

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 840**

51 Int. Cl.:

C07K 5/078	(2006.01)	C07D 405/12	(2006.01)
C07K 5/083	(2006.01)	C07D 413/12	(2006.01)
C07K 5/087	(2006.01)	C07D 417/12	(2006.01)
C07K 5/103	(2006.01)	C07D 487/10	(2006.01)
C07K 5/107	(2006.01)	C07D 491/20	(2006.01)
A61K 38/05	(2006.01)	C07D 495/10	(2006.01)
A61P 31/14	(2006.01)	C07D 498/10	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	C07D 209/96	(2006.01)
C07D 403/12	(2006.01)	C07K 5/065	(2006.01)
C07D 409/12	(2006.01)	C07K 5/062	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.04.2007 E 07811837 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.05.2015 EP 2007789**

54 Título: **Inhibidores espirocíclicos del VHC/VIH y sus usos**

30 Prioridad:

11.04.2006 US 791318 P
22.11.2006 US 866874 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.08.2015

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

BRANDL, TRIXI;
FU, JIPING;
LENOIR, FRANCOIS;
PARKER, DAVID THOMAS;
PATANE, MICHAEL;
RADETICH, BRANKO;
RAMAN, PRAKASH;
RIGOLLIER, PASCAL;
SEEPERSAUD, MOHINDRA;
SIMIC, OLIVER;
YIFRU, AREGAHEGN y
ZHENG, RUI

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 543 840 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 espirocíclicos del VHC/VIH y sus usos

Antecedentes

5 El virus de la Hepatitis C (VHC) es un virus de ARN de cadena sencilla en sentido (+)- que ha sido implicado como el principal agente causante en la hepatitis no A, no B (NANBH), particularmente en NANBH asociada a la sangre (BB-NANBH). La NANBH se debe distinguir de otros tipos de enfermedad hepática inducidas por virus, tales como virus de hepatitis A (HAV), virus de la hepatitis B (VHBV), virus de la hepatitis delta (HDV), citomegalovirus (CMV) y el virus de Epstein-Barr (EBV), así como de otras formas de enfermedad hepática tales como el alcoholismo y la cirrosis biliar primaria.

10 Recientemente, ha sido identificada, clonada y expresada una proteasa del VHC necesaria para el procesamiento de polipéptidos y la replicación viral. (Véase, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos No. 5,712,145). Esta poliproteína de 3000 aminoácidos aproximadamente contiene, desde el terminal amino al terminal carboxi, una proteína de nucleocápside (C), proteínas de la envoltura (E1 y E2) y varias proteínas no estructurales (NS1, 2, 3, 4a, 5a y 5b). La NS3 es una proteína de aproximadamente 68 kDa, codificada por aproximadamente 1893 nucleótidos del genoma del VHC, y tiene dos dominios distintos: (a) un dominio de serina proteasa que consiste de aproximadamente 200 de los aminoácidos del terminal N; y (b) un dominio ATPasa dependiente de ARN en el terminal C de la proteína. La proteasa NS3 es considerada un miembro de la familia de la quimotripsina debido a similitudes en la secuencia de la proteína, estructura tridimensional global y mecanismo de catálisis. La serina proteasa NS3 del VHC es responsable de la proteólisis del polipéptido (poliproteína) en las uniones de NS3/NS4a, NS4a/NS4b, NS4b/NS5a y NS5a/NS5b y es por lo tanto responsable por la generación de cuatro proteínas virales durante la replicación viral. Esto ha hecho de la serina proteasa NS3 del VHC un blanco atractivo para la quimioterapia antiviral.

25 Se ha determinado que la proteína NS4a, un polipéptido de aproximadamente 6 kDa, es un cofactor para la actividad de la serina proteasa de NS3. La autoescisión de la unión NS3/NS4a por la serina proteasa NS3/NS4a se produce intramolecularmente (esto es, cis) mientras que los otros sitios de escisión son procesados intermolecularmente (esto es, trans).

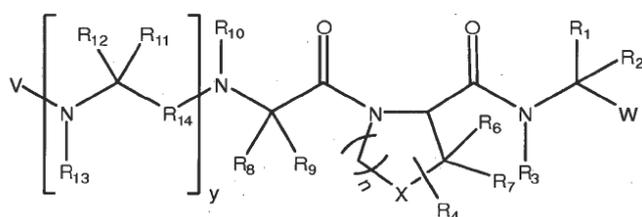
30 El VHC ha sido implicado en la cirrosis del hígado y en la inducción de carcinoma hepatocelular. La prognosis para pacientes que sufren de infección por VHC es pobre actualmente. La infección por VHC es más difícil de tratar que otras formas de hepatitis debido a la falta de inmunidad o remisión asociada con la infección por VHC. Los datos actuales indican una tasa de supervivencia de menos del 50% en los cuatro años posteriores a la diagnosis de cirrosis. Los pacientes diagnosticados con carcinoma hepatocelular resecable localizado tienen una tasa de supervivencia de cinco años del 10-30%, mientras que aquellos con carcinoma hepatocelular no resecable localizado tienen una tasa de supervivencia de cinco años de menos del 1%.

35 Las terapias actuales para la hepatitis C incluyen interferón- α (INF α) y la terapia de combinación con ribavirina e interferón. Véase, por ejemplo, Beremguer et al. (1998) Proc. Assoc. Am. Physicians 110(2):98-112. Estas terapias sufren de una baja tasa de respuesta sostenida y efectos secundarios frecuentes. Véase, por ejemplo, Hoofnagle et al. (1997) N. Engl. J. Med. 336:347. Actualmente, no hay vacuna disponible para la infección por VHC. El documento WO2005/007681 describe inhibidores espirocíclicos de la serina proteasa de VHC.

Resumen de la invención

40 Sigue habiendo una necesidad de nuevos tratamientos y terapias para la infección por VHC, así como para trastornos asociados con el VHC. También hay una necesidad por compuestos útiles en el tratamiento o prevención o mejora de uno o más síntomas del VHC, así como una necesidad de métodos de tratamiento o prevención o mejora de uno o más síntomas del VHC. Adicionalmente, hay una necesidad de métodos para modular la actividad de la serina proteasa de VHC, en particular la serina proteasa NS3/NS4a de VHC, utilizando los compuestos provistos aquí. El alcance de la invención está definido por las reivindicaciones.

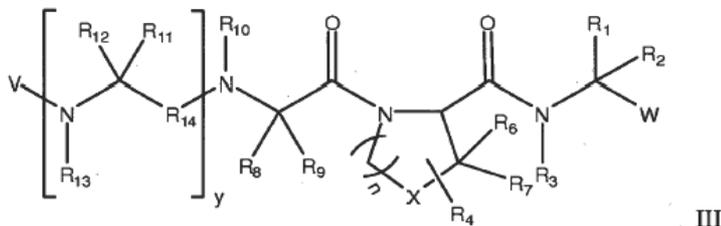
45 Son descritos aquí compuestos de fórmula I:



I

y sales farmacéuticamente aceptables y estereoisómeros de los mismos.

También se describen compuestos de fórmula III:



5 y sales farmacéuticamente aceptables y estereoisómeros de los mismos en donde X o R₆ y R₇, tomados en combinación, comprenden un sistema de anillo espirocíclico que es espiro al anillo que comprende la variable X.

En una realización, la invención provee un compuesto para uso en el tratamiento de un trastorno asociado con VHC que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención, de tal manera que es tratado el trastorno asociado con el VHC.

10 También se describe un método de tratamiento de una infección por VIH que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto.

En todavía otra realización, la invención provee un compuesto para uso en el tratamiento, la inhibición o la prevención de la actividad del VHC en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención. En una realización, los compuestos de la invención inhiben la actividad de la proteasa NS2, la proteasa NS3, la helicasa NS3, la proteína NS5a y/o la polimerasa NS5b. En otra realización, la interacción entre la proteasa NS3 y el cofactor NS4A es interrumpida. En aún otra realización, los compuestos de la invención previenen o alteran el corte de una o más de las uniones NS4A-NS4B, NS4B-NS5A y NS5ANS5B del VHC. También se describe un método de inhibición de la actividad de una serina proteasa, que comprende la etapa de poner en contacto dicha serina proteasa con un compuesto de la invención. En otra realización, la invención provee un compuesto para uso en el tratamiento, la inhibición o la

15

20

prevención de la actividad del VHC en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención, en donde el compuesto interactúa con cualquier objetivo en el ciclo de vida del VHC. En una realización, se selecciona el objetivo del ciclo de vida del VHC del grupo que consiste de proteasa NS2, proteasa NS3, helicasa NS3, proteína NS5a y la polimerasa NS5b.

25 En otra realización, la invención provee un compuesto para uso en la disminución de la carga de ARN del VHC en un sujeto en necesidad del mismo que comprende administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención.

En otra realización, los compuestos de la invención exhiben actividad de la proteasa del VHC. En una realización, los compuestos son un inhibidor de la proteasa NS3-4A del VHC.

30 En otra realización, la invención provee un compuesto para uso en el tratamiento en un sujeto de un trastorno asociado con el VHC, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, de tal manera que el trastorno asociado con el VHC es tratado.

En todavía otra realización, la invención provee un compuesto para uso en el tratamiento de un trastorno asociado con el VHC que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, en combinación con una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto modulador del VHC adicional, tal como interferón o interferón derivado, o un inhibidor de monooxigenasa citocromo P450, de tal forma que el trastorno asociado con el VHC es tratado. En una realización, el compuesto modulador de VHC adicional es seleccionado del grupo que consiste de Sch 503034 y VX-950.

35

También se describe un método de inhibición de la replicación del virus de la hepatitis C en una célula, que comprende poner en contacto dicha célula con un compuesto.

40

También se describe un tratamiento empacado para el trastorno asociado con el VHC, que comprende un compuesto modulador del VHC de la invención, empacado con instrucciones para el uso de una cantidad efectiva del compuesto modulador del VHC para tratar un trastorno asociado con el VHC.

En ciertas realizaciones, el trastorno asociada con el VHC es seleccionado del grupo que consiste de la infección por VHC, cirrosis hepática, enfermedad hepática crónica, carcinoma hepatocelular, crioglobulinemia, linfoma no Hodgkin, y una respuesta inmune intracelular innata suprimida.

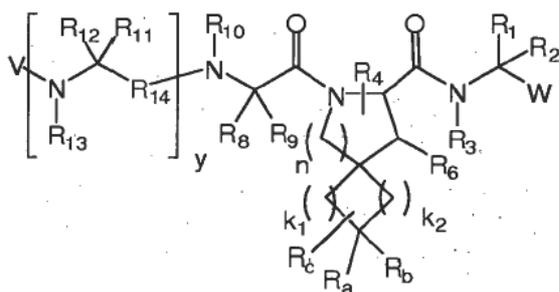
5 También se describe un método de tratamiento de la infección por VHC, cirrosis hepática, enfermedad hepática crónica, carcinoma hepatocelular, crioglobulinemia, linfoma no Hodgkin, y/o una respuesta inmune intracelular innata suprimida en sujeto en necesidad del mismo que comprende administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención.

En una realización, el VHC a ser tratado es seleccionado de cualquier genotipo del VHC. En otra realización, el VHC es seleccionado de entre el genotipo del VHC 1,2 y/o 3.

10 Descripción detallada de la invención

Esta invención está dirigida a compuestos, por ejemplo, compuestos peptídicos, e intermediarios de los mismos, así como composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos para uso en el tratamiento de la infección por VHC. Esta invención también está dirigida a los compuestos de la invención o composiciones de los mismos como inhibidores de la proteasa, particularmente como inhibidores de la serina proteasa, y más particularmente como inhibidores de la proteasa NS3 del VHC. Los compuestos son particularmente útiles para interferir con el ciclo de vida del virus de la hepatitis C y en el tratamiento o la prevención de una infección por VHC o condiciones fisiológicas asociado con el mismo. La presente invención también está dirigida a dichos compuestos para uso en terapia de combinación para inhibir la replicación del VHC en las células, o para tratar o prevenir una infección por VHC en pacientes que utilizan los compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas o kits de los mismos.

20 En un aspecto, los compuestos de la invención son de Fórmula:



y sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo;

en donde

y es 0 o 1;

25 n y p son cada uno seleccionados independientemente de 0, 1 o 2;

R¹⁴ es C(O) o SO₂;

R¹, R², W, R¹³ y V son cada uno, independientemente, seleccionados de hidrógeno o del grupo que consiste de alquilo, alquilarilo, heteroalquilo, heterociclilo, heteroarilo, arilheteroarilo, alquilheteroarilo, cicloalquilo, alquiloxi, alquil-ariloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicliloxi, cicloalquiloxi, amino, alquilamino, arilamino, alquil-arilamino, arilamino, heteroarilamino, cicloalquilamino, carboxialquilamino, mono- y dialquilcarboxamida, aralquiloxi y heterociclilamino; cada uno de los cuales puede ser sustituido independientemente una o más veces con X¹ y X²; en donde X¹ es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, alquilarilo, aralquilo, ariloxi, ariltio, arilheteroarilo, heteroarilo, heterociclilamino, alquilheteroarilo, o heteroaralquilo; en donde X¹ puede ser sustituido independientemente con uno o más unidades estructurales X² que pueden ser la misma o diferentes y son seleccionadas independientemente; en donde X² es hidroxilo, oxo, alquilo, cicloalquilo, espirocicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, tio, alquiltio, amino, mono- y di-alquilamino, arilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfonamido, arilsulfonamido, carboxi, carbalcoxi, carboxamido, alcoxycarbonilamino, alcoxycarbonilo, alcoxycarboniloxi, alquilureido, arilureido, halógeno, ciano, o nitro; en donde cada residuo X₂ seleccionado para ser alquilo, alcoxi, y arilo puede ser no sustituido u opcionalmente sustituido independientemente con una o más unidades estructurales las cuales pueden ser la misma o diferente y son seleccionadas independientemente de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, alquilarilo, aralquilo, arilheteroarilo, heteroarilo, heterociclilamino, alquilheteroarilo y heteroaralquilo;

- W también es seleccionado del grupo que consiste de C(O)-C(O)H, C(=N-O-R₂₄)-C(O)-amina, C(O)-C(O)-amina, C(O)NR₂₄S(O)_pR₂₄, C(O)NR₂₄S(O)_pN(R₂₄)₂ y C(O)-[C(O)]_a-heterociclo, en donde el heterociclo puede ser sustituido independientemente una o más veces con arilo, C₁₋₄-alquilo, C₁₋₄-alquilo sustituido por uno o más átomos de halógeno, y C₃₋₆-cicloalquilo, en donde a es 0 o 1, en donde cada R₂₄ es seleccionado independientemente de hidrógeno o el grupo que consiste de C₁₋₄-alquilo, C₃₋₆-cicloalquilo C₀₋₄ alquilo, arilo sustituido o no sustituido y heterociclo sustituido o no sustituido, cada uno de los cuales puede ser sustituido independientemente una o más veces con un átomo de halógeno o C₁₋₄-alquilo; V también es seleccionado del grupo que consiste de -Q¹-Q², en donde Q¹ está ausente, C(O), N(H), N(C₁₋₄-alquil), C=N(CN), C=N(SO₂CH₃), C=N-COH-C₁₋₄-alquilo, o C=N-COH, y Q² es hidrógeno o es seleccionado del grupo que consiste de C₁₋₄-alquilo, O-C₁₋₄-alquilo, NH₂, N(H)-C₁₋₄-alquilo, N(C₁₋₄-alquil)₂, SO₂-arilo, SO₂-C₁₋₄-alquilo, C₃₋₆-cicloalquil-C₀₋₄-alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo, cada uno de los cuales puede ser sustituido independientemente una o más veces con un átomo de halógeno, C₁₋₄-alquilo, C₁₋₄-alquilo sustituido por uno o más átomos de halógeno, o C₃₋₆-cicloalquilo;
- o R¹ y R² pueden formar juntos un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros que es aromático o no aromático y puede contener uno o más heteroátomos, en donde el anillo puede ser adicionalmente sustituido una o más veces;
- R³ es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, C₁₋₄-alquilo y C₃₋₆ cicloalquilo C₁₋₄ alquilo;
- R₄ representa 0, 1 o 2 sustituyentes cada uno de los cuales es seleccionado independientemente de H y C₁₋₄-alquilo;
- k₁ y k₂ son 0 o 1 de tal manera que una suma de k₁ y k₂ es igual a 1 o 2;
- R_a y R_b, tomados juntos, forman un anillo espirocíclico de 3 a 6 miembros que tiene 0, 1 o 2 heteroátomos de anillo seleccionados de N, O y S, el cual fusionado o un anillo espirocíclico tiene de 0 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente seleccionados de halógeno, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ alcanilo, y fenilo;
- R_c representa de 0 a 4 sustituyentes los cuales son seleccionados independientemente en cada ocurrencia de R_c del grupo que consiste de halógeno, C₁₋₄ alquilo, y fenilo, o dos sustituyentes R_c germinales, tomados en combinación forman un anillo espirocíclico de 3 a 6 miembros;
- R₆ es hidrógeno o C₁₋₄ alquilo;
- R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² son cada uno, independientemente, seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, C₁₋₄-alquilo y C₃₋₆ cicloalquilo C₀₋₄ alquilo;
- o R³ y W pueden formar juntos un anillo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros que es aromático o no aromático y puede contener uno o más heteroátomos, en donde el anillo puede ser adicionalmente sustituido una o más veces; y
- o cuando y es 0, R¹⁰ y V pueden juntos formar un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros que es aromático o no aromático y puede contener uno o más heteroátomos, en donde el anillo puede ser adicionalmente sustituido una o más veces.
- En una realización de la invención.
- y es 0 o 1;
- n es 0 o 1;
- R¹⁴ es C(O) o SO₂
- R¹ es seleccionado del grupo que consiste de H y C₁₋₄-alquilo;
- R² es seleccionado del grupo que consiste de C₁₋₄-alquilo, C(O)C₁₋₄-alquilo, C(O)OC₁₋₄-alquilo, y C₃₋₆ cicloalquilo C₀₋₄ alquilo;
- o R¹ y R² juntos forman un anillo de ciclopropano;
- W también es seleccionado del grupo que consiste de C(O)-C(O)H, C(=N-O-R₂₄)-C(O)-amina, C(O)-C(O)-amina, C(O)NR₂₄S(O)_pR₂₄, C(O)NR₂₄S(O)_pN(R₂₄)₂ y C(O)-[C(O)]_a-heterociclo, en donde el heterociclo puede ser sustituido independientemente una o más veces con arilo, C₁₋₄-alquilo, C₁₋₄-alquilo sustituido por uno o más átomos de halógeno, y C₃₋₆-cicloalquilo, en donde a es 0 o 1, en donde cada R₂₄ es seleccionado independientemente de hidrógeno o del grupo que consiste de C₁₋₄-alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo C₀₋₄ alquilo, arilo sustituido o no sustituido y heterociclo sustituido o no sustituido, cada uno de los cuales puede ser sustituido independientemente una o más veces con un átomo de halógeno o C₁₋₄-alquilo;
- p es 0, 1 o 2;

R^3 es seleccionado del grupo que consiste de H y C₁₋₄-alquilo;

R^8 , R^{10} y R^{11} son cada uno, independientemente, seleccionados del grupo que consiste de H y C₁₋₄-alquilo;

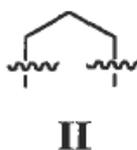
R^{13} es H;

5 R^9 y R^{12} son cada uno, independientemente, seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, C₁₋₄-alquilo y C₃₋₆-cicloalquilo;

y

10 V también es seleccionado del grupo que consiste de $-Q^1-Q^2$, en donde Q^1 está ausente, C(O), N(H), N(C₁₋₄-alquil), C=N(CN), C=N(SO₂CH₃), C=N-COH-C₁₋₄-alquilo, o C=N-COH, y Q^2 es hidrógeno o es seleccionado del grupo que consiste de C₁₋₄-alquilo, O-C₁₋₄-alquilo, NH₂, N(H)-C₁₋₄-alquilo, N(C₁₋₄-alquil)₂, SO₂-arilo, SO₂-C₁₋₄-alquilo, C₃₋₆-cicloalquil-C₀₋₄-alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo, cada uno de los cuales puede ser sustituido independientemente una o más veces con un átomo de halógeno, C₁₋₄-alquilo, C₁₋₄-alquilo sustituido por uno o más átomos de halógeno, o C₃₋₆-cicloalquilo;

o R^3 y W pueden juntos formar un anillo de 6 miembros de la fórmula II:

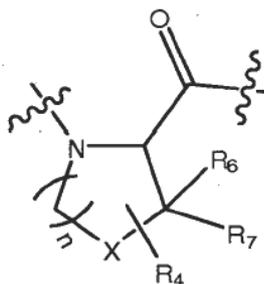


15 en donde la fórmula II puede ser sustituida adicionalmente;

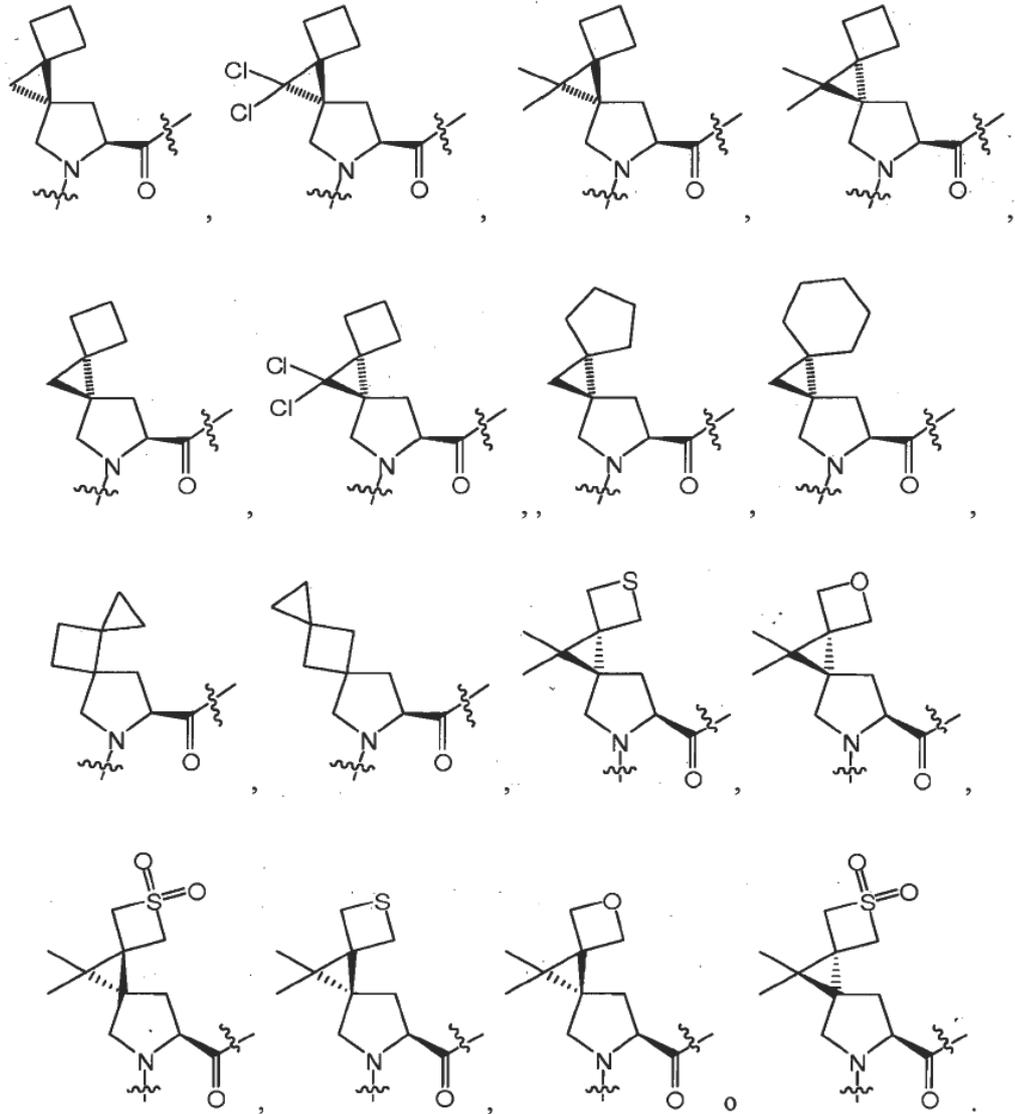
o cuando y es 0, R^{10} y V pueden formar un anillo ciclopropilo que puede ser adicionalmente sustituido por un grupo amida.

20 En otra realización, R^1 y R^2 , son seleccionados independientemente de hidrógeno o del grupo que consiste de C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alqueno, C₂₋₄ alquino, C₃₋₆ cicloalquilo C₀₋₄ alquilo, C₃₋₆ cicloalqueno C₀₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi C₀₋₄ alquilo, y heterocicloalquilo C₀₋₄ alquilo, cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados de fluoro, cloro, hidroxí, C₁₋₂ aquilS, C₁₋₂ aquilS(O), y C₁₋₂ aquilS(O)₂, y en donde el heterocicloalquilo es un anillo de 3 a 6 miembros que tiene uno o dos átomos de anillo N, O o S.

En aún otra realización, el residuo divalente:

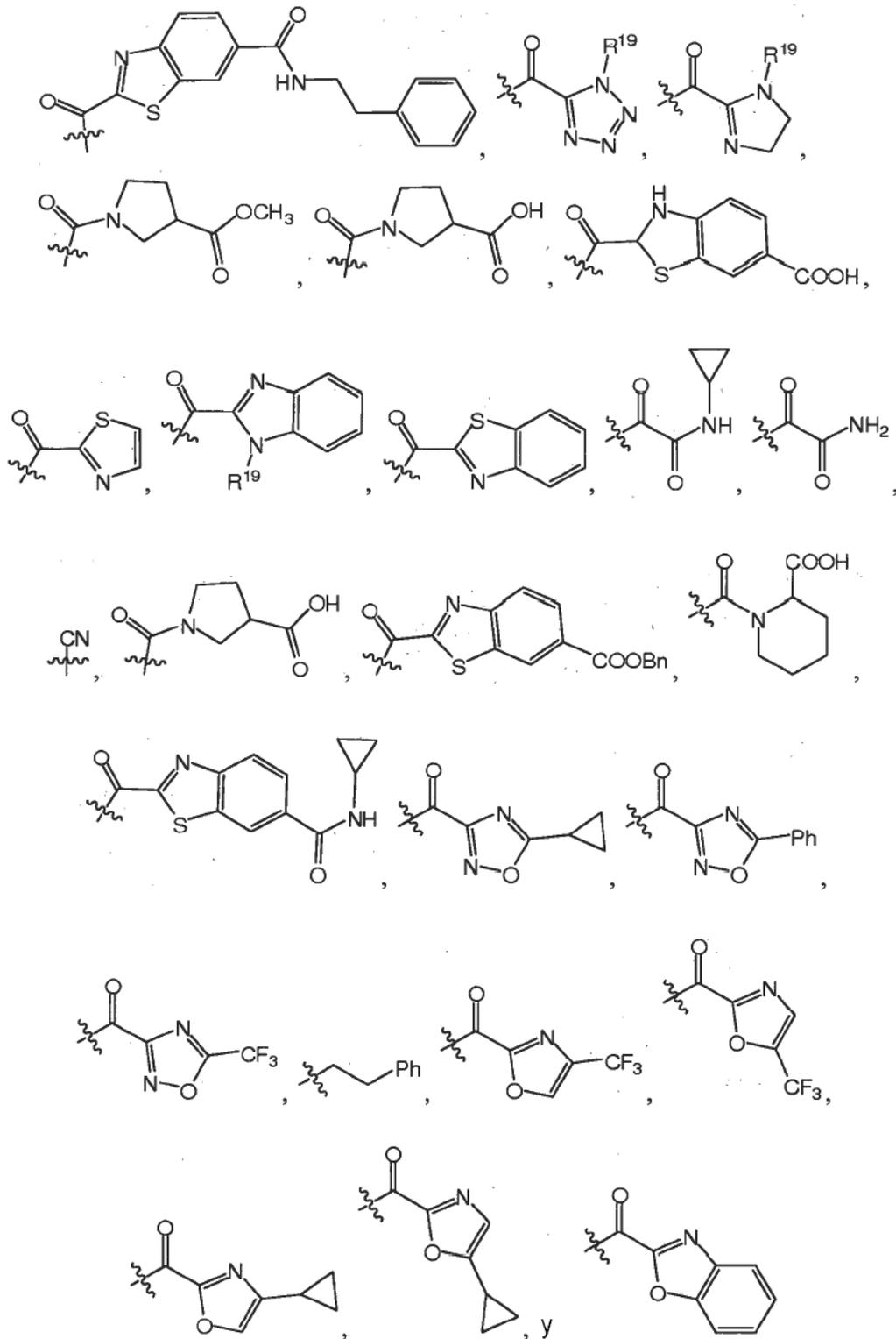


25 es seleccionado del grupo que consiste de:



5 En otra realización, W es seleccionado del grupo que consiste de C(O)-C(O)NH₂, C(O)-C(O)N(H)-ciclopropilo, C(O)-benzotiazol, C(O)-benzoimidazol, C(O)-oxazol, C(O)-imidazol, y C(O)-oxadiazol, en donde los grupos benzotiazol, benzoimidazol, oxazol y oxadiazol pueden ser sustituidos independientemente una o más veces con un átomo de halógeno, arilo, trihalometilo, C₃₋₆-cicloalquilo o C₁₋₄-alquilo; o

W es seleccionado del grupo que consiste de



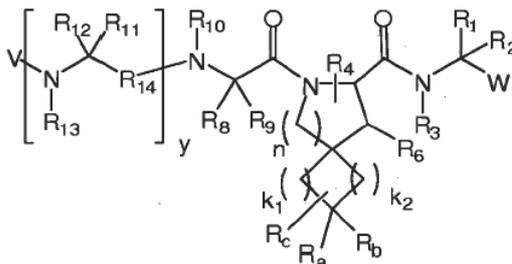
en donde R^{19} es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, arilo, trihalometilo, y C_{1-4} -alquilo.

En una realización adicional, V es seleccionado de R^{20} o $C(O)R^{20}$, en donde R^{20} es seleccionado del grupo que consiste de C_{3-6} -cicloalquilo, mono- y di- C_{1-4} alquilamino, fenilo, pirazina, benzoxazol, 4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol, benzimidazol, pirimidina, benzotiazol 1,1-dióxido y quinazolina, cada uno de los cuales puede ser sustituido adicionalmente de manera independiente con un átomo de halógeno, CF_3 , C_{1-4} -alquilo o C_{3-6} -cicloalquilo; o

en donde b es 0, 1 o 2; y R₁₈ es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, un átomo de halógeno, arilo, trihalometilo, y C₁₋₄-alquilo.

En otra realización, W es seleccionado del grupo que consiste de C(O)-C(O)N(R²³)₂, en donde R²³ es seleccionado independientemente de hidrógeno o del grupo que consiste de C₁₋₄-alquilo, C₃₋₆-cicloalquilo C₀₋₄ alquilo, arilo y heterociclo, cada uno de los cuales puede ser sustituido independientemente una o más veces con un átomo de halógeno o C₁₋₄-alquilo.

La invención también se relaciona con un compuesto de la fórmula:



y sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo;

10 en donde

y es 0 o 1;

n es 0, 1 o 2;

R¹⁴ es C(O) o SO₂;

15 R¹, R², W, R¹³ y V son cada uno, independientemente, seleccionados de hidrógeno o del grupo que consiste de alquilo, alquilarilo, heteroalquilo, heterociclilo, heteroarilo, arilheteroarilo, alquil-heteroarilo, cicloalquilo, alquiloxi, alquil-ariloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterociciloxi, cicloalquiloxi, amino, alquilamino, arilamino, alquil-arilamino, arilamino, heteroarilamino, cicloalquilamino, mono y dialquilcarboxamida, carboxialquilamino, arilalquiloxi y heterocicililamino; cada uno de los cuales puede ser sustituido independientemente una o más veces con X¹ y X²; en donde X¹ es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterociclilo, heterocicililalquilo, arilo, alquilarilo, aralquilo, ariloxi, ariltio, arilheteroarilo, heteroarilo, heterocicililamino, alquilheteroarilo, o heteroaralquilo; en donde X¹ puede ser sustituido independientemente con uno o más unidades estructurales X² que pueden ser la misma o diferentes y son seleccionadas independientemente; en donde X² es hidroxilo, oxo, alquilo, cicloalquilo, espirocicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, tio, alquiltio, amino, mono- y di-alquilamino, arilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfonamido, arilsulfonamido, carboxi, carbalcoxi, carboxamido, alcoxycarbonilamino, alcoxycarbonilo, alcoxycarboniloxi, alquilureido, arilureido, halógeno, ciano, o nitro; en donde cada residuo X₂ seleccionado para ser alquilo, alcoxi, y arilo puede ser no sustituido u opcionalmente sustituido independientemente con una o más unidades estructurales las cuales pueden ser la misma o diferente y son seleccionadas independientemente de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterociclilo, heterocicililalquilo, arilo, alquilarilo, aralquilo, arilheteroarilo, heteroarilo, heterocicililamino, alquilheteroarilo y heteroaralquilo;

35 W también es seleccionado del grupo que consiste de C(O)OH, C(O)OR₂₄, C(O)-amina, P(O)(OR₂₄)₂, C(O)-C(O)OH, C(=NO-R₂₄)-C(O)-amina, C(O)NHS(O)₂R₂₄, C(O)NHS(O)_pN(R₂₄)₂, C(O)NR₂₄S(O)_pN(R₂₄)₂C(O)-C(O)-amina, CON(H)SO₂-amina y C(O)-[C(O)]_a-heterociclo, en donde el heterociclo puede ser sustituido o no sustituido, en donde a es 0 o 1, en donde cada R₂₄ es seleccionado independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, formilo, carboxilato, amida, amino, C₁₋₄-alquilo sustituido o no sustituido, C₁₋₄-alcoxi sustituido o no sustituido, C₁₋₄-alcanoilo sustituido o no sustituido, C₁₋₄-alcoxycarbonilo sustituido o no sustituido, C₁₋₄-alcanoiloxi sustituido o no sustituido, mono- y di-C₁₋₄-alquilamino sustituido o no sustituido, C₃₋₆ cicloalquil-C₀₋₄ alquilo sustituido o no sustituido, arilo-C₀₋₄ alquilo sustituido o no sustituido, y heterociclo-C₀₋₄ alquilo sustituido o no sustituido,

40 V también es seleccionado del grupo que consiste de -Q¹-Q², en donde Q¹ está ausente, C(O), N(H), N(C₁₋₄-alquil), C=N(CN), C=N(SO₂CH₃), o C=N-COH, y Q² es hidrógeno o es seleccionado del grupo que consiste de C₁₋₄-alquilo, O-C₁₋₄-alquilo, NH₂, N(H)-C₁₋₄-alquilo, N(C₁₋₄-alquil)₂, SO₂-arilo, SO₂-C₁₋₄-alquilo, C₃₋₆-cicloalquil-C₀₋₄-alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo, cada uno de los cuales puede ser sustituido independientemente una o más veces con un átomo de halógeno, C₁₋₄-alquilo, C₁₋₄-alquilo sustituido por uno o más átomos de halógeno, o C₃₋₆-cicloalquilo;

o R^1 y R^2 pueden formar juntos un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros que es aromático o no aromático y puede contener uno o más heteroátomos, en donde el anillo puede ser adicionalmente sustituido una o más veces;

R^3 es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, C_{1-4} -alquilo y C_{3-6} -cicloalquilo C_{0-4} alquilo;

R_4 representa 0, 1 o 2 sustituyentes cada uno de los cuales es seleccionado independientemente de H y C_{1-4} -alquilo;

5 k_1 y k_2 son 0 o 1 de tal manera que una suma de k_1 y k_2 es igual a 1 o 2;

R_a y R_b tomados juntos forman un anillo espirocíclico de 3 a 6 miembros que tiene 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados de N, O y S, el cual fusionado o un anillo espirocíclico tiene de 0 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente seleccionados de halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcanoilo, y fenilo;

10 R_c representa 0 a 2 sustituyentes los cuales son seleccionados independientemente en cada ocurrencia de R_c del grupo que consiste de halógeno, C_{1-4} alquilo, y fenilo, o dos sustituyentes R_c geminales, tomados en combinación forman un anillo espirocíclico de 3 a 6 miembros;

R_6 es hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

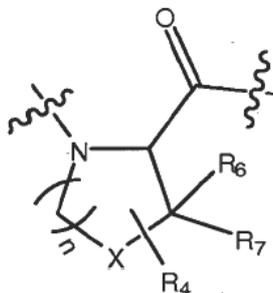
R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} son cada uno, independientemente, seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, C_{1-4} -alquilo y C_{3-6} -cicloalquilo C_{0-4} alquilo;

15 o R^3 y W pueden formar juntos un anillo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros que es aromático o no aromático y puede contener uno o más heteroátomos, en donde el anillo puede ser además

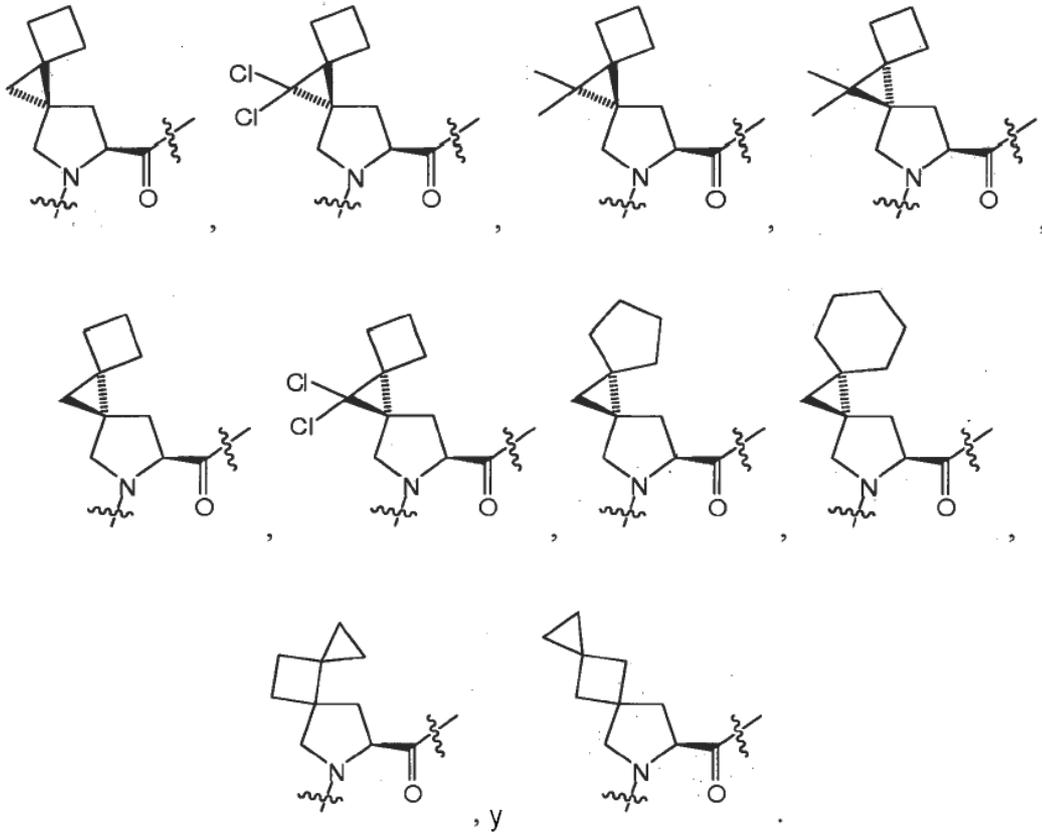
sustituido una o más veces; y

o cuando y es 0, R^{10} y V pueden juntos formar un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros que es aromático o no aromático y puede contener uno o más heteroátomos, en donde el anillo puede ser adicionalmente sustituido una o más veces.

20 En una realización adicional, el residuo divalente:

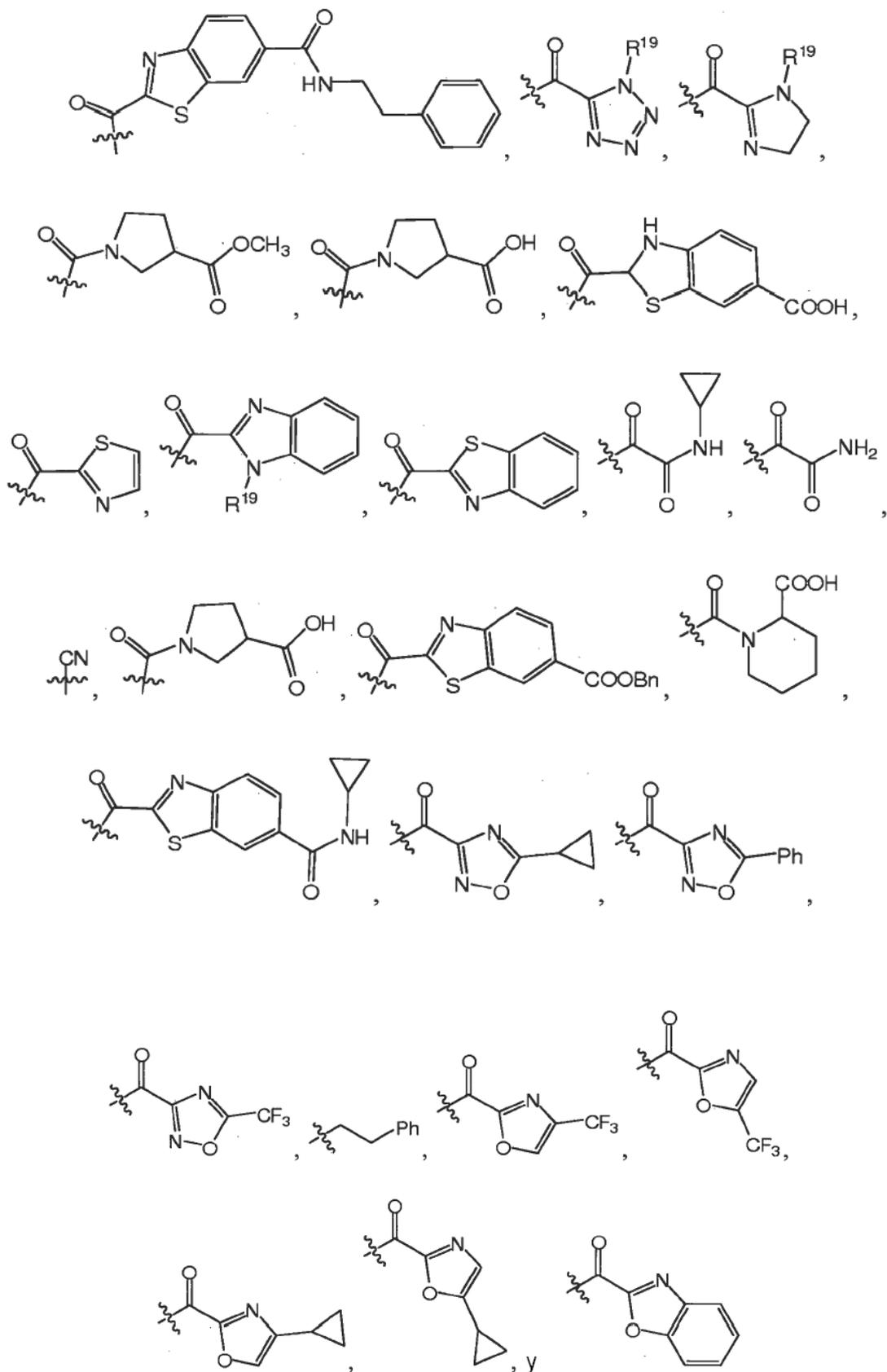


es seleccionado del grupo que consiste de:



5 En aún otra realización, W es seleccionado del grupo que consiste de C(O)-C(O)NH₂, C(O)-C(O)N(H)-ciclopropilo, C(O)-benzotiazol, C(O)-benzimidazol, C(O)-oxazol, C(O)-imidazol, y C(O)-oxadiazol, en donde los grupos benzotiazol, oxazol y oxadiazol pueden ser sustituidos independientemente una o más veces con un átomo de halógeno, arilo, trihalometilo, C₃₋₆-cicloalquilo o C₁₋₄-alquilo; o

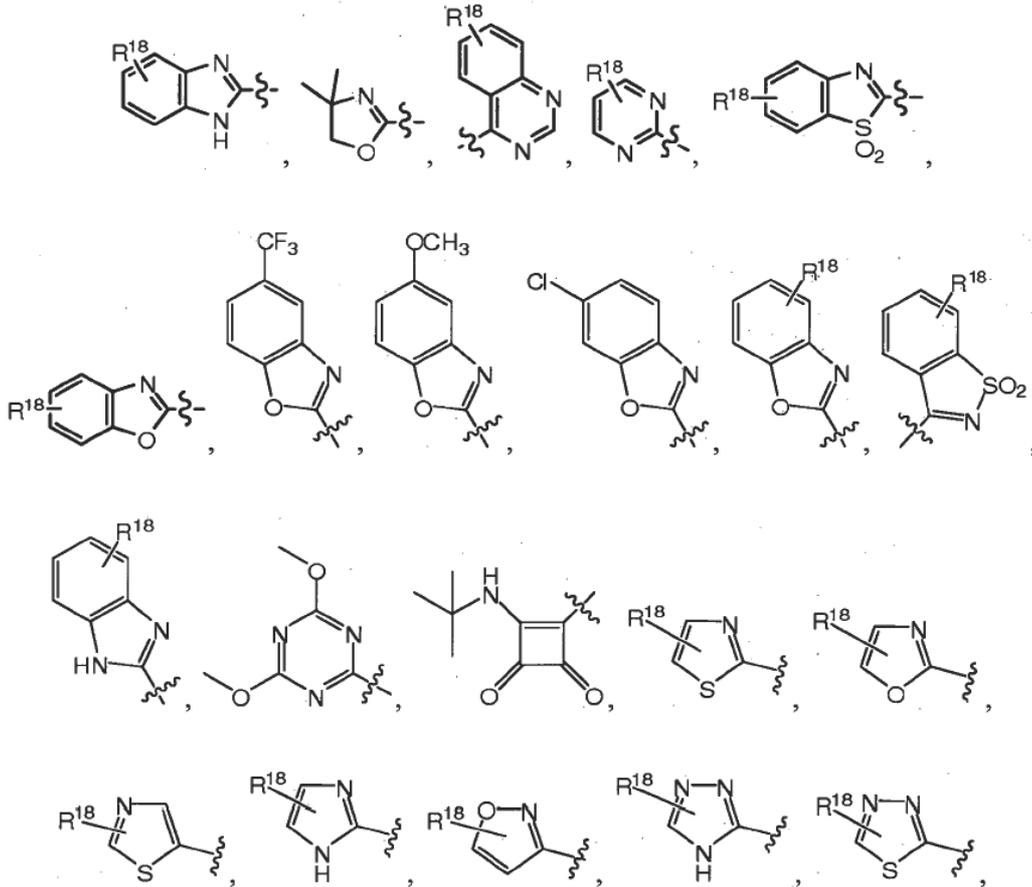
W es seleccionado del grupo que consiste de

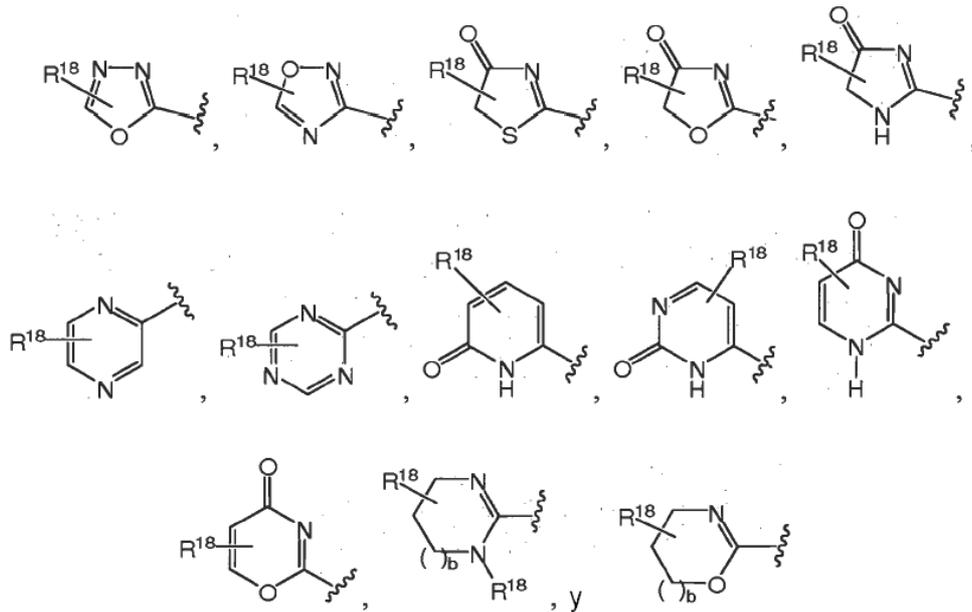


en donde R¹⁹ es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, arilo, trihalometilo, y C₁₋₄-alquilo.

En otra realización, V es R²⁰ o C(O)-R²⁰, en donde R²⁰ es seleccionado del grupo que consiste de C₃₋₆-cicloalquilo, mono- y di-C₁₋₄ alquilamino, fenilo, pirazina, benzooxazol, 4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol, benzoimidazol, pirimidina, benzotiazol 1,1-dióxido y quinazolina, cada uno de los cuales puede ser sustituido adicionalmente de manera independiente con un átomo de halógeno, CF₃, C₁₋₄-alquilo o C₃₋₆-cicloalquilo;

5 o R²⁰ es seleccionado del grupo que consiste de



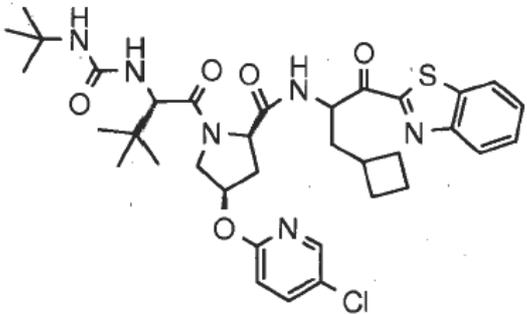
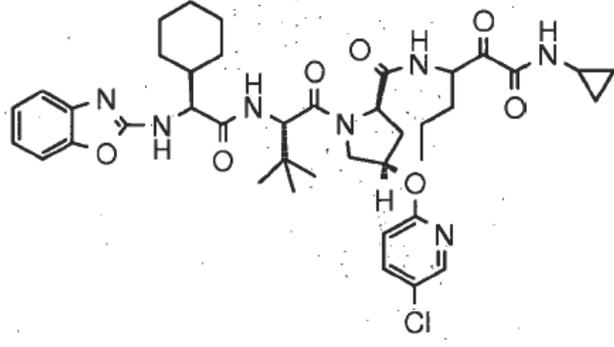
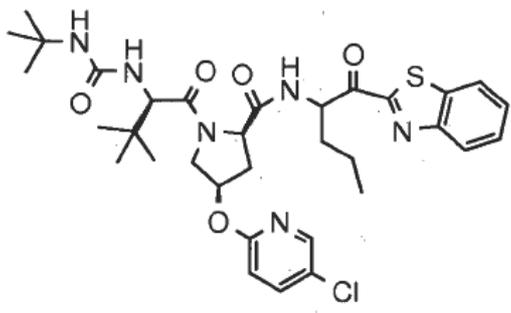
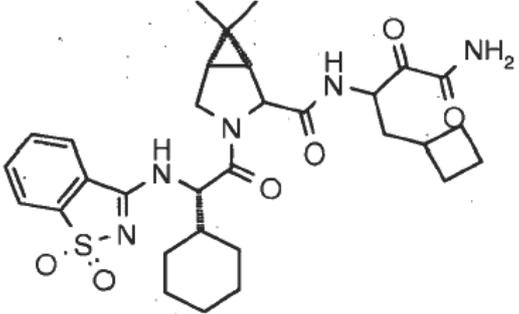


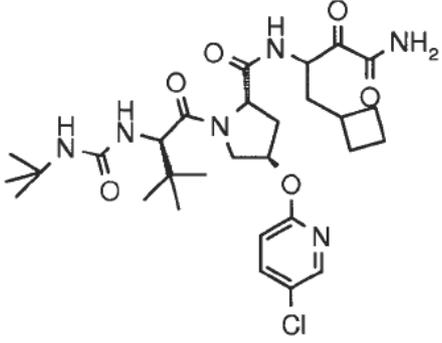
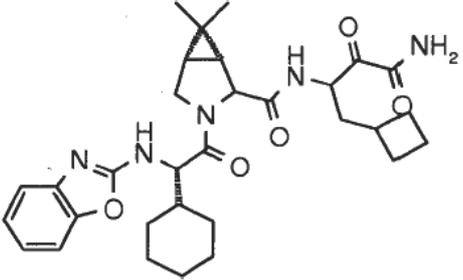
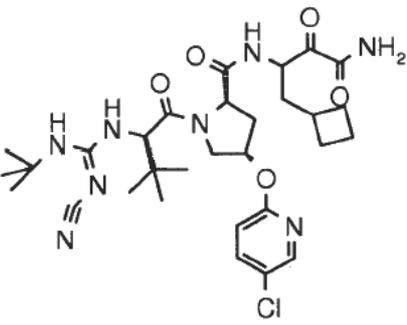
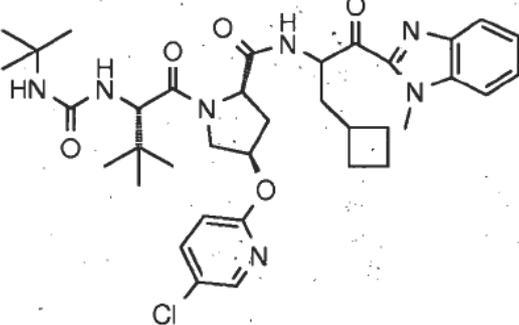
en donde b es 0, 1 o 2; y R₁₈ es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, un átomo de halógeno, arilo, trihalometilo, y C₁₋₄-alquilo.

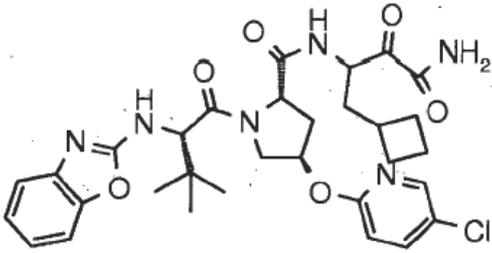
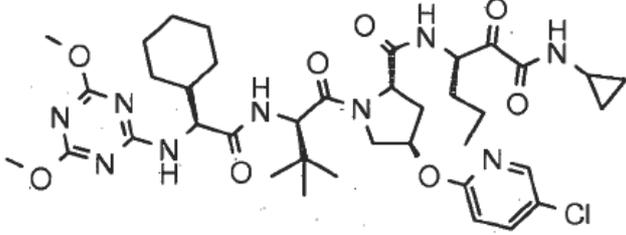
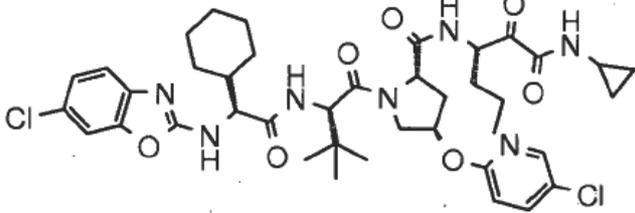
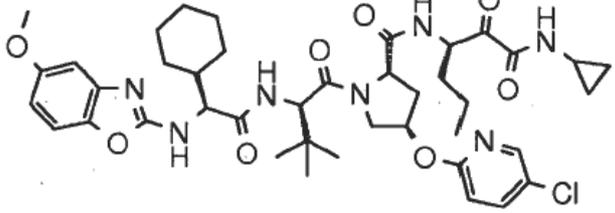
5 [3] Las realizaciones preferidas de los compuestos de la invención (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, diastereómeros, o sus racematos) se muestra a continuación en la Tabla A y la Tabla B, y también se considera que son "compuestos de la invención". Los compuestos que no forman parte de la invención están marcados como "ref" para indicar compuestos de referencia.

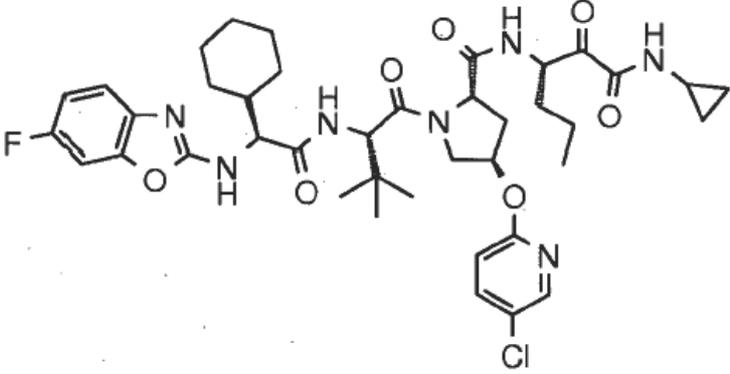
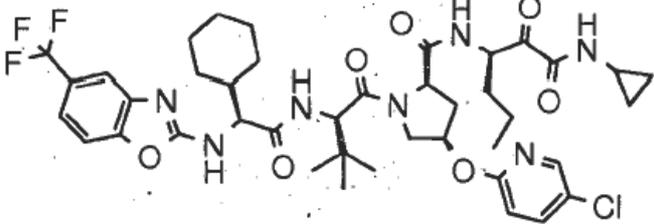
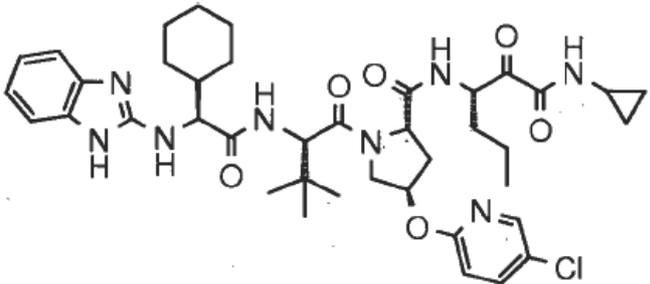
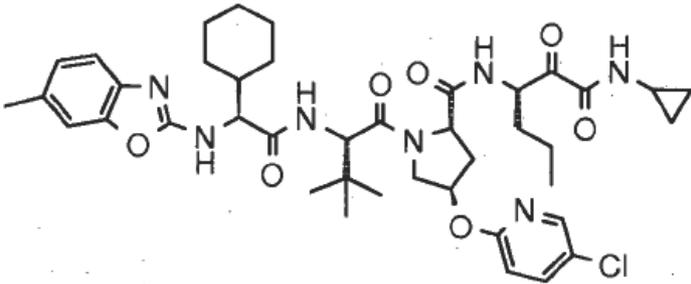
TABLA A

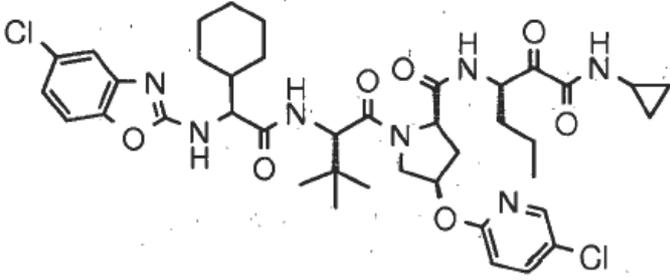
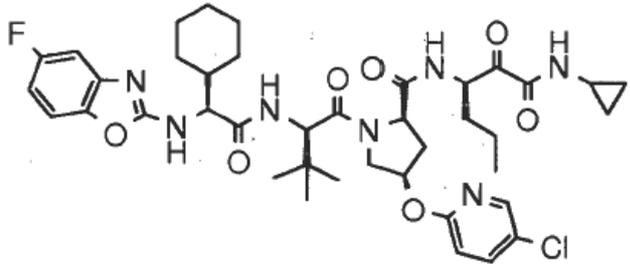
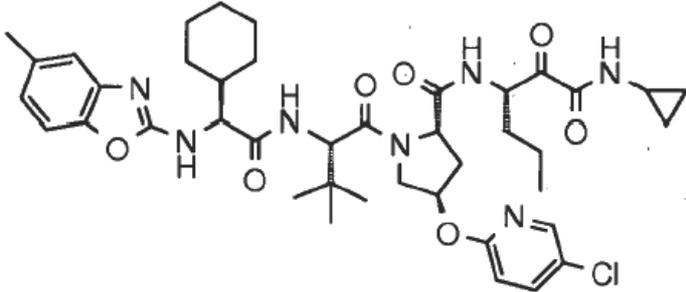
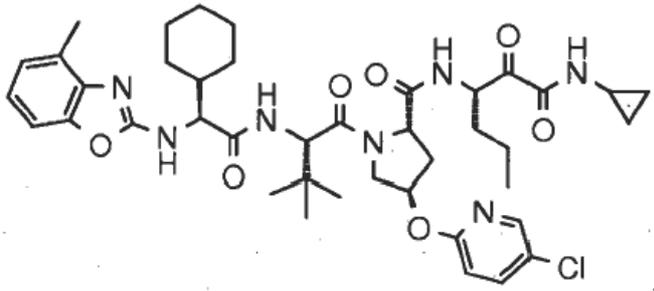
Estructura	Compuesto No.
	A-1 (ref)
	A-2 (ref)

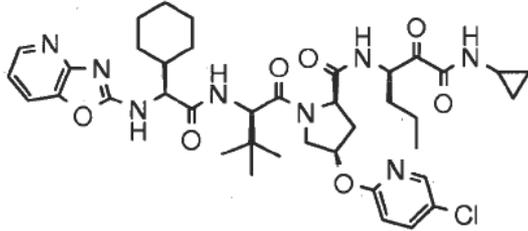
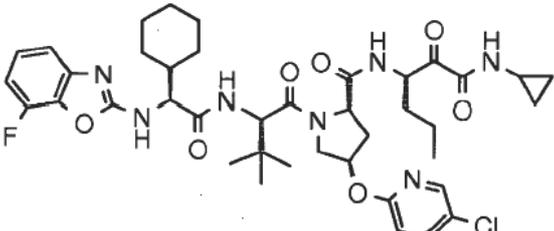
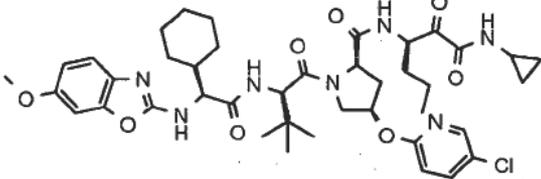
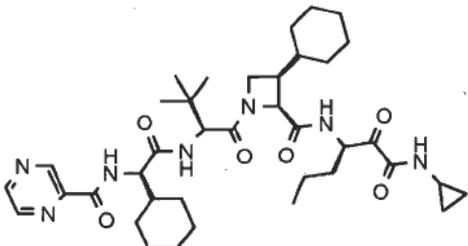
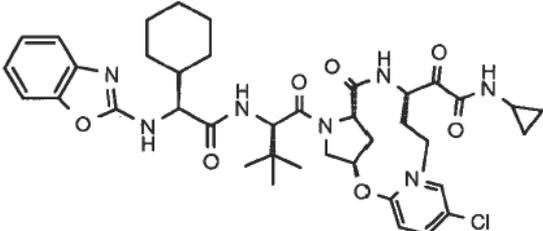
Estructura	Compuesto No.
	A-3 (ref)
	A-4 (ref)
	A-5 (ref)
	A-6 (ref)

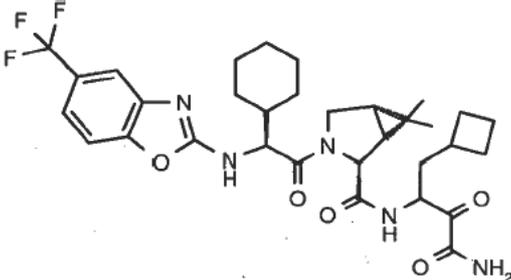
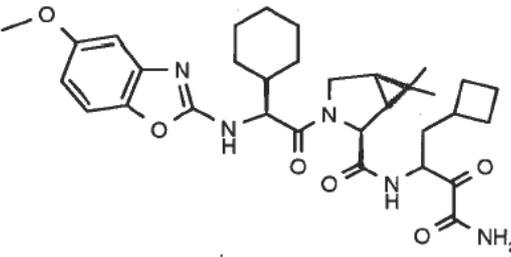
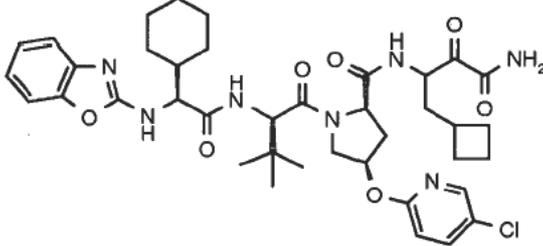
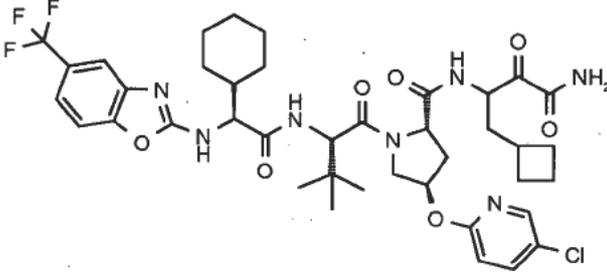
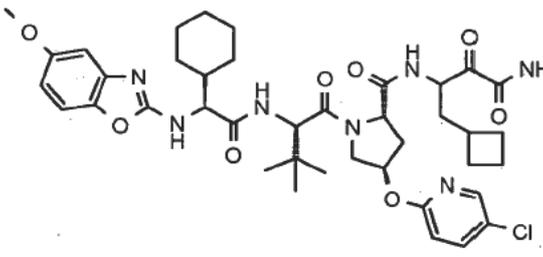
Estructura	Compuesto No.
	A-7 (ref)
	A-8 (ref)
	A-9 (ref)
	A-10 (ref)

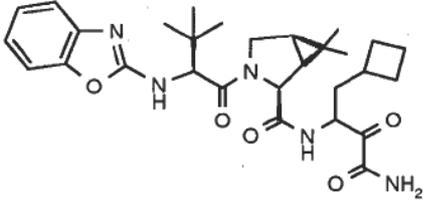
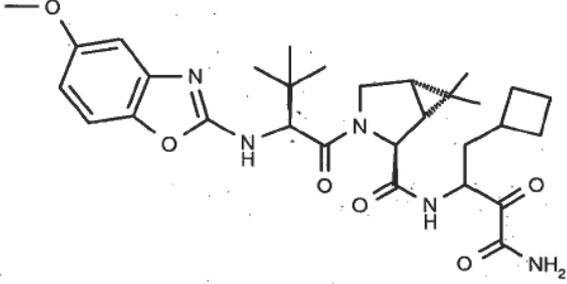
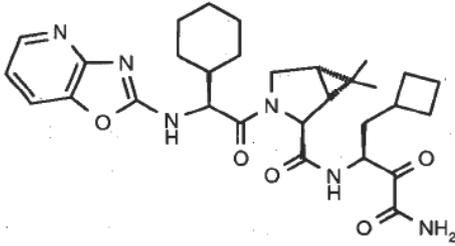
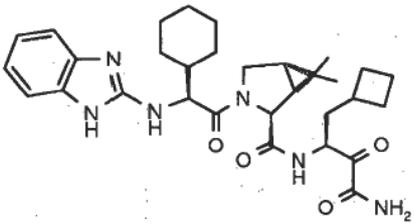
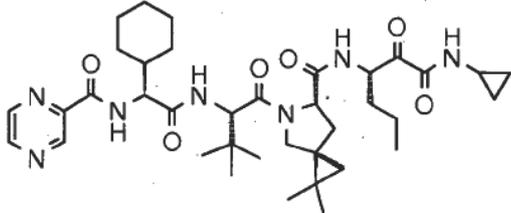
Estructura	Compuesto No.
 <p>Chemical structure A-11 (ref) is a complex molecule featuring a benzimidazole ring system connected via a carbonyl group to a quaternary carbon atom. This carbon is also bonded to a cyclohexane ring and a nitrogen atom that is part of a five-membered ring containing an oxygen atom and a chlorine atom. The five-membered ring is further linked to a six-membered ring containing a carbonyl group and an amino group (NH₂).</p>	A-11 (ref)
 <p>Chemical structure A-12 (ref) is a complex molecule featuring a benzimidazole ring system connected via a carbonyl group to a quaternary carbon atom. This carbon is also bonded to a cyclohexane ring and a nitrogen atom that is part of a five-membered ring containing an oxygen atom and a chlorine atom. The five-membered ring is further linked to a six-membered ring containing a carbonyl group and a nitrogen atom bonded to a cyclopropyl group.</p>	A-12 (ref)
 <p>Chemical structure A-13 (ref) is a complex molecule featuring a benzimidazole ring system with a chlorine atom at the 5-position, connected via a carbonyl group to a quaternary carbon atom. This carbon is also bonded to a cyclohexane ring and a nitrogen atom that is part of a five-membered ring containing an oxygen atom and a chlorine atom. The five-membered ring is further linked to a six-membered ring containing a carbonyl group and a nitrogen atom bonded to a cyclopropyl group.</p>	A-13 (ref)
 <p>Chemical structure A-14 (ref) is a complex molecule featuring a benzimidazole ring system with a methoxy group at the 5-position, connected via a carbonyl group to a quaternary carbon atom. This carbon is also bonded to a cyclohexane ring and a nitrogen atom that is part of a five-membered ring containing an oxygen atom and a chlorine atom. The five-membered ring is further linked to a six-membered ring containing a carbonyl group and a nitrogen atom bonded to a cyclopropyl group.</p>	A-14 (ref)

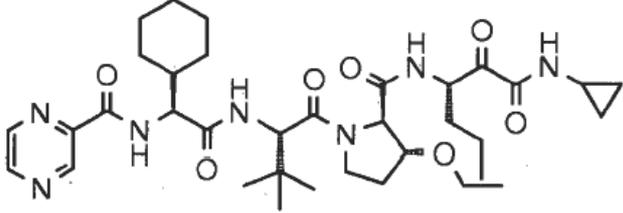
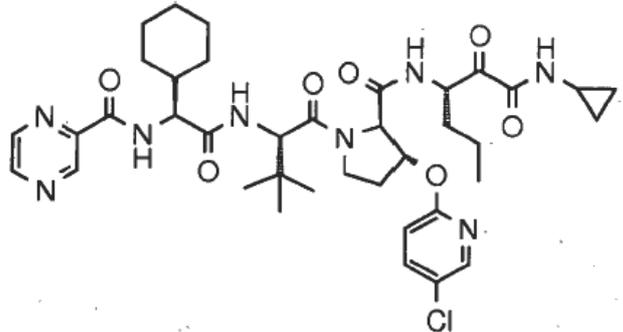
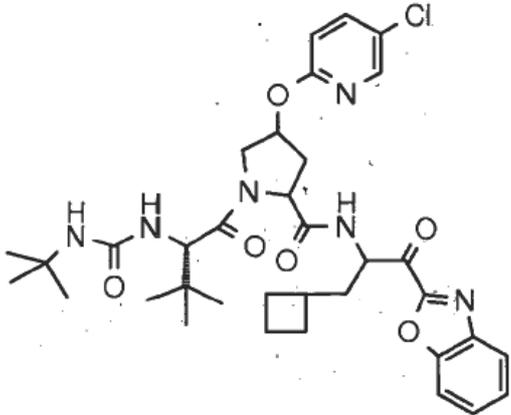
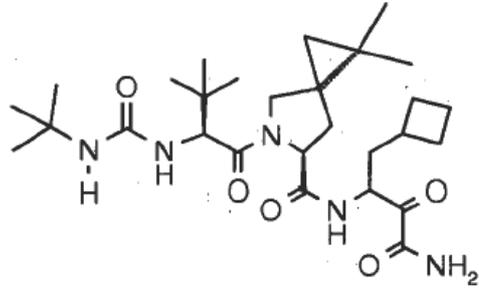
Estructura	Compuesto No.
 <p>Chemical structure of compound A-15. It features a central core consisting of a piperidine ring connected to a cyclohexane ring, which is further linked to a chain of amide and carbonyl groups. The chain includes a tert-butyl group, a pyridine ring with a chlorine substituent, and a cyclopropyl group. A fluorine atom is attached to the piperidine ring.</p>	A-15 (ref)
 <p>Chemical structure of compound A-16. It is similar to A-15 but has a difluoromethyl group instead of a fluorine atom on the piperidine ring. The pyridine ring has a chlorine substituent at the 3-position.</p>	A-16 (ref)
 <p>Chemical structure of compound A-17. It is similar to A-15 but has a phenyl group instead of a fluorine atom on the piperidine ring. The pyridine ring has a chlorine substituent at the 3-position.</p>	A-17 (ref)
 <p>Chemical structure of compound A-18. It is similar to A-15 but has a methyl group instead of a fluorine atom on the piperidine ring. The pyridine ring has a chlorine substituent at the 3-position.</p>	A-18 (ref)

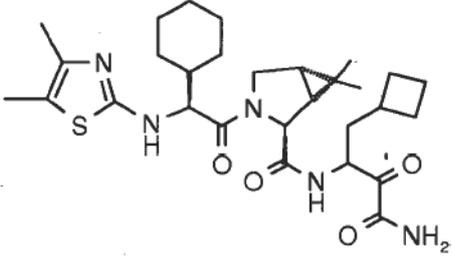
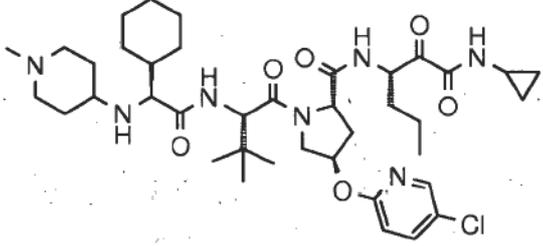
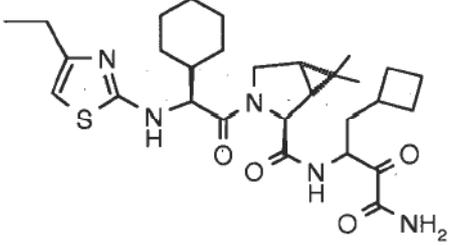
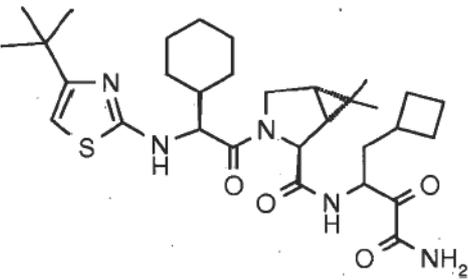
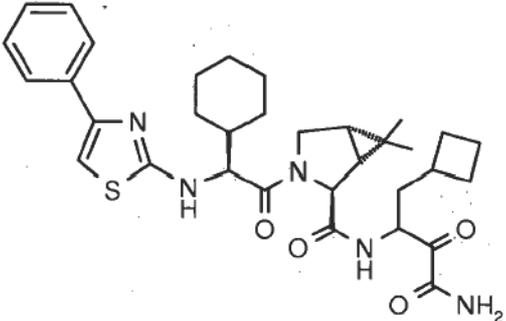
Estructura	Compuesto No.
 <p>Chemical structure of compound A-19. It features a central chain of amide and urea linkages. From left to right: a 4-chlorophenyl ring connected to a urea group, which is linked to a cyclohexane ring, followed by a tert-butyl group, a 5-chloropyrimidin-2-yl group, and finally a propyl chain ending in a carbonyl group linked to a cyclopropyl ring.</p>	A-19 (ref)
 <p>Chemical structure of compound A-20. It is similar to A-19 but has a fluorine atom instead of a chlorine atom on the phenyl ring.</p>	A-20 (ref)
 <p>Chemical structure of compound A-21. It is similar to A-19 but has a methyl group instead of a chlorine atom on the phenyl ring.</p>	A-21 (ref)
 <p>Chemical structure of compound A-22. It is similar to A-19 but has a methyl group instead of a chlorine atom on the phenyl ring.</p>	A-22 (ref)

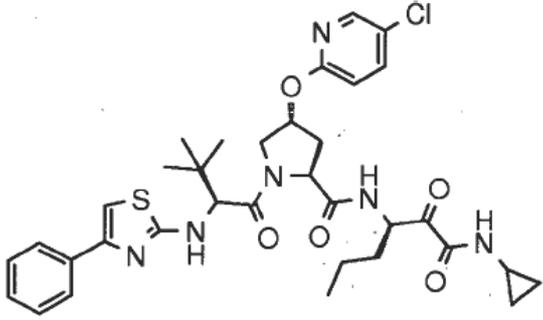
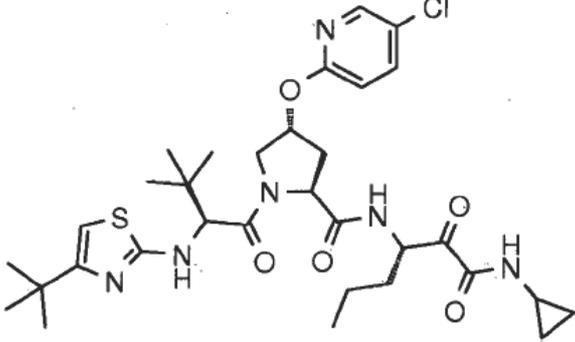
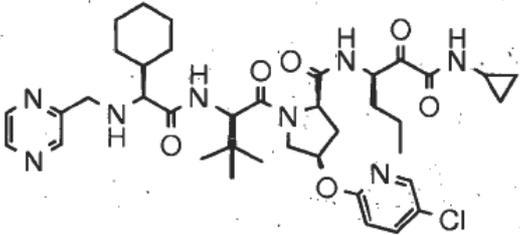
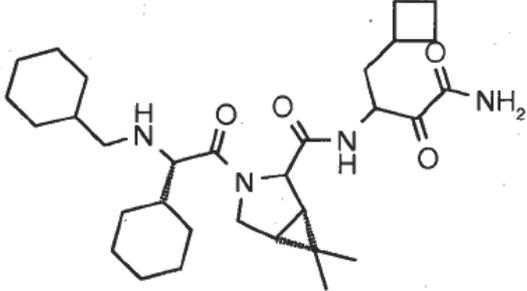
Estructura	Compuesto No.
 <p>Chemical structure of compound A-23 (ref). It features a central chain of amide and urea linkages. From left to right: a pyridine ring connected to a carbonyl group, which is linked to a cyclohexane ring, then another carbonyl group, a tert-butyl group, a carbonyl group, a 5-chloro-2-pyridyl group, a carbonyl group, a propyl chain, another carbonyl group, and finally a cyclopropyl group.</p>	A-23 (ref)
 <p>Chemical structure of compound A-24 (ref). It is similar to A-23, but the pyridine ring is replaced by a 2-fluorophenyl ring.</p>	A-24 (ref)
 <p>Chemical structure of compound A-25 (ref). It is similar to A-23, but the pyridine ring is replaced by a 3-methoxyphenyl ring.</p>	A-25 (ref)
 <p>Chemical structure of compound A-26 (ref). It features a central chain of amide and urea linkages. From left to right: a pyridine ring, a carbonyl group, a cyclohexane ring, a carbonyl group, a tert-butyl group, a carbonyl group, a cyclohexane ring, a carbonyl group, a propyl chain, another carbonyl group, and finally a cyclopropyl group.</p>	A-26 (ref)
 <p>Chemical structure of compound A-27 (ref). It is similar to A-23, but the pyridine ring is replaced by a benzimidazole ring system.</p>	A-27 (ref)

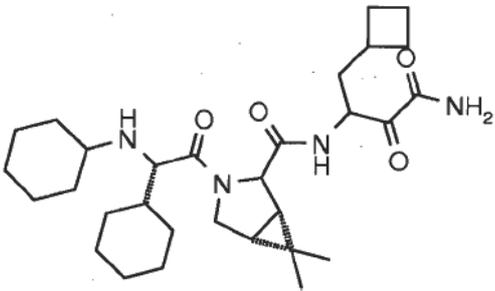
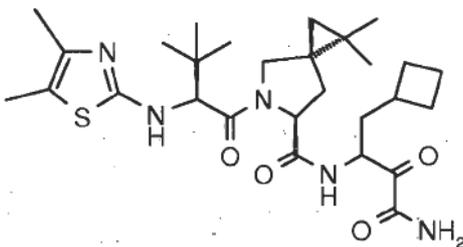
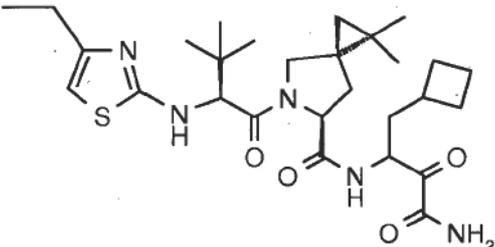
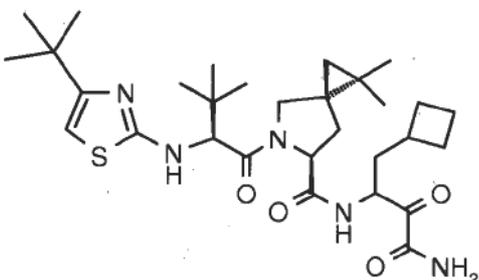
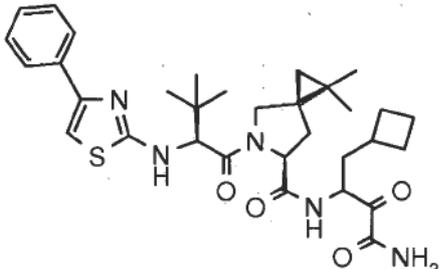
Estructura	Compuesto No.
 <p>Chemical structure of compound A-28. It features a 2,4,6-trifluorophenyl group attached to an oxadiazole ring. This oxadiazole is linked via an amide bond to a cyclohexane ring. The cyclohexane ring is further connected to a carbonyl group, which is part of a complex chain including a bicyclic nitrogen-containing system and a cyclobutane ring. The chain terminates in a primary amide group (-NH₂).</p>	A-28 (ref)
 <p>Chemical structure of compound A-29. It is similar to A-28, but the phenyl ring is substituted with a methoxy group (-OCH₃) instead of fluorine atoms.</p>	A-29 (ref)
 <p>Chemical structure of compound A-30. It features a benzimidazole ring system connected to a cyclohexane ring. The cyclohexane ring is linked to a carbonyl group, which is part of a chain including a bicyclic nitrogen-containing system and a cyclobutane ring. The chain terminates in a primary amide group (-NH₂).</p>	A-30 (ref)
 <p>Chemical structure of compound A-31. It features a 2,4,6-trifluorophenyl group attached to an oxadiazole ring. This oxadiazole is linked via an amide bond to a cyclohexane ring. The cyclohexane ring is further connected to a carbonyl group, which is part of a chain including a bicyclic nitrogen-containing system and a cyclobutane ring. The chain terminates in a primary amide group (-NH₂).</p>	A-31 (ref)
 <p>Chemical structure of compound A-32. It is similar to A-30, but the phenyl ring is substituted with a methoxy group (-OCH₃) instead of fluorine atoms.</p>	A-32 (ref)

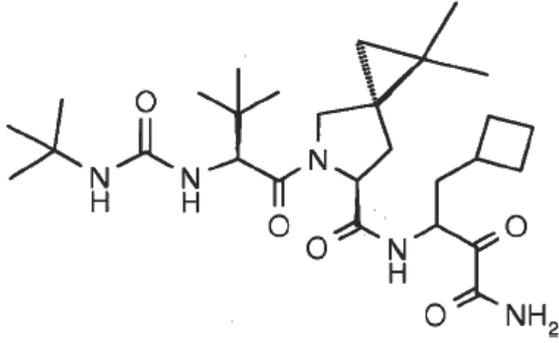
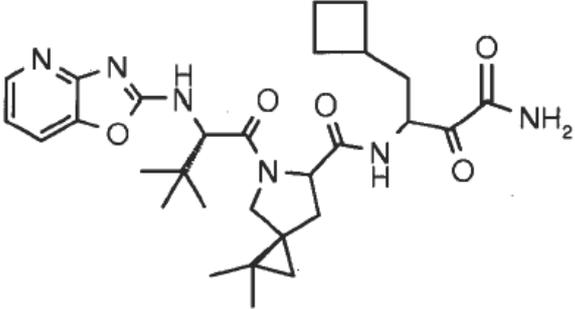
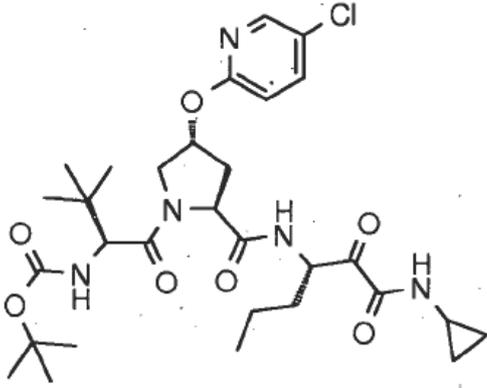
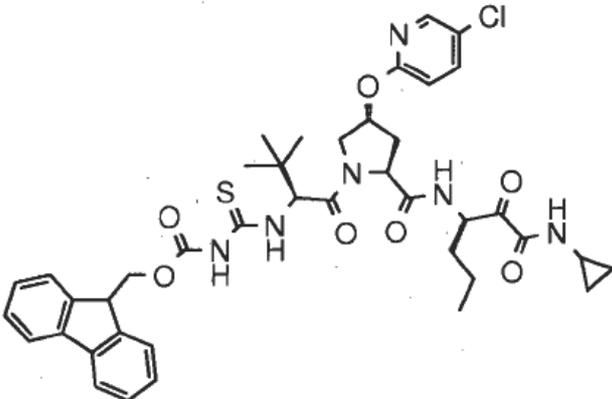
Estructura	Compuesto No.
 <p>Chemical structure of compound A-33 (ref). It features a benzimidazole ring system connected via an amide bond to a quaternary carbon atom. This carbon is also bonded to a tert-butyl group and a nitrogen atom that is part of a bicyclic system (a 5-membered ring fused to a 4-membered ring). The nitrogen is further connected to another amide group, which is linked to a cyclobutane ring. The cyclobutane ring is attached to a carbon atom that is part of a chain containing a carbonyl group and a primary amide group (-NH₂).</p>	A-33 (ref)
 <p>Chemical structure of compound A-34 (ref). It is similar to A-33, but the benzimidazole ring system is substituted with a methoxy group (-OCH₃) at the 6-position.</p>	A-34 (ref)
 <p>Chemical structure of compound A-35 (ref). It features a benzimidazole ring system connected via an amide bond to a carbon atom that is part of a cyclohexane ring. This carbon is also bonded to a nitrogen atom that is part of a bicyclic system (a 5-membered ring fused to a 4-membered ring). The nitrogen is further connected to another amide group, which is linked to a cyclobutane ring. The cyclobutane ring is attached to a carbon atom that is part of a chain containing a carbonyl group and a primary amide group (-NH₂).</p>	A-35 (ref)
 <p>Chemical structure of compound A-36 (ref). It features a benzimidazole ring system connected via an amide bond to a carbon atom that is part of a cyclohexane ring. This carbon is also bonded to a nitrogen atom that is part of a bicyclic system (a 5-membered ring fused to a 4-membered ring). The nitrogen is further connected to another amide group, which is linked to a cyclobutane ring. The cyclobutane ring is attached to a carbon atom that is part of a chain containing a carbonyl group and a primary amide group (-NH₂).</p>	A-36 (ref)
 <p>Chemical structure of compound A-37 (ref). It features a pyrimidine ring system connected via an amide bond to a carbon atom that is part of a cyclohexane ring. This carbon is also bonded to a nitrogen atom that is part of a bicyclic system (a 5-membered ring fused to a 4-membered ring). The nitrogen is further connected to another amide group, which is linked to a cyclobutane ring. The cyclobutane ring is attached to a carbon atom that is part of a chain containing a carbonyl group and a primary amide group (-NH₂).</p>	A-37 (ref)

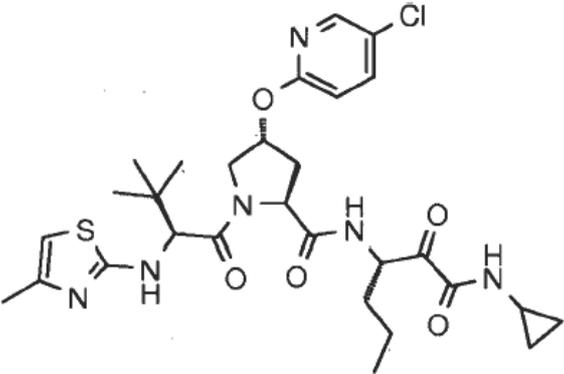
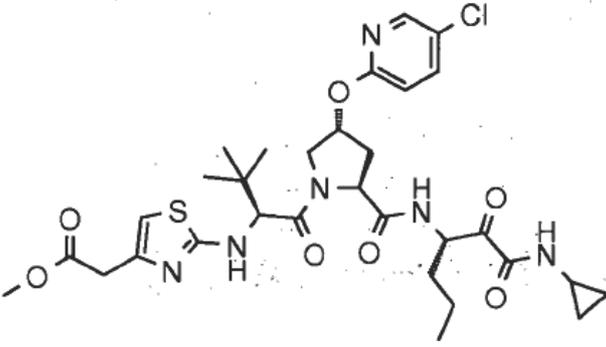
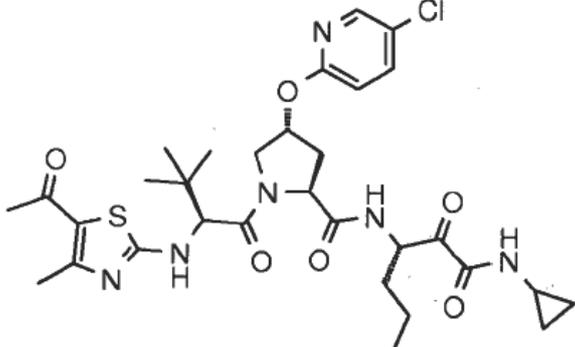
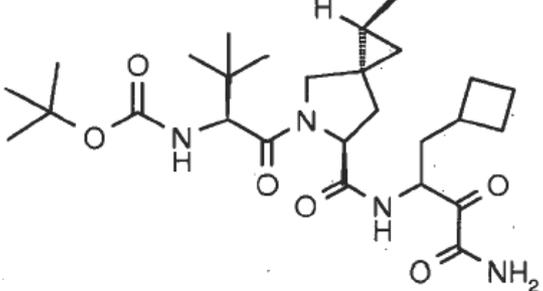
Estructura	Compuesto No.
 <p>Chemical structure of compound A-38. It features a central piperidine ring substituted with a tert-butyl group, a morpholine ring, a cyclohexane ring, and a carbonyl group. The carbonyl group is further substituted with a pyrimidine ring and a cyclopropyl group.</p>	<p>A-38 (ref)</p>
 <p>Chemical structure of compound A-39. It is similar to A-38 but includes a 4-chloropyridine ring attached to the morpholine ring.</p>	<p>A-39 (ref)</p>
 <p>Chemical structure of compound A-40. It features a central piperidine ring substituted with a tert-butyl group, a morpholine ring, a cyclopropyl group, and a benzimidazole ring. The morpholine ring is also substituted with a 4-chloropyridine ring.</p>	<p>A-40 (ref)</p>
 <p>Chemical structure of compound A-41. It features a central piperidine ring substituted with a tert-butyl group, a morpholine ring, a cyclopropyl group, and a carbonyl group. The carbonyl group is further substituted with a tert-butyl group and an amino group (NH₂).</p>	<p>A-41 (ref)</p>

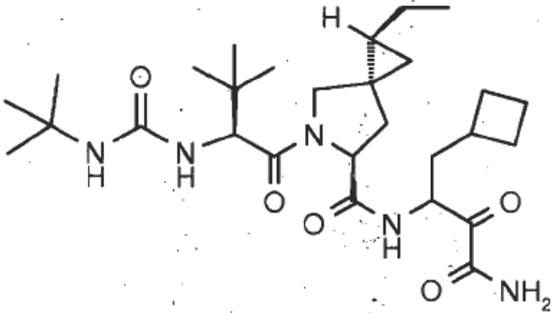
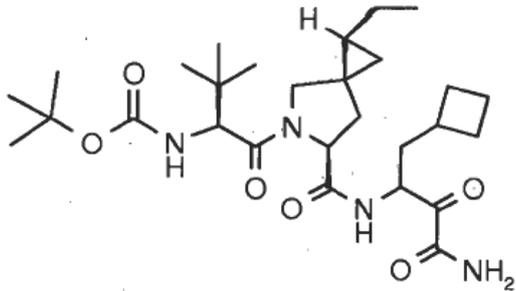
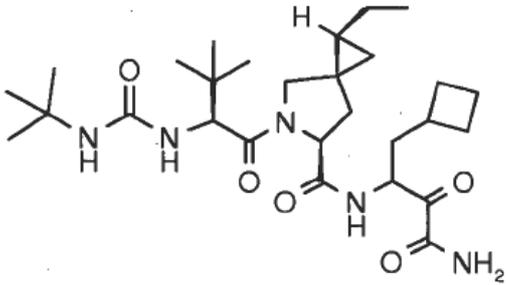
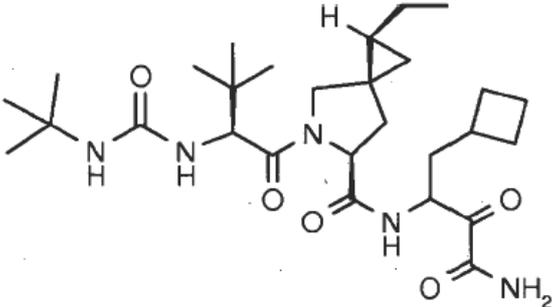
Estructura	Compuesto No.
 <p>Chemical structure of compound A-42, featuring a thiazole ring substituted with a methyl group and a cyclohexylmethyl group, linked via an amide bond to a bicyclic system (bicyclo[2.2.1]heptane) which is further substituted with a cyclobutylmethyl group and an amide linkage to a propyl chain ending in a primary amide group.</p>	A-42 (ref)
 <p>Chemical structure of compound A-43, featuring a piperazine ring substituted with a methyl group and a cyclohexylmethyl group, linked via an amide bond to a bicyclic system (bicyclo[2.2.1]heptane) which is further substituted with a cyclobutylmethyl group and an amide linkage to a propyl chain ending in a primary amide group, and a chlorine atom on a pyridine ring.</p>	A-43 (ref)
 <p>Chemical structure of compound A-44, featuring a thiazole ring substituted with an ethyl group and a cyclohexylmethyl group, linked via an amide bond to a bicyclic system (bicyclo[2.2.1]heptane) which is further substituted with a cyclobutylmethyl group and an amide linkage to a propyl chain ending in a primary amide group.</p>	A-44 (ref)
 <p>Chemical structure of compound A-45, featuring a thiazole ring substituted with a tert-butyl group and a cyclohexylmethyl group, linked via an amide bond to a bicyclic system (bicyclo[2.2.1]heptane) which is further substituted with a cyclobutylmethyl group and an amide linkage to a propyl chain ending in a primary amide group.</p>	A-45 (ref)
 <p>Chemical structure of compound A-46, featuring a thiazole ring substituted with a phenyl group and a cyclohexylmethyl group, linked via an amide bond to a bicyclic system (bicyclo[2.2.1]heptane) which is further substituted with a cyclobutylmethyl group and an amide linkage to a propyl chain ending in a primary amide group.</p>	A-46 (ref)

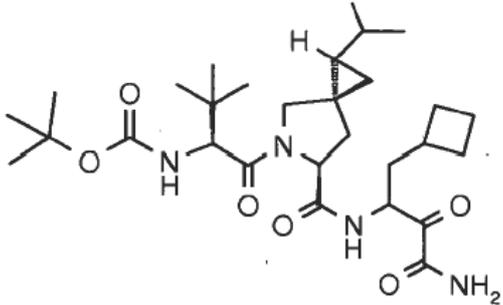
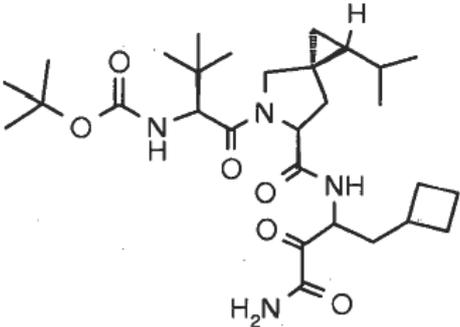
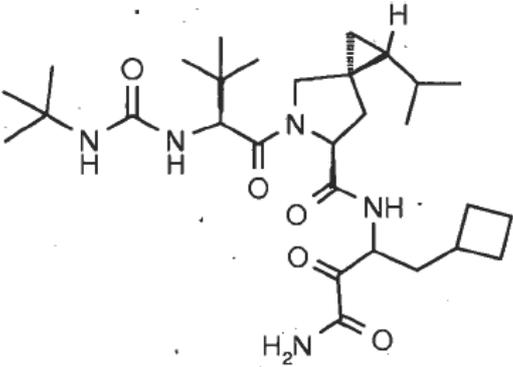
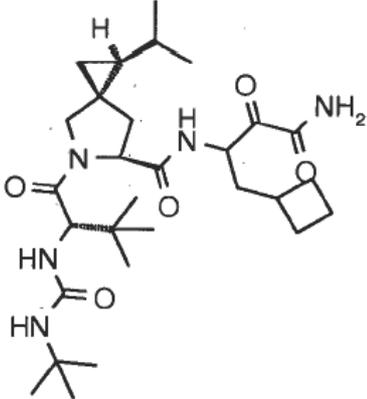
Estructura	Compuesto No.
 <p>Chemical structure of compound A-47. It features a central piperazine ring substituted with a 4-chlorophenyl group, a tert-butyl group, and a propyl chain. The propyl chain is further substituted with a cyclopropylmethyl group and a thiazole ring substituted with a phenyl group.</p>	A-47 (ref)
 <p>Chemical structure of compound A-48. It features a central piperazine ring substituted with a 4-chlorophenyl group, a tert-butyl group, and a propyl chain. The propyl chain is further substituted with a cyclopropylmethyl group and a thiazole ring substituted with a tert-butyl group.</p>	A-48 (ref)
 <p>Chemical structure of compound A-49. It features a central piperazine ring substituted with a cyclohexylmethyl group, a tert-butyl group, and a propyl chain. The propyl chain is further substituted with a cyclopropylmethyl group and a thiazole ring substituted with a 4-chlorophenyl group.</p>	A-49 (ref)
 <p>Chemical structure of compound A-50. It features a central piperazine ring substituted with a cyclohexylmethyl group, a tert-butyl group, and a propyl chain. The propyl chain is further substituted with a cyclopropylmethyl group and a thiazole ring substituted with a cyclohexylmethyl group and an amino group.</p>	A-50 (ref)

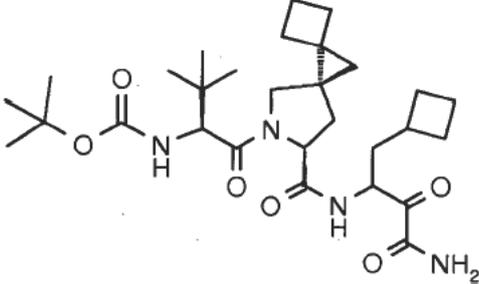
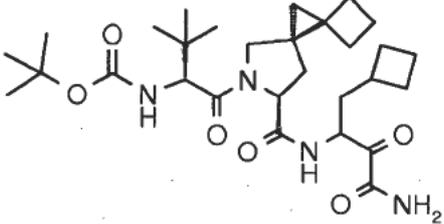
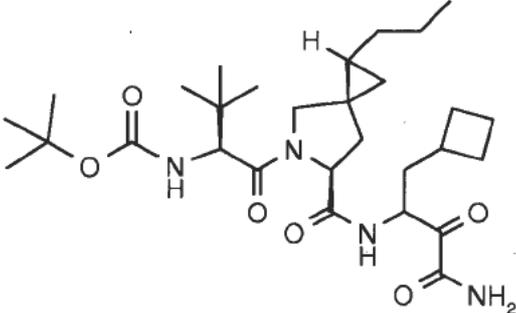
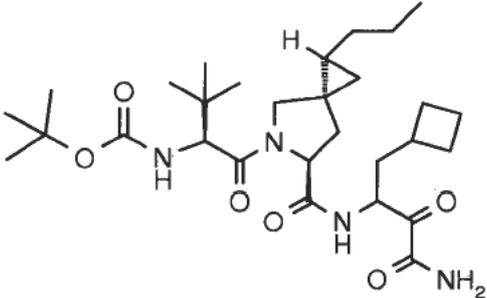
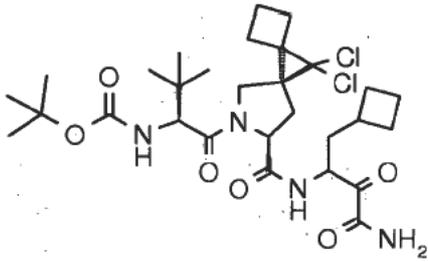
Estructura	Compuesto No.
	A-51 (ref)
	A-52 (ref)
	A-53 (ref)
	A-54 (ref)
	A-55 (ref)

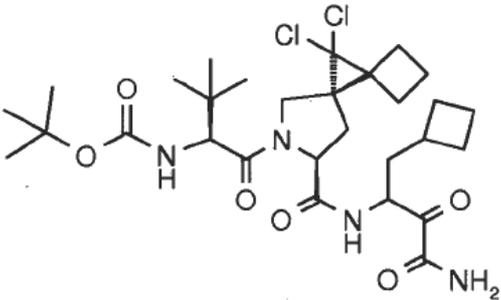
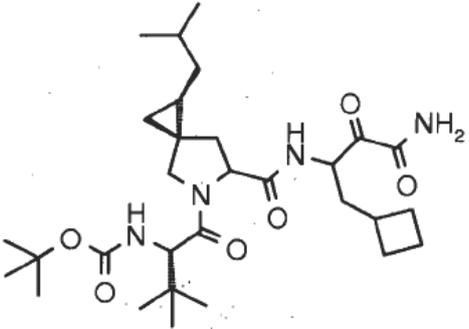
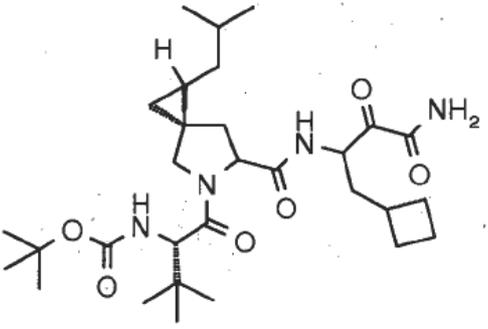
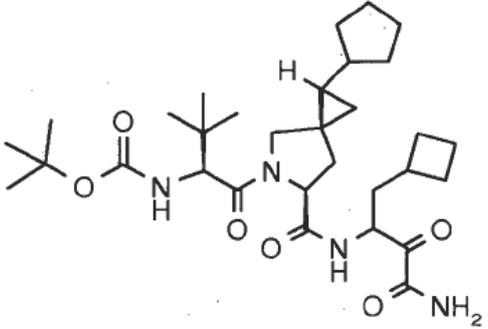
Estructura	Compuesto No.
 <p>Chemical structure of compound A-56 (ref). It features a central piperidine ring substituted with a tert-butyl group, a cyclopropylmethyl group, and a carbonyl group. This carbonyl is part of a chain containing a secondary amide, a tertiary amide, and a primary amide group.</p>	A-56 (ref)
 <p>Chemical structure of compound A-57 (ref). It features a central piperidine ring substituted with a tert-butyl group, a cyclopropylmethyl group, and a carbonyl group. This carbonyl is part of a chain containing a secondary amide, a tertiary amide, and a primary amide group. Additionally, it has a pyridine ring attached via an oxygen atom.</p>	A-57 (ref)
 <p>Chemical structure of compound A-58 (ref). It features a central piperidine ring substituted with a tert-butyl group, a 4-chlorophenyl group, and a carbonyl group. This carbonyl is part of a chain containing a secondary amide, a tertiary amide, and a primary amide group. It also includes a cyclopropylmethyl group and a tert-butyl ester group.</p>	A-58 (ref)
 <p>Chemical structure of compound A-59 (ref). It features a central piperidine ring substituted with a tert-butyl group, a 4-chlorophenyl group, and a carbonyl group. This carbonyl is part of a chain containing a secondary amide, a tertiary amide, and a primary amide group. It also includes a cyclopropylmethyl group, a tert-butyl ester group, and a fluorenylmethyl sulfonamide group.</p>	A-59 (ref)

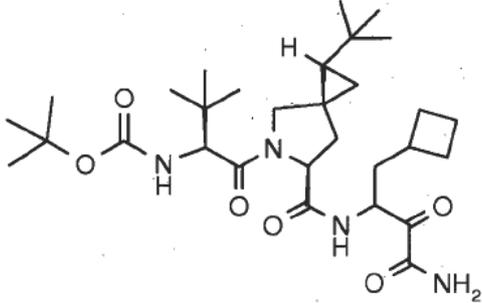
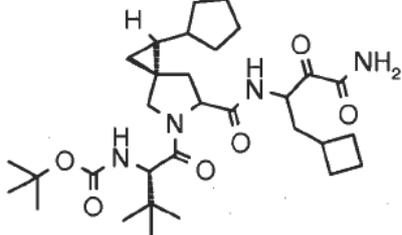
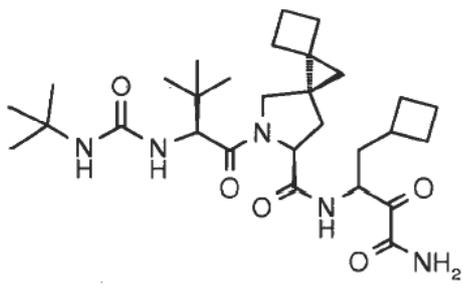
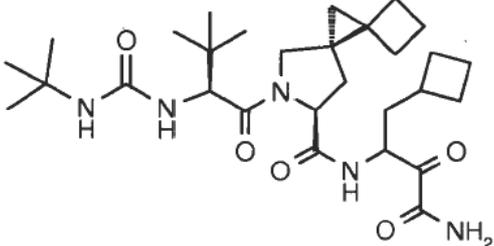
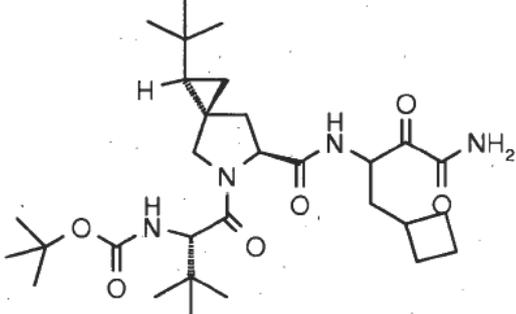
Estructura	Compuesto No.
 <p>Chemical structure of compound A-60 (ref). It features a central 5-membered ring with a nitrogen atom. Attached to this ring are: a 4-chloropyridin-2-yl group via an ether linkage, a tert-butyl group, a 1,2,4-triazole ring substituted with a methyl group, and a propyl chain. The propyl chain is further substituted with a cyclopropylmethyl group and a carbonyl group.</p>	A-60 (ref)
 <p>Chemical structure of compound A-61 (ref). It is similar to A-60 but includes a methoxycarbonyl group attached to the triazole ring.</p>	A-61 (ref)
 <p>Chemical structure of compound A-62 (ref). It is similar to A-60 but includes a methyl ketone group attached to the triazole ring.</p>	A-62 (ref)
 <p>Chemical structure of compound A-63 (ref). It features a central 5-membered ring with a nitrogen atom. Attached to this ring are: a tert-butyl group, a cyclopropylmethyl group, a cyclobutylmethyl group, and a primary amide group (-NH₂).</p>	A-63 (ref)

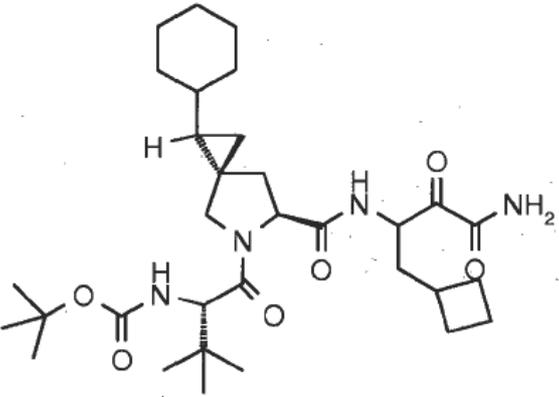
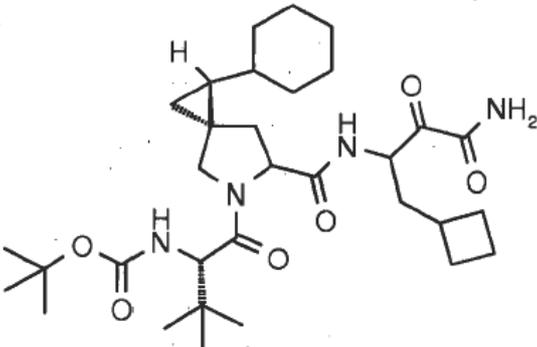
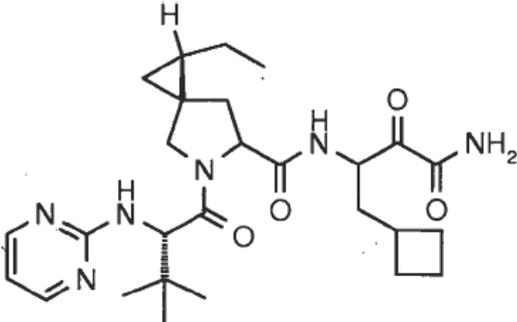
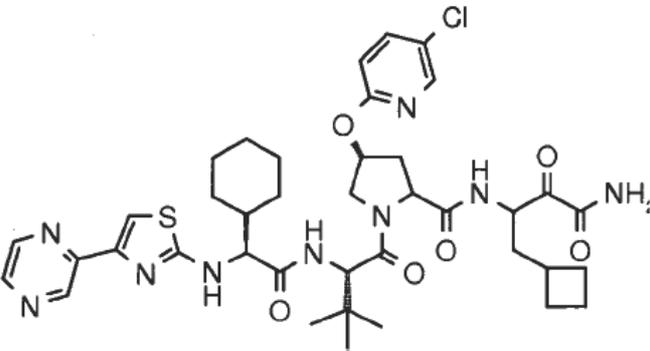
Estructura	Compuesto No.
 <p>Chemical structure of compound A-64 (ref). It features a central bicyclic core (a bicyclo[2.2.1]heptane derivative) with an ethyl group and a hydrogen atom at the bridgehead. The core is substituted with a tert-butyl amide group, a tert-butyl amide group, a tert-butyl amide group, and a cyclobutylmethyl amide group. The cyclobutylmethyl amide group is further substituted with a primary amide group.</p>	A-64 (ref)
 <p>Chemical structure of compound A-65 (ref). It features a central bicyclic core (a bicyclo[2.2.1]heptane derivative) with an ethyl group and a hydrogen atom at the bridgehead. The core is substituted with a tert-butyl amide group, a tert-butyl amide group, a tert-butyl amide group, and a cyclobutylmethyl amide group. The cyclobutylmethyl amide group is further substituted with a primary amide group.</p>	A-65 (ref)
 <p>Chemical structure of compound A-66 (ref). It features a central bicyclic core (a bicyclo[2.2.1]heptane derivative) with an ethyl group and a hydrogen atom at the bridgehead. The core is substituted with a tert-butyl amide group, a tert-butyl amide group, a tert-butyl amide group, and a cyclobutylmethyl amide group. The cyclobutylmethyl amide group is further substituted with a primary amide group.</p>	A-66 (ref)
 <p>Chemical structure of compound A-67 (ref). It features a central bicyclic core (a bicyclo[2.2.1]heptane derivative) with an ethyl group and a hydrogen atom at the bridgehead. The core is substituted with a tert-butyl amide group, a tert-butyl amide group, a tert-butyl amide group, and a cyclobutylmethyl amide group. The cyclobutylmethyl amide group is further substituted with a primary amide group.</p>	A-67 (ref)

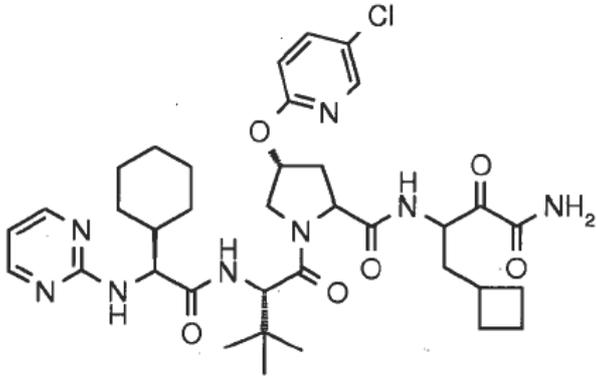
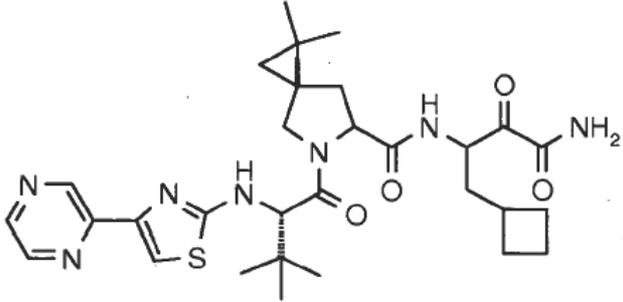
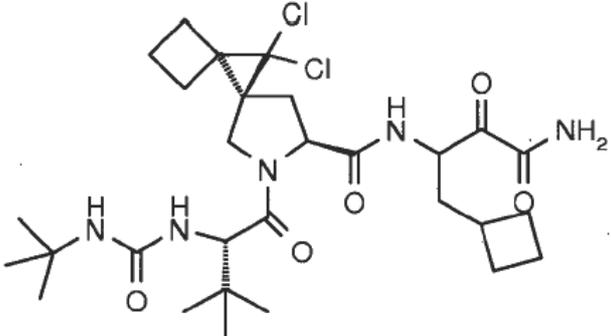
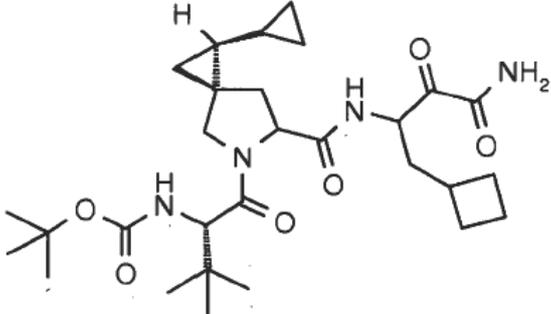
Estructura	Compuesto No.
 <p>Chemical structure of compound A-68 (ref). It features a central bicyclic core (8-membered ring with a nitrogen atom) substituted with a tert-butyl amide group, a tert-butyl amide group, a cyclobutylmethyl amide group, and a primary amide group.</p>	A-68 (ref)
 <p>Chemical structure of compound A-69 (ref). It features a central bicyclic core (8-membered ring with a nitrogen atom) substituted with a tert-butyl amide group, a tert-butyl amide group, a cyclobutylmethyl amide group, and a primary amide group.</p>	A-69 (ref)
 <p>Chemical structure of compound A-70 (ref). It features a central bicyclic core (8-membered ring with a nitrogen atom) substituted with a tert-butyl amide group, a tert-butyl amide group, a cyclobutylmethyl amide group, and a primary amide group.</p>	A-70 (ref)
 <p>Chemical structure of compound A-71 (ref). It features a central bicyclic core (8-membered ring with a nitrogen atom) substituted with a tert-butyl amide group, a tert-butyl amide group, a cyclobutylmethyl amide group, and a primary amide group.</p>	A-71 (ref)

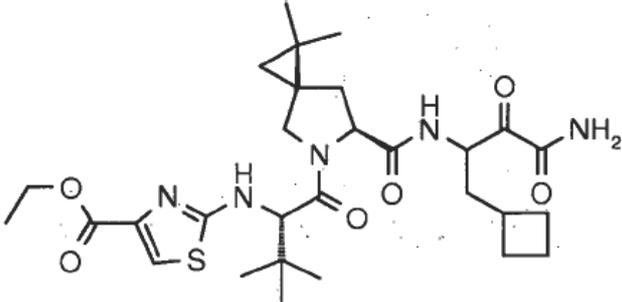
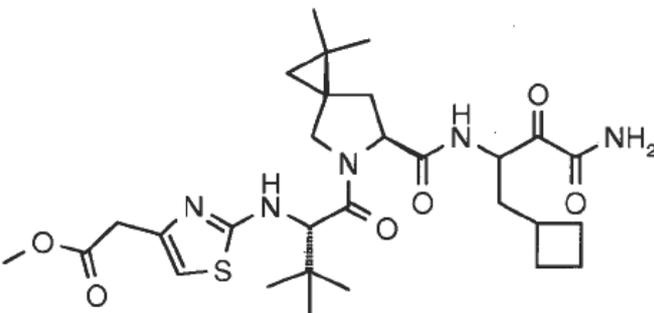
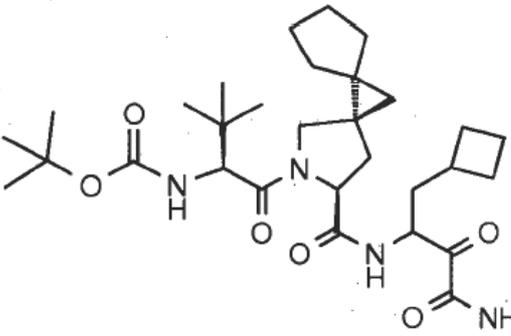
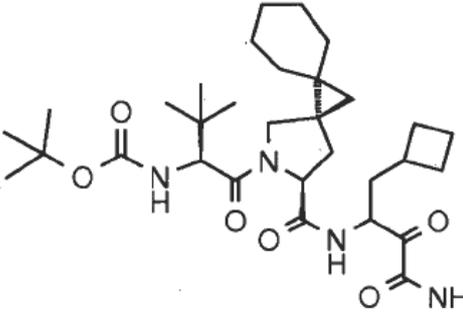
Estructura	Compuesto No.
	A-72
	A-73
	A-74 (ref)
	A-75 (ref)
	A-76

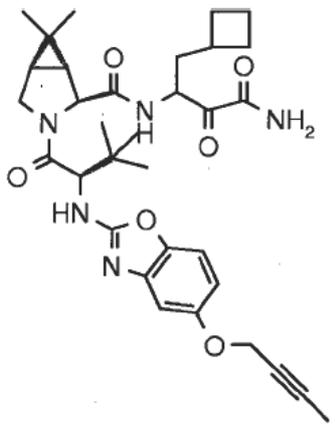
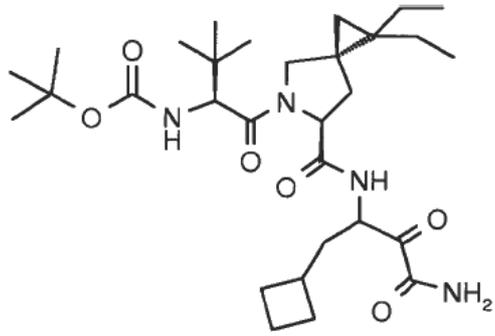
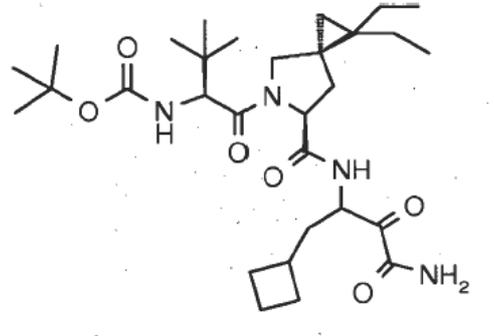
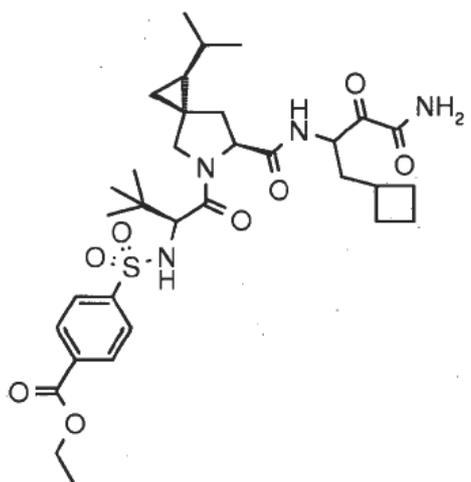
Estructura	Compuesto No.
 <p>Chemical structure of compound A-77, featuring a central piperidine ring substituted with a tert-butyl amide, a cyclopropylmethyl amide, and a 1,1-dichloro-2-(cyclopropylmethyl)ethyl group.</p>	A-77
 <p>Chemical structure of compound A-78 (ref), featuring a central piperidine ring substituted with a tert-butyl amide, a cyclopropylmethyl amide, and a 2-(aminocarbonyl)cyclopropylmethyl amide group.</p>	A-78 (ref)
 <p>Chemical structure of compound A-79 (ref), featuring a central piperidine ring substituted with a tert-butyl amide, a cyclopropylmethyl amide, and a 2-(aminocarbonyl)cyclopropylmethyl amide group, with a hydrogen atom explicitly shown on the cyclopropyl ring.</p>	A-79 (ref)
 <p>Chemical structure of compound A-80 (ref), featuring a central piperidine ring substituted with a tert-butyl amide, a cyclopropylmethyl amide, and a 2-(aminocarbonyl)cyclopropylmethyl amide group, with a hydrogen atom explicitly shown on the cyclopropyl ring.</p>	A-80 (ref)

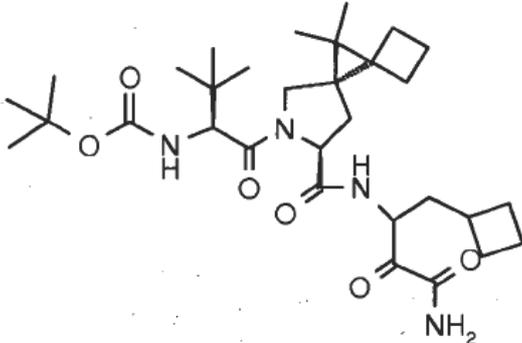
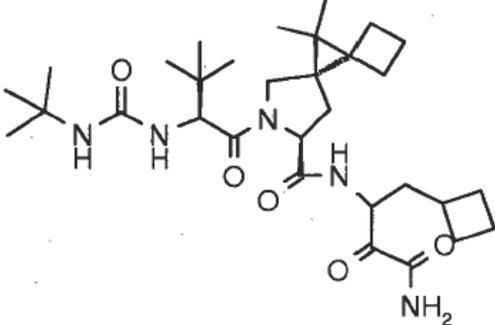
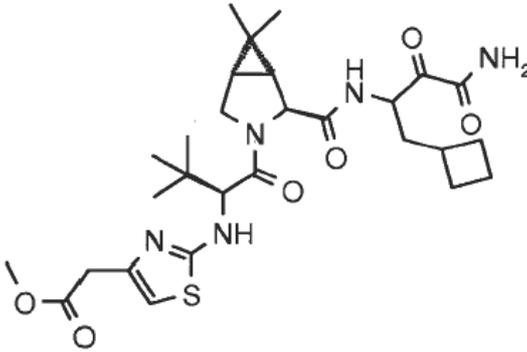
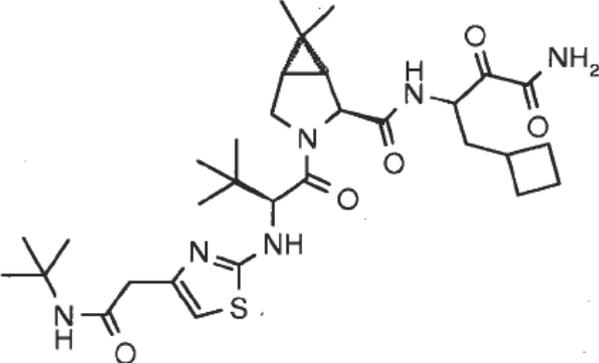
Estructura	Compuesto No.
	A-81 (ref)
	A-82 (ref)
	A-83
	A-84
	A-85 (ref)

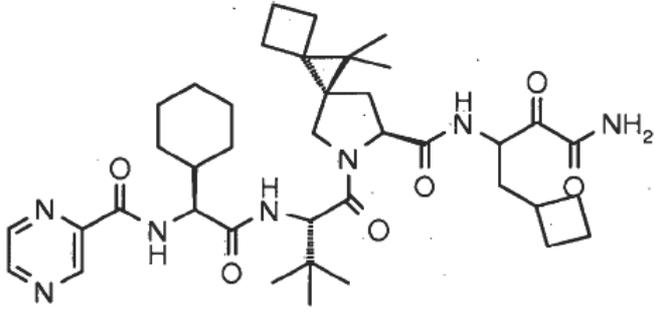
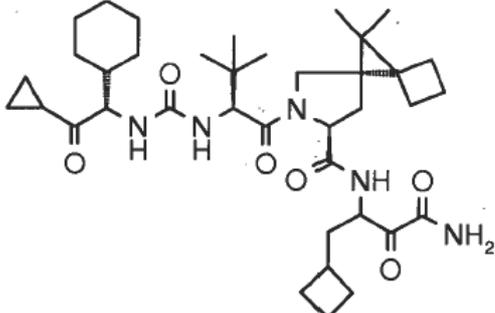
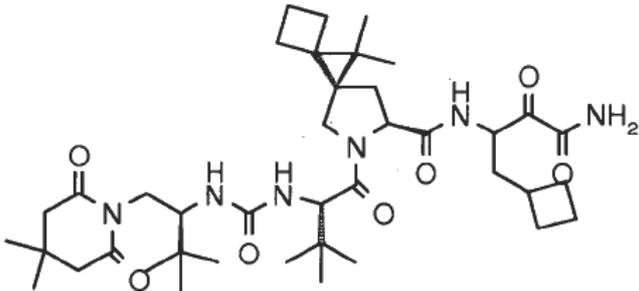
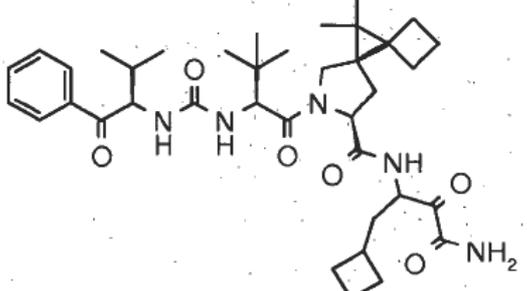
Estructura	Compuesto No.
	A-86 (ref)
	A-87 (ref)
	A-88 (ref)
	A-89 (ref)

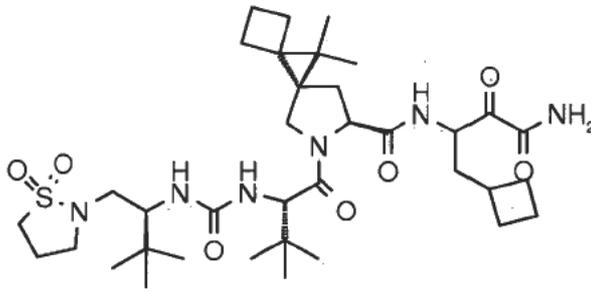
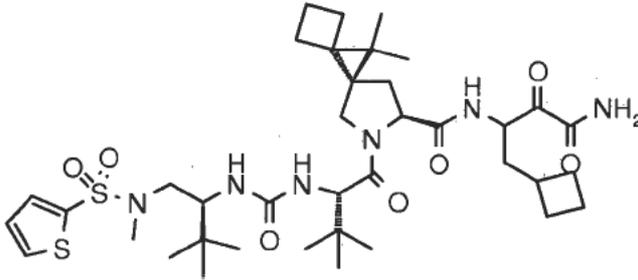
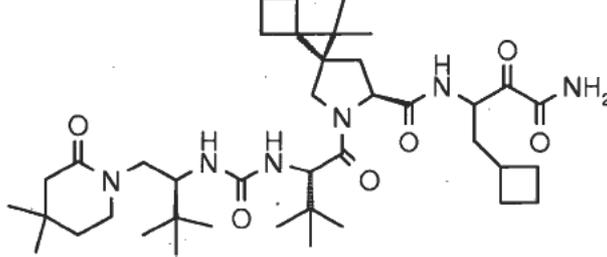
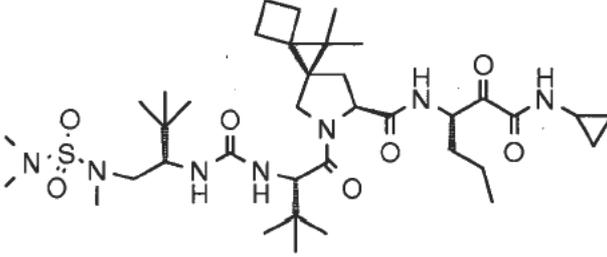
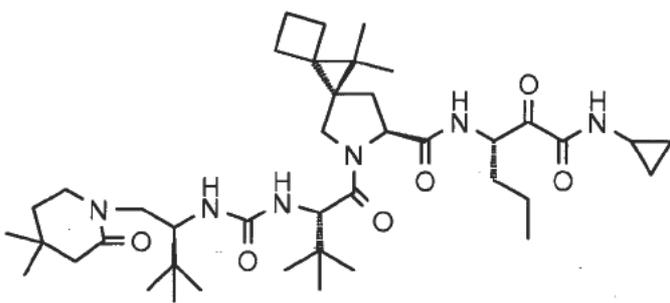
Estructura	Compuesto No.
 <p>Chemical structure of compound A-90 (ref). It features a central piperidine ring substituted with a 2-chloropyridin-5-yl group, a cyclohexyl group, and a tert-butyl group. The piperidine nitrogen is linked via an amide bond to a chain containing a cyclobutane ring, a carbonyl group, and a primary amide group (NH₂).</p>	A-90 (ref)
 <p>Chemical structure of compound A-91 (ref). It features a central piperidine ring substituted with a 2,4,6-trimethyl-1,3,5-triazine-5-yl group, a tert-butyl group, and a bicyclic group. The piperidine nitrogen is linked via an amide bond to a chain containing a cyclobutane ring, a carbonyl group, and a primary amide group (NH₂).</p>	A-91 (ref)
 <p>Chemical structure of compound A-92. It features a central piperidine ring substituted with a 1,1-dichloro-2-cyclobutyl group, a tert-butyl group, and a tert-butyl amide group. The piperidine nitrogen is linked via an amide bond to a chain containing a cyclobutane ring, a carbonyl group, and a primary amide group (NH₂).</p>	A-92
 <p>Chemical structure of compound A-93 (ref). It features a central piperidine ring substituted with a bicyclic group, a tert-butyl group, and a tert-butyl amide group. The piperidine nitrogen is linked via an amide bond to a chain containing a cyclobutane ring, a carbonyl group, and a primary amide group (NH₂).</p>	A-93 (ref)

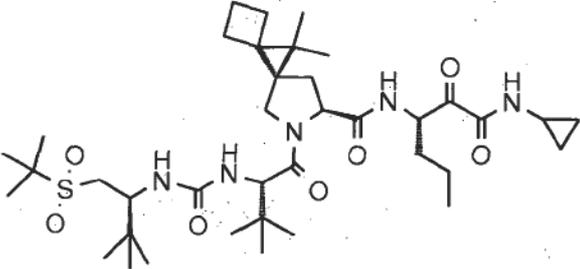
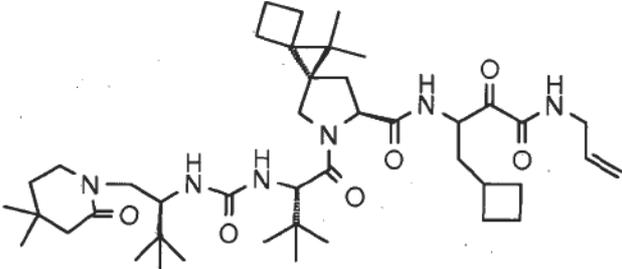
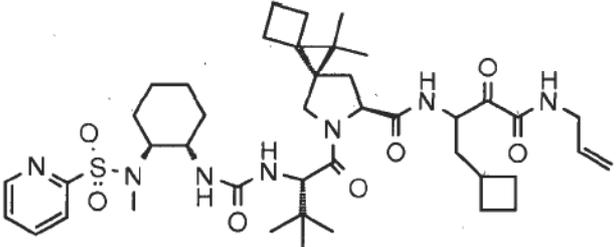
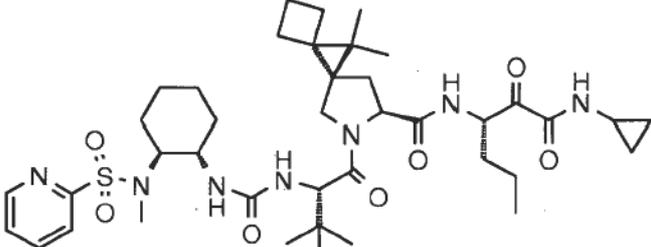
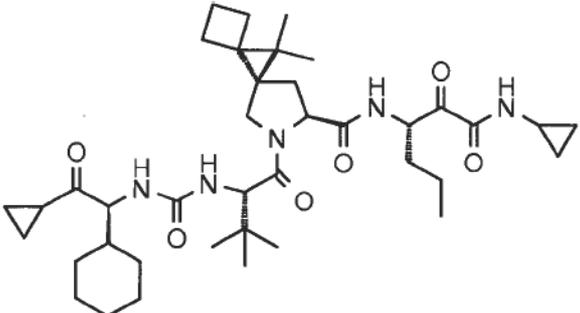
Estructura	Compuesto No.
	<p>A-94 (ref)</p>
	<p>A-95 (ref)</p>
	<p>A-96</p>
	<p>A-97</p>

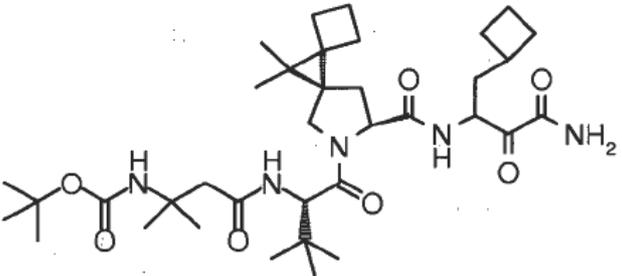
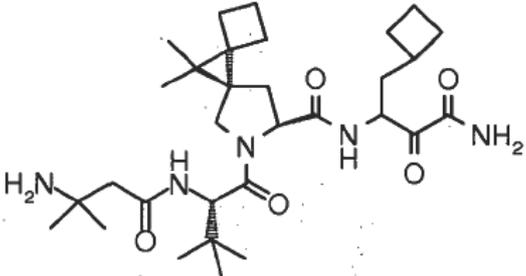
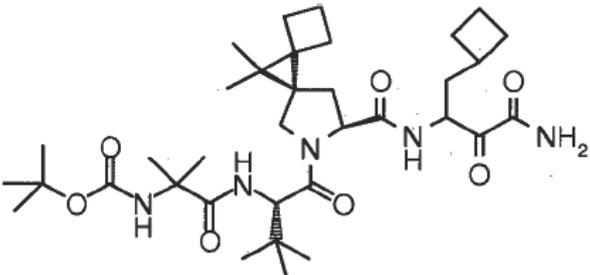
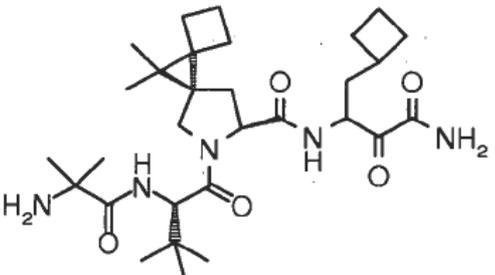
Estructura	Compuesto No.
 <p>Chemical structure of compound A-98, featuring a complex polycyclic core with a bicyclic nitrogen-containing system, a cyclobutane ring, and a side chain containing a benzimidazole ring and an ethynyl group.</p>	A-98 (ref)
 <p>Chemical structure of compound A-99, showing a complex polycyclic core with a bicyclic nitrogen-containing system, a cyclobutane ring, and a side chain containing a tert-butyl ester and an amide group.</p>	A-99 (ref)
 <p>Chemical structure of compound A-100, showing a complex polycyclic core with a bicyclic nitrogen-containing system, a cyclobutane ring, and a side chain containing a tert-butyl ester and an amide group.</p>	A-100 (ref)
 <p>Chemical structure of compound A-101, featuring a complex polycyclic core with a bicyclic nitrogen-containing system, a cyclobutane ring, and a side chain containing a tert-butyl ester and a benzimidazole ring.</p>	A-101 (ref)

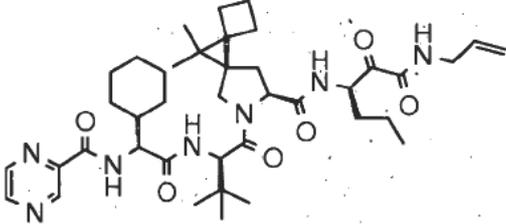
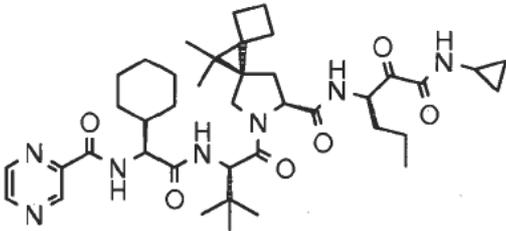
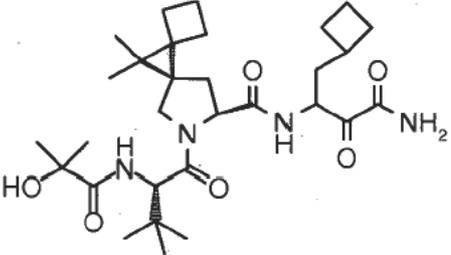
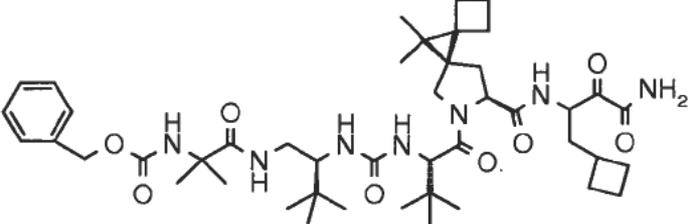
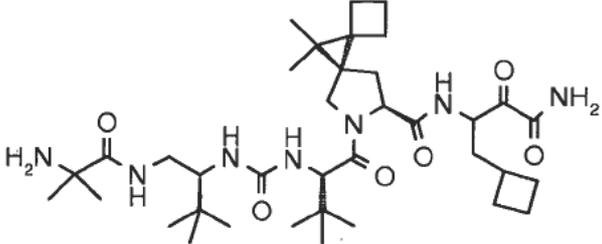
Estructura	Compuesto No.
 <p>The structure of A-102 features a central bicyclic core consisting of a cyclopropane ring fused to a five-membered ring containing a nitrogen atom. This core is substituted with a tert-butyl group, a tert-butyl amide group (-NH-C(=O)-C(CH₃)₃), and a side chain containing a secondary amide and a carbonyl group. The side chain is further connected to a bicyclic system with a carbonyl group and an amino group (-NH₂).</p>	<p>A-102</p>
 <p>The structure of A-103 is similar to A-102 but lacks the tert-butyl amide group. Instead, it has a tert-butyl group and a secondary amide group (-NH-C(=O)-NH-C(=O)-C(CH₃)₃) attached to the side chain.</p>	<p>A-103</p>
 <p>The structure of A-104 (ref) features a bicyclic core with a nitrogen atom, substituted with a tert-butyl group, a tert-butyl amide group, and a side chain containing a secondary amide and a carbonyl group. The side chain is further connected to a bicyclic system with a carbonyl group and an amino group (-NH₂).</p>	<p>A-104 (ref)</p>
 <p>The structure of A-105 (ref) is similar to A-104 but has a different side chain, featuring a secondary amide group (-NH-C(=O)-NH-C(=O)-C(CH₃)₃) and a carbonyl group.</p>	<p>A-105 (ref)</p>

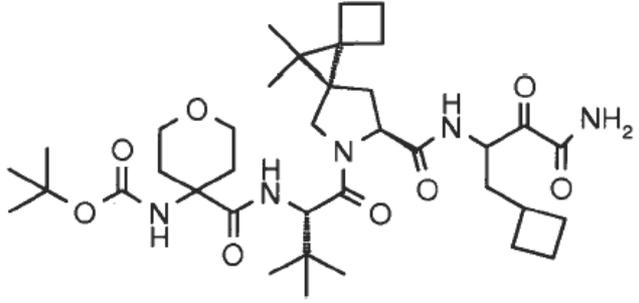
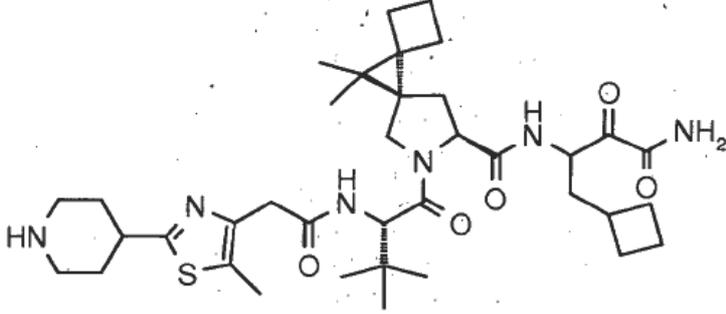
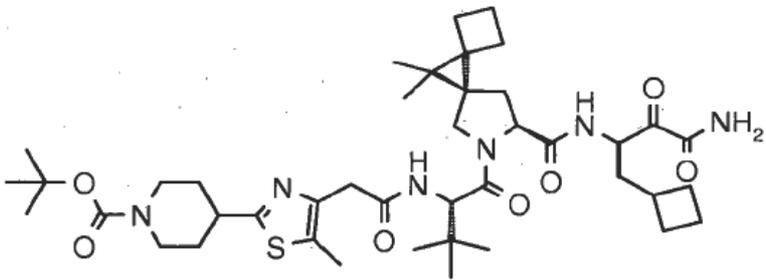
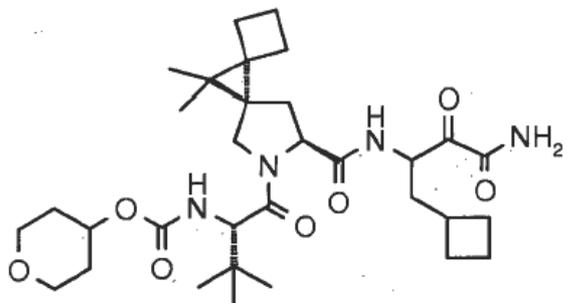
Estructura	Compuesto No.
 <p>The structure of compound A-106 is a complex molecule featuring a central piperidine ring. It is substituted with a 4-(2-(4-aminopyridin-2-yl)ethyl)butanamide group, a 2-(2,2,3-trimethylbutyl)ethyl group, and a 2-(2,2,3-trimethylbutyl)ethyl group. Additionally, it has a 2-(2,2,3-trimethylbutyl)ethyl group and a 2-(2,2,3-trimethylbutyl)ethyl group.</p>	<p>A-106</p>
 <p>The structure of compound A-107 is a complex molecule featuring a central piperidine ring. It is substituted with a 2-(2,2,3-trimethylbutyl)ethyl group, a 2-(2,2,3-trimethylbutyl)ethyl group, and a 2-(2,2,3-trimethylbutyl)ethyl group. Additionally, it has a 2-(2,2,3-trimethylbutyl)ethyl group and a 2-(2,2,3-trimethylbutyl)ethyl group.</p>	<p>A-107</p>
 <p>The structure of compound A-108 is a complex molecule featuring a central piperidine ring. It is substituted with a 2-(2,2,3-trimethylbutyl)ethyl group, a 2-(2,2,3-trimethylbutyl)ethyl group, and a 2-(2,2,3-trimethylbutyl)ethyl group. Additionally, it has a 2-(2,2,3-trimethylbutyl)ethyl group and a 2-(2,2,3-trimethylbutyl)ethyl group.</p>	<p>A-108</p>
 <p>The structure of compound A-109 is a complex molecule featuring a central piperidine ring. It is substituted with a 2-(2,2,3-trimethylbutyl)ethyl group, a 2-(2,2,3-trimethylbutyl)ethyl group, and a 2-(2,2,3-trimethylbutyl)ethyl group. Additionally, it has a 2-(2,2,3-trimethylbutyl)ethyl group and a 2-(2,2,3-trimethylbutyl)ethyl group.</p>	<p>A-109</p>

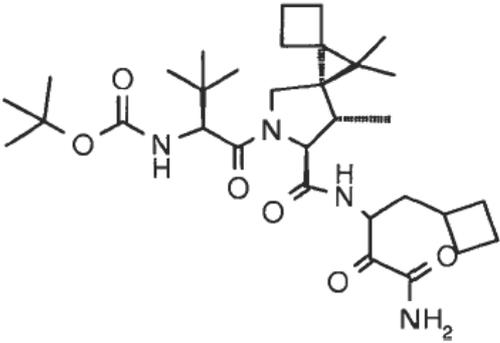
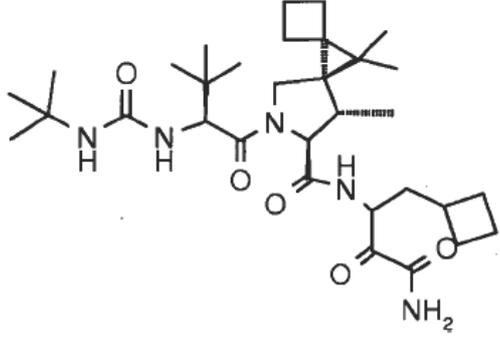
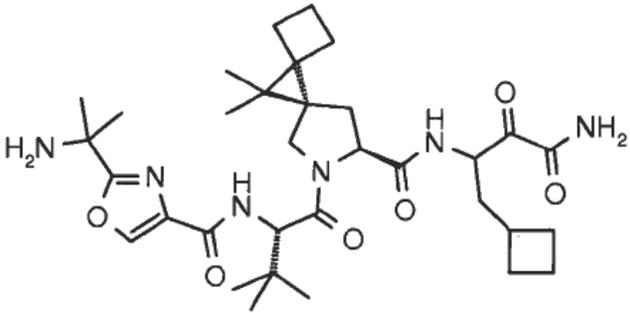
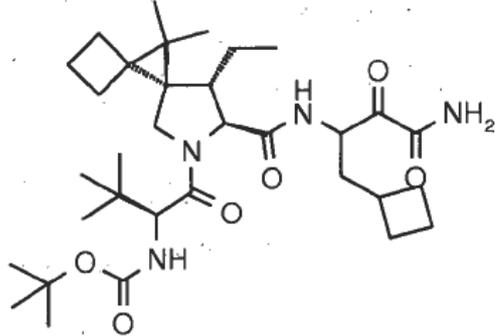
Estructura	Compuesto No.
	A-110
	A-111
	A-112
	A-113 (ref)
	A-114

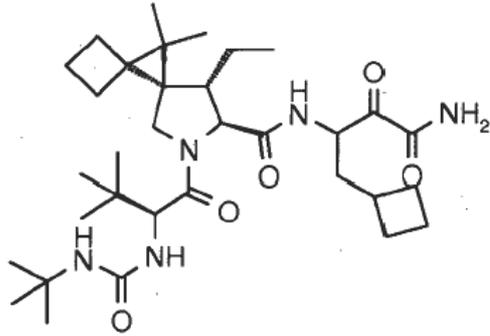
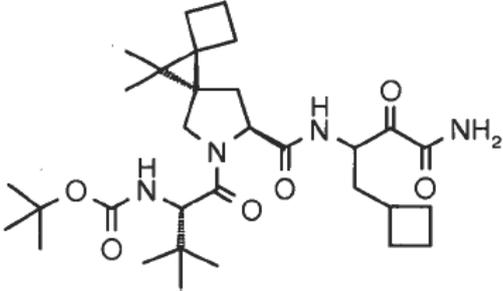
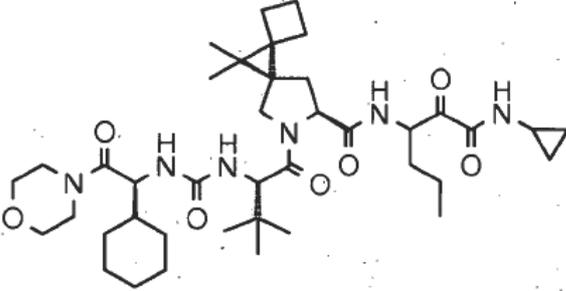
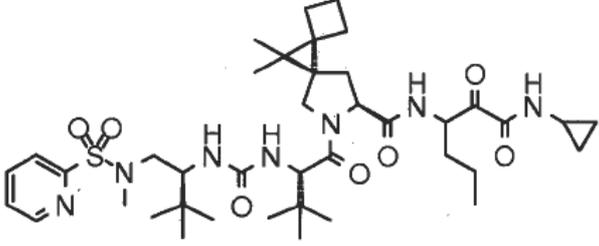
Estructura	Compuesto No.
	A-115
	A-116
	A-117
	A-118
	A-119

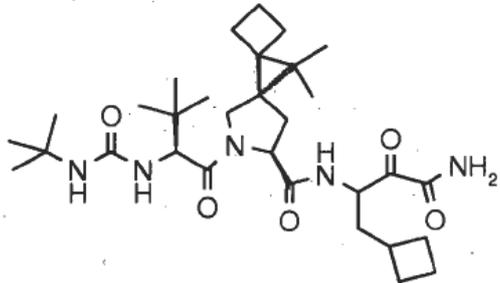
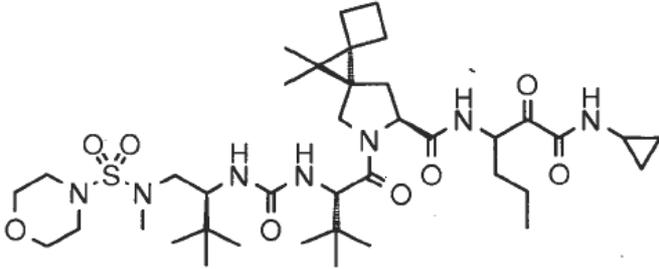
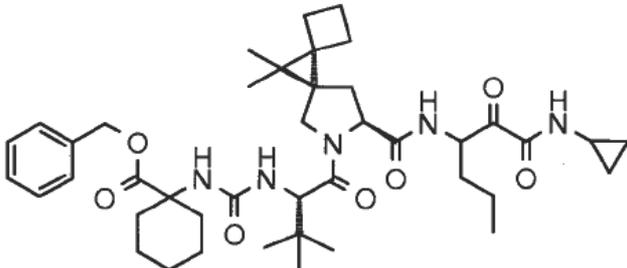
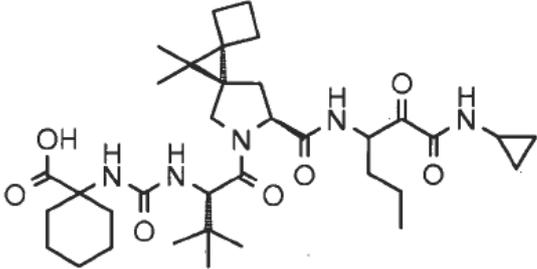
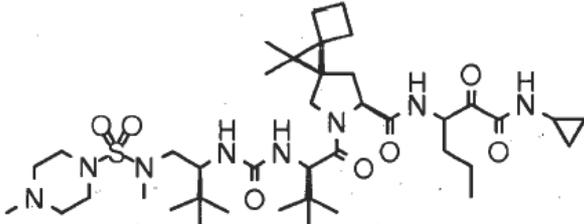
Estructura	Compuesto No.
	A-120 (ref)
	A-121 (ref)
	A-122
	A-123

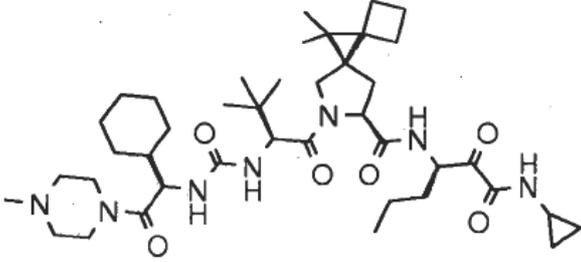
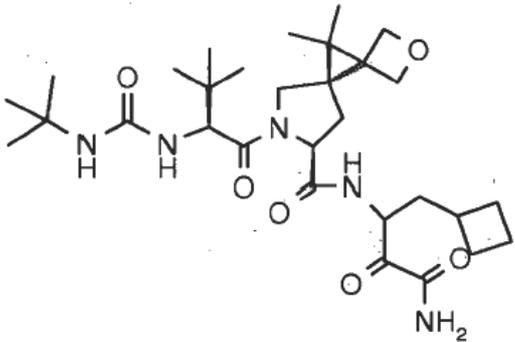
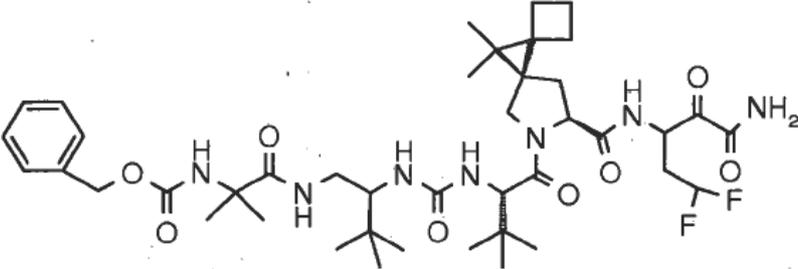
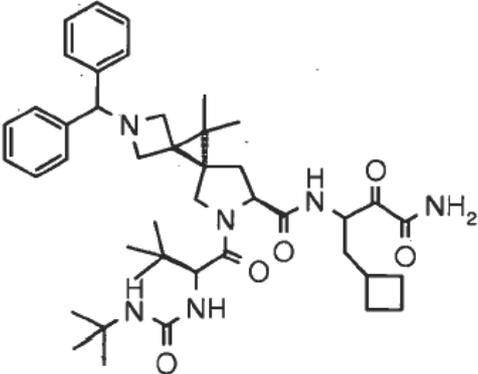
Estructura	Compuesto No.
 <p>Chemical structure of compound A-124, featuring a central bicyclic core (a bicyclo[3.1.0]hexane derivative) substituted with a cyclohexane ring, a pyrimidine ring, and a propyl chain. The propyl chain is further substituted with a secondary amide and a primary amide group.</p>	A-124
 <p>Chemical structure of compound A-125, featuring a central bicyclic core (a bicyclo[3.1.0]hexane derivative) substituted with a cyclohexane ring, a pyrimidine ring, and a propyl chain. The propyl chain is further substituted with a secondary amide and a primary amide group.</p>	A-125
 <p>Chemical structure of compound A-126, featuring a central bicyclic core (a bicyclo[3.1.0]hexane derivative) substituted with a cyclohexane ring, a pyrimidine ring, and a propyl chain. The propyl chain is further substituted with a secondary amide and a primary amide group.</p>	A-126
 <p>Chemical structure of compound A-127 (ref), featuring a central bicyclic core (a bicyclo[3.1.0]hexane derivative) substituted with a cyclohexane ring, a pyrimidine ring, and a propyl chain. The propyl chain is further substituted with a secondary amide and a primary amide group.</p>	A-127 (ref)
 <p>Chemical structure of compound A-128 (ref), featuring a central bicyclic core (a bicyclo[3.1.0]hexane derivative) substituted with a cyclohexane ring, a pyrimidine ring, and a propyl chain. The propyl chain is further substituted with a secondary amide and a primary amide group.</p>	A-128 (ref)

Estructura	Compuesto No.
	A-129 (ref)
	A-130
	A-131
	A-132 (ref)

Estructura	Compuesto No.
 <p>The structure of A-133 features a central bicyclic core (a bicyclo[3.1.0]hexane derivative) with a quaternary carbon atom bonded to a methyl group and a propyl chain. The propyl chain is substituted with a tert-butyl amide group (-NH-C(=O)-C(CH₃)₃) and a tert-butyl amide group (-NH-C(=O)-C(CH₃)₃). The bicyclic core is also substituted with a tert-butyl amide group (-NH-C(=O)-C(CH₃)₃) and a 2-amino-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6(1H)-one moiety.</p>	<p>A-133</p>
 <p>The structure of A-134 is similar to A-133, but the tert-butyl amide group on the propyl chain is replaced by a tert-butyl urea group (-NH-C(=O)-NH-C(CH₃)₃).</p>	<p>A-134</p>
 <p>The structure of A-135 features a central bicyclic core with a quaternary carbon atom bonded to a methyl group and a propyl chain. The propyl chain is substituted with a tert-butyl amide group (-NH-C(=O)-C(CH₃)₃) and a tert-butyl amide group (-NH-C(=O)-C(CH₃)₃). The bicyclic core is also substituted with a tert-butyl amide group (-NH-C(=O)-C(CH₃)₃) and a 2-amino-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6(1H)-one moiety.</p>	<p>A-135</p>
 <p>The structure of A-136 features a central bicyclic core with a quaternary carbon atom bonded to a methyl group and a propyl chain. The propyl chain is substituted with a tert-butyl amide group (-NH-C(=O)-C(CH₃)₃) and a tert-butyl amide group (-NH-C(=O)-C(CH₃)₃). The bicyclic core is also substituted with a tert-butyl amide group (-NH-C(=O)-C(CH₃)₃) and a 2-amino-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6(1H)-one moiety.</p>	<p>A-136</p>

Estructura	Compuesto No.
 <p>The structure of compound A-137 features a central pyrrolidine ring substituted with a cyclopropylmethyl group, a tert-butyl group, and a propyl group. This pyrrolidine is linked via an amide bond to a secondary amide, which is further connected to a chain containing a cyclobutane ring and a primary amide group.</p>	<p>A-137</p>
 <p>The structure of compound A-138 is similar to A-137 but includes a tert-butyl ester group and a tert-butyl group on the secondary amide chain.</p>	<p>A-138</p>
 <p>The structure of compound A-139 is a complex molecule featuring a morpholine ring, a cyclohexane ring, a pyrrolidine ring, and a cyclobutane ring, all interconnected through various amide and ester linkages.</p>	<p>A-139</p>
 <p>The structure of compound A-140 is similar to A-139 but includes a pyridine ring and a sulfonamide group as part of its complex multi-ring system.</p>	<p>A-140</p>

Estructura	Compuesto No.
	A-141
	A-142 (ref)
	A-143
	A-144
	A-145 (ref)

Estructura	Compuesto No.
	A-146
	A-147
	A-148 (ref)
	A-149 (ref)

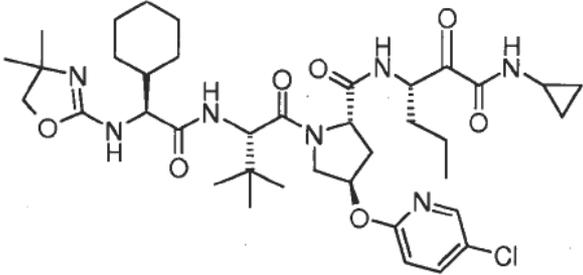
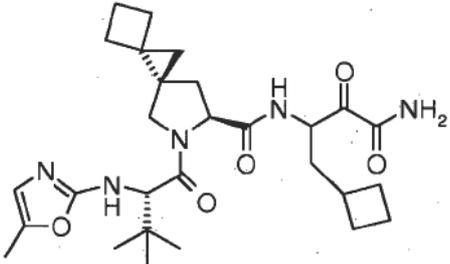
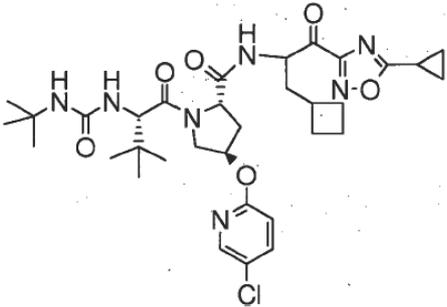
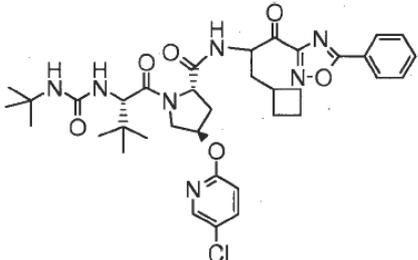
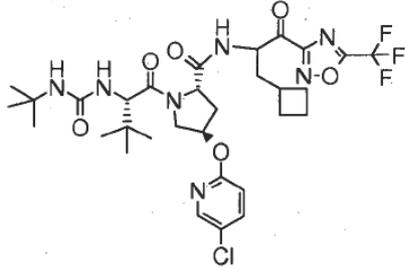
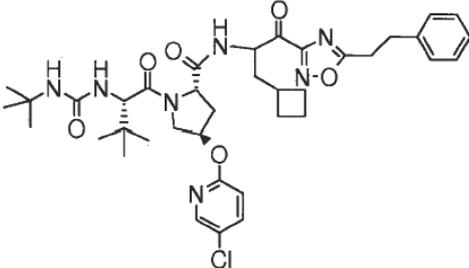
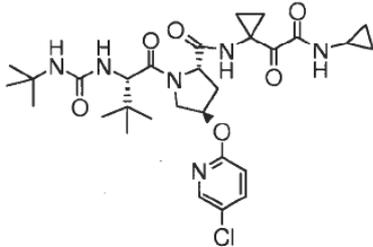
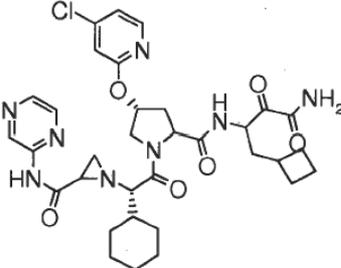
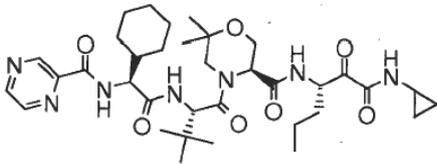
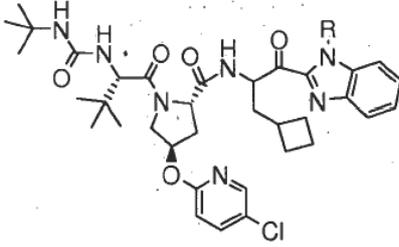
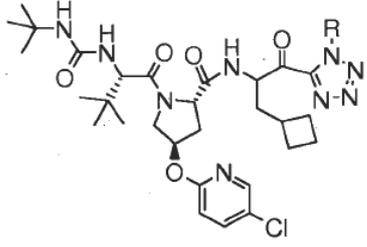
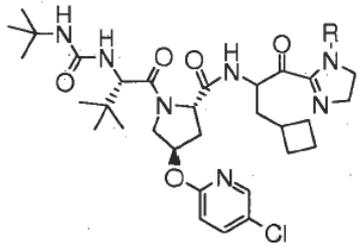
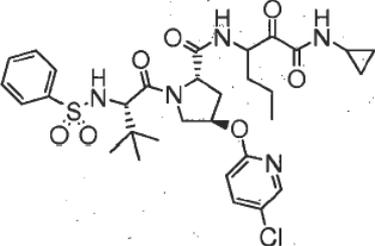
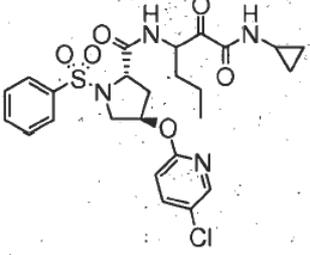
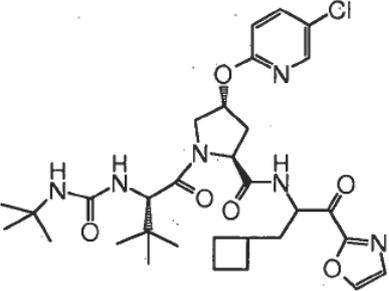
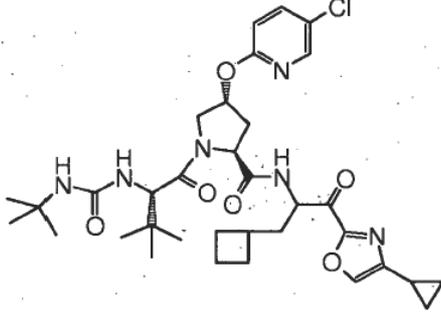
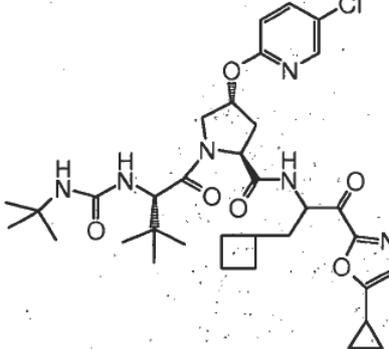
Estructura	Compuesto No.
	A-150 (ref)
	A-151

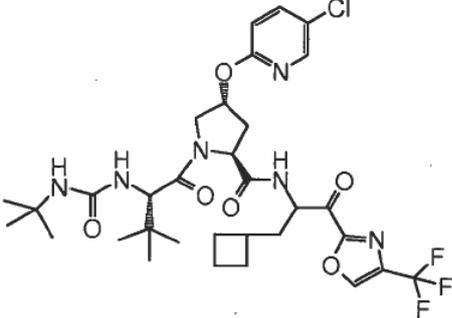
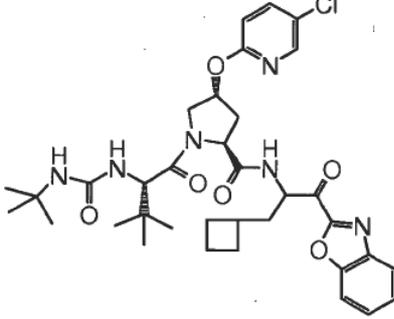
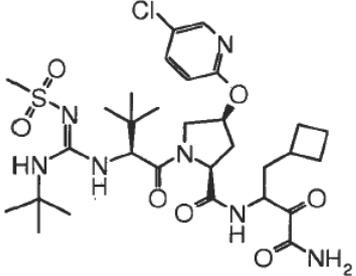
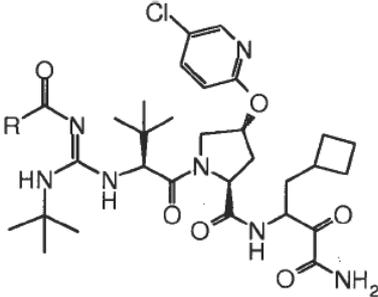
Tabla B

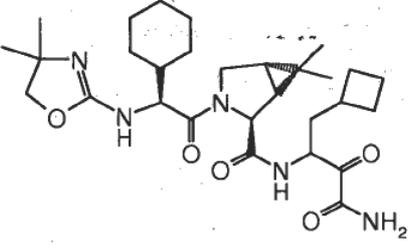
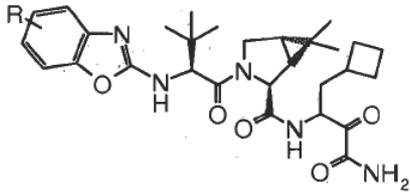
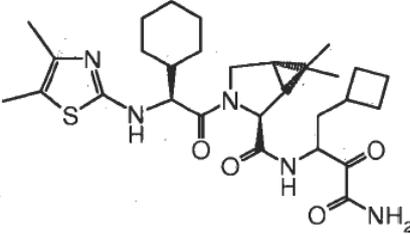
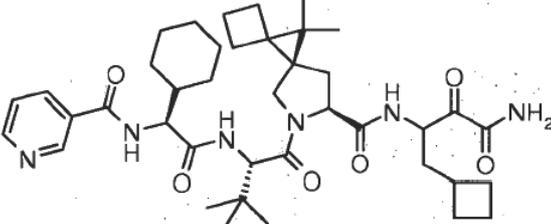
Estructura	Compuesto No.
	B-1
	B-2 (ref)

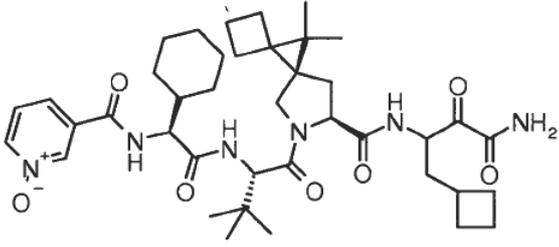
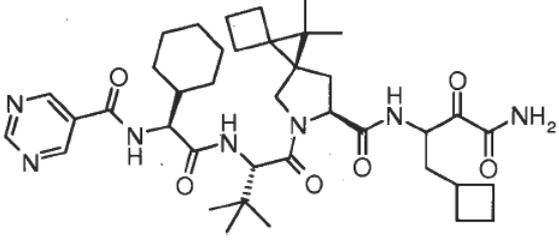
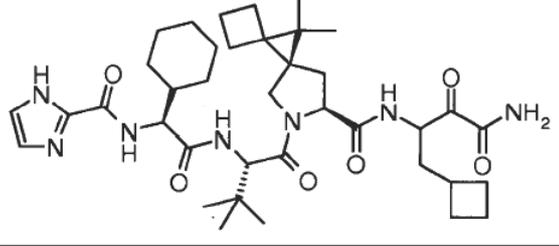
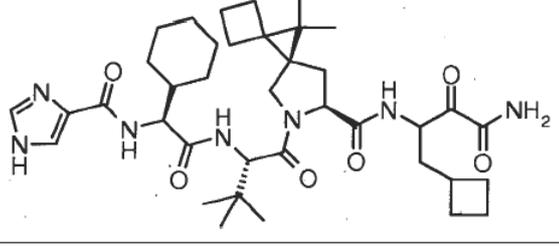
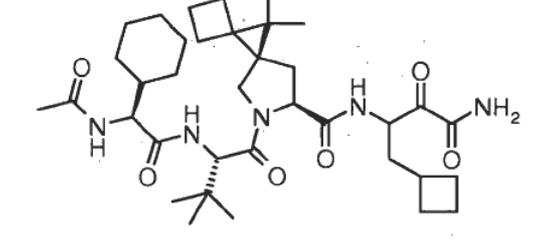
Estructura	Compuesto No.
	B-3 (ref)
	B-4 (ref)
	B-5 (ref)
	B-6 (ref)
	B-7 (ref)

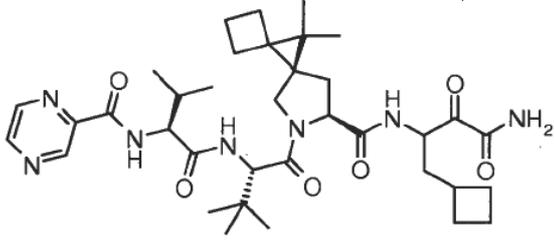
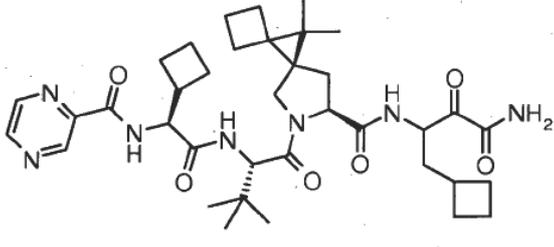
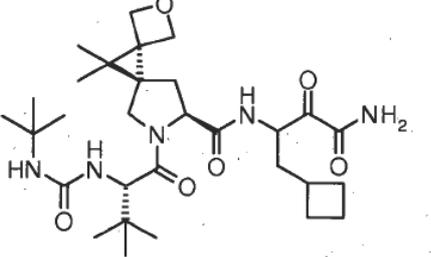
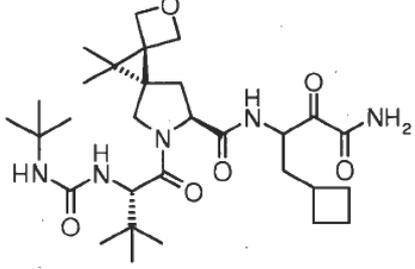
Estructura	Compuesto No.
	B-8 (ref)
	B-9 (ref)
	B-10 (ref)
	B-11 (ref)

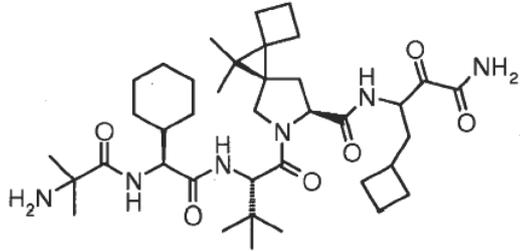
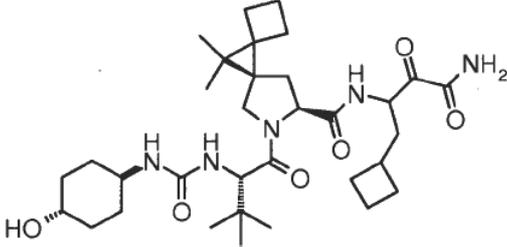
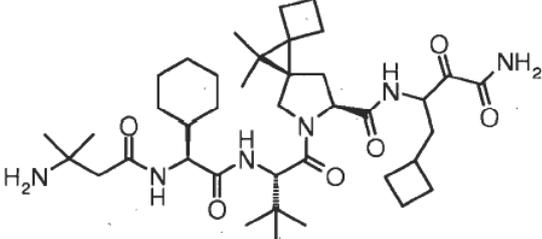
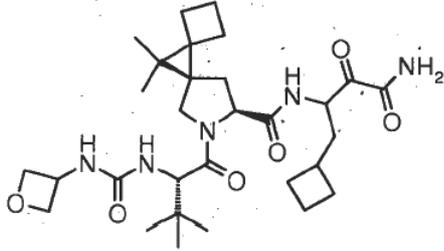
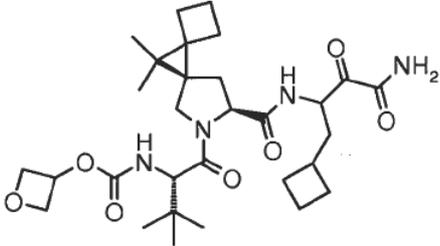
Estructura	Compuesto No.
	<p>B-12 (ref)</p>
	<p>B-13 (ref)</p>
	<p>B-14 (ref)</p>
	<p>B-15 (ref)</p>

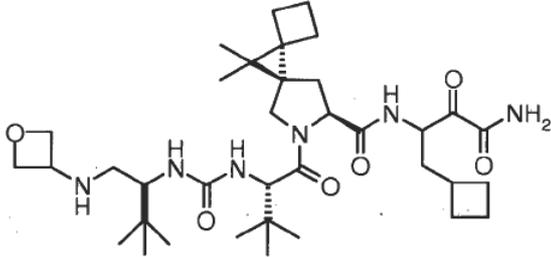
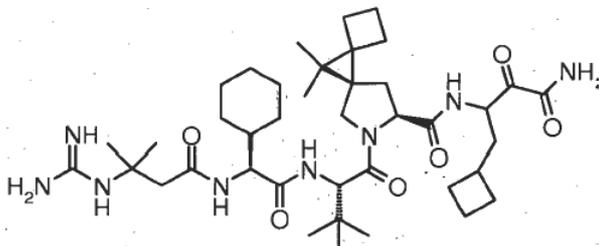
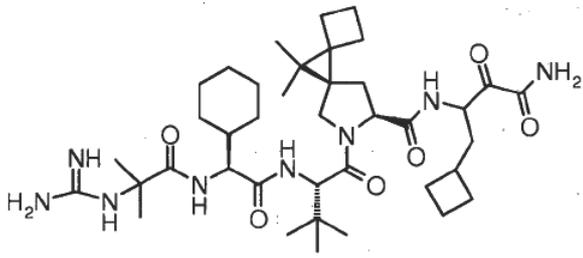
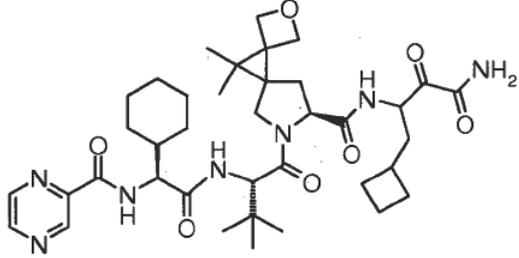
Estructura	Compuesto No.
 <p>Chemical structure of compound B-16 (ref). It features a central pyrrolidine ring with a chlorine-substituted pyridine ring attached via an ether linkage. The pyrrolidine ring is substituted with a tert-butyl amide group, a tert-butyl amide group, and a cyclobutane ring. The cyclobutane ring is further substituted with a trifluoromethyl group and a benzimidazole ring.</p>	B-16 (ref)
 <p>Chemical structure of compound B-17 (ref). It features a central pyrrolidine ring with a chlorine-substituted pyridine ring attached via an ether linkage. The pyrrolidine ring is substituted with a tert-butyl amide group, a tert-butyl amide group, and a cyclobutane ring. The cyclobutane ring is further substituted with a benzimidazole ring.</p>	B-17 (ref)
 <p>Chemical structure of compound B-18 (ref). It features a central pyrrolidine ring with a chlorine-substituted pyridine ring attached via an ether linkage. The pyrrolidine ring is substituted with a tert-butyl amide group, a tert-butyl amide group, and a cyclobutane ring. The cyclobutane ring is further substituted with a sulfonamide group and an amide group.</p>	B-18 (ref)
 <p>Chemical structure of compound B-19 (ref). It features a central pyrrolidine ring with a chlorine-substituted pyridine ring attached via an ether linkage. The pyrrolidine ring is substituted with a tert-butyl amide group, a tert-butyl amide group, and a cyclobutane ring. The cyclobutane ring is further substituted with an amide group and an amide group.</p>	B-19 (ref)

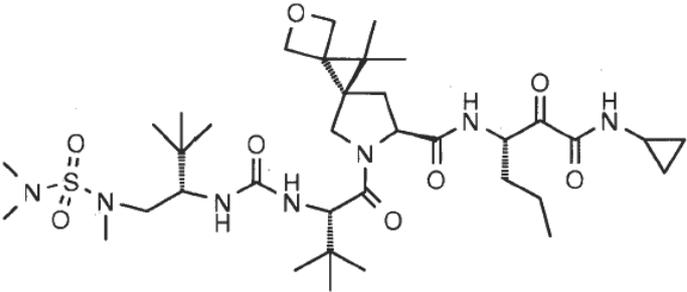
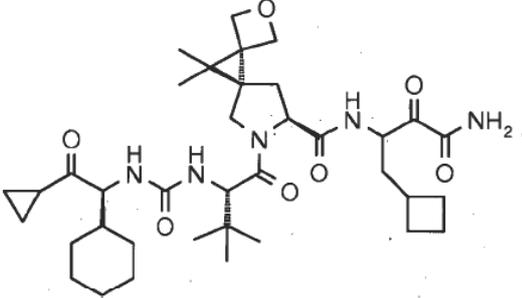
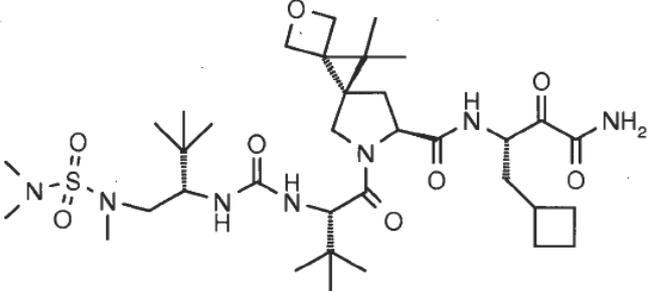
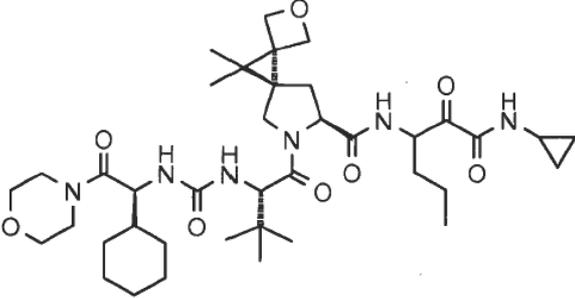
Estructura	Compuesto No.
	B-20 (ref)
	B-21 (ref)
	B-22 (ref)
	B-23

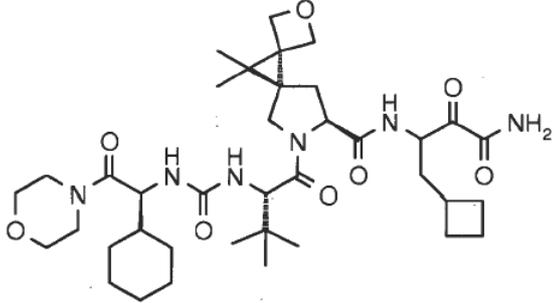
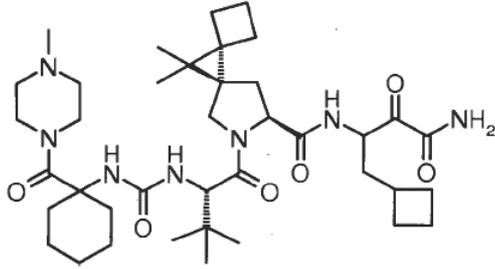
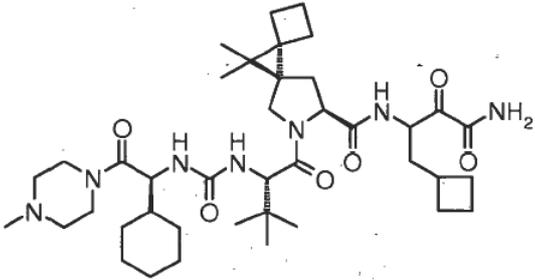
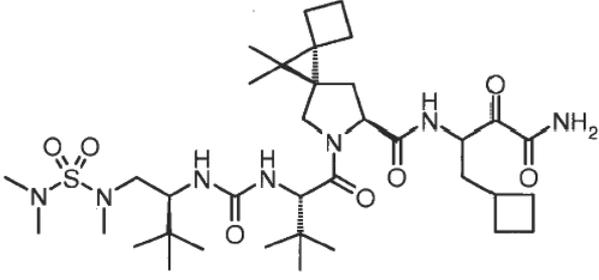
Estructura	Compuesto No.
 <p>Chemical structure of compound B-24. It features a central bicyclic core consisting of a cyclohexane ring fused to a cyclobutane ring, with a quaternary carbon atom bonded to two methyl groups. This core is linked via amide bonds to a 4-nitrophenyl group, a cyclohexane ring, and a cyclohexane ring substituted with a tert-butyl group. The structure also includes a cyclohexane ring with an amide group and a cyclobutane ring.</p>	B-24
 <p>Chemical structure of compound B-25. It features a central bicyclic core consisting of a cyclohexane ring fused to a cyclobutane ring, with a quaternary carbon atom bonded to two methyl groups. This core is linked via amide bonds to a pyridine ring, a cyclohexane ring, and a cyclohexane ring substituted with a tert-butyl group. The structure also includes a cyclohexane ring with an amide group and a cyclobutane ring.</p>	B-25
 <p>Chemical structure of compound B-26. It features a central bicyclic core consisting of a cyclohexane ring fused to a cyclobutane ring, with a quaternary carbon atom bonded to two methyl groups. This core is linked via amide bonds to an imidazole ring, a cyclohexane ring, and a cyclohexane ring substituted with a tert-butyl group. The structure also includes a cyclohexane ring with an amide group and a cyclobutane ring.</p>	B-26
 <p>Chemical structure of compound B-27. It features a central bicyclic core consisting of a cyclohexane ring fused to a cyclobutane ring, with a quaternary carbon atom bonded to two methyl groups. This core is linked via amide bonds to a pyridine ring, a cyclohexane ring, and a cyclohexane ring substituted with a tert-butyl group. The structure also includes a cyclohexane ring with an amide group and a cyclobutane ring.</p>	B-27
 <p>Chemical structure of compound B-28. It features a central bicyclic core consisting of a cyclohexane ring fused to a cyclobutane ring, with a quaternary carbon atom bonded to two methyl groups. This core is linked via amide bonds to an acetamide group, a cyclohexane ring, and a cyclohexane ring substituted with a tert-butyl group. The structure also includes a cyclohexane ring with an amide group and a cyclobutane ring.</p>	B-28

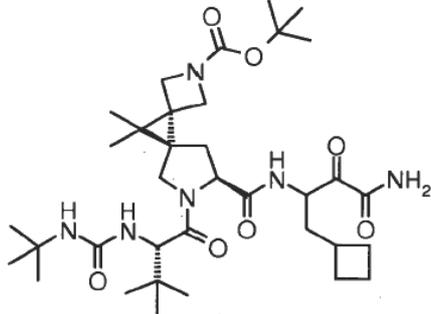
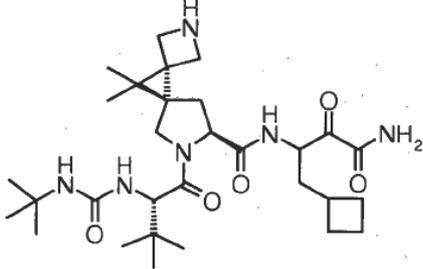
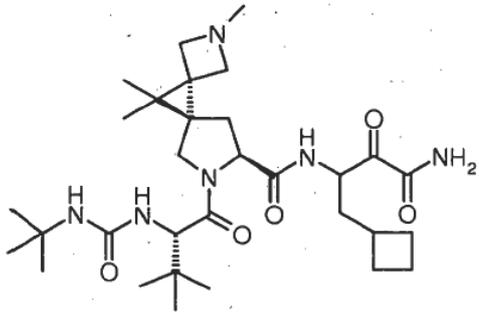
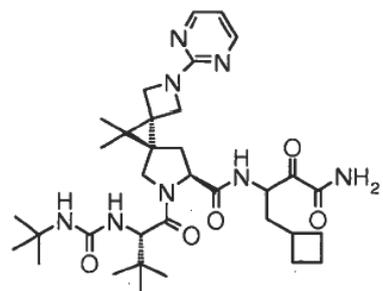
Estructura	Compuesto No.
 <p>Chemical structure of compound B-29. It features a central piperidine ring substituted with a 4-aminocyclohexanecarboxamide group, a 2-((tert-butylamino)amino)propanoate group, and a 2-((tert-butylamino)amino)propanoate group. The piperidine ring is also substituted with a 4-aminocyclohexanecarboxamide group and a 2-((tert-butylamino)amino)propanoate group.</p>	B-29
 <p>Chemical structure of compound B-30. It features a central piperidine ring substituted with a 4-aminocyclohexanecarboxamide group, a 2-((tert-butylamino)amino)propanoate group, and a 2-((tert-butylamino)amino)propanoate group. The piperidine ring is also substituted with a 4-aminocyclohexanecarboxamide group and a 2-((tert-butylamino)amino)propanoate group.</p>	B-30
 <p>Chemical structure of compound B-31. It features a central piperidine ring substituted with a 4-aminocyclohexanecarboxamide group, a 2-((tert-butylamino)amino)propanoate group, and a 2-((tert-butylamino)amino)propanoate group. The piperidine ring is also substituted with a 4-aminocyclohexanecarboxamide group and a 2-((tert-butylamino)amino)propanoate group.</p>	B-31
 <p>Chemical structure of compound B-32. It features a central piperidine ring substituted with a 4-aminocyclohexanecarboxamide group, a 2-((tert-butylamino)amino)propanoate group, and a 2-((tert-butylamino)amino)propanoate group. The piperidine ring is also substituted with a 4-aminocyclohexanecarboxamide group and a 2-((tert-butylamino)amino)propanoate group.</p>	B-32

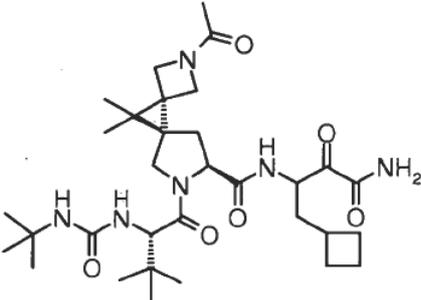
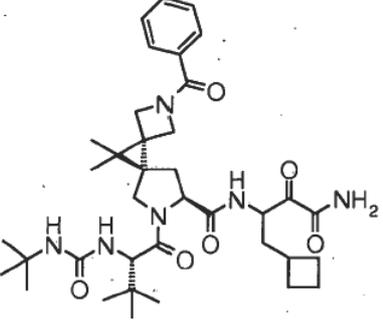
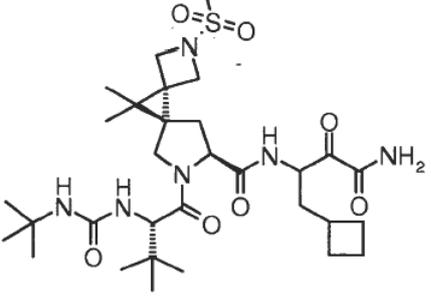
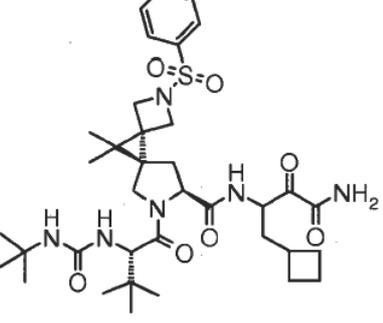
Estructura	Compuesto No.
	B-33
	B-34
	B-35
	B-36 (ref)
	B-37 (ref)

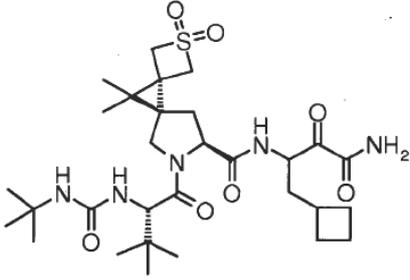
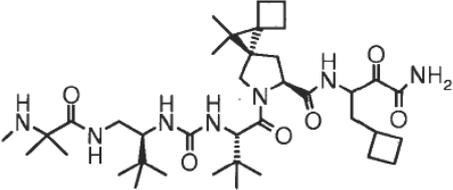
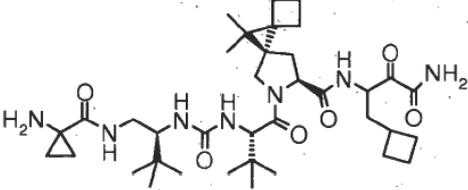
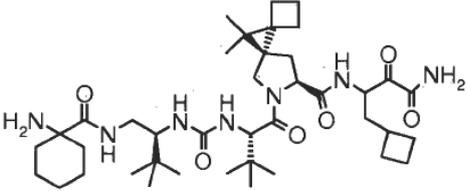
Estructura	Compuesto No..
 <p>The structure of B-38 features a central pyrrolidine ring substituted with a tert-butyl group and a cyclobutane ring. It is linked via amide bonds to a chain containing a morpholine ring, another tert-butyl group, and a cyclobutane ring with a primary amide group.</p>	<p>B-38</p>
 <p>The structure of B-39 features a central pyrrolidine ring substituted with a tert-butyl group and a cyclobutane ring. It is linked via amide bonds to a chain containing a cyclohexane ring, a guanidine group, another tert-butyl group, and a cyclobutane ring with a primary amide group.</p>	<p>B-39</p>
 <p>The structure of B-40 is very similar to B-39, featuring a central pyrrolidine ring substituted with a tert-butyl group and a cyclobutane ring. It is linked via amide bonds to a chain containing a cyclohexane ring, a guanidine group, another tert-butyl group, and a cyclobutane ring with a primary amide group.</p>	<p>B-40</p>
 <p>The structure of B-41 features a central pyrrolidine ring substituted with a tert-butyl group and a cyclobutane ring. It is linked via amide bonds to a chain containing a pyridine ring, a cyclohexane ring, another tert-butyl group, and a cyclobutane ring with a primary amide group.</p>	<p>B-41</p>

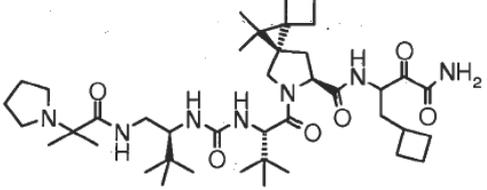
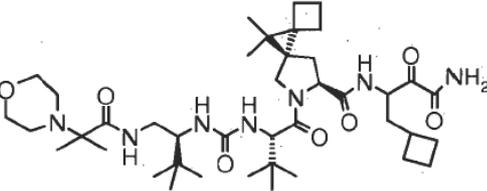
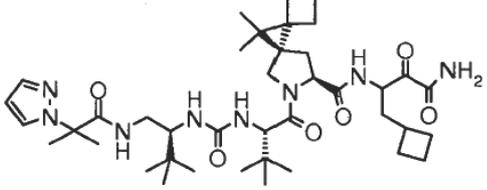
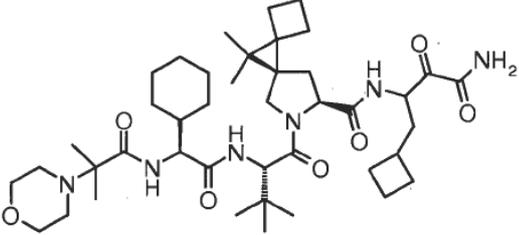
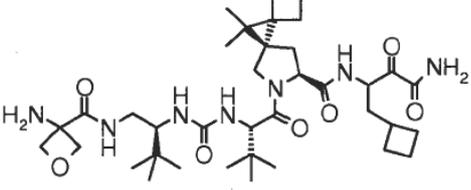
Estructura	Compuesto No.
	B-42 (ref)
	B-43
	B-44 (ref)
	B-45

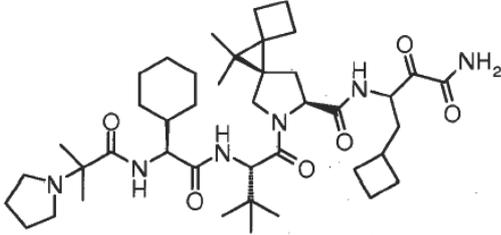
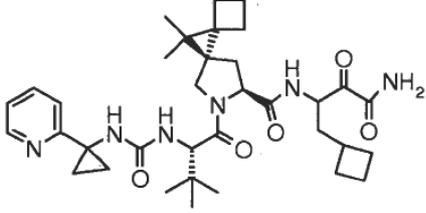
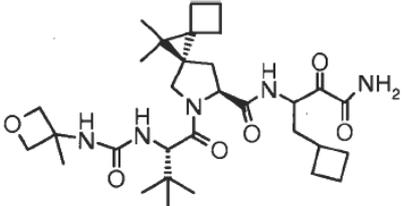
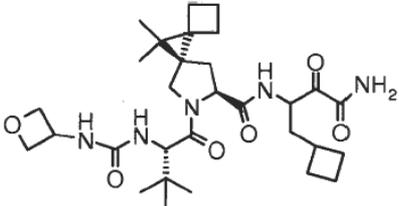
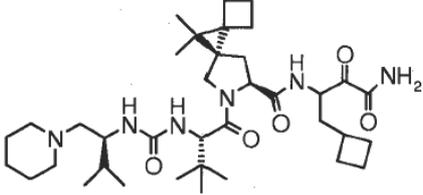
Estructura	Compuesto No.
 <p>Chemical structure of compound B-46: A complex molecule featuring a morpholine ring connected to a cyclohexane ring, which is linked via an amide bond to a central chain. This chain includes a quaternary carbon atom bonded to a cyclobutane ring, a nitrogen atom, and a carbonyl group. The nitrogen atom is further connected to another carbonyl group, which is linked to a cyclohexane ring. The chain ends with a primary amide group (-NH₂).</p>	B-46
 <p>Chemical structure of compound B-47: Similar to B-46, but the morpholine ring is replaced by a piperazine ring. The rest of the structure, including the cyclohexane ring, the quaternary carbon with a cyclobutane ring, and the amide chain, remains the same.</p>	B-47
 <p>Chemical structure of compound B-48: Similar to B-46, but the morpholine ring is replaced by a piperazine ring with a methyl group attached to one of the nitrogen atoms. The rest of the structure is identical to B-46.</p>	B-48
 <p>Chemical structure of compound B-49 (ref): Similar to B-46, but the morpholine ring is replaced by a sulfonamide group (-SO₂-NH-). The rest of the structure, including the cyclohexane ring, the quaternary carbon with a cyclobutane ring, and the amide chain, remains the same.</p>	B-49 (ref)

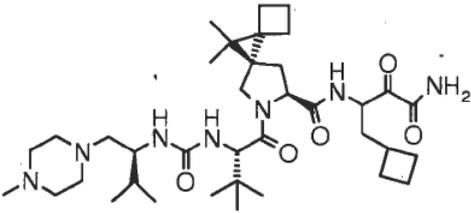
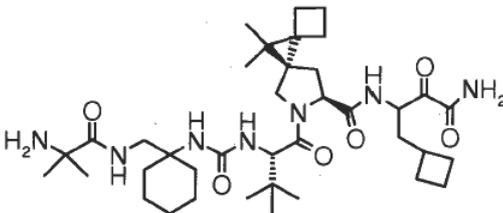
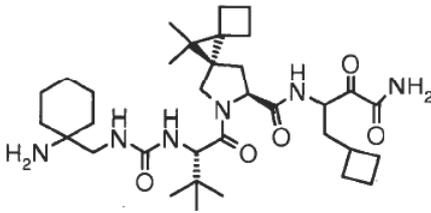
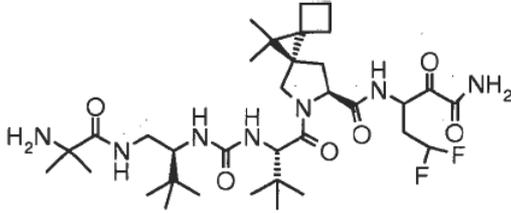
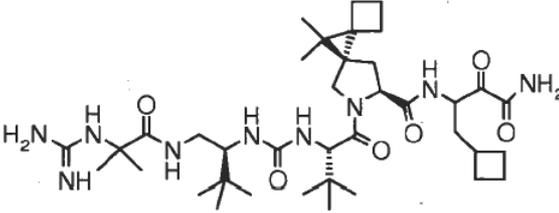
Estructura	Compuesto No.
 <p>Chemical structure of compound B-50. It features a central pyrrolidine ring substituted with a tert-butyl amide group, a tert-butyl amide group, and a carbonyl group. This carbonyl group is linked via an amide bond to a cyclohexane ring, which is further substituted with a cyclobutane ring and an amide group. The cyclohexane ring also has a carbonyl group and an amino group.</p>	B-50
 <p>Chemical structure of compound B-51. It features a central pyrrolidine ring substituted with a tert-butyl amide group, a tert-butyl amide group, and a carbonyl group. This carbonyl group is linked via an amide bond to a cyclohexane ring, which is further substituted with a cyclobutane ring and an amide group. The cyclohexane ring also has a carbonyl group and an amino group.</p>	B-51
 <p>Chemical structure of compound B-52. It features a central pyrrolidine ring substituted with a tert-butyl amide group, a tert-butyl amide group, and a carbonyl group. This carbonyl group is linked via an amide bond to a cyclohexane ring, which is further substituted with a cyclobutane ring and an amide group. The cyclohexane ring also has a carbonyl group and an amino group.</p>	B-52
 <p>Chemical structure of compound B-53 (ref). It features a central pyrrolidine ring substituted with a tert-butyl amide group, a tert-butyl amide group, and a carbonyl group. This carbonyl group is linked via an amide bond to a cyclohexane ring, which is further substituted with a cyclobutane ring and an amide group. The cyclohexane ring also has a carbonyl group and an amino group.</p>	B-53 (ref)

Estructura	Compuesto No.
 <p>Chemical structure of compound B-54. It features a central piperidine ring substituted with a tert-butyl group, a tert-butyl amide, and a tert-butyl amide. The piperidine ring is also substituted with a cyclobutane ring and a primary amide group.</p>	B-54
 <p>Chemical structure of compound B-55 (ref). It features a central piperidine ring substituted with a tert-butyl group, a tert-butyl amide, and a tert-butyl amide. The piperidine ring is also substituted with a cyclobutane ring and a primary amide group. A phenyl group is attached to the piperidine ring.</p>	B-55 (ref)
 <p>Chemical structure of compound B-56 (ref). It features a central piperidine ring substituted with a tert-butyl group, a tert-butyl amide, and a tert-butyl amide. The piperidine ring is also substituted with a cyclobutane ring and a primary amide group. A sulfonamide group is attached to the piperidine ring.</p>	B-56 (ref)
 <p>Chemical structure of compound B-57 (ref). It features a central piperidine ring substituted with a tert-butyl group, a tert-butyl amide, and a tert-butyl amide. The piperidine ring is also substituted with a cyclobutane ring and a primary amide group. A sulfonamide group and a phenyl group are attached to the piperidine ring.</p>	B-57 (ref)

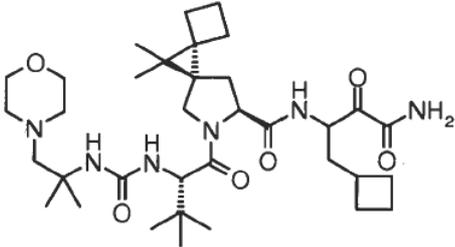
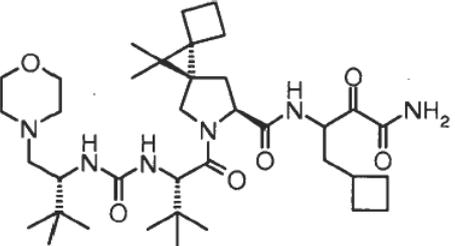
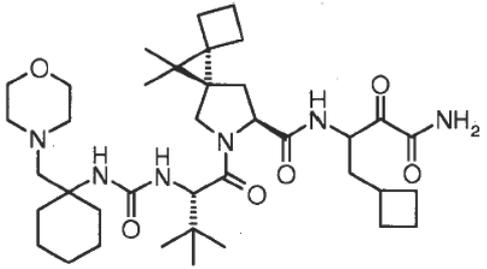
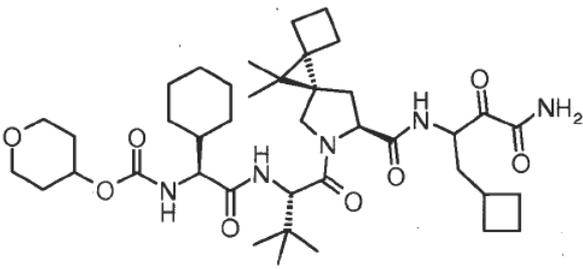
Estructura	Compuesto No.
 <p>The structure of B-58 features a central pyrrolidine ring substituted with a tert-butylamino group, a tert-butyl group, and a sulfone group. It is linked via an amide bond to a cyclohexane ring, which is further substituted with an amino group and a cyclobutane ring.</p>	<p>B-58 (ref)</p>
 <p>The structure of B-59 consists of a central pyrrolidine ring substituted with a tert-butyl group and a cyclobutane ring. It is connected via an amide bond to a cyclohexane ring, which has an amino group and a cyclobutane ring. A tert-butylamino group is attached to the chain between the pyrrolidine and cyclohexane rings.</p>	<p>B-59 (ref)</p>
 <p>The structure of B-60 features a central pyrrolidine ring substituted with a tert-butyl group and a cyclobutane ring. It is linked via an amide bond to a cyclohexane ring, which has an amino group and a cyclobutane ring. A tert-butylamino group is attached to the chain between the pyrrolidine and cyclohexane rings, and a cyclopropylamino group is attached to the chain between the cyclohexane and pyrrolidine rings.</p>	<p>B-60 (ref)</p>
 <p>The structure of B-61 is similar to B-60, featuring a central pyrrolidine ring substituted with a tert-butyl group and a cyclobutane ring. It is linked via an amide bond to a cyclohexane ring, which has an amino group and a cyclobutane ring. A tert-butylamino group is attached to the chain between the pyrrolidine and cyclohexane rings, and a cyclohexylamino group is attached to the chain between the cyclohexane and pyrrolidine rings.</p>	<p>B-61 (ref)</p>

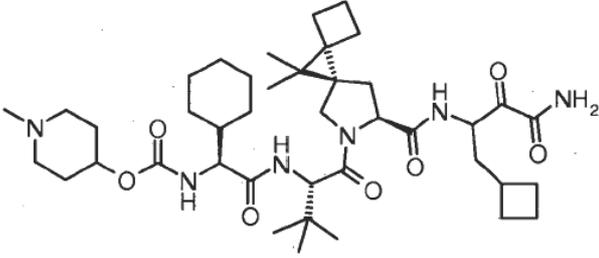
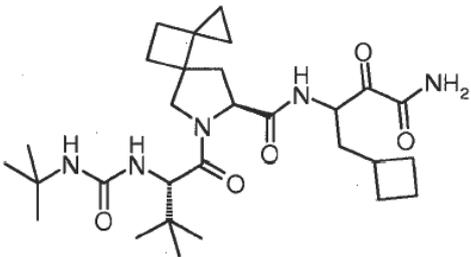
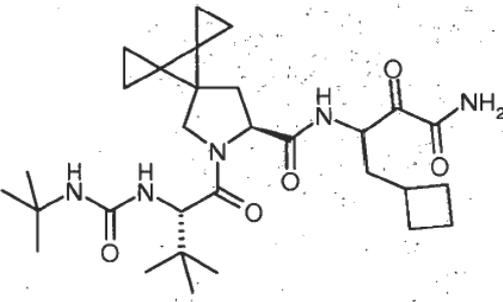
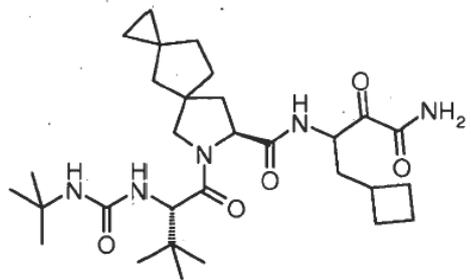
Estructura	Compuesto No.
	B-62 (ref)
	B-63 (ref)
	B-64 (ref)
	B-65
	B-66 (ref)

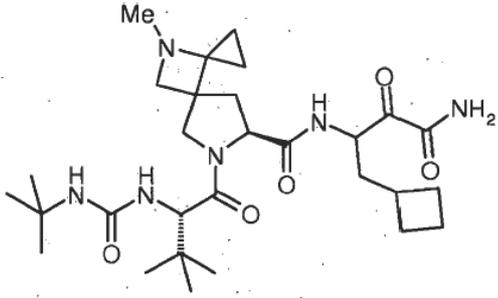
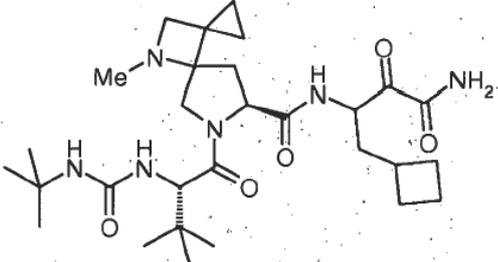
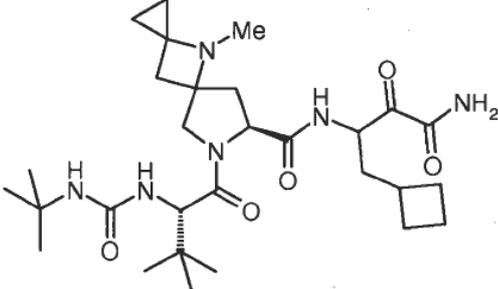
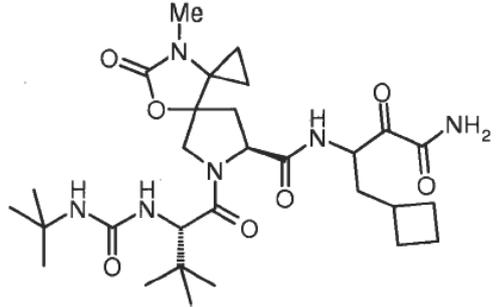
Estructura	Compuesto No.
 <p>Chemical structure of compound B-67, a complex molecule featuring a central pyrrolidine ring substituted with a cyclohexane ring, a tert-butyl group, and a cyclobutane ring. It is linked via amide bonds to a piperidine ring, a tert-butyl group, and a cyclobutane ring, which is further substituted with a primary amide group (-NH₂).</p>	B-67
 <p>Chemical structure of compound B-68, featuring a central pyrrolidine ring substituted with a cyclobutane ring and a tert-butyl group. It is linked via amide bonds to a pyridine ring, a cyclopropane ring, a tert-butyl group, and a cyclobutane ring, which is further substituted with a primary amide group (-NH₂).</p>	B-68
 <p>Chemical structure of compound B-69 (ref), featuring a central pyrrolidine ring substituted with a cyclobutane ring and a tert-butyl group. It is linked via amide bonds to a cyclopropane ring, a tert-butyl group, and a cyclobutane ring, which is further substituted with a primary amide group (-NH₂).</p>	B-69 (ref)
 <p>Chemical structure of compound B-70 (ref), featuring a central pyrrolidine ring substituted with a cyclobutane ring and a tert-butyl group. It is linked via amide bonds to a cyclopropane ring, a tert-butyl group, and a cyclobutane ring, which is further substituted with a primary amide group (-NH₂).</p>	B-70 (ref)
 <p>Chemical structure of compound B-71, featuring a central pyrrolidine ring substituted with a cyclobutane ring and a tert-butyl group. It is linked via amide bonds to a piperidine ring, a tert-butyl group, and a cyclobutane ring, which is further substituted with a primary amide group (-NH₂).</p>	B-71

Estructura	Compuesto No.
 <p>The structure of B-72 features a central pyrrolidine ring substituted with a cyclobutane ring at the 2-position and a tert-butyl group at the 3-position. This pyrrolidine is linked via an amide bond to a chain containing a piperazine ring, another tert-butyl group, and a second amide linkage to a cyclobutane ring. The cyclobutane ring is further substituted with an amide group that is part of a chain ending in a primary amide group (-NH₂).</p>	B-72
 <p>The structure of B-73 (ref) is similar to B-72 but includes a piperidine ring substituted with a primary amide group (-NH₂) and a tert-butyl group. This piperidine is linked via an amide bond to the same chain as B-72, which includes a pyrrolidine ring, a tert-butyl group, and a cyclobutane ring with a primary amide group.</p>	B-73 (ref)
 <p>The structure of B-74 is similar to B-73 but features a piperidine ring substituted with a primary amide group (-NH₂) and a tert-butyl group. The piperidine is linked via an amide bond to a chain containing a pyrrolidine ring, a tert-butyl group, and a cyclobutane ring with a primary amide group.</p>	B-74
 <p>The structure of B-75 (ref) is similar to B-73 but includes a piperidine ring substituted with a primary amide group (-NH₂) and a tert-butyl group. The piperidine is linked via an amide bond to a chain containing a pyrrolidine ring, a tert-butyl group, and a cyclobutane ring with a primary amide group and two fluorine atoms (-F₂).</p>	B-75 (ref)
 <p>The structure of B-76 (ref) is similar to B-73 but includes a piperidine ring substituted with a primary amide group (-NH₂) and a tert-butyl group. The piperidine is linked via an amide bond to a chain containing a pyrrolidine ring, a tert-butyl group, and a cyclobutane ring with a primary amide group.</p>	B-76 (ref)

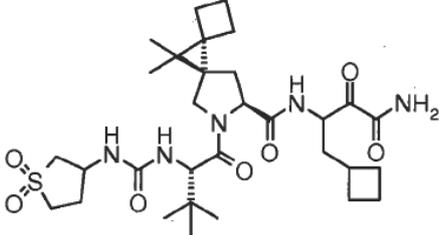
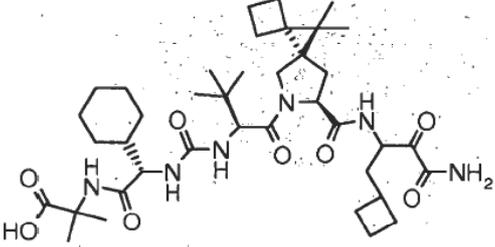
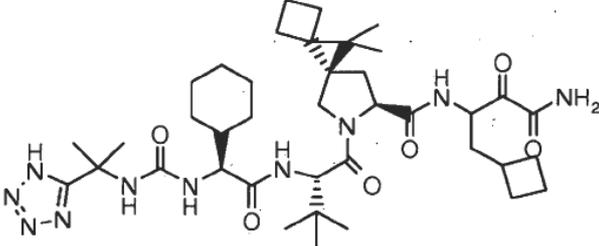
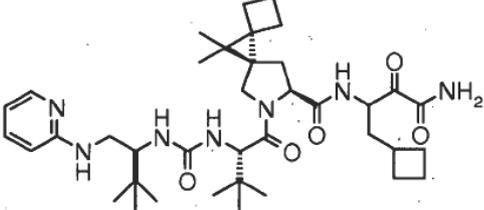
Estructura	Compuesto No.
	B-77 (ref)
	B-78 (ref)
	B-79
	B-80
	B-81 (ref)

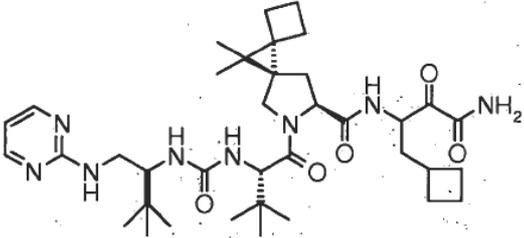
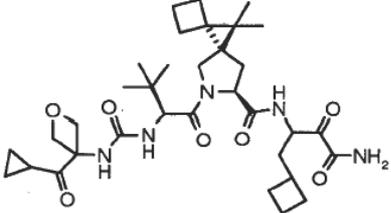
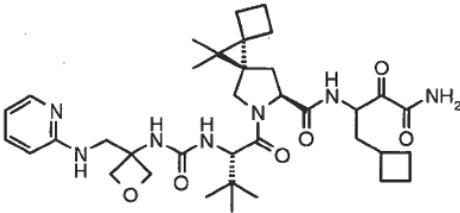
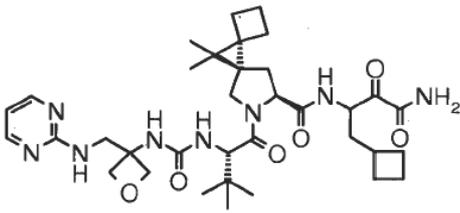
Estructura	Compuesto No.
 <p>Chemical structure of compound B-82. It features a central pyrrolidine ring substituted with a tert-butyl group, a cyclobutane ring, and a carbonyl group. This pyrrolidine is linked via an amide bond to a chain containing a second amide, a tert-butyl group, and a morpholine ring. The chain is further connected to a cyclobutane ring substituted with a carbonyl group and an amino group (NH₂).</p>	B-82
 <p>Chemical structure of compound B-83. It is similar to B-82, but the morpholine ring is attached to the chain via its nitrogen atom, and the tert-butyl group is positioned differently on the chain.</p>	B-83
 <p>Chemical structure of compound B-84. It is similar to B-82, but the morpholine ring is attached to the chain via its nitrogen atom, and the tert-butyl group is positioned differently on the chain.</p>	B-84
 <p>Chemical structure of compound B-85 (ref). It features a central pyrrolidine ring substituted with a tert-butyl group, a cyclobutane ring, and a carbonyl group. This pyrrolidine is linked via an amide bond to a chain containing a second amide, a cyclohexane ring, and a morpholine ring. The chain is further connected to a cyclobutane ring substituted with a carbonyl group and an amino group (NH₂).</p>	B-85 (ref)

Estructura	Compuesto No.
	B-86 (ref)
	B-87
	B-88
	B-89 (ref)

Estructura	Compuesto No.
 <p>Chemical structure of compound B-90. It features a central bicyclic system consisting of a cyclopropane ring fused to a five-membered ring containing a nitrogen atom substituted with a methyl group (Me). This central system is linked via amide bonds to a side chain containing a tert-butyl group, a secondary amide, and a quaternary carbon with a methyl group. The other end of the side chain is connected to a cyclobutane ring fused to a six-membered ring containing a carbonyl group and an amino group (NH₂).</p>	B-90 (ref)
 <p>Chemical structure of compound B-91. It is identical to B-90, but the methyl group on the nitrogen of the bicyclic system is positioned differently, indicating a different stereoisomer.</p>	B-91 (ref)
 <p>Chemical structure of compound B-92. It is identical to B-90, but the methyl group on the nitrogen of the bicyclic system is attached to a different carbon of the cyclopropane ring.</p>	B-92 (ref)
 <p>Chemical structure of compound B-93. It is identical to B-90, but the methyl group on the nitrogen of the bicyclic system is attached to the oxygen atom of the five-membered ring.</p>	B-93 (ref)

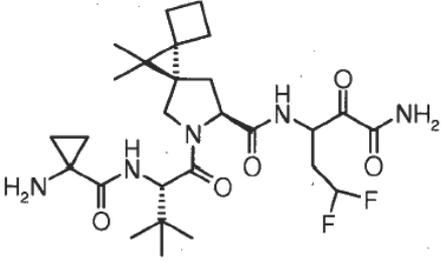
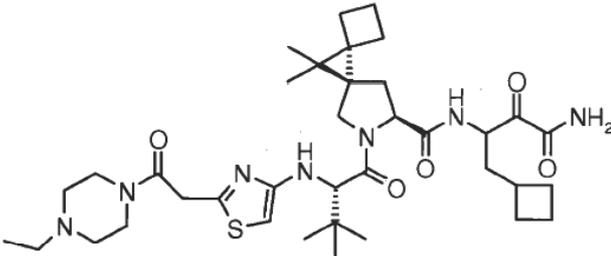
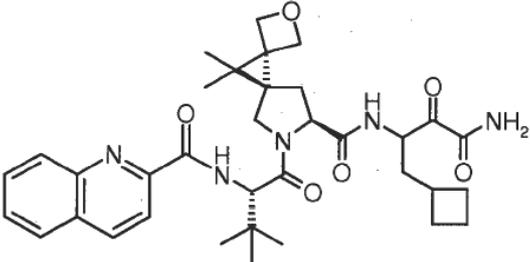
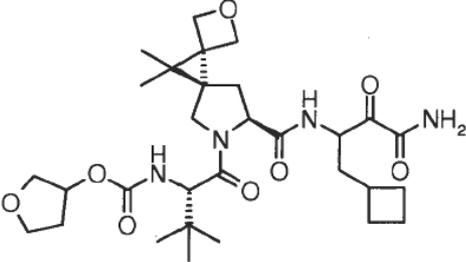
Estructura	Compuesto No.
<p>The structure of B-94 (ref) is a complex molecule featuring a central pyrrolidine ring. This ring is substituted with a bicyclic acetal system (two fused four-membered rings with oxygen atoms), a tert-butyl amide group, and a chain containing a secondary amide and a primary amide. The primary amide is further substituted with a cyclobutane ring and a carbonyl group.</p>	<p>B-94 (ref)</p>
<p>The structure of B-95 is a complex molecule with a central pyrrolidine ring. It features a cyclohexane ring, a cyclobutane ring, and a chain with multiple amide groups, including a primary amide. A tert-butyl group is also present.</p>	<p>B-95</p>
<p>The structure of B-96 (ref) is a complex molecule with a central pyrrolidine ring. It features a cyclobutane ring, a chain with multiple amide groups, and a primary amide. A tert-butyl group is also present.</p>	<p>B-96 (ref)</p>
<p>The structure of B-97 is a complex molecule with a central pyrrolidine ring. It features a cyclohexane ring, a cyclobutane ring, and a chain with multiple amide groups, including a primary amide. A tert-butyl group is also present.</p>	<p>B-97</p>
<p>The structure of B-98 is a complex molecule with a central pyrrolidine ring. It features a cyclohexane ring, a cyclobutane ring, and a chain with multiple amide groups, including a primary amide. A tert-butyl group is also present.</p>	<p>B-98</p>

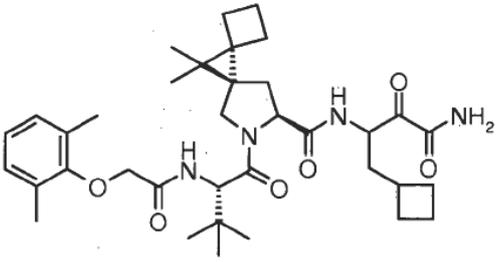
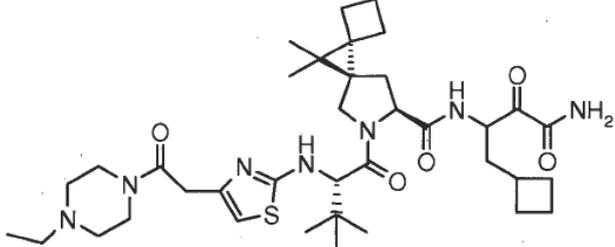
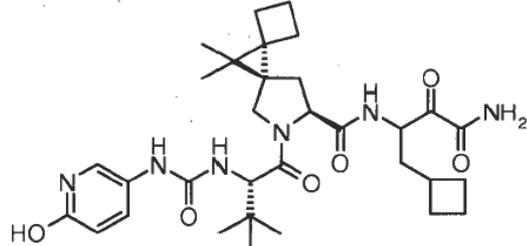
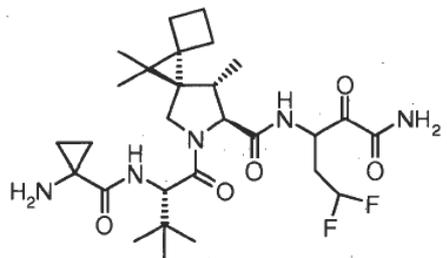
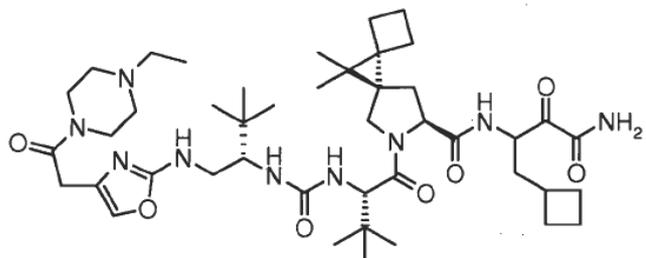
Estructura	Compuesto No.
	B-99 (ref)
	B-100
	B-101
	B-102

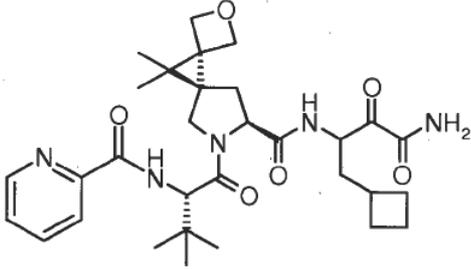
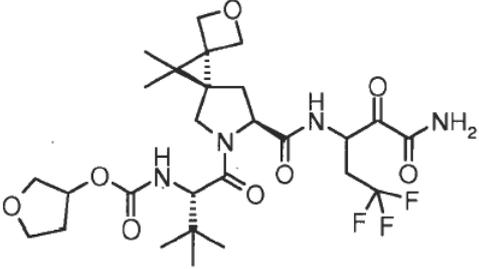
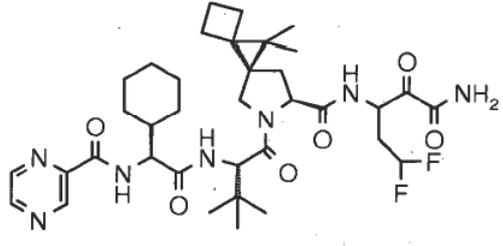
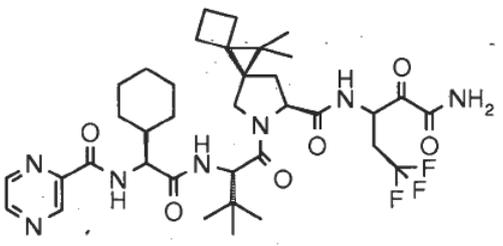
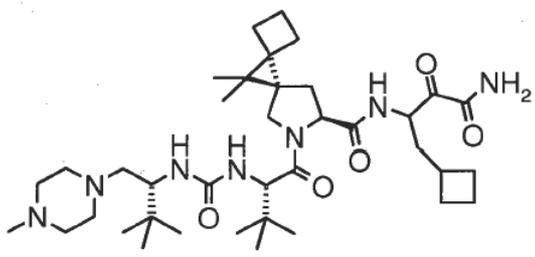
Estructura	Compuesto No.
 <p>Chemical structure of B-103: A complex molecule featuring a central pyrrolidine ring substituted with a tert-butyl group and a cyclobutane ring. It is linked via amide bonds to a pyridine ring, a cyclopropane ring, and a cyclobutane ring with an amino group.</p>	B-103
 <p>Chemical structure of B-104 (ref): A complex molecule featuring a central pyrrolidine ring substituted with a tert-butyl group and a cyclobutane ring. It is linked via amide bonds to a cyclopropane ring and a cyclobutane ring with an amino group.</p>	B-104 (ref)
 <p>Chemical structure of B-105 (ref): A complex molecule featuring a central pyrrolidine ring substituted with a tert-butyl group and a cyclobutane ring. It is linked via amide bonds to a morpholine ring and a cyclobutane ring with an amino group.</p>	B-105 (ref)
 <p>Chemical structure of B-106 (ref): A complex molecule featuring a central pyrrolidine ring substituted with a tert-butyl group and a cyclobutane ring. It is linked via amide bonds to a pyridine ring, a morpholine ring, and a cyclobutane ring with an amino group.</p>	B-106 (ref)

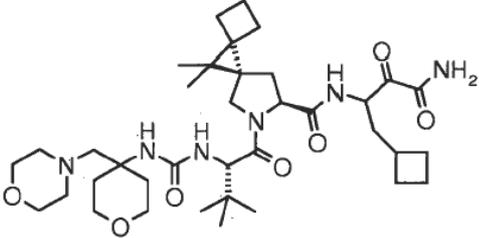
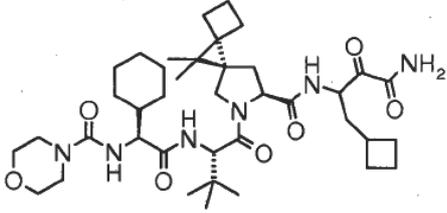
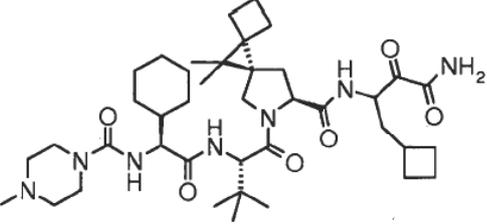
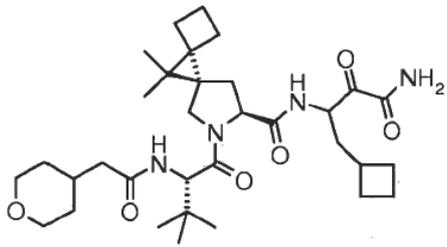
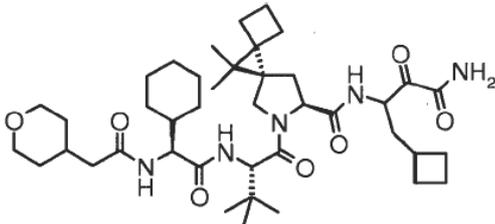
Estructura	Compuesto No.
The structure of B-107 (ref) is a complex molecule. It features a central pyrrolidine ring substituted with a tert-butyl group and a cyclobutane ring. This pyrrolidine is linked via an amide bond to a chain containing two more amide bonds and a tert-butyl group. The chain ends with a cyclobutane ring substituted with an amide group and a primary amine group.	B-107 (ref)
The structure of B-108 is similar to B-107 (ref) but lacks the second amide bond in the chain. It consists of a central pyrrolidine ring substituted with a tert-butyl group and a cyclobutane ring, linked via an amide bond to a chain with one amide bond and a tert-butyl group, which is further linked to a cyclobutane ring substituted with an amide group and a primary amine group.	B-108
The structure of B-109 is similar to B-107 (ref) but lacks the tert-butyl group on the second amide bond in the chain. It features a central pyrrolidine ring substituted with a tert-butyl group and a cyclobutane ring, linked via an amide bond to a chain with two amide bonds and a tert-butyl group, which is further linked to a cyclobutane ring substituted with an amide group and a primary amine group.	B-109
The structure of B-110 is similar to B-107 (ref) but lacks the second amide bond in the chain and has a different substitution on the first amide bond. It features a central pyrrolidine ring substituted with a tert-butyl group and a cyclobutane ring, linked via an amide bond to a chain with one amide bond and a tert-butyl group, which is further linked to a cyclobutane ring substituted with an amide group and a primary amine group.	B-110

Estructura	Compuesto No.
The structure of B-111 (ref) is a complex molecule featuring a central pyrrolidine ring. This ring is substituted with a cyclobutane ring at the 2-position and a tert-butyl group at the 3-position. The nitrogen atom of the pyrrolidine ring is part of a chain of amide linkages. From left to right, the chain consists of: a tert-butyl amide, a secondary amide with a tert-butyl group, a secondary amide with a tert-butyl group, and a primary amide. The primary amide is further linked to a cyclohexane ring that has a carbonyl group and an amino group (NH ₂) attached to it.	B-111 (ref)
The structure of B-112 (ref) is similar to B-111 (ref), but the first amide group on the left is a primary amide with a tert-butyl group attached to the alpha carbon.	B-112 (ref)
The structure of B-113 is similar to B-111 (ref), but the first amide group on the left is a primary amide with a 3-hydroxyphenyl group attached to the alpha carbon.	B-113
The structure of B-114 is similar to B-111 (ref), but the first amide group on the left is a primary amide with a 4-(trifluoromethyl)pyridin-2-ylsulfonamide group attached to the alpha carbon.	B-114
The structure of B-115 is similar to B-111 (ref), but the first amide group on the left is a primary amide with a tert-butyl group and a hydroxyl group attached to the alpha carbon.	B-115

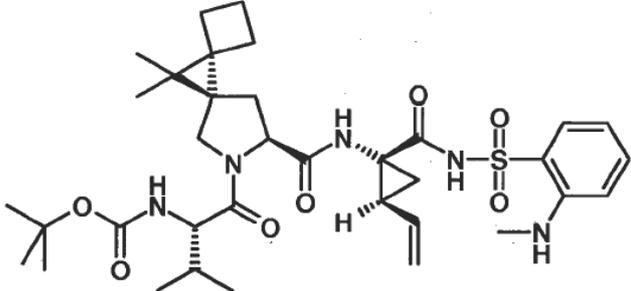
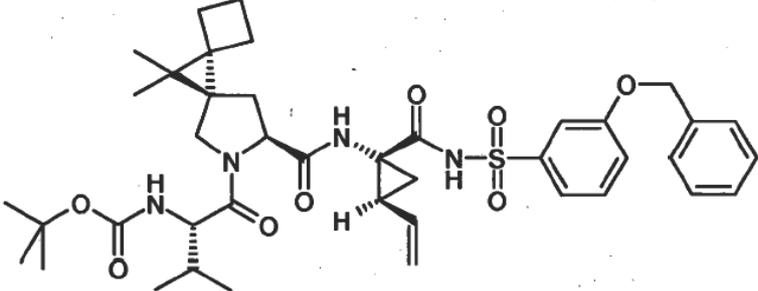
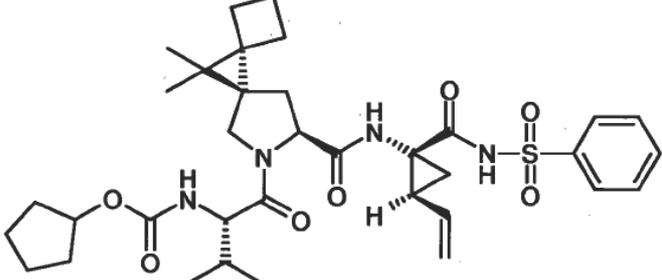
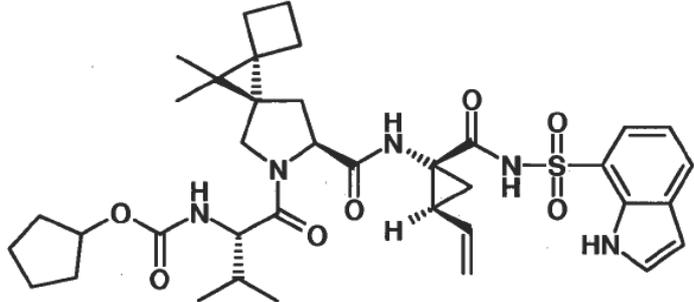
Estructura	Compuesto No.
 <p>Chemical structure of compound B-116. It features a central pyrrolidine ring substituted with a cyclobutane ring at the 2-position, a tert-butyl group at the 3-position, and a carbonyl group at the 4-position. The carbonyl oxygen is part of an amide linkage to a side chain containing a cyclopropane ring with an amino group, a tert-butyl group, and a difluoromethyl group. The other end of the amide linkage is connected to a side chain containing a carboxamide group and a cyclobutane ring.</p>	B-116
 <p>Chemical structure of compound B-117. It features a central pyrrolidine ring substituted with a cyclobutane ring at the 2-position, a tert-butyl group at the 3-position, and a carbonyl group at the 4-position. The carbonyl oxygen is part of an amide linkage to a side chain containing a piperazine ring, a thiazole ring, and a tert-butyl group. The other end of the amide linkage is connected to a side chain containing a carboxamide group and a cyclobutane ring.</p>	B-117
 <p>Chemical structure of compound B-118 (ref). It features a central pyrrolidine ring substituted with a cyclobutane ring at the 2-position, a tert-butyl group at the 3-position, and a carbonyl group at the 4-position. The carbonyl oxygen is part of an amide linkage to a side chain containing a quinoline ring and a tert-butyl group. The other end of the amide linkage is connected to a side chain containing a carboxamide group and a cyclobutane ring.</p>	B-118 (ref)
 <p>Chemical structure of compound B-119 (ref). It features a central pyrrolidine ring substituted with a cyclobutane ring at the 2-position, a tert-butyl group at the 3-position, and a carbonyl group at the 4-position. The carbonyl oxygen is part of an amide linkage to a side chain containing a furfuryl group and a tert-butyl group. The other end of the amide linkage is connected to a side chain containing a carboxamide group and a cyclobutane ring.</p>	B-119 (ref)

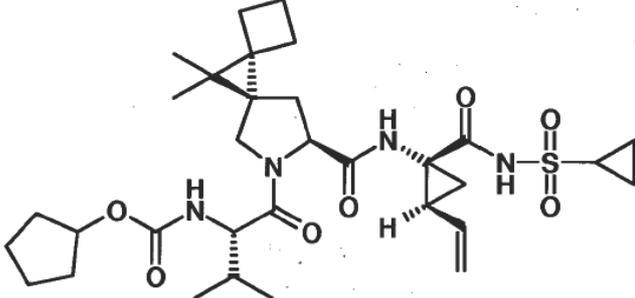
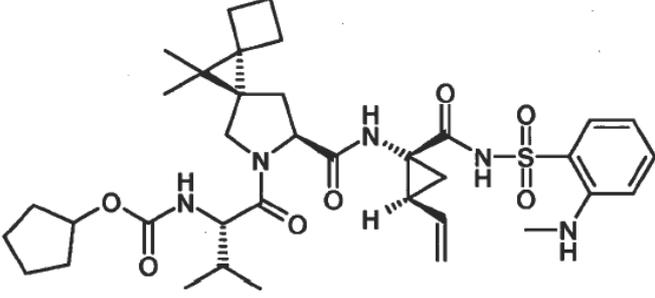
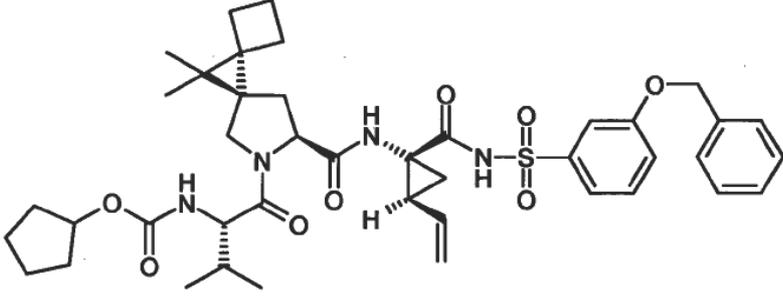
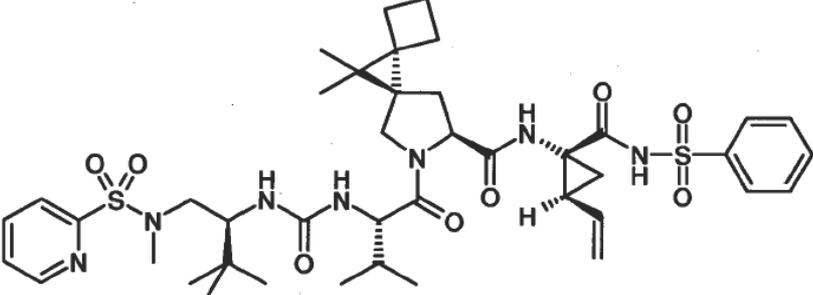
Estructura	Compuesto No.
	B-120
	B-121
	B-122 (ref)
	B-123
	B-124

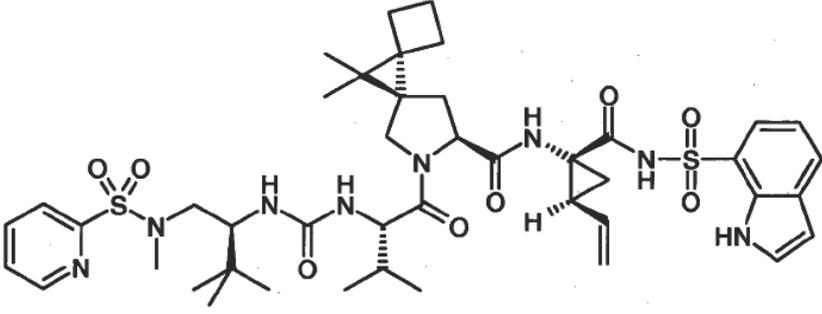
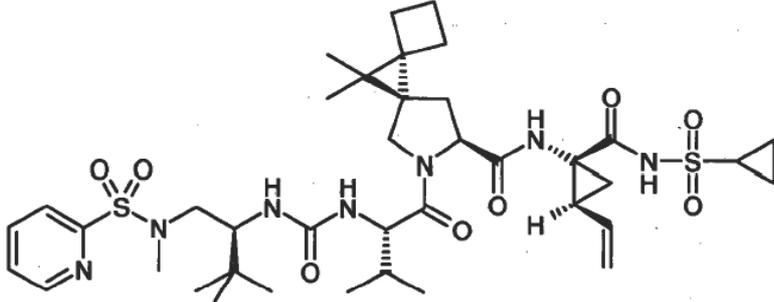
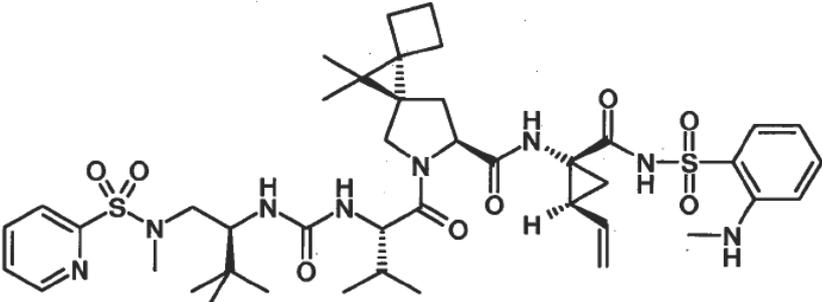
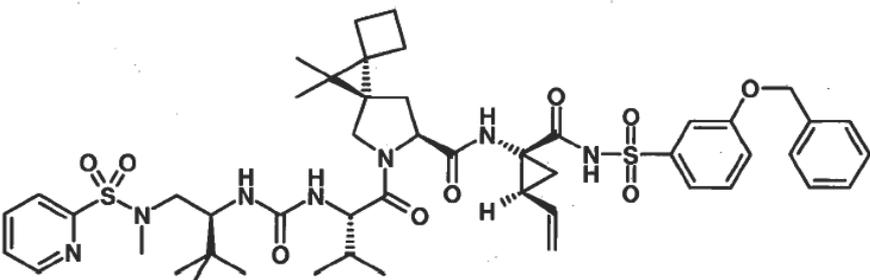
Estructura	Compuesto No.
	B-125
	B-126 (ref)
	B-127
	B-128
	B-129

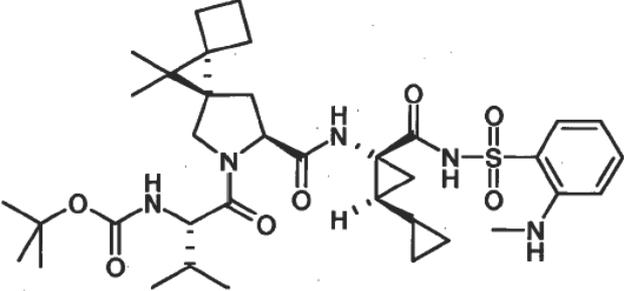
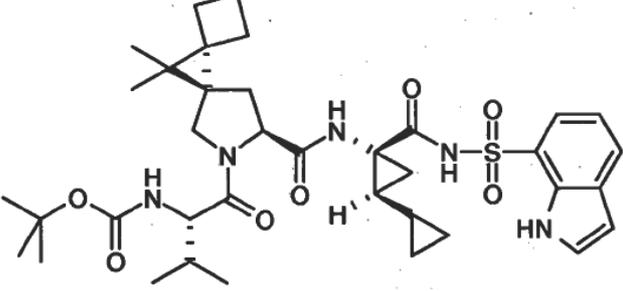
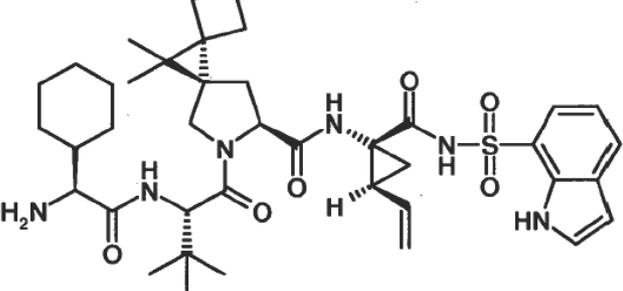
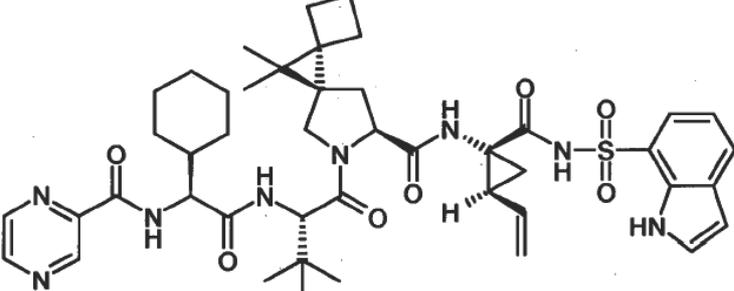
Estructura	Compuesto No.
 <p>Chemical structure of compound B-130: A complex molecule featuring a central pyrrolidine ring substituted with a tert-butyl group, a cyclobutylmethyl group, and a carbonyl group. This carbonyl is linked via an amide bond to a chain containing a morpholine ring, a cyclohexane ring, and another amide linkage to a cyclobutylmethyl group. A primary amide group is also present at the end of the chain.</p>	B-130
 <p>Chemical structure of compound B-131: Similar to B-130, but the morpholine ring is substituted with a carbonyl group that is further linked to a cyclohexane ring.</p>	B-131
 <p>Chemical structure of compound B-132: Similar to B-131, but the morpholine ring is substituted with a carbonyl group that is further linked to a piperazine ring.</p>	B-132
 <p>Chemical structure of compound B-133: Similar to B-130, but the morpholine ring is substituted with a carbonyl group that is further linked to a cyclohexane ring via a propyl chain.</p>	B-133
 <p>Chemical structure of compound B-134: Similar to B-131, but the morpholine ring is substituted with a carbonyl group that is further linked to a cyclohexane ring via a propyl chain.</p>	B-134

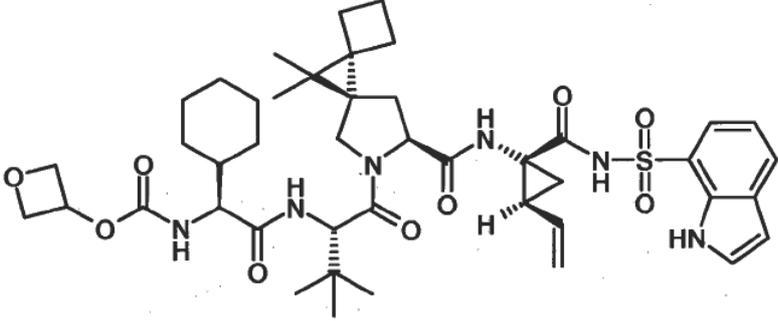
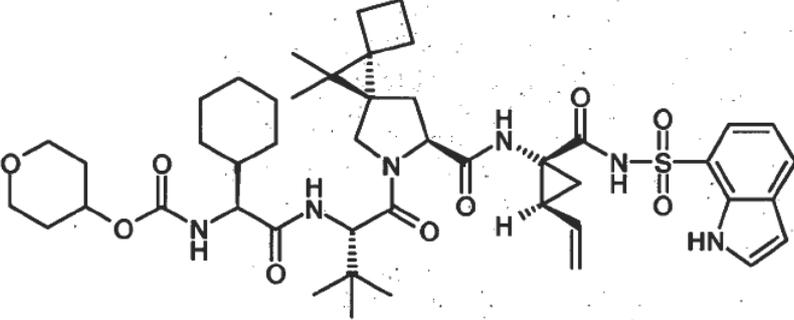
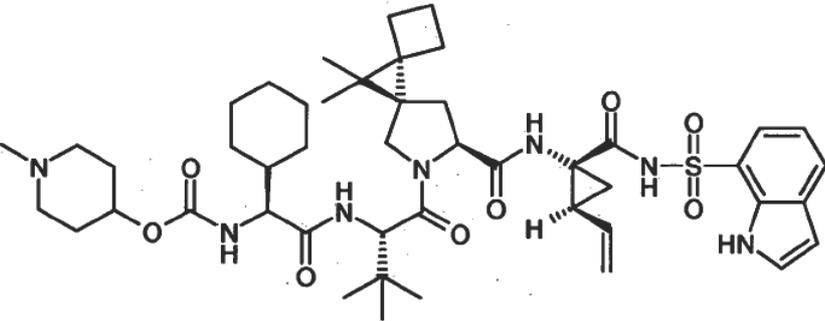
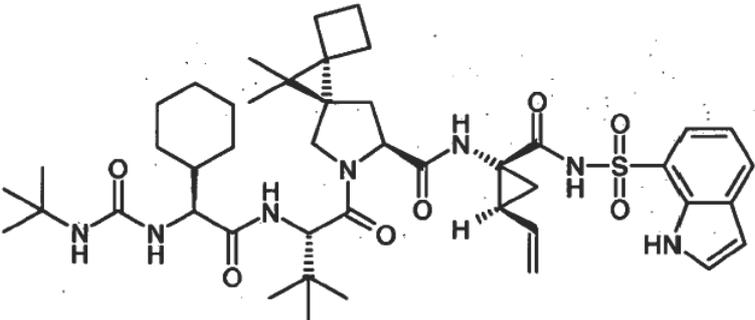
Estructura	Compuesto No.
<p>The structure of B-135 (ref) is a complex molecule featuring a central piperidine ring. It is substituted with a cyclopropylmethyl group, a tert-butyl group, and a tert-butyl ester group. The piperidine ring is also linked to a chain containing a secondary amide, a tertiary amide, and a primary amide group.</p>	<p>B-135 (ref)</p>
<p>The structure of B-136 is a complex molecule featuring a central piperidine ring. It is substituted with a cyclopropylmethyl group, a tert-butyl group, and a tert-butyl ester group. The piperidine ring is also linked to a chain containing a secondary amide, a tertiary amide, and a primary amide group. The primary amide is further substituted with a benzene ring.</p>	<p>B-136</p>
<p>The structure of B-137 is a complex molecule featuring a central piperidine ring. It is substituted with a cyclopropylmethyl group, a tert-butyl group, and a tert-butyl ester group. The piperidine ring is also linked to a chain containing a secondary amide, a tertiary amide, and a primary amide group. The primary amide is further substituted with an indole ring.</p>	<p>B-137</p>
<p>The structure of B-138 is a complex molecule featuring a central piperidine ring. It is substituted with a cyclopropylmethyl group, a tert-butyl group, and a tert-butyl ester group. The piperidine ring is also linked to a chain containing a secondary amide, a tertiary amide, and a primary amide group. The primary amide is further substituted with a cyclopropyl ring.</p>	<p>B-138</p>

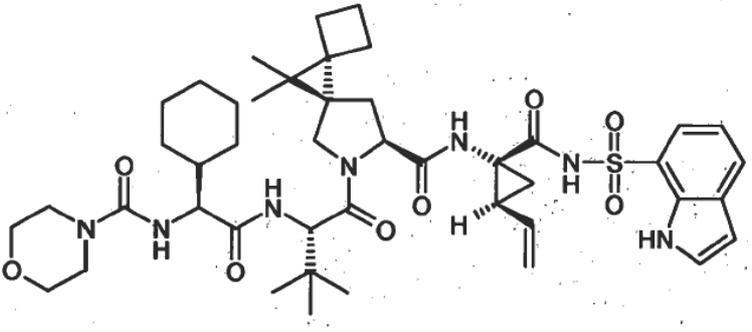
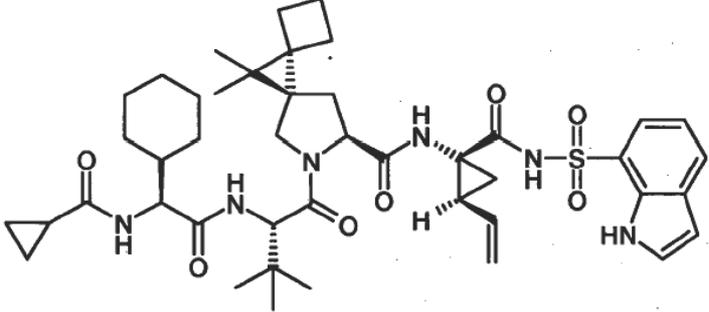
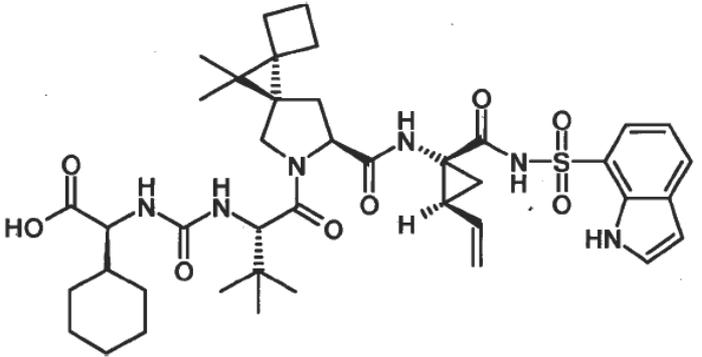
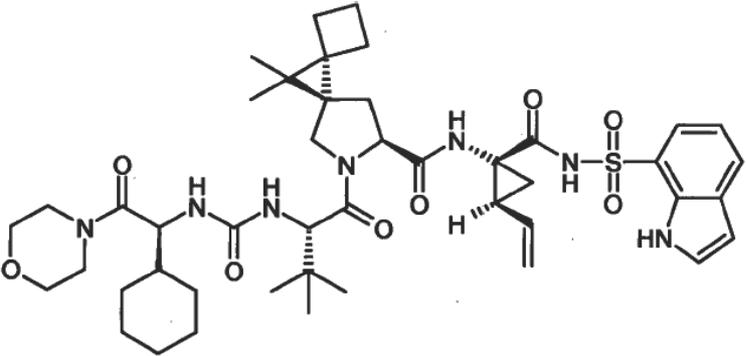
Estructura	Compuesto No.
 <p>Chemical structure of compound B-139. It features a central bicyclic core consisting of a cyclopropane ring fused to a pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is substituted with a tert-butyl group and a cyclobutane ring. The cyclopropane ring has a vinyl group and a hydrogen atom. The structure is further substituted with a tert-butyl ester group, a methyl group, and a sulfonamide group attached to a benzene ring.</p>	B-139
 <p>Chemical structure of compound B-140. It features a central bicyclic core consisting of a cyclopropane ring fused to a pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is substituted with a tert-butyl group and a cyclobutane ring. The cyclopropane ring has a vinyl group and a hydrogen atom. The structure is further substituted with a tert-butyl ester group, a methyl group, and a sulfonamide group attached to a benzene ring via a methylene bridge.</p>	B-140
 <p>Chemical structure of compound B-141. It features a central bicyclic core consisting of a cyclopropane ring fused to a pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is substituted with a tert-butyl group and a cyclobutane ring. The cyclopropane ring has a vinyl group and a hydrogen atom. The structure is further substituted with a cyclopentyl ester group, a methyl group, and a sulfonamide group attached to a benzene ring.</p>	B-141
 <p>Chemical structure of compound B-142. It features a central bicyclic core consisting of a cyclopropane ring fused to a pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is substituted with a tert-butyl group and a cyclobutane ring. The cyclopropane ring has a vinyl group and a hydrogen atom. The structure is further substituted with a cyclopentyl ester group, a methyl group, and a sulfonamide group attached to an indole ring.</p>	B-142

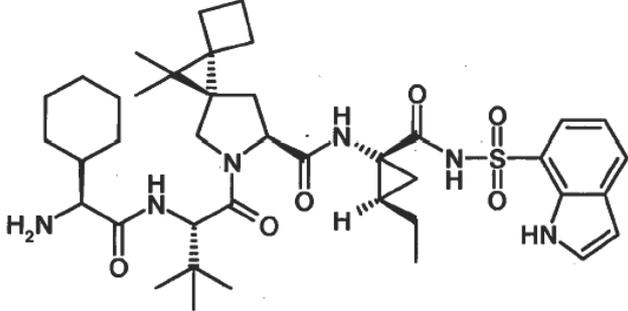
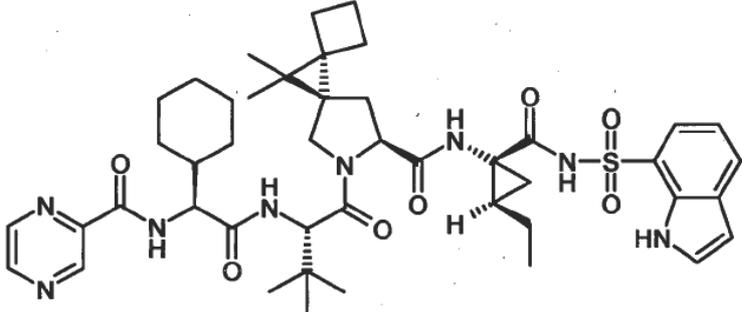
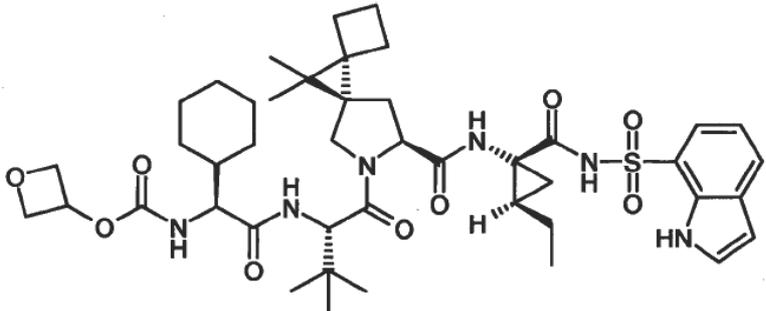
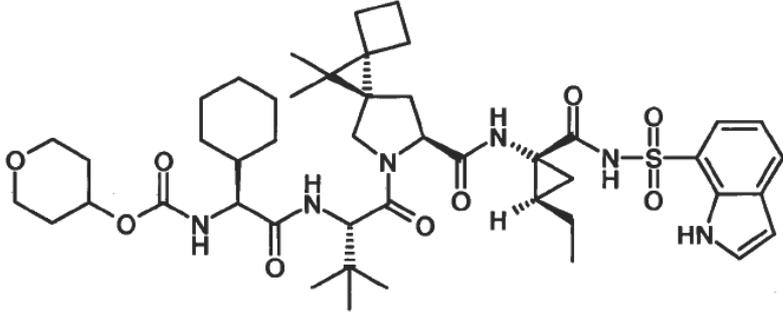
Estructura	Compuesto No.
 <p>The structure of B-143 features a central bicyclic core consisting of a cyclopropane ring fused to a pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is substituted with a tert-butyl group and a cyclobutane ring. The cyclopropane ring has a vinyl group and a hydrogen atom. The pyrrolidine nitrogen is part of a chain containing a cyclopentane ring via an ester linkage, a chiral center with a methyl group, and a carbonyl group. The cyclopropane ring is also part of a chain containing a carbonyl group and a sulfonamide group linked to a cyclopropyl ring.</p>	B-143
 <p>The structure of B-144 is similar to B-143, but the sulfonamide group is linked to a 2-methylphenyl ring instead of a cyclopropyl ring.</p>	B-144
 <p>The structure of B-145 is similar to B-143, but the sulfonamide group is linked to a benzyl phenyl ether group.</p>	B-145
 <p>The structure of B-146 is similar to B-143, but the chain on the left side of the pyrrolidine ring is more complex, including a pyridine ring, a sulfonamide group, and a methyl group.</p>	B-146

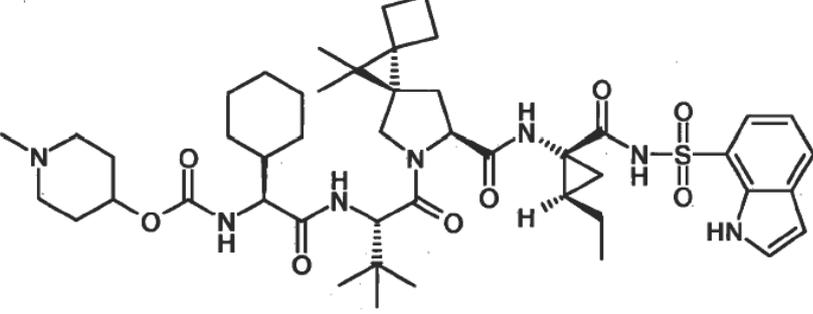
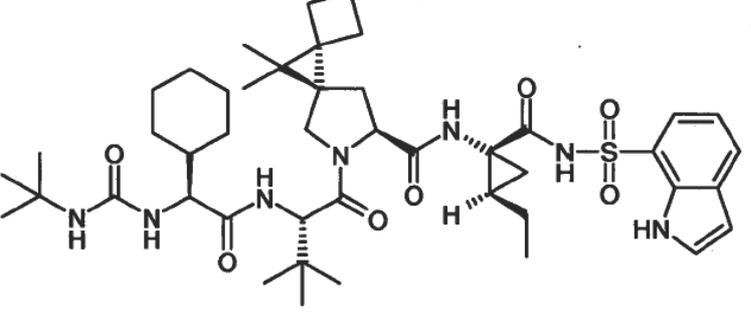
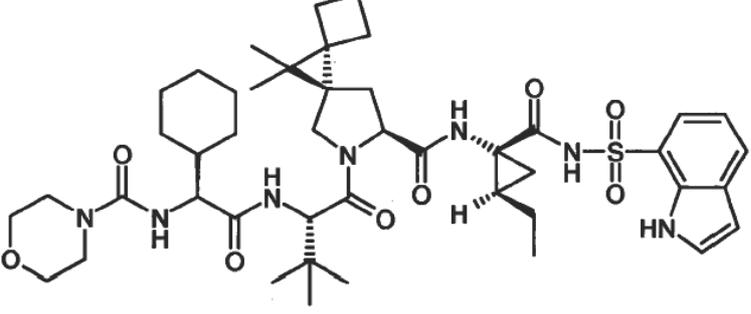
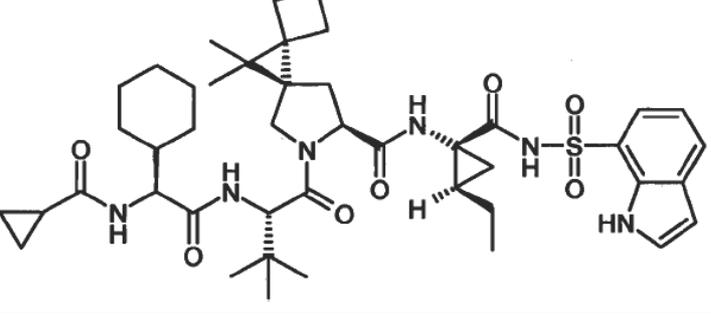
Estructura	Compuesto No.
 <p>The structure of B-147 features a central bicyclic core consisting of a cyclopropane ring fused to a pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is substituted with a tert-butyl group and a methyl group. The cyclopropane ring is substituted with a vinyl group and a methyl group. The pyrrolidine nitrogen is connected to a chain of amide groups: a methyl group, a 2-pyridylsulfonamide group, a tert-butyl group, and another methyl group. The cyclopropane ring is also connected to a chain of amide groups: a methyl group, a 2-pyridylsulfonamide group, a tert-butyl group, and another methyl group. The cyclopropane ring is further substituted with a vinyl group and a methyl group.</p>	B-147
 <p>The structure of B-148 is similar to B-147, but the sulfonamide group is attached to a cyclopropyl ring instead of an indole ring.</p>	B-148
 <p>The structure of B-149 is similar to B-147, but the sulfonamide group is attached to a benzene ring with a methyl group at the ortho position.</p>	B-149
 <p>The structure of B-150 is similar to B-147, but the sulfonamide group is attached to a benzene ring with a benzyl group at the para position.</p>	B-150

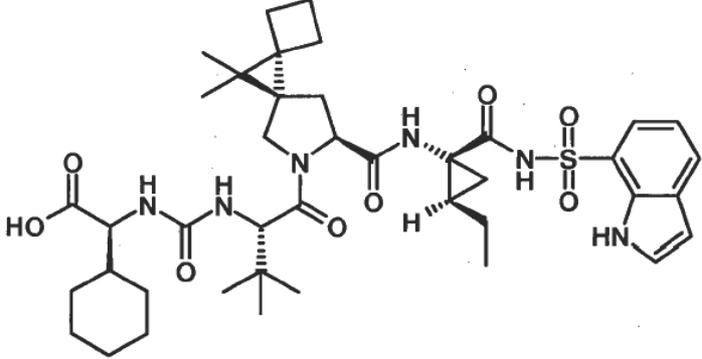
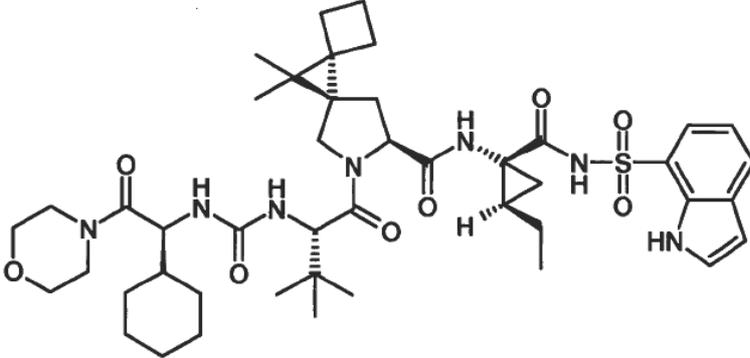
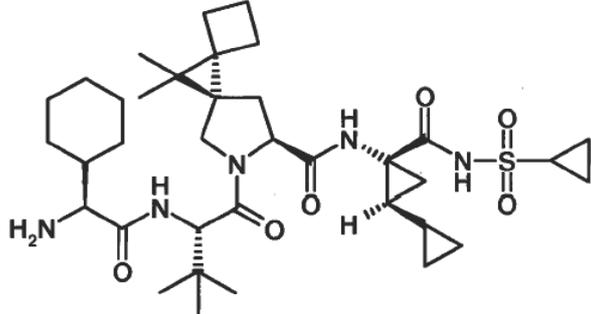
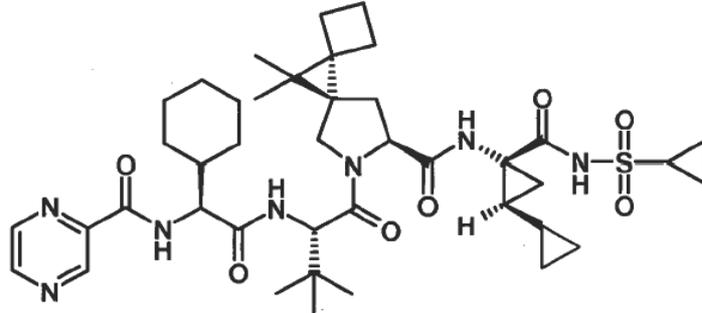
Estructura	Compuesto No.
 <p>Chemical structure of compound B-151. It features a central bicyclic core consisting of a cyclopropane ring fused to a cyclohexane ring. The cyclopropane ring is substituted with a carbonyl group and a hydrogen atom. The cyclohexane ring is substituted with a carbonyl group and a hydrogen atom. The carbonyl groups are linked to a chain of amide bonds. The chain includes a tert-butyl ester group, a secondary amine, and a primary amine. A sulfonamide group is attached to the primary amine.</p>	B-151
 <p>Chemical structure of compound B-152. It features a central bicyclic core consisting of a cyclopropane ring fused to a cyclohexane ring. The cyclopropane ring is substituted with a carbonyl group and a hydrogen atom. The cyclohexane ring is substituted with a carbonyl group and a hydrogen atom. The carbonyl groups are linked to a chain of amide bonds. The chain includes a tert-butyl ester group, a secondary amine, and a primary amine. A sulfonamide group is attached to the primary amine.</p>	B-152
 <p>Chemical structure of compound B-153. It features a central bicyclic core consisting of a cyclopropane ring fused to a cyclohexane ring. The cyclopropane ring is substituted with a carbonyl group and a hydrogen atom. The cyclohexane ring is substituted with a carbonyl group and a hydrogen atom. The carbonyl groups are linked to a chain of amide bonds. The chain includes a tert-butyl ester group, a secondary amine, and a primary amine. A sulfonamide group is attached to the primary amine.</p>	B-153
 <p>Chemical structure of compound B-154. It features a central bicyclic core consisting of a cyclopropane ring fused to a cyclohexane ring. The cyclopropane ring is substituted with a carbonyl group and a hydrogen atom. The cyclohexane ring is substituted with a carbonyl group and a hydrogen atom. The carbonyl groups are linked to a chain of amide bonds. The chain includes a tert-butyl ester group, a secondary amine, and a primary amine. A sulfonamide group is attached to the primary amine.</p>	B-154

Estructura	Compuesto No.
	B-155 (ref)
	B-156 (ref)
	B-157 (ref)
	B-158

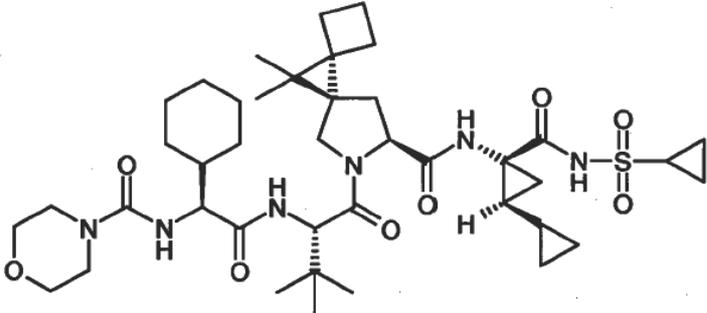
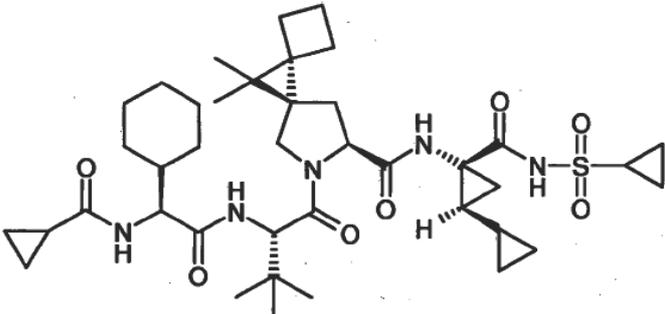
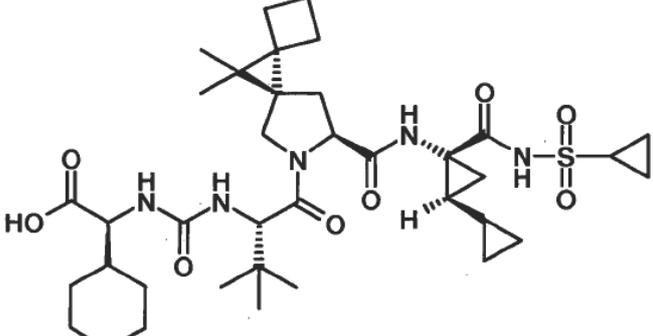
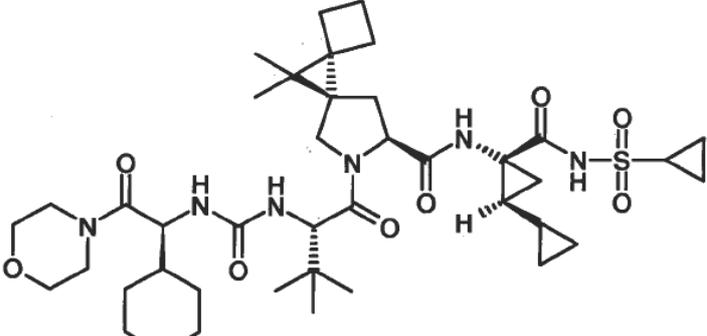
Estructura	Compuesto No.
 <p>Chemical structure of compound B-159. It features a central bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) with a vinyl group and a hydrogen atom at the 2-position. This core is linked via amide bonds to a 5-membered ring with a cyclobutane ring fused to it. Further down the chain, there is a chiral center with a tert-butyl group and a hydrogen atom, followed by another amide linkage to a cyclohexane ring. The chain ends with a morpholine ring.</p>	B-159
 <p>Chemical structure of compound B-160. It features a central bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) with a vinyl group and a hydrogen atom at the 2-position. This core is linked via amide bonds to a 5-membered ring with a cyclobutane ring fused to it. Further down the chain, there is a chiral center with a tert-butyl group and a hydrogen atom, followed by another amide linkage to a cyclohexane ring. The chain ends with a cyclopropyl group.</p>	B-160
 <p>Chemical structure of compound B-161. It features a central bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) with a vinyl group and a hydrogen atom at the 2-position. This core is linked via amide bonds to a 5-membered ring with a cyclobutane ring fused to it. Further down the chain, there is a chiral center with a tert-butyl group and a hydrogen atom, followed by another amide linkage to a cyclohexane ring. The chain ends with a carboxylic acid group.</p>	B-161
 <p>Chemical structure of compound B-162. It features a central bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) with a vinyl group and a hydrogen atom at the 2-position. This core is linked via amide bonds to a 5-membered ring with a cyclobutane ring fused to it. Further down the chain, there is a chiral center with a tert-butyl group and a hydrogen atom, followed by another amide linkage to a cyclohexane ring. The chain ends with a morpholine ring.</p>	B-162

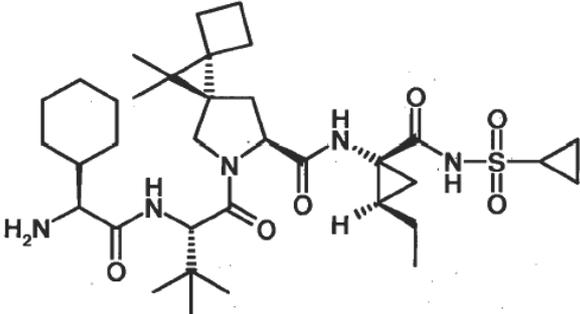
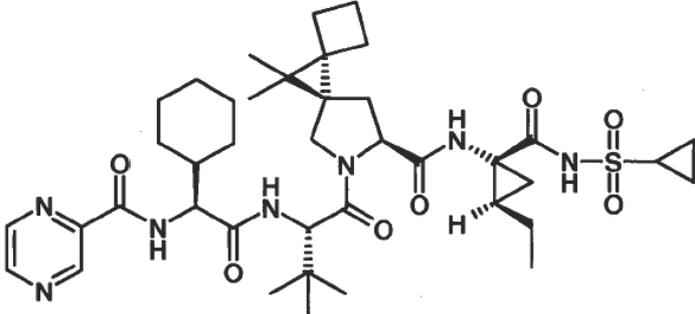
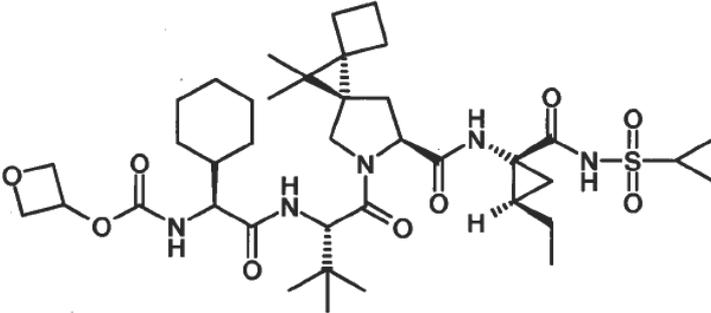
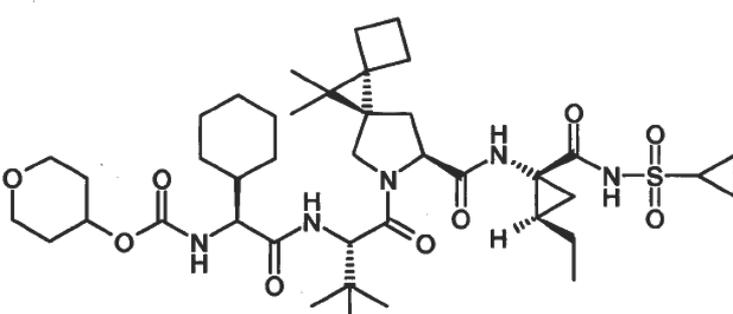
Estructura	Compuesto No.
 <p>Chemical structure of compound B-163. It features a central pyrrolidine ring substituted with a cyclohexane ring, a tert-butyl group, and a cyclobutane ring. The pyrrolidine nitrogen is part of a chain of amide linkages. One amide is attached to a cyclohexane ring, another to a tert-butyl group, and a third to a cyclopropyl ring. The cyclopropyl ring is further substituted with a sulfonamide group (-NH-SO₂-) and a benzimidazole ring system.</p>	B-163
 <p>Chemical structure of compound B-164. It is similar to B-163 but the amide group attached to the cyclohexane ring is substituted with a pyridine ring.</p>	B-164
 <p>Chemical structure of compound B-165 (ref). It is similar to B-163 but the amide group attached to the cyclohexane ring is substituted with a furan ring.</p>	B-165 (ref)
 <p>Chemical structure of compound B-166 (ref). It is similar to B-163 but the amide group attached to the cyclohexane ring is substituted with a morpholine ring.</p>	B-166 (ref)

Estructura	Compuesto No.
	B-167 (ref)
	B-168
	B-169
	B-170

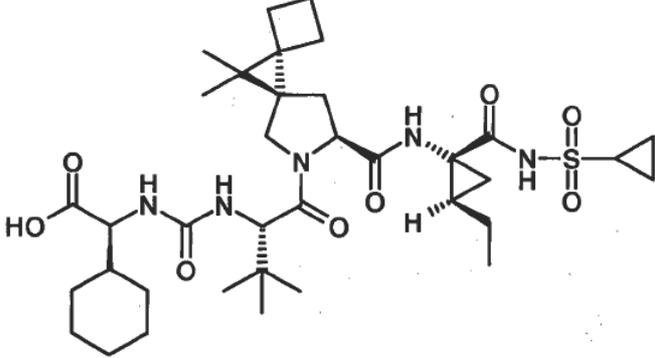
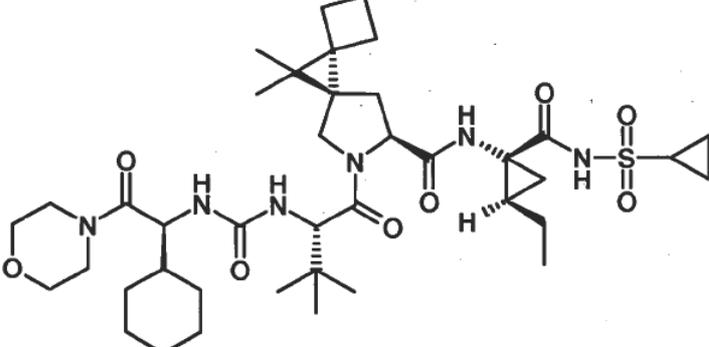
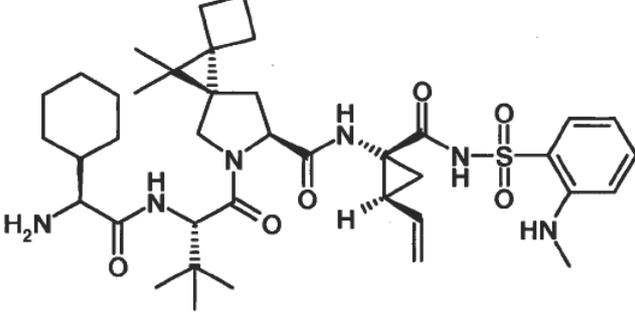
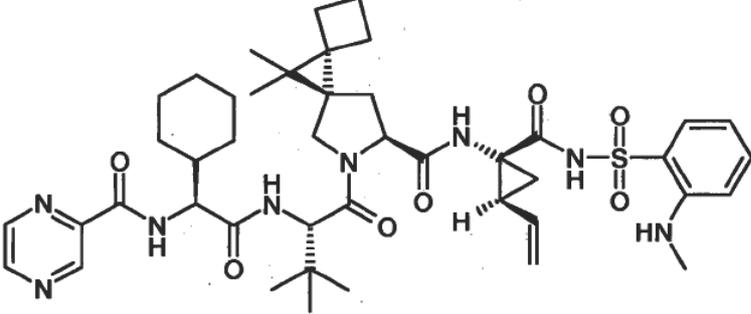
Estructura	Compuesto No.
 <p>Chemical structure of compound B-171. It features a central pyrrolidine ring substituted with a cyclobutane ring at the 2-position and a tert-butyl group at the 3-position. The pyrrolidine nitrogen is part of a chain of amide linkages. One end of the chain is a cyclohexane ring attached to a carboxylic acid group. The other end is a cyclohexane ring attached to a primary amide group. The pyrrolidine ring is also linked to a cyclopropane ring, which is further substituted with a tert-butyl group and a sulfonamide group. The sulfonamide group is attached to an indole ring system.</p>	B-171
 <p>Chemical structure of compound B-172. It is similar to B-171, but the cyclohexane ring at the end of the amide chain is substituted with a morpholine ring instead of a carboxylic acid group.</p>	B-172
 <p>Chemical structure of compound B-173. It features a central pyrrolidine ring substituted with a cyclobutane ring at the 2-position and a tert-butyl group at the 3-position. The pyrrolidine nitrogen is part of a chain of amide linkages. One end of the chain is a cyclohexane ring attached to a primary amide group. The other end is a cyclohexane ring attached to a primary amide group. The pyrrolidine ring is also linked to a cyclopropane ring, which is further substituted with a tert-butyl group and a sulfonamide group. The sulfonamide group is attached to a cyclopropyl ring.</p>	B-173
 <p>Chemical structure of compound B-174. It features a central pyrrolidine ring substituted with a cyclobutane ring at the 2-position and a tert-butyl group at the 3-position. The pyrrolidine nitrogen is part of a chain of amide linkages. One end of the chain is a cyclohexane ring attached to a primary amide group. The other end is a cyclohexane ring attached to a primary amide group. The pyrrolidine ring is also linked to a cyclopropane ring, which is further substituted with a tert-butyl group and a sulfonamide group. The sulfonamide group is attached to a cyclopropyl ring. Additionally, the cyclohexane ring at the end of the amide chain is substituted with a pyridine ring.</p>	B-174

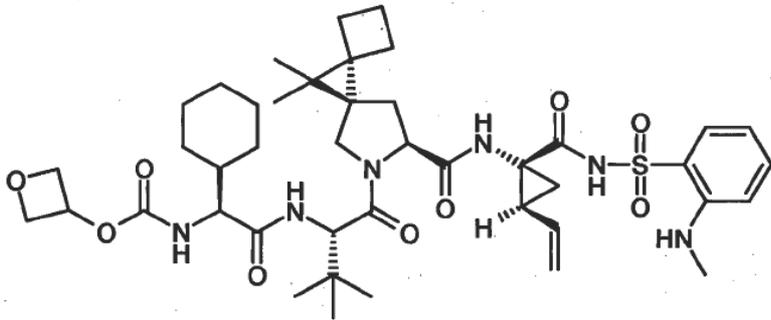
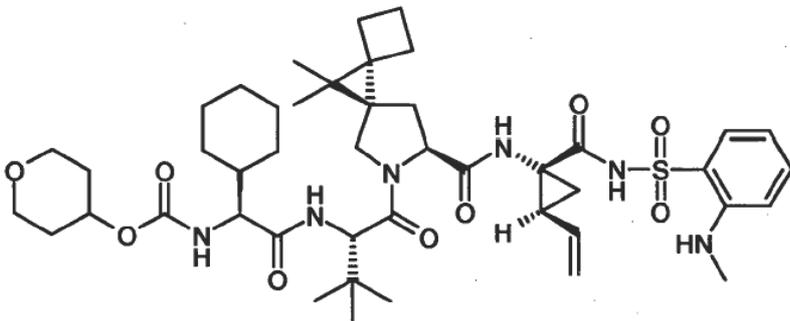
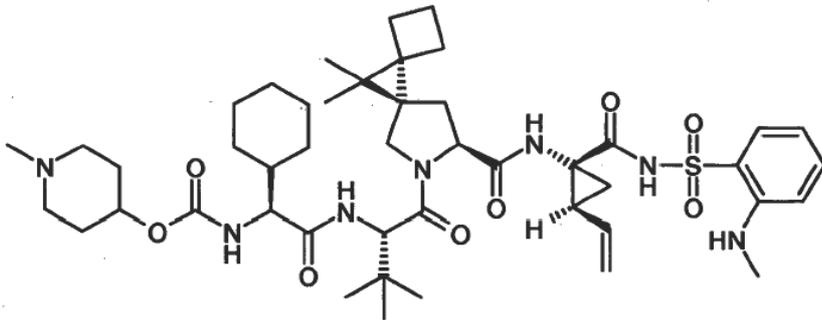
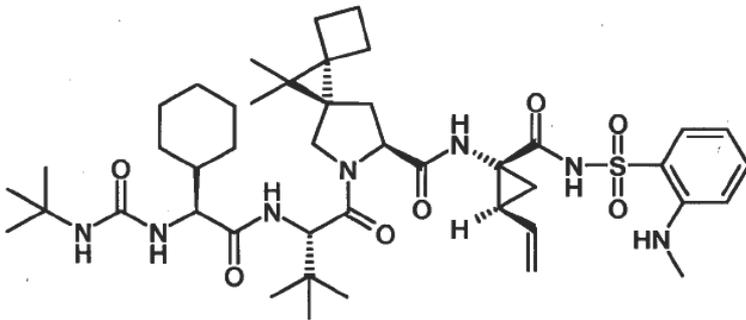
Estructura	Compuesto No.
The chemical structure of B-175 (ref) is a complex molecule. It features a central pyrrolidine ring substituted with a cyclobutane ring at the 2-position and a tert-butyl group at the 3-position. This pyrrolidine is linked via its nitrogen to a carbonyl group, which is further connected to a cyclopropane ring. The cyclopropane ring is substituted with a tert-butyl group and a sulfonamide group (-NH-SO2-Cyclopropyl). Another carbonyl group is attached to the cyclopropane ring, which is linked to a cyclohexane ring. This cyclohexane ring is further substituted with a tert-butyl group and a tetrahydrofuran-2-ylmethoxy group (-O-CH2-CH2-CH2-CH2-O).	B-175 (ref)
The chemical structure of B-176 (ref) is similar to B-175 (ref). It features the same central pyrrolidine ring substituted with a cyclobutane ring and a tert-butyl group. The pyrrolidine is linked to a carbonyl group, which is connected to a cyclopropane ring. The cyclopropane ring is substituted with a tert-butyl group and a sulfonamide group (-NH-SO2-Cyclopropyl). Another carbonyl group is attached to the cyclopropane ring, which is linked to a cyclohexane ring. This cyclohexane ring is further substituted with a tert-butyl group and a tetrahydropyridin-2-ylmethoxy group (-O-CH2-CH2-CH2-CH2-N-CH2-CH2-CH2-O).	B-176 (ref)
The chemical structure of B-177 (ref) is similar to B-175 (ref). It features the same central pyrrolidine ring substituted with a cyclobutane ring and a tert-butyl group. The pyrrolidine is linked to a carbonyl group, which is connected to a cyclopropane ring. The cyclopropane ring is substituted with a tert-butyl group and a sulfonamide group (-NH-SO2-Cyclopropyl). Another carbonyl group is attached to the cyclopropane ring, which is linked to a cyclohexane ring. This cyclohexane ring is further substituted with a tert-butyl group and a piperidin-2-ylmethoxy group (-O-CH2-CH2-CH2-CH2-N-CH2-CH2-CH2-CH2-O).	B-177 (ref)
The chemical structure of B-178 is similar to B-175 (ref). It features the same central pyrrolidine ring substituted with a cyclobutane ring and a tert-butyl group. The pyrrolidine is linked to a carbonyl group, which is connected to a cyclopropane ring. The cyclopropane ring is substituted with a tert-butyl group and a sulfonamide group (-NH-SO2-Cyclopropyl). Another carbonyl group is attached to the cyclopropane ring, which is linked to a cyclohexane ring. This cyclohexane ring is further substituted with a tert-butyl group and a tert-butyl amide group (-NH-CO-NH-C(CH3)3).	B-178

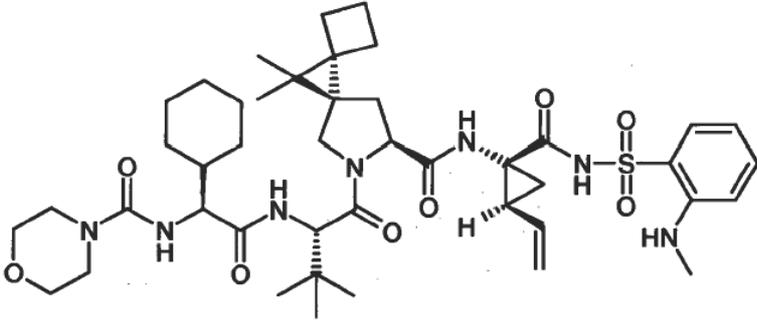
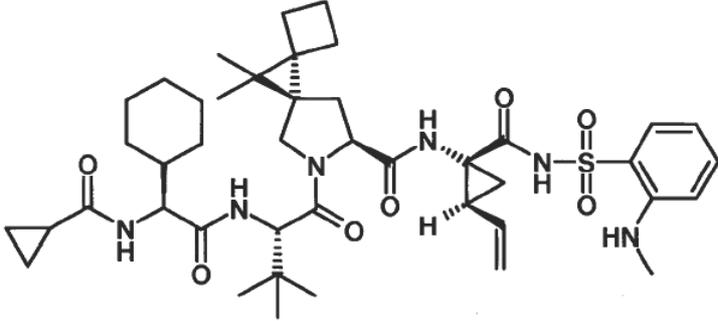
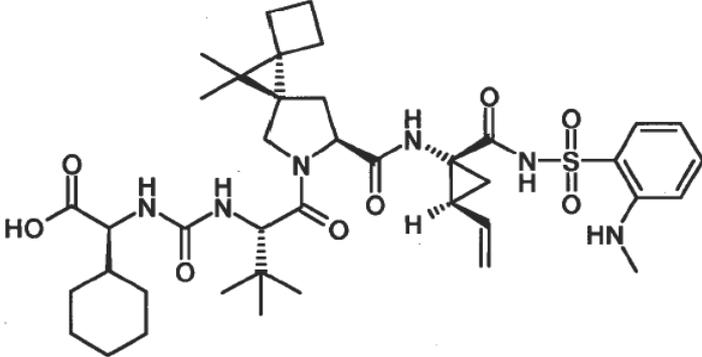
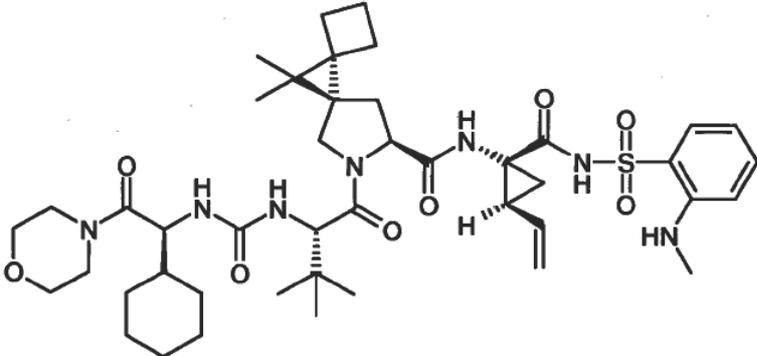
Estructura	Compuesto No.
 <p>Chemical structure of compound B-179. It features a central bicyclic core consisting of a cyclohexane ring fused to a cyclopropane ring. The cyclohexane ring is substituted with a morpholine ring via a carbonyl group, a cyclohexane ring, and a tert-butyl group. The cyclopropane ring is substituted with a tert-butyl group and a sulfonamide group. The sulfonamide group is further substituted with a cyclopropyl ring.</p>	B-179
 <p>Chemical structure of compound B-180. It features a central bicyclic core consisting of a cyclohexane ring fused to a cyclopropane ring. The cyclohexane ring is substituted with a cyclopropyl ring, a cyclohexane ring, and a tert-butyl group. The cyclopropane ring is substituted with a tert-butyl group and a sulfonamide group. The sulfonamide group is further substituted with a cyclopropyl ring.</p>	B-180
 <p>Chemical structure of compound B-181. It features a central bicyclic core consisting of a cyclohexane ring fused to a cyclopropane ring. The cyclohexane ring is substituted with a carboxylic acid group, a cyclohexane ring, and a tert-butyl group. The cyclopropane ring is substituted with a tert-butyl group and a sulfonamide group. The sulfonamide group is further substituted with a cyclopropyl ring.</p>	B-181
 <p>Chemical structure of compound B-182. It features a central bicyclic core consisting of a cyclohexane ring fused to a cyclopropane ring. The cyclohexane ring is substituted with a morpholine ring, a cyclohexane ring, and a tert-butyl group. The cyclopropane ring is substituted with a tert-butyl group and a sulfonamide group. The sulfonamide group is further substituted with a cyclopropyl ring.</p>	B-182

Estructura	Compuesto No.
 <p>Chemical structure of compound B-183. It features a central bicyclic core consisting of a cyclohexane ring fused to a pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is substituted with a tert-butyl group and a cyclobutane ring. The cyclohexane ring is substituted with an amino group (-NH₂) and a carbonyl group (-C(=O)-NH-). The carbonyl group is linked to a chain containing a chiral center with a methyl group and a hydrogen atom, followed by another carbonyl group (-C(=O)-NH-). This chain is further linked to a cyclopropyl ring, which is substituted with a methyl group and a hydrogen atom. The cyclopropyl ring is also linked to a sulfonamide group (-NH-SO₂-) attached to a cyclopropyl ring.</p>	B-183
 <p>Chemical structure of compound B-184. It features a central bicyclic core consisting of a cyclohexane ring fused to a pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is substituted with a tert-butyl group and a cyclobutane ring. The cyclohexane ring is substituted with a pyridine ring and a carbonyl group (-C(=O)-NH-). The carbonyl group is linked to a chain containing a chiral center with a methyl group and a hydrogen atom, followed by another carbonyl group (-C(=O)-NH-). This chain is further linked to a cyclopropyl ring, which is substituted with a methyl group and a hydrogen atom. The cyclopropyl ring is also linked to a sulfonamide group (-NH-SO₂-) attached to a cyclopropyl ring.</p>	B-184
 <p>Chemical structure of compound B-185 (ref). It features a central bicyclic core consisting of a cyclohexane ring fused to a pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is substituted with a tert-butyl group and a cyclobutane ring. The cyclohexane ring is substituted with a furfuryl group and a carbonyl group (-C(=O)-NH-). The carbonyl group is linked to a chain containing a chiral center with a methyl group and a hydrogen atom, followed by another carbonyl group (-C(=O)-NH-). This chain is further linked to a cyclopropyl ring, which is substituted with a methyl group and a hydrogen atom. The cyclopropyl ring is also linked to a sulfonamide group (-NH-SO₂-) attached to a cyclopropyl ring.</p>	B-185 (ref)
 <p>Chemical structure of compound B-186 (ref). It features a central bicyclic core consisting of a cyclohexane ring fused to a pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is substituted with a tert-butyl group and a cyclobutane ring. The cyclohexane ring is substituted with a morpholine ring and a carbonyl group (-C(=O)-NH-). The carbonyl group is linked to a chain containing a chiral center with a methyl group and a hydrogen atom, followed by another carbonyl group (-C(=O)-NH-). This chain is further linked to a cyclopropyl ring, which is substituted with a methyl group and a hydrogen atom. The cyclopropyl ring is also linked to a sulfonamide group (-NH-SO₂-) attached to a cyclopropyl ring.</p>	B-186 (ref)

Estructura	Compuesto No.
<p>The structure of B-187 (ref) is a complex molecule featuring a central bicyclic core consisting of a cyclohexane ring fused to a pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is substituted with a tert-butyl group and a cyclobutane ring. The cyclohexane ring is substituted with a piperidine ring via an amide linkage. The piperidine ring is further substituted with a tert-butyl group and a cyclobutane ring. The central bicyclic core is also substituted with a tert-butyl group and a cyclobutane ring. The molecule is terminated with a sulfonamide group and a cyclopropyl ring.</p>	B-187 (ref)
<p>The structure of B-188 is similar to B-187 (ref), but the piperidine ring is replaced by a morpholine ring. The rest of the molecule, including the central bicyclic core and the sulfonamide group, remains the same.</p>	B-188
<p>The structure of B-189 is similar to B-187 (ref), but the piperidine ring is replaced by a morpholine ring. The rest of the molecule, including the central bicyclic core and the sulfonamide group, remains the same.</p>	B-189
<p>The structure of B-190 is similar to B-187 (ref), but the piperidine ring is replaced by a morpholine ring. The rest of the molecule, including the central bicyclic core and the sulfonamide group, remains the same.</p>	B-190

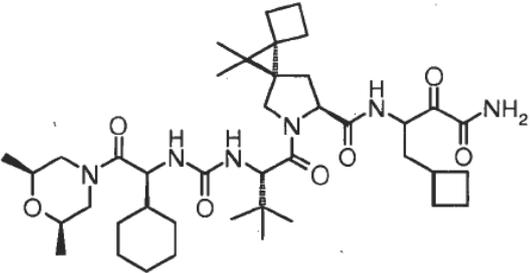
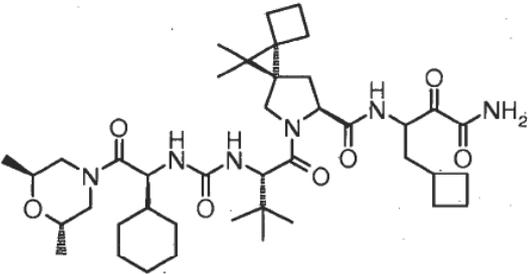
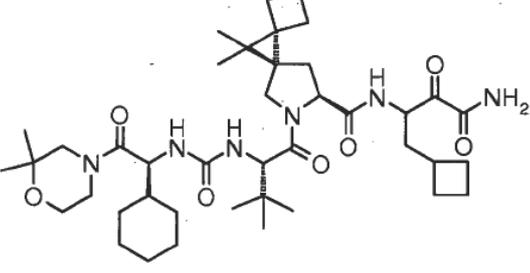
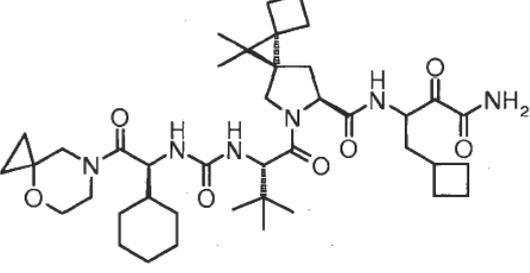
Estructura	Compuesto No.
 <p>Chemical structure of compound B-191. It features a central bicyclic core consisting of a cyclohexane ring fused to a cyclohexane ring. The core is substituted with a carboxylic acid group, a tertiary amine, a quinuclidine system, and a sulfonamide group.</p>	B-191
 <p>Chemical structure of compound B-192. It features a central bicyclic core consisting of a cyclohexane ring fused to a cyclohexane ring. The core is substituted with a piperazine ring, a tertiary amine, a quinuclidine system, and a sulfonamide group.</p>	B-192
 <p>Chemical structure of compound B-193. It features a central bicyclic core consisting of a cyclohexane ring fused to a cyclohexane ring. The core is substituted with a primary amine, a tertiary amine, a quinuclidine system, and a sulfonamide group.</p>	B-193
 <p>Chemical structure of compound B-194. It features a central bicyclic core consisting of a cyclohexane ring fused to a cyclohexane ring. The core is substituted with a pyridine ring, a tertiary amine, a quinuclidine system, and a sulfonamide group.</p>	B-194

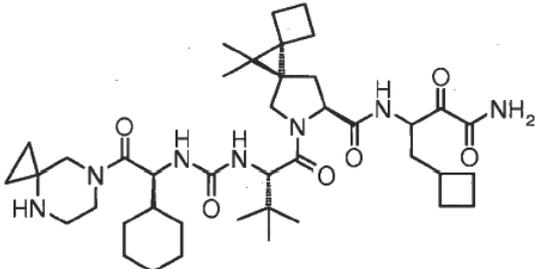
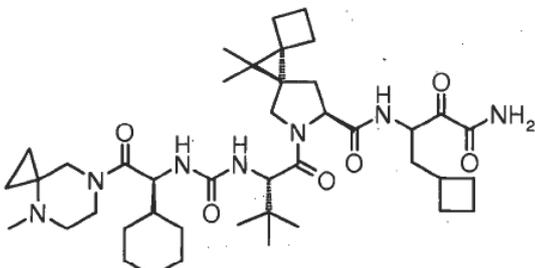
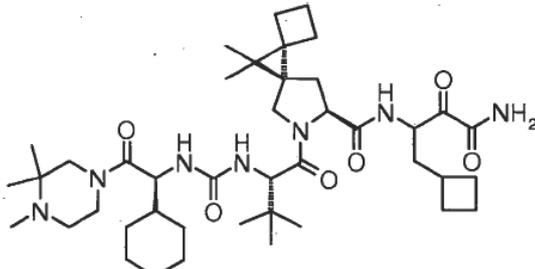
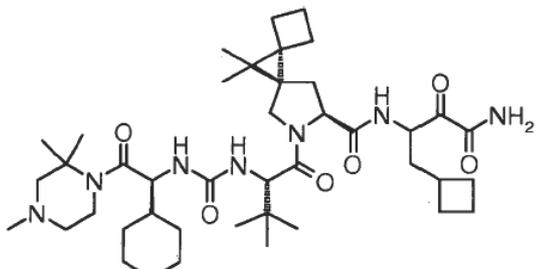
Estructura	Compuesto No.
	B-195 (ref)
	B-196 (ref)
	B-197 (ref)
	B-198

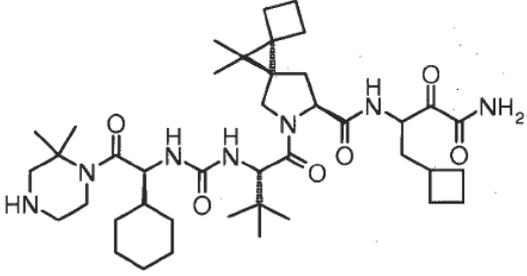
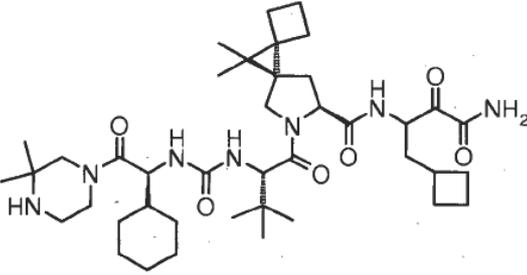
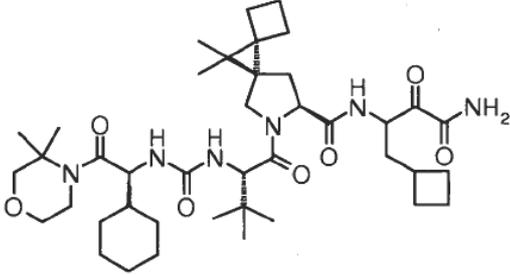
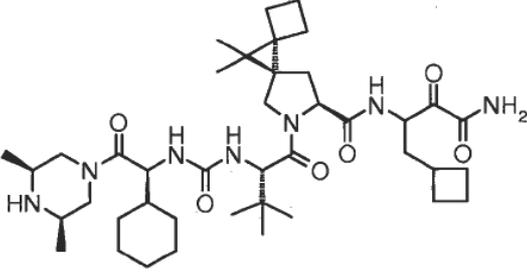
Estructura	Compuesto No.
 <p>Chemical structure of compound B-199. It features a central bicyclic core consisting of a cyclohexane ring fused to a pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is substituted with a tert-butyl group and a cyclobutane ring. The cyclohexane ring is substituted with a morpholine ring via a carbonyl group, a cyclohexane ring, and a tert-butyl group. The pyrrolidine ring is also substituted with a cyclohexane ring and a tert-butyl group. The bicyclic core is further substituted with a propyl chain containing a double bond and a methyl group, and a sulfonamide group attached to a benzene ring with a methylamino group.</p>	B-199
 <p>Chemical structure of compound B-200. It features a central bicyclic core consisting of a cyclohexane ring fused to a pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is substituted with a tert-butyl group and a cyclobutane ring. The cyclohexane ring is substituted with a cyclopropyl group via a carbonyl group, a cyclohexane ring, and a tert-butyl group. The pyrrolidine ring is also substituted with a cyclohexane ring and a tert-butyl group. The bicyclic core is further substituted with a propyl chain containing a double bond and a methyl group, and a sulfonamide group attached to a benzene ring with a methylamino group.</p>	B-200
 <p>Chemical structure of compound B-201. It features a central bicyclic core consisting of a cyclohexane ring fused to a pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is substituted with a tert-butyl group and a cyclobutane ring. The cyclohexane ring is substituted with a cyclohexane ring via a carbonyl group, a carboxylic acid group, and a tert-butyl group. The pyrrolidine ring is also substituted with a cyclohexane ring and a tert-butyl group. The bicyclic core is further substituted with a propyl chain containing a double bond and a methyl group, and a sulfonamide group attached to a benzene ring with a methylamino group.</p>	B-201
 <p>Chemical structure of compound B-202. It features a central bicyclic core consisting of a cyclohexane ring fused to a pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is substituted with a tert-butyl group and a cyclobutane ring. The cyclohexane ring is substituted with a morpholine ring via a carbonyl group, a cyclohexane ring, and a tert-butyl group. The pyrrolidine ring is also substituted with a cyclohexane ring and a tert-butyl group. The bicyclic core is further substituted with a propyl chain containing a double bond and a methyl group, and a sulfonamide group attached to a benzene ring with a methylamino group.</p>	B-202

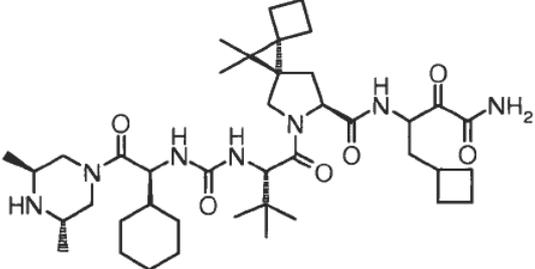
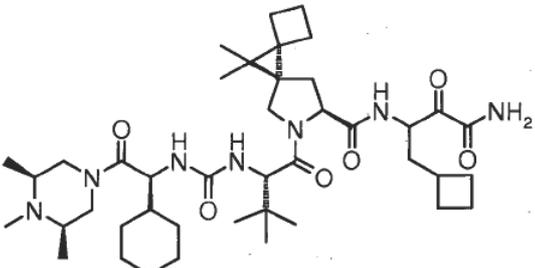
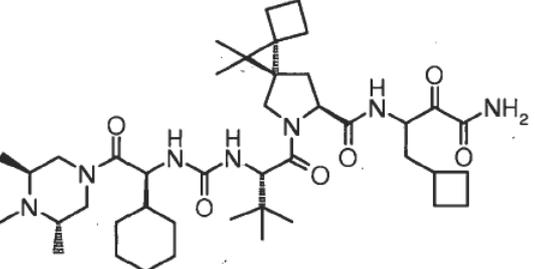
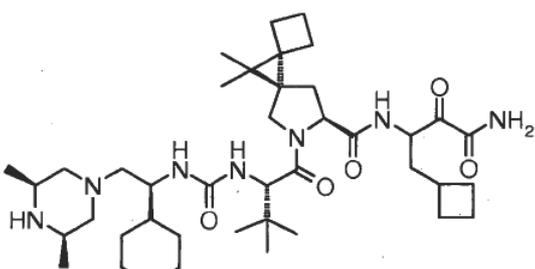
Estructura	Compuesto No.
<p>The structure of B-203 (ref) is a complex molecule. It features a central piperidine ring with a methyl group at the 2-position and a carbonyl group at the 3-position. The carbonyl oxygen is linked to a 5-fluoro-1H-indole-3-yl group. The piperidine ring is also substituted with a tert-butyl amide group at the 4-position and a propyl amide group at the 5-position. The propyl amide is further substituted with a cyclopropyl amide group.</p>	B-203 (ref)
<p>The structure of B-204 (ref) is similar to B-203 (ref). It features a central piperidine ring with a methyl group at the 2-position and a carbonyl group at the 3-position. The carbonyl oxygen is linked to a 5-fluoro-1H-indole-3-yl group. The piperidine ring is also substituted with a tert-butyl amide group at the 4-position and a propyl amide group at the 5-position. The propyl amide is further substituted with a cyclopropyl amide group.</p>	B-204 (ref)
<p>The structure of B-205 (ref) is similar to B-203 (ref). It features a central piperidine ring with a methyl group at the 2-position and a carbonyl group at the 3-position. The carbonyl oxygen is linked to a 4-methoxy-5-(1H-imidazol-2-yl)-1H-indole-3-yl group. The piperidine ring is also substituted with a tert-butyl amide group at the 4-position and a propyl amide group at the 5-position. The propyl amide is further substituted with a cyclopropyl amide group.</p>	B-205 (ref)

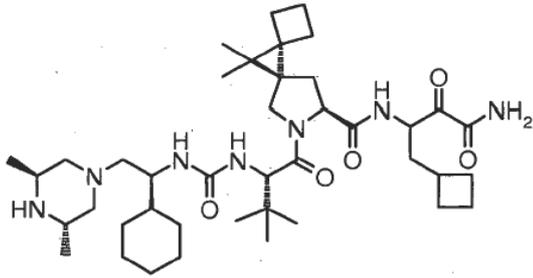
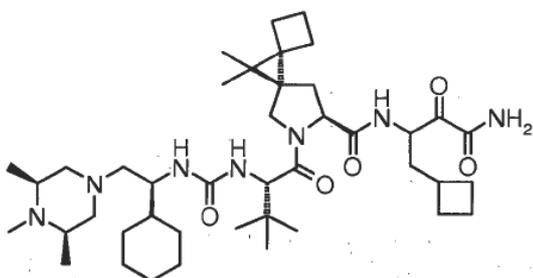
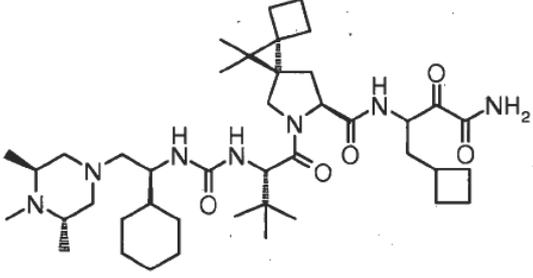
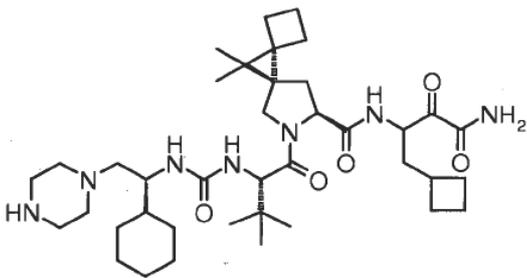
Estructura	Compuesto No.
<p>The structure of B-206 (ref) is a complex molecule. It features a central pyrrolidine ring substituted with a tert-butyl group, a methyl group, and a side chain containing a secondary amide, a methyl group, and a carbonyl group. This side chain is further substituted with a tert-butyl group, a methyl group, and a carbonyl group. The carbonyl group is linked to a cyclopropyl ring. Additionally, the pyrrolidine ring is connected to a benzimidazole system, which has a methoxy group at the 6-position and a methyl group at the 2-position.</p>	B-206 (ref)
<p>The structure of B-207 (ref) is similar to B-206 (ref). It features a central pyrrolidine ring substituted with a tert-butyl group, a methyl group, and a side chain containing a secondary amide, a methyl group, and a carbonyl group. This side chain is further substituted with a tert-butyl group, a methyl group, and a carbonyl group. The carbonyl group is linked to a cyclopropyl ring. Additionally, the pyrrolidine ring is connected to a benzimidazole system, which has a fluorine atom at the 6-position and a methyl group at the 2-position.</p>	B-207 (ref)
<p>The structure of B-208 (ref) is similar to B-207 (ref). It features a central pyrrolidine ring substituted with a tert-butyl group, a methyl group, and a side chain containing a secondary amide, a methyl group, and a carbonyl group. This side chain is further substituted with a tert-butyl group, a methyl group, and a carbonyl group. The carbonyl group is linked to a cyclopropyl ring. Additionally, the pyrrolidine ring is connected to a benzimidazole system, which has a fluorine atom at the 6-position and a methyl group at the 2-position.</p>	B-208 (ref)
<p>The structure of B-209 is a complex molecule. It features a central pyrrolidine ring substituted with a tert-butyl group, a methyl group, and a side chain containing a secondary amide, a methyl group, and a carbonyl group. This side chain is further substituted with a tert-butyl group, a methyl group, and a carbonyl group. The carbonyl group is linked to a cyclopropyl ring. Additionally, the pyrrolidine ring is connected to a benzimidazole system, which has a fluorine atom at the 6-position and a methyl group at the 2-position.</p>	B-209

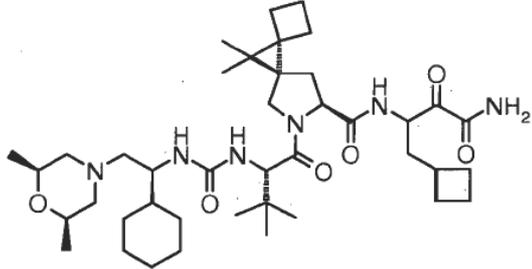
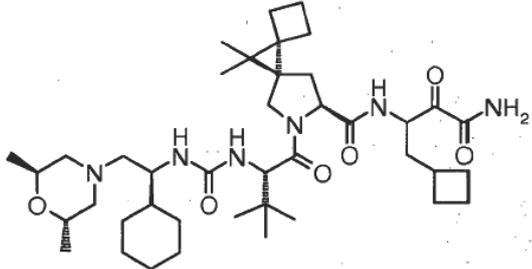
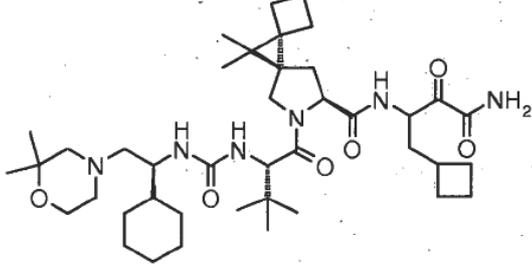
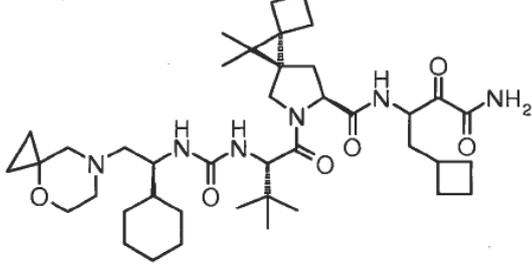
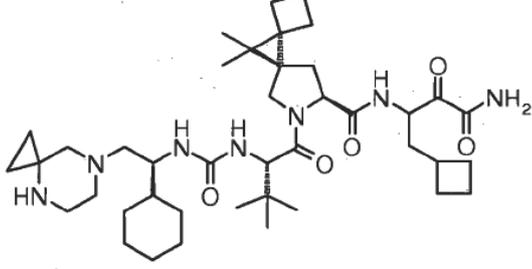
Estructura	Compuesto No.
 <p>The structure of B-210 features a central chain of amide linkages. From left to right: a 4-methyl-2-oxo-1,3-dioxane ring; a cyclohexane ring attached to the first amide; a second amide; a third amide with a tert-butyl group; a fourth amide with a bicyclo[2.2.1]heptane ring; and a final amide with a cyclobutane ring and a terminal primary amide group.</p>	B-210
 <p>The structure of B-211 is identical to B-210, but the methyl group on the dioxane ring is shown with a dashed bond, indicating it is oriented away from the viewer.</p>	B-211
 <p>The structure of B-212 is identical to B-210, but the methyl group on the dioxane ring is shown with a wedged bond, indicating it is oriented towards the viewer.</p>	B-212
 <p>The structure of B-213 is identical to B-210, but the dioxane ring is replaced by a bicyclo[2.2.1]heptane ring system.</p>	B-213

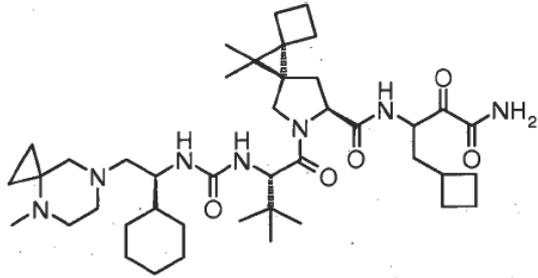
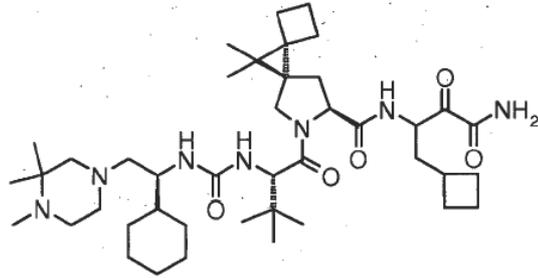
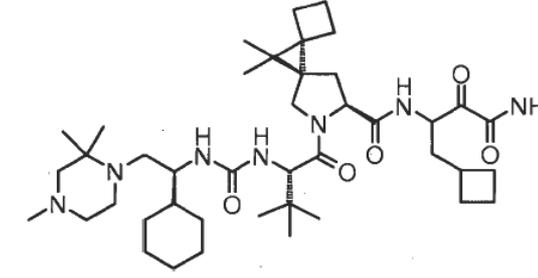
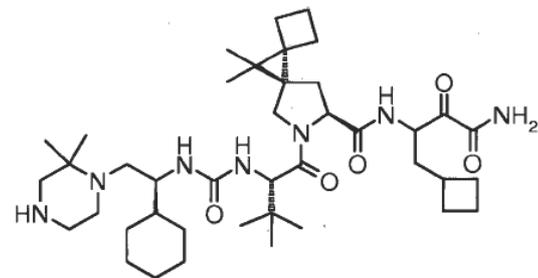
Estructura	Compuesto No.
 <p>Chemical structure of compound B-214. It features a central chain of amide linkages. From left to right: a piperidine ring attached to a carbonyl group, which is linked to a secondary amide, followed by another secondary amide, a tertiary amide, and finally a primary amide. The primary amide is attached to a cyclobutane ring. The tertiary amide is attached to a quaternary carbon atom bonded to a cyclobutane ring and two methyl groups.</p>	B-214
 <p>Chemical structure of compound B-215. It is similar to B-214 but the piperidine ring is substituted with a methyl group on the nitrogen atom.</p>	B-215
 <p>Chemical structure of compound B-216. It is similar to B-215 but the piperidine ring is substituted with two methyl groups on the nitrogen atom.</p>	B-216
 <p>Chemical structure of compound B-217. It is similar to B-216 but the piperidine ring is substituted with three methyl groups on the nitrogen atom.</p>	B-217

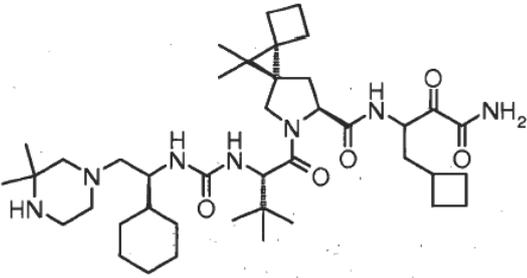
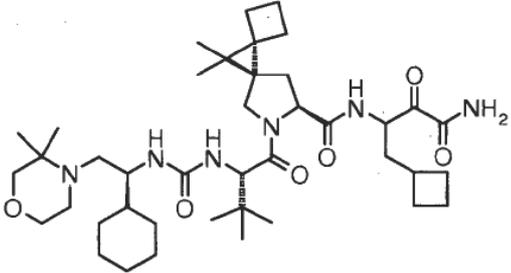
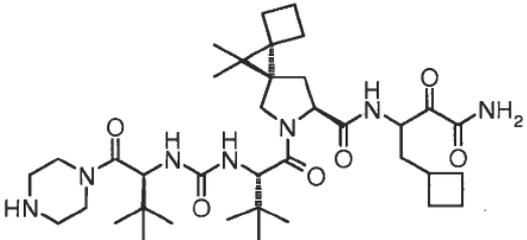
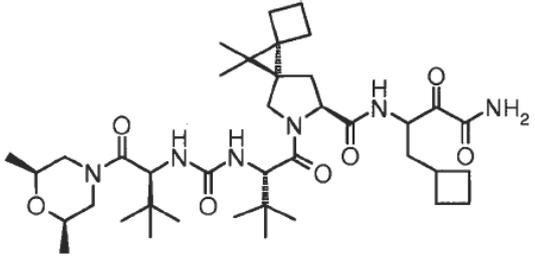
Estructura	Compuesto No.
 <p>The structure of B-218 is a complex molecule consisting of several interconnected rings and functional groups. From left to right, it features a piperazine ring substituted with a methyl group and a tert-butyl group, connected via a carbonyl group to a cyclohexane ring. This cyclohexane ring is further linked to a chain of amide bonds. The chain includes a nitrogen atom substituted with a tert-butyl group, followed by another amide bond to a nitrogen atom substituted with a bicyclo[1.1.0]butane ring and a tert-butyl group. Finally, this chain is connected to a cyclohexane ring substituted with a carbonyl group and an amino group (NH₂).</p>	B-218
 <p>The structure of B-219 is very similar to B-218, but the piperazine ring is substituted with a methyl group and a tert-butyl group in a different orientation, and the carbonyl group connecting it to the cyclohexane ring is positioned differently.</p>	B-219
 <p>The structure of B-220 is similar to B-218, but the piperazine ring is substituted with a methyl group and a tert-butyl group, and the carbonyl group connecting it to the cyclohexane ring is positioned differently.</p>	B-220
 <p>The structure of B-221 is similar to B-218, but the piperazine ring is substituted with a methyl group and a tert-butyl group, and the carbonyl group connecting it to the cyclohexane ring is positioned differently.</p>	B-221

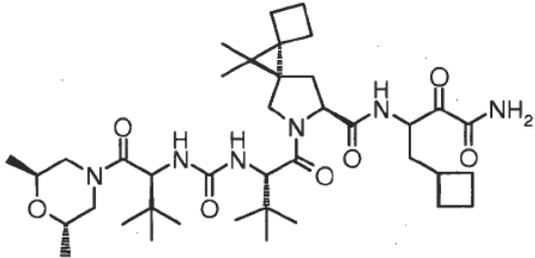
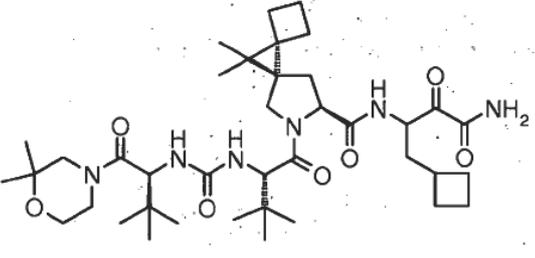
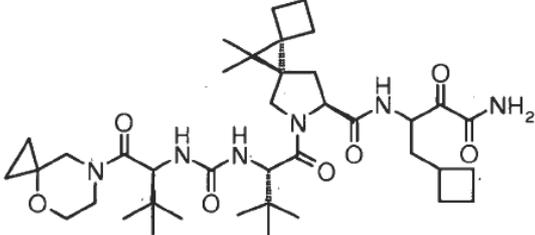
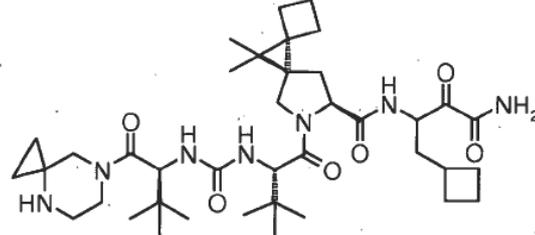
Estructura	Compuesto No.
 <p>Chemical structure of compound B-222, a complex molecule featuring a piperazine ring substituted with a cyclohexane ring and a methyl group, connected via a carbonyl group to a chain of amide linkages. This chain includes a quinuclidine system, a tert-butyl group, and a cyclobutane ring substituted with a carboxamide group.</p>	B-222
 <p>Chemical structure of compound B-223, which is identical to B-222 but with a methyl group on the piperazine ring at a different position.</p>	B-223
 <p>Chemical structure of compound B-224, which is identical to B-222 but with a methyl group on the piperazine ring at a different position.</p>	B-224
 <p>Chemical structure of compound B-225, which is identical to B-222 but with a methyl group on the piperazine ring at a different position.</p>	B-225

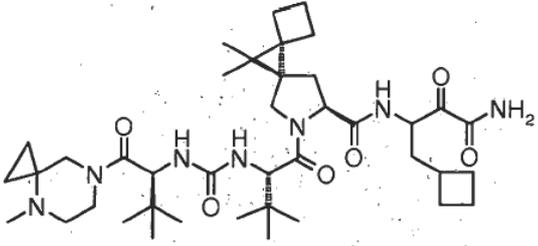
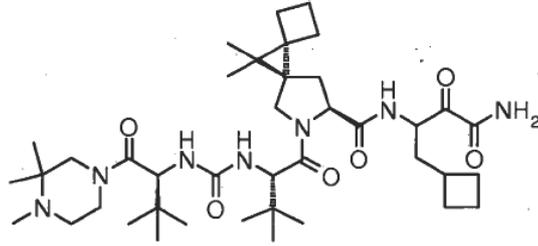
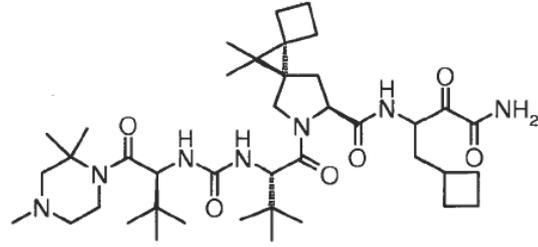
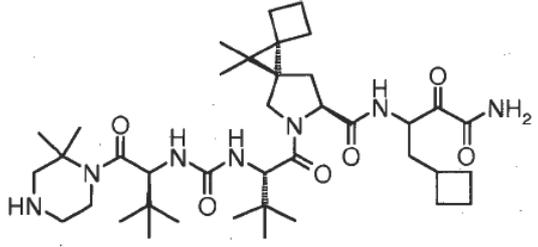
Estructura	Compuesto No.
 <p>The structure of B-226 features a central chain of functional groups. From left to right: a piperazine ring with a methyl group at the 2-position and a hydrogen at the 3-position; a methylene group; a cyclohexane ring; a methylene group; a primary amide group (-NH-); a secondary amide group (-NH-); a quaternary carbon atom bonded to two methyl groups and a tert-butyl group; a carbonyl group; a nitrogen atom bonded to a cyclobutane ring and a methyl group; another carbonyl group; a secondary amide group (-NH-); a methylene group; a cyclobutane ring; a carbonyl group; a methylene group; another carbonyl group; and finally, a primary amide group (-NH₂).</p>	<p>B-226</p>
 <p>The structure of B-227 is identical to B-226, but the methyl group on the piperazine ring is shown with a wedge bond, indicating its stereochemistry.</p>	<p>B-227</p>
 <p>The structure of B-228 is identical to B-226, but the methyl group on the piperazine ring is shown with a dashed bond, indicating its stereochemistry.</p>	<p>B-228</p>
 <p>The structure of B-229 is identical to B-226, but the piperazine ring is shown without any substituents, representing a different isomer.</p>	<p>B-229</p>

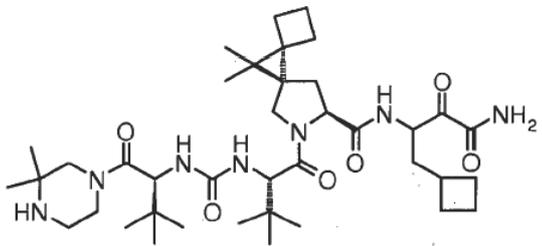
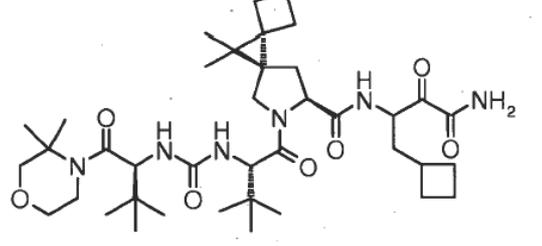
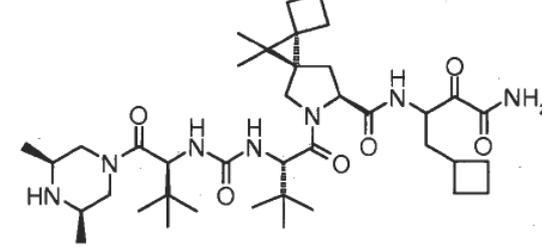
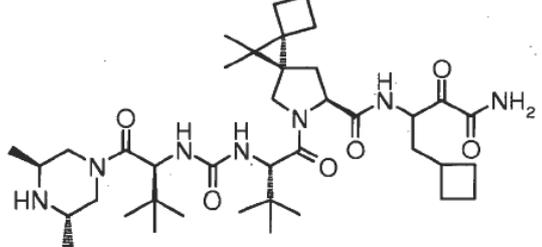
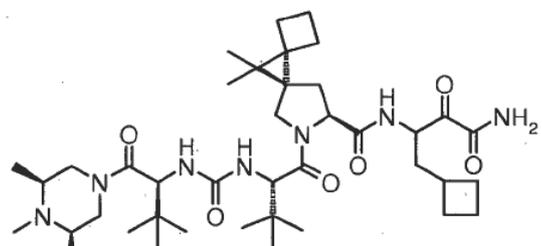
Estructura	Compuesto No.
 <p>The structure of B-230 features a 2-methyl-2-oxazolidinone ring connected via a methylene group to a cyclohexane ring. This cyclohexane ring is further linked to a carbonyl group, which is part of a chain containing a central nitrogen atom bonded to a quaternary carbon (with two methyl groups and a cyclobutane ring) and another carbonyl group. The chain ends with a cyclobutane ring substituted with an amide group (-NH-C(=O)-NH₂).</p>	B-230
 <p>The structure of B-231 is identical to B-230, but the methyl group on the oxazolidinone ring is oriented downwards.</p>	B-231
 <p>The structure of B-232 is identical to B-230, but the methyl group on the oxazolidinone ring is oriented to the left.</p>	B-232
 <p>The structure of B-233 is identical to B-230, but the oxazolidinone ring is replaced by a 2-azetidine ring.</p>	B-233
 <p>The structure of B-234 is identical to B-230, but the oxazolidinone ring is replaced by a 2,3-dihydro-1H-imidazolidinone ring.</p>	B-234

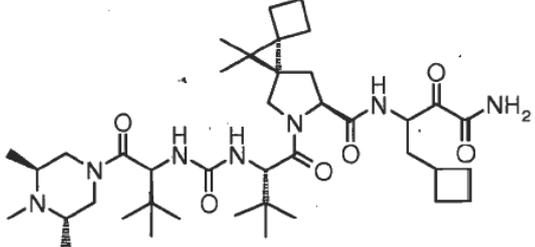
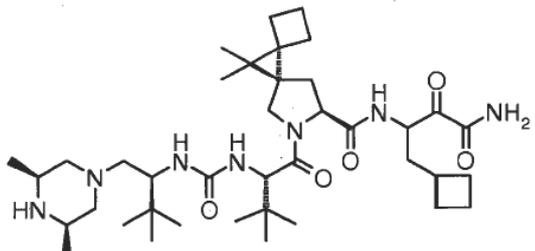
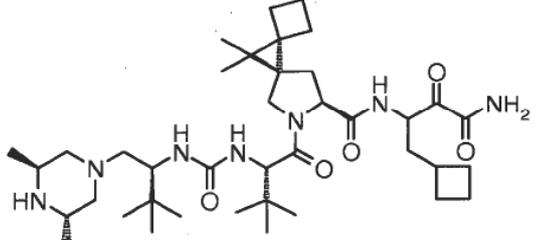
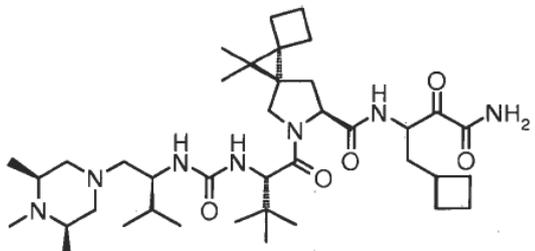
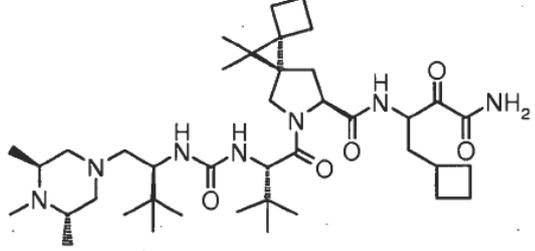
Estructura	Compuesto No.
 <p>The structure of B-235 is a complex molecule consisting of several interconnected rings and functional groups. It features a bicyclic nitrogen-containing ring system on the left, a cyclohexane ring, a central amide linkage, a five-membered nitrogen-containing ring with a quaternary carbon, and a cyclobutane ring on the right. The rightmost part of the molecule includes a primary amide group (-NH₂) and a carbonyl group.</p>	B-235
 <p>The structure of B-236 is very similar to B-235, but the nitrogen-containing ring system on the left is a piperazine ring with a methyl group on the nitrogen atom.</p>	B-236
 <p>The structure of B-237 is very similar to B-235, but the nitrogen-containing ring system on the left is a piperazine ring with a methyl group on the nitrogen atom and a hydrogen atom explicitly shown on the adjacent nitrogen.</p>	B-237
 <p>The structure of B-238 is very similar to B-235, but the nitrogen-containing ring system on the left is a piperazine ring with a hydrogen atom explicitly shown on the nitrogen atom.</p>	B-238

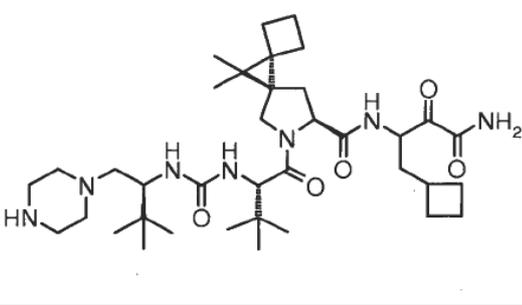
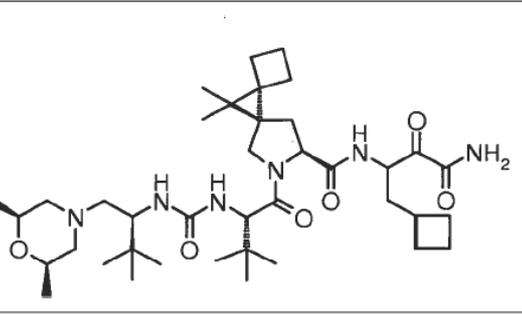
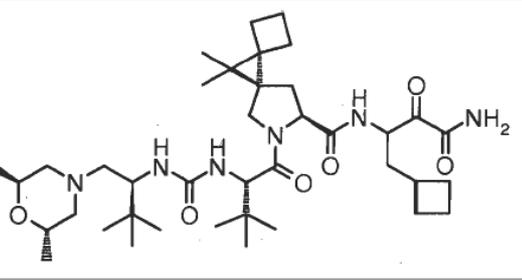
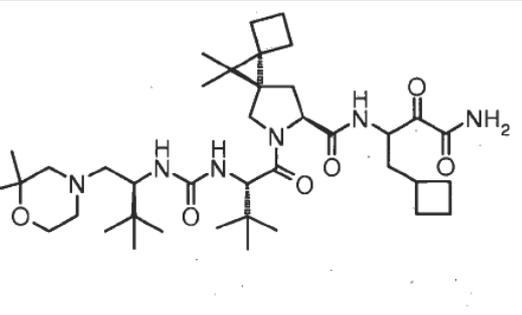
Estructura	Compuesto No.
 <p>Chemical structure of compound B-239: A complex molecule featuring a piperazine ring substituted with a tert-butyl group and a cyclohexane ring. This is linked via a carbonyl group to a chain containing a second carbonyl, a nitrogen atom substituted with a cyclobutane ring and a tert-butyl group, and a final amide group attached to a cyclohexane ring with an amino group.</p>	B-239
 <p>Chemical structure of compound B-240: Similar to B-239, but the piperazine ring is substituted with a tert-butyl group and a morpholine ring instead of a cyclohexane ring.</p>	B-240
 <p>Chemical structure of compound B-241: Similar to B-239, but the piperazine ring is substituted with a tert-butyl group and a carbonyl group instead of a cyclohexane ring.</p>	B-241
 <p>Chemical structure of compound B-242: Similar to B-241, but the piperazine ring is substituted with a tert-butyl group, a carbonyl group, and a methyl group instead of a cyclohexane ring.</p>	B-242

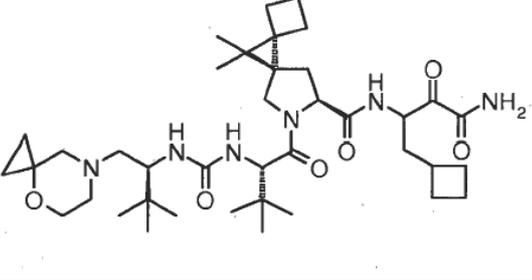
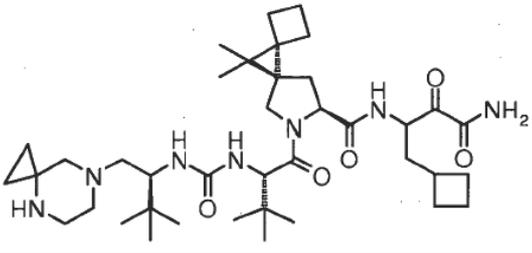
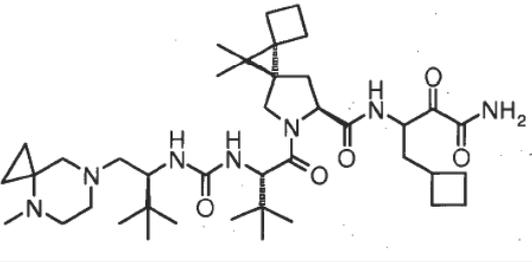
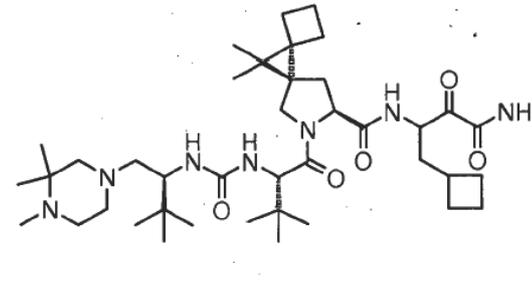
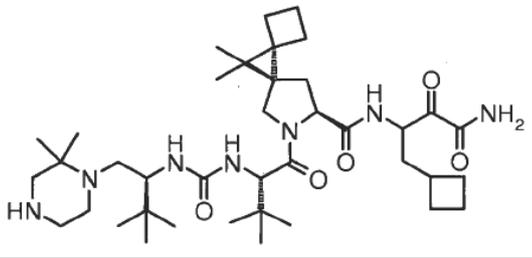
Estructura	Compuesto No.
 <p>Chemical structure of compound B-243: A complex molecule featuring a morpholine ring substituted with a methyl group and a tert-butyl amide group. This is linked via a dipeptide chain to a pyrrolidine ring substituted with a tert-butyl group and a cyclobutane ring. The pyrrolidine is further linked to another dipeptide chain, which is connected to a cyclobutane ring substituted with an amide group and a primary amine group.</p>	B-243
 <p>Chemical structure of compound B-244: Similar to B-243, but the morpholine ring is substituted with a methyl group and a tert-butyl amide group, and the pyrrolidine ring is substituted with a tert-butyl group and a cyclobutane ring.</p>	B-244
 <p>Chemical structure of compound B-245: Similar to B-243, but the morpholine ring is substituted with a methyl group and a tert-butyl amide group, and the pyrrolidine ring is substituted with a tert-butyl group and a cyclobutane ring.</p>	B-245
 <p>Chemical structure of compound B-246: Similar to B-243, but the morpholine ring is substituted with a methyl group and a tert-butyl amide group, and the pyrrolidine ring is substituted with a tert-butyl group and a cyclobutane ring.</p>	B-246

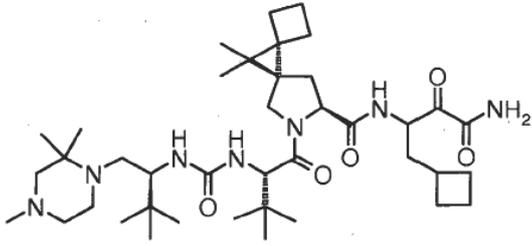
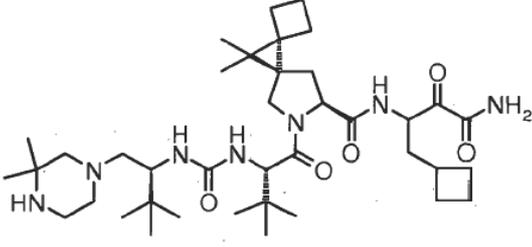
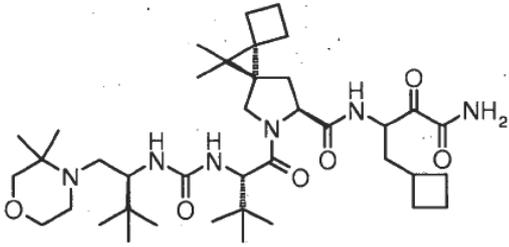
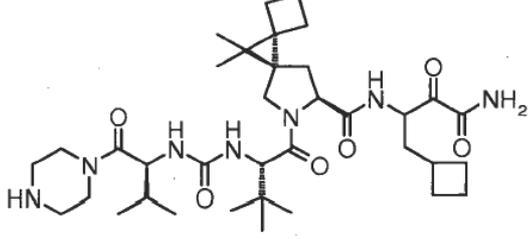
Estructura	Compuesto No.
 <p>Chemical structure of compound B-247. It features a piperazine ring substituted with a tert-butyl group and a carbonyl group. This carbonyl is linked to a chain containing a second tert-butyl group, a secondary amide, and a third tert-butyl group. This chain is further connected to a pyrrolidine ring substituted with a tert-butyl group and a carbonyl group. This pyrrolidine carbonyl is linked to a cyclobutane ring, which is substituted with a carbonyl group and an amino group (NH₂).</p>	B-247
 <p>Chemical structure of compound B-248. It is similar to B-247, but the piperazine ring is substituted with a methyl group and a carbonyl group instead of a tert-butyl group.</p>	B-248
 <p>Chemical structure of compound B-249. It is similar to B-247, but the piperazine ring is substituted with a methyl group and a carbonyl group, and the chain between the two amide groups is shorter than in B-247.</p>	B-249
 <p>Chemical structure of compound B-250. It is similar to B-247, but the piperazine ring is substituted with a methyl group and a secondary amine group (HN) instead of a tert-butyl group.</p>	B-250

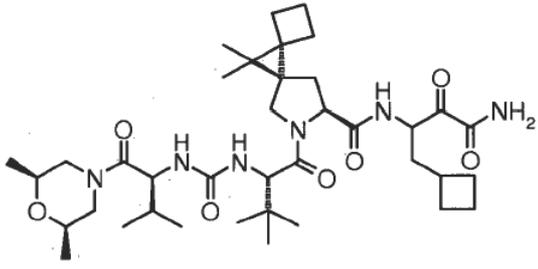
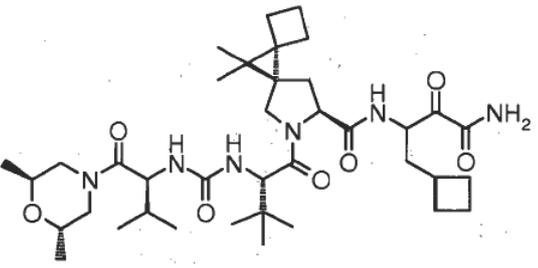
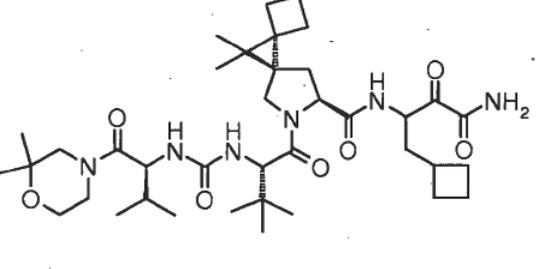
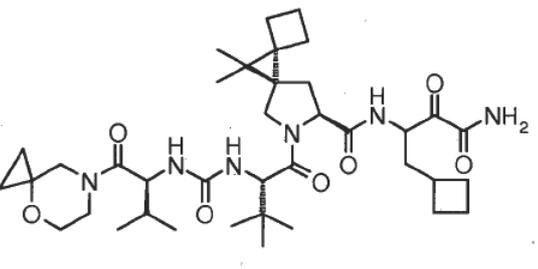
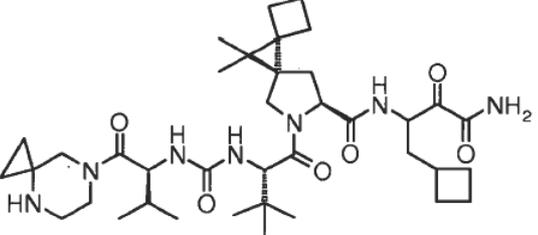
Estructura	Compuesto No.
	B-251
	B-252
	B-253
	B-254
	B-255

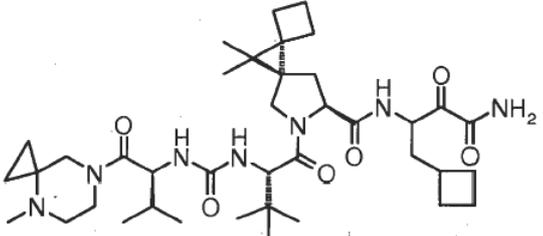
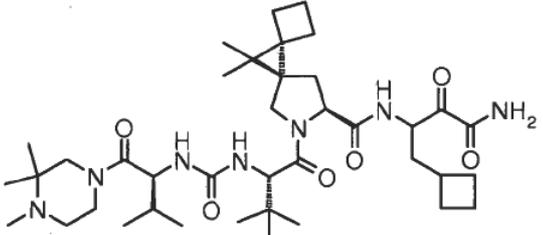
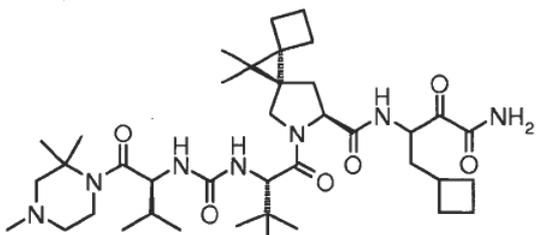
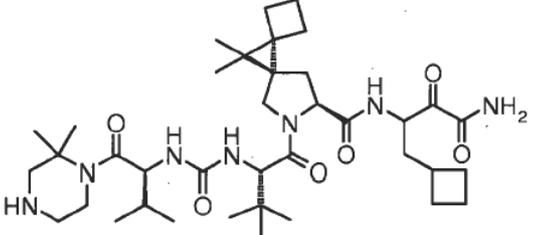
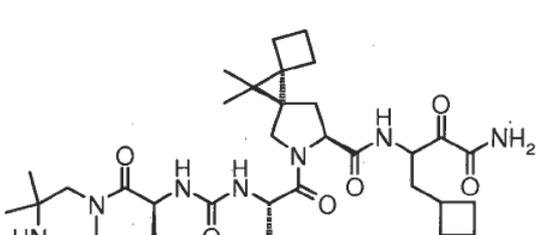
Estructura	Compuesto No.
 <p>Chemical structure of compound B-256, featuring a piperazine ring substituted with a methyl group and a tert-butyl group, connected via a carbonyl linkage to a secondary amine, which is further linked to a pyrrolidine ring substituted with a tert-butyl group and a cyclobutyl group, and finally connected to a cyclohexane ring substituted with a carbonyl group and an amino group.</p>	B-256
 <p>Chemical structure of compound B-257, featuring a piperazine ring substituted with a methyl group and a tert-butyl group, connected via a carbonyl linkage to a secondary amine, which is further linked to a pyrrolidine ring substituted with a tert-butyl group and a cyclobutyl group, and finally connected to a cyclohexane ring substituted with a carbonyl group and an amino group.</p>	B-257
 <p>Chemical structure of compound B-258, featuring a piperazine ring substituted with a methyl group and a tert-butyl group, connected via a carbonyl linkage to a secondary amine, which is further linked to a pyrrolidine ring substituted with a tert-butyl group and a cyclobutyl group, and finally connected to a cyclohexane ring substituted with a carbonyl group and an amino group.</p>	B-258
 <p>Chemical structure of compound B-259, featuring a piperazine ring substituted with a methyl group and a tert-butyl group, connected via a carbonyl linkage to a secondary amine, which is further linked to a pyrrolidine ring substituted with a tert-butyl group and a cyclobutyl group, and finally connected to a cyclohexane ring substituted with a carbonyl group and an amino group.</p>	B-259
 <p>Chemical structure of compound B-260, featuring a piperazine ring substituted with a methyl group and a tert-butyl group, connected via a carbonyl linkage to a secondary amine, which is further linked to a pyrrolidine ring substituted with a tert-butyl group and a cyclobutyl group, and finally connected to a cyclohexane ring substituted with a carbonyl group and an amino group.</p>	B-260

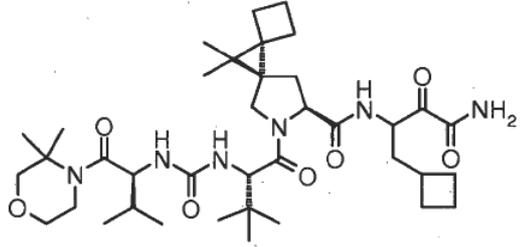
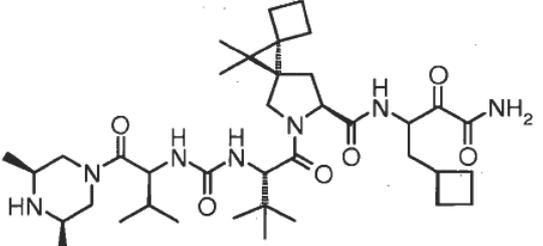
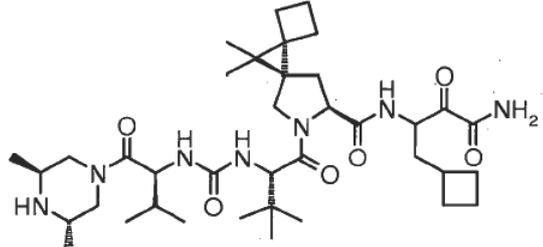
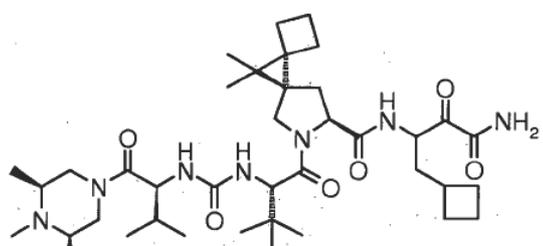
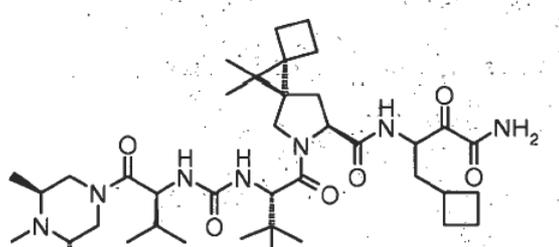
Estructura	Compuesto No.
 <p>The structure of B-261 features a central piperazine ring substituted with a tert-butyl group and a chain containing a secondary amide, a carbonyl group, and a quinuclidine moiety. The quinuclidine is further substituted with a tert-butyl group and a chain containing a secondary amide, a carbonyl group, and a cyclobutane ring. The cyclobutane ring is substituted with a primary amide group (-NH₂).</p>	<p>B-261</p>
 <p>The structure of B-262 is similar to B-261 but the piperazine ring is substituted with a methyl group and a chain containing a secondary amide, a carbonyl group, and a quinuclidine moiety. The quinuclidine is substituted with a tert-butyl group and a chain containing a secondary amide, a carbonyl group, and a cyclobutane ring. The cyclobutane ring is substituted with a primary amide group (-NH₂).</p>	<p>B-262</p>
 <p>The structure of B-263 is similar to B-262 but the piperazine ring is substituted with a methyl group and a chain containing a secondary amide, a carbonyl group, and a quinuclidine moiety. The quinuclidine is substituted with a tert-butyl group and a chain containing a secondary amide, a carbonyl group, and a cyclobutane ring. The cyclobutane ring is substituted with a primary amide group (-NH₂).</p>	<p>B-263</p>
 <p>The structure of B-264 is similar to B-262 but the piperazine ring is substituted with a methyl group and a chain containing a secondary amide, a carbonyl group, and a quinuclidine moiety. The quinuclidine is substituted with a tert-butyl group and a chain containing a secondary amide, a carbonyl group, and a cyclobutane ring. The cyclobutane ring is substituted with a primary amide group (-NH₂).</p>	<p>B-264</p>

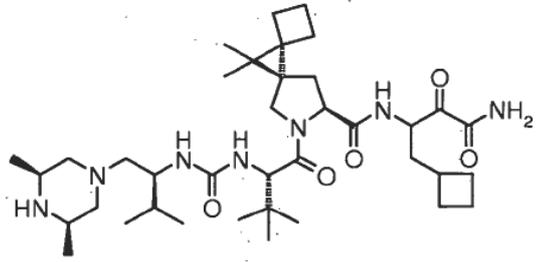
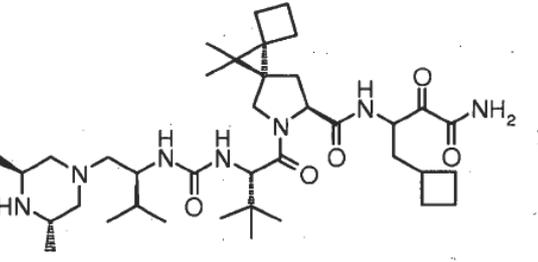
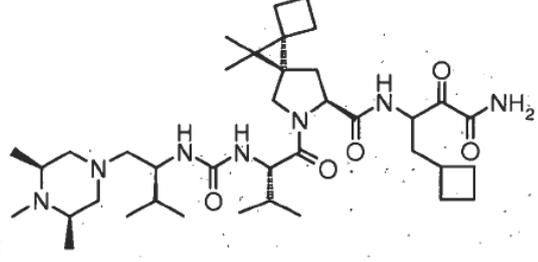
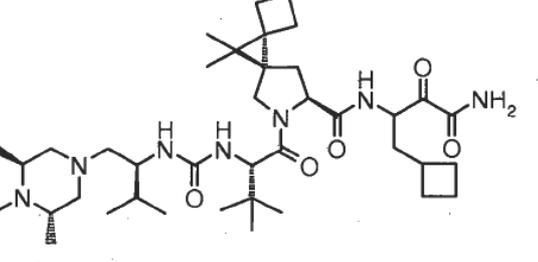
Estructura	Compuesto No.
 <p>Chemical structure of compound B-265. It features a central chain of amide bonds connecting a morpholine ring, a tert-butyl group, a second tert-butyl group, a pyrrolidine ring substituted with a cyclobutane ring, and a cyclohexane ring substituted with a cyclobutane ring and an amino group (NH₂).</p>	B-265
 <p>Chemical structure of compound B-266. It is similar to B-265 but the morpholine ring is replaced by a piperazine ring.</p>	B-266
 <p>Chemical structure of compound B-267. It is similar to B-265 but the morpholine ring is replaced by a piperidine ring.</p>	B-267
 <p>Chemical structure of compound B-268. It is similar to B-265 but the morpholine ring is replaced by a piperazine ring with a methyl group on the nitrogen.</p>	B-268
 <p>Chemical structure of compound B-269. It is similar to B-265 but the morpholine ring is replaced by a piperazine ring with a methyl group on the nitrogen and a hydrogen atom explicitly shown on the adjacent carbon.</p>	B-269

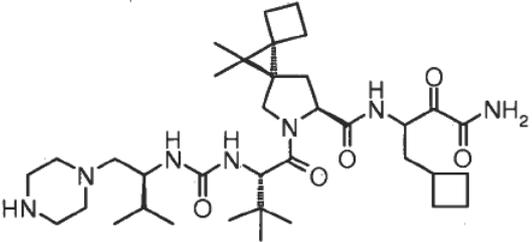
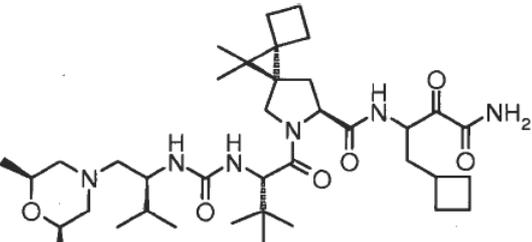
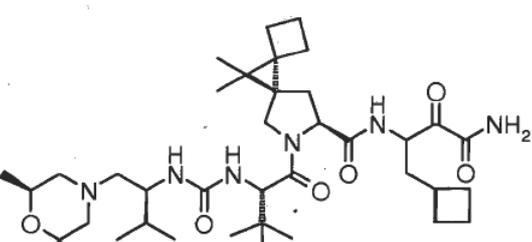
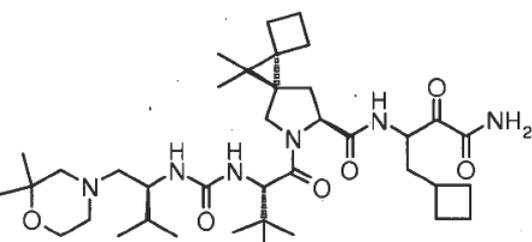
Estructura	Compuesto No.
 <p>The structure of B-270 is a complex molecule. It features a central pyrrolidine ring substituted with a cyclobutane ring at the 2-position and a tert-butyl group at the 3-position. This pyrrolidine is linked via a carbonyl group to a secondary amide, which is further connected to another carbonyl group. This second carbonyl is attached to a chain containing a piperazine ring substituted with two tert-butyl groups, and another carbonyl group. The chain ends with a cyclobutane ring substituted with a primary amide group (-NH₂).</p>	B-270
 <p>The structure of B-271 is very similar to B-270, but the piperazine ring is substituted with one tert-butyl group and one hydrogen atom (-HN-).</p>	B-271
 <p>The structure of B-272 is similar to B-270, but the piperazine ring is substituted with one tert-butyl group and one oxygen atom (-O-).</p>	B-272
 <p>The structure of B-273 is similar to B-270, but the piperazine ring is substituted with one tert-butyl group and one hydrogen atom (-HN-), and it is also substituted with a carbonyl group (-C(=O)-) at the 2-position.</p>	B-273

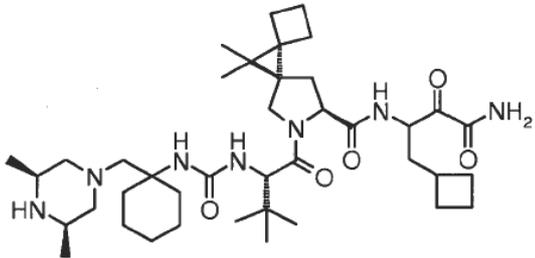
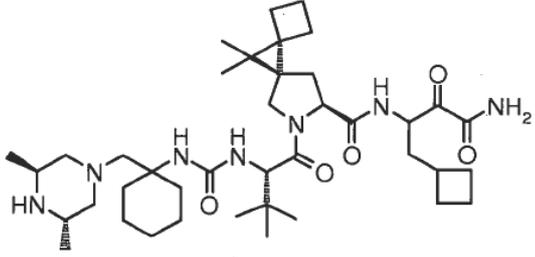
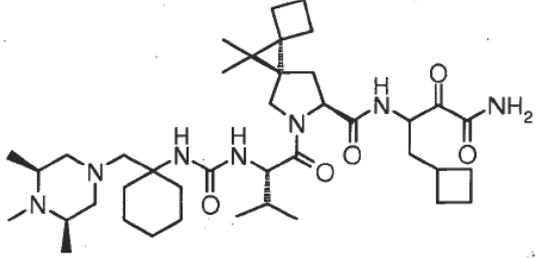
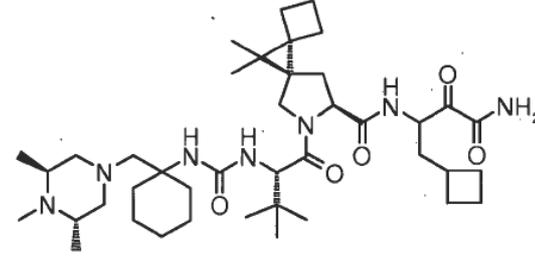
Estructura	Compuesto No.
 <p>Chemical structure of compound B-274. It features a morpholine ring substituted with a methyl group and a carbonyl group. This is linked via a dipeptide chain to a pyrrolidine ring substituted with a cyclobutyl group and a tert-butyl group. The pyrrolidine is further linked to another dipeptide chain, which is connected to a cyclohexane ring substituted with a carbonyl group and an amino group.</p>	B-274
 <p>Chemical structure of compound B-275. It is similar to B-274, but the morpholine ring is substituted with a methyl group and a carbonyl group in a different orientation.</p>	B-275
 <p>Chemical structure of compound B-276. It is similar to B-274, but the morpholine ring is substituted with a methyl group and a carbonyl group in a different orientation.</p>	B-276
 <p>Chemical structure of compound B-277. It is similar to B-274, but the morpholine ring is substituted with a methyl group and a carbonyl group in a different orientation.</p>	B-277
 <p>Chemical structure of compound B-278. It is similar to B-274, but the morpholine ring is substituted with a methyl group and a carbonyl group in a different orientation.</p>	B-278

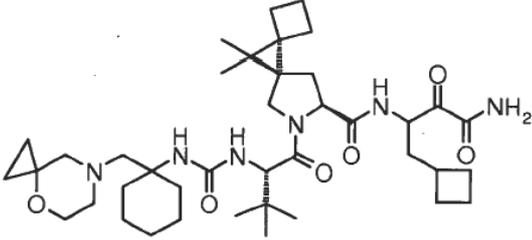
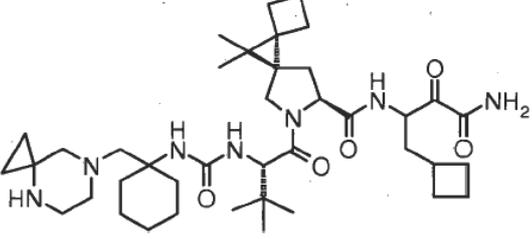
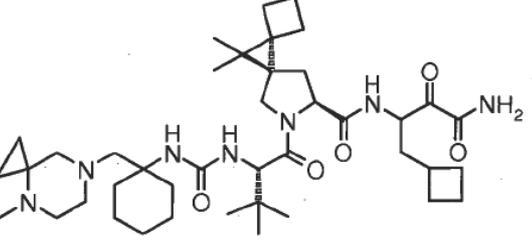
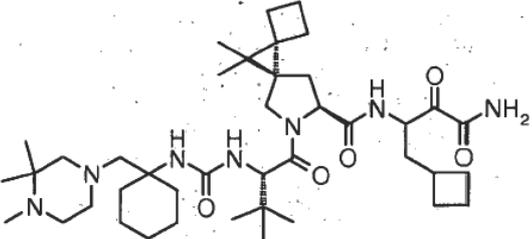
Estructura	Compuesto No.
 <p>Chemical structure of B-279: A complex molecule featuring a piperazine ring substituted with a tert-butyl group and a carbonyl group. This is linked via a dipeptide chain to a pyrrolidine ring substituted with a bicyclo[1.1.0]butane group and a carbonyl group. The chain ends with a cyclobutane ring substituted with a carbonyl group and an amino group (NH₂).</p>	B-279
 <p>Chemical structure of B-280: Similar to B-279, but the piperazine ring is substituted with a methyl group and a carbonyl group instead of a tert-butyl group.</p>	B-280
 <p>Chemical structure of B-281: Similar to B-279, but the piperazine ring is substituted with a methyl group and a carbonyl group, and the nitrogen atom is also substituted with a methyl group.</p>	B-281
 <p>Chemical structure of B-282: Similar to B-279, but the piperazine ring is substituted with a methyl group and a carbonyl group, and the nitrogen atom is substituted with a hydrogen atom (HN).</p>	B-282
 <p>Chemical structure of B-283: Similar to B-279, but the piperazine ring is substituted with a methyl group and a carbonyl group, and the nitrogen atom is substituted with a hydrogen atom (HN).</p>	B-283

Estructura	Compuesto No.
 <p>The structure of B-284 is a complex molecule consisting of a morpholine ring connected via a carbonyl group to a chiral center. This chiral center is further linked to another carbonyl group, which is connected to a nitrogen atom. This nitrogen atom is part of a five-membered ring system that includes a quaternary carbon atom bonded to a cyclobutane ring. The nitrogen atom is also bonded to a carbonyl group, which is connected to a chain containing a cyclobutane ring and an amide group (-NH-C(=O)-NH₂).</p>	B-284
 <p>The structure of B-285 is similar to B-284 but features a piperazine ring instead of a morpholine ring. The piperazine ring has a methyl group on one of its nitrogens and is connected to the rest of the molecule through a carbonyl group.</p>	B-285
 <p>The structure of B-286 is very similar to B-285, featuring a piperazine ring with a methyl group. The main difference is the stereochemistry of the chiral center connecting the piperazine ring to the rest of the molecule.</p>	B-286
 <p>The structure of B-287 is similar to B-285 and B-286, featuring a piperazine ring with a methyl group. The stereochemistry of the chiral center is different from the previous two compounds.</p>	B-287
 <p>The structure of B-288 is similar to the other compounds, featuring a piperazine ring with a methyl group. The stereochemistry of the chiral center is yet another variation.</p>	B-288

Estructura	Compuesto No.
 <p>The structure of B-289 features a piperazine ring substituted with a methyl group and a (1S)-1-methyl-2-isopropylaminoethyl group. This is linked via a carbonyl group to a chiral auxiliary, which is further connected to a cyclopropane ring. The auxiliary also contains a tert-butyl group and a carbonyl group.</p>	B-289
 <p>The structure of B-290 is similar to B-289 but with a different stereochemistry at the chiral auxiliary position, specifically the orientation of the methyl group on the auxiliary.</p>	B-290
 <p>The structure of B-291 is similar to B-289 but with a different stereochemistry at the piperazine ring, specifically the orientation of the methyl group on the nitrogen.</p>	B-291
 <p>The structure of B-292 is similar to B-291 but with a different stereochemistry at the chiral auxiliary position.</p>	B-292

Estructura	Compuesto No.
 <p>The structure of B-293 features a central piperazine ring substituted with a tert-butyl group and a 1-(4-aminocyclohexanecarbonyl)pyrrolidine-2-yl group. This piperazine is further substituted with a tert-butyl group and a 1-(4-aminocyclohexanecarbonyl)pyrrolidine-2-yl group.</p>	B-293
 <p>The structure of B-294 is similar to B-293 but includes a methyl group on the piperazine ring.</p>	B-294
 <p>The structure of B-295 is similar to B-293 but includes a methyl group on the piperazine ring.</p>	B-295
 <p>The structure of B-296 is similar to B-293 but includes a methyl group on the piperazine ring.</p>	B-296

Estructura	Compuesto No.
 <p>The structure of B-297 features a piperazine ring substituted with a methyl group and a (1S,2S)-2-methylpiperidin-1-ylmethyl group. This piperazine is linked via a methylene bridge to a cyclohexane ring, which is further connected to a urea group. The urea nitrogen is attached to a chiral center (1S,2S) bearing a methyl group and a tert-butyl group. This chiral center is also linked to a pyrrolidine ring substituted with a bicyclo[1.1.0]butane group. The pyrrolidine nitrogen is connected to a carbonyl group, which is part of a chain ending in a cyclobutane ring substituted with an amide group (-NH-C(=O)-NH₂).</p>	B-297
 <p>The structure of B-298 is identical to B-297, but the methyl group on the piperazine ring is oriented differently (pointing down instead of up).</p>	B-298
 <p>The structure of B-299 is identical to B-297, but the methyl group on the piperazine ring is oriented differently (pointing up instead of down).</p>	B-299
 <p>The structure of B-300 is identical to B-297, but the methyl group on the piperazine ring is oriented differently (pointing down instead of up).</p>	B-300

Estructura	Compuesto No.
 <p>Chemical structure of B-305: A complex molecule featuring a cyclopropyl ring connected to a piperidine ring, which is linked via a methylene group to a nitrogen atom. This nitrogen is part of a chain containing a secondary amide, a tertiary amine, and a quaternary carbon atom bonded to a cyclobutane ring. The chain continues with another amide linkage to a cyclohexane ring, which is further connected to a cyclobutane ring and a primary amide group (-NH₂).</p>	B-305
 <p>Chemical structure of B-306: Similar to B-305, but the cyclopropyl ring is replaced by a cyclopropane ring with an explicit hydrogen atom on the nitrogen atom.</p>	B-306
 <p>Chemical structure of B-307: Similar to B-305, but the cyclopropyl ring is replaced by a bicyclic system consisting of a cyclopropane ring fused to a piperidine ring.</p>	B-307
 <p>Chemical structure of B-308: Similar to B-305, but the cyclopropyl ring is replaced by a piperidine ring with a methyl group on the nitrogen atom.</p>	B-308

En otras realizaciones, los compuestos de la invención no son las especies descritas en la Solicitud de Patente Internacional Nos. WO 2005/058821, WO/2005/021584, WO/01/18369, WO/03/062265, WO/02/18369, WO/2003/087092 y Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 2002/0032175.

5 Los términos "estado asociada con el VHC" o "trastorno asociado con el VHC" incluyen trastornos y estados (por ejemplo, un estado de enfermedad) que están asociados con la actividad del VHC, por ejemplo, infección de VHC en un sujeto. Estados asociadas con el VHC incluyen infección por el VHC, cirrosis hepática, enfermedad hepática crónica, carcinoma hepatocelular, crioglobulinemia, linfoma no Hodgkin, y una respuesta inmune intracelular innata suprimida.

10 Estados asociadas con el VHC se asocian frecuentemente con la serina proteasa NS3 de VHC, la cual es responsable de varias etapas en el procesamiento de la poliproteína del VHC en las proteínas funcionales más pequeñas. La proteasa NS3 forma un complejo heterodimérico con la proteína NS4A, un cofactor esencial que potencia la actividad enzimática, y se cree que ayuda a anclar el HCV al retículo endoplásmico. La NS3 primero autocataliza la hidrólisis de la unión NS3-NS4A, y luego escinde la poliproteína del VHC de forma intermolecular en las intersecciones NS4A-NS4B, NS4B-NS5A y NS5A-NS5B.
 15 En un sujeto. Inhibiendo o modulando la actividad de una o más de las proteínas NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B inhibirá o modulará la replicación del VHC en un sujeto, previniendo o tratando de este modo el estado asociado con el VHC. En una realización particular, el estado asociado con el VHC se asocia con la actividad de la proteasa NS3. En otra realización particular, el estado asociado con el VHC se asocia con la actividad del complejo heterodimérico NS3- NS4A.

20 En una realización, los compuestos de la invención son inhibidores de la proteasa NS3/NS4A. En otra realización, los compuestos de la invención son inhibidores de la proteasa NS2/NS3.

Sin estar ligado por la teoría, se cree que la interrupción de las anteriores interacciones proteína-proteína por los compuestos de la invención interferirá con el procesamiento de la poliproteína viral por la proteasa NS3 y así la replicación viral.

25 Trastornos asociados con el VHC también incluyen enfermedades dependientes del VHC. Enfermedades dependientes del VHC incluyen, por ejemplo, cualquier enfermedad o trastorno que depende de o está relacionado con la actividad o desregulación de al menos una cepa del VHC.

30 La presente invención provee compuestos para uso en el tratamiento de trastornos asociados con el VHC como se describe anteriormente. La presente invención incluye el tratamiento de enfermedades descritas aquí de cualquier manera que permita que el tratamiento se produzca, por ejemplo, la infección por VHC.

En una realización relacionada, los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el VIH, así como la infección por VIH y el SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida).

35 En ciertas realizaciones, la invención provee una composición farmacéutica de cualquiera de los compuestos de la presente invención. En una realización relacionada, la invención provee una composición farmacéutica de cualquiera de los compuestos de la presente invención y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos. En ciertas realizaciones, la invención incluye los compuestos como entidades químicas novedosas.

40 También se describe un tratamiento empacado para trastorno asociado con el VHC. El tratamiento empacado incluye un compuesto de la invención empaquetado con instrucciones para el uso de una cantidad efectiva del compuesto de la invención para un uso previsto.

45 Los compuestos de la presente invención son adecuados como agentes activos en composiciones farmacéuticas que son particularmente eficaces para el tratamiento de trastornos asociados con el VHC. La composición farmacéutica en diversas realizaciones tiene una cantidad farmacéuticamente efectiva del agente activo presente junto con otros excipientes farmacéuticamente aceptables, vehículos, agentes de relleno, diluyentes y similares. La expresión, "cantidad farmacéuticamente efectiva" como se usa aquí indica una cantidad necesaria para administrar a un anfitrión, o a una célula, tejido, u órgano de un anfitrión, para lograr un resultado terapéutico, especialmente un efecto anti-VHC, por ejemplo, la inhibición de la proliferación del virus VHC, o de cualquier otra enfermedad asociada con el VHC.

50 En una realización, las enfermedades a ser tratadas por los compuestos de la invención incluyen, por ejemplo, la infección por VHC, cirrosis hepática, enfermedad hepática crónica, carcinoma hepatocelular, crioglobulinemia, linfoma no Hodgkin, y una respuesta inmune intracelular innata suprimida.

En otras realizaciones, la presente invención provee compuestos para uso en la inhibición de la actividad del VHC. El método incluye poner en contacto una célula con cualquiera de los compuestos de la presente invención. En una

realización relacionada, el método provee además, que el compuesto está presente en una cantidad efectiva para inhibir selectivamente la actividad de una o más de las proteínas NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B. En otra realización relacionada, el método provee que el compuesto está presente en una cantidad efectiva para disminuir la carga de ARN del VHC en un sujeto.

- 5 En otras realizaciones, la presente invención provee un uso de cualquiera de los compuestos de la invención para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de la infección por VHC en un sujeto.

También se describe un método para la manufactura de un medicamento, incluyendo la formulación de cualquiera de los compuestos de la presente invención para el tratamiento de un sujeto.

Definiciones

- 10 El término "trato", "tratado", "tratar" o "tratamiento" incluye la disminución o alivio de al menos un síntoma asociado o causado por el estado, trastorno o enfermedad que padece. En ciertas realizaciones, el tratamiento comprende la inducción de, un estado inhibido del VHC, seguido por la activación del compuesto modular de VHC, lo que a su vez disminuirá o aliviará al menos un síntoma asociado o causado por el estado trastorno o enfermedad a tratar asociado con el VHC. Por ejemplo, el tratamiento puede ser la disminución de uno o varios síntomas de un trastorno
15 o la completa erradicación de un trastorno.

- El término "sujeto" pretende incluir organismos, por ejemplo, procariotas y eucariotas, los cuales son capaces de sufrir de o afectarse con un trastorno asociado con el HCV. Ejemplos de sujetos incluyen mamíferos, por ejemplo, humanos, perros, vacas, caballos, cerdos, ovejas, cabras, gatos, ratones, conejos, ratas y animales transgénicos no humanos. En ciertas realizaciones, el sujeto es un humano, por ejemplo, un humano que sufre de, en riesgo de
20 sufrir, o potencialmente capaz de sufrir de un trastorno asociado con el VHC, y para las enfermedades o condiciones descritas aquí, por ejemplo, la infección por VHC. En otra realización, el sujeto es una célula.

- El lenguaje "compuesto del modulador del VHC", "modulador del VHC" o "inhibidor del VHC" se refiere a compuestos que modulan, por ejemplo, inhiben, o de otro modo alteran, la actividad del VHC. Del mismo modo, un "inhibidor de la proteasa NS3/NS4A," o un "inhibidor de la proteasa NS2/NS3" se refiere a un compuesto que modula, por ejemplo, inhibe, o de otro modo altera, la interacción de estas proteasas con otra. Ejemplos de
25 compuestos moduladores del VHC incluyen compuestos de Fórmula I o Fórmula III, así como la tabla A y la Tabla B (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, diastereómeros o racematos de los mismos).

- Adicionalmente, el método incluye administrar a un sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la invención modulador del VHC, por ejemplo, compuestos moduladores del VHC de Fórmula I o Fórmula III, así como la tabla A y la Tabla B (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, diastereómeros o racematos de los mismos).
30

- El término "alquilo" incluye grupos alifáticos saturados, incluyendo grupos alquilo de cadena recta (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, etc.), grupos alquilo de cadena ramificada (isopropilo, tert-butilo, isobutilo, etc.), grupos cicloalquilo (alicíclicos) (ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo), grupos cicloalquilo sustituidos con alquilo, y grupos alquilo sustituidos con cicloalquilo. Adicionalmente, la expresión "C_x-C_y-alquilo", en donde x es 1-5 y Y es 2-10 indica un grupo alquilo en particular (de
35 cadena recta o ramificada) de un rango particular de carbonos. Por ejemplo, la expresión C₁-C₄-alquilo incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, tert-butilo, isobutilo y sec-butilo. Además, el término C₃₋₆-cicloalquilo incluye, pero no se limita a, ciclopropilo, ciclopentilo, y ciclohexilo. Como se discute más adelante, estos grupos alquilo, así como los grupos cicloalquilo, pueden ser sustituidos adicionalmente. "C₀-C_n alquilo" se refiere a un enlace covalente sencillo (C₀) o un grupo alquilo que tiene de 1 a n átomos de carbono; por ejemplo, "C₀-C₄ alquilo" se refiere a un enlace covalente sencillo o un grupo C₁-C₄ alquilo; "C₀-C₈ alquilo" se refiere a un enlace covalente sencillo o un grupo C₁-C₈ alquilo. En algunos casos, un sustituyente de un grupo alquilo está indicado específicamente. Por ejemplo, "C₁-C₄ hidroxialquilo" se refiere a un grupo C₁-C₄ alquilo que tiene al menos un
40 sustituyente hidroxilo.
45

"Alquilenos" se refiere a un grupo alquilo divalente, como se definió anteriormente. C₀-C₄ alquilenos es un enlace covalente sencillo o un grupo alquilenos que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; y C₀-C₆ alquilenos es un enlace covalente sencillo o un grupo alquilenos que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

- Un "cicloalquilo" es un grupo que comprende uno o más anillos saturados y/o parcialmente saturados en el que todos los miembros del anillo son carbono, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, adamantilo, decahidro-naftalenilo, octahidro-indenilo, y variantes parcialmente saturadas de los anteriores, tales como ciclohexenilo. Los grupos cicloalquilo no comprenden un anillo aromático o un anillo heterocíclico. Ciertos grupos cicloalquilo son C₃-C₈ cicloalquilo, en el que el grupo contiene un anillo único con de 3 a
50 8 miembros de anillo. Un "(C₃-C₈ cicloalquilo)C₀-C₄ alquilo" es un grupo C₃-C₈ cicloalquilo enlazado a través de un enlace covalente sencillo o un grupo C₁-C₄ alquilenos.
55

Por otra parte, alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, etc.) incluyen tanto "alquilo no sustituido" como "alquilo sustituido", el último de los cuales se refiere a unidades estructurales alquilo que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos del esqueleto de hidrocarburo, lo cual permite a la molécula llevar a cabo su función prevista.

- 5 El término "sustituido" pretende describir unidades estructurales que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más átomos, por ejemplo, C, O o N, de una molécula. Tales sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, alqueno, alquino, halógeno, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluyendo alquil amino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrido, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterocicilo, alquilarilo, morfolino, fenol, bencilo, fenilo, piperazina, ciclopentano, ciclohexano, piridina, 5H-tetrazol, triazol, piperidina, o una unidad estructural aromática o heteroaromática.
- 10
- 15 Ejemplos adicionales de sustituyentes de la invención, que no se pretende que sean limitativos, incluyen unidades estructurales seleccionadas de alquilo lineal o ramificado (preferiblemente C₁-C₅), cicloalquilo (preferiblemente C₃-C₈), alcoxi (preferiblemente C₁-C₆), tioalquilo (preferiblemente C₁-C₆), alqueno (preferiblemente C₂-C₆), alquino (preferiblemente C₂-C₆), heterocíclico, carbocíclico, arilo (por ejemplo, fenilo), arilo (por ejemplo, fenoxi), aralquilo (por ejemplo, bencilo), ariloxialquilo (por ejemplo, feniloxialquilo), arilacetamidoilo, alquilarilo, heteroaralquilo, alquilcarbonilo y arilcarbonilo u otro grupo acilo, grupo heteroarilcarbonilo, o heteroarilo, (CR'R')₀₋₃NR'R" (por ejemplo, -NH₂), (CR'R')₀₋₃CN (por ejemplo, -CN), -NO₂, halógeno (por ejemplo, -F, -Cl, -Br, o -I), (CR'R')₀₋₃C(halógeno)₃ (por ejemplo, -CF₃), (CR'R')₀₋₃CH(halógeno)₂, (CR'R')₀₋₃CH₂(halógeno), (CR'R')₀₋₃CONR'R", (CR'R')₀₋₃(CNH)NR'R", (CR'R')₀₋₃S(O)₁₋₂NR'R", (CR'R')₀₋₃CHO, (CR'R')₀₋₃O(CR'R')₀₋₃H, (CR'R')₀₋₃S(O)₀₋₃R' (por ejemplo, -SO₃H, -OSO₃H), (CR'R')₀₋₃O(CR'R')₀₋₃H (por ejemplo, -CH₂OCH₃ y -OCH₃), (CR'R')₀₋₃S(CR'R')₀₋₃H (por ejemplo, -SH y -SCH₃), (CR'R')₀₋₃OH (por ejemplo, -OH), (CR'R')₀₋₃COR', (CR'R')₀₋₃(fenilo sustituido o no sustituido), (CR'R')₀₋₃(C₃-C₈ cicloalquilo), (CR'R')₀₋₃CO₂R' (por ejemplo, -CO₂H), o el grupo (CR'R')₀₋₃OR', o la cadena lateral de cualquier aminoácido de origen natural; en donde R' y R" son cada uno independientemente hidrógeno, un C₁-C₅ alquilo, C₂-C₅ alqueno, C₂-C₅ alquino, o un grupo arilo. Tales sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, halógeno, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquil amino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido) amidino, imino, oxima, sulfhidrido, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterocicilo, o una unidad estructural aromática o heteroaromática.
- 20
- 25 En ciertas realizaciones, una unidad estructural carbonilo (C=O) se puede derivar adicionalmente con una unidad estructural oxima, por ejemplo, una unidad estructural aldehído puede ser derivada como su oxima análoga (-C=N-OH). Se entenderá por los expertos en la técnica que las unidades estructurales sustituidas en la cadena de hidrocarburo pueden ser sustituidas ellas mismas, si es apropiado. Los cicloalquilos pueden ser además sustituidos, por ejemplo, con los sustituyentes descritos anteriormente. Una unidad estructural "aralquilo" es un alquilo sustituido con un arilo (por ejemplo, fenilmetilo (esto es, bencilo)).
- 30
- 35
- 40 El término "alqueno" incluye grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y posible sustitución con los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un doble enlace.

Por ejemplo, el término "alqueno" incluye grupos alqueno de cadena recta (por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo, etc.), grupos alqueno de cadena ramificada, grupos cicloalqueno (alíclicos) (ciclopropenilo, ciclopropenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo), grupos cicloalqueno sustituidos con alquilo o alqueno y grupos alqueno sustituidos con cicloalquilo o cicloalqueno. El término alqueno incluye además grupos alqueno que incluyen oxígeno, nitrógeno, azufre o átomos de fósforo que reemplazan uno o más carbonos del esqueleto de hidrocarburo. En ciertas realizaciones, una cadena recta o un grupo alqueno de cadena ramificada tiene 6 o menos átomos de carbono en su esqueleto (por ejemplo, C₂-C₆ para cadena recta, C₃-C₆ para cadena ramificada). Asimismo, los grupos cicloalqueno pueden tener de 3-8 átomos de carbono en su estructura de anillo, y más preferiblemente tienen 5 o 6 carbonos en la estructura de anillo. El término C₂-C₆ incluye grupos alqueno que contienen de 2 a 6 átomos de carbono.

- Además, el término alqueno incluye tanto "alquenos no sustituidos" como "alquenos sustituidos", el último de los cuales se refiere a unidades estructurales alqueno que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos del esqueleto de hidrocarburo. Tales sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquino, halógenos, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquil amino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrido, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterocicilo, alquilarilo, o una unidad estructural aromática o heteroaromática.
- 55
- 60

El término "alquinilo" incluye grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y posible sustitución con los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un enlace triple.

Por ejemplo, el término "alquinilo" incluye grupos alquinilo de cadena recta (por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo, decinilo, etc.), grupos alquinilo de cadena ramificada y grupos alquinilo sustituidos con cicloalquilo o cicloalquenilo. El término alquinilo incluye adicionalmente grupos alquinilo que incluyen átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre o de fósforo que reemplazan uno o más carbonos del esqueleto de hidrocarburo. En ciertas realizaciones, una cadena recta o un grupo alquinilo de cadena ramificada tiene 6 o menos átomos de carbono en su esqueleto (por ejemplo, C₂-C₆ para cadena recta, C₃-C₆ para cadena ramificada). El término C₂-C₆ incluye grupos alquinilo que contienen de 2 a 6 átomos de carbono.

Además, el término alquinilo incluye tanto "alquinos no sustituidos" y "alquinos sustituidos", el último de los cuales se refiere a unidades estructurales alquinilo que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos del esqueleto de hidrocarburo. Tales sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquinilo, halógenos, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquil amino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o una unidad estructural aromática o heteroaromática.

El término "amina" o "amino" se debe entender como que se aplica ampliamente tanto a una molécula, o unidad estructural o un grupo funcional, tal como se entiende generalmente en la técnica, y puede ser primario, secundario o terciario. El término "amina" o "amino" incluye compuestos en los que un átomo de nitrógeno está enlazado covalentemente a al menos un carbono, hidrógeno o heteroátomo. Los términos incluyen, por ejemplo, pero no se limitan a, "alquilamino", "arilamino", "diarilamino", "alquilarilamino", "alquilaminoarilo", "arilaminoalquilo", "alcaminioalquilo", "amida", "amido", y "aminocarbonilo". El término "alquil amino" comprende grupos y compuestos en donde el nitrógeno está enlazado a al menos un grupo alquilo adicional. El término "dialquilamino" incluye grupos en donde el átomo de nitrógeno está enlazado a al menos dos grupos alquilo adicionales. Los términos "arilamino" y "diarilamino" incluyen grupos en donde el nitrógeno está enlazado a al menos uno o dos grupos arilo, respectivamente. El término "alquilarilamino", "alquilaminoarilo" o "arilaminoalquilo" se refiere a un grupo amino que está enlazado a al menos un grupo alquilo y al menos un grupo arilo. El término "alcaminioalquilo" se refiere a un grupo alquilo, alquenilo, o alquinilo enlazado a un átomo de nitrógeno que también se enlaza a un grupo alquilo.

El término "amida", "amido" o "aminocarbonilo" incluye compuestos o unidades estructurales que contienen un átomo de nitrógeno que está enlazado al carbono de un grupo carbonilo o tiocarbonilo. El término incluye grupos "alcaminocarbonilo" o "alquilaminocarbonilo", que incluyen grupos alquilo, alquenilo, arilo o alquenilo enlazados a un grupo amino enlazado a un grupo carbonilo. Incluye grupos arilaminocarbonilo y arilcarbonilamino que incluyen unidades estructurales arilo o heteroarilo enlazadas a un grupo amino que está enlazado al carbono de un grupo carbonilo o tiocarbonilo. Los términos "alquilaminocarbonilo", "alquenilaminocarbonilo", "alquinilaminocarbonilo", "arilaminocarbonilo", "alquilcarbonilamino", "alquenilcarbonilamino", "alquinilcarbonilamino," y "arilcarbonilamino" se incluyen en el término "amida". Las amidas también incluyen grupos urea (aminocarbonilamino) y carbamatos (oxicarbonilamino).

El término "arilo" incluye grupos, incluyendo grupos aromáticos de un anillo sencillo de 5 y 6 miembros, que pueden incluir de cero a cuatro heteroátomos, por ejemplo, fenilo, pirrol, furano, tiofeno, tiazol, isotiazol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, oxazol, isoxazol, piridina, pirazina, piridazina, y pirimidina, y similares. Adicionalmente, el término "arilo" incluye grupos arilo multicíclicos, por ejemplo, tricíclico, bicíclico, por ejemplo, naftaleno, benzoxazol, benzodioxazol, benzotiazol, benzoimidazol, benzotiofeno, metilendioxifenilo, quinolina, isoquinolina, antrilo, fenantrilo, napridina, indol, benzofurano, purina, benzofurano, deazapurina, o indolizina. Esos grupos arilo que tienen heteroátomos en la estructura del anillo también pueden ser referidos como "heterociclos arilo", "heterociclos", "heteroarilos" o "heteroaromáticos". El anillo aromático puede ser sustituido en una o más posiciones del anillo con tales sustituyentes como se describió anteriormente, como por ejemplo, alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, aralquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquil amino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido) amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o una unidad estructural aromática o heteroaromática. Los grupos arilo también pueden estar fusionados o puenteados con anillos alicíclicos o heterocíclicos que no son aromáticos con el fin de formar un policiclo (por ejemplo, tetralina).

Ciertos grupos arilo citados en este documento son grupos C₆-C₁₀arilo C₀-C₈ alquilo (esto es, grupos en los que un grupo carbocíclico de 6 a 10 miembros, comprende al menos un anillo aromático que está enlazado a través de enlace covalente sencillo o un grupo C₁-C₈ alquilenilo). Tales grupos incluyen, por ejemplo, fenilo e indanilo, así como

grupos en los que cualquiera de los anteriores está enlazado a través de C₁-C₈ alquileo, preferiblemente a través de C₁-C₄ alquileo. Grupos fenilo enlazados a través de un enlace covalente sencillo o un grupo C₁-C₆ alquileo se designan fenilo C₀-C₆ alquilo (por ejemplo, bencilo, 1-fenil-etilo, 1-fenilpropilo y 2-fenil-etilo).

5 El término heteroarilo, tal como se usa aquí, representa un anillo monocíclico o bicíclico estable de hasta 7 átomos en cada anillo, en donde al menos un anillo es aromático y contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de O, N y S. Los grupos heteroarilo dentro del alcance de esta definición incluyen, pero no se limitan a: acridinilo, carbazolilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, pirrazolilo, indolilo, benzotriazolilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, benzofuranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, indolilo, pirazinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrahydroquinolina. Al igual que con la definición de heterociclo a continuación, también se entiende que
10 "heteroarilo" incluye el derivado de N-óxido de cualquier heteroarilo que contiene nitrógeno. En casos en los que el sustituyente heteroarilo es bicíclico y un anillo es no aromático o no contiene heteroátomos, se entiende que la unión es a través del anillo aromático o a través del heteroátomo que contiene un anillo, respectivamente.

15 El término "heterociclo" o "heterociclilo" tal como se usa aquí pretende significar un heterociclo aromático o no aromático de 5 a 10 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de O, N y S, e incluye grupos bicíclicos. "Heterociclilo" incluye por lo tanto los heteroarilos mencionados anteriormente, así como análogos dihidro y tetrahidro de los mismos. Ejemplos adicionales de "heterociclilo" incluyen, pero no se limitan a los siguientes: benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, carbazolilo, carbolinilo, cinnolinilo, furanilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, indolazínilo, indazolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftpiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo,
20 oxazolina, isoxazolina, oxetanilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridopiridinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tetrahidropiranilo, tetrazolilo, tetrazolopiridilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, azetidínilo, 1,4-dioxanilo, hexahidrozepínilo, piperazinilo, piperidinilo, piridin-2-onilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dihidrobenzoimidazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrofuranilo, dihidroimidazolilo, dihidroindolilo, dihidroisooxazolilo, dihidroisotiazolilo,
25 dihidrooxadiazolilo, dihidrooxazolilo, dihidropirazinilo, dihidropirazolilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dihidroquinolinilo, dihidrotetrazolilo, dihidrotiadiazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotienilo, dihidrotiazolilo, dihidroazetidínilo, metilendioxibenzoílo, tetrahidrofuranilo, y tetrahidrotienilo, y N-óxidos de los mismos. La unión de un sustituyente heterociclilo puede producirse a través de un átomo de carbono o a través de un heteroátomo.

30 Un "heterociclo C₀-C₈ alquilo" es un grupo heterocíclico enlazado a través de un enlace covalente sencillo o un grupo C₁-C₈ alquileo. Un (heterociclo de 4 a 7 miembros)C₀-C₈ alquilo es un grupo heterocíclico (por ejemplo, monocíclico o bicíclico) que tiene de 4 a 7 miembros de anillo enlazados a través de un enlace covalente sencillo o un grupo alquileo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono. Un "(heteroarilo de 6 miembros)C₀-C₆ alquilo" se refiere a un grupo heteroarilo enlazado a través de un enlace directo o un grupo C₁-C₆ alquilo.

35 El término "acilo" incluye compuestos y unidades estructurales que contienen el radical acilo (CH₃CO-) o un grupo carbonilo. El término "acilo sustituido" incluye grupos acilo donde uno o más de los átomos de hidrógeno son reemplazados con, por ejemplo, grupos alquilo, grupos alqueno, halógenos, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquil amino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfínilo, sulfonato, sulfamoílo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o una unidad estructural aromática o heteroaromática.

El término "acilamino" incluye unidades estructurales en donde un unidad estructural acilo está enlazada a un grupo amino. Por ejemplo, el término incluye grupos alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido.

45 El término "alcoxi" incluye grupos alquilo, alqueno y alquino sustituidos y no sustituidos enlazados covalentemente a un átomo de oxígeno. Ejemplos de grupos alcoxi incluyen grupos metoxi, etoxi, isopropiloxi, propoxi, butoxi, y pentoxi y pueden incluir grupos cíclicos tales como ciclopentoxi. Ejemplos de grupos alcoxi sustituidos incluyen grupos alcoxi halógenados. Los grupos alcoxi pueden ser sustituidos con grupos tales como alqueno, alquino, halógeno, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquil amino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfínilo, sulfonato, sulfamoílo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o unidades estructurales aromáticas o heteroaromáticas.
50 Ejemplos de grupos alcoxi sustituidos con halógeno incluyen, pero no se limitan a, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, etc.

El término "carbonilo" o "carboxi" incluye compuestos y unidades estructurales que contienen un carbono conectado con un doble enlace a un átomo de oxígeno, y formas tautoméricas de los mismos. Ejemplos de unidades estructurales que contienen un carbonilo incluyen aldehídos, cetonas, ácidos carboxílicos, amidas, ésteres,

anhídridos, etc. El término "unidad estructural carboxi" o "unidad estructural carbonilo" se refiere a grupos tales como grupos "alquilcarbonilo", en donde un grupo alquilo está enlazado covalentemente a un grupo carbonilo, grupos "alquenilcarbonilo" en donde un grupo alquenilo está enlazado covalentemente a un grupo carbonilo, grupos "alquinilcarbonilo" en donde un grupo alquinilo está enlazado covalentemente a un grupo carbonilo, grupos "arilcarbonilo", en donde un grupo arilo está enlazado covalentemente al grupo carbonilo. Adicionalmente, el término también se refiere a grupos en donde uno o más heteroátomos están enlazados covalentemente a la unidad estructural carbonilo. Por ejemplo, el término incluye unidades estructurales tales como, por ejemplo, unidades estructurales aminocarbonilo, (en donde un átomo de nitrógeno está enlazado al carbono del grupo carbonilo, por ejemplo, una amida), unidades estructurales aminocarboniloxi, en donde un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno están ambos enlazados al carbono del grupo carbonilo (por ejemplo, también referido como un "carbamato"). Adicionalmente, grupos aminocarbonilamino (por ejemplo, ureas) están también incluidos, así como otras combinaciones de grupos carbonilo enlazados a heteroátomos (por ejemplo, nitrógeno, oxígeno, azufre, etc., así como átomos de carbono). Adicionalmente, el heteroátomo puede ser sustituido además con una o más unidades estructurales alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, acilo, etc.

El término "tiocarbonilo" o "tiocarboxi" incluye compuestos y unidades estructurales que contienen un carbono conectado con un doble enlace a un átomo de azufre. El término "unidad estructural tiocarbonilo" incluye unidades estructurales que son análogas a unidades estructurales carbonilo. Por ejemplo, unidades estructurales "tiocarbonilo" incluyen aminotiocarbonilo, en donde un grupo amino está enlazado al átomo de carbono del grupo tiocarbonilo, adicionalmente, otras unidades estructurales tiocarbonilo incluyen, oxitiocarbonilos (oxígeno enlazado al átomo de carbono), grupos aminotiocarbonilamino, etc.

El término "éter" incluye compuestos o unidades estructurales que contienen un oxígeno enlazado a dos átomos o heteroátomos de carbono diferentes. Por ejemplo, el término incluye "alcoialquilo", el cual se refiere a un grupo alquilo, alquenilo, o alquinilo enlazado covalentemente a un átomo de oxígeno que está enlazado covalentemente a otro grupo alquilo.

El término "éster" incluye compuestos y unidades estructurales que contienen un carbono o un heteroátomo enlazado a un átomo de oxígeno que está enlazado al carbono de un grupo carbonilo. El término "éster" incluye grupos alcoxicarboxi tales como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, pentoxicarbonilo, etc. Los grupos alquilo, alquenilo, o alquinilo son como se definió anteriormente.

El término "tioéter" incluye compuestos y unidades estructurales que contienen un átomo de azufre enlazado a dos átomos o heteroátomos de carbono diferentes. Ejemplos de tioéteres incluyen, pero no se limitan a, alquiltioalquilos, alquiltioalquenos, y alquiltioalquenos. El término "alquiltioalquenos" incluye compuestos con un grupo alquilo, alquenilo, o alquinilo enlazado a un átomo de azufre que está enlazado a un grupo alquilo. Del mismo modo, el término "alquiltioalquenos" y "alquiltioalquenos" se refiere a compuestos o unidades estructurales en donde un grupo alquilo, alquenilo, o alquinilo está enlazado a un átomo de azufre el cual está enlazado covalentemente a un grupo alquinilo.

El término "hidroxi" o "hidroxilo" incluye grupos con un -OH o -O-.

El término "halógeno" incluye flúor, bromo, cloro, yodo, etc. El término "perhalogenado" generalmente se refiere a una unidad estructural en donde todos los hidrógenos son reemplazados por átomos de halógeno.

Los términos "policíclico" o "radical policíclicos" incluyen unidades estructurales con dos o más anillos (por ejemplo, cicloalquilos, cicloalquenos, cicloalquenos, arilos y/o heterociclos) en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes, por ejemplo, los anillos son "anillos fusionados". Los anillos que están unidos a través de átomos no adyacentes se denominan anillos "puenteados". Cada uno de los anillos del policíclico puede ser sustituido con tales sustituyentes como se describió anteriormente, como por ejemplo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, aralquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquil amino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrido, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinito, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclico, alquilo, alquilarilo, o una unidad estructural aromática o heteroaromática.

El término "heteroátomo" incluye átomos de cualquier elemento diferente de carbono o hidrógeno. Los heteroátomos preferidos son nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo.

Adicionalmente, la expresión "cualquier combinación de los mismos" implica que cualquier número de los grupos funcionales y las moléculas listadas se pueden combinar para crear una arquitectura molecular más grande. Por ejemplo, los términos "fenilo", "carbonilo" (o "=O"), "-O-", "-OH", y C₁₋₆ (esto es, -CH₃ y -CH₂CH₂CH₂-) se pueden combinar para formar un sustituyente de ácido 3-metoxi-4-propoxibenzoico. Es de entenderse que cuando se

combinan grupos funcionales y moléculas para crear una arquitectura molecular más grande, se pueden eliminar o agregarse hidrógenos, según sea necesario para satisfacer la valencia de cada átomo.

5 Es de entenderse que todos los compuestos de la invención descritos anteriormente incluirán además enlaces entre átomos y/o hidrógenos adyacentes según sea necesario para satisfacer la valencia de cada átomo. Es decir, se agregan enlaces y/o átomos de hidrógeno para proveer el siguiente número de enlaces totales a cada uno de los siguientes tipos de átomos: carbono: cuatro enlaces; nitrógeno: tres enlaces; de oxígeno: dos enlaces; y azufre: dos enlaces.

10 Los grupos que son "opcionalmente sustituidos" son no sustituidos o son sustituidos con átomos diferentes de hidrógeno en una o más posiciones disponibles, típicamente en las posiciones 1, 2, 3, 4 o 5, por uno o más grupos adecuados (que puede ser el mismo o diferente). La sustitución opcional también está indicada por la expresión "sustituido con sustituyentes de 0 a X," donde X es el número máximo de posibles sustituyentes. Ciertos grupos sustituidos opcionalmente son sustituidos con sustituyentes de 0 a 2, 3 o 4 seleccionados independientemente (esto es, son no sustituidos o sustituidos con hasta el número máximo de sustituyentes citados).

15 Es de anotarse que las estructuras de algunos de los compuestos de esta invención incluyen átomos de carbono asimétricos. Debe entenderse concordantemente que los isómeros que surgen de tal asimetría (por ejemplo, todos los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, diastereómeros, o racematos) se incluyen dentro del alcance de esta invención. Tales isómeros pueden obtenerse en forma sustancialmente pura mediante técnicas de separación clásicas y mediante síntesis estereoquímicamente controlada. Adicionalmente, las estructuras y otros compuestos y unidades estructurales discutidos en esta solicitud también incluyen todos los tautómeros de los
20 mismos. Los compuestos descritos aquí pueden ser obtenidos a través de estrategias de síntesis reconocidas en la técnica.

También se anotará que los sustituyentes de algunos de los compuestos de esta invención incluyen estructuras cíclicas isoméricas. Debe entenderse en consecuencia que los isómeros constitucionales de sustituyentes particulares están incluidos dentro del alcance de esta invención, a menos que se indique otra cosa. Por ejemplo, el término "tetrazol" incluye tetrazol, 2H-tetrazol, 3H-tetrazol, 4H-tetrazol y 5H-tetrazol.
25

Uso en trastornos asociados con el VHC

Los compuestos de la presente invención tienen propiedades farmacológicas valiosas y son útiles en el tratamiento de enfermedades. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de trastornos asociados con el VHC, por ejemplo, como fármacos para tratar la infección por VHC.

30 El término "uso" incluye una cualquiera o más de las siguientes realizaciones de la invención, respectivamente: el uso en el tratamiento de trastornos asociados con el VHC; el uso para la manufactura de composiciones farmacéuticas para uso en el tratamiento de estas enfermedades, por ejemplo, en la manufactura de un medicamento; métodos de uso de compuestos de la invención en el tratamiento de estas enfermedades; preparaciones farmacéuticas que tienen compuestos de la invención para el tratamiento de estas enfermedades; y
35 compuestos de la invención para uso en el tratamiento de estas enfermedades; según sea apropiado y conveniente, si no se indica otra cosa. En particular, las enfermedades a ser tratadas y son así preferidas para el uso de un compuesto de la presente invención se seleccionan de trastornos asociados con el VHC, incluyendo aquellas correspondientes con infección por el VHC, así como aquellas enfermedades que dependen de la actividad de una o más de las proteínas NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B, o un complejo NS3-NS4A, NS4A-NS4B, NS4B-NS5A o NS5A-NS5B. El término "uso" incluye además, realizaciones de composiciones aquí las cuales se enlazan a una proteína de VHC suficientemente para servir como trazadores o marcadores, de tal forma que cuando se acoplan a un flúor o etiqueta, o se hacen radiactivas, pueden ser utilizadas como un reactivo de investigación o como un agente de diagnóstico o formador de imágenes.

45 En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente invención es utilizado para el tratamiento de enfermedades asociadas al VHC, y el uso del compuesto de la presente invención como un inhibidor de uno cualquiera o más de los VHC. Se prevé que un uso puede ser un tratamiento de inhibición de una o más cepas del VHC.

Ensayos

La inhibición de la actividad del VHC puede ser medida como al usar un número de ensayos disponibles en la técnica. Un ejemplo de un ensayo de este tipo se puede encontrar en Anal Biochem. 1996 240(1): 60-7. Los ensayos
50 para la medición de la actividad del VHC también se describen en la sección experimental a continuación.

Composiciones farmacéuticas

La expresión "cantidad efectiva" del compuesto es aquella cantidad necesaria o suficiente para tratar o prevenir un trastorno asociado con el VHC, por ejemplo, prevenir los diversos síntomas morfológicos y somáticos de un trastorno asociado con el VHC, y/o una enfermedad o condición descrita aquí. En un ejemplo, una cantidad efectiva del

5 compuesto modulador del VHC es la cantidad suficiente para tratar la infección por VHC en un sujeto. En otro ejemplo, una cantidad efectiva del compuesto modulador del VHC es la cantidad suficiente para tratar la infección por VHC, cirrosis hepática, enfermedad hepática crónica, carcinoma hepatocelular, crioglobulinemia, linfoma no Hodgkin, y una respuesta inmune intracelular innata suprimida en un sujeto. La cantidad efectiva puede variar dependiendo de factores tales como el tamaño y el peso del sujeto, el tipo de enfermedad, o el compuesto particular de la invención. Por ejemplo, la selección del compuesto de la invención puede afectar lo que constituye una "cantidad efectiva". Un experto en la técnica sería capaz de estudiar los factores contenidos aquí y hacer la determinación con respecto a la cantidad efectiva de los compuestos de la invención sin experimentación innecesaria.

10 El régimen de administración puede afectar a lo que constituye una cantidad efectiva. El compuesto de la invención se puede administrar al sujeto bien sea antes o después de la aparición de un estado asociado con el VHC. Además, varias dosis divididas, así como dosis escalonadas, se pueden administrar diariamente o secuencialmente, o la dosis puede ser infundida continuamente, o puede ser una inyección en bolus. Además, las dosificaciones de los compuestos de la invención se pueden incrementar o disminuir proporcionalmente como se indique por las exigencias de la situación terapéutica o profiláctica.

15 Los compuestos de la invención pueden ser usados en el tratamiento de estados, trastornos o enfermedades como se describe aquí, o para la manufactura de composiciones farmacéuticas para uso en el tratamiento de estas enfermedades. Métodos de uso de los compuestos de la presente invención en el tratamiento de estas enfermedades, o preparaciones farmacéuticas que tienen compuestos de la presente invención para el tratamiento de estas enfermedades.

20 La expresión "composición farmacéutica" incluye preparaciones adecuadas para la administración a mamíferos, por ejemplo, humanos. Cuando los compuestos de la presente invención son administrados como productos farmacéuticos a los mamíferos, por ejemplo, los humanos, pueden ser administrados per se o como una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, de 0.1 a 99.5% (más preferiblemente, de 0.5 a 90%) de ingrediente activo en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" es reconocida en la técnica e incluye un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, adecuado para la administración de compuestos de la presente invención a los mamíferos. Los vehículos incluyen agentes de relleno líquidos o sólidos, diluyentes, excipientes, solventes o material encapsulante, involucrado en llevar o transportar el agente sujeto desde un órgano, o porción del cuerpo, a otro órgano, o porción del cuerpo. Cada vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetil celulosa de sodio, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propileno glicol; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietileno glicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes reguladores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido alginico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; Solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones reguladoras de fosfato; y otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

30 También pueden estar presentes en las composiciones agentes humectantes, emulsificadores y lubricantes, tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, endulzantes, agentes saborizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes.

35 Ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, hidrocloreuro de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio y similares; antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, α -tocoferol, y similares; y agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiamino tetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico, y similares.

40 Formulaciones de la presente invención incluyen aquellas adecuadas para administración oral, nasal, tópica, transdérmica, bucal, sublingual, rectal, vaginal y/o parenteral. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con un material portador para producir una forma de dosificación individual generalmente será aquella cantidad del compuesto que produzca un efecto terapéutico. Generalmente, aparte de un cien por ciento, esta cantidad variará desde aproximadamente 1 por ciento hasta aproximadamente el noventa y nueve por ciento de ingrediente activo, preferiblemente desde aproximadamente 5 por ciento hasta aproximadamente 70 por ciento, más preferiblemente desde aproximadamente 10 por ciento hasta aproximadamente 30 por ciento.

Los métodos para preparar estas formulaciones o composiciones incluyen la etapa de poner en asociación un compuesto de la presente invención con el vehículo y, opcionalmente, uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan poniendo de forma uniforme e íntimamente en asociación un compuesto de la presente invención con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y luego, si es necesario, conformando el producto.

Formulaciones de la invención adecuadas para administración oral pueden estar en forma de cápsulas, saquitos, píldoras, tabletas, comprimidos para deshacer en la boca (usando una base saborizada, usualmente sacarosa y acacia o tragacanto), polvos, gránulos, o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite-en-agua o de agua-en-aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas (utilizando una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia) y/o como enjuagues bucales y similares, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención como un ingrediente activo. Un compuesto de la presente invención también puede ser administrado como un bolus, electuario o pasta.

En formas de dosificación sólidas de la invención para administración oral (cápsulas, tabletas, píldoras, grageas, polvos, gránulos y similares), el ingrediente activo es mezclado con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato dicálcico, y/o cualquiera de los siguientes: agentes de relleno o extendedores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y/o ácido silícico; aglomerantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinil pirrolidona, sacarosa y/o acacia; humectantes, tales como glicerol; agentes desintegrantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, y carbonato de sodio; solución de agentes retardantes, tales como parafina; aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita; lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilen glicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, y mezclas de los mismos; y agentes colorantes. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes reguladores. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como agentes de relleno en cápsulas de gelatina blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcares de la leche, así como polietilen glicoles de alto peso molecular y similares.

Una tableta puede hacerse mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas pueden prepararse usando aglomerante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetil celulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, desintegrante con actividad de superficie (por ejemplo, glicolato de almidón sodio o carboximetilcelulosa de sodio entrecruzada), o agente dispersante. Las tabletas moldeadas pueden ser hechas moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Las tabletas, y otras formas de dosificación sólidas de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, tales como grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, pueden ser opcionalmente marcados con cortes o preparados con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en el arte de la formulación farmacéutica. También pueden ser formuladas de manera que provean una liberación lenta o controlada del ingrediente activo usando, por ejemplo, hidroxipropilmetil celulosa en proporciones variables para proveer el perfil de liberación deseado, otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Se pueden esterilizar mediante, por ejemplo, filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden ser disueltas en agua estéril, o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes del uso. Estas composiciones también pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y pueden ser de una composición tal que liberen el (los) ingrediente(s) activo(s) solamente, o preferencialmente, en una cierta porción del tracto gastrointestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Ejemplos de composiciones de integración que pueden ser utilizadas incluyen sustancias poliméricas y ceras. El ingrediente activo también puede estar en forma micro-encapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.

Formas de dosificación líquidas para la administración oral de los compuestos de la invención incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del ingrediente activo, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyente inertes usados comúnmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsificadores, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilen glicol, 1,3-butilen glicol, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de castor y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurilo, polietilen glicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano, y mezclas de los mismos.

Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsificantes y de suspensión, agentes endulzantes, saborizantes, colorantes, perfumantes y conservantes.

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isoestearilo etoxilados, polioxietileno sorbitol y ésteres de sorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

5 Formulaciones de las composiciones farmacéuticas de la invención para administración rectal o vaginal pueden ser presentadas como un supositorio, el cual puede ser preparado mezclando uno o más compuestos de la invención con uno o más excipientes o vehículos no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietileno glicol, una cera para supositorios o un salicilato, y el cual es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura corporal y, por lo tanto, se fundirá en el recto o la cavidad vaginal y liberará el compuesto activo.

10 Formulaciones de la presente invención que son adecuadas para administración vaginal también incluyen pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización que contienen tales vehículos como son conocidos en la técnica por ser apropiados.

15 Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, aspersiones, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. El compuesto activo puede ser mezclado bajo condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y con cualesquiera conservantes, reguladores, o propelentes que puedan ser requeridos.

Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo de esta invención, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietileno glicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de los mismos.

20 Los polvos y aspersiones pueden contener, además de un compuesto de esta invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Las aspersiones pueden contener adicionalmente propelentes habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, tales como butano y propano.

25 Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proveer la administración controlada de un compuesto de la presente invención al cuerpo. Tales formas de dosificación se pueden hacer disolviendo o dispersando el compuesto en el medio apropiado. También se pueden utilizar potenciadores de la absorción para incrementar el flujo del compuesto a través de la piel. La tasa de tal flujo puede controlarse bien sea proveyendo una membrana de control de tasa o dispersando el compuesto activo en una matriz polimérica o gel.

Las formulaciones oftálmicas, pomadas oculares, polvos, soluciones y similares, también se contemplan como dentro del alcance de esta invención.

30 Las composiciones farmacéuticas de esta invención adecuadas para la administración parenteral comprenden uno o más compuestos de la invención en combinación con una o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas isotónicas estériles farmacéuticamente aceptables, o polvos estériles que pueden ser reconstituidos en soluciones inyectables estériles o dispersiones justo antes de usar, que pueden contener antioxidantes, reguladores, bacteriostáticos, solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre del receptor deseado o agentes de suspensión o espesantes.

40 Ejemplos de vehículos acuosos y no acuosos adecuados que pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propileno glicol, polietileno glicol, y similares), y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de surfactantes.

45 Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsificantes y agentes dispersantes. Se puede asegurar la prevención de la acción de microorganismos mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, ácido sórbico de fenol, y similares. También puede ser deseable incluir en las composiciones agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio, y similares. Además, la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede ser provocada por la inclusión de agentes que retardan la absorción tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

50 En algunos casos, con el fin de prolongar el efecto de un fármaco, es deseable lentificar la absorción del fármaco desde la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo que tiene poca solubilidad en agua. La tasa de absorción del fármaco depende entonces de su tasa de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de fármaco administrada parenteralmente se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

- 5 Las formas de depósito inyectables se elaboran formando matrices microencapsuladas de los compuestos objeto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. La rata de liberación del fármaco puede ser controlada dependiendo de la relación de fármaco a polímero, y la naturaleza del polímero particular empleado. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también son preparadas atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con el tejido corporal.
- 10 Las preparaciones de la presente invención se pueden suministrar por vía oral, parenteral, tópica, o rectal. Son, por supuesto, suministradas mediante formas adecuadas para cada ruta de administración. Por ejemplo, son administradas en forma de tabletas o cápsulas, por inyección, inhalación, loción ocular, ungüento, supositorio, etc., administración por inyección, infusión o inhalación; tópico por loción o pomada; y rectal mediante supositorios. Se prefiere la administración oral.
- 15 Las frases "administración parenteral" y "administrado parenteralmente" como se usa aquí, significa modos de administración diferentes a la administración enteral y tópica, usualmente por inyección, e incluye, sin limitación, inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal e intraesternal.
- 20 Las frases "administración sistémica", "administrado sistémicamente", "administración periférica" y "administrado periféricamente" como se utiliza aquí significa la administración de un compuesto, fármaco u otro material que no sea directamente en el sistema nervioso central, de tal manera que entra en el sistema del paciente y, así, está sujeto al metabolismo y otros procesos como, por ejemplo, la administración subcutánea.
- 25 Estos compuestos pueden ser administrados a humanos y otros animales para terapia mediante cualquier ruta de administración adecuada, incluyendo la vía oral, nasal, como, por ejemplo, un aerosol, rectal, intravaginal, parenteral, intracisterna y por vía tópica, tal como mediante polvos, ungüentos o gotas, incluyendo por vía bucal y sublingual.
- 30 Independientemente de la ruta de administración seleccionada, los compuestos de la presente invención, que pueden usarse en una forma hidratada adecuada, y/o las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se formulan en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables por métodos convencionales conocidos por los de expertos en la técnica.
- 35 Niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden ser variados para obtener una cantidad del ingrediente activo que sea efectivo para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición y modo de administración en particular, sin ser tóxico para el paciente.
- 40 El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto particular de la presente invención empleado, o el éster, sal o amida del mismo, la ruta de administración, el tiempo de administración, la rata de excreción del compuesto particular que está siendo empleado, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación con el compuesto particular empleado, la edad, sexo, peso, condición, salud general e historial médico previo del paciente que está siendo tratado, y factores similares bien conocidos en las artes médicas.
- 45 Un médico o veterinario que tiene experiencia normal en la técnica puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad efectiva de la composición farmacéutica requerida. Por ejemplo, el médico o veterinario podría comenzar con dosis de los compuestos de la invención empleados en la composición farmacéutica a niveles más bajos que los requeridos con el fin de lograr el efecto terapéutico deseado e incrementar gradualmente la dosificación hasta que se logre el efecto deseado.
- 50 En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto de la invención será aquella cantidad del compuesto que es la dosis efectiva más baja para producir un efecto terapéutico. Tal dosis efectiva dependerá generalmente de los factores descritos anteriormente. Generalmente, las dosis intravenosas y subcutáneas de los compuestos de esta invención para un paciente, cuando se utiliza para los efectos analgésicos indicados, variarán desde aproximadamente 0.0001 hasta aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal por día, más preferiblemente desde aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente 50 mg por kg por día, y aún más preferiblemente desde aproximadamente 1.0 hasta aproximadamente 100 mg por kg por día. Una cantidad efectiva es aquella cantidad que trata un trastorno asociado con el VHC.
- Si se desea, la dosis diaria efectiva del compuesto activo puede ser administrado tal como dos, tres, cuatro, cinco, seis o más subdosis administradas por separado a intervalos apropiados durante todo el día, opcionalmente, en formas de dosificación unitaria.

Mientras sea posible para un compuesto de la presente invención que se administre solo, es preferible administrar el compuesto como una composición farmacéutica.

Procedimiento Sintético

5 Los compuestos de la presente invención son preparados a partir de compuestos comúnmente disponibles usando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo una cualquiera o más de las siguientes condiciones, sin limitación:

10 Dentro del alcance de este texto, solamente un grupo fácilmente removible que no sea un constituyente del producto particular final deseado de los compuestos de la presente invención es designado un "grupo protector", a menos que el contexto indique otra cosa. La protección de grupos funcionales mediante tales grupos protectores, los grupos protectores mismos, y sus reacciones de escisión se describen por ejemplo en trabajos de referencia estándar, tales como por ejemplo, Science of Synthesis: Houben- Weyl Methods of Molecular Transformation. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany. 2005. 41627 pp. (URL: [http:// www.science-of-synthesis.com](http://www.science-of-synthesis.com) (Electronic Version, 48 Volumes)); J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, in T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999, in "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, in "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, in H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of Carbohydrate: Monosaccharides and Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Una característica de los grupos protectores es que pueden ser removidos fácilmente (esto es, sin la ocurrencia de reacciones secundarias no deseadas) por ejemplo mediante solvolisis, reducción, fotólisis o alternativamente bajo condiciones fisiológicas (por ejemplo, por escisión enzimática).

25 Las sales de los compuestos de la presente invención que tiene al menos un grupo formador de sal pueden ser preparadas de una manera conocida per se. Por ejemplo, pueden ser formados sales de compuestos de la presente invención que tienen grupos ácidos, por ejemplo, tratando los compuestos con compuestos de metal, tales como sales de metales alcalinos de ácidos carboxílicos orgánicos adecuados, por ejemplo, la sal de sodio del ácido 2-etilhexanoico, con el metal alcalino orgánico o compuestos de metales alcalinotérreos, tales como los hidróxidos correspondientes, carbonatos o carbonatos de hidrógeno, tales como sodio o hidróxido de potasio, carbonato o hidrógeno carbonato, con compuestos de calcio correspondientes o con amoniaco o una amina orgánica adecuada, cantidades estequiométricas o prefiriéndose el uso de solamente un pequeño exceso del agente formador de sal. Sales de adición ácida de los compuestos de la presente invención se obtienen de manera usual, por ejemplo, por tratamiento de los compuestos con un ácido o un reactivo de intercambio aniónico adecuado. Sales internas de los compuestos de la presente invención que contienen grupos formadores de sales ácidas y bases, por ejemplo, un grupo carboxi libre y un grupo amino libre, se pueden formar, por ejemplo, mediante la neutralización de sales, tales como sales de adición ácida, al punto isoeléctrico, por ejemplo, con bases débiles, o mediante tratamiento con intercambiadores de iones.

30 Las sales pueden ser convertidas de manera habitual en los compuestos libres; las sales de metales y de amonio pueden ser convertidas, por ejemplo, mediante tratamiento con ácidos adecuados, y sales de adición ácida, por ejemplo, mediante tratamiento con un agente base adecuado.

40 Las mezclas de isómeros obtenibles de acuerdo con la invención pueden ser separadas de una manera conocida per se en los isómeros individuales; los diastereoisómeros pueden ser separados, por ejemplo, por partición entre mezclas de solventes polifásicos, recristalización y/o separación cromatográfica, por ejemplo sobre sílica gel o mediante, por ejemplo, cromatografía líquida de presión media sobre una columna en fase reversa, y los racematos pueden ser separados, por ejemplo, mediante la formación de sales con reactivos formadores de sales ópticamente puros y separación de la mezcla de diastereoisómeros así obtenibles, por ejemplo por medio de cristalización fraccionada, o por cromatografía sobre materiales de columna ópticamente activos.

Los intermedios y los productos finales se pueden trabajar y/o purificar de acuerdo con métodos estándar, por ejemplo, utilizando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re-)cristalización, y similares.

Condiciones de procesos generales

50 Lo siguiente se aplica en general a todos los procesos mencionados en esta descripción.

Los pasos del proceso para sintetizar los compuestos de la invención pueden llevarse a cabo bajo condiciones de reacción que son conocidas per se, incluyendo aquellas mencionadas específicamente, en ausencia o, habitualmente, en presencia de solventes o diluyentes, incluyendo, por ejemplo, solventes o diluyentes que son inertes hacia los reactivos utilizados y disolverlos, en la ausencia o presencia de catalizadores, agentes de condensación o neutralización, por ejemplo intercambiadores de iones, tales como intercambiadores de cationes, por ejemplo en la forma H+, dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactivos a temperatura

reducida, normal o elevada, por ejemplo en un rango de temperatura de aproximadamente -100 °C hasta aproximadamente 190 °C, incluyendo, por ejemplo, desde aproximadamente -80 °C hasta aproximadamente 150 °C, por ejemplo a -80 hasta -60 °C, a temperatura ambiente, a -20 a 40 °C o a temperatura de reflujo, bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, cuando sea apropiado bajo presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo una atmósfera de argón o nitrógeno.

En todas las etapas de las reacciones, mezclas de isómeros que se forman se pueden separar en los isómeros individuales, por ejemplo diastereoisómeros o enantiómeros, o en cualquier mezcla deseada de isómeros, por ejemplo racematos o mezclas de diastereoisómeros, por ejemplo de forma análoga a los métodos descritos en *Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Alemania. 2005.

Los solventes a partir de los cuales se pueden seleccionar aquellos solventes que son adecuados para cualquier reacción particular incluyen aquellos mencionados específicamente o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alcanos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo dietil éter, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como benceno o tolueno, alcoholes, tales como metanol, etanol o 1- o 2- propanol, nitrilos, tales como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno o cloroformo, amidas de ácido, tales como dimetilformamida o dimetil acetamida, bases, tales como bases de nitrógeno heterocíclicas, por ejemplo piridina o N-metilpirrolidin-2-ona, anhídridos de ácidos carboxílicos, tales como anhídridos de ácidos alcanóicos inferiores, por ejemplo anhídrido acético, cíclicos, hidrocarburos lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano o isopentano, o mezclas de esos solventes, por ejemplo soluciones acuosas, a menos que se indique otra cosa en la descripción de los procesos. Tales mezclas de solventes también pueden ser utilizadas en la manipulación, por ejemplo por cromatografía o partición.

Los compuestos, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en forma de hidratos, o sus cristales pueden, por ejemplo, incluir el solvente utilizado para la cristalización. Pueden estar presentes diferentes formas cristalinas.

La invención también se refiere a aquellas formas del proceso en las cuales un compuesto obtenible como un intermediario en cualquier etapa del proceso es utilizado como material de partida y los pasos del proceso restantes se llevan a cabo, o en el que se forma un material de partida bajo las condiciones de reacción o se utiliza en forma de un derivado, por ejemplo, en una forma protegida o en la forma de una sal, o un compuesto obtenible por el proceso de acuerdo con la invención es producido bajo las condiciones del proceso y se procesa adicionalmente in situ.

Combinaciones

Un compuesto de la presente invención también puede ser usado en combinación con otros agentes, por ejemplo, un compuesto adicional modulador del VHC que es o no es de la fórmula I, para el tratamiento de trastorno asociado con el VHC en un sujeto.

Por el término "combinación", se entiende o bien una combinación fija en una forma de dosificación unitaria, o un kit de partes para la administración combinada donde un compuesto de la presente invención y un asociado de combinación se pueden administrar de forma independiente al mismo tiempo o por separado dentro de intervalos de tiempo que permiten especialmente que los asociados de combinación muestran un efecto cooperativo, por ejemplo, sinérgico, o cualquier combinación de los mismos.

Por ejemplo, el documento WO 2005/042020 describe la combinación de diversos inhibidores de VHC con un inhibidor de citocromo P450 ("CYP"). Cualquier inhibidor de CYP que mejore la farmacocinética de la proteasa NS3/4A relevante se puede utilizar en combinación con los compuestos de esta invención. Estos inhibidores de CYP incluyen, pero no se limitan a, ritonavir (WO 94/14436), ketoconazol, troleandomicina, 4-metil pirazol, ciclosporina, clometiazol, cimetidina, itraconazol, fluconazol, miconazol, fluvoxamina, fluoxetina, nefazodona, sertralina, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, saquinavir, lopinavir, delavirdina, eritromicina, VX-944 y VX-497. Inhibidores preferidos de CYP incluyen ritonavir, ketoconazol, troleandomicina, 4-metil pirazol, ciclosporina, y clometiazol.

Los métodos para medir la capacidad de un compuesto para inhibir la actividad de CYP son conocidos (véase, por ejemplo, US 6,037,157 y Yun, et al. *Drug Metabolism and Disposition*, vol. 21, pp. 403-407 (1993)). Por ejemplo, un compuesto a ser evaluado se puede incubar con 0.1, 0.5, y 1.0 mg de proteína/ml, u otra concentración apropiada de microsomas hepáticos humanos (por ejemplo, microsomas hepáticos agrupados caracterizados, comercialmente disponibles,) durante 0, 5, 10, 20, y 30 minutos, u otros tiempos apropiados, en presencia de un sistema generador de NADPH. Las incubaciones de control se pueden realizar en la ausencia de microsomas hepáticos durante 0 y 30 minutos (por triplicado). Las muestras pueden ser analizadas para la presencia del compuesto. Las condiciones de incubación que producen una rata lineal de metabolismo del compuesto se utilizarán una guía para estudios adicionales. Los experimentos conocidos en la técnica pueden ser utilizados para determinar la cinética del metabolismo del compuesto (K_m y V_{max}). La rata de desaparición del compuesto puede ser determinada y los datos

analizados de acuerdo con la cinética de Michaelis-Menten mediante el uso de Lineweaver-Burk, Eadie-Hofstee, o el análisis de regresión no lineal.

5 La inhibición de experimentos de metabolismo puede entonces ser realizada. Por ejemplo, un compuesto (una concentración, $< K_m$) se puede incubar con microsomas hepáticos humanos agrupados en la ausencia o presencia de un inhibidor de CYP (tales como ritonavir) bajo las condiciones determinadas anteriormente. Como sería reconocido, las incubaciones de control deben contener la misma concentración de solvente orgánico como las incubaciones con el inhibidor de CYP. Las concentraciones del compuesto en las muestras pueden ser cuantificadas, y la rata de desaparición de compuesto original puede ser determinado, con ratas que son expresadas como un porcentaje de la actividad de control.

10 También se conocen métodos para evaluar la influencia de la coadministración de un compuesto de la invención y un inhibidor de CYP en un sujeto (véase, por ejemplo, US2004/0028755). Cualquiera de tales métodos podría ser utilizado en conexión con esta invención para determinar el impacto farmacocinético de una combinación. Los sujetos que se beneficiarían del tratamiento de acuerdo con esta invención podrían entonces ser seleccionados.

15 De acuerdo con lo anterior, una realización de esta invención provee un método para administrar un inhibidor de CYP3A4 y un compuesto de la invención. Otra realización de esta invención provee un método para administrar un inhibidor de la isoenzima 3A4 ("CYP3A4"), isoenzima 2C19 ("CYP2C19"), isoenzima 2D6 ("CYP2D6"), isoenzima 1A2 ("CYP1A2"), isoenzima 2C9 ("CYP2C9"), o isoenzima 2E1 ("CYP2E1"). En realizaciones donde el inhibidor de proteasa es VX-950 (o un estereoisómero del mismo), el inhibidor de CYP inhibe preferiblemente CYP3A4.

20 Como se puede apreciar, la actividad de CYP3A4 es observada ampliamente en humanos. De acuerdo con lo anterior, se esperaría que las realizaciones de esta invención involucren la inhibición de la isoenzima 3A4 aplicable a un amplio rango de pacientes.

De acuerdo con lo anterior, esta invención provee métodos en donde el inhibidor de CYP es administrado junto con el compuesto de la invención en la misma forma de dosificación o en formas de dosificación separadas.

25 Los compuestos de la invención (por ejemplo, el compuesto de Fórmula I o subfórmulas de los mismos) pueden ser administrados como el único ingrediente o en combinación o alternación con otros agentes antivirales, especialmente agentes activos contra el VHC. En la terapia de combinación, dosificaciones efectivas de dos o más agentes se administran juntas, mientras que en alternancia o la terapia de paso secuencial, se administra una dosificación efectiva de cada agente en serie o secuencialmente. En general, la terapia de combinación típicamente se prefiere sobre la terapia de alternancia porque induce múltiples tensiones simultáneas en el virus. Las dosificaciones dadas dependerán de la rata de absorción, inactivación y excreción del fármaco, así como de otros factores. Es de anotar que los valores de dosificación también variarán con la severidad de la condición a ser aliviada. Es de entenderse además que para cualquier sujeto particular, los regímenes y programas de dosificación específicos deben ajustarse con el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones. La eficacia de un fármaco contra la infección viral puede ser prolongada, aumentada, o restablecida mediante la administración del compuesto en combinación o alternancia con un segundo, y quizás tercer compuesto antiviral que induzca una mutación genética diferente de la causada por el fármaco principal en un virus resistente al fármaco. Alternativamente, la farmacocinética, biodistribución u otros parámetros del fármaco pueden ser alterados por tal terapia de combinación o alternancia.

40 Las dosificaciones diarias requeridas en la práctica del método de la presente invención variará dependiendo de, por ejemplo, del compuesto de la invención empleado, el anfitrión, el modo de administración, la severidad de la condición a ser tratada. Un rango de dosificación diaria preferida es de aproximadamente de 1 a 50 mg/kg por día en una dosis individual o en dosis divididas. Las dosificaciones diarias adecuadas para pacientes son del orden de, por ejemplo 1 a 20 mg/kg p.o. o i.v. Formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración oral comprenden de cerca de 0.25 a 10 mg/kg de ingrediente activo, por ejemplo compuesto de Fórmula I o cualesquiera subfórmulas del mismo, junto con uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables para ello. La cantidad de coagente en la forma de dosificación puede variar en gran medida, por ejemplo, 0.00001 a 1000 mg/kg de ingrediente activo.

50 Las dosificaciones diarias con respecto al coagente utilizado variará dependiendo de, por ejemplo, el compuesto empleado, el anfitrión, el modo de administración y la severidad de la condición a ser tratada. Por ejemplo, la lamivudina puede ser administrada a una dosificación diaria de 100 mg. El interferón pegilado puede ser administrado parenteralmente de una a tres veces por semana, preferiblemente una vez a la semana, a una dosis semanal total que varía de 2 a 10 millones de IU, más preferiblemente de 5 a 10 millones de IU, lo más preferible de 8 y 10 millones de IU. Debido a los diversos tipos de coagentes que pueden ser utilizados, las cantidades pueden variar en gran medida, por ejemplo, de .0001 a 5,000 mg/kg por día.

55 El estándar actual del cuidado para el tratamiento de la hepatitis C es la combinación de interferón pegilado alfa con ribavirina, de los cuales las dosis recomendadas son de 1.5 µg/kg/semana peginterferón alfa-2b o 180 µg/semana de

peginterferón alfa-2a, además de 1,000 a 1,200 mg diarios de ribavirina durante 48 semanas para los pacientes de genotipo I, o 800 mg diarios de ribavirina durante 24 semanas para pacientes del genotipo 2/3.

5 El compuesto de la invención (por ejemplo, el compuesto de Fórmula I o subfórmulas del mismo) y coagentes de la invención pueden ser administrados por cualquier ruta convencional, en particular por vía enteral, por ejemplo, oralmente, por ejemplo en forma de soluciones para beber, tabletas o cápsulas o parenteralmente, por ejemplo en forma de soluciones o suspensiones inyectables. Ciertas composiciones farmacéuticas preferidas pueden ser, por ejemplo aquellas basadas en microemulsiones como se describe en UK 2,222,770 A.

10 El compuesto de la invención (por ejemplo, el compuesto de Fórmula I o subfórmulas del mismo) se administra junto con otros fármacos (coagentes) por ejemplo, un fármaco que tiene actividad antiviral, especialmente actividad anti-Flaviviridae, más especialmente actividad anti-VHC, por ejemplo, un interferón, por ejemplo, interferón- α -2a o interferón- α -2b, por ejemplo, Intron^R A, Roferon^R, Avonex^R, Rebif^R o Betaferon^R, o un interferón conjugado con un polímero soluble en agua o con albúmina humana, por ejemplo, albuferón, un agente antiviral, por ejemplo, ribavirina, lamivudina, los compuestos divulgados en la patente de los Estados Unidos No. 6,812,219 y WO 2004/002422 A2, un inhibidor del VHC u otros factores codificados de virus Flaviviridae como la proteasa NS3/4A, la helicasa o la ARN polimerasa o un profármaco de tal inhibidor, un agente antifibrótico, por ejemplo, un derivado de N-fenil-2-pirimidin-amina, por ejemplo imatinib, un agente inmunomodulador, por ejemplo, ácido micofenólico, una sal o un profármaco del mismo, por ejemplo, micofenolato de sodio o micofenolato mofetil, o un agonista del receptor S1P, por ejemplo, FTY720 o un análogo del mismo opcionalmente fosforilado, por ejemplo, como se divulga en EP627406A1, EP778263A1, EP1002792A1, WO02/18395, WO02/76995, WO 02/06268, JP2002316985, WO03/29184, WO03/29205, WO03/62252 y WO03/62248.

15 Se entiende que conjugados de interferón a un polímero soluble en agua incluye especialmente conjugados a homopolímeros de óxido de polialquileno tales como polietilén glicol (PEG) o polipropilén glicoles, polioles polioxi-etilenados, copolímeros de los mismos y copolímeros de bloque de los mismos. Como una alternativa a los polímeros a base de óxido de polialquileno, se pueden utilizar efectivamente materiales no antigénicos tales como dextrano, polivinil pirrolidonas, poli(acrilamidas), alcoholes de polivinilo, polímeros basados en carbohidratos y similares. Tales conjugados de interferón-polímero se describen en las patentes de los Estados Unidos Nos. 4,766,106, 4,917,888, Solicitud de Patente Europea No. 0 236 987, Solicitud de Patente Europea No. 0 510 356 y la Publicación de Solicitud Internacional N^o WO 95/13090. Puesto que la modificación polimérica reduce suficientemente las respuestas antigénicas, el interferón extraño no necesita ser completamente autólogo. El interferón usado para preparar conjugados de polímero puede prepararse a partir de un extracto de mamífero, tal como interferón humano, de rumiante o bovino, o producido de forma recombinante. Se prefieren los conjugados de interferón a polietilenglicol, también conocidos como interferones pegilados.

25 Conjugados especialmente preferidos de interferón son pegilado interferones alfa pegilados, por ejemplo el interferón- α -2a pegilado, el interferón- α -2b pegilado; el interferón consenso pegilado o un producto interferón-a purificado pegilado. El interferón-a-2a pegilado es descrito por ejemplo, en la Patente Europea 593,868 y está disponible comercialmente por ejemplo bajo el nombre comercial PEGASYS[®] (Hoffmann-La Roche). Interferón- a 2b pegilado es descrito, por ejemplo, en la Patente Europea 975,369 y está disponible comercialmente por ejemplo bajo el nombre comercial PEG-INTRON A[®] (Schering Plough). Interferón de consenso pegilado es descrito en el documento WO 96/11953. Los α -interferones pegilados preferidos son interferón interferón- α -2a pegilado e interferón- α -2b pegilado. También se prefiere el interferón de consenso pegilado.

35 Otros coagentes preferidos son proteínas de fusión de un interferón, por ejemplo proteínas de fusión de interferón- a -2a, interferón- a -2b; interferón de consenso o producto de interferón- α purificado, cada uno de los cuales se fusiona con otra proteína. Ciertas proteínas de fusión preferidas comprenden un interferón (por ejemplo, interferón- a -2b) y una albúmina como se describe en la patente de los Estados Unidos 6,973,322 y las publicaciones internacionales WO02/60071, WO05/003296 y WO05/077042 (Human Genome Sciences). Un interferón preferido conjugado a una albúmina humana es Albuferon (Human Genome Sciences).

45 Ciclosporinas que se enlazan fuertemente a la ciclofilina pero no son inmunosupresores incluyen aquellas ciclosporinas citadas en las patentes de los Estados Unidos 5,767,069 y 5,981,479. La Melle⁴-ciclosporina es una ciclosporina no inmunosupresora preferida. Ciertos otros derivados de ciclosporina se describen en WO2006039668 (scynexis) y WO2006038088 (Debiopharm SA). Se considera que una ciclosporina no es inmunosupresora cuando tiene una actividad en la Reacción Linfocítica Mixta (MLR) de no más de 5%, preferiblemente no más de 2%, la de la ciclosporina A. La Reacción Linfocítica Mixta es descrita por T. Meo en " Immunological Methods", L. Lefkovits and B. Peris, Eds., Academic Press, N.Y. pp. 227 - 239 (1979). Las células de bazo (0.5×10^6) a partir de ratones Balb/c (hembras, 8 - 10 semanas) son coincubadas durante 5 días con 0.5×10^6 células de bazo irradiadas (2000 rads) o tratadas con mitomicina C de ratones CBA (hembras, 8 - 10 semanas). Las células alogénicas irradiadas inducen una respuesta proliferativa en las células de bazo de Balb c las cuales pueden medirse mediante la incorporación del precursor marcado en el ADN. Puesto que las células estimuladoras son irradiadas (o tratadas con mitomicina C) no responden a las células Balb/c con proliferación pero no retienen su antigenicidad. La IC₅₀ encontrada para el compuesto de prueba en la MLR es comparada con la encontrada para la ciclosporina A en un experimento paralelo. Además, la ciclosporina no inmunosupresora carece de la capacidad de inhibir la CN y la ruta de NF-AT en dirección

3'. La [Melle]⁴-ciclosporina es una ciclosporina enlazante de la ciclofilina no inmunosupresora preferida para uso de acuerdo con la invención.

La ribavirina (1-β-D-ribofuranosil-1-1,2,4-triazol-3-caroxamida) es un nucleósido sintético, antiviral de amplio espectro, no inductor de interferón, vendido bajo el nombre comercial, Virazole (The Merck Index, 11th edition, Editor: Budavar, S, Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, p1304,1989). La patente de Estados Unidos No. 3,798,209 y RE29,835 divulgan y reivindican la ribavirina. La ribavirina es estructuralmente similar a la guanosina, y tiene actividad *in vitro* contra varios virus de ADN y ARN, incluyendo *Flaviviridae* (Gary L. Davis, Gastroenterology 118:S104-S114, 2000).

La ribavirina reduce los niveles de amino transferasa en suero a la normalidad en 40% de los pacientes, pero no lo hace en los niveles séricos inferiores del ARN del VHC (Gary L. Davis, Gastroenterología 118: S104-S114, 2000). Así, la ribavirina sola no es efectiva en la reducción de los niveles de ARN virales. Adicionalmente, la ribavirina tiene una toxicidad significativa y se sabe que induce anemia. La ribavirina no está aprobado para la monoterapia contra el VHC; Está aprobado en combinación con interferón alfa-2a o interferón alfa-2b para el tratamiento del VHC.

Una combinación preferida adicional es una combinación de un compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I o cualesquiera subfórmulas del mismo) con una ciclosporina enlazante a ciclofilina no inmunosupresora, con ácido micofenólico, una sal o un profármaco del mismo, y/o con un agonista del receptor S1P, por ejemplo, FTY720.

Ejemplos adicionales de compuestos que pueden ser utilizados en tratamientos de combinación o alternancia incluyen:

(1) Los interferones, incluyendo el interferón alfa 2a o 2b e interferón alfa 2a o 2b pegilado (PEG), por ejemplo:

(a) Intron-A®, interferón alfa-2b (Schering Corporation, Kenilworth, NJ);

(b) PEG-Intron®, peginterferón alfa-2b (Schering Corporation, Kenilworth, NJ);

(c) Roferon®, interferon alfa-2a (Hoffmann-La Roche, Nutley, NJ);

(d) Pegasys®, peginterferon alfa-2a recombinante (Hoffmann-La Roche, Nutley, NJ);

(e) Berefor®, interferon alfa 2 disponible de (Boehringer Ingelheim Pharmaceutical, Inc., Ridgefield, CT);

(f) Sumiferon®, una mezcla purificada de interferones alfa naturales (Sumitomo, Japan)

(g) Wellferon®, lymphoblastoid interferon alpha n1 (GlaxoSmithKline);

(h) Infergen®, interferón alfa de consenso (InterMune Pharmaceuticals, Inc., Brisbane, CA);

(i) Alferon®, una mezcla de interferones alfa naturales (Interferon Sciences, and Purdue Frederick Co., CT);

(j) Viraferon®;

(k) Interferón alfa de consenso de Amgen, Inc., Newbury Park, CA,

Otras formas de interferón incluyen: interferón beta, gamma, tau y omega, tales como Rebif (interferón beta 1a) por Serono, Omniferon (interferón natural) por Viragen, REBIF (interferón beta-1a) por Ares-Serono, Omega Interferón por BioMedicines; interferón Alfa oral por Amarillo Biosciences; un interferón conjugado con un polímero soluble en agua o con una albúmina humana, por ejemplo, Albuferon (Human Genome Sciences), un agente antiviral, un interferón de consenso, interferón-tau ovino o bovino.

Conjugados de interferón a un polímero soluble en agua se entiende que incluyen especialmente conjugados a homopolímeros de óxido de polialquileno tales como polietilen glicol (PEG) o polipropilen glicoles, polioles polioxi-etilenados, copolímeros de los mismos y copolímeros de bloque de los mismos. Como una alternativa a los polímeros basados en óxido de polialquileno, se pueden utilizar materiales efectivamente no antigénicos tales como dextrano, polivinilpirrolidonas, poliacrilamidas, alcoholes de polivinilo, polímeros basados en carbohidratos y similares. Puesto que la modificación polimérica reduce suficientemente la respuesta antigénica, el interferón extraño no necesita ser completamente autólogo. El interferón usado para preparar conjugados de polímero puede prepararse a partir de un extracto de mamífero, tal como interferón humano, rumiante o bovino, o producido de forma recombinante. Se prefieren los conjugados de interferón a polietilenglicol, también conocido como interferones pegilados.

- (2) La ribavirina, tal como ribavirina (1-beta-D-ribofuranosyl-1H-1,2,4-triazole-3-carboxamide) de Valeant Pharmaceuticals, Inc., Costa Mesa, CA); Rebetol® de Schering Corporation, Kenilworth, NJ, y Copegus® de Hoffmann- La Roche, Nutley, NJ; y nuevos análogos de ribavirina en el desarrollo, tales como Levovirina y Viramidina por Valeant,
- 5 (3) Derivados de tiazolidina que muestran inhibición relevante en un ensayo de HPLC en fase reversa con una proteína de fusión NS3/4A y sustrato de NS5A/5B (Sudo K. et al., *Antiviral Research*, 1996, 32, 9-18), especialmente compuesto RD- 1-6250, que posee una unidad estructural cinamoilo fusionada sustituida con una cadena larga de alquilo, RD4 6205 y RD4 6193
- 10 (4) Tiazolidinas y benzanilidas identificadas en Kakiuchi N. et al. *J. FEBS Letters* 421, 217-220; Takeshita N. et al. *Analytical Biochemistry*, 1997, 247, 242-246;
- (5) Una fenan-treenuquinona que posee actividad contra la proteasa en un SDS-PAGE y ensayo de autorradiografía aislado a partir del caldo de cultivo en fermentación de *Streptomyces* sp., Sch 68631 (Chu M. et al., *Tetrahedron Letters*, 1996, 37, 7229-7232), y Sch 351633, aislado del hongo *Penicillium griseofulvum*, el cual demuestra actividad en un ensayo de proximidad de centelleo (Chu M. et al, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 9, 1949-1952);
- 15 (6) inhibidores de la proteasa.
- Los ejemplos incluyen inhibidores de la proteasa NS3 basado en sustrato (Attwood et al., *Antiviral peptide derivatives*, PCT WO 98/22496, 1998; Attwood et al., *Antiviral Chemistry and Chemotherapy* 1999, 10, 259-273; Attwood et al, *Preparation and use of amino acid derivatives as anti-viral agents*, German Patent Pub. DE 19914474; Tung et al. *Inhibitors of serine proteases, particularly hepatitis C virus NS3 protease*; PCT WO 98/17679), incluyendo
- 20 alphaketoamides e hidrazinoureas, y están siendo investigados inhibidores que terminan en un electrófilo tal como un ácido borónico o fosfonato (Llinas-Brunet et al. *Hepatitis C análogos de péptido inhibidor*, PCT WO 99/07734).
- También están siendo investigados inhibidores de la proteasa NS3 no basados en sustratos tales como derivados de 2,4,6-trihidroxi-3-nitro-benzamida (Sudo K. et al., *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1997, 238 643-647; Sudo K. et al. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*, 1998, 9, 186), incluyendo RD3-4082 y RD3-4078, el
- 25 primero sustituido en la amida con una cadena de carbono 14 y el último que procesa un grupo para-fenoxifenilo.
- Sch 68631, una fenantrenoquinona, es un inhibidor de la proteasa del VHC (Chu M et al., *Tetrahedron Letters* 37:7229-7232, 1996). En otro ejemplo de los mismos autores, Sch 351633, aislado del hongo *Penicillium griseofulvum*, fue identificado como un inhibidor de la proteasa (Chu M. et al., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 9:1949-1952). La potencia nanomolar contra la enzima de proteasa NS3 del VHC se ha logrado mediante el
- 30 diseño de inhibidores selectivos basados en la macromolécula eglin c. Eglin c, aislada de la sanguijuela, es un potente inhibidor de varias serina proteasas tales como proteasas A y B de *S. griseus*, V-quimotripsina, quimasa y subtilisina. Qasim M.A. et al., *Biochemistry* 36:1598-1607, 1997.
- Patentes de Estados Unidos que divulgan inhibidores de la proteasa para el tratamiento del VHC incluyen, por
- 35 ejemplo, la Patente de los Estados Unidos No. 6,004,933 por Spruce et al, que divulga una clase de inhibidores de proteasa cisteína para inhibir la endopeptidasa 2 de VHC; la patente de EE.UU. No. 5.990.276 por Zhang et al. que divulga inhibidores sintéticos de la proteasa NS3 del virus de la hepatitis C; Patente de Estados Unidos No. 5,538,865 por Reyes et al., péptidos como inhibidores de la serina proteasa NS3 del VHC se divulgan en el
- 40 documento WO 02/008251 por Corvas International, Inc., y el documento WO 02/08187 y WO 02/008256 por Schering Corporation. Tripéptidos inhibidores del VHC se divulgan en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 6,534,523, 6,410,531 y 6,420,380 por Boehringer Ingelheim y WO 02/060926 por Bristol Myers Squibb. Péptidos de diarilo como inhibidores de la serina proteasa NS3 del VHC se divulgan en el documento WO 02/48172 por Schering Corporation. Imidazoleidinonas como inhibidores de la serina proteasa NS3 del VHC se divulgan en el documento
- WO 02/18198 por Schering Corporation y WO 02/48157 por Bristol Myers Squibb. La WO 98/17679 de Vertex Pharmaceuticals y la WO 02/48116 de Bristol Myers Squibb también divulgan inhibidores de la proteasa del VHC.
- 45 Inhibidores de la serina proteasa NS3-4A del VHC que incluyen BILN 2061 por Boehringer Ingelheim, VX-950 por Vertex, SCH 6/7 por Schering-Plough, y otros compuestos actualmente en desarrollo preclínico;
- Inhibidores de la proteasa NS3 basado en sustrato, incluyendo alfafetoamidas e hidrazinoureas, e inhibidores que terminan en un electrófilo tal como un ácido borónico o fosfonato; Inhibidores de la proteasa NS3 no basados en
- 50 sustratos tales como derivados de 2,4,6-trihidroxi-3-nitro-benzamida incluyendo RD3-4082 y RD3-4078, el primero sustituido en la amida con una cadena de 14 carbonos y el último que procesa un grupo para-fenoxifenilo; y Sch68631, una fenantrenoquinona, un inhibidor de la proteasa del VHC.
- Sch 351633, aislada de los hongos *Penicillium griseofulvum* fue identificada como un inhibidor de la proteasa. Eglin c, aislada de la sanguijuela es un potente inhibidor de varias serina proteasas tales como proteasas A y B de *S. griseus*, a-quimotripsina, quimasa y subtilisina.

La patente de los Estados Unidos No. 6004933 divulga una clase de inhibidores de la cisteína proteasa a partir de la inhibición de la endopeptidasa 2 de VHC; inhibidores sintéticos de proteasa NS3 del VHC (pat), tripéptidos inhibidores del VHC (pat), péptidos de diarilo tales como inhibidores de la serina proteasa NS3 del VHC (pat), Imidazolidindionas como inhibidores de la serina proteasa NS3 del VHC (pat).

5 Tiazolidinas y benzanilidas (ref). Derivados de tiazolidina que muestran inhibición relevante en un ensayo de HPLC en fase reversa con una proteína de fusión de NS3/4A y sustrato de NS5A/5B especialmente compuesto RD-16250 que posee un unidad estructural cinamoilo fusionado sustituido con un alquilo de cadena larga, RD4-6205 y RD4 6193

10 Fenan-trenequinona que posee actividad contra la proteasa en un SDS-PAGE y ensayo de autorradiografía aislado del caldo de cultivo en fermentación de *Streptomyces sp*, Sch68631 y Sch351633, aislado del hongo *Penicillium griseofulvum*, que demuestra actividad en un ensayo de proximidad de centelleo.

15 (7) Nucleósidos o inhibidores no nucleósidos de ARN polimerasa dependiente del ARN de NS5B del VHC, tales como ribofuranosil citidina éster de 2'-C-metil-3'-O-L-valina (Idenix) como se describe en la WO 2004/002422 A2, R803 (Rigel), JTK- 003 (Japón Tabacco), HCV-086 (ViroPharma / Wyeth) y otros compuestos actualmente en desarrollo preclínico;

gliotoxina (ref) y el producto natural cerulenina;

2'-fluoronucleósidos;

otros análogos de nucleósidos como se divulga en la WO 02/057287 A2, WO 02/057425 A2, WO 01/90121, WO 01/92282, y la patente de los Estados Unidos No. 6,812,219.

20 Idenix Pharmaceuticals divulga el uso de nucleósidos ramificados en el tratamiento de flavivirus (incluyendo el VHC) y pestivirus en la Publicación Internacional Nos. WO 01/90121 y WO 01/92282. Específicamente, un método para el tratamiento de infección por hepatitis C (y flavivirus y pestivirus) en humanos y otros animales anfitriones se divulga en las publicaciones de Idenix que incluye la administración de nucleósidos biológicamente activos B-D o B-L ramificados en 1', 2', 3' o 4' o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo, administrado bien solo o en combinación con otro agente antiviral, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Ciertos nucleósidos biológicamente activos B-D o B-L ramificados 1', 2', 3' o 4', incluyendo telbivudina, se describen en las patentes de los Estados Unidos 6,395,716 y 6,875,751.

30 Otras solicitudes de patentes que divulgan el uso de ciertos análogos de nucleósidos para tratar el virus de la hepatitis C incluyen: PCTCA00/01316 (WO 01/32153; presentada el 3 de noviembre de 2000) y PCT/CA01/00197 (WO 01/60315; presentada el 19 de febrero de 2001) presentada por BioChem Pharma, Inc., (ahora Shire Biochem, Inc.); PCT/US02/01531 (WO 02/057425; presentada el 18 de enero de 2002) y PCT/US02/03086 (WO 02/057287; presentada el 18 de enero de 2002) presentada por Merck & Co., Inc., PCT/EP01/09633 (WO 02/18404; publicada el 21 de agosto de 2001) presentada por Roche, y publicaciones de PCT Nos. WO 01/79246 (presentada el 13 de abril de 2001), WO 02/32920 (presentada el 18 de octubre de 2001) y la WO 02/48165 por Pharmasset, Ltd.

35 La publicación PCT No. WO 99/43691 por Emory University, titulada "2'-Fluoronucleosides" divulga el uso de ciertos 2'-fluoronucleósidos para el tratamiento del VHC.

Eldrup et al. (Oral Session V, Hepatitis C Virus, Flaviviridae; 16th International Conference on Antiviral Research (April 27, 2003, Savannah, GA)) describe la relación estructura:actividad de nucleósidos modificados en 2' para la inhibición del VHC.

40 Bhat et al. (Oral Session V, Hepatitis C Virus, Flaviviridae, 2003 (Oral Session V, Hepatitis C Virus, Flaviviridae; 16th International Conference on Antiviral Research (April 27, 2003, Savannah, GA); p A75) describe las propiedades de síntesis y farmacocinéticas de análogos de nucleósidos como posibles inhibidores de la replicación del ARN del VHC. Los autores informan que 2'-nucleósidos modificados demuestran una potente actividad inhibidora en ensayos de replicación basados en células.

45 Olsen et al. (Oral Session V, Hepatitis C Virus, Flaviviridae; 16th International Conference on Antiviral Research (April 27, 2003, Savannah, Ga)p A76) también describen los efectos de los nucleósidos modificados en 2' en la replicación del ARN del VHC.

(8) Inhibidores de la polimerasa de nucleótidos y gliotoxina (Ferrari R. et al. Journal of Virology, 1999, 73, 1649-1654), y el producto natural cerulenin (Lohmann V. et al. Virology, 1998, 249, 108-118);

50 (9) Inhibidores de la helicasa NS3 del VHC, tales como VP_50406 por ViroPharma y compuestos de Vertex. Otros inhibidores de helicasa (Diana G.D. et al., *Compounds, compositions and methods for treatment of hepatitis C*, U.S.

Patent No. 5,633,358; Diana G.D. et al., *Piperidine derivatives, pharmaceutical compositions thereof and their use in the treatment of hepatitis C*, PCT WO 97/36554);

- 5 (10) Oligodesoxinucleótidos de fosforotioato antisentido (S-ODN) complementarios a tramos de secuencias en la región no codificante 5' (NCR) del virus (Alt M. et al., *Hepatology*, 1995, 22, 707-717), o nucleótidos 326-348 que comprenden el extremo 3' de la NCR y nucleótidos 371-388 localizados en la región codificante del núcleo del ARN del VHC (Alt M. et al., *Archives of Virology*, 1997, 142, 589-599; Galderisi U. et al., *Journal of Cellular Physiology*, 199, 181, 251-257); tales como ISIS 14803 por Isis Pharm/Elan, antisentido por Hybridon, antisentido por AVI bioPharma,
- 10 (11) Inhibidores de la traducción dependiente de IRES (Ikeda N et al., *Agent for the prevention and treatment of hepatitis C*, Japanese Patent Pub. JP-08268890; Kai Y et al. *Prevention and treatment of viral diseases*, Japanese Patent Pub. JP-10101591); tales como ISIS 14803 por Isis Pharm/Elan, inhibidor IRES por Anadys, inhibidores IRES por Immusol, química de ARN dirigida por PTC Therapeutics.
- 15 (12) Ribozimas, tales como ribozimas resistentes a la nucleasa (Maccjak, D.J. et al., *Hepatology* 1999, 30, abstract 995) y aquellos dirigidas en la Patente de Estados Unidos No. 6,043,077 por Barber et al., y Patentes de los Estados Unidos Nos. 5,869,253 y 5,610,054 por Draper et al., por ejemplo , HEPTAZYME por RPI
- (13) ARNsi dirigido contra el genoma del VHC.
- (14) Inhibidor de la replicación del VHC de cualesquiera otros mecanismos tales como por VP50406ViroPharama/Wyeth, inhibidores de Achillion, Arrow
- (15) Un inhibidor de otros objetivos en el ciclo de vida del VHC incluyendo entrada viral, montaje y maduración
- 20 (16) Un agente de modulación inmune, tal como un inhibidor de la IMPDH, ácido micofenólico, una sal o un profármaco del mismo micofenolato de sodio o micofenolato de mofetilo o Merimebodib (VX-497); timosina alfa-1 (Zadaxin, por SciClone); o un agonista del receptor S1P, por ejemplo FTY720 o análogo del mismo opcionalmente fosforilado.
- 25 (17) Un agente antifibrótico, tal como un derivado de N-fenil-2-pirimidina-amina, imatinib (Gleevac), IP-501 por Indevus, e interferón gamma 1b de InterMune
- (18) Vacuna terapéutica por Intercell, Epimmune/Genecor, Merix, Tripep (Chron-VacC), inmunoterapia (Therapore) by Avant, terapia de células T por CellExSys, anticuerpo monoclonal XTL-002 por STL, ANA 246 y ANA 246 BY Anadys,
- 30 (19) Otros compuestos misceláneos que incluyen 1-amino-alquilciclohexanos (Patente de los Estados Unidos No. 6,034,134 por Gold et al.), lípidos alquilo (Patente de los Estados Unidos No. 5,922,757 por Chojkier et al.), vitamina E y otros antioxidantes (Patente de los Estados Unidos No. 5,922,757 por Chojkier et al.), amantadina, ácidos biliares (Patente de los Estados Unidos No. 5,846,99964 por Ozeki et al.), ácido N-(fosfonoacetil)-L-aspártico, (Patente de los Estados Unidos No. 5,830,905 por Diana et al.), bencenodicarboxamidas (Patente de los Estados Unidos No. 5,633,388 por Diane et al.), derivados del ácido poliadenílico (Patente de los Estados Unidos No. 5,496,546 por Wang et al.), 2'3'-didesoxiinosina (Patente de los Estados Unidos No. 5,026,687 por Yarchoan et al.), bencimidazoles (Patente de los Estados Unidos No. 5,891,874 por Colacino et al.), extractos de plantas (Patente de los Estados Unidos No. 5,837,257 por Tsai et al., Patente de los Estados Unidos No. 5,725,859 por Omer et al., y Patente de los Estados Unidos No. 6,056,961) y piperidinas (Patente de los Estados Unidos No. 5,830,905 por Diana et al.). También, escualeno, telbivudina, ácido N-(fosfonoacetil)-L-aspártico, bencenodicarboxamidas,
- 35 40 derivados de ácido poliadenílico, inhibidores de glicosilación, y agentes citoprotectores no específicos que bloquean la lesión celular causada por la infección por el virus.
- (20) Cualquier otro compuesto actualmente en desarrollo preclínico o clínico para el tratamiento del VHC, incluyendo la interleucina-10 (Schering-Plough), AMANTADINE (Symmetrel) por Endo Labs Solvay,
- 45 (Schering-Plough), AMANTADINE (Symmetrel) by Endo Labs Solvay, inhibidor de caspasa IDN-6556 por Idun Pharma, VHC/MF59 por Chiron, CIVACIR (Inmunoglobulina de Hepatitis C) por NABI, CEPLENE (dicloruro de histamina) por Maxim, IDN-6556 por Idun PHARM, T67, un inhibidor de beta-tubulina, por Tularik, una vacuna terapéutica dirigida a E2 por Innogenetics, FK788 por Fujisawa Helathcare, IdB1016 (Siliphos, fitosoma de fosfatidil colina silibina oral), inhibidor de fusión por Trimeris, Dication por Immtech, hemopurificador por Aethlon Medical, UT 231B por United Therapeutics.
- 50 (21) Antagonistas de análogos de los nucleósidos de purina de T1R7 (receptores similares a toll) desarrollados por Anadys, por ejemplo, Isotorabina (ANA245) y su profármaco (ANA975), el cual se describe en las solicitudes Europeas EP348446 y EP636372, Publicaciones internacionales WO03/045968, WO05/121162 y WO05/25583, y la Patente de los Estados Unidos 6/973322.

(21) Inhibidores no nucleósidos desarrollados por Genelabs y descritas en las Publicaciones Internacionales WO2004/108687, WO2005/12288, y WO2006/076529.

5 (22) Otros coagentes (por ejemplo, no inmunomoduladores o compuestos inmunomoduladores) que pueden ser usados en combinación con un compuesto de esta invención incluyen, pero no están limitados a, los especificados en el documento WO 02/18369.

Los métodos de esta invención también pueden involucrar la administración de otro componente que comprende un agente adicional seleccionado de un agente inmunomodulador; un agente antiviral; un inhibidor de la proteasa del VHC; un inhibidor de otro objetivo en el ciclo de vida del VHC; un inhibidor de CYP; o combinaciones de los mismos.

10 Por consiguiente, en otra realización, esta invención provee un método que comprende administrar un compuesto de la invención y otro agente antiviral, preferiblemente un agente anti-VHC. Tales agentes antivirales incluyen, pero no se limitan a, agentes inmunomoduladores, tales como interferones α , β , y δ , compuestos de interferón- α derivados pegilados, y timosina; otros agentes antivirales, tales como ribavirina, amantadina, y telbivudina; otros inhibidores de proteasas de la hepatitis C (inhibidores NS2-NS3 e inhibidores NS3-NS4A); inhibidores de otros objetivos en el ciclo de vida del VHC, incluyendo los inhibidores de helicasa, polimerasa, y de metaloproteasas; inhibidores de entrada de ribosoma interno; inhibidores virales de amplio espectro, tales como inhibidores de IMPDH (por ejemplo, los compuestos de las Patente de los Estados Unidos 5,807, 876,6, 498,178, 6,344, 465,6, 054,472, WO 97/40028, WO 98/40381, WO 00/56331, y ácido micofenólico y derivados de los mismos, e incluyendo, pero no limitado a VX-497, VX-148, y/o VX-944); o combinaciones de cualquiera de los anteriores.

De acuerdo con lo anterior la presente invención provee en un aspecto aún adicional:

20 • Una combinación farmacéutica que comprende a) un primer agente el cual es un compuesto de la invención, por ejemplo, un compuesto de fórmula I o cualesquiera subfórmulas del mismo, y b) un coagente, por ejemplo un segundo agente fármaco como se definió anteriormente.

25 • Un método como se definió anteriormente que comprende coadministración, por ejemplo concomitantemente o en secuencia, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, por ejemplo, un compuesto de fórmula I o cualesquiera subfórmulas del mismo, y un coagente, por ejemplo un segundo agente fármaco como se definió anteriormente.

30 Los términos "coadministración" o "administración combinada" o similares tal como se utilizan aquí están destinados a abarcar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un paciente individual, y pretenden incluir regímenes de tratamiento en los cuales los agentes son administrados no necesariamente por la misma ruta de administración o al mismo tiempo. Las combinaciones fijas están también dentro del alcance de la presente invención. La administración de una combinación farmacéutica de la invención da como resultado un efecto beneficioso, por ejemplo, un efecto terapéutico sinérgico, en comparación con una monoterapia aplicando solamente uno de sus ingredientes farmacéuticamente activos.

35 Cada componente de una combinación de acuerdo con esta invención puede ser administrado por separado, juntos, o en cualquier combinación de los mismos. Como se reconoce por los profesionales experimentados, las dosificaciones de interferón son medidas típicamente en IU (por ejemplo, aproximadamente 4 millones de IU a aproximadamente 12 millones de IU).

40 Si se selecciona un agente adicional de otro inhibidor de CYP, el método sería, por lo tanto, emplear dos o más inhibidores de CYP. Cada componente puede ser administrado en una o más formas de dosificación. Cada forma de dosificación puede ser administrada al paciente en cualquier orden.

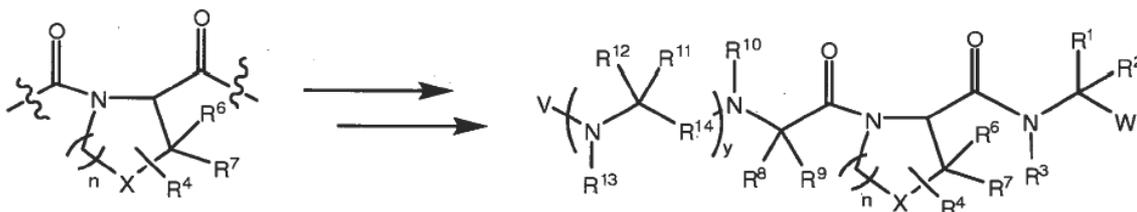
45 El compuesto de la invención y cualquier agente adicional puede ser formulado en formas de dosificación separadas. Alternativamente, para disminuir el número de formas de dosificación administradas a un paciente, el compuesto de la invención y cualquier agente adicional pueden ser formulados juntos en cualquier combinación. Por ejemplo, el compuesto inhibidor de la invención puede ser formulado en una forma de dosificación y el agente adicional puede ser formulado junto en otra forma de dosificación. Cualesquier formas de dosificación separadas pueden ser administradas al mismo tiempo o en momentos diferentes.

Alternativamente, una composición de esta invención comprende un agente adicional tal como se describe en el presente documento. Cada componente puede estar presente en composiciones individuales, composiciones de combinación, o en una composición individual.

50 Ejemplificación de la invención

La invención es ilustrada adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. Se aceptan los ensayos utilizados en los Ejemplos. La demostración de la eficacia en estos ensayos es predictiva de la eficacia en los sujetos.

MÉTODOS DE SÍNTESIS GENERAL



5 Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes y catalizadores utilizados para la síntesis de los compuestos de la presente invención están bien sea disponibles comercialmente o pueden ser producidos por métodos de síntesis orgánica conocidos para un experto de experiencia normal en la técnica (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21). Además, los compuestos de la presente invención pueden ser producidos por métodos de síntesis orgánica conocidos para una persona de experiencia normal en la técnica como se muestra en los siguientes ejemplos.

LISTA DE ABREVIATURAS

Ac	acetilol
ACN	Acetonitrilo
AcOEt / EtOAc	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
aq	Acuoso
Ar	arilo
Bn	bencilo
Bu	butilo (nBu = n-butilo, tBu = tert-butilo)
CDI	Carbonildiimidazol
CH ₃ CN	Acetonitrilo
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-eno
DCE	1,2-Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DIPEA	N-Etildiisopropilamina
DMAP	Dimetilaminopiridina
DMF	N,N'-Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EI	Ionización por electrodispersión
Et ₂ O	Dietiléter
Et ₃ N	Trietilamina
Ether	Dietiléter
EtOH	Etanol
FC	Cromatografía instantánea

h	Hora (s)
HATU	O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato
HBTU	O-(Benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronii hexafluorofosfato
HCl	Ácido clorhídrico
HOBt	1-Hidroxibenzotriazol
HPLC	Cromatografía Líquida de Alto rendimiento
H ₂ O	Agua
L	Litro (s)
LC-MS	Cromatografía líquida/Espectrometría de masas
Me	Metilo
Mel	Yodometano
MeOH	Metanol
mg	miligramo
min	Minuto (s)
mL	mililitro
MS	Espectrometría de Masas
Pd/C	Paladio sobre carbón
PG	Grupo protector
Ph	Fenilo
Prep	Preparativa
Rf	Relación de frentes
RP	Fase reversa
Rt	Tiempo de retención
rt	Temperatura ambiente
SiO ₂	Sílica gel
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía de capa delgada

Métodos de HPLC: Método A:

HPLC

Instrumento: Sistema Agilent

columna: C18 de waters symmetry, 3.5 µm, 2.1 x 50 mm, flujo 0.6 ml/min

solvente: CH₃CN (0.1% CF₃CO₂H); H₂O (0.1% CF₃CO₂H)

gradiente: 0-3.5 min : 20-95% CH₃CN, 3.5-5 min : 95% CH₃CN, 5.5-5.55 min 95 % a 20% CH₃CN

Método B:

5 Sistema cromatográfico Agilent 1100 LC con detección de MS de Micromass ZMD. Un gradiente binario compuesto por A (agua que contiene acetonitrilo al 5% y ácido trifluoroacético de 0.05%) y B (acetonitrilo que contiene ácido trifluoroacético al 0.045%) es utilizado como una fase móvil en una columna C-18 Waters X Terra™ (30 x 3 mm, 2.5 µm de tamaño de partícula) como una fase estacionaria. Se aplica el siguiente perfil de elución: un gradiente lineal de 3.5 minutos a una rata de flujo de 0.6 ml/min de 5% de B a 95% de B, seguido por una elución isocrática de 0.5 minutos a un rata de flujo de 0.7 ml/min de 95% de B, seguido por una elución isocrática de 0.5 minutos a una rata de flujo de 0.8 ml/min de 95% de B, seguido por un gradiente lineal de 0.2 minutos a una rata de flujo de 0.8 ml/min de 95% de B a 5% de B, seguido por una elución isocrática de 0.2 minutos a una rata de flujo de 0.7 ml/min de 5% de B.

Método C: HPLC

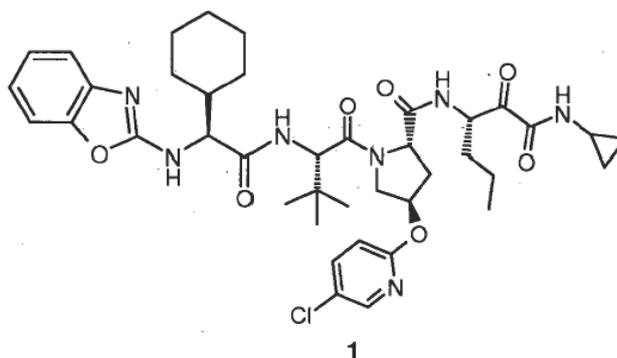
Instrumento: Kontron, Kroma-System

Columna: Macherey-Nagel, Lichrosphere 100-5 RP 18

Solvente: CH₃CN (0.1% CF₃CO₂H); H₂O (0.1% CF₃CO₂H)

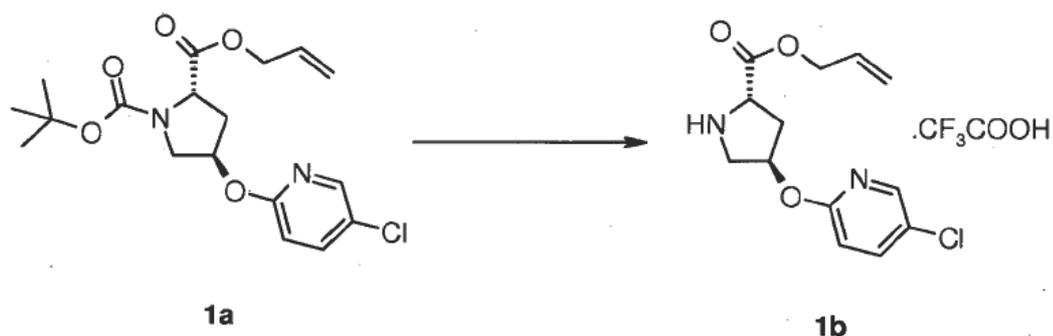
Gradiente: 0-5 min: 10-100% CH₃CN; 5-7.5 min: 100% CH₃CN (Flujo 1.5mL/min)

Ejemplo 1:



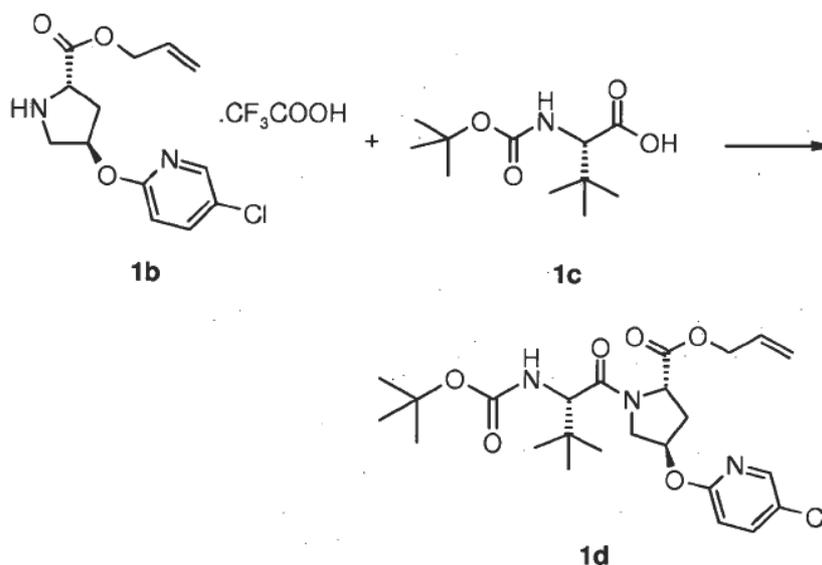
15

Etapa 1-A:



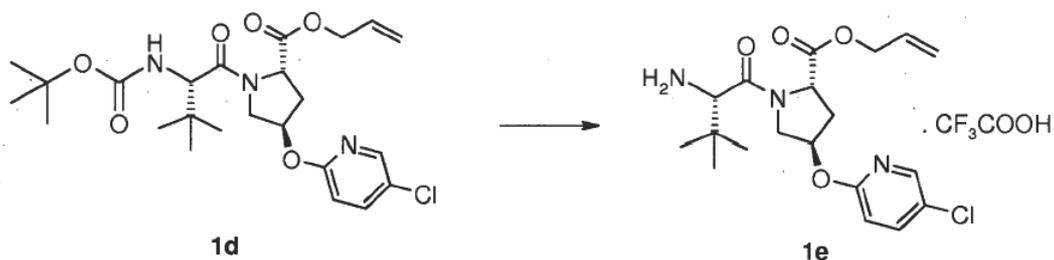
A una solución de 1a (3.0 g, 7.84 mmol) en diclorometano (20 mL) a temperatura ambiente se agregó TFA (20 mL). La mezcla se agitó durante 3 horas después de lo cual el solvente se evaporó in vacuo para dar el producto deseado (4.5 g). Encontrado m/z ES+ = 283 y ES- = 281.

5 Etapa 1-B:



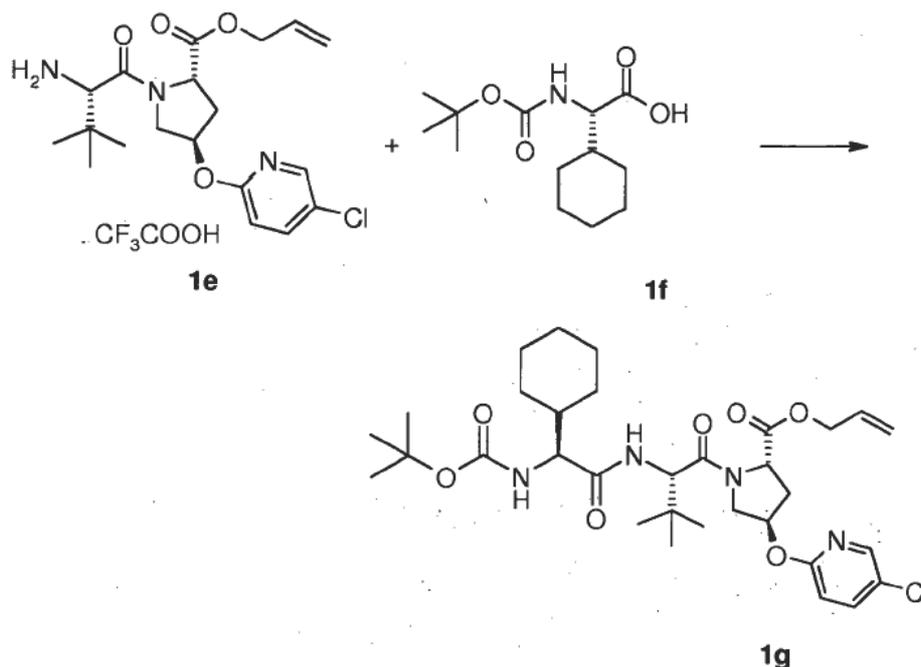
Una solución de 1c (2.18 g, 9.45 mmol) en diclorometano anhidro (57 mL) y DMF anhidro (57 mL) es agitada a 0 °C se agrega HATU (1.4 eq, 5.0 g, 13.23 mmol). Se agrega 1b (1.2 eq, 4.50 g, 11.34 mmol) en pequeñas porciones. Luego, se agrega gota a gota N-metilmorfolina (4.0 eq, 3.82 g, 37.8 mmol). La mezcla de reacción es calentada gradualmente a temperatura ambiente y se agita durante toda la noche. Todos los volátiles se eliminaron bajo vacío y el residuo es disuelto en acetato de etilo. La capa orgánica es lavada con agua, solución de HCl acuosa 1.0 N, solución de NaHCO₃ saturado acuoso, y salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró in vacuo. El residuo es sometido a cromatografía sobre sílica gel (gradiente: acetona/hexano; 2:8 a 1: 1) para dar 1d (3.11 g). Encontrado m/z ES+ = 496.

15 Etapa 1-C:



A una solución de 1d (3.1 g, 6.25 mmol) en diclorometano (15 mL) a temperatura ambiente se agrega TFA (15 mL). La mezcla es agitada durante 3 horas después de lo cual el solvente es evaporado in vacuo para dar 4.7 g de 1e. Encontrado m/z ES+ = 396.

Etapa 1-D:

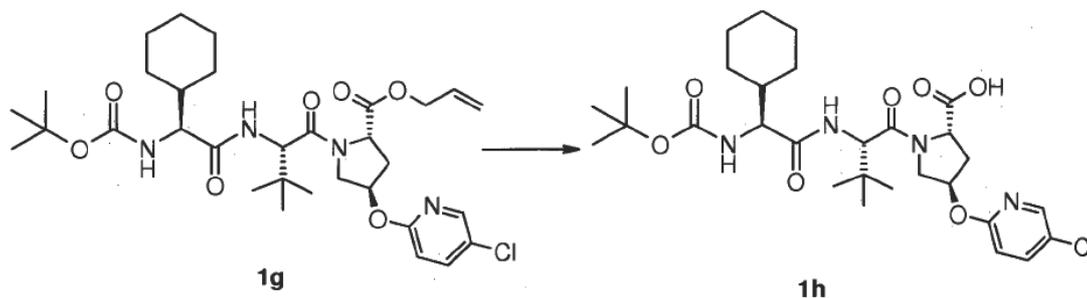


5

Una solución de Boc-L-2-ciclohexilglicina 1f (2.0 g, 7.79 mmol) en diclorometano anhidro (40 mL) y DMF anhidro (40 mL) es agitada a 0 °C y es tratada con HATU (1.4 eq, 4.14 g, 10.90 mmol). Se agrega 1e (1.2 eq, 4.77 g, 9.35 mmol) en pequeñas porciones. Luego, se agrega gota a gota N-metilmorfolina (4.0 eq, 3.15 g, 31.16 mmol). La mezcla de reacción es calentada gradualmente a temperatura ambiente y agitada durante la noche. Todos los volátiles se eliminaron bajo vacío y el residuo es disuelto en acetato de etilo. La capa orgánica es lavada con agua, solución de HCl acuoso 1.0 N, solución de NaHCO₃ acuoso saturado, y salmuera. La capa orgánica es secada sobre Na₂SO₄, es filtrada y concentrada in vacuo. El residuo es sometido a cromatografía sobre sílica (gradiente: acetona/hexano; 2:8 a 1:1) para dar 3.0 g de 1g. Encontrado m/z ES+ = 635.

10

Etapa 1-E:

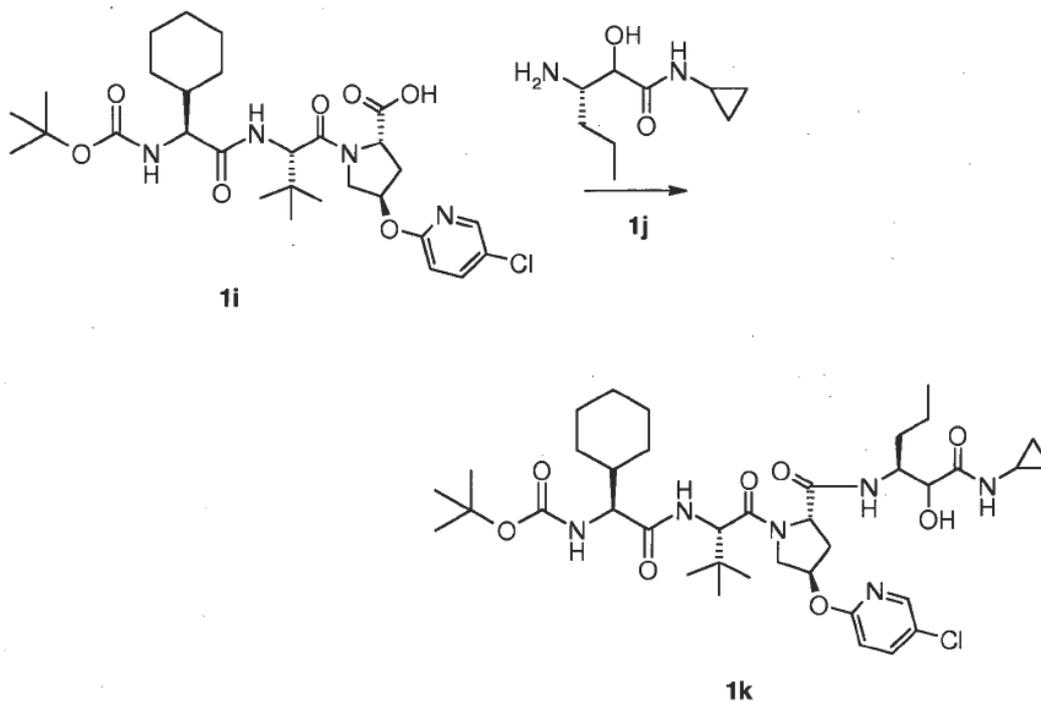


15

Una solución de 1g (3.0 g, 4.72 mmol) en 45 mL de una mezcla 1:1:1 de THF/MeOH/agua se agrega hidróxido de litio monohidratado (2 eq, 394 mg). La mezcla se agita durante toda la noche. Todos los volátiles son evaporados en un vacío y al residuo se agrega diclorometano (100 mL). El pH de la capa acuosa se ajusta a pH 5 con adición gota a gota de solución de HCl acuoso 1.0 N. Las capas son separadas y la capa acuosa es extraída con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas son secadas (Na₂SO₄), filtradas y concentradas para dar 1.87 g de 1h (1.87 g). Encontrado m/z ES+ = 595 y ES- = 593

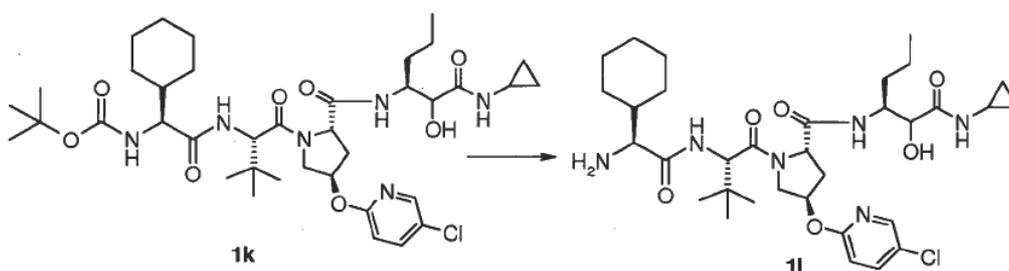
20

Etapa 1-F:



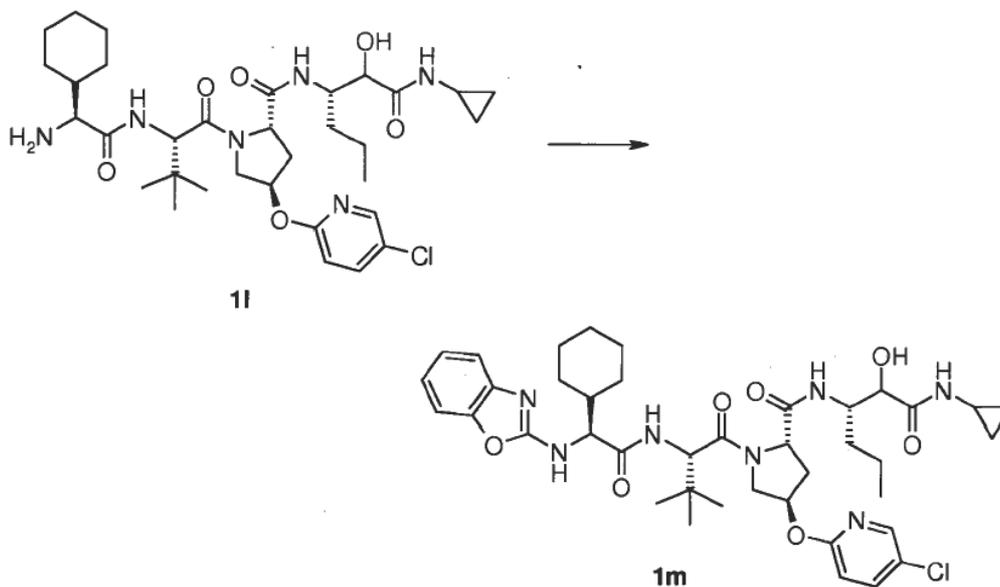
5 Una solución de 1i (2.80 g, 4.7 mmol) en diclorometano anhidro (24 mL) y DMF anhidro (24 mL) se agita a 0 °C y se trata con HATU (1.4 eq, 2.5 g, 6.58 mmol). Se agrega el hidroxí cetoamida amina 1j (1.2 eq, 1.05 g, 5.66 mmol) en pequeñas porciones. Luego, se agrega gota a gota N-metilmorfolina (4.0 eq, 1.90 g, 18.80 mmol). La mezcla de reacción se calienta gradualmente a temperatura ambiente y se agita durante toda la noche. Todos los volátiles son eliminados bajo vacío y el residuo se disuelve en acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, solución de HCl acuoso 1.0 N, solución de NaHCO₃ saturado acuoso, y salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra in vacuo. El residuo se somete a cromatografía sobre sílica gel (gradiente: acetona/hexano; 2:8 a 1:1) para dar 3.0 g de 1k. Encontrado ES+ = 763 y ES- = 761.

10 Etapa 1-G:



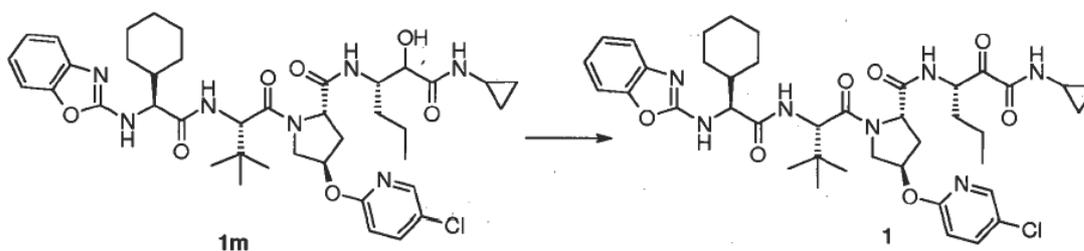
15 A una solución de 1k (4.0 g, 5.24 mmol) en diclorometano (26 mL) a temperatura ambiente se agrega TFA (26 mL). La mezcla se agita durante 3 horas después de lo cual el solvente se evapora in vacuo y se agrega diclorometano al residuo (100 mL). El pH se ajusta a 8 por adición gota a gota de una solución saturada acuosa de NaHCO₃. Las capas se separan. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra para dar 4.0 g de 1l (4.0 g). Encontrado m/z ES+ = 663 y ES- = 661.

Etapa 1-H:



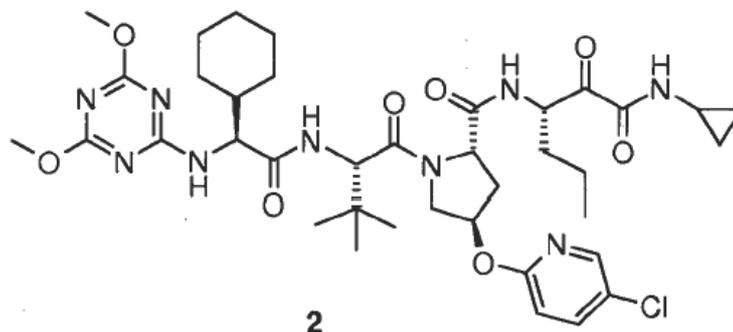
5 A una solución de 1l (350 mg, 0.53 mmol) en dioxano (1.0 mL) a temperatura ambiente se agregan 2-clorobenzaxazol (122 mg, 0.79 mmol) y NaHCO_3 (89 mg, 1.1 mmol). Las mezclas se agitan a 65 °C durante 6 horas. Luego la mezcla se carga directamente a la columna de sílica gel y se eluye con hexano/EtOH (de 95/5 a 85/15) para dar 360 mg de 1m. Encontrado m/z ES^+ = 780 y ES^- = 778.

Etapa 1-l:

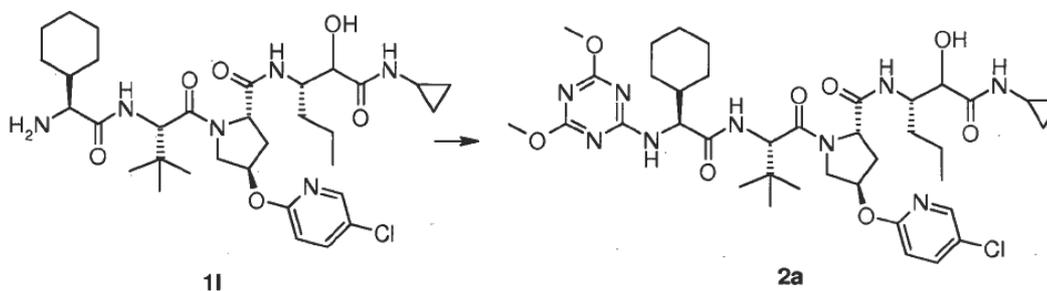


10 A una solución de 1m (253 mg, 0.32 mmol) en CH_2Cl_2 (1.6 mL) a 0 °C se agrega DIPEA (1.3 mmol, 168 mg) seguido de una solución de sulfóxido de piridina (0.65 mmol, 103 mg) en DMSO (1.6 mL). La solución se agita a 0 °C durante 10 min. A la solución se agrega EtOAc y solución de NH_4Cl saturado acuoso. Las dos fases se separan y la capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía de columna en sílica gel (hexano/acetona, 1/1) para dar 245 mg de 1. Encontrado m/z en ES^+ 778, m/z en ES^- = 776.

15 **Ejemplo 2:**

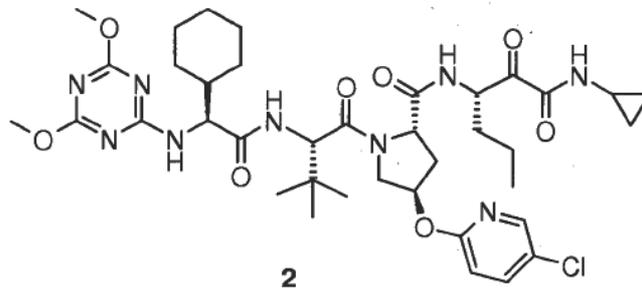
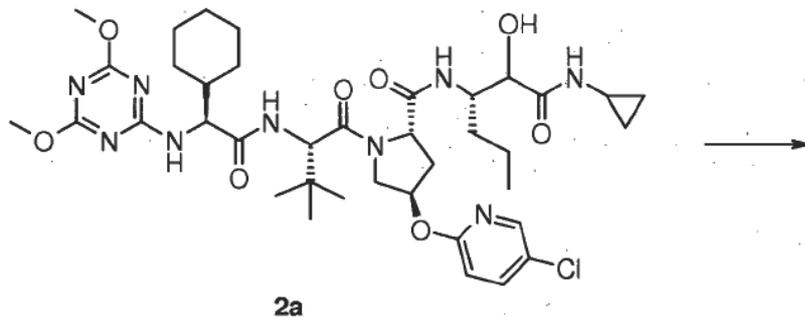


Etapa 2-A:



- 5 A una solución de la amina 11 (50 mg, 0.07 mmol) en dioxano (350 mL) a temperatura ambiente, se agrega 2-cloro-4,6-dimetoxitriazina (20 mg, 0.11 mmol) y NaHCO_3 (13 mg, 0.16 mmol). Las mezclas se agitaron a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentra en un vacío y al residuo se agrega acetato de etilo (30 mL). La capa orgánica se lava con solución acuosa de HCl 1.0 N, solución saturada acuosa de NaHCO_3 y salmuera. La solución orgánica se seca entonces sobre sulfato de sodio y se concentra. La purificación usando TLC preparativa (eluyente: acetona/hexano, 1:1) produjo 48 mg de 2a. Encontrado m/z ES+ = 802 y ES- = 800.
- 10

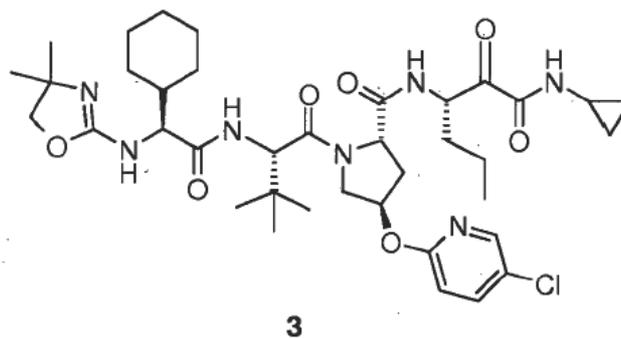
Etapa 2-B:



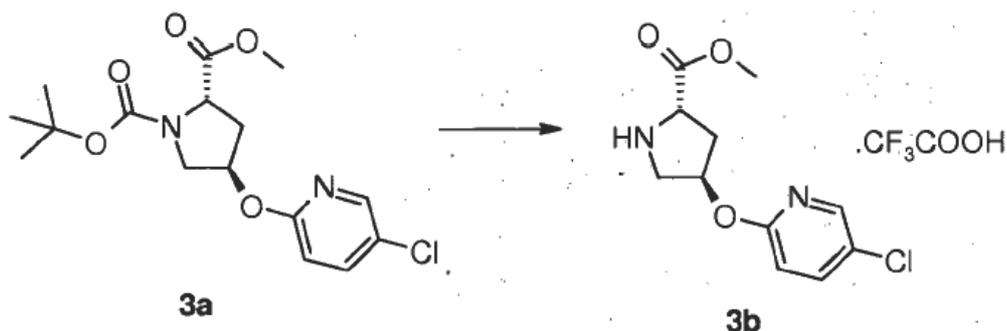
5 Una solución 2a (48 mg, 0.06 mmol) en diclorometano anhidro (0.6 mL) se trata con DMP (2.0 eq, 51 mg). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla se agrega una solución acuosa de tiosulfato de sodio 1.0 M (2 mL) y las mezclas resultantes se agitaron durante 5 minutos. Se agrega solución de bicarbonato de sodio saturado acuoso (2 mL) y la agitación se continúa durante otros 10 minutos. Las fases se separan y la capa acuosa se extrae con diclorometano. La capa orgánica combinada se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El residuo se somete a cromatografía usando TLC preparativa en sílica gel (eluyente: acetona/hexanos, 4:6) para dar 36 mg de 2. Encontrado m/z ES+ = 800.

Ejemplo 3:

10

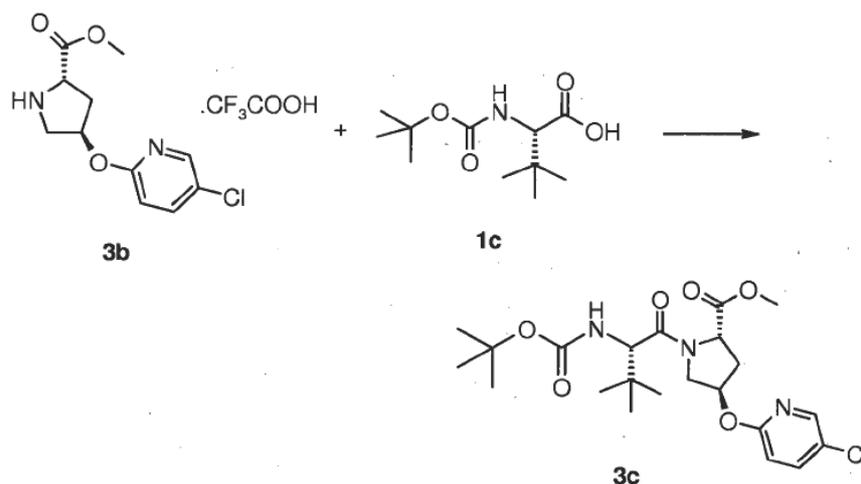


Etapa 3-A:



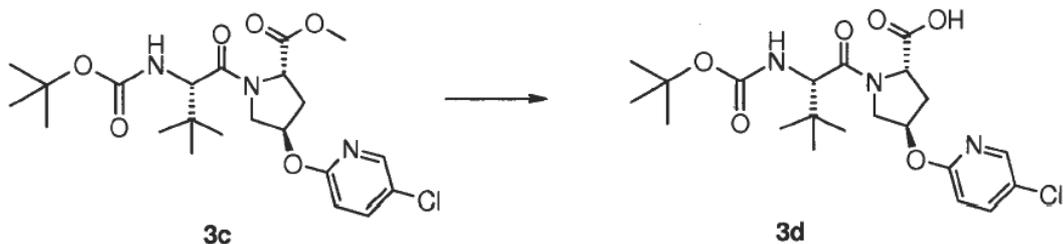
A una solución de 3a (2.5 g, 7.0 mmol) en diclorometano (6.0 mL) a temperatura ambiente se agrega TFA (6 mL). La mezcla se agita durante 3 horas después de lo cual el solvente se evapora in vacuo para dar 4.0 g de 3b. Encontrado m/z ES+ = 257.

5 Etapa 3-B:



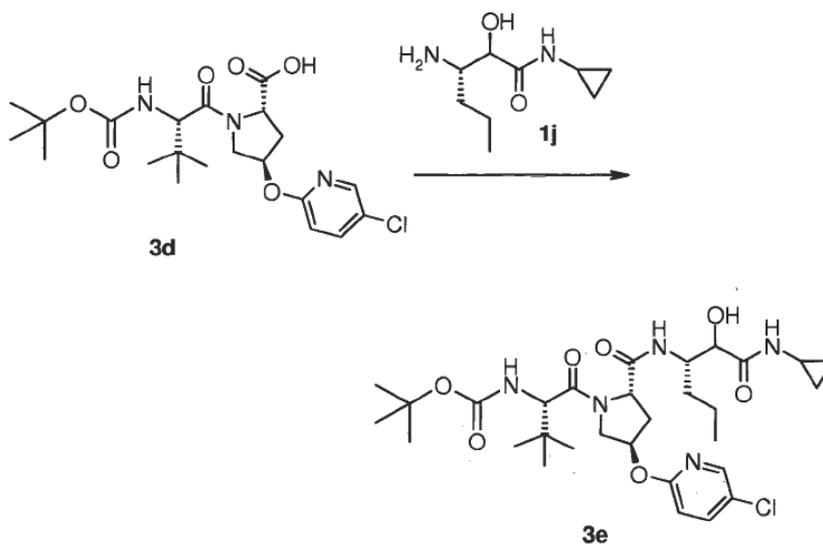
Una solución de 1c (219 mg, 2.68 mmol) en diclorometano anhidro (13 mL) y DMF anhidro (13 mL) se agita a 0 °C y se trata con HATU (1.4 eq, 1.42 g, 3.75 mmol). Se agrega 3b (1.0 eq, 0.99 g, 2.67 mmol) en pequeñas porciones. Luego, se agrega gota a gota N-metilmorfolina (4.0 eq, 1.08 g, 10.7 mmol). La mezcla de reacción se calienta gradualmente a temperatura ambiente y se agita durante toda la noche. Todos los volátiles se eliminan bajo vacío y el residuo se disuelve en acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, solución acuosa de HCl 1.0 N, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra in vacuo. El residuo es sometido a cromatografía sobre sílica gel (gradiente: EtOAc/hexano, 1:1)) para dar 1.3 g de 3c. Encontrado m/z ES+ = 470.

Etapa 3-C:



5 Una solución de 3c (1.2 g, 2.55 mmol) en 12 mL de una mezcla 1:1:1 de THF/MeOH/agua se agrega hidróxido de litio monohidratado (2.0 eq, 214 mg). La mezcla se agita durante la noche. Todos los volátiles se evaporan en un vacío y al residuo se agrega diclorometano. El pH de la capa acuosa se ajusta a 5 con la adición gota a gota de solución acuosa de HCl 1.0 N y las capas se separan. La capa acuosa se extrae con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentraron para dar 822 mg de 3d. Encontrado m/z ES+ = 456 y ES- = 454.

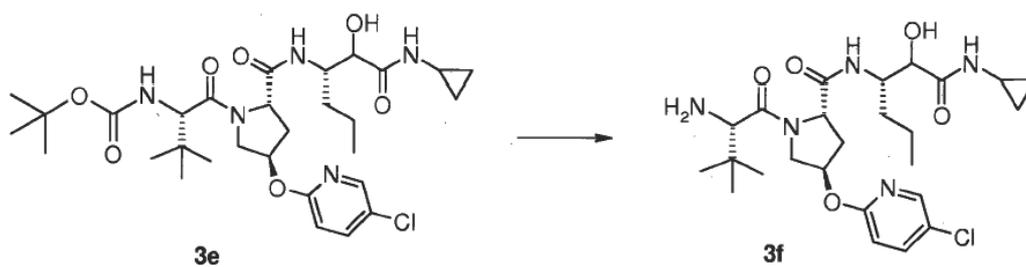
Etapa 3-D:



10
15 Una solución de 3d (822 mg, 1.8 mmol) en diclorometano anhidro (4.5 mL) y DMF anhidro (4.5 mL) se agita a 0 °C y se trata con HATU (1.4 eq, 962 mg, 2.53 mmol). Se agrega en pequeñas porciones 1j (1.0 eq, 335 mg, 1.8 mmol). Luego, se agrega gota a gota N-metilmorfolina (4.0 eq, 731 mg, 7.23 mmol). La mezcla de reacción se calienta gradualmente a temperatura ambiente y se agita durante la noche. Todos los volátiles se eliminaron bajo vacío y el residuo se disuelve en acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, solución acuosa de HCl 1.0 N, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra in vacuo. El residuo se sometió a cromatografía en sílica gel (gradiente: acetona/ hexanos, 3:7) para dar 800 mg de 3e. Encontrado m/z ES+ = 624.

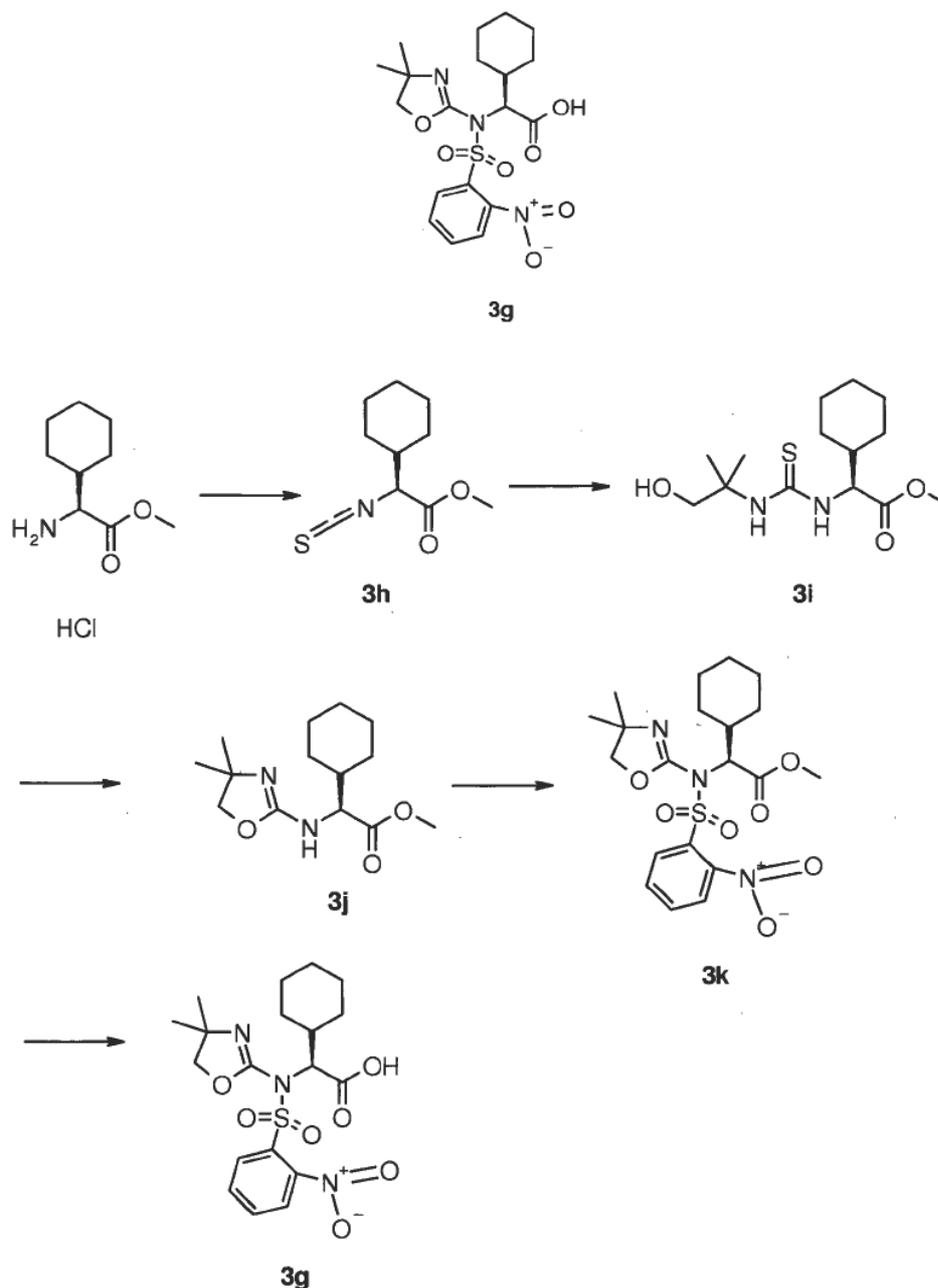
Etapa 3-E:

20



- 5 A una solución de **3e** (800 mg, 1.28 mmol) en diclorometano (3.5 mL) a temperatura ambiente se agrega ácido trifluoroacético (3.5 mL). La mezcla se agita durante 3 horas después de lo cual el solvente se evapora in vacuo y al residuo se agrega diclorometano. El pH se ajusta a 8 por adición gota a gota de solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. Las capas se separan. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, y se concentra para dar **3f**. Encontrado m/z ES⁺ = 524.

Etapa 3-F:



5 Para mezclas de H-ciclohexil-Gli-OMe-HCl (2.07 g, 10 mmol) en CH₂Cl₂ (100 mL) y solución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 mL) a temperatura ambiente se agrega CSCl₂ (0.804 mL, 10 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Las dos fases se separaron y la capa acuosa se extrae con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran para dar 2.1 g de 3h, el cual se continua a la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 A una solución de 2-amino-2-metil-1-propanol (178 mg, 2.0 mmol) en THF (2.0 mL) se agrega 3h (426 mg, 2.0 mmol). La solución se agita a temperatura ambiente durante 12 horas después de lo cual se evapora el solvente. El residuo se purifica por cromatografía de columna en sílica gel (hexano/EtOAc, 2/1) para dar 438 mg de 3i. Encontrado m/z in ES+ = 303, m/z en ES- = 301.

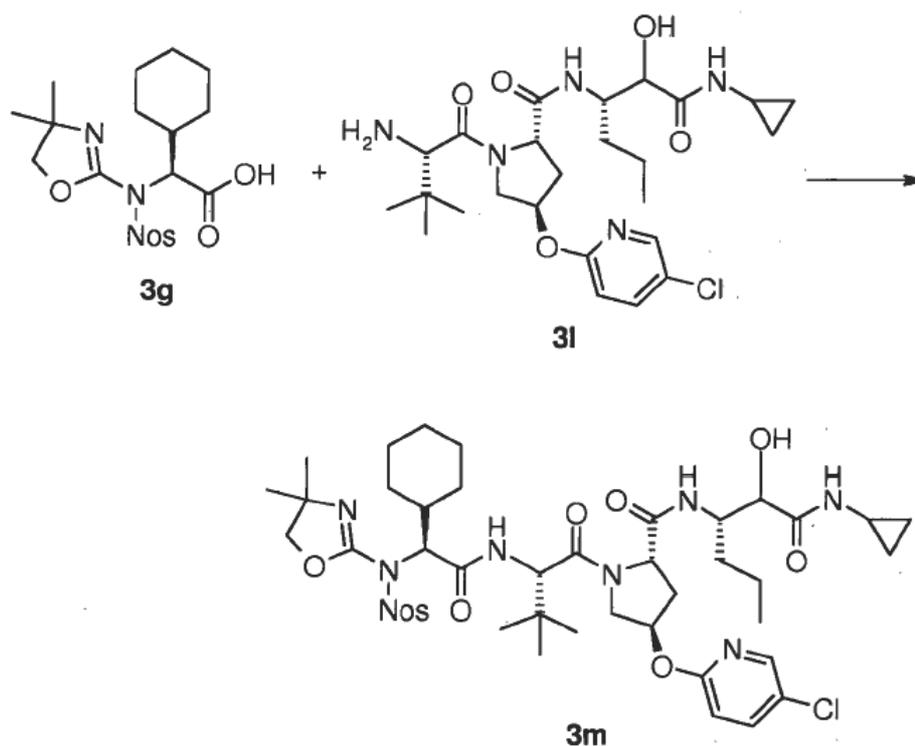
15 A una solución de 3i (60 mg, 0.2 mmol) en CH₃CN (2.0 mL) a 0 °C se agrega una solución de tetrafluoroborato de 2-cloro-3-etilbenzoxazolium (81 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv) en CH₃CN (1.0 mL). La solución se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos después de lo cual se agrega TEA (0.139 mL, 1.0 mmol, 5.0 equiv) y la solución se agita a temperatura ambiente durante otros 30 minutos. El solvente se evapora y el residuo se purifica por cromatografía de columna en sílica gel (hexano/EtOAc, 4/1 a 0/1) para dar 40 mg de 3j. Encontrado m/z in ES+ = 269.

A una solución de 3j (57 mg, 0.2 mmol) en CH_2Cl_2 (0.2 mL) se agregó TEA (0.056 mL, 0.4 mmol, 2.0 equiv), cloruro de 2- nitrobenzenosulfonilo (66 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv) y DMAP (10 mg). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Las mezclas se cargan luego directamente a la columna de sílica gel y se lavan con hexano/EtOAc (9/1 a 1/1) para dar 67 mg de 3k. Encontrado m/z en $\text{ES}^+ = 454$.

- 5 A una solución de 3k (40 mg) en THF (0.3 mL), MeOH (0.3 mL) a 0°C se agregó una solución de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (12 mg) en agua (0.3 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas, después de lo cual se agregó una solución acuosa de HCl 1.0 N. Las mezclas se extrajeron con CH_2Cl_2 . La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar el 3g. Encontrado m/z en $\text{ES}^+ = 440$, m/z en $\text{ES}^- = 438$.

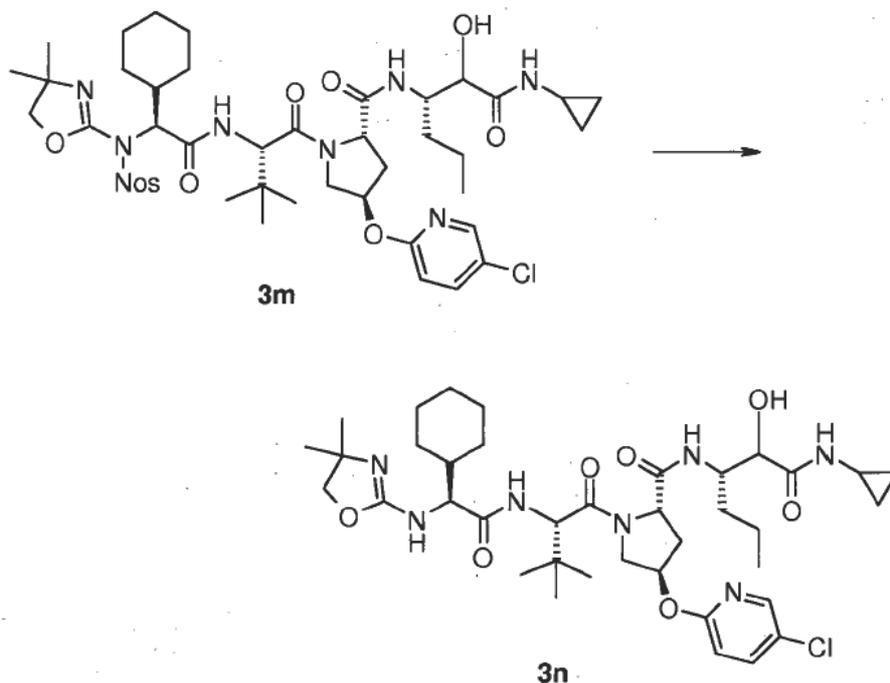
Etapa 3-G:

10



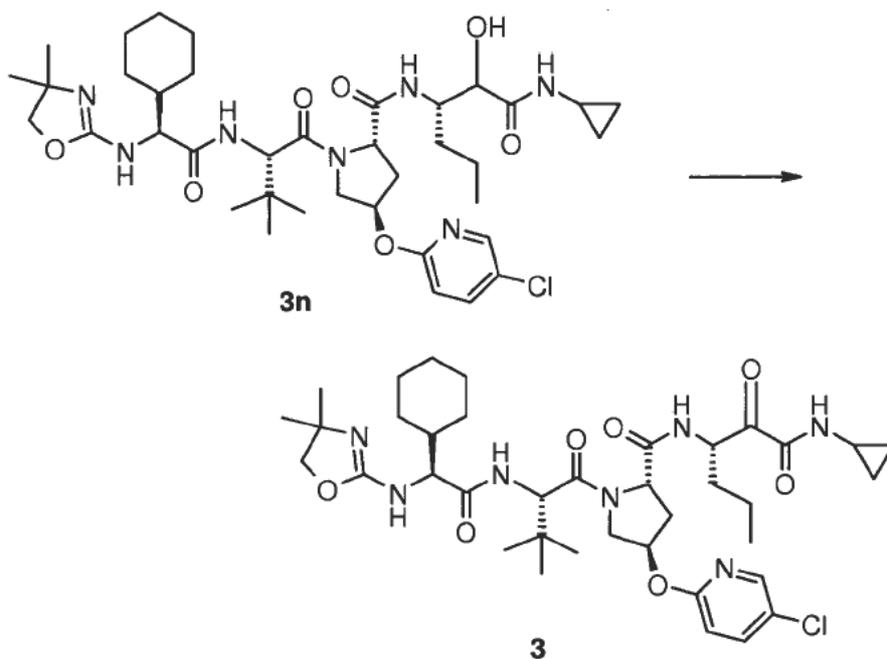
- 15 Una solución del ácido 3g (47 mg, 0.11 mmol) en diclorometano anhidro (0.5 mL) y DMF anhidro (0.5 mL) se agita a 0°C y se trata con HATU (1.4 eq, 57 mg, 0.15 mmol). A la solución se agrega 3f (1.2 eq, 62 mg, 0.12 mmol) en pequeñas porciones. Entonces, se agrega gota a gota N-metilmorfolina (4.0 eq, 0.047 mL, 0.43 mmol). La mezcla de reacción se calienta gradualmente a temperatura ambiente y se agita durante la noche. Todos los volátiles se eliminan bajo vacío y el residuo se disuelve en acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, solución acuosa de HCl 1.0 N, solución de bicarbonato de sodio saturado acuoso, y salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra in vacuo. El residuo se somete a cromatografía sobre sílica gel (eluyente: acetona/hexano; 1:1) para producir el producto 3m deseado. Encontrado m/z $\text{ES}^+ = 945$.

20 Etapa 3-H:



- 5 A una solución de 3m (50 mg, 0.05 mmol) en DMF (0.5 mL) se agrega ácido mercaptoacético (19 mg, 0.21 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (18 mg, 0.42 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas después de lo cual se agrega una solución de bicarbonato de sodio saturado acuoso. Las fases se separan y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, y se concentran para dar el producto 3n deseado. Encontrado m/z ES+ = 760.

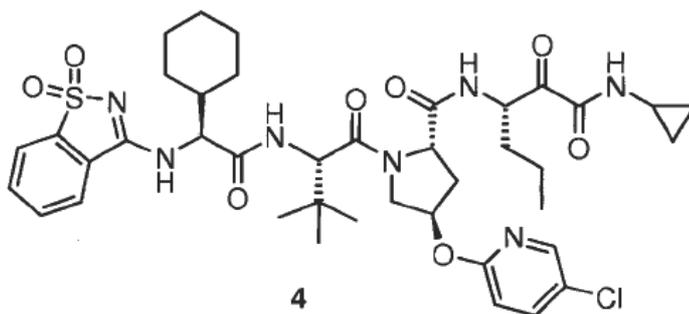
Etapas 3-I:



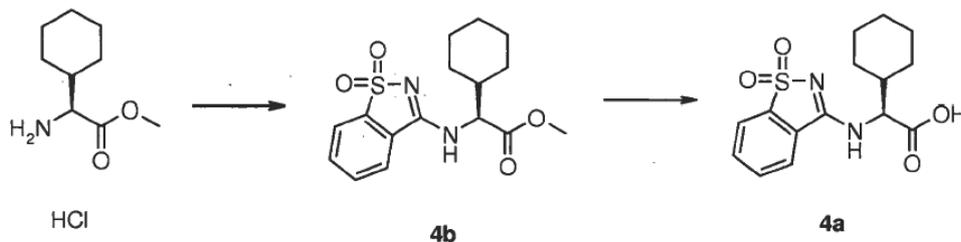
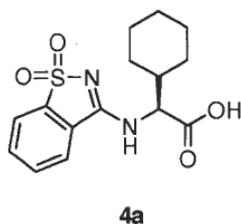
- 10 A una solución de 3n (35 mg, 0.05 mmol) en diclorometano anhidro (0,5 mL) se agregó peryodinano de Dess-Martin (2.0 eq, 39 mg) y las mezclas son agitadas a temperatura ambiente durante 30 minutos. A las mezclas de reacción se agrega solución acuosa de tiosulfato de sodio 1.0 M (1 mL) y se agitan durante 5 minutos. Se agrega solución

saturada acuosa de bicarbonato de sodio (2 mL) y la agitación se continua durante otros 10 minutos. Las mezclas se extraen con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, y se concentran. El residuo se purifica usando una placa de TLC preparativa de sílica gel (eluyente: acetona/hexanos, 1:1) para dar el producto 3 deseado. Encontrado m/z ES+ = 758

5 Ejemplo 4:



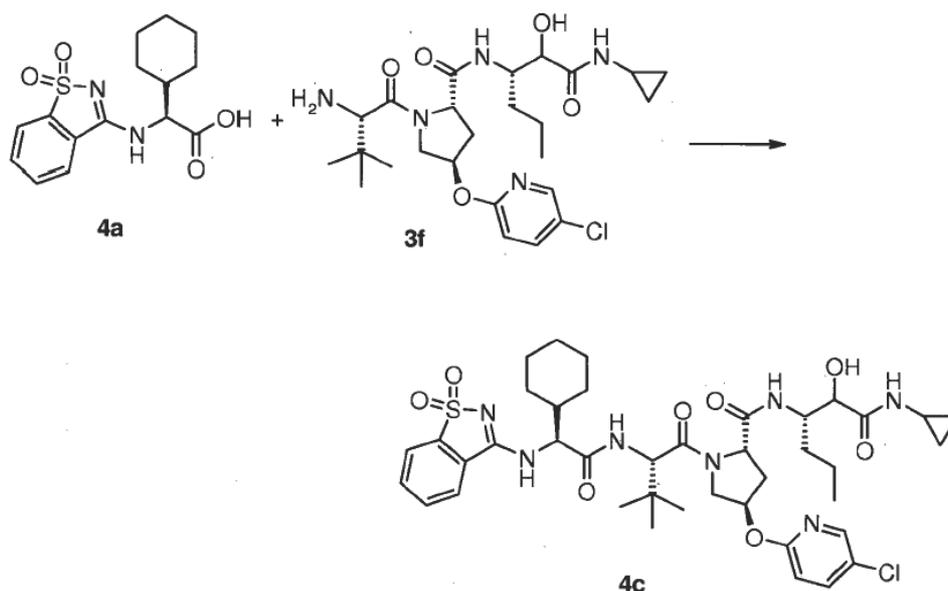
Etapa 4-A:



10 A una solución de H-ciclohexil-Gli-OMe•HCl en agua (1.0 mL) y dioxano (1.0 mL) se agrega NaOH (60 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv) y 1.1-dióxido de 3-cloro-benzisotiazol (220 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv). La solución se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, después de lo cual el pH de la solución se ajusta a 5 por adición de solución acuosa de HCl 1.0 N. Las dos fases se separan y la fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna en sílica gel (hexano/ETOAc, 1/1) para dar 150 mg de 4b. Encontrado m/z en ES+ = 337, m/z in ES- = 335.

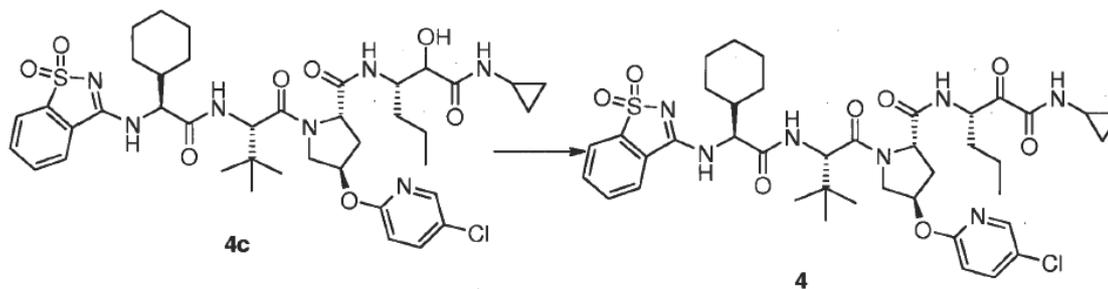
20 A una solución de éster de metilo 4b (100 mg) en THF (0.3 mL) y MeOH (0.3 mL) a 0 °C se agrega una solución de LiOH•H₂O (25 mg) en agua (0.3 mL). La solución se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. El pH de la solución se ajusta entonces a 6 por adición de solución acuosa de HCl 1.0 N. Entonces se agrega CH₂Cl₂ y las dos fases se separan. La capa acuosa se extrae con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran para dar 75 mg de 4a. Encontrado m/z en ES+ = 323, m/z en ES- = 321.

Etapa 4-B:



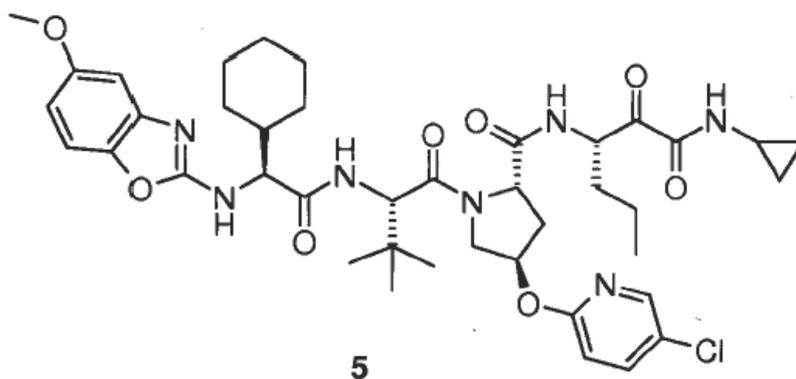
5 Una solución de 4a (74 mg, 0.23 mmol) en diclorometano anhidro (1.0 mL) y DMF anhidro (1.0 mL) se agita a 0 °C y se trata con HATU (1.4 eq, 105 mg, 0.27 mmol). A esta solución se agrega 3f (1 eq, 120 mg, 0.23 mmol) en pequeñas porciones. Entonces, se agrega gota a gota N-metilmorfolina (4.0 eq, 0.101 mL, 0.92 mmol). La mezcla de reacción se calienta gradualmente a temperatura ambiente y se agita durante la noche. Todos los volátiles se eliminan bajo vacío y el residuo se disuelve en acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, solución acuosa de HCl 1.0 N, solución de bicarbonato de sodio saturado acuoso, y salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra in vacuo. El residuo se somete a cromatografía sobre sílica gel (eluyente: acetona/hexano; 1:1) para dar el producto 4c deseado. Encontrado m/z ES+ = 828.

10 Etapa 4-C:



15 Una solución de 4c (41 mg, 0.05 mmol) en diclorometano anhidro (3 mL) se trata con peryodinato de Dess-Martin (3.0 eq, 63 mg) y las mezclas de reacción se agitan a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla se agrega solución de tiosulfato de sodio acuoso 1.0 M (2 mL) y se agita durante 5 minutos. Se agrega solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio (2 mL) y la agitación se continúa durante otros 10 minutos. La mezcla se extrae con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía de columna en sílica gel (acetona/hexanos, 1:1) para dar el producto 4 deseado. Encontrado m/z ES+ = 826 y m/z ES- = 824.

20 **Ejemplo 5:**

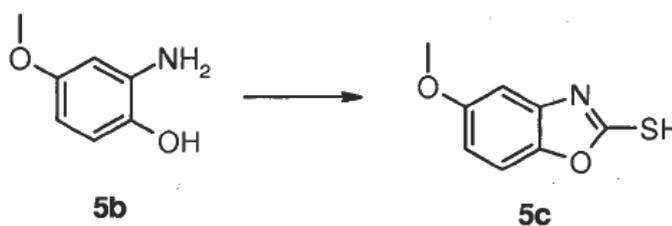


Etapa 5-A:



- 5 A una solución de 5a (5.0 g, 29.56 mmol) en etanol (60 mL) se agrega Pd/C (20%, 1.0 g). La mezcla de reacción se agita entonces bajo 1.0 atm. de balón de H₂ durante 12 h. La mezcla de reacción se filtra luego a través de celita 545 y el filtrado se concentra para dar 3.6 g de 5b.

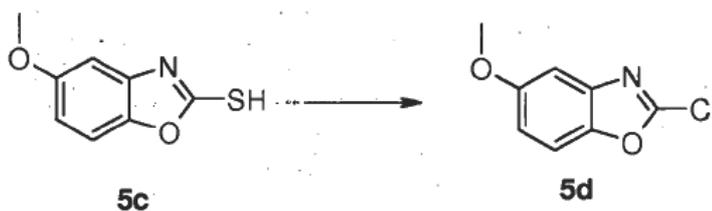
Etapa 5-B:



10

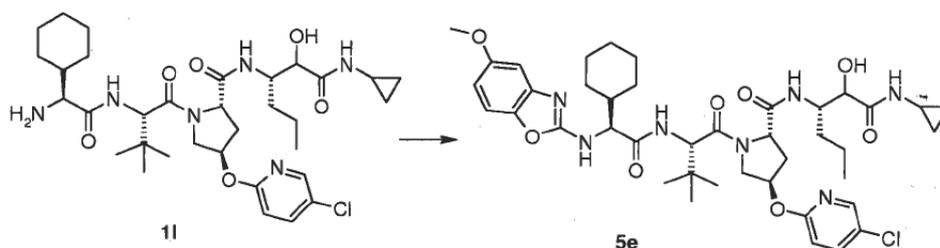
Las mezclas de 5b (1.2 g, 8.62 mmol), hidróxido de potasio (581 mg, 10.34 mmol) y disulfuro de carbono (10 mL, 173 mmol) en etanol (17 mL) se calientan hasta reflujo durante una noche. El solvente es entonces evaporado. Al residuo se agregan solución de HCl 1.0 N (10 mL) y acetato de etilo (100 mL). Las fases se separan. La capa orgánica se lava con agua, salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran para dar 1.2 g de 5c.

15 Etapa 5-C:



- 5 A 5c (1.0 g, 5.5 mmol) y cloruro de tionilo (6 mL, 66 mmol) se agregaron dos gotas de DMF y las mezclas resultantes se calientan a 70 °C durante 30 minutos. La solución se entonces a temperatura ambiente y se diluye con diclorometano. El solvente es entonces evaporado. Al residuo se agregaron otros 10 mL de diclorometano y la solución se concentra. El residuo se disuelve en hexanos calientes y luego se filtra. El filtrado se concentra para dar 1.0 g de 5d.

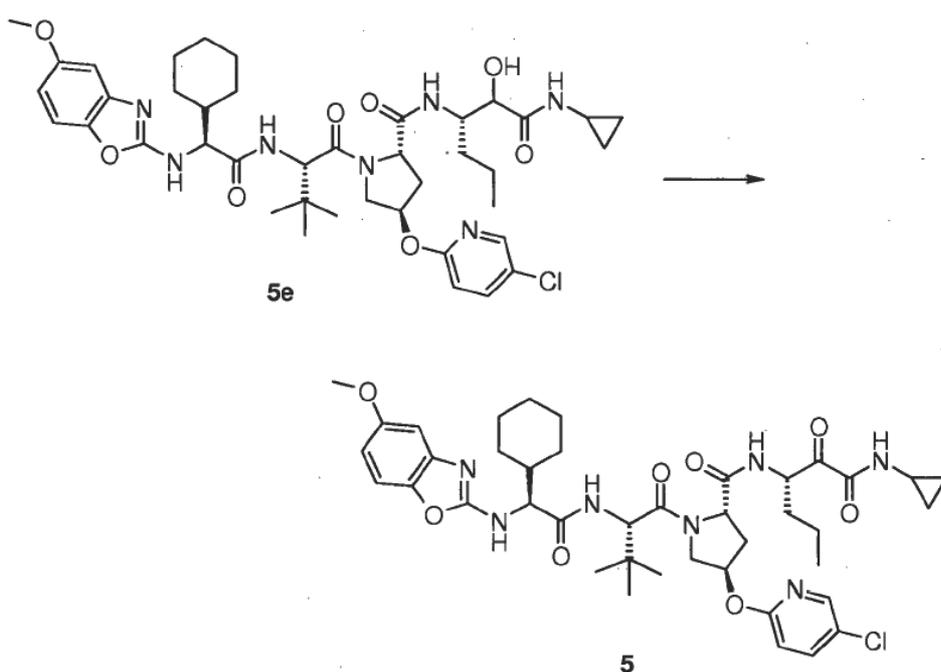
Etapa 5-D:



- 10 A una solución de 1l (75 mg, 0.11 mmol) en dioxano (0.4 mL) a temperatura ambiente se agrega 5d (31 mg, 0.17 mmol) y bicarbonato de sodio (19 mg, 0.23 mmol). Las mezclas se agitaron a 65 °C durante 12 horas. Las mezclas se cargan directamente en columna de sílica gel y se eluyen con hexano/EtOH (de 95/5 a 85/15) para dar 5e. Encontrado m/z ES+ = 810 y ES- = 808.

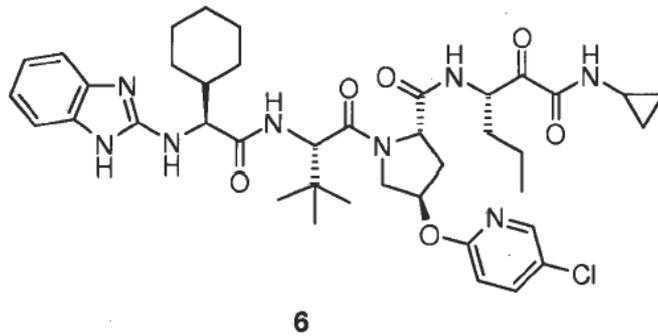
Etapa 5-E:

15

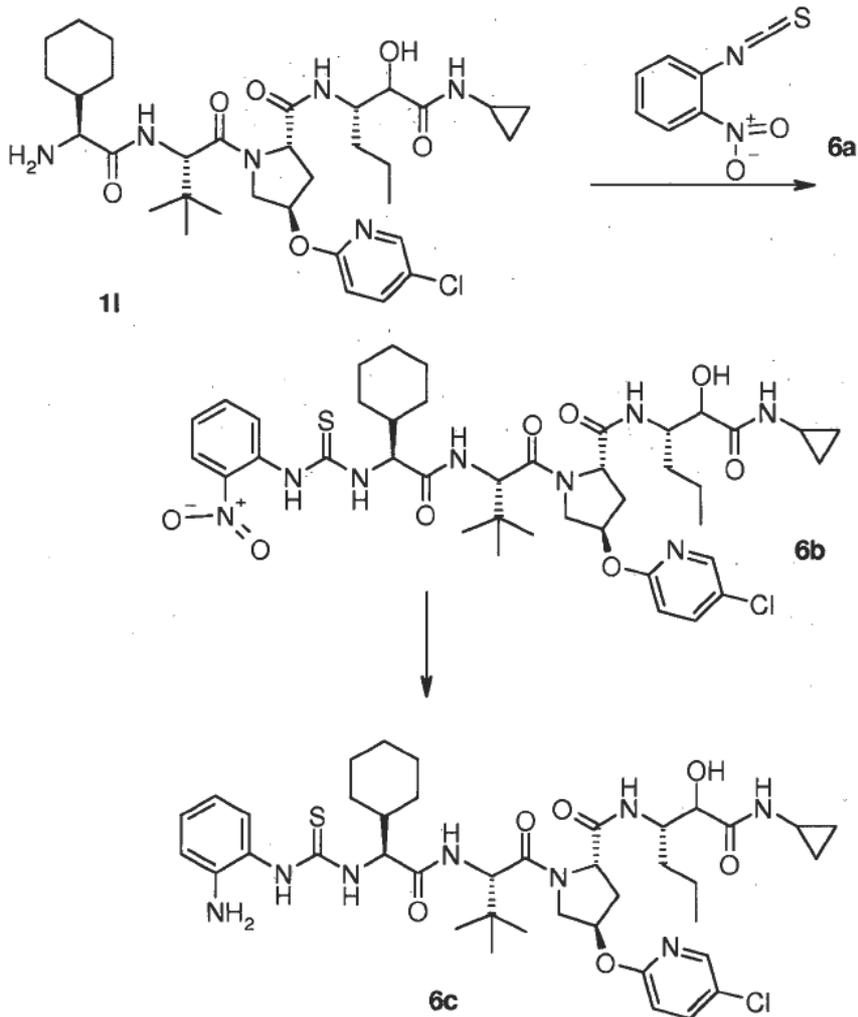


- 5 A una solución de 5e (62 mg, 0.08 mmol) en diclorometano anhidro (0.80 mL) se agrega peryodinano de Dess-Martin (2.0 eq, 65 mg). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla se agrega solución de tiosulfato de sodio acuoso 1.0 M (2 mL) y se agita durante 5 minutos. Se agrega solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio (2 mL) y la agitación se continua durante otros 10 minutos. La mezcla se extrae con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran. El residuo se purifica usando TLC preparativa en sílica gel (gradiente: acetona/hexanos, 3:7 a 1:1) para producir el producto 5 deseado. Encontrado m/z ES+ = 808 y ES- = 806.

Ejemplo 6:

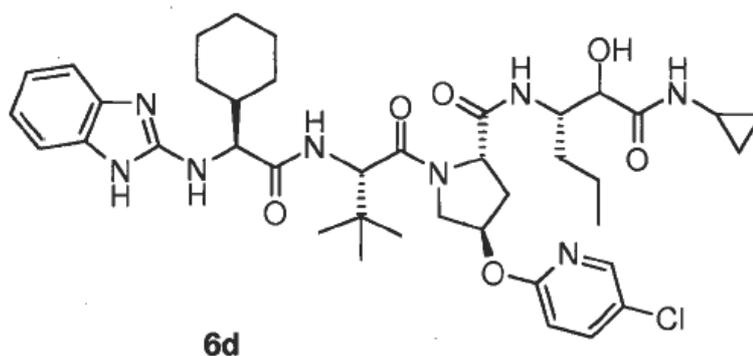
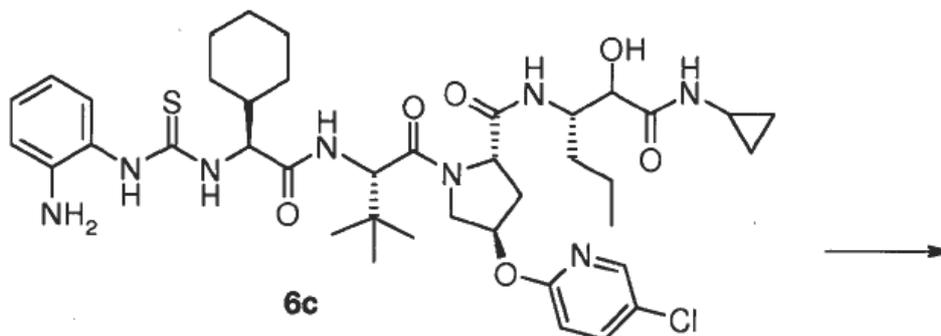


10

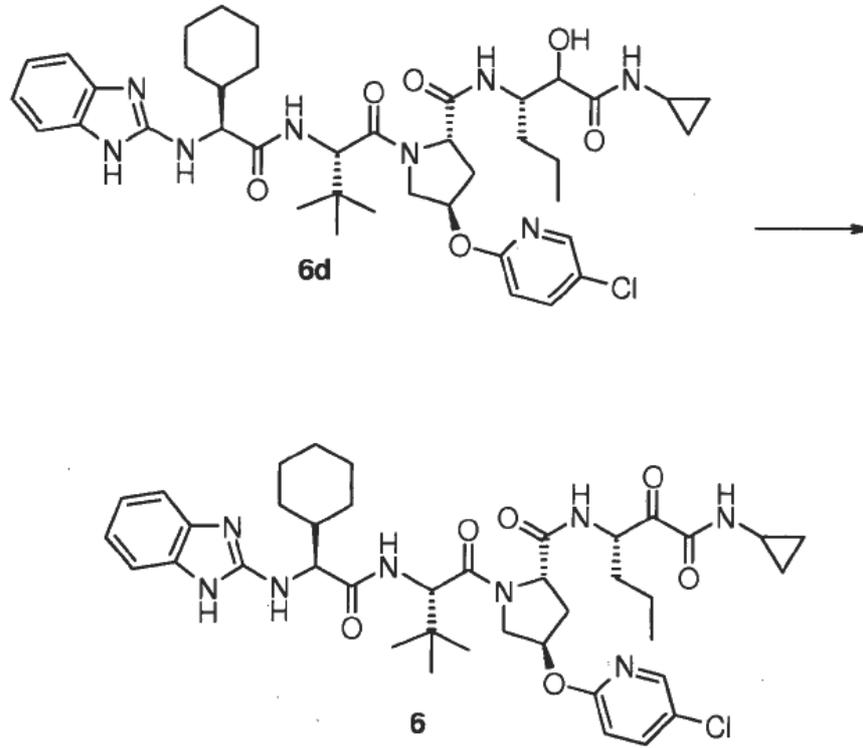


Una solución de 1l (100 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv) y 6a (27 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv) en EtOH (0.5 mL) se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Encontrado m/z para 6b ES+ = 843, m/z en ES- = 841.

- 5 A la solución anterior se agrega SnCl₂ (142 mg, 0.75 mmol) y las mezclas se calientan a 70 °C durante 30 minutos. La solución se enfría entonces a 0 °C. Se agrega hielo seguido por NaHCO₃ acuoso saturado y EtOAc. Las fases se separan y la capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se concentran para dar el producto 6c crudo, el cual es continuado a la siguiente etapa sin purificación adicional. Encontrado m/z en ES+ = 813, m/z en ES- = 811.

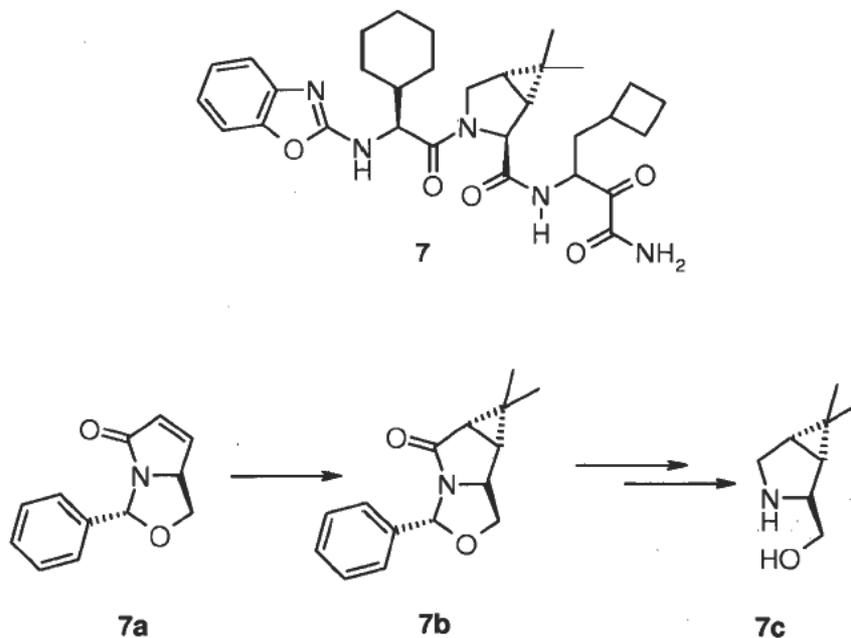


- 10 A una solución de 6c (120 mg, 0.15 mmol) en tolueno (0.6 mL) se agrega HgO (64.8 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv.) y azufre (4.8 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv) y las mezclas se agitan a 90 °C durante 1 hora. Las mezclas se filtran, se lavan con CH₂Cl₂ y la solución se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna en sílica gel (hexano/EtOH = 4/1) para dar el producto 6d deseado (54 mg). Encontrado m/z en ES+ = 779.

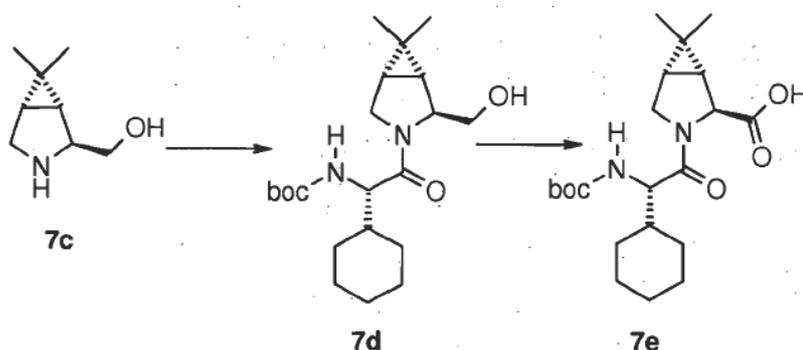


- 5 A una solución de alcohol 6d (54 mg, 0.069 mmol) en CH₂Cl₂ (1,0 mL) a 0 °C se agrega DMP (58.7 mg, 0.138 mmol, 2.0 equiv). La solución se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agrega entonces a la solución NaHCO₃ saturado acuoso y solución acuosa de Na₂S₂O₃ 1.0 M. Las fases orgánicas combinadas, se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna en sílica gel (hexano/acetona 1/1) para dar el producto 6. Encontrado m/z in ES+ = 777.

Ejemplo 7:

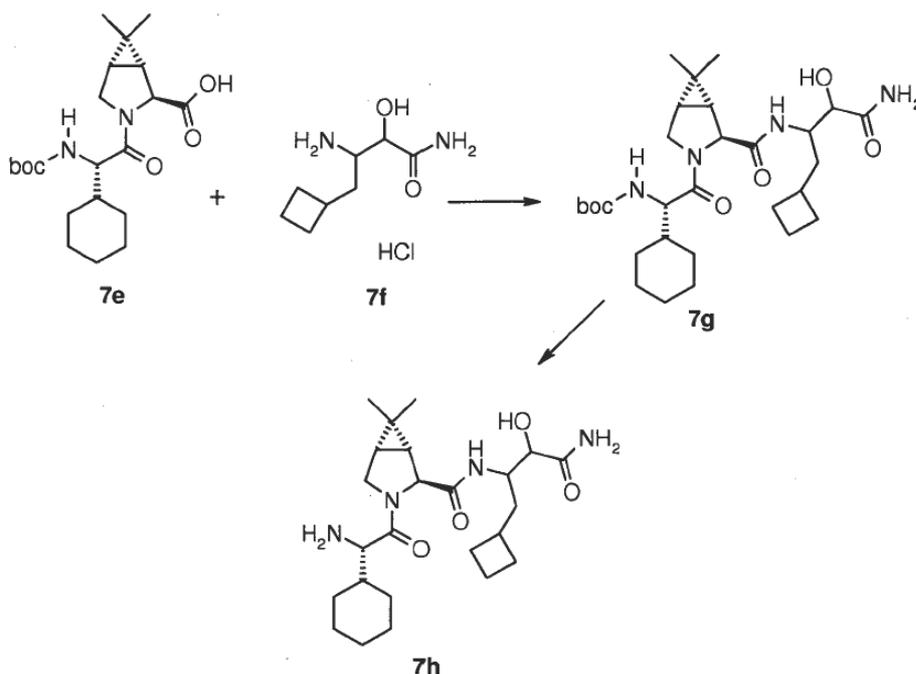


- 5 A una solución de tetrafluoroborato de isopropildifenilsulfonio (ref. Matsuyama, H. et al. J. Org. Chem. 2000, 65, 4796.) (13.4 g, 42.5 mmol, 1.7 equiv) en THF a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se agrega t-BuLi (22.0 mL, 37.5 mmol, 1.70 M en pentano, 1.5 equiv) y la solución se agita a esta temperatura durante 30 minutos. A la solución se agrega entonces una solución de 7a (5.0 g, 25 mmol, 1.0 equiv) en THF (20 mL). La solución se agita a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora. La reacción se detiene mediante la adición de NaHCO_3 acuoso saturado. La solución se calienta a temperatura ambiente y se diluye con EtOAc. Las dos fases se separan y la capa orgánica se lava con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía de columna en sílica gel (hexano/EtOAc, 9/1 a 3/1) para dar 5.1 g de 7b. 7b se convierte en el alcohol amino 7c de acuerdo con la referencia: J. Org. Chem. 1999, 64, 330.



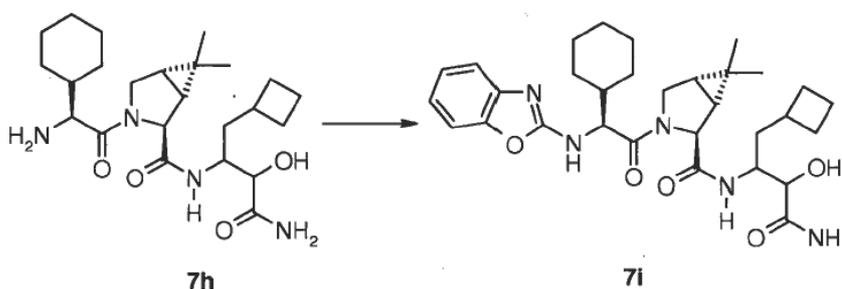
- 10 A una solución de Boc-L-ciclohexil-Gli-OH (2.57 g, 10 mmol, 1.0 equiv) en CH_3CN (60.0 mL) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ se agrega HATU (3.878 g, 10.2 mmol, 1.02 equiv), HOAT (1.38 g, 10.2 mmol, 1.02 equiv) seguido por 7c (1.39 g, 10 mmol, 1.0 equiv) y DIPEA (6.95 mL, 40 mmol, 4.0 equiv). La solución se agita a temperatura ambiente durante 12 horas, después de lo cual se evapora el solvente. El residuo es sometido a partición entre EtOAc y agua. Las fases se separan y la capa orgánica se lava con solución acuosa saturada de NaHCO_3 , salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran.
- 15 El residuo se purifica mediante cromatografía de columna en sílica gel (hexano/EtOAc, 1/1) para dar el producto 7d.

- 20 A una solución de 7d (2.4 g, 6.5 mmol) en acetona (40.0 mL) a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ se agrega una solución de reactivo de Jones (3.0 M, 10.7 mL). La mezcla se calienta a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agita a esta temperatura durante 2 horas. La reacción se detiene entonces mediante la adición lenta de i-PrOH (10 mL) y la mezcla se filtra a continuación. Las fases se separan y la capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, se secan (Na_2SO_4) y se concentran para dar 2.35 g del producto 7e deseado. El material se continuó a la siguiente etapa sin purificación adicional. Encontrado m/z en ES^+ = 395, m/z en ES^- = 393.

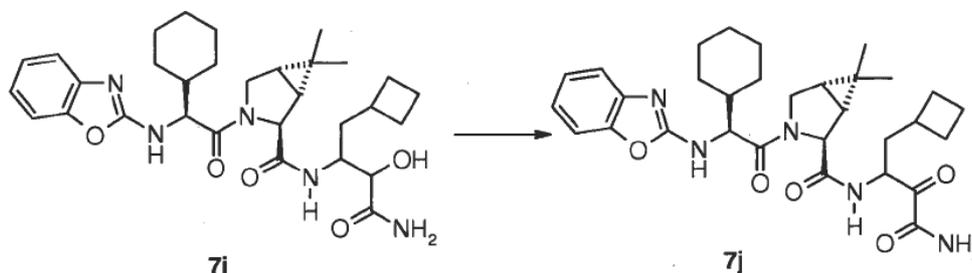


5 A una solución de 7e (1.0 g, 2.5 mmol) en DMF (5.0 mL) y CH₂Cl₂ (5.0 mL) a 0 °C se agrega HATU (1.05 g, 2.75 mmol, 1.1 equiv), 7f (0.53 g, 2.5 mmol, 1.0 equiv) y N-metil-morfolina (0.825 mL, 7.5 mmol, 3.0 equiv). La solución se agita a 0 °C durante 30 minutos y luego a temperatura ambiente durante 6 horas. A la mezcla de reacción se agrega solución NaHCO₃ acuosa saturada y EtOAc. Las dos fases se separan y la capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran. El material crudo se purifica mediante cromatografía de columna en sílica gel (hexano/EtOH, 9/1) para dar el producto 7g (950 mg). Encontrado m/z en ES+ = 549.

10 A una solución de 7g (110 mg) en CH₂Cl₂ (2.0 mL) se agrega TFA (2.0 mL) y la solución se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se evapora a continuación. Al residuo se agrega solución acuosa saturada de NaHCO₃ y EtOAc. Las dos fases se separan y la capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran para dar el producto 7h deseado (67 mg). Encontrado m/z en ES+ = 449.

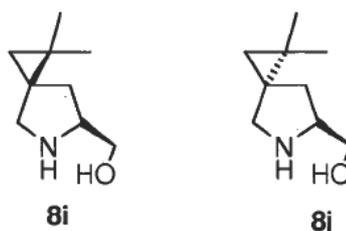


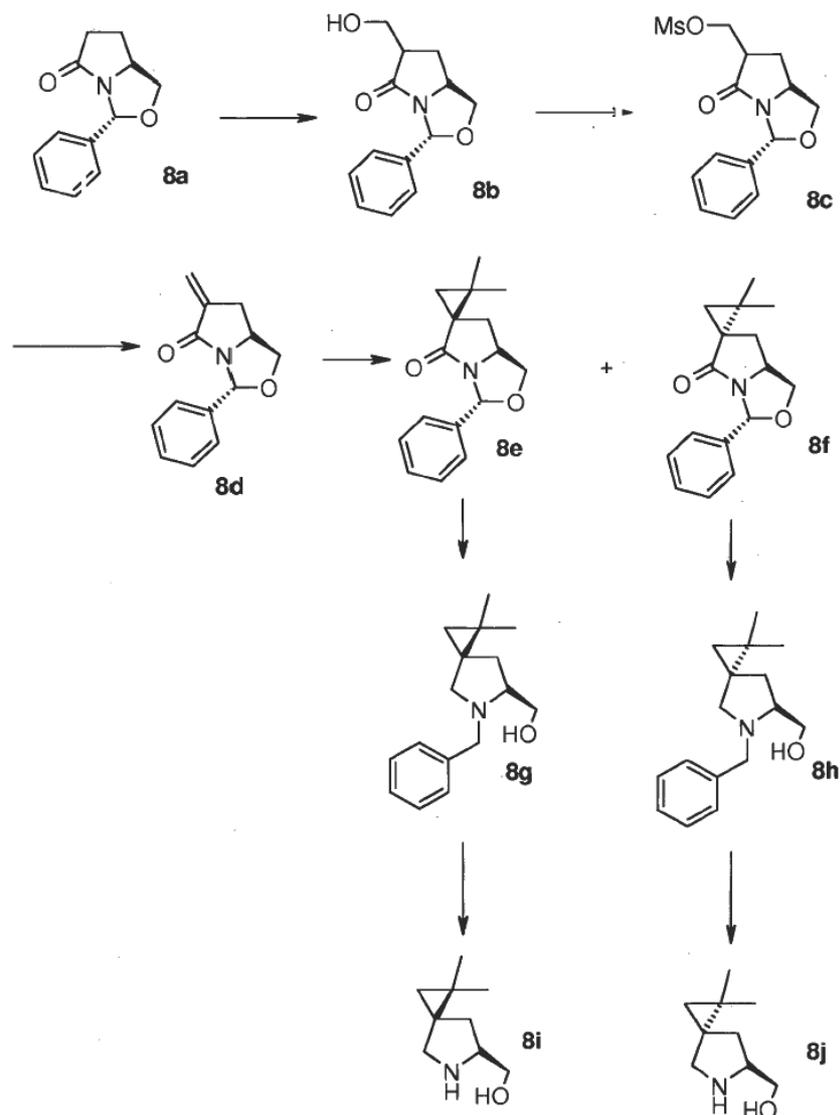
15 A una solución de 7h (150 mg, 0.33 mmol) en dioxano (1.0 mL) a temperatura ambiente se agrega 2-clorobenzaxazol (76 mg, 0.50 mmol, 1.5 equiv) y NaHCO₃ (84 mg, 1.0 mmol, 3.0 equiv). La mezcla se agita a 60 °C durante 6 horas. La mezcla se carga entonces directamente a la columna de sílica gel y se eluye con hexano/acetona (2/1) para dar el producto 7i deseado (145 mg). Encontrado m/z en ES+ = 566, m/z en ES- = 564.



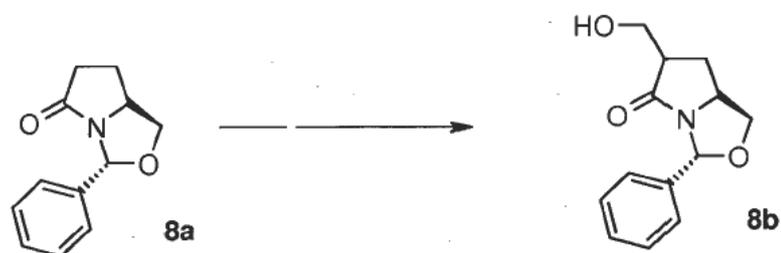
20 A una solución de 7i (120 mg, 0.21 mmol) en CH₂Cl₂ (2.0 mL) a 0 °C se agrega DIPEA (0.148 mL, 0.848 mmol, 4.0 equiv) seguido por una solución de Pi•SO₃ (67.6 mg, 0.424 mmol, 2.0 equiv) en DMSO (2.0 mL). La solución se agita a continuación a 0 °C durante 10 minutos. A la solución se agrega EtOAc y solución acuosa saturada de NaHCO₃. Las dos fases se separan y la capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna en sílica gel (hexano/acetona, 1/1) para dar el producto 7j (108 mg). Encontrado m/z en ES+ = 564, m/z en ES- = 562.

25 **Ejemplo 8:**





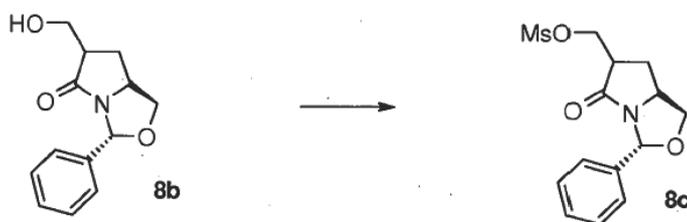
Etapa 8-A:



- 5 A una solución de DIPA (12.4 mL, 88.6 mmol, 1.2 equiv) en THF (400 mL) a -30 °C se agrega n-BuLi (50 mL, 1.60 M en hexano, 81.0 mmol, 1.10 equiv). La solución se agita a esta temperatura durante 30 minutos. Una solución de 8a (8a se prepara de acuerdo con J. Org. Chem. 1986, 51, 3140.) (15.0 g, 73.8 mmol, 1.0 equiv) se agrega subsecuentemente a la solución, la cual se agita a continuación a -30 °C durante 30 minutos. Una corriente de HCHO (22.0 g, 738 mmol, 10 equiv) y gas N₂ se burbujea a través de esta solución durante 10 minutos. La mezcla de reacción se calienta a 0 °C durante 30 minutos y se detiene mediante la adición de solución acuosa de HCl 2.0 N hasta pH= 3. Se agrega EtOAc y las fases se separan. La capa acuosa se extrae con EtOAc tres veces. La capa
- 10

orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra para dar 8b, que se usa en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 8-B:

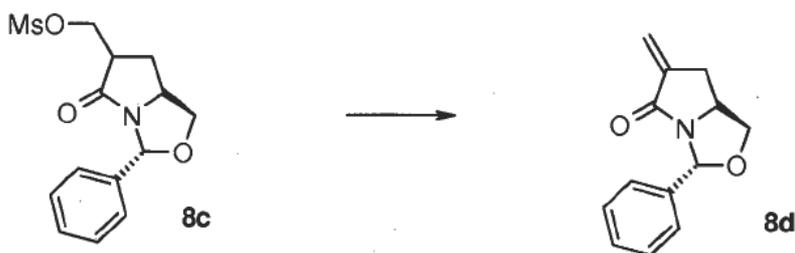


5

A una solución de 8b en CH_2Cl_2 (200 mL) a $0\text{ }^\circ\text{C}$ se agrega TEA (30.9 mL, 222 mmol, 3.0 equiv), DMAP (902 mg, 7.4 mmol, 0.1 equiv) y MsCl (11.5 mL, 148 mmol, 2.0 equiv). La temperatura de reacción se mantiene $<5\text{ }^\circ\text{C}$. La solución se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Entonces se agrega solución acuosa saturada de NH_4Cl seguido por mezcla 1/1 de EtOAc/TBME. Las fases se separan y la capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4 y se concentran para producir 8c, que se continuó a la siguiente etapa sin purificación.

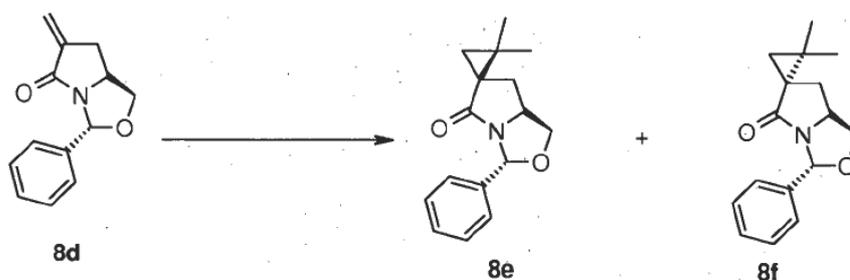
10

Etapa 8-C:



El residuo 8c de la etapa anterior se disuelve en CH_2Cl_2 /tolueno (20 mL/20 mL). A $0\text{ }^\circ\text{C}$, se agregan 15 mL de DBU. La temperatura interna es mantenida por debajo de $20\text{ }^\circ\text{C}$. La solución se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se carga directamente a la columna de sílica gel y se lava con hexano/EtOAc (2/1 a 1/1) para dar el producto 5 (7.4 g). El producto 8d se lleva a la siguiente etapa inmediatamente. Encontrado m/z en ES+ = 216; LC-MS (método A) $t_R = 0.86\text{ min}$

Etapa 8-D:



dr 8e/8f = 1/2

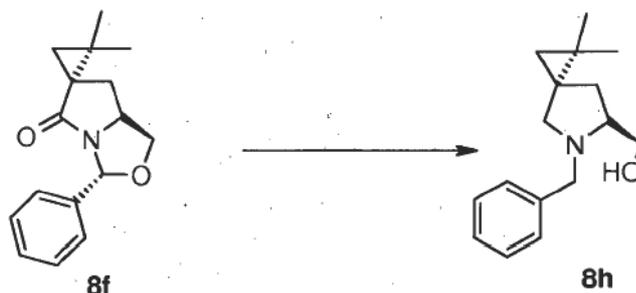
A una solución de yoduro de isopropil trifenilfosfina (10.4 g, 24.1 mmol, 1.4 equiv) en THF (70 mL) a $-30\text{ }^\circ\text{C}$ se agrega n-BuLi (1.60 M, 13.9 mL, 22.4 mmol). La solución se agita a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 30 minutos, luego se enfría a -30

5 °C. Una solución de 8d (3.7 g, 17.2 mmol, 1.0 equiv) se agrega a la solución anterior. La mezcla de reacción resultante se calienta hasta temperatura ambiente durante 1 hora y se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se detiene mediante la adición de solución de NaHCO₃ acuoso saturado. Después de diluido con EtOAc, la mezcla filtra. Las dos fases se separan y la capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna en sílica gel (hexano/EtOAc 3/1 a 2/1) para dar el producto 8e (1.1 g), y 8f (2.3 g).

TLC, R_f (EtOAc/heptano 1:2) = 0.53 (8e) y 0.46 (8f)

Etapa 8-E:

Procedimiento para la síntesis de 8j.



10

A una solución de 8f (5.0 g, 19.5 mmol) en THF (75 mL) a 0 °C se agrega LiAlH₄ (2.2 g, 58.4 mmol, 3. equiv). La solución se calienta hasta reflujo durante 5 horas. Después de enfriar a 0 °C, a la solución de reacción se agrega lentamente 5.0 mL de solución acuosa saturada de Na₂SO₄. Las mezclas se diluyen con EtOAc y se agitan a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se filtra y la solución se concentra para dar el producto 8h (~5.0 g).

15

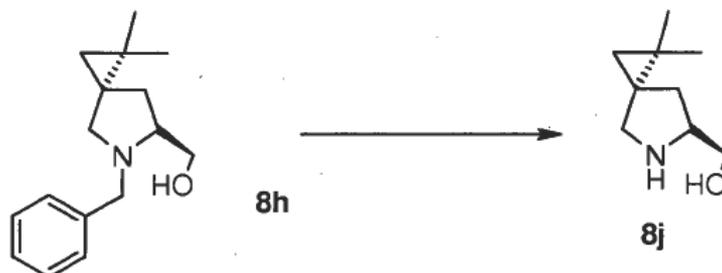
HPLC (método B) t_R = 2.64 min

TLC, R_f (CH₂Cl₂/MeOH 9:1) = 0.48

MS (método C): 246 [M+H]

Etapa 8-F:

20



25

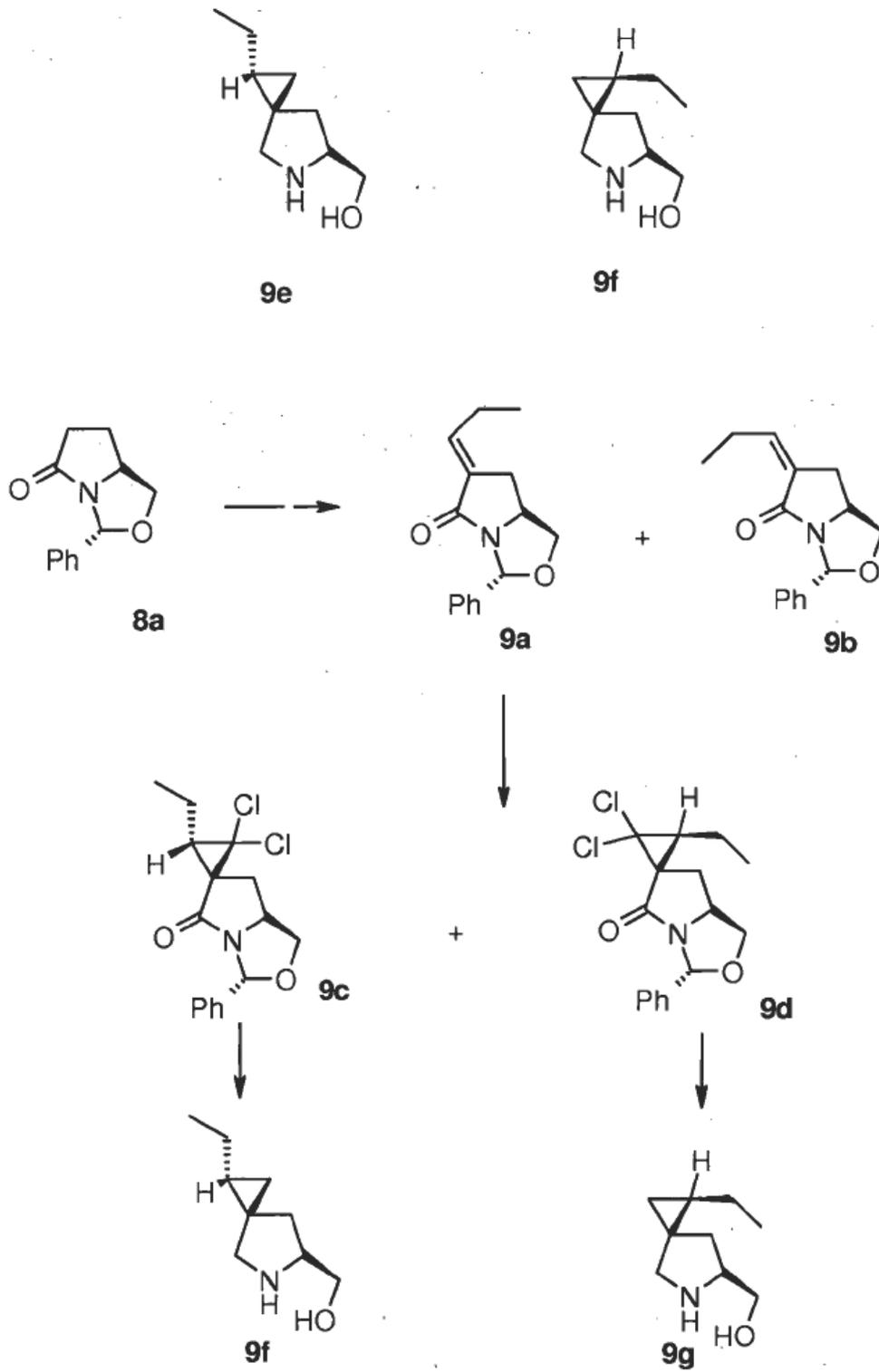
A una solución de 8h (3.0 g) en EtOAc/HOAc (40 mL/40 mL) a temperatura ambiente se agrega Pd (10% sobre carbón) 2.0 g. La mezcla se coloca en un agitador Parr bajo 40 psi de H₂ durante 3 horas. La mezcla se diluye con CH₂Cl₂ y se filtra. La solución se concentra. La mayor parte del HOAc se elimina bajo vacío a 30 Torr, 40 °C. La solución se basificó a pH = 13 con solución acuosa de NaOH 6.0 M. Después de diluida con CH₂Cl₂, se filtra la solución. Las dos fases se separan y la capa acuosa se extrae con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, K₂CO₃, se concentra para dar el producto 8j (1.8 g).

TLC, R_f(CH₂Cl₂/MeOH 4:1) = 0.29

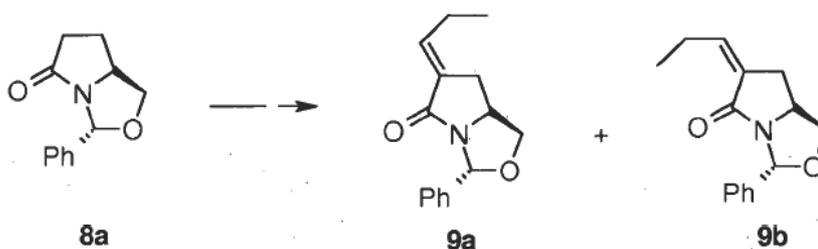
MS (método C): 156 [M+H]

30 El compuesto 8i se prepara a partir de 8g por procedimiento análogo utilizado para convertir el 8h a 8j.

Ejemplo 9:



Etapa 9-A:



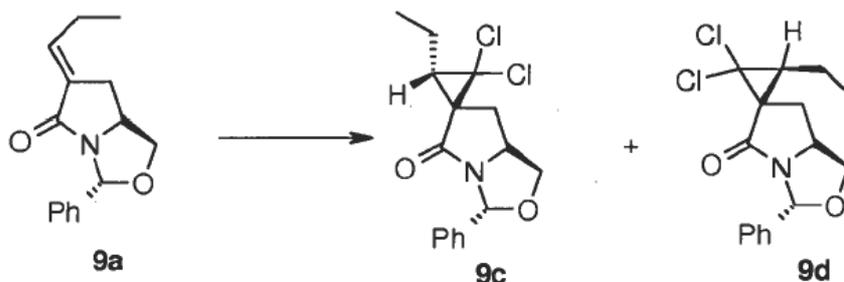
5 A una solución de DIPA (6.6 mL, 47.3 mmol, 1.2 equiv) en THF (200 mL) a -30°C se agrega n-BuLi (27 mL, 1.60 M en hexano, 43.3 mmol, 1.10 equiv). La solución se agita a esta temperatura durante 30 minutos. A continuación, una solución de 8a (15.0 g, 73.8 mmol, 1.0 equiv), que se prepara de acuerdo con J. Org. Chem. 1986, 51, 3140, se agrega a la reacción y la solución se agita a -78°C durante 30 minutos. A esta solución se agrega propanal (3.4 mL, 47.3 mmol, 1.2 equiv). Después de 1.5 horas, la reacción se detiene mediante la adición de solución acuosa de HCl 4.0 N hasta $\text{pH} = 3$. Se agrega EtOAc y se separan las fases. La capa acuosa se extrae con EtOAc tres veces. La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra. El residuo se continúa a la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 El producto obtenido de la etapa anterior se disuelve en CH_2Cl_2 (40 mL). A esta solución a 0°C se agrega TEA (10.9 mL, 78.8 mmol, 2.0 equivalentes), DMAP (950 mg, 7.8 mmol, 0.2 equiv), seguido por la adición LENTA de MsCl (4.6 mL, 59.1 mmol, 1.5 equiv). La temperatura de reacción se mantiene a $<5^{\circ}\text{C}$. La solución se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego se agrega solución acuosa saturada de NH_4Cl seguido por mezcla 1/1 de EtOAc/dietil éter. Las fases se separan y la capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4 y se concentran.

15

El residuo de la etapa anterior se disuelve en CH_2Cl_2 (30.0 mL). A 0°C , se agregan 10 mL de DBU. La temperatura interna se mantiene por debajo de 20°C . La solución se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se carga directamente a la columna de sílica gel y se lava con hexano/EtOAc (2/1 a 1/1) para dar los productos 9a (3.7 g) y 9b (4.2 g).

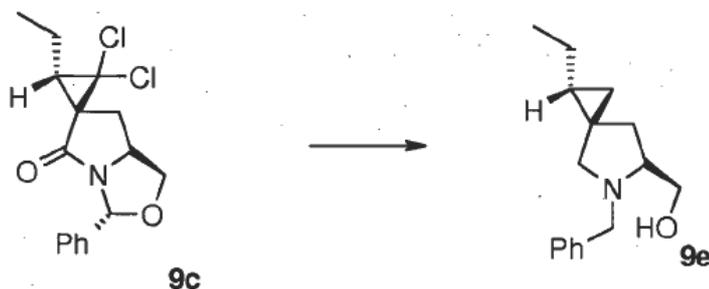
20 Etapa 9-B:



25 A una solución de 9a (1.7 g) en CHCl_3 (10 mL) a temperatura ambiente se agrega una solución acuosa de NaOH (12 g, mezclas de 1/1) y cloruro de benciltrietilamonio (227 mg). La solución se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. Luego, las mezclas se sometieron a partición entre EtOAc y agua. La capa acuosa se separa y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía instantánea (9/1 heptano/EtOAc a 2/2 heptano/EtOAc) para dar el producto 9c y el 9d.

Etapa 9-C:

30

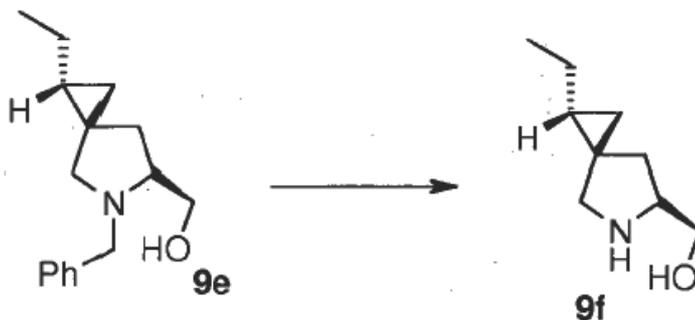


5 A una solución de 9c (1.8 g, 5.5 mmol) en THF (30 mL) a 0 °C se agrega lentamente LiAlH₄ (1.05 g, 27.6 mmol, 5.0 equiv). La solución se calienta hasta reflujo durante 5 horas. Después de enfriada a 0 °C, a la solución de reacción se agrega lentamente 2.5 mL de solución acuosa saturada de Na₂SO₄. La mezcla se diluye con EtOAc y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se filtra y la solución se concentra. El residuo se utiliza en la etapa subsecuente sin purificación adicional.

10 El material aislado (1.0 g) de la etapa anterior se disuelve en 18 mL de THF y 5.0 g de t-BuOH. A la solución se agregan pequeños trozos de sodio (1.6 g, 71 mmol, 20 equiv). La mezcla se calienta hasta reflujo durante aproximadamente 6 horas. El sodio se saca y se detiene con EtOH. Se agregan a la solución 5 mL de EtOH y se agita a temperatura ambiente hasta que no se haya dejado sodio. Se agrega hielo a la mezcla y se diluye con EtOAc. Las dos fases se separan y la capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas se combinan y se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía en sílica gel (heptano/EtOAc, 1/1) para dar el producto 9e.

Etapa 9-D:

15

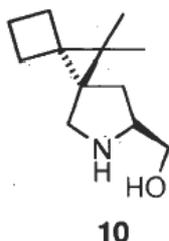


20 Paladio sobre carbono (10%; 300 mg) se agrega a una solución de 9e (500 mg) en EtOAc/HOAc (4.0 mL/3.0 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se coloca bajo 40 PSI de H₂ (2.7x10⁵ Pa) en un agitador Parr durante 3 horas. La mezcla se diluye con CH₂Cl₂ y se filtra. La solución se concentra. La mayor parte del HOAc se elimina bajo vacío a 30 Torr, 40 °C. La solución se basifica a pH = 13 con solución acuosa de NaOH 6.0 M. Después de diluida con CH₂Cl₂, se filtra la solución. Las dos fases se separan y la capa acuosa se extrae con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, K₂CO₃ y se concentran para dar el producto 9f.

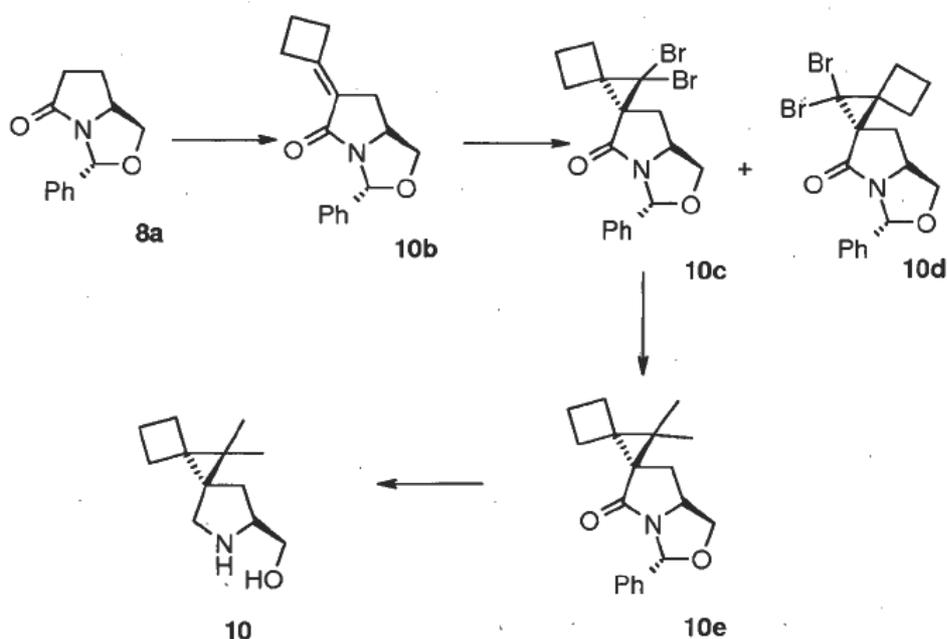
El compuesto 9g se prepara a partir de 9b por procedimiento análogo utilizado para convertir 9a a 9f.

Ejemplo 10:

25

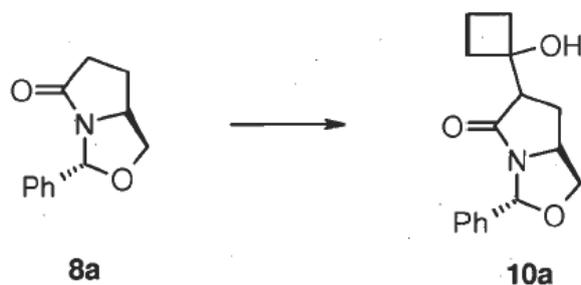


Esquema:



Etapa 10-A:

5



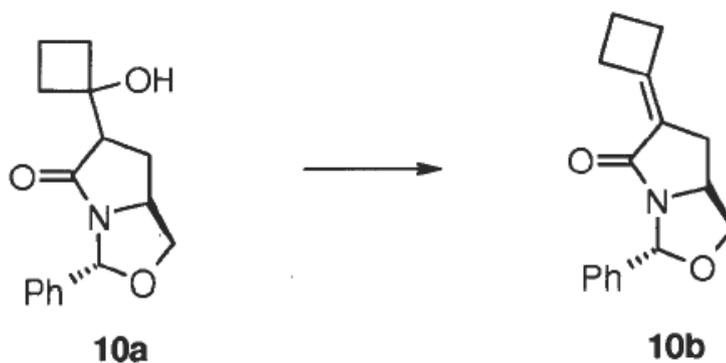
10

A una solución de DIPA (7.66 mL, 54.2 mmol, 1.1 equiv) en THF (100 mL) a 0 °C se agrega n-BuLi (33.9 mL, 1.60 M en hexano 54.2 mmol, 1.10 equiv). La solución se agita a esta temperatura durante 30 minutos. Una solución de 8a (10.0 g, 49.3 mmol, 1.0 equiv) en THF (10,0 mL) se agrega a la mezcla y la solución se agita a -78 °C durante 60 minutos.

15

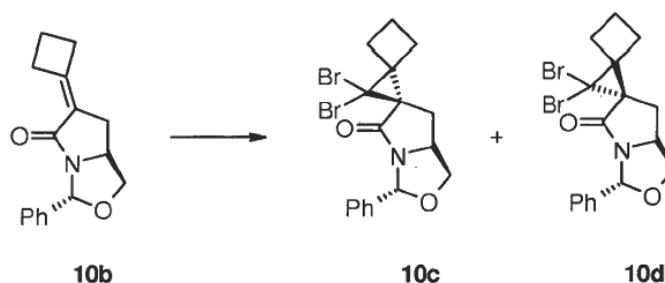
Se agrega ciclobutanona (3.76 g, 49.3 mmol, 1.0 equiv) y Et₂O•BF₃ (6.19 mL, 49.3 mmol) a esta solución. La mezcla de reacción se agita durante otras 2.5 horas y se detiene mediante la adición de NH₄Cl saturado (100 mL). Se agrega EtOAc y se separan las fases. La capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran para dar 10a, que se utiliza en la reacción subsecuente sin purificación adicional.

Etapa 10-B:



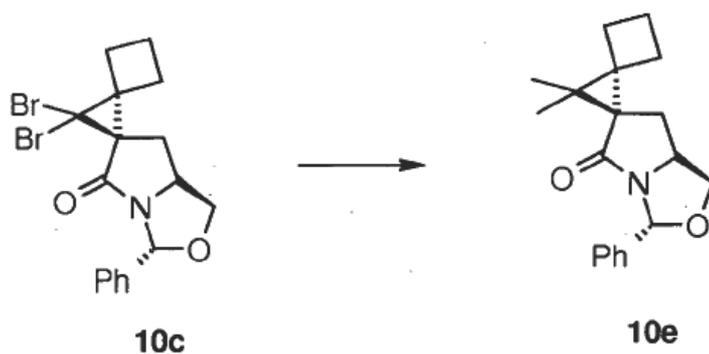
5 El residuo que contiene el compuesto 10a de la etapa anterior se disuelve en CH_2Cl_2 (150 mL). Se agregan a la solución trietilamina (TEA) (52.1 mL, 374 mmol) y MsCl (2.89 mL, 37.4 mmol), la cual se agita a reflujo durante 8 horas. A la mezcla de reacción se agrega entonces agua y se separan las fases. La capa acuosa se extrae con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4 y se concentran para producir el compuesto 10b. Encontrado m/z en $\text{ES}^+ = 256$.

Etapa 10-C:



10 A una solución de 10b (2.54 g, 10 mmol) en CHBr_3 (25 mL) se agregaron secuencialmente cloruro de trietil amonio bencilo (0.46 g, 2 mmol) y NaOH al 50%/agua (20 mL) a 0°C . La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y luego a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluye con agua y la fase acuosa se extrae al menos dos veces con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran. Los isómeros 10c y 10d se separan por cromatografía instantánea (heptano/ EtOAc , 4:1). El punto superior por cromatografía en capa fina es 10c (1.43 g). Encontrado m/z en $\text{ES}^+ = 428$.

Etapa 10-D:



Se agrega gota a gota MeLi (solución de 16.5 mL 1.6 M, 26.4 mmol) a una suspensión de CuI en THF a 0 °C para formar una solución clara que se mantiene a 0 °C durante 10 minutos. Se agrega gota a gota una solución de 10c (800 mg) en THF (8.0 mL) a la mezcla a una temperatura de -50 °C o menos. Después de la adición completa, la mezcla de reacción se calienta a 0 °C durante 20 minutos.

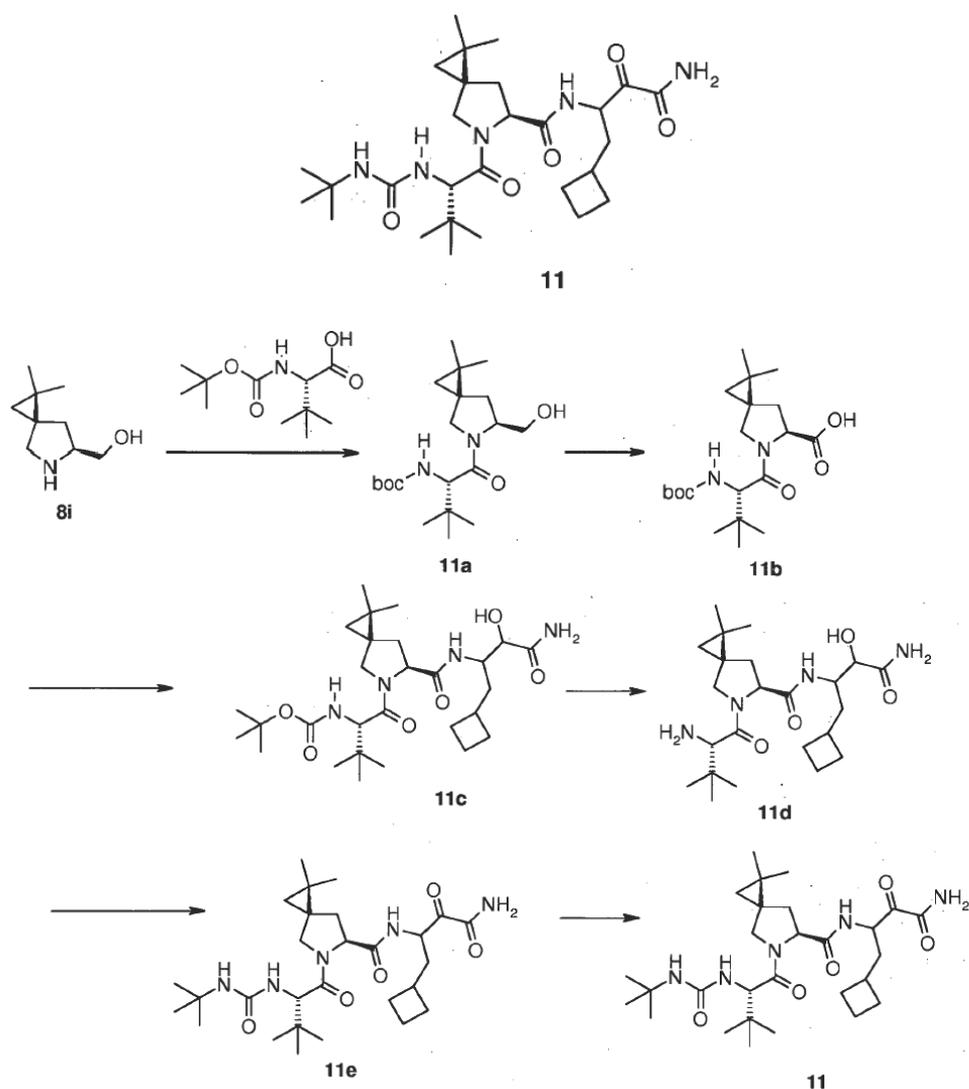
- 5 La solución se enfría entonces a -78 °C. A esta solución se agrega yoduro de metilo (10 mL). La mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de NH₄Cl acuoso saturado (50 mL) se le añade a la solución y la solución se agita durante 10 minutos. El precipitado se elimina por filtración. El filtrado se somete a partición entre EtOAc y agua. Las dos fases se separan y la fase acuosa se extrae con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna en sílica gel (heptano/EtOAc, 4/1) para dar 10e(8380g). Encontrado m/z ES+ = 298.
- 10

Etapa 10-E:

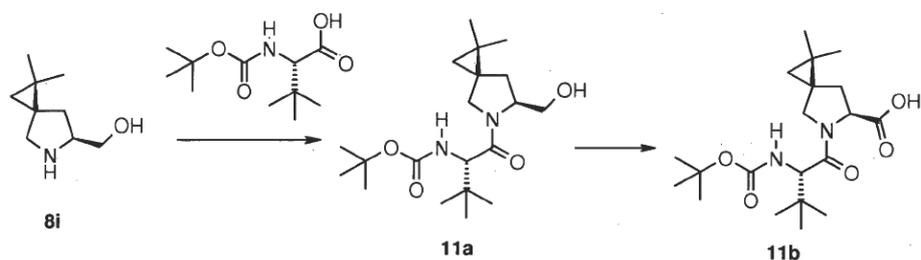
El compuesto 10e se convierte a amino alcohol 10 de acuerdo con el procedimiento descrito para la transformación del compuesto 8f a 8j.

Ejemplo 11:

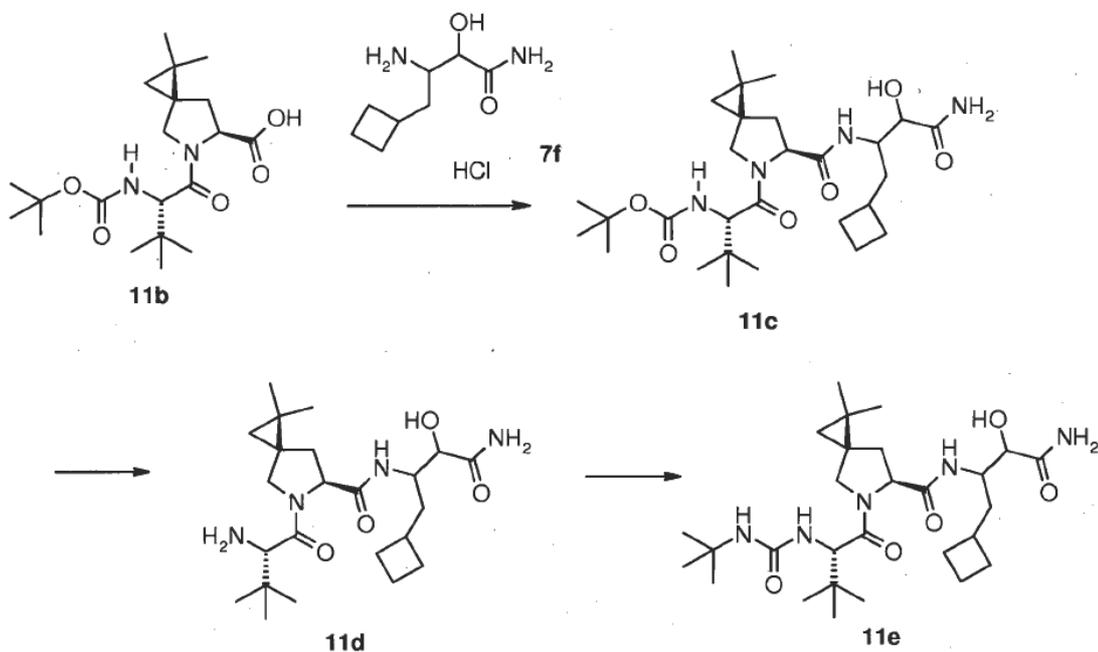
15



Etapa 11-A:



- 5 A una solución de Boc-Lt-butil-Gli-OH (907 mg, 3.92 mmol, 1.0 equiv) y alcohol amino 8i (600 mg, 3.92 mmol, 1.0 equiv) en CH_2Cl_2 (20.0 mL) a 0°C se agrega HATU (1.638 g, 4.31 mmol, 1.1 equiv) seguido de y DIPEA (2.0 mL, 11.76 mmol, 3.0 equiv). La solución se agita a -20°C durante 24 horas, 0°C durante 3 horas y a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc y se lava con ácido cítrico al 10%. Las fases se separan y la capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas se combinan y se lavan con NaHCO_3 acuoso saturado, salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna en sílica gel (hexano/EtOAc, 1/1) para dar el producto 11a (1.2 g).
- 10 A una solución de alcohol 11a (1.2 g) en acetona (20.0 mL) a -5°C se agrega una solución de reactivo de Jones (3.0 M, 5.0 mL). La mezcla se calienta a 0°C y se agita a esta temperatura durante 2 horas. La reacción se detiene luego mediante la adición lenta de *i*-PrOH (5.0 mL) y la mezcla se diluye luego con EtOAc. Las fases se separan y la capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, se secan (Na_2SO_4) y se concentran para dar 11b (1.16 g).
- 15 Etapa 11-B:

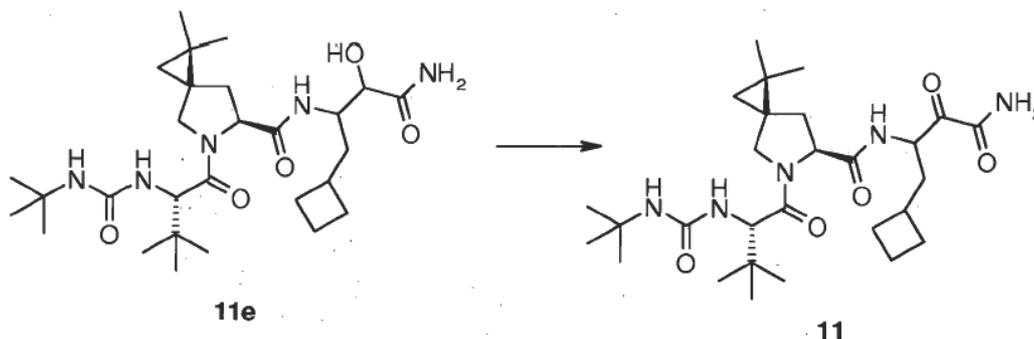


- 20 A una solución de 11b (768 mg, 2.0 mmol) en DMF (2.0 mL) y CH_2Cl_2 (2.0 mL) a 0°C se agrega HATU (836 mg, 2.2 mmol, 1.1 equiv), 7f (417 mg, 2.0 mmol, 1.0 equiv) y N-metil-morfolina (0.658 mL, 6.0 mmol, 3.0 equiv). La solución se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agrega a la mezcla de reacción una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y EtOAc/dietil éter 1/1. Las dos fases se separan y la capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas se combinan, se lavan con HCl 1.0 N, salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran. El material crudo se purifica mediante cromatografía de columna en sílica gel (hexano/EtOH, 9/1) para dar el producto 11c.
- 25 Se agrega ácido trifluoroacético (3.0 mL) a una solución de 11c en CH_2Cl_2 (3.0 mL) y la solución se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se evapora entonces. Solución acuosa saturada de NaHCO_3 y

CH_2Cl_2 se agregan al residuo. Las dos fases se separan y la capa acuosa se extrae con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran para dar 11d.

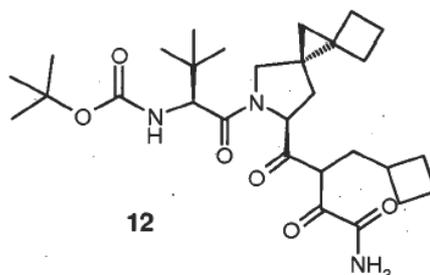
5 A una solución de N-metil-morfolina (0.028 mL) y t-butilisocianato (25 mg) en CH_2Cl_2 se agrega 11d (100 mg). La solución se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución se carga en sílica gel y se lava con heptano/acetona (1/1) para dar el producto 11e (91 mg).

Etapa 11-C:



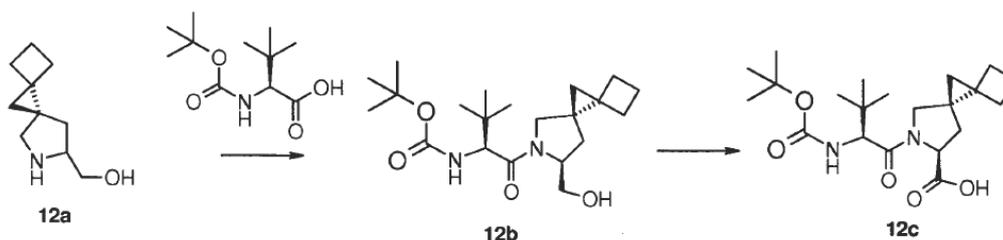
10 A una solución de alcohol 11e (91 mg) en CH_2Cl_2 (0.6 mL) a 0 °C se agrega DIPEA (0.160 mL) seguido de una solución de P^+SO_3^- (89 mg) en DMSO (0.6 mL). La solución se agita a 0 °C durante 10 minutos. La mezcla se carga dirigida a la columna de sílica gel y se purga con heptano/acetona (1/1) para dar el producto 11 (65 mg). Encontrado m/z $\text{ES}^+ = 534$.

Ejemplo 12:



15

Etapa 12-A:



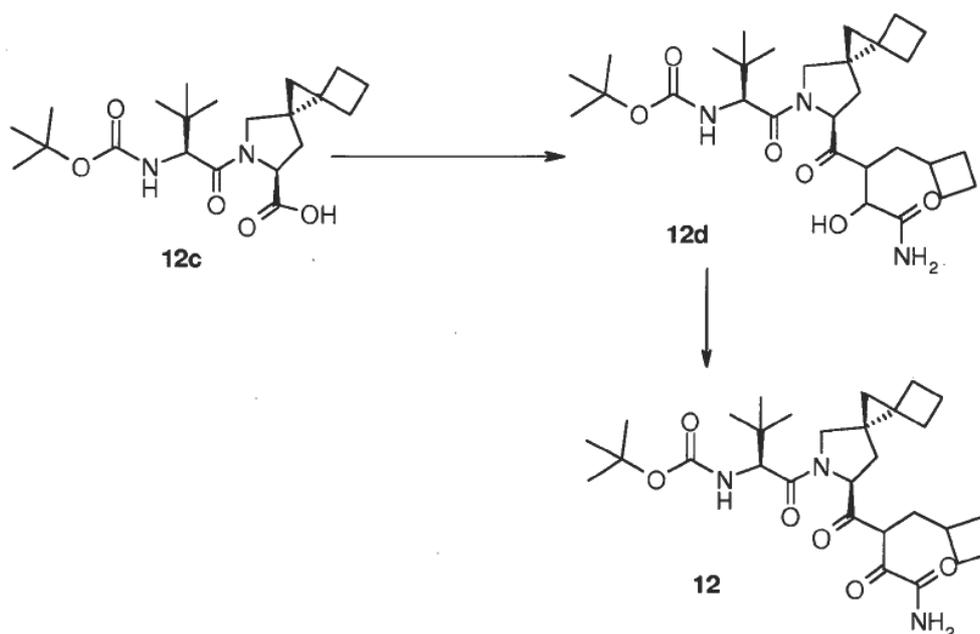
20 Amino alcohol 12 se prepara a partir de un 8a y ciclobutanona de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de 9f desde 8a.

A una solución de Boc-Lt-butyl-Gli-OH (277 mg, 1.20 mmol, 1.0 equiv) y 12a (200 mg, 1.20 mmol, 1.0 equiv) en CH_2Cl_2 (10.0 mL) a -20 °C se agrega HATU (0.55 g, 1.44 mmol, 1.2 equiv) seguido por DIPEA (0.63 mL, 3.60 mmol, 3.0 equiv). La solución se agita a -20 °C durante 24 horas y 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluye

con EtOAc y se lava con ácido cítrico al 10%. Las fases se separan y la capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas se combinan y se lavan con NaHCO₃ acuoso saturado, salmuera, se secan (Na₂SO₄) y se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna en sílica gel (hexano/EtOAc, 1/1) para dar el producto 12b.

- 5 A una solución de 12b (0.40 g, 1.05 mmol) en acetona (10.0 mL) a 0 °C se agrega una solución de reactivo de Jones (3.0 M, 2.1 mL, 5.3 mmol). La mezcla se mantiene a 0 °C durante 1 hora. La reacción se detiene entonces mediante la adición lenta de i-PrOH (3.0 mL) y la mezcla se diluye luego con EtOAc. Las fases se separan y la capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄) y se concentran para dar 12c.

10 Etapa 12-B:

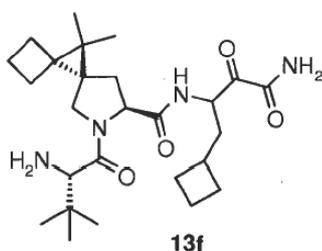


- 15 A una solución de ácido 12c (0.39 mg, 0.99 mmol) y 7f (206 mg, 0.99 mmol, 1.0 equiv) en DMF (8.0 mL) y CH₂Cl₂ (8.0 mL) a 0 °C se agrega HATU (452 mg, 1.19 mmol, 1.2 equiv) y N-metil-morfolina (0.33 mL, 2.97 mmol, 3.0 equiv). La solución se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción se agrega solución acuosa saturada de NaHCO₃ y EtOAc/dietil éter (1/1). Las dos fases se separan y la capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas se combinan, se lavan con solución acuosa de HCl 1.0 N. salmuera, se secan (Na₂SO₄) y se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna en sílica gel (hexano/EtOH, 9/1) para dar el producto 12d.

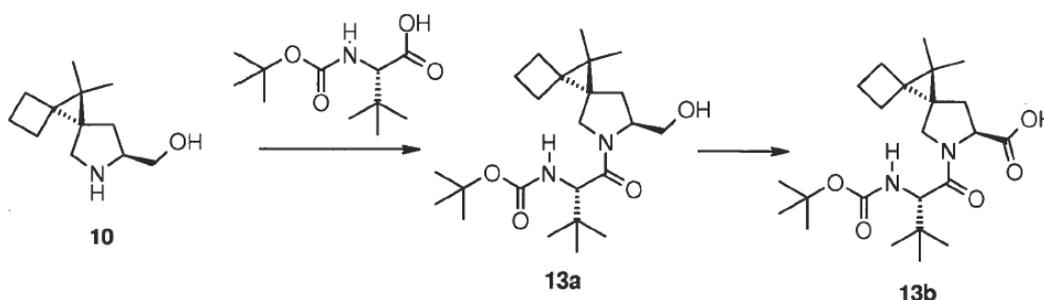
- 20 A una solución de 12d (100 mg, 0.18 mmol) en CH₂Cl₂ (1.0 mL) y DMSO (1.0 mL) a 0 °C se agrega DIPEA (0.19 mL, 1.10 mmol, 6 eq) seguido por Pi•SO₃ (87 mg, 0.55 mmol, 3 eq). La solución se agita a 0 °C durante 10 minutos. La mezcla se carga directamente a la columna en sílica gel y se lava con heptano/acetona (1:1) para dar 55 mg del producto 12. Encontrado m/z ES+ = 532.

Ejemplo 13:

25



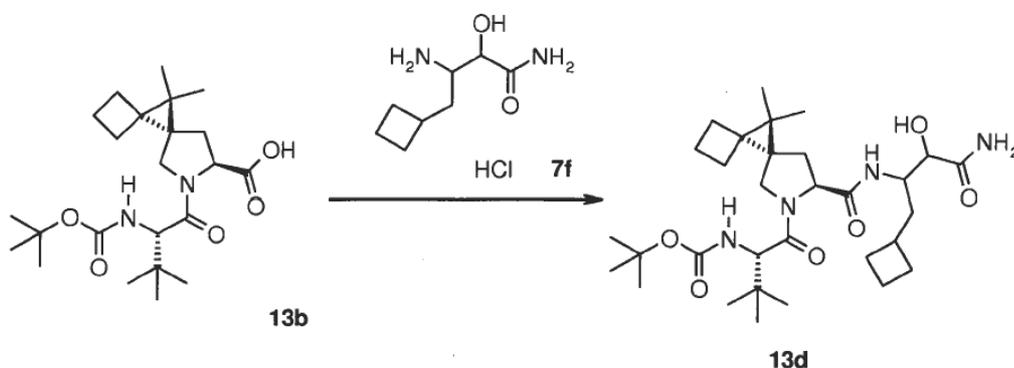
Etapa 13-A:



- 5 A una solución de Boc-Lt-butil-Gli-OH (711 mg, 3.08 mmol, 1.0 equiv) y amino alcohol 10 (600 mg, 3.08 mmol, 1.0 equiv) en CH_2Cl_2 (15.0 mL) a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ se agrega HATU (1.4 g, 3.69 mmol, 1.2 equiv), seguido de DIPEA (1.6 mL, 9.2 mmol, 3.0 equiv). La solución se agita a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ durante 24 horas, $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 3 horas y a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc y se lava con solución acuosa de HCl. Las fases se separan y la capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas se combinan y se lavan con solución acuosa saturada de NaHCO_3 , salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna en sílica gel (hexano/EtOAc, 1/1) para dar el producto 13a. Encontrado m/z ES+ = 409.
- 10

- A una solución de alcohol 13a (890 mg) en acetona (10.0 mL) a $-5\text{ }^\circ\text{C}$ se añade una solución de reactivo de Jones (3.0 M, 5.0 mL). La mezcla se calienta a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y se agita a esta temperatura durante 2 horas. La reacción se detiene a continuación mediante la adición lenta de *i*-PrOH (5.0 mL) y la mezcla se diluye con EtOAc. Las fases se separan y la capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, se secan (Na_2SO_4) y se concentran para dar el producto 13b. Encontrado m/z ES+ = 423.
- 15

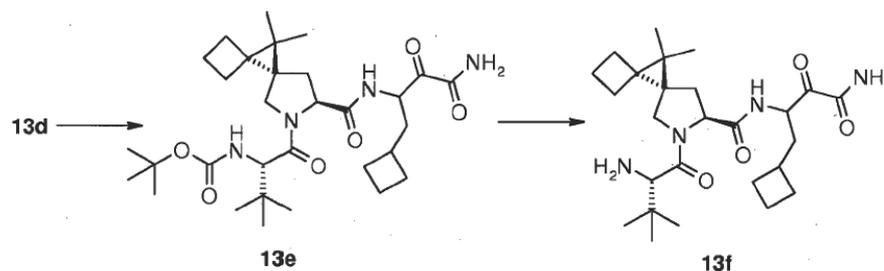
Etapa 13-B:



- 20 A una solución de ácido (906 mg, 2.1 mmol) en DMF (8.0 mL) y CH_2Cl_2 (8.0 mL) a $0\text{ }^\circ\text{C}$ se agrega HATU (958 mg, 2.5 mmol, 1.2 equiv), alcohol amino (492 mg, 2.4 mmol, 1.1 equiv) y *N*-metil-morfolina (0.692 mL, 6.3 mmol, 3.0 equiv). La solución se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se agrega una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y EtOAc/dietil éter 1/1. Las dos fases se separan y la capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas se combinan, se lavan con HCl 1N, salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 y se

concentran. El material crudo se purifica mediante cromatografía de columna en sílica gel (hexano/EtOH, 9/1) para dar el producto 13d. Encontrado m/z ES+ = 577.

Etapa 13-C:

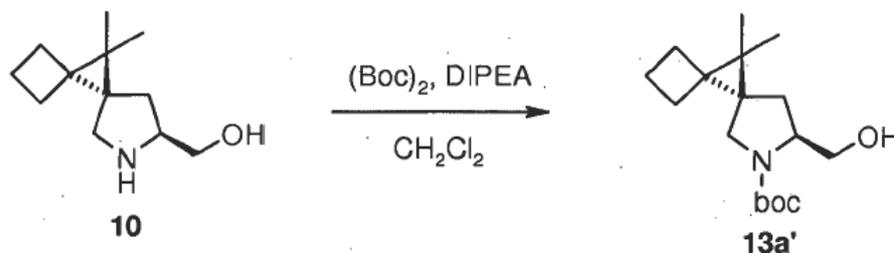


5

A una solución del alcohol 13d (450 mg) en CH_2Cl_2 (0.6 mL) a 0 °C se agrega DIPEA (0.504 mL) seguido de una solución del complejo $\text{Pi}\cdot\text{SO}_3$ (372 mg) en DMSO (0,6 mL). La solución se agita a 0 °C durante 10 minutos. La mezcla se carga dirigida a la columna de sílica gel y se lava con heptano/acetona para dar el producto 13e. Encontrado m/z ES+ = 575.

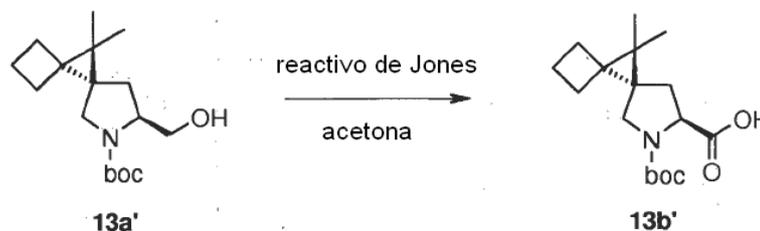
- 10 El producto se disuelve en 15 mL de HCl 4.0 M en dioxano. La solución se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se diluye con 50 mL de heptano y se concentra para dar el producto crudo 13f, el cual se lleva a la siguiente etapa sin purificación. Encontrado m/z ES+ = 475.

Ruta sintética alternativa de 10 a 13d.



15

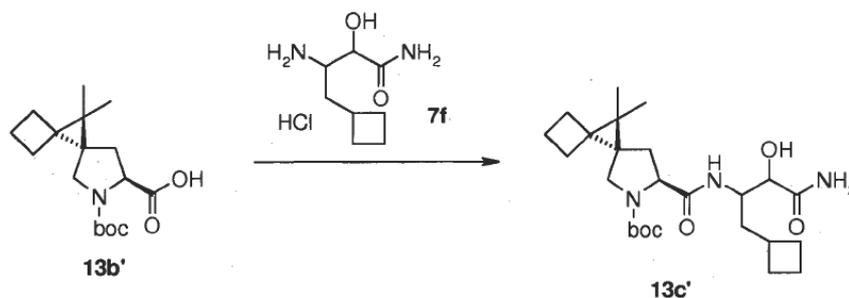
A una solución de 10 (1.95 g, 10 mmol) en CH_2Cl_2 (20.0 mL) a temperatura ambiente se agrega anhídrido Boc y DIPEA (0.434 mL, 10.5 mmol, 1.05 equiv). La solución se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se evapora y el residuo se purifica por cromatografía en sílica gel (heptano/EtOAc, 2/1) para dar 2.1 g del producto 13a'.



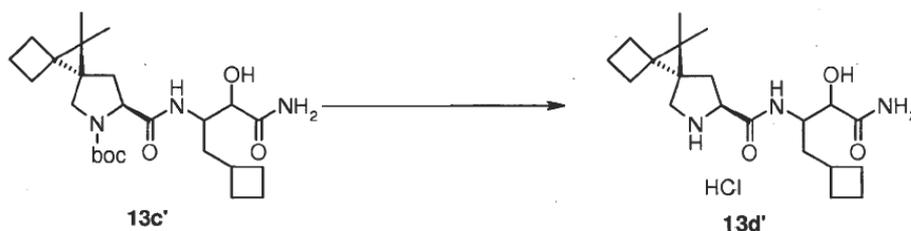
20

A una solución de alcohol 13a' (3.0 g, 10.2 mmol) en acetona (30.0 mL) a 0 °C se agrega el reactivo de Jones (12.2 mL, 30.5 mmol, 3.0 equiv). La solución se agita a 0 °C durante 1.0 horas. La reacción se detiene mediante la adición de i-PrOH (5.0 mL). La solución se diluye luego con EtOAc y se filtra. Las fases se separan y la capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran. El material crudo se continúa a la siguiente etapa sin purificación adicional.

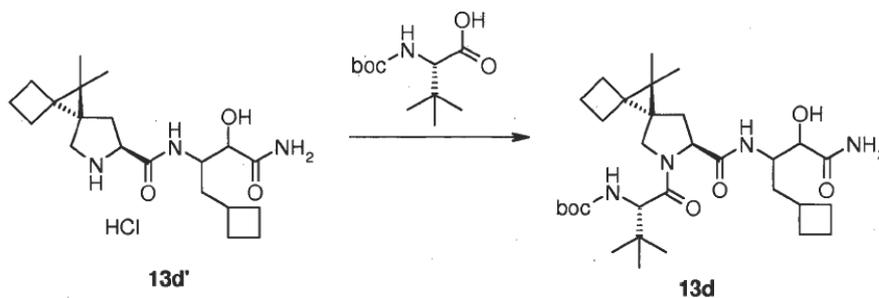
25



- 5 A una solución de ácido carboxílico 13b' (1.0 g, 3.2 mmol) en CH_2Cl_2 (8.0 mL) y DMF (8.0 mL) a 0 °C se agrega 11c (673 mg, 3.2 mmol, 1.0 equiv) seguido de HATU (1.45 g, 3.8 mmol, 1.2 equiv) y N-metil morfolina (1.05 mL, 9.6 mmol, 3.0 equiv). La solución se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. A la solución se agrega EtOAc y NaHCO_3 saturado acuoso. Las fases se separan y la capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas se combinan, se lavan con solución acuosa de HCl, salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía en sílica gel (heptano/acetona 1/1) para dar 975 mg del producto 13c'. Encontrado MS $\text{ES}^+ = 464$.

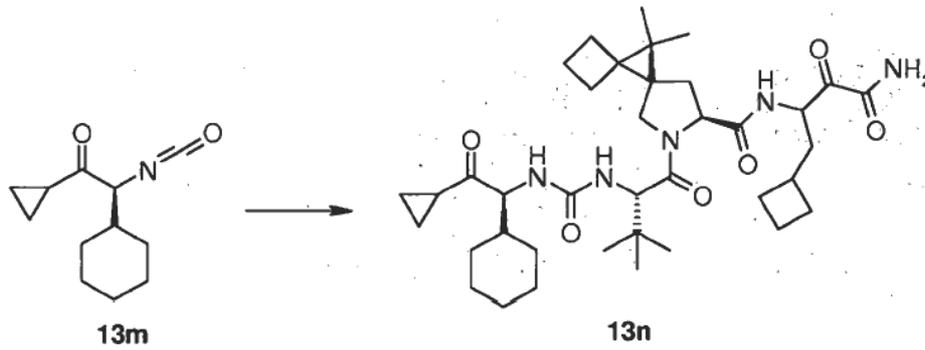


- 10 A un matraz que contiene 13c' se agrega 10 mL de HCl 4.0 N en dioxano. La solución se agita a temperatura ambiente durante 1.0 horas. El solvente se evapora a continuación para dar el producto 13d' crudo, el cual se continua a la siguiente etapa sin purificación. Encontrado MS $\text{ES}^+ = 364$, $\text{ES}^- = 362$.



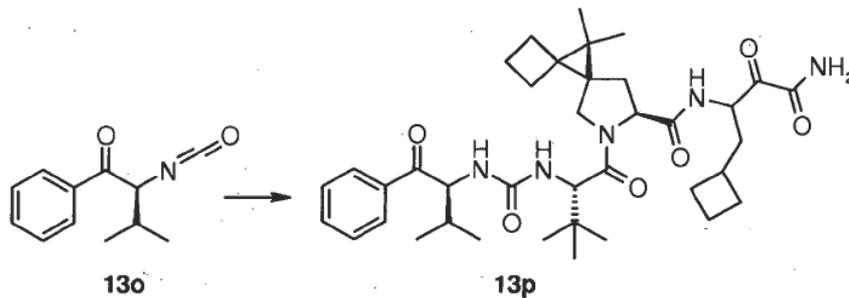
- 15 Para mezclas de Boc-Lt-butyl-Gli-OH (297 mg, 1.29 mmol, 1.0 equiv), 13d' (515 mg, 1.29 mmol, 1.0 equiv) en CH_2Cl_2 (7.0 mL) a -20 °C se agrega HATU (585 mg, 1.54 mmol, 1.2 equiv) y DIPEA (0.696 mL, 4.0 mmol, 3.0 equiv). La solución se agita a -20 °C durante 12 horas y luego a 0 °C durante 1.0 horas. A la solución se agrega EtOAc y solución saturada acuosa de NaHCO_3 . Las fases se separan y la capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas se combinan, se lavan con solución acuosa de HCl 1.0 N, salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía en sílica gel (heptano/acetona 1/1) para dar 610 mg del producto. Encontrado MS $\text{ES}^+ = 577$, $\text{ES}^- = 575$.

Ejemplo 13h:



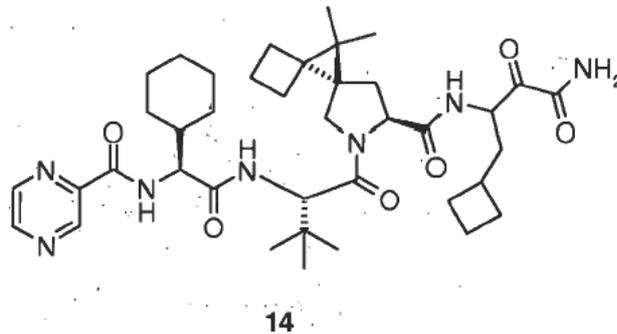
5 A una solución de la sal de clorhidrato de amina 13f (37 mg) en CH_2Cl_2 se agrega DIPEA (0.012 mL) y una solución de 13m (18 mg) en tolueno (1.5 mL). La solución se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se concentra y el material crudo se purifica por cromatografía de columna en sílica gel para dar 29 mg del producto 13n. Encontrado m/z ES^+ = 682.

Ejemplo 13p:



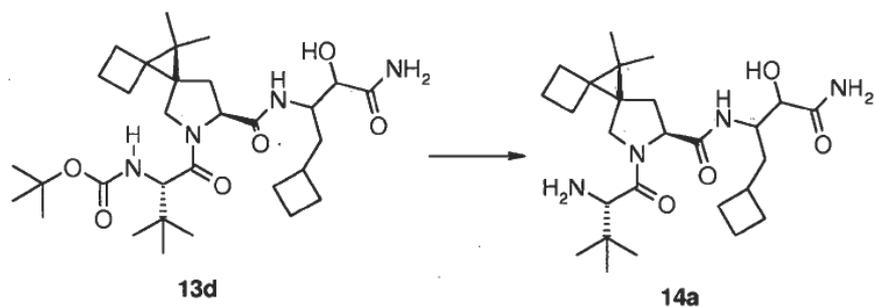
10 A una solución de la sal de clorhidrato de amina 13f (37 mg) en CH_2Cl_2 se agrega DIPEA (0.012 mL) y una solución de 13o (18 mg) en tolueno (1.5 mL). La solución se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se concentra y el material crudo se purifica por cromatografía de columna en sílica gel para dar 37.6 mg del producto 13p. Encontrado m/z ES^+ = 678.

Ejemplo 14:



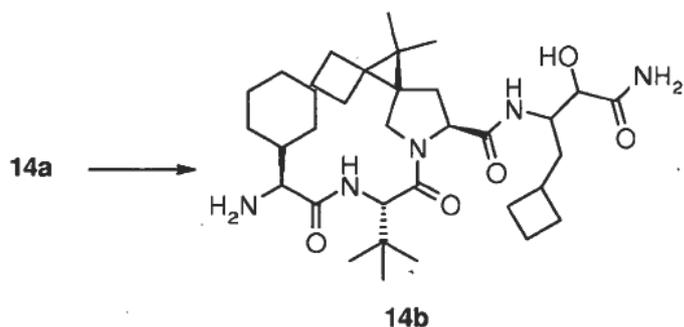
15

Etapa 14-A:



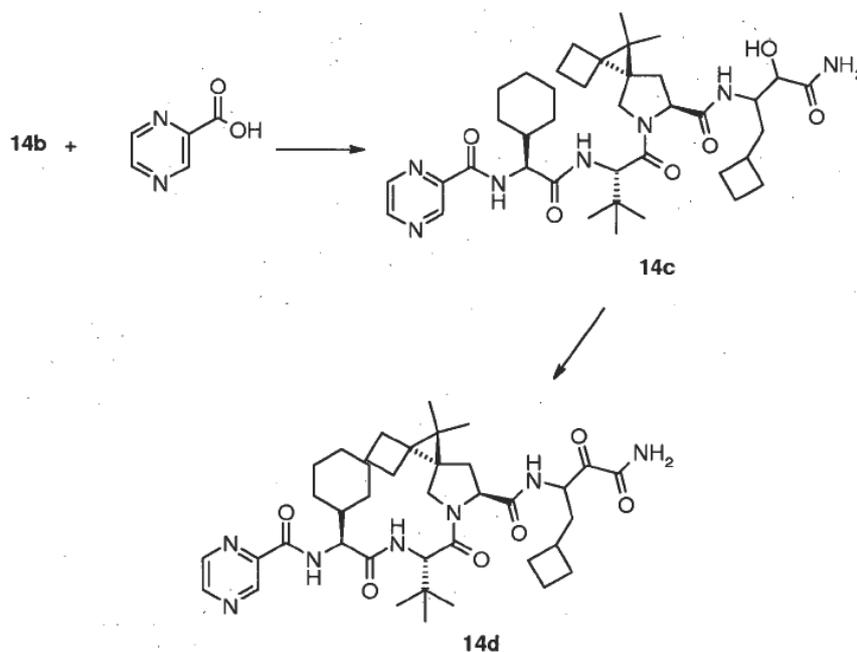
- 5 A una solución de N-Boc amina 13d (690 mg) en diclorometano (5.0 mL) a temperatura ambiente se agrega TFA (5.0 mL). La mezcla se agita durante 3 horas después de lo cual el solvente se evapora in vacuo y se agrega diclorometano (100 mL) al residuo. El pH se ajusta a pH 8 por adición gota a gota de bicarbonato sódico saturado. Las capas se separan y la capa orgánica con lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra para dar el producto amina 14a. Encontrado m/z ES+ =477.

Etapa 14-B:



- 10 A una solución de ácido (S)-2-(tert-butoxicarbonilamino)-2-ciclohexilacético (51.4 mg, 0.2 mmol) en DMF (1.0 mL) y CH₂Cl₂ (1.0 mL) a 0 °C se agrega HATU (91 mg, 0.24 mmol, 1.2 equiv), amina 14a (95 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv) y N-metil-morfolina (0.066 mL, 0.6 mmol, 3.0 equiv). La solución se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se agrega solución acuosa saturada de NaHCO₃ y EtOAc/dietil éter 1/1. Las dos fases se separan y la capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas se combinan, se lavan con HCl 1N, salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. El material crudo se purifica mediante cromatografía de columna en sílica gel (hexano/EtOH, 9/1) para dar amina protegida con Boc. (Encontrado m/z ES+ =716). El producto se disuelve en diclorometano (5 mL) a temperatura ambiente y se agrega TFA (5 mL). La mezcla se agita durante 3 horas después de lo cual el solvente se evaporó in vacuo. El residuo se disolvió en diclorometano (100 mL). El pH se ajusta a pH 8 por adición gota a gota de bicarbonato de sodio saturado. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra para dar el producto 14b. Encontrado m/z ES+ =616.
- 20

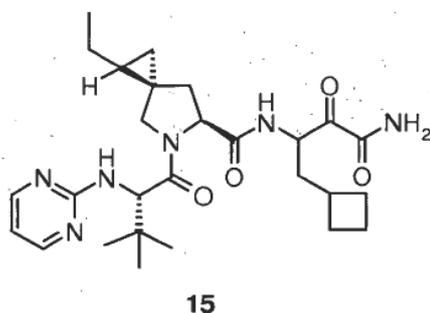
Etapa 14-C:



5 A una solución de ácido pirazina-2-carboxílico (20 mg, 0.16 mmol) en DMF (1.0 mL) y CH_2Cl_2 (1.0 mL) a 0°C se agrega HATU (73 mg, 0.19 mmol, 1.2 equiv), amina 14b (100 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv) y N-metil-morfolina (0.053 mL, 0.48 mmol, 3.0 equiv). La solución se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se agrega solución acuosa saturada de NaHCO_3 y EtOAc/dietil éter 1/1. Las dos fases se separan y la capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas se combinan, se lavan con HCl 1N, salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran. El material crudo se purifica mediante cromatografía de columna en sílica gel (hexano/EtOH, 9/1) para dar el producto 14c. Encontrado m/z ES+ = 722.

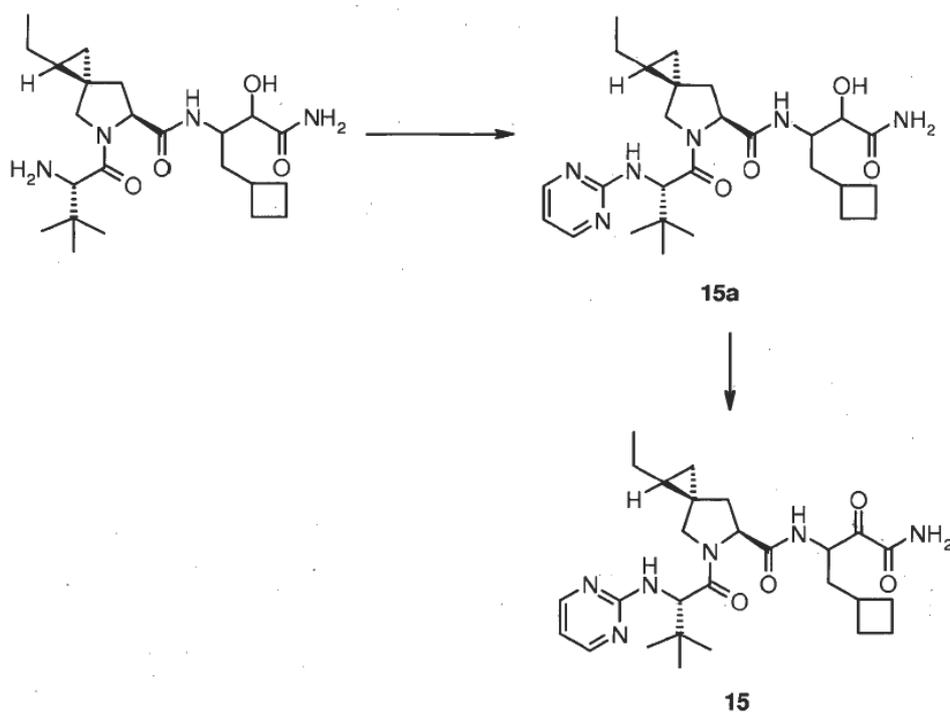
10 A una solución de alcohol 14c (110 mg) en CH_2Cl_2 (0.6 mL) a 0°C se agrega DIPEA (0.160 mL) seguido de una solución de complejo piridina trióxido de azufre (89 mg) en DMSO (0.6 mL). La solución se agita a 0°C durante 10 minutos. La mezcla se carga directamente en una columna de sílica gel y se lava con heptano/acetona para dar el producto 14d (71 mg). Encontrado m/z ES+ = 720.

Ejemplo 15:



15

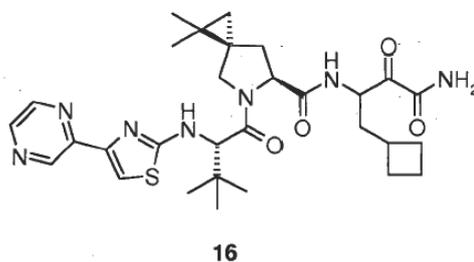
Esquema:

**Etapas 15-A:**

A una solución de amina (87 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv) en IPA (0.4 mL) a temperatura ambiente, se agrega 2-bromopirimidina (32 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv) y DIPEA (0.034 mL, 0.2 mmol, 1.0 equiv). La solución se calienta a 80 °C durante 24 horas. El material crudo se purifica por cromatografía en sílica gel (heptano/acetona, 1/1) para dar el producto deseado. Encontrado m/z ES+ = 515.

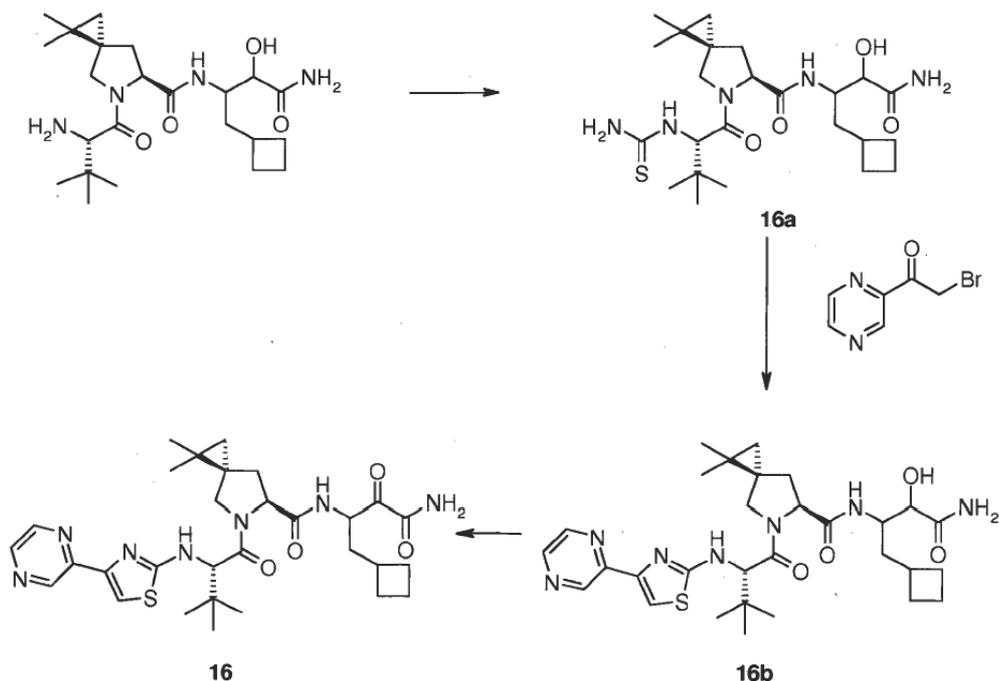
Etapas 15-B:

A una solución de 15a (90 mg) en CH₂Cl₂ (0.6 mL) se agrega DIPEA (0.12 mL) y una solución de Pi•SO₃ (80 mg) en DMSO (0.6 mL). La solución se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. La solución se carga en sílica gel y se lava con heptano/acetona (1/1) para dar 28 mg del producto 15. Encontrado m/z ES+ = 513.

Ejemplo 16:

Síntesis de tiazol:

15



Etapa 16-A:

- 5 Se agrega lisotiocianato de benzoilo (162 mg) a una solución de amina (400 mg) en acetona (4.0 mL). La solución se calienta a 70 °C durante 2 horas. Carbonato de potasio (40 mg), agua (0.4 mL) y MeOH (4.0 mL) se agregan entonces a la solución. La solución se calienta entonces a 80 °C durante 4 horas. La mezcla se concentra y el residuo crudo se purifica por cromatografía en sílica gel (CH₂Cl₂/MeOH, 4/1) para dar el intermediario tiourea 16a. Encontrado m/z ES+ = 497.

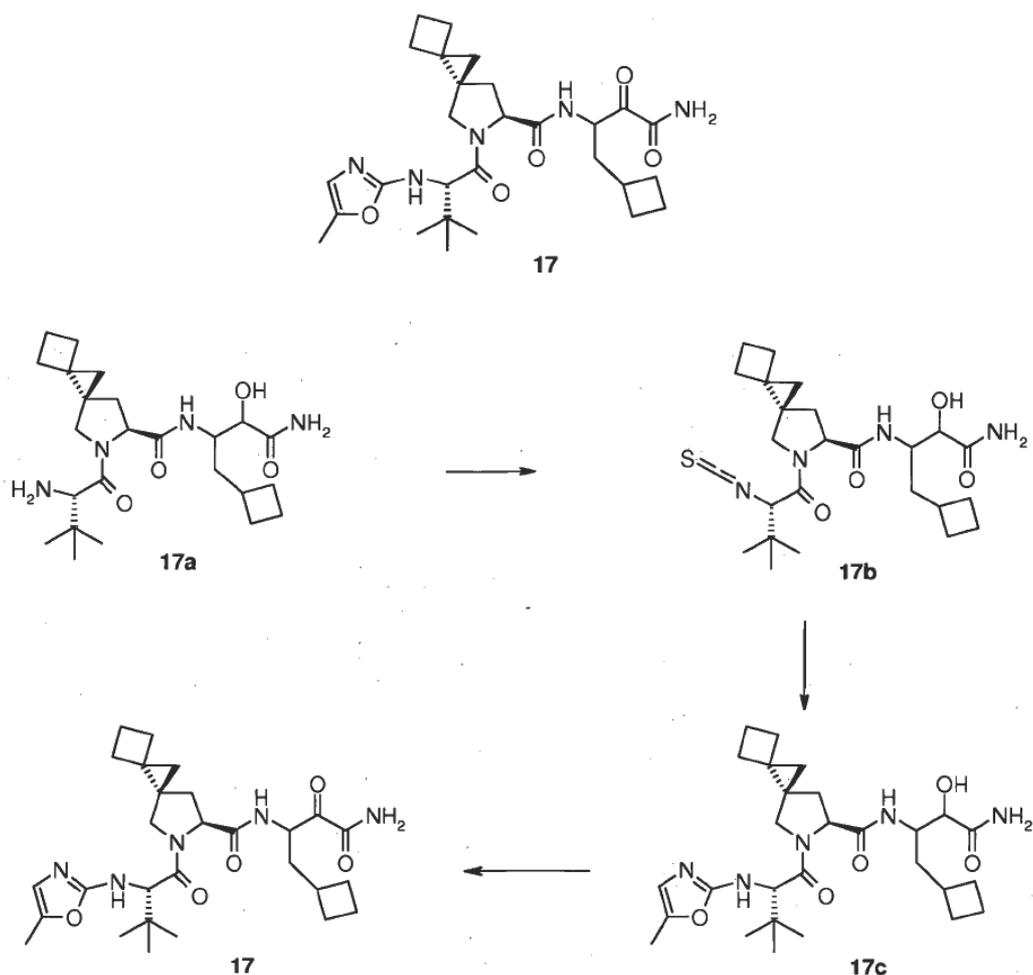
Etapa 16-B:

- 10 La tiourea (70 mg) y 2-bromo-1-pirazin-2-il-etanona (30 mg) se disuelven en etanol (0.5 mL) y la solución se calienta hasta reflujo durante 1 hora. El material crudo se purifica mediante cromatografía en sílica gel (CH₂Cl₂/EtOH, 9/1) para dar el producto 16b. Encontrado m/z ES+ = 598.

Etapa 16-C:

- 15 A una solución de 16b (70 mg) en CH₂Cl₂ (1.0 mL) se agrega DIPEA (0.12 mL) y una solución de Pi•SO₃ (80 mg) en DMSO (0.6 mL). La solución se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. La solución se carga en sílica gel y se purga con heptano/acetona (1/1) para dar 25 mg del producto 16. Encontrado m/z ES+ = 513.

Ejemplo 17:



Etapa 17-A:

- 5 A una solución de 17a (5.31 g, 11.86 mmol) en CH_2Cl_2 (40 mL) a 0 °C se agrega NaHCO_3 saturado acuoso (40 mL) y se agrega CSCl_2 (1.1 mL, 14.23 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Las fases se separan y la capa orgánica se lava con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 , y se concentran. El material crudo se purifica mediante cromatografía en sílica gel (heptano/EtOAc, 1/1) para dar el producto 17b (1.20 g, rendimiento 21%) como un sólido amarillo claro. Encontrado m/z ES^+ = 491.

Etapa 17-B:

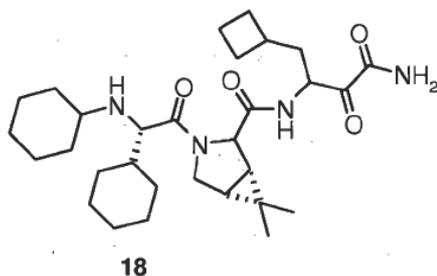
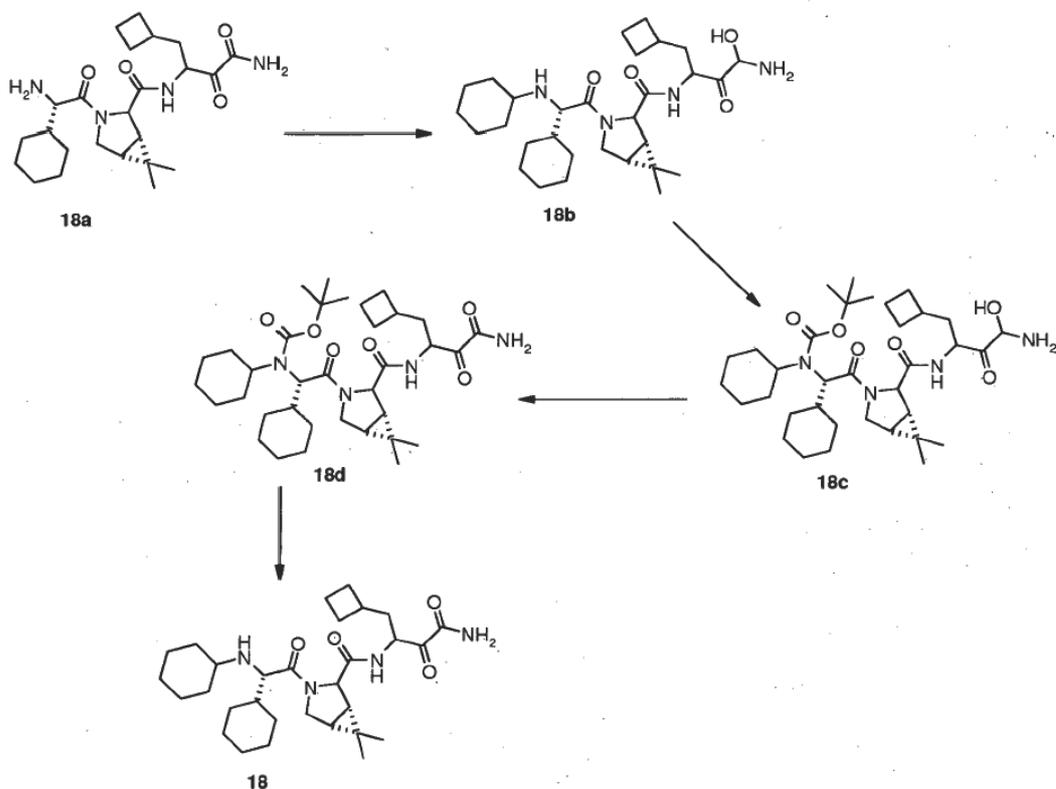
- 10 A una solución de 17b (60 mg, 0.122 mmol) en dioxano se agrega PPh_3 (38.6 mg, 0.147 mmol) y seguido por 1-azidopropan-2-ona (14.5 mg, 0.147 mmol). La solución se calienta a 90 °C durante 1 hora. Entonces se agrega diamina 2-metil-propano-1,2 (0.20 mL) y la solución se calienta a 50 °C durante 30 minutos. La mezcla cruda se separa por cromatografía de columna en sílica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$, 4/1) para producir 17c (22 mg). Encontrado m/z ES^+ = 530.

Etapa 17-C:

- 15 A una solución de 17c (22 mg, 0.042 mmol) en CH_2Cl_2 se agrega DIPEA (0.044 mL, 0.252 mmol) y DMSO (0.5 mL). Entonces la solución se enfría a 0 °C y se agrega $\text{Pi}\cdot\text{SO}_3$ (20 mg, 0.125 mmol). La solución se agita a 0 °C durante 10 minutos. Las mezclas se separan por cromatografía (heptano/acetona, 1/1) para dar el 17 (5 mg). Encontrado m/z ES^+ = 528.

Ejemplo 18:

20

**Esquema:****Etapas 18-A:**

- 5 A una solución de 18a (89 mg, 0.2 mmol) en CH_2Cl_2 (1.0 mL) se agrega ciclohexanona (0.22 mmol, 0.023 mL). La solución se agita durante 20 minutos a temperatura ambiente después de lo cual se agrega triacetoxi borohidruro de sodio (0.4 mmol, 84 mg) y se agita durante otros 20 minutos. Para las mezclas de reacción añadir solución saturada acuosa de NaHCO_3 . La capa orgánica se separa de la capa acuosa y la capa acuosa se extrae con diclorometano (3 X 10 mL). Las capas orgánicas se combinan, se secan (Na_2SO_4) y se concentran para dar 97 mg de 18b.

10 Etapas 18-B:

A una solución de 18b (97 mg, 0.183 mmol) en DCM se agrega Et_3N (0.366 mmol, 51 μL) y $(\text{Boc})_2\text{O}$ (0.274 mmol, 60 mg). La solución se agita a temperatura ambiente durante una hora después de lo cual se lava con solución acuosa de HCl 1.0 N (1 mL), solución acuosa saturada de NaHCO_3 (1 mL) y salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna en sílica gel (eluyente: acetona/heptano, 1: 1) para dar 95 mg de 18c.

- 15

Etapas 18-C:

A una solución de 18c (73 mg, 0.12 mmol) en CH_2Cl_2 (0.5 mL), se agregan DIPEA (81 μL , 0.46 mmol) y DMSO (0.5 mL). Entonces, la solución se enfría a 0 °C y se agrega $\text{Pi}\cdot\text{SO}_3$ (37 mg, 0.23 mmol). La solución se agita a 0 °C

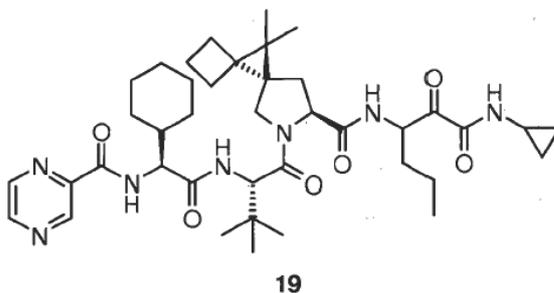
durante 10 minutos. Las mezclas se separan por cromatografía de sílica gel (Heptanos/acetona, 1/1) para dar 67 mg de 18d.

Etapa 18-D:

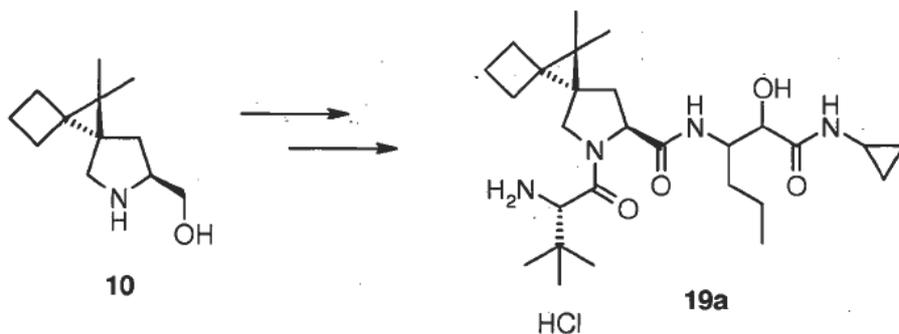
- 5 El producto 18d (66 mg, 0.104 mmol) se disuelve en dioxano (0.2 mL) y a la solución se agrega HCl 4.0 N en dioxano (0.105 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas después de lo cual la mezcla de reacción se concentra. El residuo se disuelve en DCM y la solución se lava con solución acuosa de NaHCO₃, salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se sometió a cromatografía (eluyente: acetona/heptano, 1:1) para dar 33.5 mg de 18.

Ejemplo 19:

10

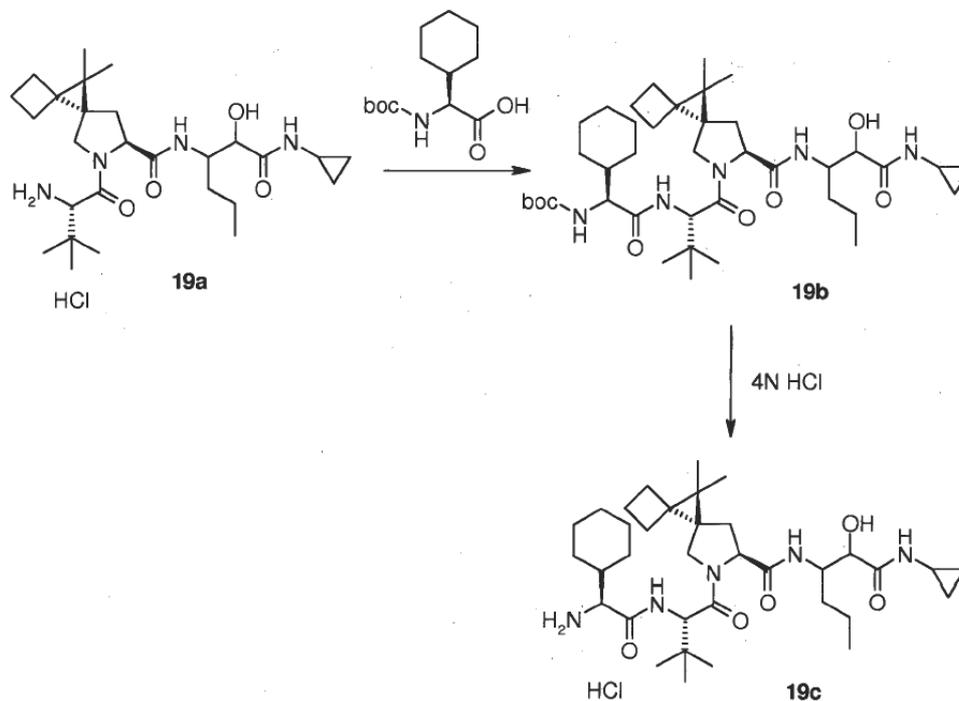


Etapa 19-A:



- 15 El intermediario 19a se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de 13d. Encontrado MS ES+ = 491.

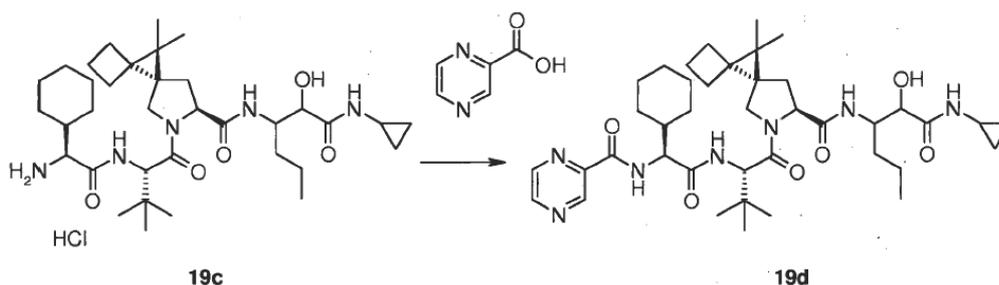
Etapa 19-B:



5 A una solución de Boc-L-ciclohexil-Gli-OH (0.391 g, 1.53 mmol) y 19a (800 mg, 1.53 mmol, 1.0 equiv) en CH_2Cl_2 (7.0 mL) y DMF (7.0 mL) a 0 °C se agrega HATU (697 mg, 1.8 mmol, 1.2 equiv) y N-metil morfolina (0.505 mL, 4.6 mmol, 3.0 equiv). La solución se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. A la solución se agrega EtOAc y NaHCO_3 saturado acuoso. Las fases se separan y la capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas se combinan, se lavan con solución acuosa de HCl 1.0 N, salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía en sílica gel (heptano/acetona 1/1) para dar el producto 19b. Encontrado MS ES+ = 730, ES- = 728.

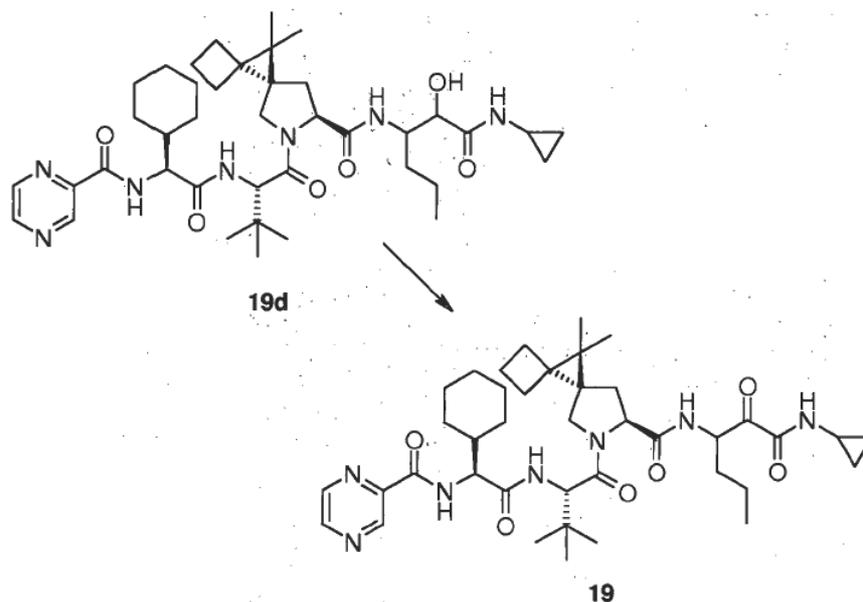
10 A un matraz que contiene 19b (1.02 g) se agrega HCl 4.0 N en dioxano (10.0 mL). El solvente se evapora para dar el material 19c crudo, el cual se continuó a la siguiente etapa sin purificación. Encontrado MZ ES+ = 630, ES- = 628.

Etapa 19-C:



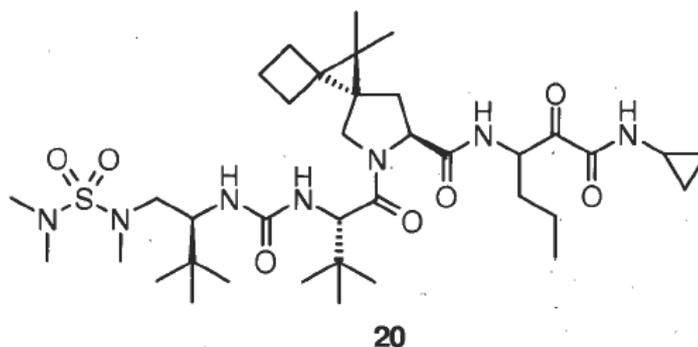
15 A una solución de ácido pirazina-2-carboxílico (0.175 g, 1.40 mmol) y 19c (938 mg, 1.40 mmol, 1.0 equiv) en CH_2Cl_2 (7.0 mL) y DMF (3.0 mL) a 0 °C se agrega HATU (639 mg, 1.7 mmol, 1.2 equiv) y N-metil morfolina (0.461 mL, 4.2 mmol, 3.0 equiv). La solución se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. A la solución se agrega EtOAc y NaHCO_3 saturado acuoso. Las fases se separan y la capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas se combinan, se lavan con solución acuosa de HCl 1.0 N, salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía en sílica gel (heptano/acetona 1/1) para dar el producto 19d. Encontrado MZ ES+ = 736, ES- = 734.

Etapa 19-D:

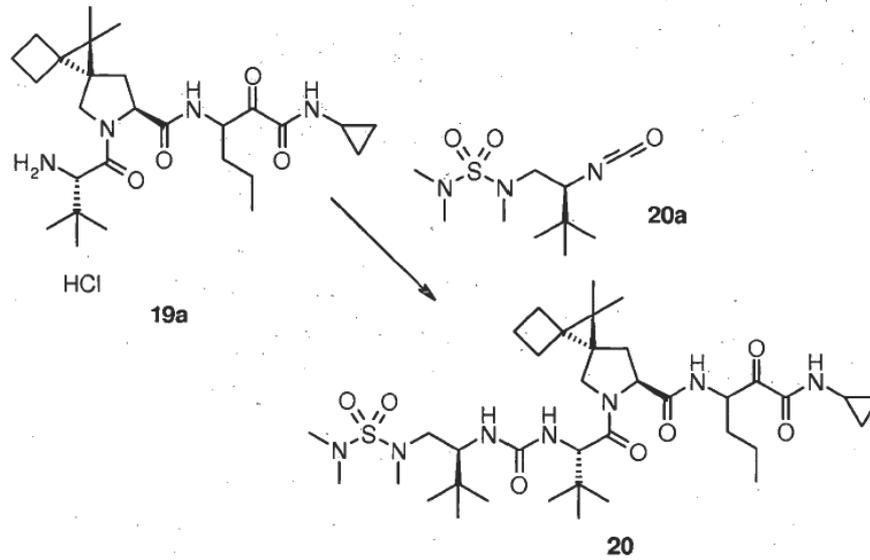


5 A una solución de 19d (670 mg, 0.91 mmol) en CH_2Cl_2 (2.0 mL) a 0 °C se agrega DIPEA (0.95 mL, 5.46 mmol, 6.0 equiv) seguido por una solución de $\text{Pi}\cdot\text{SO}_3$ (440 mg, 2.73 mmol, 2.0 equiv) en DMSO (2.0 mL). La solución se agita a 0 °C durante 10 minutos, después de lo cual se agrega solución de NH_4Cl saturado acuoso y EtOAc. Las fases se separan y la capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía en sílica gel (heptano/acetona 1/1) para dar 71 mg de 19. Encontrado MZ ES^+ = 734, ES^- = 732.

Ejemplo 20:

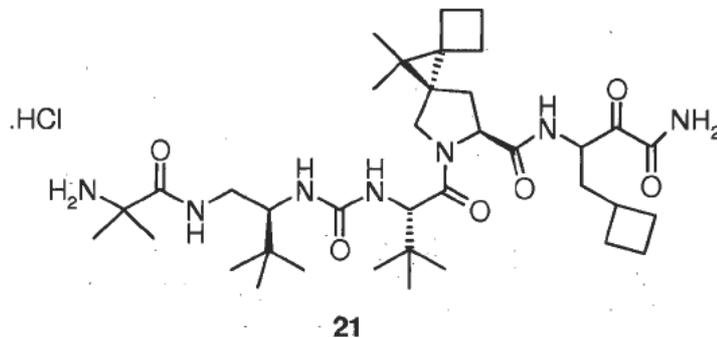


10

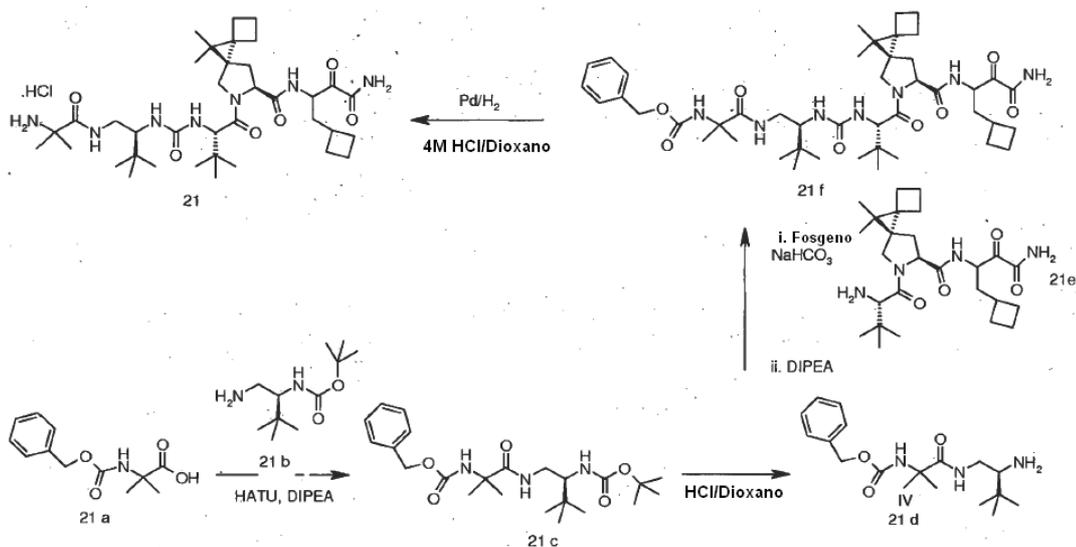


5 Para mezclas de 19a (75 mg, 0.14 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL) se agrega DIPEA (0.05 mL, 0.29 mmol) a 0 °C, 20a (0.18 mmol, solución en tolueno). La solución se agita a 0 °C durante 30 minutos después de lo cual se detiene mediante la adición de ácido cítrico (solución acuosa al 10%, 5 mL) y EtOAc. Las fases se separan y la capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía en sílica gel (heptano/acetona 1/1) para dar 59 mg de 20. Encontrado MZ, ES+ = 752, ES- = 750.

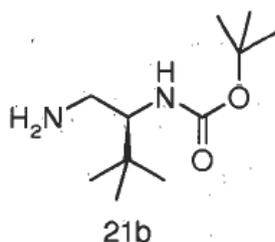
Ejemplo 21:



10

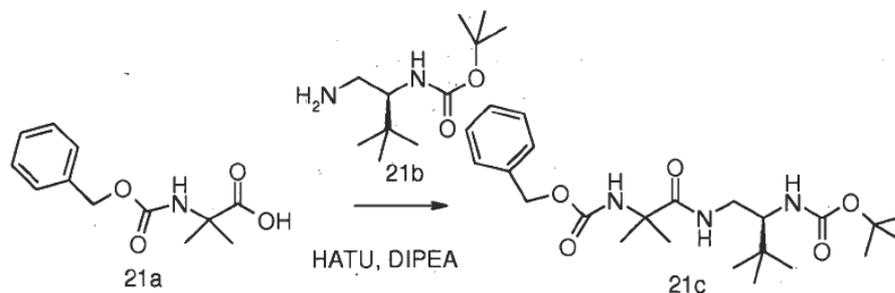


Etapa 21-A:



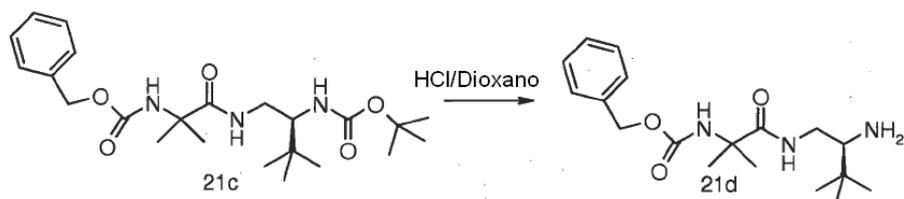
- 5 La síntesis del compuesto 21b se lleva a cabo en una secuencia de tres etapas siguiendo un procedimiento de la literatura por Busacca, C. A.; Grossbach, D. Spinelli, E. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2000, 11(9), 1907-1910.

Etapa 21-B:



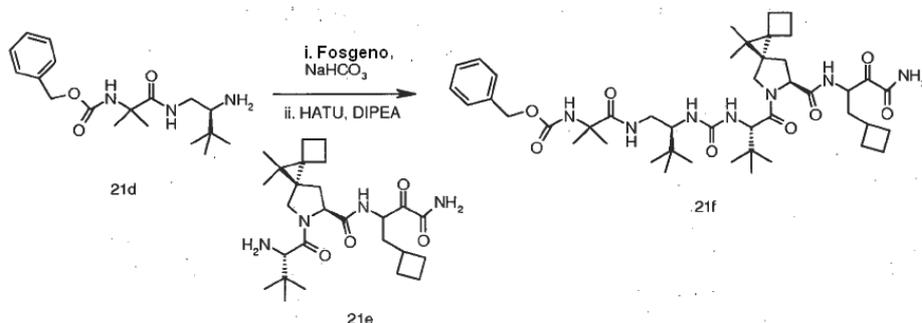
- 10 A una solución de 21a N-carbobenciloxi-2-metilalanina (817 mg, 3.44 mmol, 1.2 equiv) y amina 21b (620 mg, 2.87 mmol, 1.0 equiv) en CH₂Cl₂ (15.0 mL) a 0 °C se agrega HATU (1.31 g, 3.44 mmol, 1.2 equiv), seguido por DIPEA (1.25 mL, 7.16 mmol, 2.5 equiv). La solución se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc (75 mL) y se lava con HCl 1.0 N (2 X 10 mL). Las fases se separan y la capa acuosa se extrae con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas se combinan y se lavan con NaHCO₃ acuoso saturado (50 mL), salmuera (50 mL), se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna en sílica gel (hexano/EtOAc, 1/1) para dar 1g del producto 21c. ESMS; [M + H]⁺ = 436.

Etapa 21-C:



- 5 La amina protegida con N-Boc 21c (388 mg, 0.89 mmol) se disuelve en HCl (2.5 mL, HCl en dioxano 4.0 M) y la solución se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se diluye con 50 mL de heptano y se concentra para dar el producto 21d crudo. Este compuesto no requería purificación y se utiliza directamente en la siguiente etapa. ESMS; $[M + H]^+ = 335$.

Etapa 21-D:

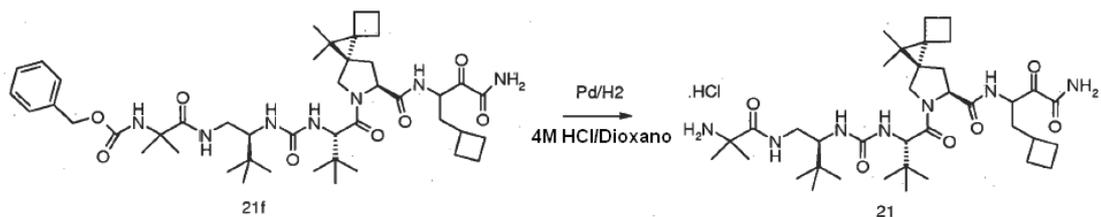


- 10 La amina 21d (169 mg, 0.46 mmol) se disuelve en diclorometano (2.3 mL) y la solución se enfría a 0 °C. Se agrega NaHCO₃ saturado (2.3 mL) y la solución se agita vigorosamente durante 5 min. La agitación se detuvo y se agrega fosgeno (0.46 mL, 0.92 mmol de solución 2 M en tolueno) a la capa de diclorometano inferior y la agitación vigorosa se continua durante 1 h a temperatura ambiente. La solución se diluye con diclorometano (10 mL), las capas se separan y la capa orgánica se recoge y se seca sobre Na₂SO₄. La solución se evapora hasta sequedad y se utiliza directamente en la siguiente etapa.

- 15 Una solución del isocianato de 21d en CH₂Cl₂ (7 mL) generada anteriormente se agrega a una solución enfriada (0 °C) de la sal de clorhidrato de amina 21e (82 mg, 0.17 mmol) en CH₂Cl₂ (7 mL). Se agrega entonces DIPEA (0.24 mL) y la solución se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se concentra a continuación y el material crudo se purifica por cromatografía de columna en sílica gel (acetona:heptano 40% -75% de acetona) para dar 50 mg del producto 21f. ESMS; $[M + H]^+ = 836$.

- 20

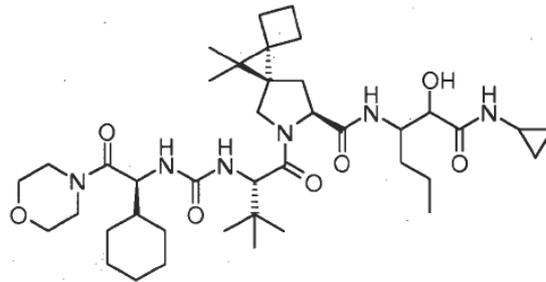
Etapa 21-E:



- 25 Benciloxycarbamato 21f (11 mg, 0.013 mmol) se disuelve en EtOAc (3 mL). Se evacua el aire y el frasco es purgado con N₂. Se agrega paladio (10% sobre C, 2 mg) y la mezcla equipado con globo de H₂. La reacción se deja proceder durante 5 h y luego se detiene mediante la filtración de la mezcla a través de un lecho de celita. El filtrado se concentra a continuación. Se agrega HCl (HCl 4M en dioxano, 2 mL) y la solución se agita durante 2 min y luego se

evapora hasta sequedad. La muestra sólida se lava con heptano (5 mL) y EtOAc (2 mL) y luego se disuelve en H₂O (3 mL) y se liofilizó durante la noche para dar 7 mg de un sólido blanco 21. ESMS; [M + H]⁺ = 702.

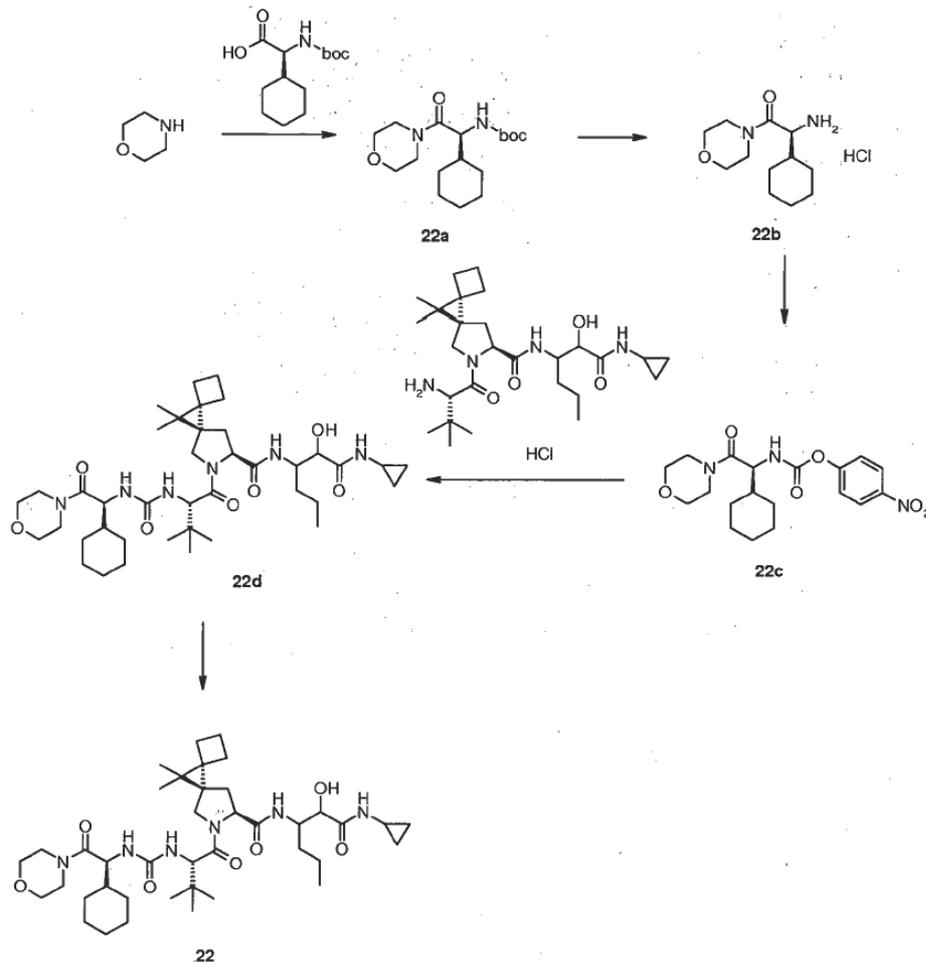
Ejemplo 22:



22

5

Esquema:



Etapa 22-A:

10 A una solución de Boc-L-ciclohexil-Gli-OH (2.0 g, 7.8 mmol) en CH₂Cl₂ (15.0 mL) a temperatura ambiente se agrega HATU (3.5 g, 9.3 mmol, 1.2 equiv), morfolina (0.679 mL, 7.8 mmol, 1.0 equiv) y N-metil-morfolina (2.6 mL, 23.4 mmol, 3.0 equiv). La solución se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución se agrega entonces EtOAc y NaHCO₃ saturado acuoso. Las fases se separan y la fase orgánica se lava con HCl acuoso 1.0 N, y

salmuera. La solución se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna en sílica gel, heptano/EtOAc, 1/1 para dar 1.2 g del producto 22a.

Etapa 22-B:

- 5 El producto 22a se disuelve en HCl 4.0 N en dioxano y la solución se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se concentra entonces hasta sequedad para dar el producto 22b.

A una solución de cloroformiato de 4-nitrofenilo (201 mg, 1.1 mmol, 1.0 equiv) en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente se agrega 22b (263 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) y piridina (0.242 mL, 3.0 mmol, 3.0 equiv). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la solución se carga directamente a la columna de sílica gel y la columna se purga con heptano/EtOAc (1/1 a 100% EtOAc) para dar 315 mg del producto 22c. Encontrado ES+ = 392.

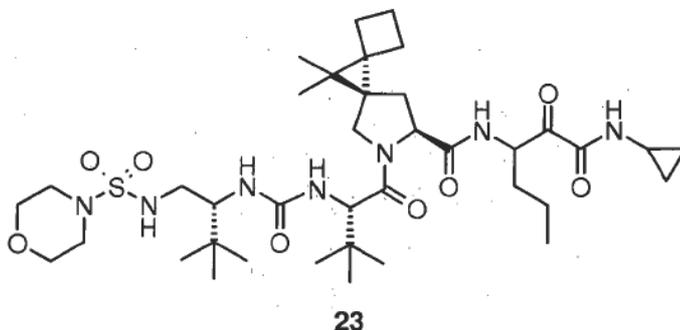
- 10 Etapa 22-C:

A una solución de 22c (49 mg, 0.127 mmol, 1.0 equiv) en CH_2Cl_2 (0,5 mL) se agrega 19c (67 mg, 0.127 mmol, 1.0 equiv) y TEA (0.042 mL, 0.3 mmol, 3.0 equiv). La solución se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se carga a la columna de sílica gel y la columna se lava con heptano/acetona (1/1) para dar 80 mg del producto 22d. Encontrado m/z, ES+ = 743

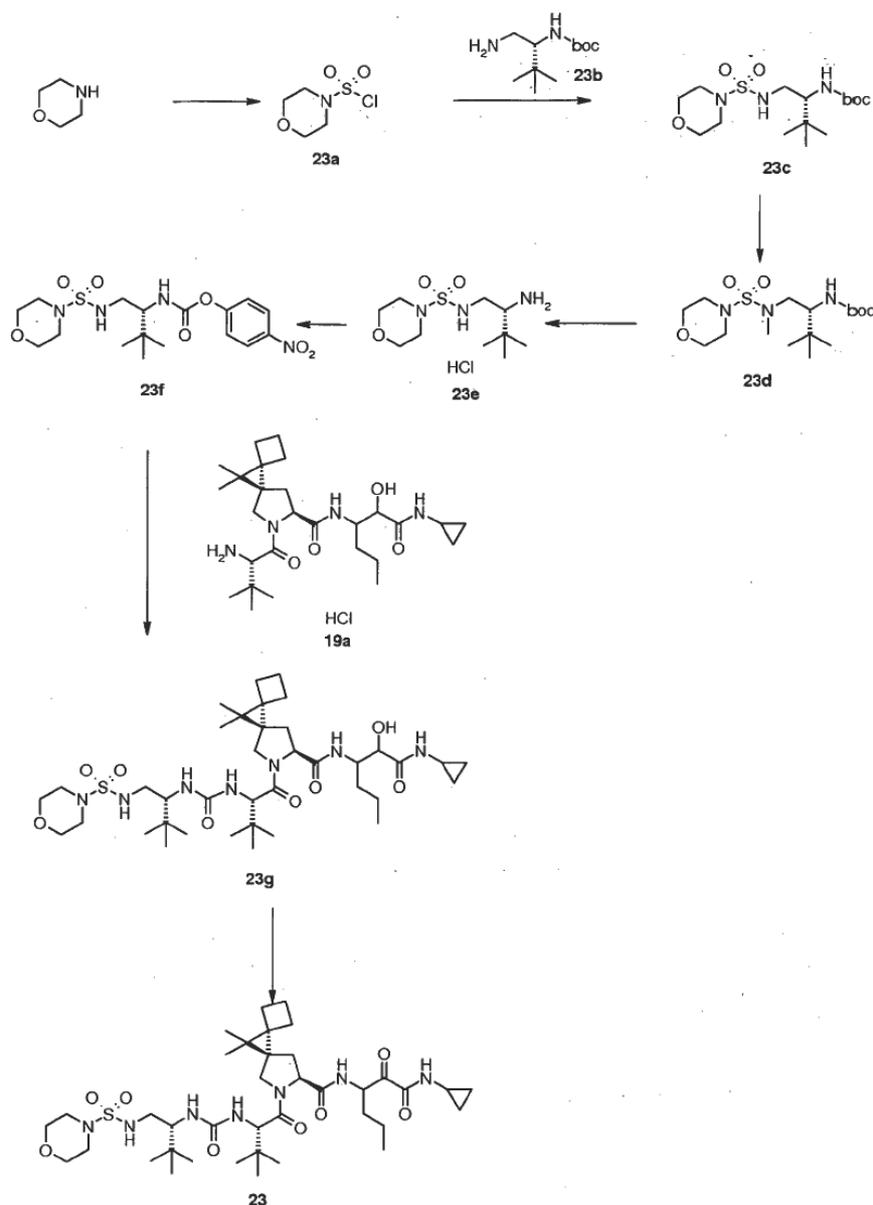
- 15 Etapa 22-D:

A una solución de 22d (80 mg, 0.107 mmol) en CH_2Cl_2 (1.0 mL) se agrega DIPEA (0.093 mL, 0.535 mmol, 5.0 equiv) y una solución de $\text{Pi}\cdot\text{SO}_3$ (51 mg, 0.323 mmol, 3.0 equiv) en DMSO (0.5 mL). La solución se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. La solución se carga en columna de sílica gel y la columna se lava con heptano/acetona (1/1) para dar 75 mg del producto 22. Encontrado m/z, ES+ = 741.

- 20 **Ejemplo 23:**



Esquema:



Etapa 23-A:

- 5 A una solución de cloruro de sulfurilo (1.62 mL, 20.0 mmol, 1.0 equiv) en CHCl_3 (20.0 mL) a 0 °C se agrega lentamente una solución de morfolina (1.7 mL, 20.0 mmol, 1.0 equiv) y TEA (2.78 mL) en CHCl_3 (5.0 mL) durante 1 hora. La solución se agita a 0 °C durante 1 hora y luego a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se concentra y luego se somete a partición entre éter y solución de HCl acuoso 1.0 N. Las fases se separan y la capa orgánica se lava con salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra para dar el producto 23a (2.5 g).

Etapa 23-B:

- 10 A una solución de 23a (559 mg, 3.0 mmol, 1.0 equiv) en CH_2Cl_2 (10.0 mL) a -20 °C se agrega 23b (648 mg, 3.0 mmol, 1.0 equiv) y TEA (0.836 mL, 6.0 mmol, 2.0 equiv). La solución se agita a temperatura ambiente durante 24 horas y a 40 °C durante 4 horas. La solución se carga en columna de sílica gel y la columna se purga con heptano/ EtOAc (1/1) para dar el producto 23c (760 mg).

Etapa 23-C:

- 15 A una solución de 23c (760 mg, 2.07 mmol, 1.0 equiv) en DMF (6.0 mL) a 0 °C se agrega Cs_2CO_3 (2.0 g, 6.2 mmol, 3.0 equiv) y MeI (0.154 mL, 2.48 mmol, 1.2 equiv). La solución se agita a temperatura ambiente durante 1.0 hora. La

solución se filtra y el solvente se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna en sílica gel, heptano/EtOAc (1/2) para dar el producto 23d (510 mg).

Etapas 23-D:

5 El producto 23d se disuelve en HCl 4.0 N en dioxano y se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se concentra entonces hasta sequedad para dar el producto 23e.

A una solución de cloroformiato de 4-nitrofenilo (179 mg, 0.89 mmol, 1.0 equiv) en CH_2Cl_2 (4.0 mL) a temperatura ambiente se agrega 23e (270 mg, 0.89 mmol, 1.0 equiv) y piridina (0.144 mL, 2.0 mmol, 2.0 equiv). La solución se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se carga en columna de sílica gel y la columna se lava con heptano/EtOAc (1/1 a 100% EtOAc) para dar el producto 23f (210 mg).

10 Etapas 23-E:

A una solución de 23f (63 mg, 0.14 mmol, 1.0 equiv) en CH_2Cl_2 (1.0 mL) se agrega 19c (75 mg, 0.14 mmol, 1.0 equiv) y TEA (0.031 mL, 0.42 mmol, 3.0 equiv). La solución se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se carga entonces a la columna de sílica gel y la columna se lava con heptano/acetona (1/1 a 100% de acetona) para dar 101 mg del producto 23g. Encontrado m/z, ES+ = 796.

15 Etapas 23-F:

A una solución de 23g (101 mg) en CH_2Cl_2 (1.0 mL) se agrega DIPEA (0.120 mL) y una solución de $\text{Pi}\cdot\text{SO}_3$ (70 mg) en DMSO (0.5 mL). La solución se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. La solución se carga en columna de sílica gel y la columna se purga con heptano/acetona (1/1) para dar 71 mg del producto 22. Encontrado m/z, ES+ = 794.

20 Actividad biológica

Ejemplo 24: ensayo de proteasa NS3-4A de VHC

25 La actividad inhibidora de ciertos compuestos de la Tabla A contra la serina proteasa NS3-4A del VHC es determinada en un ensayo homogéneo utilizando la proteína de longitud completa NS3-4A (genotipo 1a, cepa VHC-1) y un sustrato peptídico fluorogénico detenido internamente disponible comercialmente como se describe por Taliani, M., et al. 1996 Anal. Biochem. 240:60-67.

Ejemplo 25: Ensayo de replicón de VHC con base en luciferasa

30 La actividad antiviral y la citotoxicidad de ciertos compuestos de la Tabla A se determinan utilizando una línea celular de genotipo subgenómico 1b con replicón de VHC (Huh-Luc/neo-ET) que contiene un gen informador de la luciferasa, cuya expresión está bajo el control de la replicación y traducción del ARN del VHC. Brevemente, se siembran 5,000 células de replicón en cada pozo de placas de 96 pozos de cultivo de tejidos y se deja que se unan en medios de cultivo completo sin G418 durante la noche. En el día siguiente, los medios de cultivo son reemplazados con medios que contiene un compuesto diluido en serie de la Tabla A en presencia de FBS al 10% y DMSO al 0.5%. Después de un tratamiento de 48 h con el compuesto de la Tabla A, las restantes actividades de luciferasa en las células son determinadas usando el reactivo Britelite (Perkin Elmer, Wellesley, Massachusetts) con un lector de placas LMaxII (Molecular Probe, Invitrogen). Cada punto de datos representa el promedio de cuatro réplicas en cultivo celular. IC_{50} es la concentración a la cual la actividad de la luciferasa en las células de replicón es reducida en un 50%. La citotoxicidad del compuesto de la Tabla A es evaluada usando un ensayo de viabilidad celular basado en MTS.

40 Los compuestos en la Tabla A *supra* han sido probados en al menos uno de los ensayos de la proteasa del Ejemplo 24 o el ensayo de replicón del Ejemplo 25 y exhiben un IC_{50} de menos de aproximadamente 10 μM o menos en al menos uno de los ensayos citados en el Ejemplo 24 y el 25.

Los expertos en la técnica reconocerán, o serán capaces de determinar usando no más que experimentación de rutina, muchos equivalentes a las realizaciones y métodos específicos descritos aquí. Tales equivalentes están destinados a ser abarcados por el alcance de las siguientes reivindicaciones.

45

k_1 y k_2 son 0 o 1 de tal manera que una suma de k_1 y k_2 es igual a 1 o 2;

R_a y R_b , tomados juntos, forman un anillo espirocíclico de 3 a 6 miembros que tiene 0, 1 o 2 heteroátomos de anillo seleccionados de N, O y S, el cual fusionado o un anillo espirocíclico tiene de 0 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente seleccionados de halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcanilo, y fenilo;

- 5 R_c representa de 0 a 4 sustituyentes los cuales son seleccionados independientemente en cada ocurrencia de R_c del grupo que consiste de halógeno, C_{1-4} alquilo, y fenilo, o dos sustituyentes R_c germinales, tomados en combinación forman un anillo espirocíclico de 3 a 6 miembros;

R_6 es hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

- 10 R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} son cada uno, independientemente, seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, C_{1-4} -alquilo y C_{3-6} cicloalquilo C_{0-4} alquilo;

o R^3 y W pueden formar juntos un anillo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros que es aromático o no aromático y puede contener uno o más heteroátomos, en donde el anillo puede ser adicionalmente sustituido una o más veces; y

o cuando y es 0, R^{10} y V pueden formar juntos un anillo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros que es aromático o no aromático y puede contener uno o más heteroátomos, en donde el anillo puede ser adicionalmente sustituido una o más veces.

- 15 2. El compuesto de la reivindicación 1,

en donde

y es 0 o 1;

n es 0 o 1;

R^{14} es $C(O)$ o SO_2

- 20 R^1 es seleccionado del grupo que consiste de H y C_{1-4} -alquilo;

R^2 es seleccionado del grupo que consiste de C_{1-4} -alquilo, $C(O)C_{1-4}$ -alquilo, $C(O)OC_{1-4}$ -alquilo, y C_{3-6} cicloalquilo C_{0-4} alquilo;

o R^1 y R^2 juntos forman un anillo de ciclopropano;

- 25 W también es seleccionado del grupo que consiste de $C(O)-C(O)H$, $C(=N-O-R_{24})-C(O)$ -amina, $C(O)-C(O)$ -amina, $C(O)NR_{24}S(O)_pR_{24}$, $C(O)NR_{24}S(O)_pN(R_{24})_2$ y $C(O)-[C(O)]_a$ -heterociclo, en donde el heterociclo puede ser sustituido independientemente una o más veces con arilo, C_{1-4} -alquilo, C_{1-4} -alquilo sustituido por uno o más átomos de halógeno, y C_{3-6} -cicloalquilo, en donde a es 0 o 1, en donde cada R_{24} es seleccionado independientemente de hidrógeno o del grupo que consiste de C_{1-4} -alquilo, C_{3-6} cicloalquilo C_{1-4} alquilo, arilo sustituido o no sustituido y heterociclo sustituido o no sustituido, cada uno de los cuales puede ser sustituido independientemente una o más veces con un átomo de halógeno o C_{1-4} -alquilo;

p es 0, 1 o 2;

R^3 es seleccionado del grupo que consiste de H y C_{1-4} -alquilo;

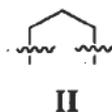
R^8 , R^{10} y R^{11} son cada uno, independientemente, seleccionados del grupo que consiste de H y C_{1-4} -alquilo;

R^{13} es H;

- 35 R^9 y R^{12} son cada uno, independientemente, seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, C_{1-4} -alquilo y C_{3-6} -cicloalquilo; y

V también es seleccionado del grupo que consiste de $-Q^1-Q^2$, en donde Q^1 está ausente, $C(O)$, $N(H)$, $N(C_{1-4}$ -alquil), $C=N(CN)$, $C=N(SO_2CH_3)$, $C=N-COH-C_{1-4}$ -alquilo, o $C=N-COH$, y Q^2 es hidrógeno o es seleccionado del grupo que consiste de C_{1-4} -alquilo, $O-C_{1-4}$ -alquilo, NH_2 , $N(H)-C_{1-4}$ -alquilo, $N(C_{1-4}$ -alquil)₂, SO_2 -arilo, SO_2-C_{1-4} -alquilo, C_{3-6} -cicloalquil- C_{0-4} -alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo, cada uno de los cuales puede ser sustituido independientemente una o más veces con un átomo de halógeno, C_{1-4} -alquilo, C_{1-4} -alquilo sustituido por uno o más átomos de halógeno, o C_{3-6} -cicloalquilo;

o R^3 y W pueden juntos formar un anillo de 6 miembros de la fórmula II:

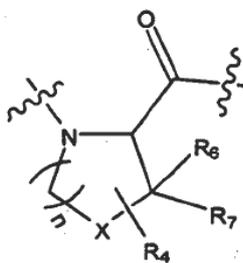


en donde la fórmula II puede ser sustituida adicionalmente;

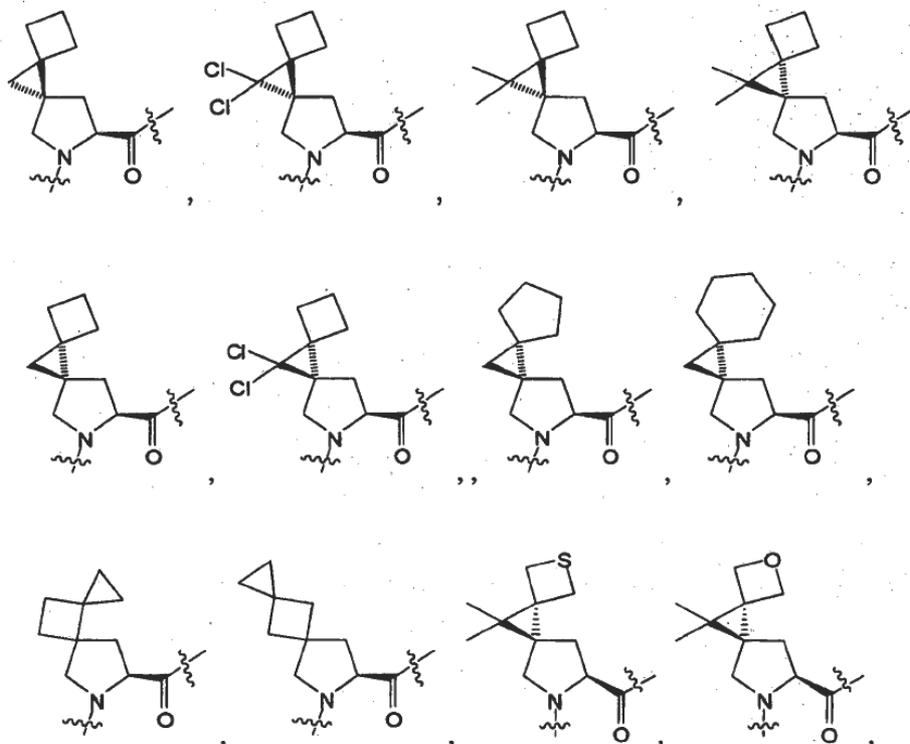
o cuando y es 0, R¹⁰ y V pueden formar un anillo ciclopropilo que puede ser sustituido adicionalmente por un grupo amida.

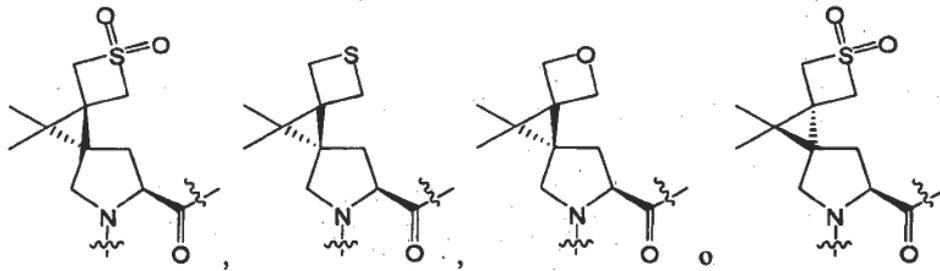
- 5 3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R¹ y R², son seleccionados independientemente de hidrógeno o del grupo que consiste de C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alquenoilo, C₂₋₄ alquinoilo, C₃₋₆ cicloalquilo C₀₋₄ alquilo, C₃₋₆ cicloalquenoilo C₀₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi C₀₋₄ alquilo, y heterocicloalquilo C₀₋₄ alquilo, cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados de fluoro, cloro, hidroxilo, C₁₋₂ alquilS, C₁₋₂ alquilS(O), y C₁₋₂ alquilS(O)₂, y en donde el heterocicloalquilo es un anillo de 3 a 6 miembros que tiene uno o dos átomos de anillo N, O o S.

- 10 4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el residuo divalente:



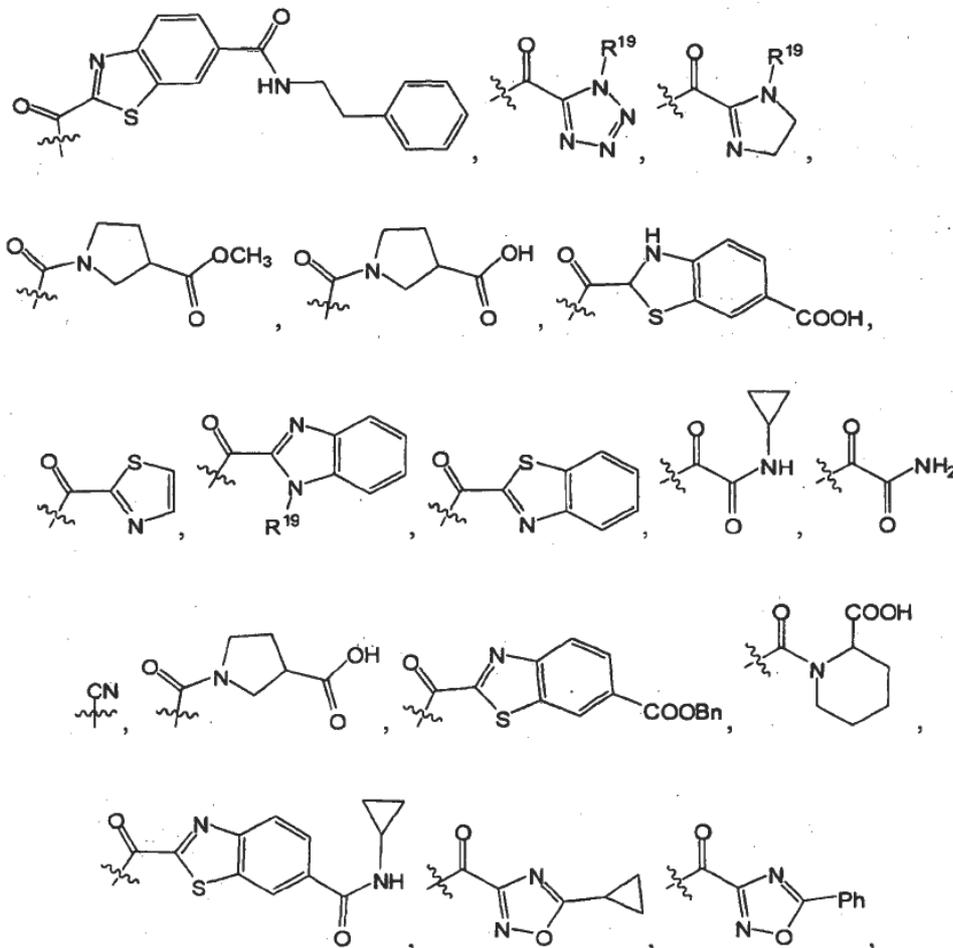
es seleccionado del grupo que consiste de:

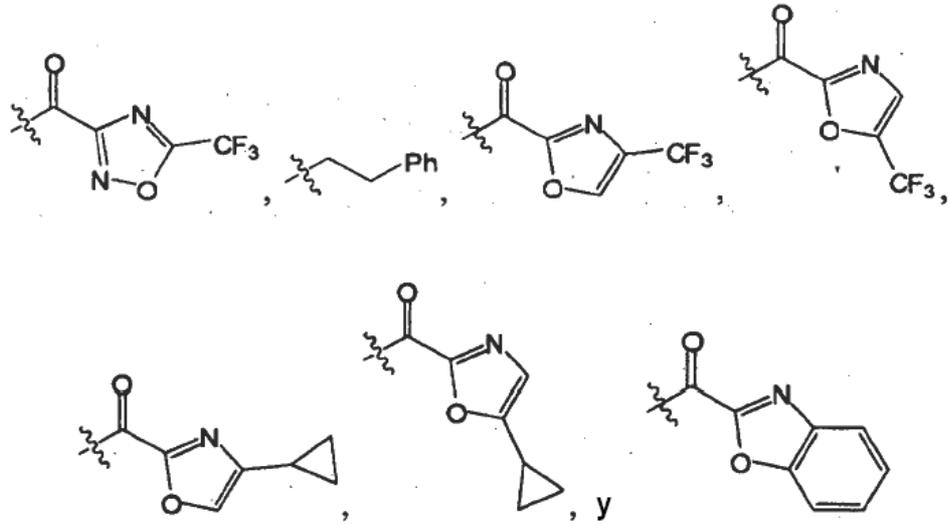




5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde W es seleccionado del grupo que consiste de C(O)-C(O)NH₂, C(O)-C(O)N(H)-ciclopropilo, C(O)-benzotiazol, C(O)-benzoimidazol, C(O)-oxazol, C(O)-imidazol, y C(O)-oxadiazol, en donde los grupos benzotiazol, oxazol y oxadiazol pueden ser sustituidos independientemente una o más veces con un átomo de halógeno, arilo, trihalometilo, C₃₋₆-cicloalquilo o C₁₋₄-alquilo; o

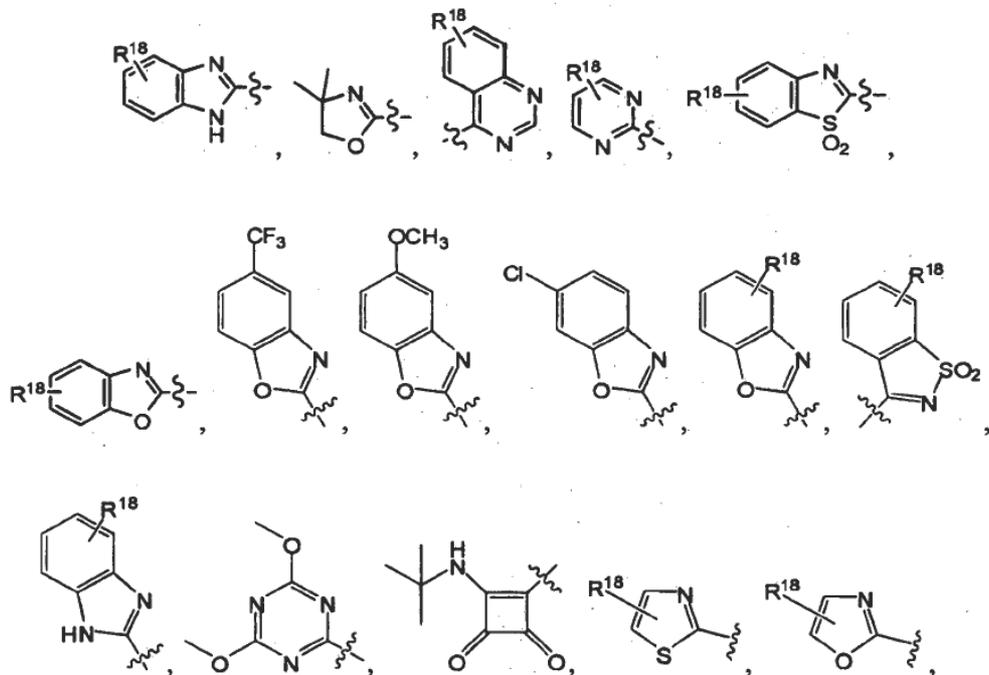
W es seleccionado del grupo que consiste de

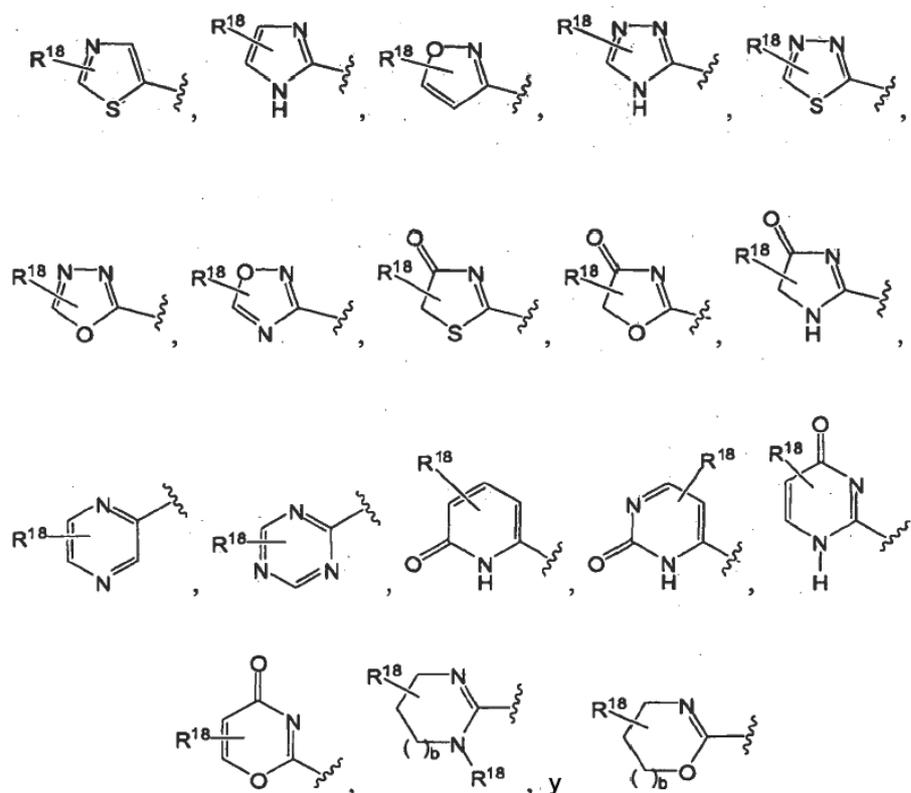




en donde R^{19} es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, arilo, trihalometilo, y C_{1-4} -alquilo.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde V es seleccionado de R^{20} o $C(O)R^{20}$, en donde R^{20} es seleccionado del grupo que consiste de C_{3-6} -cicloalquilo, mono- y di- C_{1-4} alquilamino, fenilo, pirazina, benzoxazol, 4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol, benzoimidazol, pirimidina, benzotiazol 1,1-dióxido y quinazolina, cada uno de los cuales puede ser sustituido adicionalmente de manera independiente con un átomo de halógeno, CF_3 , C_{1-4} -alquilo o C_{3-6} -cicloalquilo; o R^{20} es seleccionado del grupo que consiste de

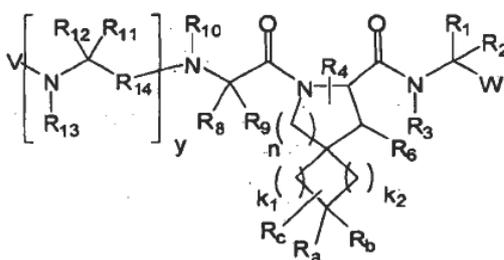




en donde b es 0, 1 o 2; y R₁₈ es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, un átomo de halógeno, arilo, trihalometilo, y C₁₋₄-alquilo.

- 5 7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde W es seleccionado del grupo que consiste de C(O)-C(O)N(R²³)₂, en donde R²³ es seleccionado independientemente de hidrógeno o del grupo que consiste de C₁₋₄-alquilo, C₃₋₆-cicloalquilo C₀₋₄ alquilo, arilo y heterociclo, cada uno de los cuales puede ser sustituido independientemente una o más veces con un átomo de halógeno o C₁₋₄-alquilo.

8. Un compuesto de la fórmula:



- 10 y sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo;

en donde

y es 0 o 1;

n es 0, 1 o 2;

R¹⁴ es C(O) o SO₂;

- 15 R¹, R², W, R¹³ y V son cada uno, independientemente, seleccionados de hidrógeno o del grupo que consiste de alquilo, alquil-arilo, heteroalquilo, heterociclilo, heteroarilo, aril-heteroarilo, alquil-heteroarilo, cicloalquilo, alquiloxi, alquil-ariloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicililoxi, cicloalquiloxi, amino, alquilamino, arilamino, alquil-arilamino, arilamino, heteroarilamino, cicloalquilamino, mono y dialquilcarboxamida, carboxialquilamino, arilalquiloxi y

heterociclilamino; cada uno de los cuales puede ser sustituido independientemente una o más veces con X^1 y X^2 ; en donde X^1 es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, alquilarilo, aralquilo, ariloxi, ariltio, arilheteroarilo, heteroarilo, heterociclilamino, alquilheteroarilo, o heteroaralquilo; en donde X^2 puede ser sustituido independientemente con uno o más unidades estructurales X^2 que pueden ser la misma o diferentes y son seleccionadas independientemente; en donde X^2 es hidroxilo, oxo, alquilo, cicloalquilo, espirocicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, tio, alquiltio, amino, mono- y di-alquilamino, arilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfonamido, arilsulfonamido, carboxi, carbalcoxi, carboxamido, alcocarbonilamino, alcocarbonilo, alcocarboniloxi, alquileido, arilureido, halógeno, ciano, o nitro; en donde cada residuo X_2 seleccionado para ser alquilo, alcoxi, y arilo puede ser no sustituido u opcionalmente sustituido independientemente con una o más unidades estructurales las cuales pueden ser la misma o diferente y son seleccionadas independientemente de alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, alquilarilo, aralquilo, arilheteroarilo, heteroarilo, heterociclilamino, alquilheteroarilo y heteroaralquilo;

W también es seleccionado del grupo que consiste de $C(O)OH$, $C(O)OR_{24}$, $C(O)$ -amina, $P(O)(OR_{24})_2$, $C(O)-C(O)OH$, $C(=N-O-R_{24})-C(O)$ -amina, $C(O)NHS(O)_2R_{24}$, $C(O)NHS(O)_pN(R_{24})_2$, $C(O)NR_{24}S(O)_pN(R_{24})_2C(O)-C(O)$ -amina, $CON(H)SO_2$ -amina y $C(O)-[C(O)]_a$ -heterociclo, en donde el heterociclo puede ser sustituido o no sustituido, en donde a es 0 o 1, en donde cada R_{24} es seleccionado independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, formilo, carboxilato, amida, amino, C_{1-4} -alquilo sustituido o no sustituido, C_{1-4} -alcoxi sustituido o no sustituido, C_{1-4} -alcanoilo sustituido o no sustituido, C_{1-4} -alcocarbonilo sustituido o no sustituido, C_{1-4} -alcanoiloxi sustituido o no sustituido, mono- y di- C_{1-4} -alquilamino sustituido o no sustituido, C_{3-6} cicloalquil- C_{0-4} alquilo sustituido o no sustituido, arilo- C_{0-4} alquilo sustituido o no sustituido, y heterociclo- C_{0-4} alquilo sustituido o no sustituido,

V también es seleccionado del grupo que consiste de $-Q^1-Q^2$, en donde Q^1 está ausente, $C(O)$, $N(H)$, $N(C_{1-4}$ -alquil), $C=N(CN)$, $C=N(SO_2CH_3)$, o $C=N-COH$, y Q^2 es hidrógeno o es seleccionado del grupo que consiste de C_{1-4} -alquilo, $O-C_{1-4}$ -alquilo, NH_2 , $N(H)-C_{1-4}$ -alquilo, $N(C_{1-4}$ -alquil) $_2$, SO_2 -arilo, SO_2-C_{1-4} -alquilo, C_{3-6} -cicloalquil- C_{0-4} -alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo, cada uno de los cuales puede ser sustituido independientemente una o más veces con un átomo de halógeno, C_{1-4} -alquilo, C_{1-4} -alquilo sustituido por uno o más átomos de halógeno, o C_{3-6} -cicloalquilo;

o R^1 y R^2 pueden formar juntos un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros que es aromático o no aromático y puede contener uno o más heteroátomos, en donde el anillo puede ser adicionalmente sustituido una o más veces;

R^3 es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, C_{1-4} -alquilo y C_{3-6} -cicloalquilo C_{0-4} alquilo;

R_4 representa 0, 1 o 2 sustituyentes cada uno de los cuales es seleccionado independientemente de H y C_{1-4} -alquilo;

k_1 y k_2 son 0 o 1 de tal manera que una suma de k_1 y k_2 es igual a 1 o 2;

R_a y R_b tomados juntos forman un anillo espirocíclico de 3 a 6 miembros que tiene 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados de N, O y S, el cual fusionado o un anillo espirocíclico tiene de 0 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente seleccionados de halógeno, C_{1-4} alquilo; C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcanoilo, y fenilo;

R_c representa 0 a 2 sustituyentes los cuales son seleccionados independientemente en cada ocurrencia de R_c del grupo que consiste de halógeno, C_{1-4} alquilo, y fenilo, o dos sustituyentes R_c germinales, tomados en combinación forman un anillo espirocíclico de 3 a 6 miembros;

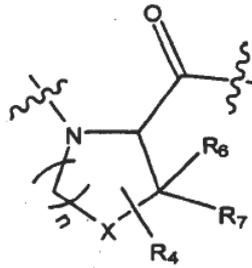
R_6 es hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} son cada uno, independientemente, seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, C_{1-4} -alquilo y C_{3-6} -cicloalquilo C_{0-4} alquilo;

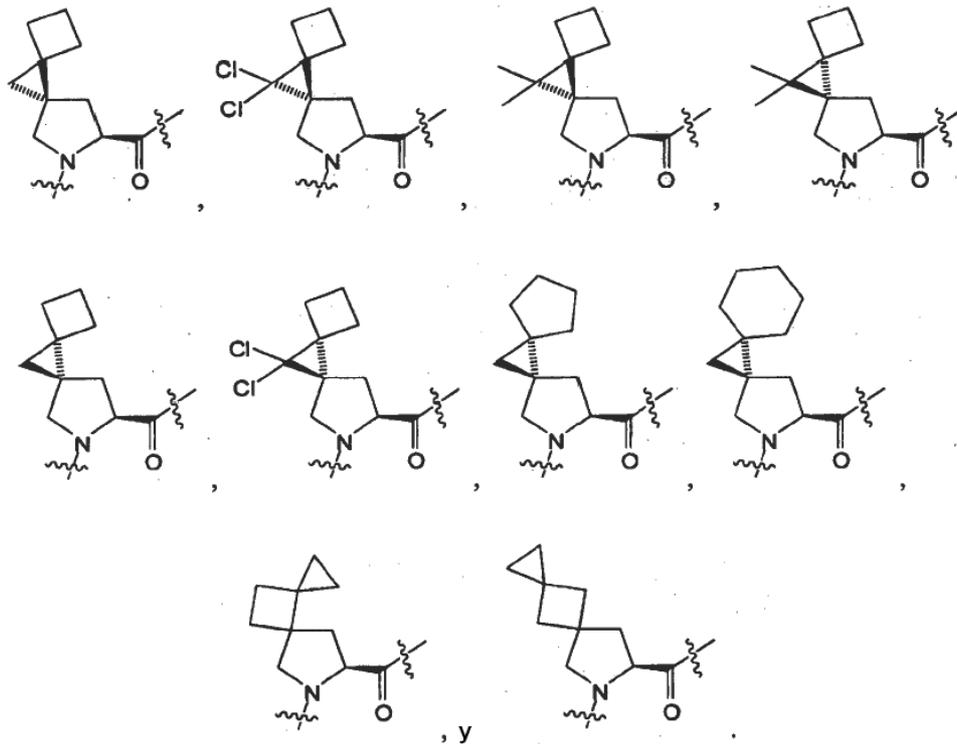
o R^3 y W pueden formar juntos un anillo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros que es aromático o no aromático y puede contener uno o más heteroátomos, en donde el anillo puede ser adicionalmente sustituido una o más veces; y

o cuando y es 0, R^{10} y V pueden formar juntos un anillo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros que es aromático o no aromático y puede contener uno o más heteroátomos, en donde el anillo puede ser adicionalmente sustituido una o más veces.

9. El compuesto de la reivindicación 8, en donde el residuo divalente:

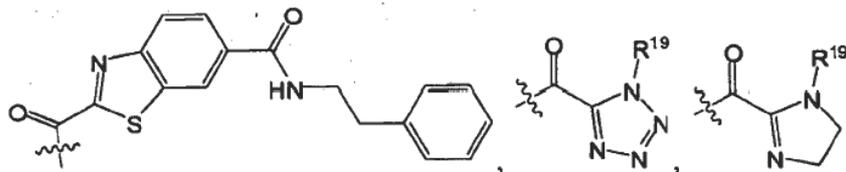


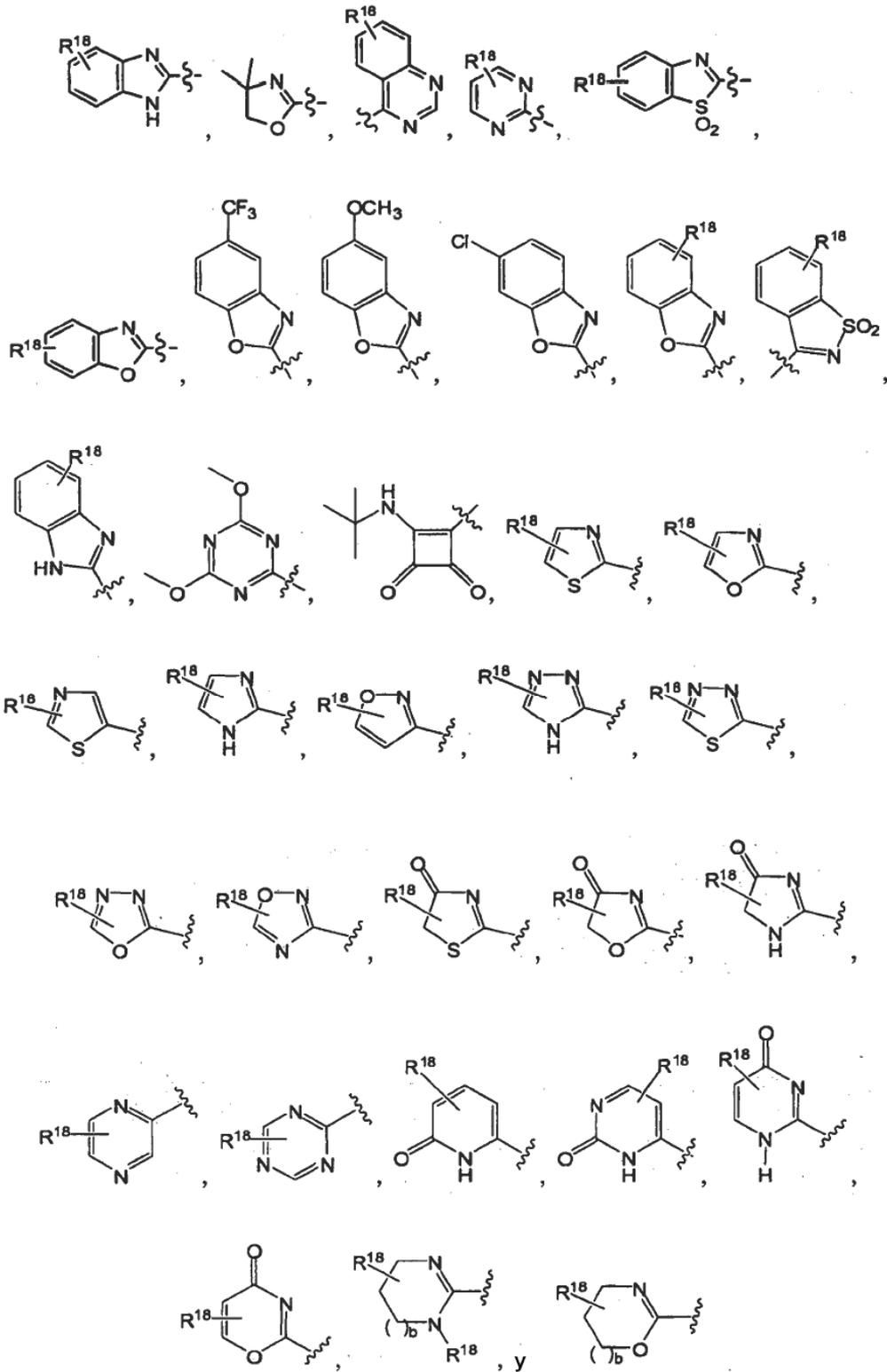
es seleccionado del grupo que consiste de:



10. El compuesto de la reivindicación 8, en donde W es seleccionado del grupo que consiste de C(O)-C(O)NH₂, C(O)-C(O)N(H)-ciclopropilo, C(O)-benzotiazol, C(O)-benzimidazol, C(O)-oxazol, C(O)-imidazol, y C(O)-oxadiazol, en donde los grupos benzotiazol, oxazol y oxadiazol pueden ser sustituidos independientemente una o más veces con un átomo de halógeno, arilo, trihalometilo, C₃₋₆-cicloalquilo o C₁₋₄-alquilo; o

W es seleccionado del grupo que consiste de





en donde b es 0, 1 o 2; y R₁₈ es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, un átomo de halógeno, arilo, trihalometilo, y C₁₋₄-alquilo.

5 12. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para uso en el tratamiento del trastorno asociado con el VHC.

13. Compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el trastorno asociado con el VHC es seleccionado del grupo que consiste de infección por VHC, cirrosis hepática, enfermedad hepática crónica, carcinoma hepatocelular, crioglobulinemia, linfoma no Hodgkin, y una respuesta inmune intracelular innata suprimida.
- 5 14. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para uso en el tratamiento, la inhibición o la prevención de la actividad del VHC.
15. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para uso en el tratamiento, la inhibición o la prevención de la actividad de VHC, en donde el compuesto interactúa con cualquier objetivo en el ciclo de vida del VHC.
- 10 16. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para uso en la disminución de la carga de ARN del VHC.
17. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para uso en el tratamiento de un trastorno asociado con el VHC, en donde el compuesto es utilizado en combinación con una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto modulador adicional del VHC.
- 15 18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.