega, Dual-Glo Luciferase Assay Reagent, nº de cat. #E314B) con una Biotek uFlow Workstation. La placa se incubó a la temperatura ambiente durante 10 minutos antes de medir la señal de fluorescencia con un lector de placas Perkin Elmer Envision.

Etapas 4: cálculo

El porcentaje de citotoxicidad se determinó mediante la conversión de la calceína AM en un producto fluorescente. La señal fluorescente media de los pocillos de control con DMSO se definió como un 100 % no tóxica. La señal fluorescente individual del pocillo tratado con compuesto de ensayo se dividió entre la señal promedio de los pocillos de control con DMSO y después se multiplicó por 100 % para obtener el porcentaje de viabilidad. El porcentaje de actividad anti-replicación del VHC que se determinó a partir de la señal leninista de luminiscencia del pocillo testigo se comparó con los pocillos de control con DMSO. La señal de fondo se determinó mediante la señal de luminiscencia promedio procedente de los pocillos tratados con el inhibidor de la proteasa del VHC y se restó de la señal procedente de los pocillos testigo así como de los pocillos de control con DMSO. Después de diluciones sucesivas de 3 veces, se calcularon los valores de la CE₅₀ y de la CC₅₀ mediante el ajuste del % de inhibición a cada concentración, a la siguiente ecuación:

$$\% \text{ de inhibición} = 100 \% / [(CE_{50} / [I])^b + 1]$$

en la que b es el coeficiente de Hill. Véase, como referencia, Hill, A. V., The Possible Effects of the Aggregation of the Molecules of Haemoglobin on its Dissociation Curves, J. Physiol. 40: iv - vii. (1910).

Los valores del % de inhibición a una concentración específica, por ejemplo 2 µM, también pueden ser derivados a partir de la fórmula anterior.

Cuando se ensayaron, se averiguó que ciertos compuestos de esta invención inhiben la replicación vírica según se

recoge en la Tabla 1:

Tabla 1

Compuesto	% de inhibición a 2 μ M
31	93,1
32	100
33	96,2
34	97,8
35	99,8
36	100
37	99,6
38	99,6
39	98,8
40	98,6
41	99,9
42	99,9
43	96,2
44	100
45	100
46	97,0
47	99,9
48	100
49	99,2
50	99,9
51	85,5
52	93,5
53	99,9
54	99,8
55	87,9
56	92,8
57	78,2
64	100
65	99,9
66	99,9
67	99,0
68	98,5
69	99,5
70	99,1
71	95,1
72	99,7
73	93,1
74	99,7
75	97,5
76	99,4
77	99,9
79	100
80	99,8

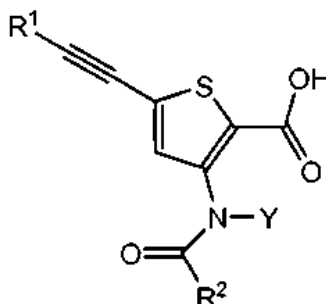
81	100
82	100
83	99,9
112	99,9
113	98,1
114	100
115	99,8
116	99,9
117	99,9
118	100
119	97,1
120	99,9
121	99,9
122	99,7
123	99,9
124	99,9
125	99,7
126	98,9
127	98,3
128	99,8
129	100
130	98,7
131	99,9
132	77,4
133	96,7
134	99,0
135	99,8
136	98,9
137	100
140	99,9
141	99,9
142	99,6
164	98,9
165	95,7
186	98,9
217	100
218	100

Los compuestos preferidos de acuerdo con la Tabla 1 incluyen los Ejemplos 32, 36, 38, 41, 48, 50, 64, 65, 66, 77, 79, 80, 81, 82, 83, 112, 114, 118, 129, 217 y 218.

- 5 Las respuestas farmacológicas específicas observadas pueden variar de acuerdo con, y dependiendo de, el compuesto activo en particular seleccionado o de si hay presentes vehículos farmacéuticos, así como del tipo de formulación y del modo de administración empleado, y dichas variaciones o diferencias esperadas en los resultados están contempladas de acuerdo con la práctica de la presente invención.
- 10 Aunque en el presente documento se ilustran y se describen con detalle algunas formas de realización específicas de la presente invención, la invención no está limitada a las mismas. Las anteriores descripciones detalladas se proporcionan como ejemplos de la presente invención y no deberían interpretarse como constituyentes de limitación alguna de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



Fórmula (I),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R¹ se elige de entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 - 12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3 - 18 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo de 3 - 18 miembros opcionalmente sustituido y arilalquilo C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido, en donde cada R¹ sustituido está sustituido con uno o más Q¹;

cada Q¹ se elige independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, óxido, -NO₂, -N(=O), -SR¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -S(O)₂NR¹⁰R¹¹, -NR¹⁰C(O)R¹¹, -NR¹⁰CONR¹¹R¹², -NR¹⁰S(O)R¹¹, -NR¹⁰OS(O)₂R¹¹, OP(O)R¹¹R¹², -P(O)R¹¹R¹², -P(O)OR¹¹R¹², -P(O)(OR¹¹)OR¹², -C(O)NR¹¹R¹², alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, arilalquilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido, alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alqueniloxi C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquiliniloxi C₂₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquiloxi C₃₋₆ opcionalmente sustituido, ariloxi C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heteroariloxi de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido, heterocicliloxi 4 - 12 miembros opcionalmente sustituido, -C(O) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O) alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O) alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O) cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O) arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, -C(O)-heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido, -C(O) arilalquilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 - 10 miembros opcionalmente sustituido, -OH, -NR¹¹R¹², -C(O)OR¹⁰, -CN, -N₃, -C(=NR¹³)NR¹¹R¹², -C(=NR¹³)OR¹⁰, -NR¹⁰C(=NR¹³)NR¹¹R¹², -NR¹¹C(O)OR¹⁰ y -OC(O)NR¹¹R¹²;

cada R¹⁰, R¹¹ y R¹² se elige independientemente de entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 - 12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3 - 18 miembros opcionalmente sustituido y arilalquilo C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido;

o R¹¹ y R¹² tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo de entre 3 y 10 miembros; cada R¹³ se elige independientemente de entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 - 12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3 - 18 miembros opcionalmente sustituido, arilalquilo C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido, -CN, -C(O)R¹⁴, -CHO y -S(O)₂R¹⁴; cada R¹⁴ es independientemente alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido;

en donde cada Q¹ sustituido, R¹⁰ sustituido, R¹¹ sustituido, R¹² sustituido, R¹³ sustituido o R¹⁴ sustituido está sustituido independientemente con uno o más Q⁶;

R² se elige de entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 - 12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3 - 18 miembros opcionalmente sustituido y arilalquilo C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido; en donde cada R² sustituido está sustituido con uno o más Q²;

cada Q² se elige independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, óxido, -NO₂, -N(=O), -SR²⁰, -S(O)R²⁰, -S(O)₂R²⁰, -S(O)₂NR²⁰R²¹, -NR²⁰C(O)R²¹, -NR²⁰C(O)NR²¹R²², -NR²⁰S(O)R²¹, -NR²⁰OS(O)₂R²¹, -OP(O)R²¹R²², -P(O)R²¹R²², -P(O)OR²¹R²², -P(O)(OR²¹)OR²², -C(O)NR²¹R²², alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, arilalquilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3 - 14 miembros

miembros opcionalmente sustituido, alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alqueniloxi C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquiniloxi C₂₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquiloxi C₃₋₆ opcionalmente sustituido, ariloxi C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heteroariloxi de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido, heterocicliloxi de 4 - 12 miembros opcionalmente sustituido, -C(O) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O) alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O) alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O) cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O) arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, -C(O)-heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido, -C(O) arilalquilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 - 10 miembros opcionalmente sustituido, -OH, -NR²¹R²², -C(O)OR²⁰, -CN, -N₃, -C(=NR²³)NR²¹R²², -C(=NR²³)OR²⁰, -NR²⁰C(=NR²³)NR²¹R²², -NR²¹C(O)OR²⁰ y -OC(O)NR²¹R²²;

10 cada R²⁰, R²¹ y R²² se elige independientemente de entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 - 12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3 - 18 miembros opcionalmente sustituido y arilalquilo C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido;

15 o R²¹ y R²² tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo de entre 3 y 10 miembros;

cada R²³ se elige independientemente de entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 - 12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3 - 18 miembros opcionalmente sustituido, arilalquilo C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido, -CN, -C(O)R²⁴, -CHO y -S(O)₂R²⁴;

20 cada R²⁴ es individualmente alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido;

en donde cada Q² sustituido, R²⁰ sustituido, R²¹ sustituido, R²² sustituido, R²³ sustituido o R²⁴ sustituido está sustituido independientemente con uno o más Q⁶;

25 **Y** es -R³-L-Het, -N(R⁴)(R⁵) o -R⁶=NOR⁷;

R³ se elige de entre el grupo que consiste en alquilenilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquenilenilo C₂₋₁₂ sustituido, alquinilenilo C₂₋₁₂ sustituido, cicloalquilenilo C₃₋₁₂, cicloalquilenilo C₃₋₁₂ sustituido, cicloalquilalquilenilo C₃₋₁₂, cicloalquilalquilenilo C₃₋₁₂ sustituido, arilenilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilenilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilenilo de 3 - 12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilenilo de 3 - 18 miembros opcionalmente sustituido y arilalquilenilo C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido; en donde cada R³ sustituido está sustituido con uno o más Q³;

30 cada Q³ se elige independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, óxido, -NO₂, -N(=O), -SR³⁰, -S(O)R³⁰, -S(O)₂R³⁰, -S(O)₂NR³⁰R³¹, -NR³⁰C(O)R³¹, -NR³⁰C(O)NR³¹R³², -NR³⁰S(O)R³¹, -NR³⁰S(O)₂R³¹, -OP(O)R³¹R³², -P(O)R³¹R³², -P(O)OR³¹R³², -P(O)(OR³¹)OR³², -C(O)NR³¹R³², alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, arilalquilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, -C(O) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O) alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O) alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O) cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O) arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, -C(O)-heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido, -C(O) arilalquilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 - 10 miembros opcionalmente sustituido, -OH, -NR³¹R³², -C(O)OR³⁰, -CN, -N₃, -C(=NR³³)NR³¹R³², -C(=NR³³)OR³⁰, -NR³⁰C(=NR³³)NR³¹R³², -NR³¹C(O)OR³⁰ y -OC(O)NR³¹R³²;

45 cada R³⁰, R³¹ y R³² se elige independientemente de entre el grupo que consiste en H, alquilo opcionalmente C₁₋₁₂ sustituido, alquenilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 - 12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3 - 18 miembros opcionalmente sustituido y arilalquilo C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido;

50 o R³¹ y R³² tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo de entre 3 y 10 miembros; cada R³³ se elige independientemente de entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 - 12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3 - 18 miembros opcionalmente sustituido, arilalquilo C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido, -CN, -C(O)R³⁴, -CHO y -SCO₂R³⁴;

55 cada R³⁴ es individualmente alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido;

en donde cada Q³ sustituido, R³⁰ sustituido, R³¹ sustituido, R³² sustituido, R³³ sustituido o R³⁴ sustituido está sustituido independientemente con uno o más Q⁶;

60 **L** se elige de entre el grupo que consiste en -OC(O)N(R⁴)-, -N(R⁴)C(O)O-, -N(R⁴)S(O)₂-, -N(R⁴)C(O)-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R⁴)N(R⁴)C(O)O- y -N(R⁴)N(R⁴);

Het es un heterociclilo de 3 - 12 miembros opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido; en donde cada Het sustituido está sustituido con uno o más Q⁴;

65 cada Q⁴ se elige independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, óxido, -NO₂, -N(=O), -SR⁴⁰, -S(O)R⁴⁰, -S(O)₂R⁴⁰, -S(O)₂NR⁴⁰R⁴¹, -NR⁴⁰C(O)R⁴¹, -NR⁴⁰C(O)NR⁴¹R⁴², -NR⁴⁰S(O)R⁴¹, -NR⁴⁰S(O)₂R⁴¹, -OP(O)R⁴¹R⁴², -P(O)R⁴¹R⁴², -P(O)OR⁴¹R⁴², -P(O)(OR⁴¹)OR⁴², -C(O)NR⁴¹R⁴², alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido,

alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, arilalquilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido, alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alqueniloxi C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquiniloxi C₂₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquiloxi C₃₋₆ opcionalmente sustituido, ariloxi C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heteroariloxi de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido, heterocicliloxi de 4 - 12 miembros opcionalmente sustituido, -C(O) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O) alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O) alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O) cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O) arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, -C(O)-heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido, -C(O) arilalquilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 - 10 miembros opcionalmente sustituido, -OH, -NR⁴¹R⁴², -C(O)OR⁴⁰, -CN, -N₃, -C(=NR⁴³)NR⁴¹R⁴², -C(=NR⁴³)OR⁴⁰, -NR⁴⁰C(=NR⁴³)NR⁴¹R⁴², -NR⁴¹C(O)OR⁴⁰ y -OC(O)NR⁴¹R⁴²;

cada R⁴⁰, R⁴¹ y R⁴² se elige independientemente de entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 - 12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3 - 18 miembros opcionalmente sustituido y arilalquilo C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido;

o R⁴¹ y R⁴² tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo de entre 3 y 10 miembros;

cada R⁴³ se elige independientemente de entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 - 12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3 - 18 miembros opcionalmente sustituido, arilalquilo C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido, -CN, -C(O)R⁴⁴, -CHO y -S(O)₂R⁴⁴;

cada R⁴⁴ es individualmente alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido;

en donde cada Q⁴ sustituido, R⁴⁰ sustituido, R⁴¹ sustituido, R⁴² sustituido, R⁴³ sustituido o R⁴⁴ sustituido está sustituido independientemente con uno o más Q⁵;

cada Q⁵ se elige individualmente de entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, óxido, -NO₂, -N(=O), -SR⁵⁰, -S(O)R⁵⁰, -S(O)₂R⁵⁰, -S(O)₂NR⁵⁰R⁵¹, -NR⁵⁰C(O)R⁵¹, -NR⁵⁰C(O)NR⁵¹R⁵², -NR⁵⁰S(O)R⁵¹, -NR⁵⁰S(O)₂R⁵¹, -OP(O)R⁵¹R⁵², -P(O)R⁵¹R⁵², -P(O)OR⁵¹R⁵², -P(O)(OR⁵¹)OR⁵², -C(O)NR⁵¹R⁵², alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, arilalquilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido, alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alqueniloxi C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquiniloxi C₂₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquiloxi C₃₋₆ opcionalmente sustituido, ariloxi C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heteroariloxi de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido, heterocicliloxi de 4 - 12 miembros opcionalmente sustituido, -C(O) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O) alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O) alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O) cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O) arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, -C(O)-heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido, -C(O) arilalquilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 - 10 miembros opcionalmente sustituido, -OH, -NR⁵¹R⁵², -C(O)OR⁵⁰, -CN, -N₃, -C(=NR⁵³)NR⁵¹R⁵², -C(=NR⁵³)OR⁵⁰, -NR⁵⁰C(=NR⁵³)NR⁵¹R⁵², -NR⁵¹C(O)OR⁵⁰ y -OC(O)NR⁵¹R⁵²;

cada R⁵⁰, R⁵¹ y R⁵² se elige independientemente de entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 - 12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3 - 18 miembros opcionalmente sustituido y arilalquilo C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido;

o R⁵¹ y R⁵² tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo de entre 3 y 10 miembros;

cada R⁵³ se elige independientemente de entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 - 12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3 - 18 miembros opcionalmente sustituido, arilalquilo C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido, -CN, -C(O)R⁵⁴, -CHO y -S(O)₂R⁵⁴;

cada R⁵⁴ es independientemente alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido;

en donde cada Q⁵ sustituido, R⁵⁰ sustituido, R⁵¹ sustituido, R⁵² sustituido, R⁵³ sustituido o R⁵⁴ sustituido está sustituido independientemente con uno o más Q⁶;

cada Q⁶ se elige independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, óxido, -NO₂, -N(=O), -SR⁶⁰, -S(O)R⁶⁰, -S(O)₂R⁶⁰, -S(O)₂NR⁶⁰R⁶¹, -NR⁶⁰C(O)R⁶¹, -NR⁶⁰C(O)NR⁶¹R⁶², -NR⁶⁰S(O)R⁶¹, -NR⁶⁰S(O)₂R⁶¹, -OP(O)R⁶¹R⁶², -P(O)R⁶¹R⁶², -P(O)OR⁶¹R⁶², -P(O)(OR⁶¹)OR⁶², -C(O)NR⁶¹R⁶², alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilalquilo C₆₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, heteroarilo de 3 - 14 miembros, alquiloxi C₁₋₆, alqueniloxi C₂₋₆, alquiniloxi C₂₋₆, cicloalquiloxi C₃₋₆, ariloxi C₆₋₁₂, heteroariloxi de 3 - 14 miembros, heterocicliloxi de 4 - 12 miembros, -C(O) alquilo C₁₋₆, -C(O) alquenilo C₂₋₆, -C(O) alquinilo C₂₋₆, -C(O) cicloalquilo C₃₋₆, -C(O) haloalquilo C₁₋₆, -C(O) arilo C₆₋₁₂, -C(O)-heteroarilo de 3 - 14 miembros, -C(O) arilalquilo C₆₋₁₂, heterociclilo de 3 - 10 miembros, -OH, -NR⁶¹R⁶², -C(O)OR⁶⁰, -CN, -N₃, -C(=NR⁶³)NR⁶¹R⁶², -C(=NR⁶³)OR⁶⁰, -NR⁶⁰C(=NR⁶³)NR⁶¹R⁶², -NR⁶¹C(O)OR⁶⁰ y -OC(O)NR⁶¹R⁶²;

cada R⁶⁰, R⁶¹ y R⁶² se elige independientemente de entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₁₂, alquenilo C₂₋₁₂, alquinilo C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₂, haloalquilo C₁₋₁₂, arilo C₆₋₁₄, heteroarilo de 3 - 14 miembros, heterociclilo de 3 -

12 miembros, heteroarilalquilo de 3 - 18 miembros y arilalquilo C₆₋₁₈;
o R⁶¹ y R⁶² tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo de entre 3 y 10 miembros;

cada R⁶³ se elige independientemente de entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₁₂, alqueno C₂₋₁₂, alquino C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₄, heteroarilo de 3 - 14 miembros, heterociclilo de 3 - 12 miembros, heteroarilalquilo de 3 - 18 miembros, arilalquilo C₆₋₁₈, -CN, -C(O)R⁶⁴, -CHO y -S(O)₂R⁶⁴;

cada R⁶⁴ es individualmente alquilo C₁₋₁₂;

cada R⁴ es independientemente H, alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₂, heteroarilo de 3 - 14 miembros o heterociclilo de 3 - 12 miembros en donde cada alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₂, heteroarilo de 3 - 14 miembros o heterociclilo de 3 - 12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más Q¹;

cada R⁵ es independientemente alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₂, heteroarilo de 3 - 14 miembros o heterociclilo de 3 - 12 miembros en donde cada alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₂, heteroarilo de 3 - 14 miembros o heterociclilo de 3 - 12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más Q¹;

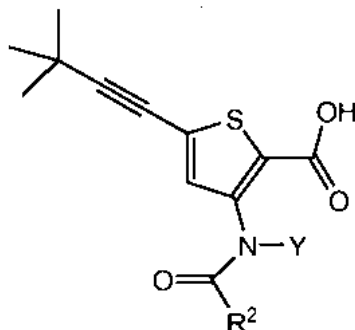
R⁶ es alquilino C₁₋₁₂, cicloalquilino C₃₋₁₂ o heterocicilino de 3 - 12 miembros en donde cada alquilino C₁₋₁₂, cicloalquilino C₃₋₁₂ o heterocicilino de 3 - 12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más Q¹; y

R⁷ se elige de entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquino C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 - 12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3 - 18 miembros opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo de 3 - 18 miembros opcionalmente sustituido y arilalquilo C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido; en donde cada R⁷ sustituido está sustituido con uno o más Q².

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹ es alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquino C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido o cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, o en el que R¹ es alquilo C₃₋₇ secundario o terciario opcionalmente sustituido.

3. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, en el que R² es cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, o en el que R² es metilciclohexilo opcionalmente sustituido o metilciclohexenilo opcionalmente sustituido.

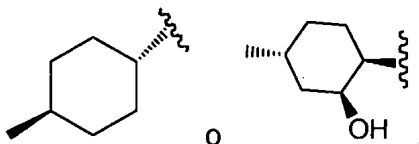
4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3 representado por la Fórmula II:



Fórmula II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R² es 4-metilciclohexilo opcionalmente sustituido o 4-metilciclohexenilo opcionalmente sustituido.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4 en el que R² es:



6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, en el que Y es -R³-L-Het.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6, en el que R³ es alquileno C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquileno C₃₋₁₂, cicloalquileno C₃₋₁₂ sustituido, cicloalquilalquileno C₃₋₁₂, cicloalquilalquileno C₃₋₁₂ sustituido, arileno C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido o heterocicileno de 3 - 12 miembros opcionalmente sustituido, o en el que R³ es alquileno C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquileno C₄₋₆, cicloalquileno C₄₋₆ sustituido o

heterociclileno de 5 - 6 miembros opcionalmente sustituido.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7 en el que Het es un heterociclilo de 3 - 12 miembros opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido en el que dicho heterociclilo de 3 - 12 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 3 - 14 miembros opcionalmente sustituido comprende entre uno y cuatro heteroátomos elegidos de entre O, S o N, o en el que Het es piridinilo opcionalmente sustituido, piridazinilo opcionalmente sustituido, tetrahidro-2H-piranilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, pirrolidinilo opcionalmente sustituido, tetrahidrotiofenilo opcionalmente sustituido, pirazinilo opcionalmente sustituido, 1H-tetrazolilo opcionalmente sustituido, azetidinilo opcionalmente sustituido, tetrahidrofuranilo opcionalmente sustituido, tetrahidro-2H-furo[2,3-b]furanilo opcionalmente sustituido, tiazolilo opcionalmente sustituido, 1H-imidazolilo opcionalmente sustituido, 4H-1,2,4-triazolilo opcionalmente sustituido, 1H-pirazolilo opcionalmente sustituido, 1,3,4-tiadiazolilo opcionalmente sustituido, quinolinilo opcionalmente sustituido, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo opcionalmente sustituido, tiofenilo opcionalmente sustituido, 1,2,4-tiadiazolilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, 1H-1,2,3-triazolilo opcionalmente sustituido, 1,3,4-oxadiazolilo opcionalmente sustituido o imidazo[1,2-b]piridazinilo opcionalmente sustituido.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5 en el que Y es $-N(R^4)(R^5)$.

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5 y 9 en el que R^4 es H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido.

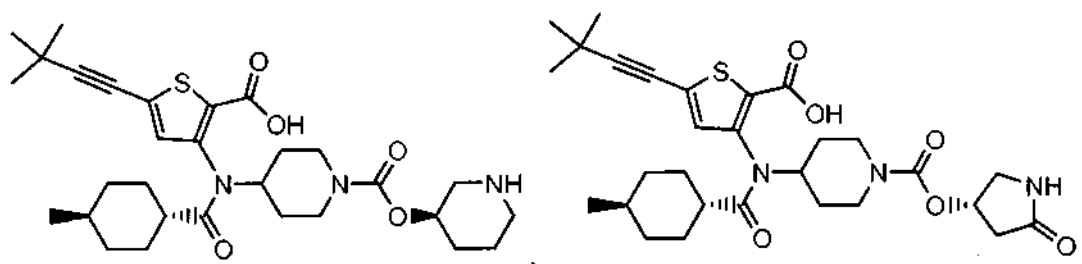
11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, 9 y 10 en el que R^5 es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_5-C_6 , heteroarilo de 5 - 10 miembros o heterociclilo de 4 - 10 miembros en donde cada alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_5-C_6 , heteroarilo de 5 - 10 miembros o heterociclilo de 4 - 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más Q^1 .

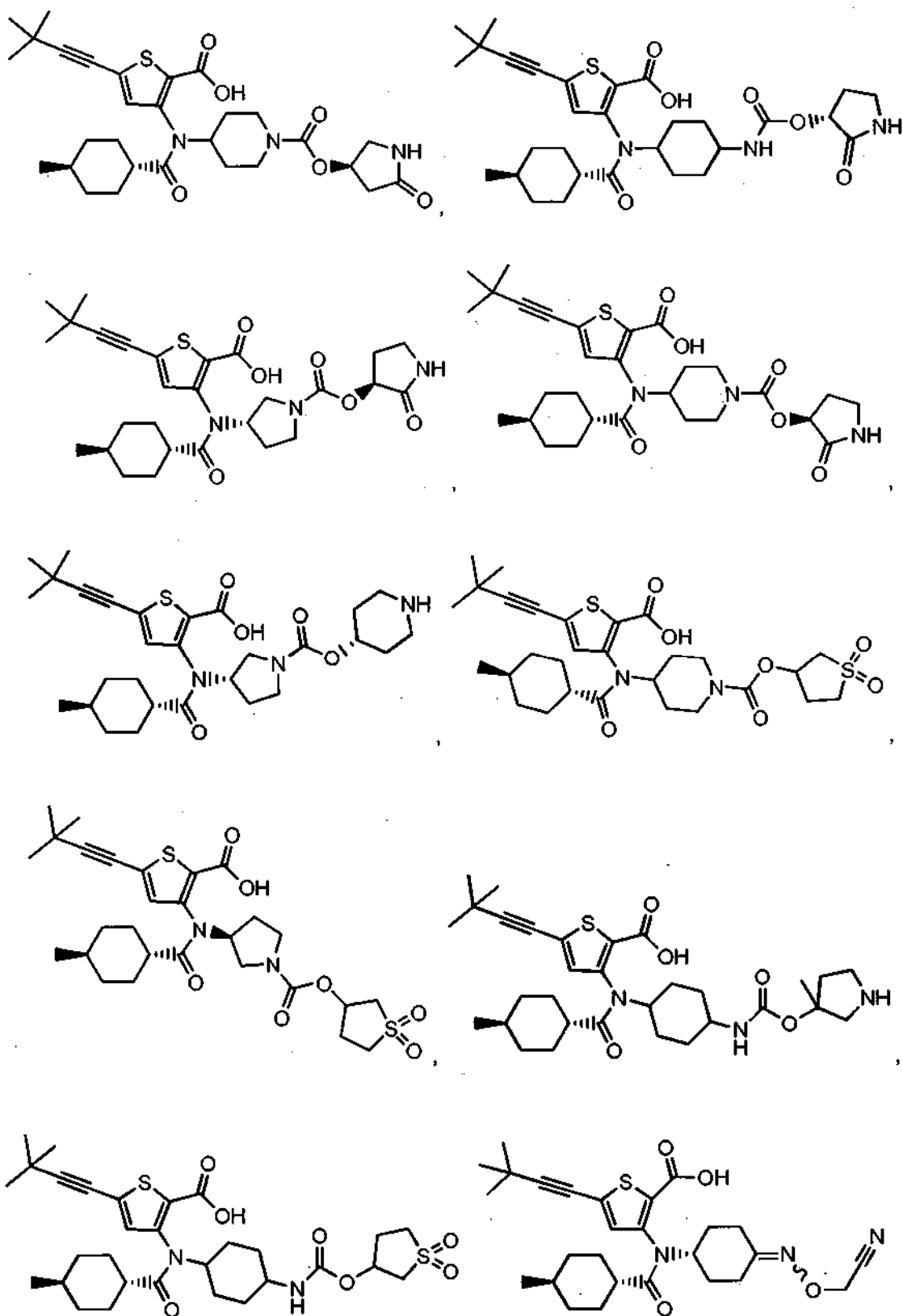
12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5 en el que Y es $-R^6=NOR^7$.

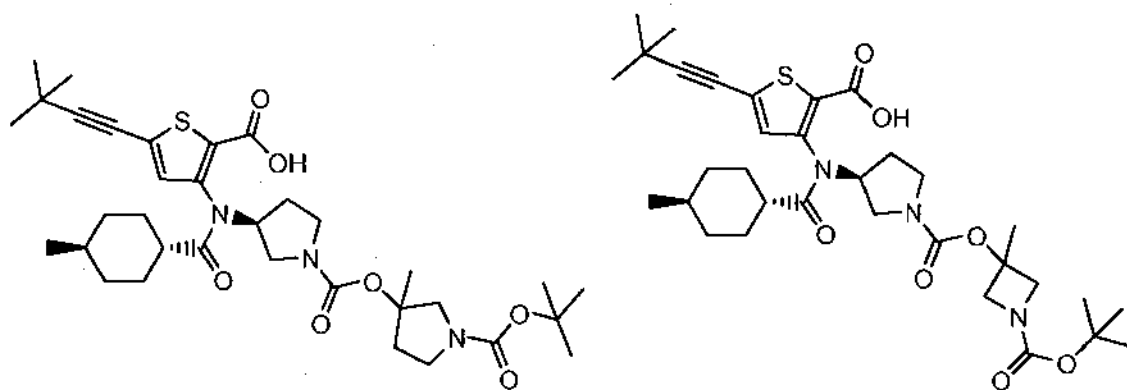
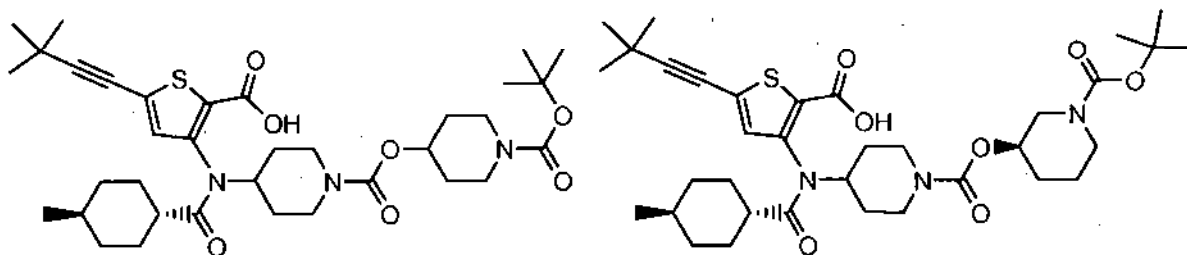
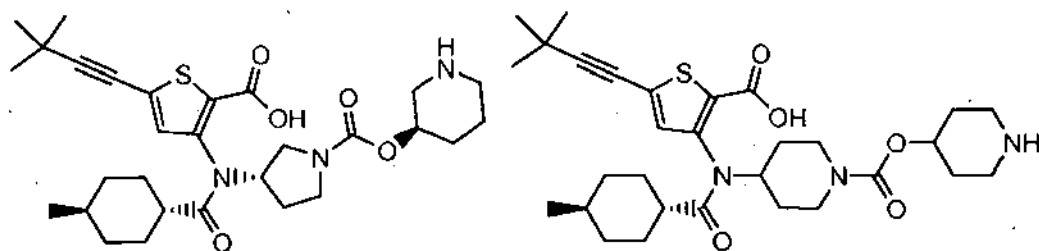
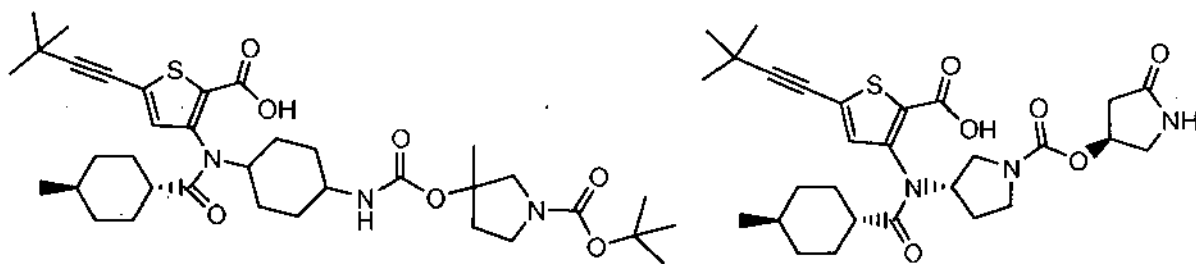
13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5 y 12 en el que R^6 es cicloalquilino C_5-C_6 o heterociclilino de 4 - 6 miembros en donde cada cicloalquilino C_5-C_6 o heterociclilino de 4 - 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más Q^1 , o en donde R^6 es ciclohexilino.

14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, 12 y 13 en el que R^7 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, arilalquilo C_7-C_{11} opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 6 - 11 miembros opcionalmente sustituido o heterociclilalquilo de 6 - 11 miembros opcionalmente sustituido.

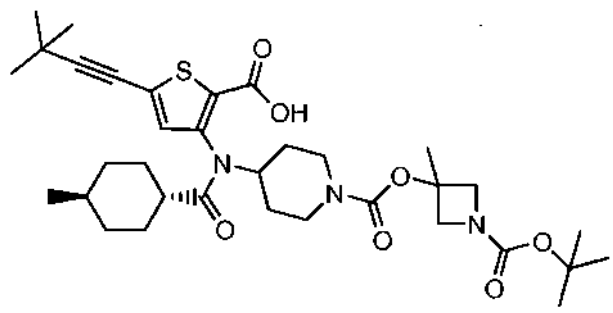
15. El compuesto de la reivindicación 1 que es





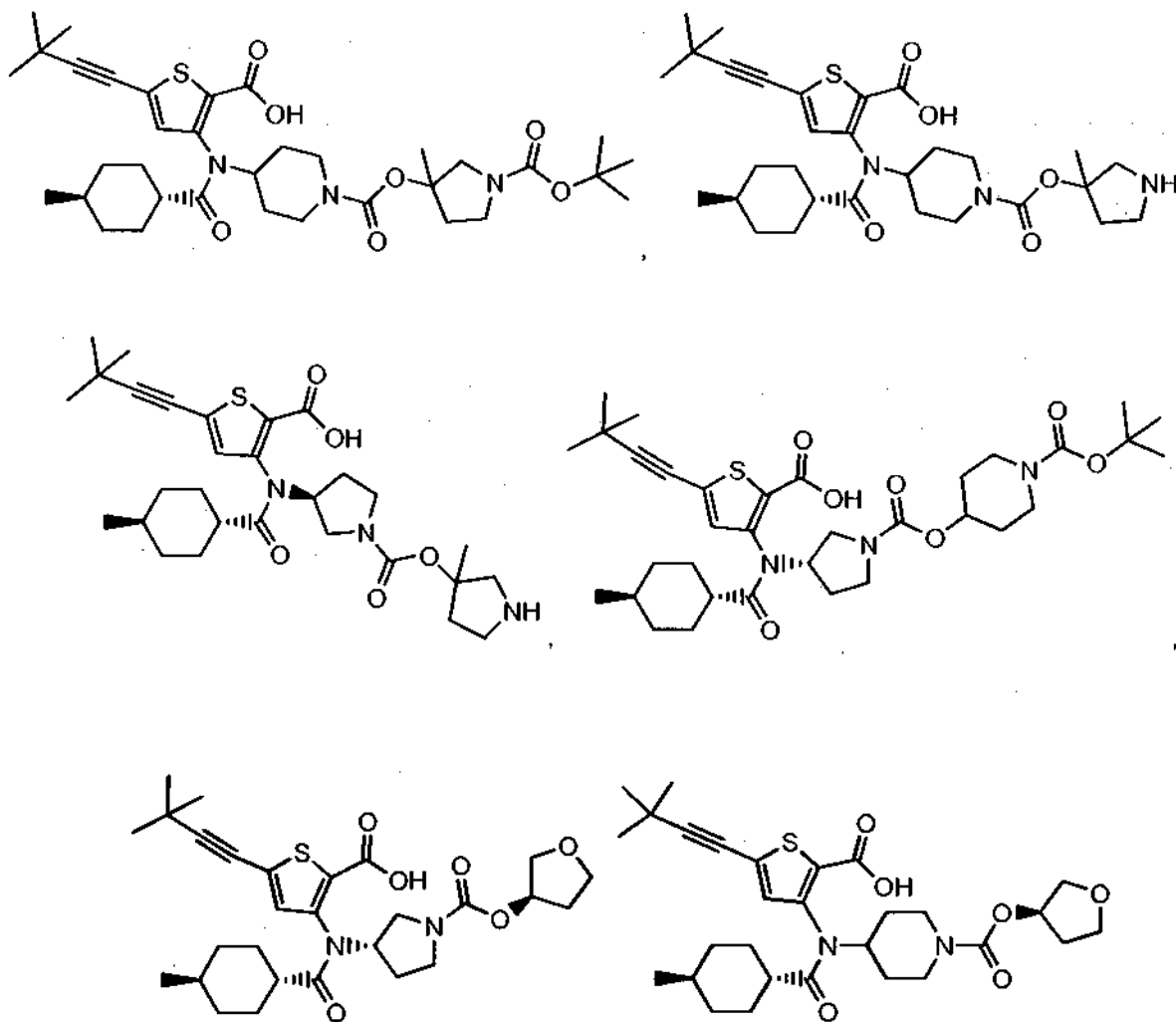


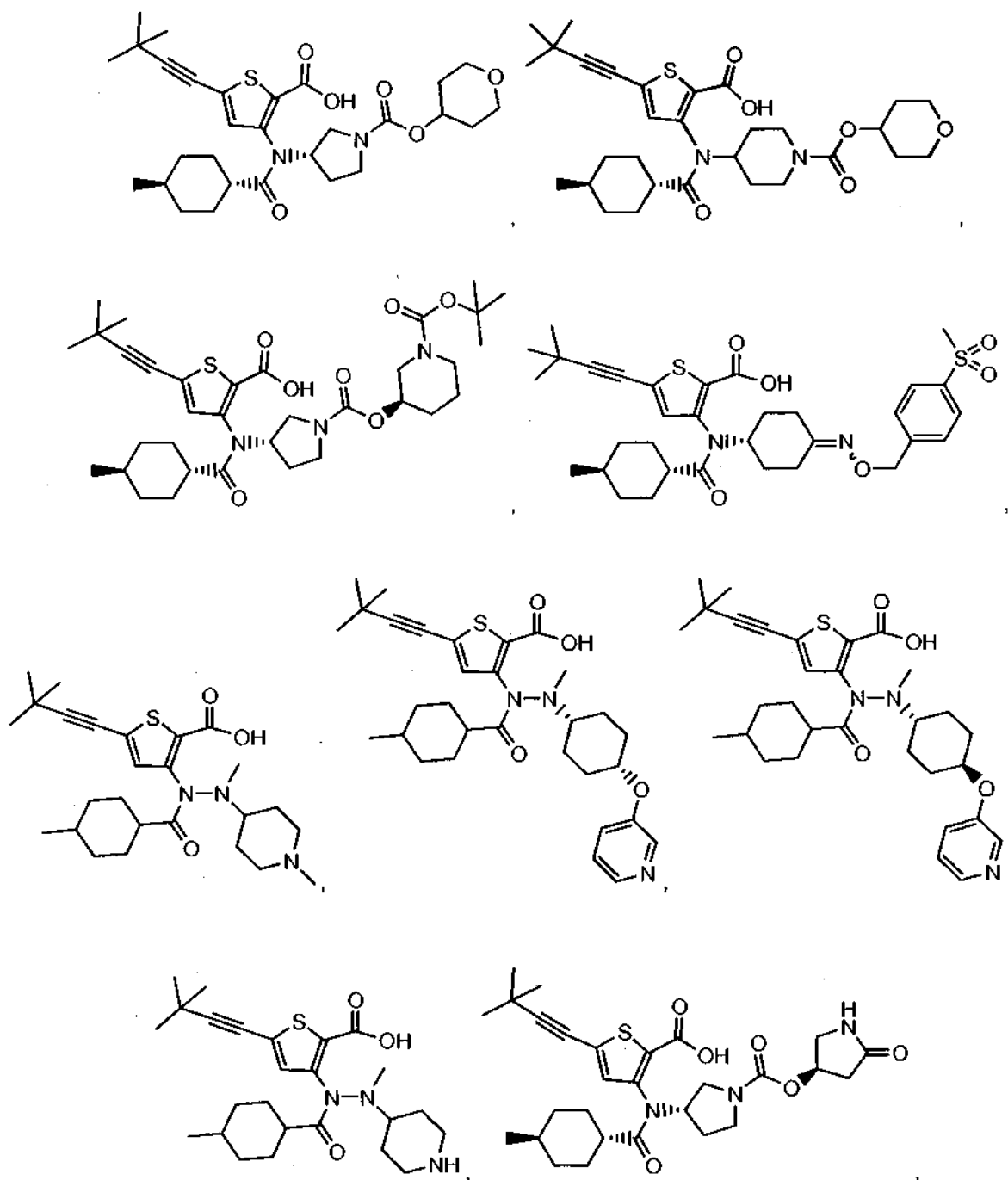
0

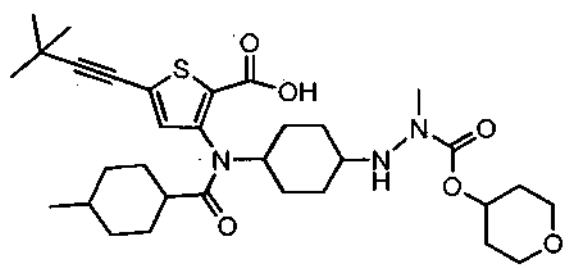
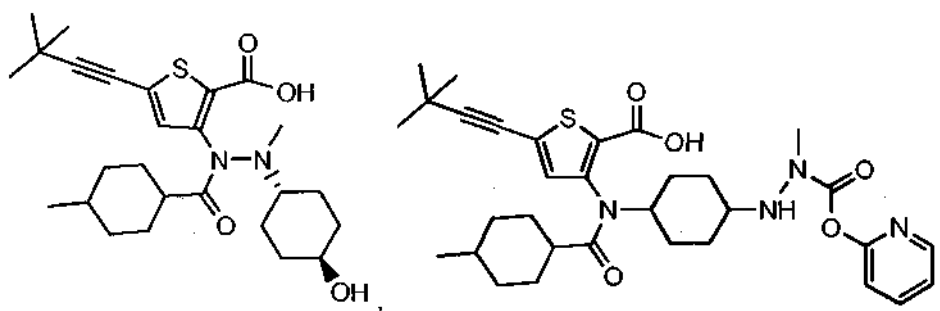
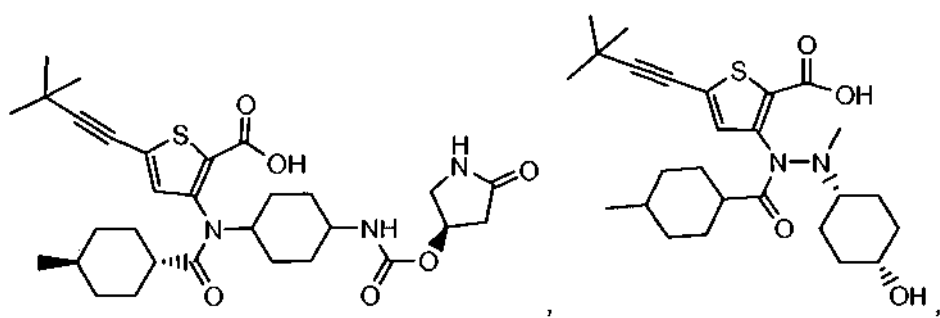


o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

16. El compuesto de la reivindicación 1 que es

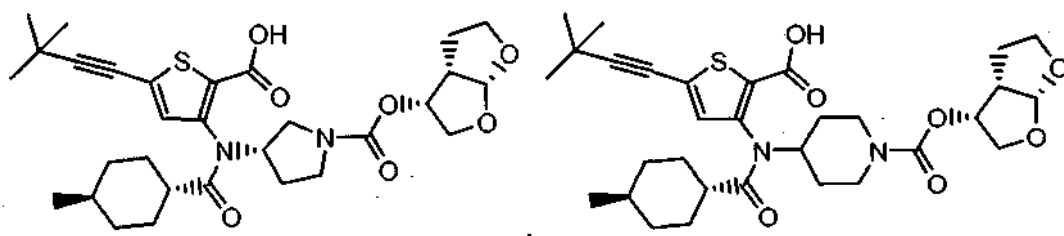


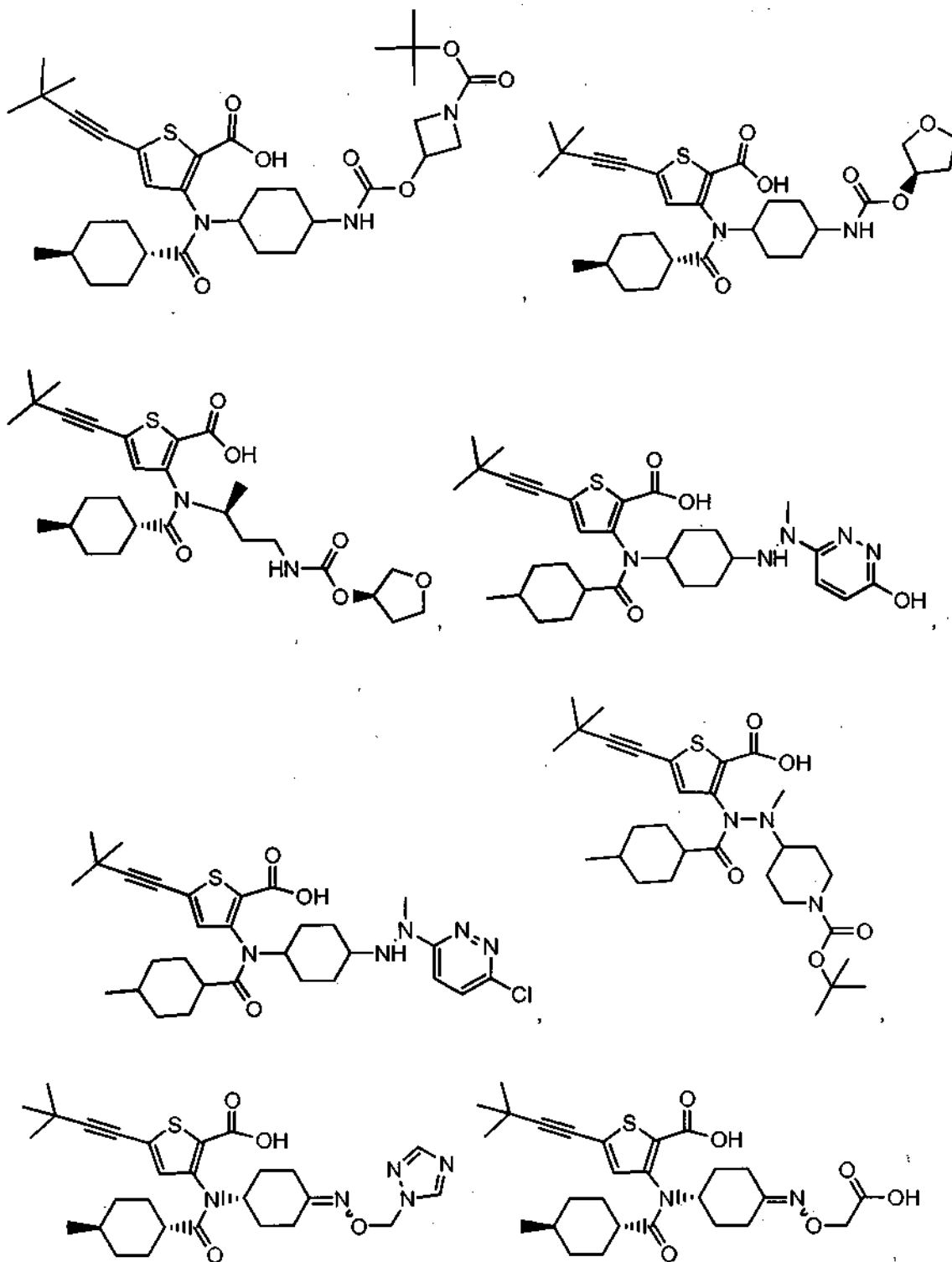


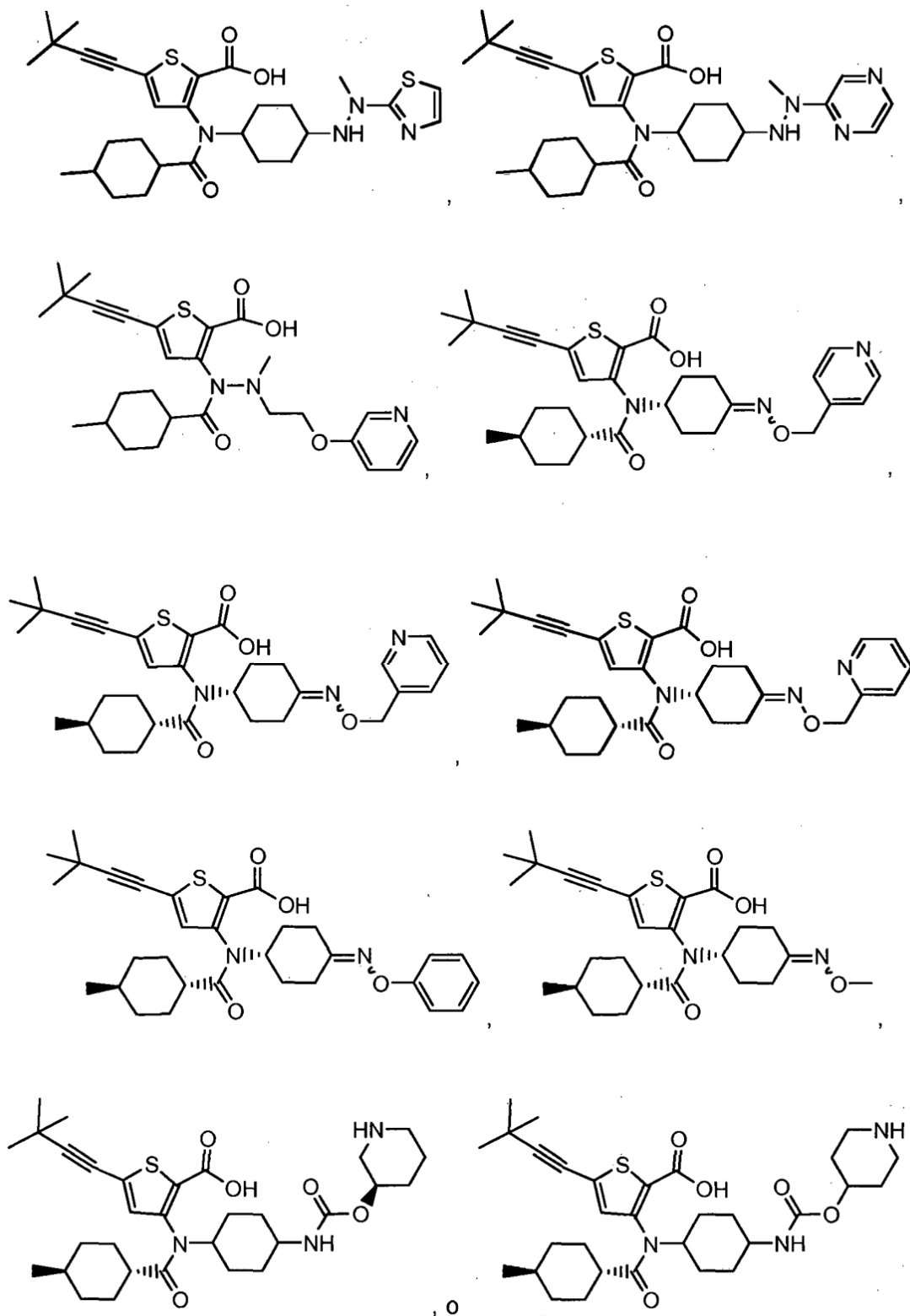


o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 17. El compuesto de la reivindicación 1 que es

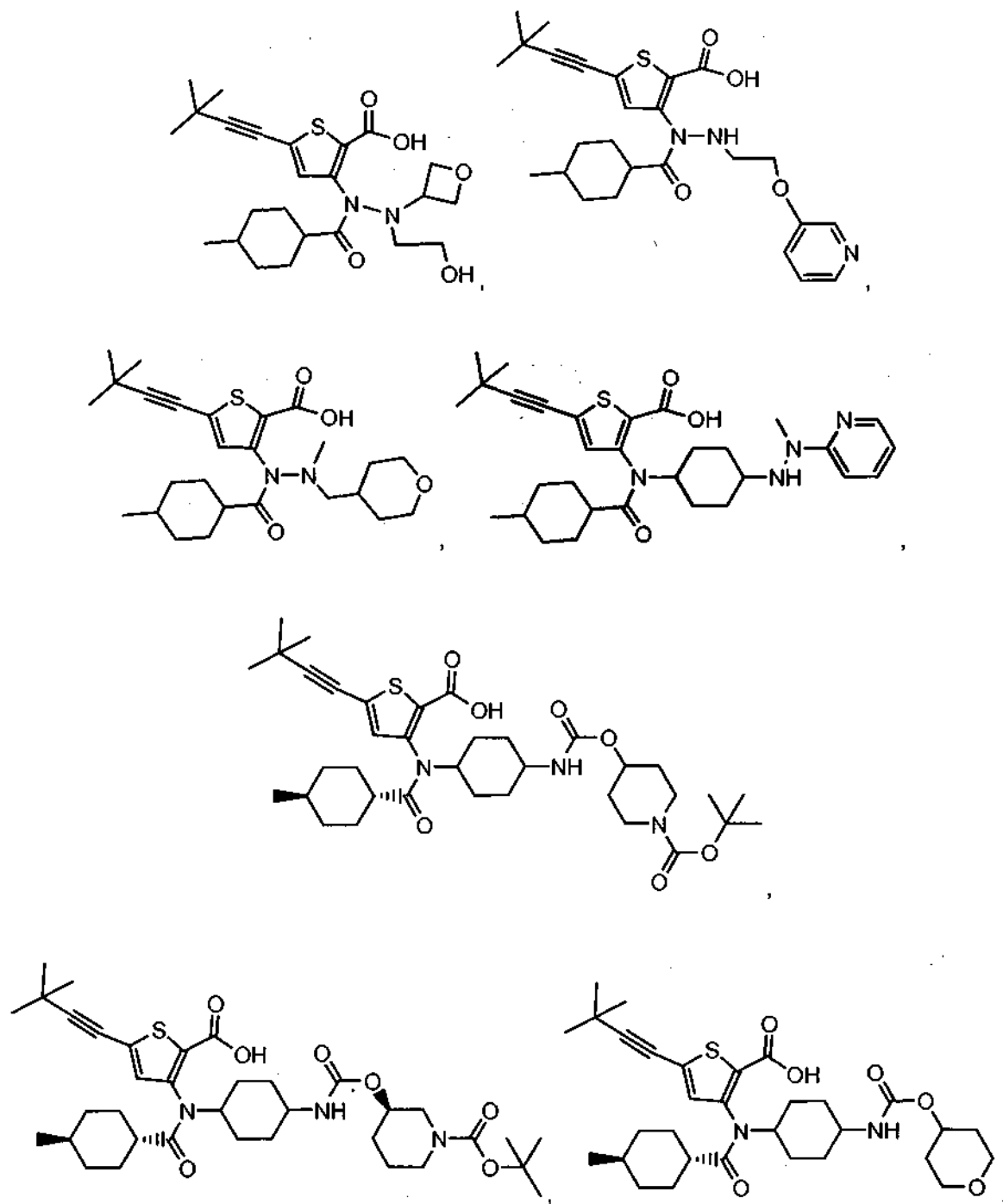


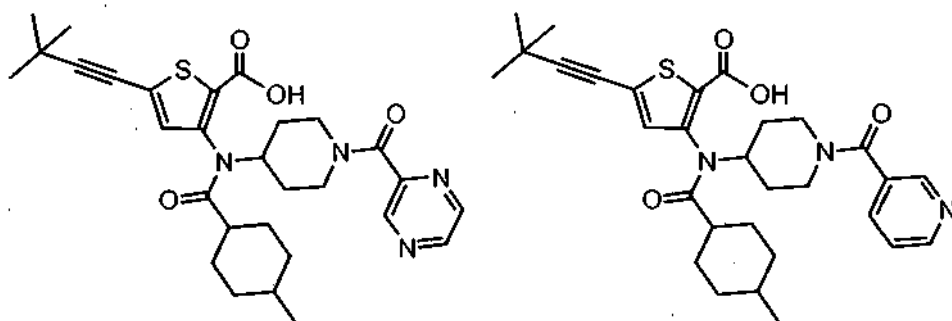
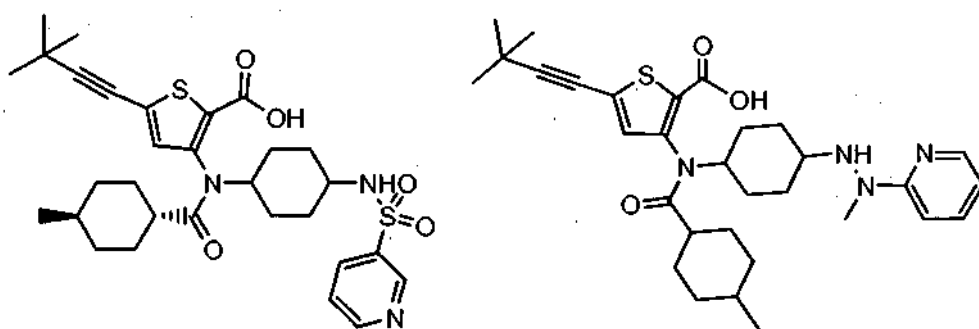
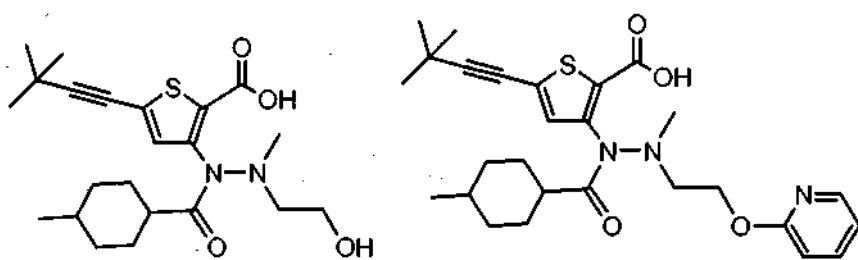
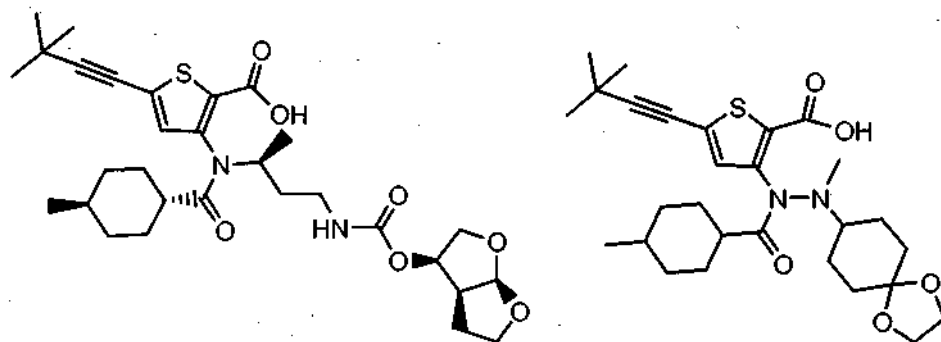


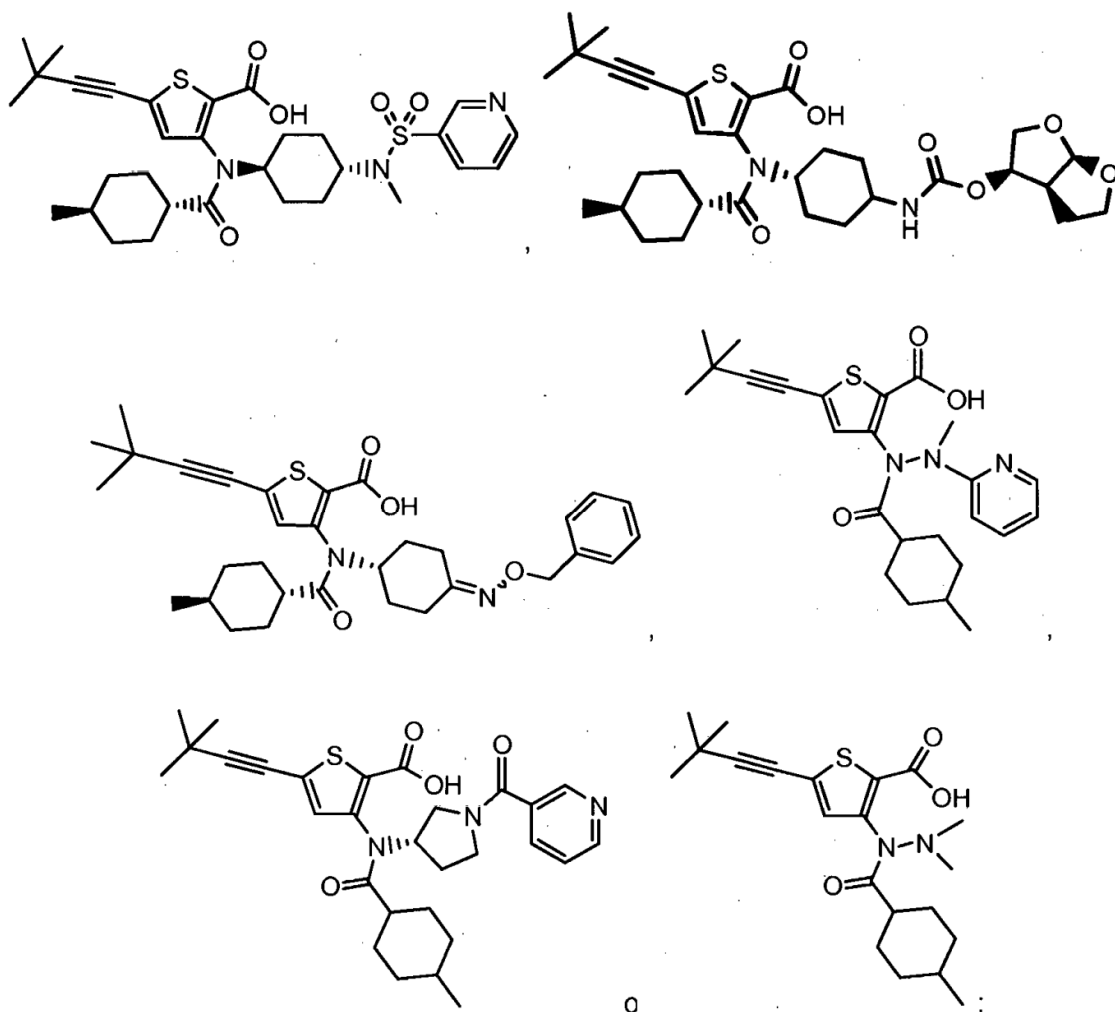


o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

18. El compuesto de la reivindicación 1 que es







o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5 19. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 18 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente que comprende adicionalmente al menos un agente terapéutico adicional elegido de entre el grupo que consiste en interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, inhibidores de la NS5a, inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, antagonistas de la descarboxilasa de mevalonato,
- 10 antagonistas del sistema renina-angiotensina, otros agentes anti-fibróticos, inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores no nucleosídicos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores de la NS5A del VHC, agonistas del TLR-7, inhibidores de la ciclofilina, inhibidores del IRES del VHC, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para el tratamiento del VHC; y mezclas de los mismos.
- 15 20. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 18 para su uso en el tratamiento de una infección vírica causada por un virus elegido de entre el grupo que consiste en el virus del dengue, el virus de la fiebre amarilla, el virus del Nilo occidental, el virus de la encefalitis japonesa, el virus de la encefalitis transmitida por garrapatas, el virus de Kunjin, el virus de la encefalitis del valle de Murray, el virus de la encefalitis de St. Louis, el virus de la fiebre hemorrágica de Omsk, el virus de la diarrea vírica bovina, el virus de Zika y el virus de la Hepatitis C.
- 20 21. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 18 para su uso en el tratamiento de una infección vírica causada por el virus de la Hepatitis C o por virus *Flaviviridae*.
- 25 22. El compuesto para el uso de las reivindicaciones 20 o 21 en el que el compuesto es para su uso con al menos un agente terapéutico adicional elegido de entre el grupo que consiste en interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, inhibidores de la NS5a, inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, antagonistas de la descarboxilasa de mevalonato, antagonistas del sistema renina-angiotensina,

otros agentes anti-fibróticos, inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores no nucleosídicos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores de la NS5A del VHC, agonistas del TLR-7, inhibidores de la ciclofilina, inhibidores del IRES del VHC, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para el tratamiento del VHC; y mezclas de los mismos.