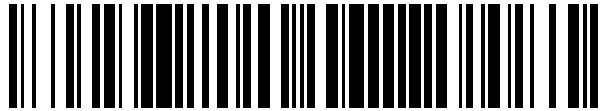


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 559 437**

51 Int. Cl.:

C07F 9/30 (2006.01)
C07F 9/32 (2006.01)
C07F 9/40 (2006.01)
C07F 9/6568 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61K 31/662 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.09.2010 E 10763902 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.11.2015 EP 2507249**

54 Título: **Inhibidores de virus de la familia Flaviviridae**

30 Prioridad:

09.09.2009 US 240874 P

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

12.02.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

CHO, AESOP;
CHONG, LEE S.;
CLARKE, MICHAEL O'NEIL HANRAHAN;
DOERFFLER, EDWARD;
KIM, CHOUNG U.;
LIU, QI;
WATKINS, WILLIAM J. y
ZHANG, JENNIFER R.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 559 437 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de virus de la familia *Flaviviridae*

5 **Campo de la invención**

La presente solicitud incluye nuevos inhibidores de virus de la familia *Flaviviridae*, composiciones que contienen tales compuestos, y los compuestos para su uso en métodos terapéuticos para tratar infecciones víricas por *Flaviviridae*.

10

Antecedentes de la invención

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

15

20

25

30

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

35

40

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

45

Combinadas, las infecciones por virus de la familia *Flaviviridae* producen una mortalidad, morbilidad y pérdidas económicas significativas en todo el mundo. Se han desvelado tiofenos sustituidos con alquinilo con actividad anti-virus *Flaviviridae* por Chan, et al., WO 2008058393; Wunberg, et al., WO 2006072347; y Chan, et al., WO 2002100851; pero ninguno de estos se han aprobado clínicamente hasta ahora como terapias antivíricas.

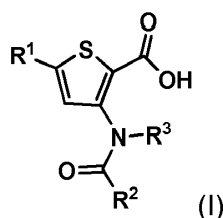
El documento WO 2004052885 desvela derivados del tiofeno para el tratamiento de infecciones por Flavivirus.

Por lo tanto, persiste la necesidad de desarrollar tratamientos eficaces para las infecciones por virus *Flaviviridae*.

50

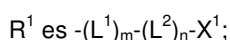
Resumen de la invención

En un aspecto, se proporciona un compuesto de Fórmula I:



55

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



L¹ se selecciona entre el grupo que consiste en alquileno y arileno opcionalmente sustituido;
m es 1;

cuando L¹ está sustituido, L¹ se sustituye con uno o más Q⁶;

L² se selecciona entre el grupo que consiste en -NHC(O)- y alquileno opcionalmente sustituido;

5 n es 0 o 1;

cuando L² está sustituido, L² se sustituye con uno o más Q⁶;

X¹ se selecciona entre el grupo que consiste en

a) -P(O)R^xR^y,

10 b) -P(O)OR^xR^y,

c) -OP(O)R^xR^y y

d) alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3-18 miembros opcionalmente sustituido y arilalquilo C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido;

20 cada uno de R^x y R^y independientemente se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3-18 miembros opcionalmente sustituido y arilalquilo C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido;

o R^x y R^y tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo de 3 a 10 miembros;

cuando R^x o R^y está sustituido, R^x o R^y se sustituye con uno o más Q⁶;

25 cuando X¹ se selecciona entre d) y está sustituido, X¹ se sustituye con uno o más Q¹;

cada Q¹ se selecciona individualmente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, óxido, -NO₂, -SR¹¹,

S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -S(O)₂NR¹²R¹¹, -NR¹²C(O)R¹¹, -NR¹²C(O)NR¹¹R¹², -NR¹¹S(O)R¹⁰, -NR¹¹S(O)₂R¹⁰,

NR¹²S(O)₂NR¹¹R¹², -CR¹²(=NNR¹¹R¹²), -CR¹²(=NOR¹¹), -O^NR¹²R¹¹, -ON(=CR¹²R¹¹), -NR¹²OR¹¹, -OH, -NR¹¹R¹²,

30 C(O)OR¹², -CN, -N₃, -C(=NR¹³)NR¹¹R¹², -NR¹²C(=NR¹³)NR¹¹R¹², -NR¹²C(O)OR¹¹, -OC(O)NR¹¹R¹², -OP(O)R¹¹R¹²,

-P(O)R¹¹R¹², -P(O)OR¹¹R¹², -C(O)NR¹¹R¹², alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, arilalquilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heteroarilo 3-14 miembros opcionalmente sustituido, alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alqueniloxi C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquiniloxi C₂₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquiloxi C₃₋₆ opcionalmente sustituido, ariloxi C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heteroariloxi de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterocicliloxi de 4-12 miembros opcionalmente sustituido, -C(O)alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O)alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O)alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O)cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O)arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, -C(O)-heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, -C(O)arilalquilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido y heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido;

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

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

50 o R¹¹ y R¹² tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo de 4 a 10 miembros;

o R¹⁰ y R¹¹ tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo de 4 a 10 miembros;

55 cada R¹³ independientemente se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3-18 miembros opcionalmente sustituido, arilalquilo C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido, -CN, -C(O)R¹⁴, -CHO y -S(O)₂R¹⁴;

donde cada R¹⁴ es individualmente alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido;

cuando Q¹ está sustituido, Q¹ se sustituye con uno o más Q⁶;

60 R² se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3-18 miembros opcionalmente sustituido y arilalquilo C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido;

en la que, cuando R² está sustituido, R² se sustituye con uno o más Q²;

65 donde cada Q² se selecciona individualmente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, óxido, -NO₂, -SR²¹, -S(O)R²⁰, -S(O)₂R²⁰, -S(O)₂NR²²R²¹, -NR²²C(O)R²¹, -NR²²C(O)NR²¹R²², -NR²¹S(O)R²⁰, -NR²¹S(O)₂R²⁰,

sustituido, alqueno C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquino C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3-18 miembros opcionalmente sustituido, arilalquilo C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido, -CN, -C(O)R³⁴, CHO y -S(O)₂R³⁴;

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

cuando Q³ está sustituido, Q³ se sustituye con uno o más Q⁶;

L⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en -NH- y alqueno C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido;

q es 0, 1 o 2;

cuando L⁴ está sustituido, L⁴ se sustituye con uno o más Q⁶;

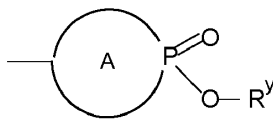
X³ se selecciona entre el grupo que consiste en:

e) -P(O)R^xR^y,

f) -P(O)OR^xR^y,

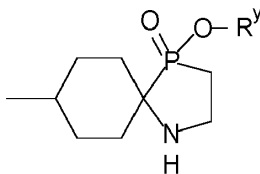
g) -OP(O)R^xR^y,

i)



en la que cada A es un anillo de 4 a 6 miembros, incluyendo el átomo P representado,

j)



y

cada Q⁶ se selecciona individualmente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, óxido, -NO₂, -N(=O), -SR⁶¹, -S(O)R⁶⁰, -S(O)₂R⁶⁰, -S(O)₂NR⁶²R⁶¹, -NR⁶²C(O)R⁶¹, -NR⁶²C(O)NR⁶¹R⁶², -NR⁶¹S(O)R⁶⁰, -NR⁶¹S(O)₂R⁶⁰, -NR⁶²S(O)₂NR⁶¹R⁶², -CR⁶²(=NNR⁶¹R⁶²), -CR⁶²(=NOR⁶¹), -ONR⁶²R⁶¹, -ON(=CR⁶²R⁶¹), -NR⁶²OR⁶¹, -OH, -NR⁶¹R⁶², -C(O)OR⁶², -CN, -N₃, -C(=NR⁶³)NR⁶¹R⁶², -NR⁶²C(=NR⁶³)NR⁶¹R⁶², -NR⁶²C(O)OR⁶¹, y -OC(O)NR⁶¹R⁶², -OP(O)R⁶¹R⁶², -P(O)R⁶¹R⁶², -P(O)OR⁶¹R⁶², -P(O)(OR⁶¹)OR⁶², -C(O)NR⁶¹R⁶², alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilalquilo C₆₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, heteroarilo de 3-14 miembros, alquilo C₁₋₆, C₂₋₆ alquenoiloxi, alquinoiloxi C₂₋₆, cicloalquiloiloxi C₃₋₆, ariloiloxi C₆₋₁₂, heteroariloiloxi de 3-14 miembros, heterocicliloiloxi de 4-12 miembros, -C(O)alquilo C₁₋₆, -C(O)alqueno C₂₋₆, -C(O)alquino C₂₋₆, -C(O)cicloalquilo C₃₋₆, -C(O)haloalquilo C₁₋₆, -C(O)arilo C₆₋₁₂, -C(O)-heteroarilo de 3-14 miembros, -C(O)arilalquilo C₆₋₁₂ y heterociclilo de 3-10 miembros;

en la que cada R⁶⁰, independientemente, se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₂, alqueno C₂₋₁₂, alquino C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₂, haloalquilo C₁₋₁₂, arilo C₆₋₁₄, heteroarilo de 3-14 miembros, heterociclilo de 3-12 miembros, heteroarilalquilo de 3-18 miembros y arilalquilo C₆₋₁₈;

en la que cada R⁶¹ y R⁶², independientemente, se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₁₂, alqueno C₂₋₁₂, alquino C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₂, haloalquilo C₁₋₁₂, arilo C₆₋₁₄, heteroarilo de 3-14 miembros, heterociclilo de 3-12 miembros, heteroarilalquilo de 3-18 miembros y arilalquilo C₆₋₁₈;

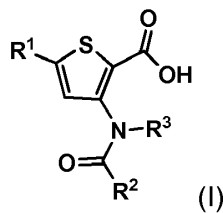
o R⁶¹ y R⁶² tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo de 4 a 10 miembros;

o R⁶⁰ y R⁶¹ tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo de 4 a 10 miembros;

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

donde cada R⁶⁴ es individualmente alquilo C₁₋₁₂.

En otro aspecto, se proporciona el compuesto de Fórmula I:



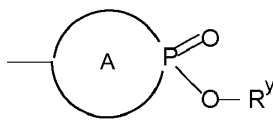
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R^1 es $-(L^1)_m-(L^2)_n-X^1$;
 L^1 , m , n y L^2 son como se han definido anteriormente;
 X^1 se selecciona entre el grupo que consiste en

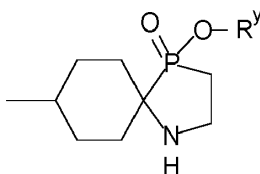
- 5 a) $-P(O)R^xR^y$,
 b) $-P(O)OR^xR^y$, y
 c) $-OP(O)R^xR^y$ y

R^x y R^y son como se han definido anteriormente;
 R^2 es como se ha definido anteriormente;
 R^3 es $-(L^3)_p-(L^4)_q-X^3$;
 L^3 , L^4 , p y q son como se han definido anteriormente;
 X^3 se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 15 e) $-P(O)R^xR^y$,
 f) $-P(O)OR^xR^y$,
 g) $-OP(O)R^xR^y$,
 h) $-P(O)(OR^x)(OR^y)$,
 i)



en la que cada A es un anillo de 4 a 6 miembros, incluyendo el átomo P representado,
 j)



30 y
 k) alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido, alqueniilo C_{2-12} opcionalmente sustituido, alquinilo C_{2-12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-12} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3-18 miembros opcionalmente sustituido y arilalquilo C_{6-18} opcionalmente sustituido;
 cada uno de R^x y R^y es individualmente como se ha definido anteriormente;
 cuando X^3 se selecciona entre k) y está sustituido, X^3 se sustituye con uno o más Q^4 ;

35 cada Q^4 se selecciona individualmente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, óxido, $-NO_2$, $-SR^{41}$, $-S(O)R^{40}$, $-S(O)_2R^{40}$, $-S(O)_2NR^{42}R^{41}$, $-NR^{42}C(O)R^{41}$, $-NR^{42}C(O)NR^{41}R^{42}$, $-NR^{41}S(O)R^{40}$, $-NR^{41}S(O)_2R^{40}$, $-NR^{42}S(O)_2NR^{41}R^{42}$, $-CR^{42}(=NNR^{41}R^{42})$, $-CR^{42}(=NOR^{41})$, $-ONR^{42}R^{41}$, $-ON(=CR^{42}R^{41})$, $-NR^{42}OR^{41}$, $-OH$, $-NR^{41}R^{42}$, $-C(O)OR^{42}$, $-CN$, $-N_3$, $-C(=NR^{43})NR^{41}R^{42}$, $-NR^{42}C(=NR^{43})NR^{41}R^{42}$, $-NR^{42}C(O)OR^{41}$, y $-OC(O)NR^{41}R^{42}$, $-OP(O)R^{41}R^{42}$, $-P(O)R^{41}R^{42}$, $-P(O)OR^{41}R^{42}$, $-C(O)NR^{41}R^{42}$, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alqueniilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, arilalquilo C_{6-12} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-12} opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, alquiloxi C_{1-6} opcionalmente sustituido, alqueniiloxi C_{2-6} opcionalmente sustituido, alquiniloxi C_{2-6} opcionalmente sustituido, cicloalquiloxi C_{3-6} opcionalmente sustituido, ariloxi C_{6-12} opcionalmente sustituido, heteroariloxi de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterocicliloxi de 4-12 miembros opcionalmente sustituido, $-C(O)$ alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-C(O)$ alqueniilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, $-C(O)$ cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, $-C(O)$ arilo C_{6-12} opcionalmente sustituido, $-C(O)$ -heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, $-C(O)$ arilalquilo C_{6-12} opcionalmente sustituido y heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido;

40 en la que cada R^{40} , independientemente, se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido, alqueniilo C_{2-12} opcionalmente sustituido, alquinilo C_{2-12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-12} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3-18 miembros opcionalmente sustituido y arilalquilo C_{6-18} opcionalmente sustituido;

55 en la que cada R^{41} y R^{42} , independientemente, se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido, alqueniilo C_{2-12} opcionalmente sustituido, alquinilo C_{2-12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-12} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3-18

miembros opcionalmente sustituido y arilalquilo C_{6-18} opcionalmente sustituido;
 o R^{41} y R^{42} tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo de 4 a 10 miembros;
 o R^{40} y R^{41} tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo de 4 a 10 miembros;
 cada R^{43} independientemente se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C_{1-12} opcionalmente
 5 sustituido, alquenilo C_{2-12} opcionalmente sustituido, alquinilo C_{2-12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-12}
 opcionalmente sustituido, arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente
 sustituido, heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3-18 miembros
 opcionalmente sustituido, arilalquilo C_{6-18} opcionalmente sustituido, -CN, -C(O) R^{44} , CHO y -S(O) $_2R^{44}$;
 donde cada R^{44} es individualmente alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido;
 10 cuando Q^4 está sustituido, Q^4 se sustituye con uno o más Q^6 como se ha definido anteriormente.

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

En otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o una
 sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. La
 composición farmacéutica de Fórmula I puede comprender además uno o más agentes terapéuticos adicionales. El
 20 uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden seleccionarse, sin limitación, de entre interferones, ribavirina y
 sus análogos, inhibidores de la NS3 proteasa de VHC, inhibidores de NS5a, inhibidores de la alfa-glucosidasa 1,
 hepatoprotectores, antagonistas de la mevalonato descarboxilasa, antagonistas del sistema renina-angiotensina,
 otros agentes anti-fibróticos, antagonistas de la endotelina, nucleósidos o nucleótidos inhibidores de la NS5B
 25 polimerasa del VHC, inhibidores no nucleosídicos de la NS5B polimerasa del VHC, inhibidores de NS5A del VHC,
 agonistas de TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores de IRES de VHC, potenciadores farmacocinéticos y otros
 fármacos para tratar el VHC, o mezclas de los mismos.

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

En otra realización, se proporcionan compuestos de Fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos
 y todos los racematos, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, formas polimorfas, pseudopolimorfas y amorfas de
 35 los mismos.

La presente invención incluye combinaciones de aspectos y realizaciones, así como preferencias, como se describe
 aquí a lo largo de la presente especificación.

40 Descripción detallada

Ahora se hará referencia en detalle a ciertas realizaciones de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en las
 estructuras y fórmulas adjuntas. Aunque la invención se describirá junto con las realizaciones enumeradas, se
 45 entenderá que no pretenden limitar la invención a las realizaciones. Por el contrario, la invención pretende cubrir
 todas las alternativas, modificaciones y equivalentes, que pueden incluirse dentro del alcance de la presente
 invención como se define en el presente documento.

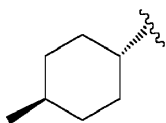
En una realización de Fórmula I, R^1 es $-(L^1)_m-(L^2)_n-X^1$, L^1 es alquinileno y n es 0. En otro aspecto de esta realización,
 50 L^1 es etinileno. En otro aspecto de esta realización, X^1 es alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido, alquenilo C_{2-12}
 opcionalmente sustituido, alquinilo C_{2-12} opcionalmente sustituido o cicloalquilo C_{3-12} opcionalmente sustituido. En
 otro aspecto de esta realización, X^1 es alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X^1
 es alquilo C_3-C_7 secundario o terciario opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X^1 es
 55 cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X^1 es prop-2-ilo (isopropilo) o 2-
 metilprop-2-ilo (*t*-butilo).

En una realización de Fórmula I, R^1 es $-(L^1)_m-(L^2)_n-X^1$, L^1 es alquinileno y n es 1. En otro aspecto de esta realización,
 L^1 es etinileno. En otro aspecto de esta realización, L^2 es alquilenilo C_{1-12} opcionalmente sustituido. En otro aspecto
 de esta realización, L^2 es alquilenilo C_5-C_7 opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X^1 es -
 60 P(O) R^xR^y . En otro aspecto de esta realización, X^1 es -P(O) R^xR^y en la que cada R^x y R^y es independientemente
 alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X^1 es -P(O)(CH $_3$) $_2$. En otro aspecto de
 esta realización, X^1 es -P(O)OR $^xR^y$. En otro aspecto de esta realización, X^1 es -P(O)OR $^xR^y$ en la que cada R^x y R^y es
 independientemente alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X^1 es -
 P(O)(OCH $_3$)(CH $_3$). En otro aspecto de esta realización, X^1 es -OP(O) R^xR^y . En otro aspecto de esta realización, X^1 es
 65 -OP(O) R^xR^y en la que cada R^x y R^y es independientemente alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido. En otro aspecto
 de esta realización, X^1 es -OP(O)(CH $_3$) $_2$.

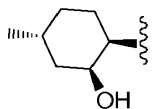
5 En una realización de Fórmula I, R^1 es $-(L^1)_m-(L^2)_n-X^1$, L^1 es arileno opcionalmente sustituido y n es 0. En otro aspecto de esta realización, L^1 es fenileno. En otro aspecto de esta realización, X^1 es heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X^1 es un heteroarilo de 5-10 miembros que comprende de uno a tres átomos de nitrógeno.

10 En una realización de Fórmula I, R^1 es $-(L^1)_m-(L^2)_n-X^1$, L^1 es arileno opcionalmente sustituido y n es 1. En otro aspecto de esta realización, L^1 es fenileno. En otro aspecto de esta realización, L^2 es alquileno C_{1-12} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L^2 es alquileno C_{5-7} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L^2 es metileno. En otro aspecto de esta realización, L^2 es $-NHC(O)-$. En otro aspecto de esta realización, X^1 es $-P(O)R^xR^y$. En otro aspecto de esta realización, X^1 es $-P(O)R^xR^y$ en la que cada R^x y R^y es independientemente alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X^1 es $-P(O)(CH_3)_2$. En otro aspecto de esta realización, X^1 es $-P(O)OR^xR^y$. En otro aspecto de esta realización, X^1 es $-P(O)OR^xR^y$ en la que cada R^x y R^y es independientemente alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X^1 es $-P(O)(OR^x)(CH_3)$. En otro aspecto de esta realización, X^1 es $-P(O)(OR^x)(CH_3)$ en la que R^x es H o alquilo C_{1-6} . En otro aspecto de esta realización, X^1 es $-OP(O)R^xR^y$. En otro aspecto de esta realización, X^1 es $-OP(O)R^xR^y$ en la que cada R^x y R^y es independientemente alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X^1 es $-OP(O)(CH_3)_2$. En otro aspecto de esta realización, X^1 es heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X^1 es tiazolilo.

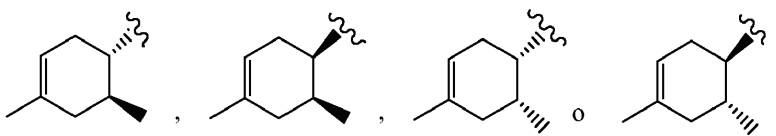
20 En otra realización de Fórmula I, R^2 es alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido, alqueniilo C_{2-12} opcionalmente sustituido, alquinilo C_{2-12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-12} opcionalmente sustituido, o arilalquilo C_{6-18} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización,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



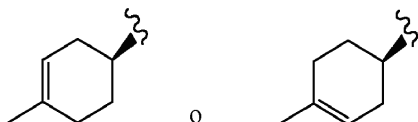
30 En otro aspecto preferido de esta realización, R^2 es



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

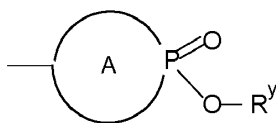


40 En otro aspecto preferido de esta realización, R^2 es

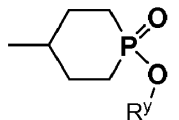


45 En una realización de Fórmula I, R^3 es $-(L^3)_p-(L^4)_q-X^3$ en la que cada uno de p y q es 0. En otro aspecto de esta realización X^3 es alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido, alqueniilo C_{2-12} opcionalmente sustituido, alquinilo C_{2-12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-12} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3-18 miembros opcionalmente sustituido o arilalquilo C_{6-18} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X^3 es cicloalquilo C_{3-12} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X^3 es ciclohexilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X^3 es

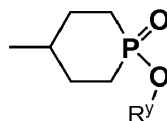
50



5 en la que cada A es un anillo de 4 a 6 miembros, incluyendo el átomo P representado. En otro aspecto de esta realización, X³ es

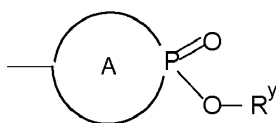


En otro aspecto de esta realización, X³ es

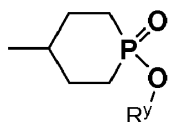


10 en la que R^y es H o alquilo C₁₋₆.

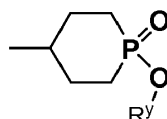
15 En una realización de Fórmula I, R³ es -(L³)_p-(L⁴)_q-(X³) en la que p es 1 y q es 0. En otro aspecto de esta realización, L³ es alquileno C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquenileno C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquinileno C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquileno C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido o heterociclileno de 3-12 miembros opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L³ es alquileno C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L³ es etileno opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L³ es cicloalquileno C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L³ es cicloalquileno C₄₋₆ opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L³ es ciclohexileno opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L³ es heterociclileno de 3-12 miembros opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L³ es heterociclileno que contiene N de 5-6 miembros opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L³ es piperidinileno. En otro aspecto de esta realización, X³ es -P(O)R^xR^y. En otro aspecto de esta realización, X³ es -P(O)R^xR^y en la que cada R^x y R^y es independientemente alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X³ es -P(O)R^xR^y en la que cada R^x y R^y es independientemente etilo o metilo. En otro aspecto de esta realización, X³ es -P(O)OR^xR^y. En otro aspecto de esta realización, X³ es -P(O)OR^xR^y en la que cada R^x y R^y es independientemente alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X³ es -P(O)(OR^x)(CH₃). En otro aspecto de esta realización, X³ es -P(O)(OR^x)(CH₃) en la que R^x es H o alquilo C₁₋₆. En otro aspecto de esta realización, X³ es -OP(O)R^xR^y. En otro aspecto de esta realización, X³ es -OP(O)R^xR^y en la que cada R^x y R^y es independientemente alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X³ es -OP(O)(CH₃)₂. En otro aspecto de esta realización, X³ es -OP(O)R^xR^y en la que cada R^x y R^y es independientemente metilo, etilo o fenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X³ es -OP(O)R^xR^y en la que cada R^x y R^y es independientemente metilo o etilo. En otro aspecto de esta realización, X³ es -P(O)(OR^x)(OR^y). En otro aspecto de esta realización, X³ es



35 en la que cada A es un anillo de 4 a 6 miembros, incluyendo el átomo P representado. En otro aspecto de esta realización, X³ es

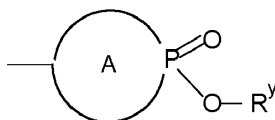


40 En otro aspecto de esta realización, X³ es

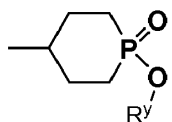


45 en la que R^y es H o alquilo C₁₋₆.

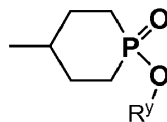
En una realización de Fórmula I, R^3 es $-(L^3)_p-(L^4)_q-(X^3)$ en la que p es 1 y q es 1. En otro aspecto de esta realización, L^3 es alquileno C_{1-12} opcionalmente sustituido, alquenileno C_{2-12} opcionalmente sustituido, alquinileno C_{2-12} opcionalmente sustituido, cicloalquileno C_{3-12} opcionalmente sustituido o heterociclileno de 3-12 miembros opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L^3 es cicloalquileno C_{3-12} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L^3 es cicloalquileno C_{4-6} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L^4 es -NH-. En otro aspecto de esta realización, L^4 es alquileno C_{1-12} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-P(O)R^xR^y$. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-P(O)R^xR^y$ en la que cada R^x y R^y es independientemente alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-P(O)R^xR^y$ en la que cada R^x y R^y es independientemente etilo o metilo. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-P(O)OR^xR^y$. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-P(O)OR^xR^y$ en la que cada R^x y R^y es independientemente alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-P(O)(OR^x)(CH_3)$. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-P(O)(OR^x)(CH_3)$ en la que R^x es H o alquilo C_{1-6} . En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-OP(O)R^xR^y$. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-OP(O)R^xR^y$ en la que cada R^x y R^y es independientemente alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-OP(O)(CH_3)_2$. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-OP(O)R^xR^y$ en la que cada R^x y R^y es independientemente metilo, etilo o fenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-OP(O)R^xR^y$ en la que cada R^x y R^y es independientemente metilo o etilo. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-P(O)(OR^x)(OR^y)$. En otro aspecto de esta realización, X^3 es



en la que cada A es un anillo de 4 a 6 miembros, incluyendo el átomo P representado. En otro aspecto de esta realización, X^3 es

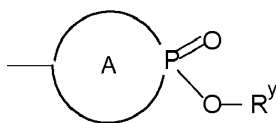


En otro aspecto de esta realización, X^3 es

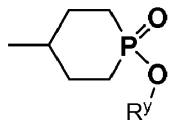


en la que R^y es H o alquilo C_{1-6} .

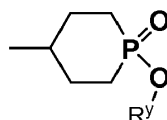
En una realización de Fórmula I, R^3 es $-(L^3)_p-(L^4)_q-(X^3)$ en la que p es 1 y q es 2. En otro aspecto de esta realización, L^3 es alquileno C_{1-12} opcionalmente sustituido, alquenileno C_{2-12} opcionalmente sustituido, alquinileno C_{2-12} opcionalmente sustituido, cicloalquileno C_{3-12} opcionalmente sustituido o heterociclileno de 3-12 miembros opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L^3 es cicloalquileno C_{3-12} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L^3 es cicloalquileno C_{4-6} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L^4 es -NH-. En otro aspecto de esta realización, L^4 es alquileno C_{1-12} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-P(O)R^xR^y$. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-P(O)R^xR^y$ en la que cada R^x y R^y es independientemente alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-P(O)R^xR^y$ en la que cada R^x y R^y es independientemente etilo o metilo. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-P(O)OR^xR^y$. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-P(O)OR^xR^y$ en la que cada R^x y R^y es independientemente alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-P(O)(OR^x)(CH_3)$. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-P(O)(OR^x)(CH_3)$ en la que R^x es H o alquilo C_{1-6} . En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-OP(O)R^xR^y$. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-OP(O)R^xR^y$ en la que cada R^x y R^y es independientemente alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-OP(O)(CH_3)_2$. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-OP(O)R^xR^y$ en la que cada R^x y R^y es independientemente metilo, etilo o fenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-OP(O)R^xR^y$ en la que cada R^x y R^y es independientemente metilo o etilo. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-P(O)(OR^x)(OR^y)$. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-P(O)(OR^x)(OR^y)$ en la que cada R^x y R^y es independientemente metilo o etilo. En otro aspecto de esta realización, X^3 es



5 en la que cada A es un anillo de 4 a 6 miembros, incluyendo el átomo P representado. En otro aspecto de esta realización, X³ es



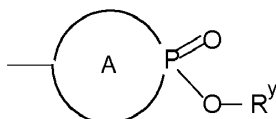
En otro aspecto de esta realización, X³ es



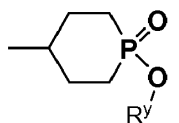
10 en la que R^y es H o alquilo C₁₋₆.

15 En otra realización de Fórmula I, R¹ es $-(L^1)_m-(L^2)_n-X^1$, L¹ es alquilenilo, n es 0, y R³ es $-(L^3)_p-(L^4)_q-(X^3)$ en la que cada uno de p y q es 0. En otro aspecto de esta realización, L¹ es etinileno. En otro aspecto de esta realización, X¹ es alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquino C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido o cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X¹ es alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X¹ es alquilo C₃₋₇ secundario o terciario opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X¹ es cicloalquilo C₃₋₅ opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X¹ es prop-2-ilo (isopropilo) o 2-metilprop-2-ilo (*t*-butilo).

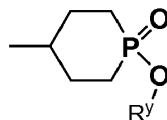
En otro aspecto de esta realización, X³ es



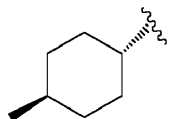
25 en la que cada A es un anillo de 4 a 6 miembros, incluyendo el átomo P representado. En otro aspecto de esta realización, X³ es



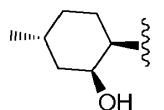
30 En otro aspecto de esta realización, X³ es



35 en la que R^y es H o alquilo C₁₋₆. En otro aspecto de esta realización, R² es alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquino C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, o arilalquilo C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R² es cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R² es metilciclohexilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R² es metilciclohexenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R² es 4-metilciclohexilo opcionalmente sustituido. En un aspecto preferido de esta realización, R² es

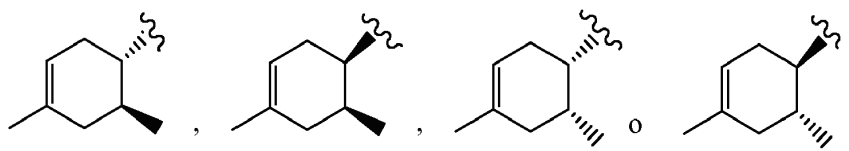


En otro aspecto preferido de esta realización, R² es



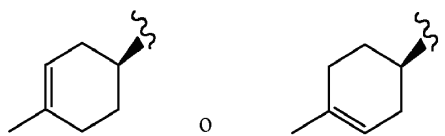
5

En otro aspecto preferido de esta realización, R² es

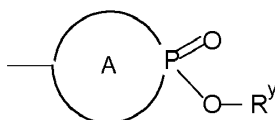


10

En otro aspecto preferido de esta realización, R² es

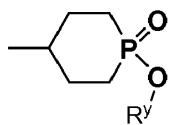


- 15 En otra realización de Fórmula I, R¹ es -(L¹)_m-(L²)_n-X¹, L¹ es alquilenilo, n es 0 y R³ es -(L³)_p-(L⁴)_q-(X³) en la que p es 1 y q es 0. En otro aspecto de esta realización, L¹ es etinileno. En otro aspecto de esta realización, X¹ es alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido o cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X¹ es alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X¹ es alquilo C₃₋₇ secundario o terciario opcionalmente sustituido.
- 20 En otro aspecto de esta realización, X¹ es cicloalquilo C₃₋₅ opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X¹ es prop-2-ilo (isopropilo) o 2-metilprop-2-ilo (*t*-butilo). En otro aspecto de esta realización, L³ es alquilenilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquenileno C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquinileno C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilenilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido o heterociclicileno de 3-12 miembros opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L³ es alquilenilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L³ es etileno opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L³ es cicloalquilenilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L³ es cicloalquilenilo C₄₋₆ opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L³ es ciclohexileno opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L³ es heterociclicileno de 3-12 miembros opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L³ es heterociclicileno que contiene N de 5-6 miembros opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L³ es piperidinileno. En otro aspecto de esta realización, X³ es -P(O)R^xR^y. En otro aspecto de esta realización, X³ es -P(O)R^xR^y en la que cada R^x y R^y es independientemente alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X³ es -P(O)R^xR^y en la que cada R^x y R^y es independientemente etilo o metilo. En otro aspecto de esta realización, X³ es -P(O)OR^xR^y. En otro aspecto de esta realización, X³ es -P(O)OR^xR^y en la que cada R^x y R^y es independientemente alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X³ es -P(O)(OR^x)(CH₃). En otro aspecto de esta realización, X³ es -P(O)(OR^x)(CH₃) en la que R^x es H o alquilo C₁₋₆. En otro aspecto de esta realización, X³ es -OP(O)R^xR^y. En otro aspecto de esta realización, X³ es -OP(O)R^xR^y en la que cada R^x y R^y es independientemente alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X³ es -OP(O)(CH₃)₂. En otro aspecto de esta realización, X³ es -OP(O)R^xR^y en la que cada R^x y R^y es independientemente metilo, etilo o fenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X³ es -OP(O)R^xR^y en la que cada R^x y R^y es independientemente metilo o etilo. En otro aspecto de esta realización, X³ es -P(O)(OR^x)(OR^y). En otro aspecto de esta realización, X³ es -P(O)(OR^x)(OR^y) en la que cada R^x y R^y es independientemente metilo o etilo. En otro aspecto de esta realización, X³ es

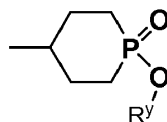


45

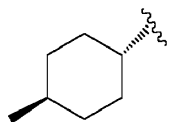
en la que cada A es un anillo de 4 a 6 miembros, incluyendo el átomo P representado. En otro aspecto de esta realización, X³ es



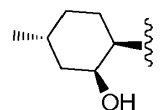
En otro aspecto de esta realización, X^3 es



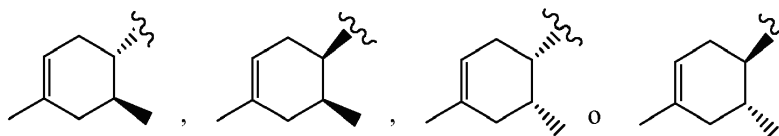
5 en la que R^y es H o alquilo C_{1-6} . En otro aspecto de esta realización, R^2 es alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido, alqueniilo C_{2-12} opcionalmente sustituido, alquinilo C_{2-12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-12} opcionalmente sustituido, o arilalquilo C_{6-18} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^2 es cicloalquilo C_{3-12} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^2 es metilciclohexenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^2 es metilciclohexenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^2 es 4-metilciclohexenilo opcionalmente sustituido. En un aspecto preferido de esta realización, R^2 es



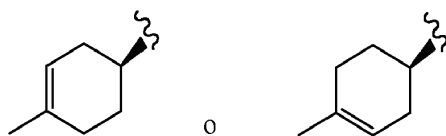
15 En otro aspecto preferido de esta realización, R^2 es



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



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

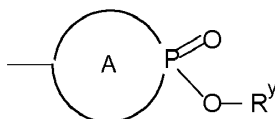


30 En otra realización de Fórmula I, R^1 es $-(L^1)_m-(L^2)_n-X^1$, L^1 es alquinileno, n es 0, y R^3 es $-(L^3)_p-(L^4)_q-(X^3)$ en la que p es 1 y q es 1. En otro aspecto de esta realización, L^1 es etinileno. En otro aspecto de esta realización, X^1 es alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido, alqueniilo C_{2-12} opcionalmente sustituido, alquinilo C_{2-12} opcionalmente sustituido o cicloalquilo C_{3-12} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X^1 es alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X^1 es alquilo C_{3-7} secundario o terciario opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X^1 es cicloalquilo C_{3-5} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X^1 es prop-2-ilo (isopropilo) o 2-metilprop-2-ilo (*t*-butilo). En otro aspecto de esta realización, L^3 es alquilenilo C_{1-12} opcionalmente sustituido, alqueniileno C_{2-12} opcionalmente sustituido, alquinileno C_{2-12} opcionalmente sustituido, cicloalquilenilo C_{3-12} opcionalmente sustituido o heterociclicileno de 3-12 miembros opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L^3 es cicloalquilenilo C_{3-12} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L^3 es cicloalquilenilo C_{4-6} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L^3 es ciclohexileno opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L^4 es -NH-. En otro aspecto de esta realización, L^4 es alquilenilo C_{1-12} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-P(O)R^xR^y$. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-P(O)R^xR^y$ en la que cada R^x y R^y es independientemente alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-P(O)R^xR^y$ en la que cada R^x y R^y es independientemente etilo o metilo. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-P(O)OR^xR^y$. En otro aspecto de esta

realización, X^3 es $-P(O)OR^xR^y$ en la que cada R^x y R^y es independientemente alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-P(O)(OR^x)(CH_3)$. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-P(O)(OR^x)(CH_3)$ en la que R^x es H o alquilo C_{1-6} . En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-OP(O)R^xR^y$. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-OP(O)R^xR^y$ en la que cada R^x y R^y es independientemente alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-OP(O)(CH_3)_2$. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-OP(O)R^xR^y$ en la que cada R^x y R^y es independientemente metilo, etilo o fenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-OP(O)R^xR^y$ en la que cada R^x y R^y es independientemente metilo o etilo. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-P(O)(OR^x)(OR^y)$. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-P(O)(OR^x)(OR^y)$ en la que cada R^x y R^y es independientemente metilo o etilo. En otro aspecto de esta realización, X^3 es

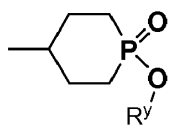
5

10

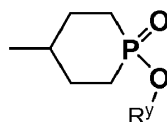


en la que cada A es un anillo de 4 a 6 miembros, incluyendo el átomo P representado. En otro aspecto de esta realización, X^3 es

15



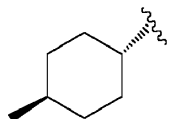
En otro aspecto de esta realización, X^3 es



20

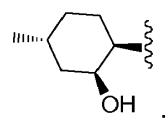
en la que R^y es H o alquilo C_{1-6} . En otro aspecto de esta realización, R^2 es alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido, alqueniilo C_{2-12} opcionalmente sustituido, alquiniilo C_{2-12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-12} opcionalmente sustituido, o arilalquilo C_{6-18} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^2 es cicloalquilo C_{3-12} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^2 es metilciclohexilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^2 es metilciclohexenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^2 es 4-metilciclohexilo opcionalmente sustituido. En un aspecto preferido de esta realización, R^2 es

25



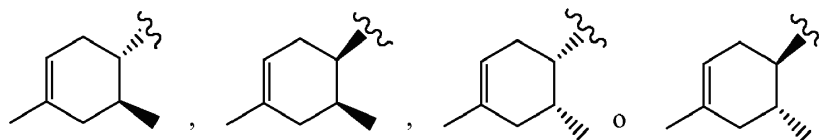
30

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



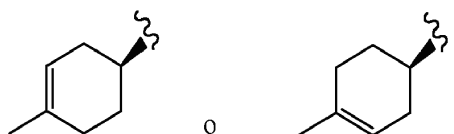
35

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

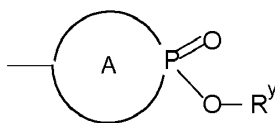


40

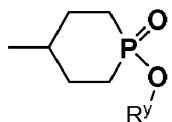
En otro aspecto preferido de esta realización, R^2 es



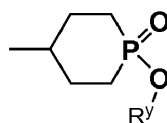
En otra realización de Fórmula I, R^1 es $-(L^1)_m-(L^2)_n-X^1$, L^1 es alquilileno, n es 0, y R^3 es $-(L^3)_p-(L^4)_q-(X^3)$ en la que p es 1 y q es 2. En otro aspecto de esta realización, L^1 es etinileno. En otro aspecto de esta realización, X^1 es alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido, alquenilo C_{2-12} opcionalmente sustituido, alquinilo C_{2-12} opcionalmente sustituido o cicloalquilo C_{3-12} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X^1 es alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X^1 es alquilo C_{3-7} secundario o terciario opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X^1 es cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X^1 es prop-2-ilo (isopropilo) o 2-metilprop-2-ilo (*t*-butilo). En otro aspecto de esta realización, L^3 es alquilenilo C_{1-12} opcionalmente sustituido, alquenileno C_{2-12} opcionalmente sustituido, alquilileno C_{2-12} opcionalmente sustituido, cicloalquileno C_{3-12} opcionalmente sustituido o heterocicileno de 3-12 miembros opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L^3 es cicloalquileno C_{3-12} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L^3 es cicloalquileno C_{4-6} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L^3 es ciclohexileno opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L^4 es -NH-. En otro aspecto de esta realización, L^4 es alquilenilo C_{1-12} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, uno de L^4 es -NH- y el otro L^4 es alquilenilo C_{1-12} . En otro aspecto de esta realización, $-(L^4)_2-$ es -NH-alquilenilo C_{1-6} . En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-P(O)R^xR^y$. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-P(O)R^xR^y$ en la que cada R^x y R^y es independientemente alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-P(O)R^xR^y$ en la que cada R^x y R^y es independientemente etilo o metilo. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-P(O)OR^xR^y$. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-P(O)OR^xR^y$ en la que cada R^x y R^y es independientemente alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-P(O)(OR^x)(CH_3)$. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-P(O)(OR^x)(CH_3)$ en la que R^x es H o alquilo C_{1-6} . En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-OP(O)R^xR^y$. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-OP(O)R^xR^y$ en la que cada R^x y R^y es independientemente alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-OP(O)(CH_3)_2$. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-OP(O)R^xR^y$ en la que cada R^x y R^y es independientemente metilo, etilo o fenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-OP(O)R^xR^y$ en la que cada R^x y R^y es independientemente metilo o etilo. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-P(O)(OR^x)(OR^y)$. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-P(O)(OR^x)(OR^y)$ en la que cada R^x y R^y es independientemente metilo o etilo. En otro aspecto de esta realización, X^3 es



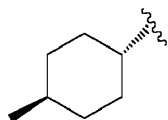
en la que cada A es un anillo de 4 a 6 miembros, incluyendo el átomo P representado. En otro aspecto de esta realización, X^3 es



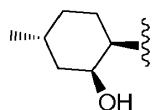
En otro aspecto de esta realización, X^3 es



en la que R^y es H o alquilo C_{1-6} . En otro aspecto de esta realización, R^2 es alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido, alquenilo C_{2-12} opcionalmente sustituido, alquinilo C_{2-12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-12} opcionalmente sustituido, o arilalquilo C_{6-18} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^2 es cicloalquilo C_{3-12} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^2 es metilciclohexilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^2 es metilciclohexenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^2 es 4-metilciclohexilo opcionalmente sustituido. En un aspecto preferido de esta realización, R^2 es

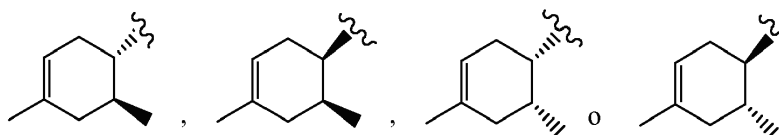


En otro aspecto preferido de esta realización, R² es



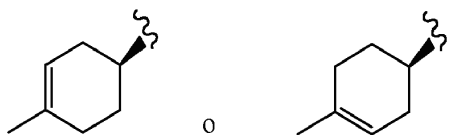
5

En otro aspecto preferido de esta realización, R² es



10

En otro aspecto preferido de esta realización, R² es



15

En una realización de Fórmula I, R¹ es -(L¹)_m-(L²)_n-X¹, L¹ arileno opcionalmente sustituido, n es 0 y R³ es -(L³)_p-(L⁴)_q-(X³) en la que p es 1 y q es 0. En otro aspecto de esta realización, L¹ es fenileno. En otro aspecto de esta

20

realización, X¹ es heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X¹ es un heteroarilo de 5-10 miembros que comprende de uno a tres átomos de nitrógeno. En otro aspecto de esta realización, L³ es alquileo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquenileno C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquilileno C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquileno C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido o heterociclileno de 3-12 miembros

25

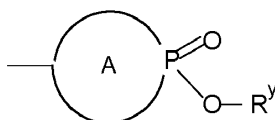
opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L³ es alquileo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L³ es etileno opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L³ es cicloalquileno C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L³ es cicloalquileno C₄₋₆ opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L³ es ciclohexileno opcionalmente sustituido. En otro

30

aspecto de esta realización, L³ es heterociclileno de 3 -12 miembros opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L³ es heterociclileno que contiene N de 5-6 miembros opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X³ es -P(O)R^xR^y. En otro aspecto de esta

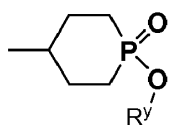
35

realización, X³ es -P(O)R^xR^y en la que cada R^x y R^y es independientemente alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X³ es -P(O)R^xR^y en la que cada R^x y R^y es independientemente etilo o metilo. En otro aspecto de esta realización, X³ es -P(O)OR^xR^y. En otro aspecto de esta realización, X³ es -P(O)OR^xR^y en la que cada R^x y R^y es independientemente alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X³ es -P(O)(OR^x)(CH₃). En otro aspecto de esta realización, X³ es -P(O)(OR^x)(CH₃) en la que R^x es H o alquilo C₁₋₆. En otro aspecto de esta realización, X³ es -OP(O)R^xR^y. En otro aspecto de esta realización, X³ es -OP(O)R^xR^y en la que cada R^x y R^y es independientemente alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X³ es -OP(O)(CH₃)₂. En otro aspecto de esta realización, X³ es -OP(O)R^xR^y en la que cada R^x y R^y es independientemente metilo, etilo o fenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X³ es -OP(O)R^xR^y en la que cada R^x y R^y es independientemente metilo o etilo. En otro aspecto de esta realización, X³ es



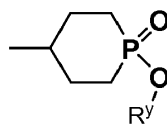
40

en la que cada A es un anillo de 4 a 6 miembros, incluyendo el átomo P representado. En otro aspecto de esta realización, X³ es

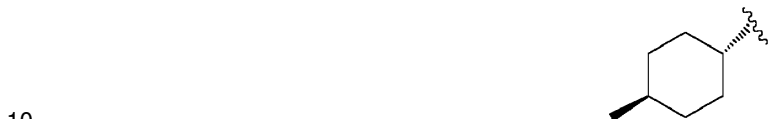


45

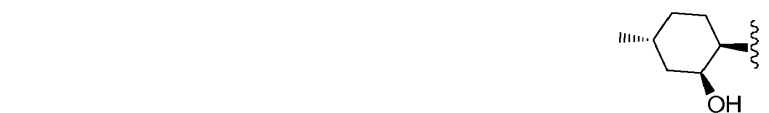
En otro aspecto de esta realización, X³ es



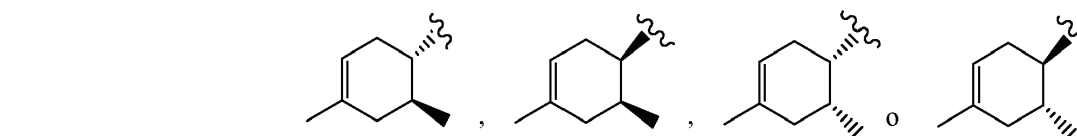
5 en la que R^y es H o alquilo C_{1-6} . En otro aspecto de esta realización, R^2 es alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido, alqueniilo C_{2-12} opcionalmente sustituido, alquinilo C_{2-12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-12} opcionalmente sustituido, o arilalquilo C_{6-18} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^2 es cicloalquilo C_{3-12} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^2 es metilciclohexilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^2 es metilciclohexenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^2 es 4-metilciclohexilo opcionalmente sustituido. En un aspecto preferido de esta realización, R^2 es



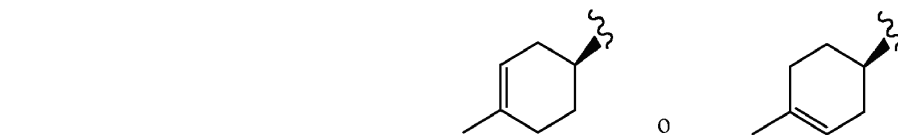
En otro aspecto preferido de esta realización, R^2 es



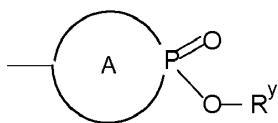
En otro aspecto preferido de esta realización, R^2 es



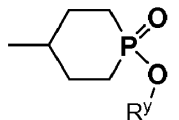
En otro aspecto preferido de esta realización, R^2 es



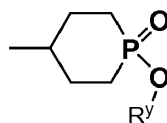
25 En una realización de Fórmula I, R^1 es $-(L^1)_m-(L^2)_n-X^1$, L^1 es arileno opcionalmente sustituido y n es 1 y R^3 es $-(L^3)_p-(L^4)_q-(X^3)$ en la que p es 1 y q es 0. En otro aspecto de esta realización, L^1 es fenileno. En otro aspecto de esta realización, L^2 es $-NHC(O)-$. En otro aspecto de esta realización, X^1 es heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X^1 es tiazolilo. En otro aspecto de esta realización, L^3 es alquileno C_{1-12} opcionalmente sustituido, alqueniileno C_{2-12} opcionalmente sustituido, alquinileno C_{2-12} opcionalmente sustituido, cicloalquileno C_{3-12} opcionalmente sustituido o heterociclileno de 3-12 miembros opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L^3 es alquileno C_{1-12} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L^3 es etileno opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L^3 es cicloalquileno C_{3-12} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L^3 es cicloalquileno C_{4-6} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L^3 es ciclohexileno opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L^3 es heterociclileno de 3-12 miembros opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L^3 es heterociclileno que contiene N de 5-6 miembros opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L^3 es piperidinileno. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-P(O)R^xR^y$. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-P(O)R^xR^y$ en la que cada R^x y R^y es independientemente alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-P(O)R^xR^y$ en la que cada R^x y R^y es independientemente etilo o metilo. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-P(O)OR^xR^y$. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-P(O)OR^xR^y$ en la que cada R^x y R^y es independientemente alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-P(O)(OR^x)(CH_3)$. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-P(O)(OR^x)(CH_3)$ en la que R^x es H o alquilo C_{1-6} . En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-OP(O)R^xR^y$. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-OP(O)R^xR^y$ en la que cada R^x y R^y es independientemente alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-OP(O)(CH_3)_2$. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-OP(O)R^xR^y$ en la que cada R^x y R^y es independientemente metilo, etilo o fenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-OP(O)R^xR^y$ en la que cada R^x y R^y es independientemente metilo o etilo. En otro aspecto de esta realización, X^3 es



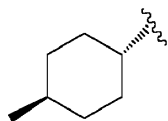
5 en la que cada A es un anillo de 4 a 6 miembros, incluyendo el átomo P representado. En otro aspecto de esta realización, X³ es



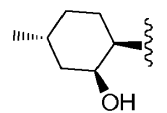
En otro aspecto de esta realización, X³ es



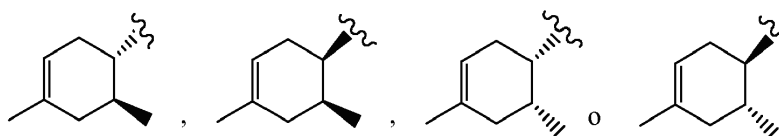
10 en la que R^y es H o alquilo C₁₋₆. En otro aspecto de esta realización, R² es alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquino C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, o arilalquilo C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R² es cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R² es metilciclohexilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R² es metilciclohexenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R² es 4-metilciclohexilo opcionalmente sustituido. En un aspecto preferido de esta realización, R² es



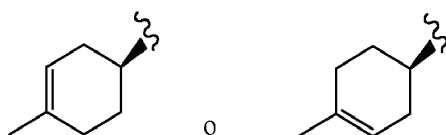
20 En otro aspecto preferido de esta realización, R² es



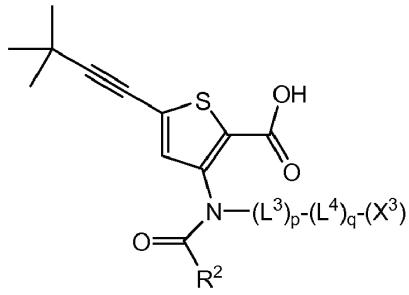
25 En otro aspecto preferido de esta realización, R² es



30 En otro aspecto preferido de esta realización, R² es



En otra realización, los compuestos de Fórmula I se representan por los compuestos de Fórmula II:

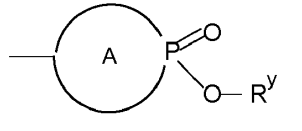


Fórmula II

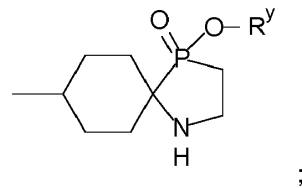
o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

5 R^2 es 4-metilciclohexilo opcionalmente sustituido o metilciclohexenilo opcionalmente sustituido;
 X^3 se selecciona entre el grupo que consiste en:

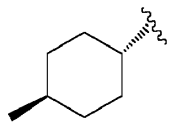
- 10 a) $-P(O)R^xR^y$,
 b) $-P(O)OR^xR^y$,
 c) $-OP(O)R^xR^y$,
 e)



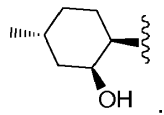
15 donde cada A es un anillo de 4 a 6 miembros, incluyendo el átomo P representado; y
 f)



20 y las variables restantes se definen como para la Fórmula I. En una realización de Fórmula II, R^2 es:

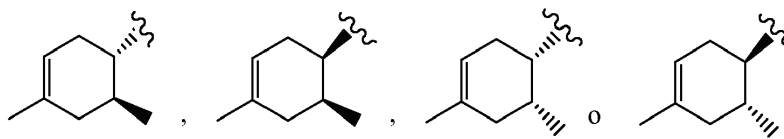


En una realización de Fórmula II, R^2 es:



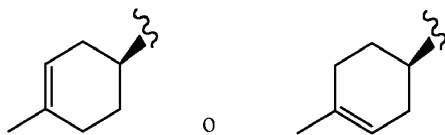
25

En otra realización de Fórmula II, R^2 es

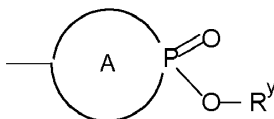


30

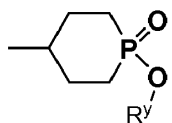
En otra realización de Fórmula II, R^2 es



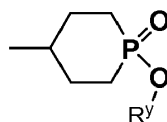
5 En otra realización de Fórmula II, cada p y q es 0. En otro aspecto de esta realización, X^3 es



10 en la que cada A es un anillo de 4 a 6 miembros, incluyendo el átomo P representado. En otro aspecto de esta realización, X^3 es

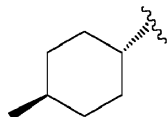


En otro aspecto de esta realización, X^3 es



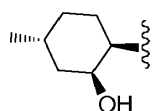
15

en la que R^y es H o alquilo C_{1-6} . En un aspecto preferido de esta realización, R^2 es



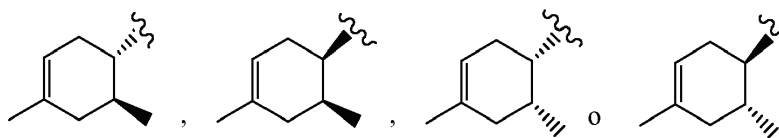
20

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



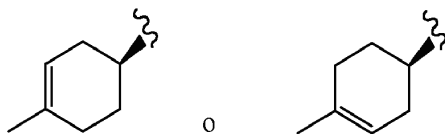
25

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



30

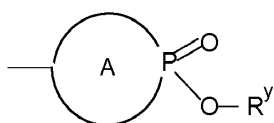
En otro aspecto preferido de esta realización, R^2 es



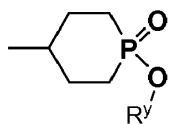
35 En otra realización de Fórmula II, p es 1 y q es 0. En otro aspecto de esta realización, L^3 es alquileo C_{1-12} opcionalmente sustituido, alquilenilo C_{2-12} opcionalmente sustituido, alquinileno C_{2-12} opcionalmente sustituido, cicloalquileo C_{3-12} opcionalmente sustituido o heterociclileno de 3-12 miembros opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L^3 es alquileo C_{1-12} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L^3 es etileno opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L^3 es cicloalquileo C_{3-12} opcionalmente

sustituido. En otro aspecto de esta realización, L^3 es cicloalquileo C_{4-6} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L^3 es ciclohexileno opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L^3 es heterociclileno de 3 -12 miembros opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L^3 es heterociclino que contiene N de 5-6 miembros opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L^3 es piperidinileno.

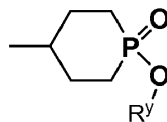
5 En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-P(O)R^xR^y$. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-P(O)R^xR^y$ en la que cada R^x y R^y es independientemente alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-P(O)R^xR^y$ en la que cada R^x y R^y es independientemente etilo o metilo. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-P(O)OR^xR^y$. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-P(O)OR^xR^y$ en la que cada R^x y R^y es independientemente alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-P(O)(OR^x)(CH_3)$. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-P(O)(OR^x)(CH_3)$ en la que R^x es H o alquilo C_{1-6} . En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-OP(O)R^xR^y$. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-OP(O)R^xR^y$ en la que cada R^x y R^y es independientemente alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-OP(O)(CH_3)_2$. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-OP(O)R^xR^y$ en la que cada R^x y R^y es independientemente metilo, etilo o fenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X^3 es $-OP(O)R^xR^y$ en la que cada R^x y R^y es independientemente metilo o etilo. En otro aspecto de esta realización, X^3 es



20 en la que cada A es un anillo de 4 a 6 miembros, incluyendo el átomo P representado. En otro aspecto de esta realización, X^3 es



25 En otro aspecto de esta realización, X^3 es



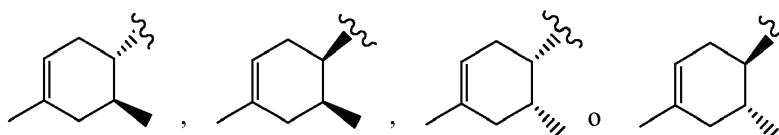
en la que R^y es H o alquilo C_{1-6} . En un aspecto preferido de esta realización, R^2 es



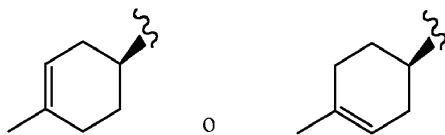
En otro aspecto preferido de esta realización, R^2 es



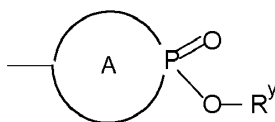
En otro aspecto preferido de esta realización, R^2 es



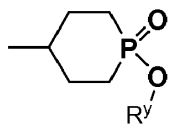
En otro aspecto preferido de esta realización, R² es



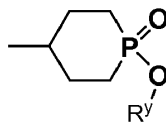
- 5 En otra realización de Fórmula II, p es 1 y q es 1. En otro aspecto de esta realización, L³ es alquileo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquilenilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquinileno C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquileo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido o heterociclileno de 3-12 miembros opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L³ es cicloalquileo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L³ es cicloalquileo C₄₋₆ opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L³ es ciclohexileno
- 10 opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L⁴ es -NH-. En otro aspecto de esta realización, L⁴ es alquileo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X³ es -P(O)R^xR^y. En otro aspecto de esta realización, X³ es -P(O)R^xR^y en la que cada R^x y R^y es independientemente alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X³ es -P(O)R^xR^y en la que cada R^x y R^y es independientemente etilo o metilo. En otro aspecto de esta realización, X³ es -P(O)OR^xR^y. En otro aspecto de esta realización, X³ es -
- 15 P(O)OR^xR^y en la que cada R^x y R^y es independientemente alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X³ es -P(O)(OR^x)(CH₃)- En otro aspecto de esta realización, X³ es -P(O)(OR^x)(CH₃) en la que R^x es H o alquilo C₁₋₆. En otro aspecto de esta realización, X³ es -OP(O)R^xR^y. En otro aspecto de esta realización, X³ es -OP(O)R^xR^y en la que cada R^x y R^y es independientemente alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X³ es -OP(O)(CH₃)₂. En otro aspecto de esta realización, X³ es -OP(O)R^xR^y en la que cada R^x y R^y es independientemente metilo, etilo o fenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X³ es -
- 20 OP(O)R^xR^y en la que cada R^x y R^y es independientemente metilo o etilo. En otro aspecto de esta realización, X³ es



- 25 en la que cada A es un anillo de 4 a 6 miembros, incluyendo el átomo P representado. En otro aspecto de esta realización, X³ es

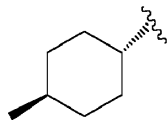


- 30 En otro aspecto de esta realización, X³ es

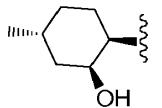


en la que R^y es H o alquilo C₁₋₆. En un aspecto preferido de esta realización, R² es

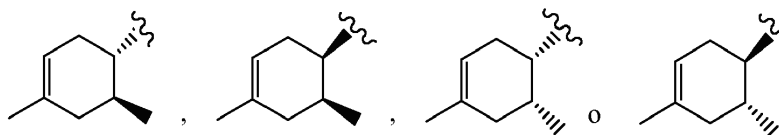
35



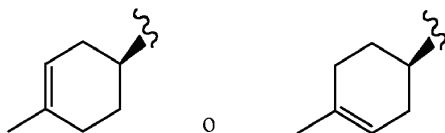
- 40 En otro aspecto preferido de esta realización, R² es



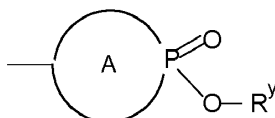
En otro aspecto preferido de esta realización, R² es



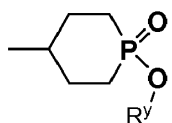
5 En otro aspecto preferido de esta realización, R² es



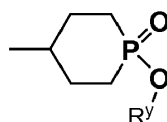
10 En otra realización de Fórmula II, p es 1 y q es 2. En otro aspecto de esta realización, L³ es alquileno C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquenileno C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquinileno C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquileno C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido o heterociclileno de 3-12 miembros opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L³ es cicloalquileno C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L³ es cicloalquileno C₄₋₆ opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L³ es ciclohexileno opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L⁴ es -NH-. En otro aspecto de esta realización, uno de L⁴ es -NH- y el otro L⁴ es alquileno C₁₋₁₂. En otro aspecto de esta realización, -(L⁴)₂- es -NH-alquileno C₁₋₆. En otro aspecto de esta realización, X³ es -P(O)R^xR^y. En otro aspecto de esta realización, X³ es -P(O)R^xR^y en la que cada R^x y R^y es independientemente alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X³ es -P(O)R^xR^y en la que cada R^x y R^y es independientemente etilo o metilo. En otro aspecto de esta realización, X³ es -P(O)OR^xR^y. En otro aspecto de esta realización, X³ es -P(O)OR^xR^y en la que cada R^x y R^y es independientemente alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X³ es -P(O)(OR^x)(CH₃)-. En otro aspecto de esta realización, X³ es -P(O)(OR^x)(CH₃) en la que R^x es H o alquilo C₁₋₆. En otro aspecto de esta realización, X³ es -OP(O)R^xR^y. En otro aspecto de esta realización, X³ es -OP(O)R^xR^y en la que cada R^x y R^y es independientemente alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X³ es -OP(O)(CH₃)₂. En otro aspecto de esta realización, X³ es -OP(O)R^xR^y en la que cada R^x y R^y es independientemente metilo, etilo o fenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, X³ es -OP(O)R^xR^y en la que cada R^x y R^y es independientemente metilo o etilo. En otro aspecto de esta realización, X³ es



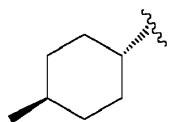
30 en la que cada A es un anillo de 4 a 6 miembros, incluyendo el átomo P representado. En otro aspecto de esta realización, X³ es



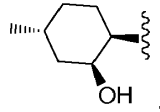
35 En otro aspecto de esta realización, X³ es



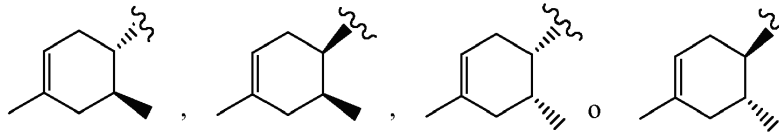
40 en la que R^y es H o alquilo C₁₋₆. En un aspecto preferido de esta realización, R² es



En otro aspecto preferido de esta realización, R² es

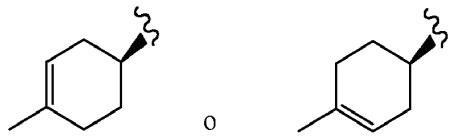


5 En otro aspecto preferido de esta realización, R² es



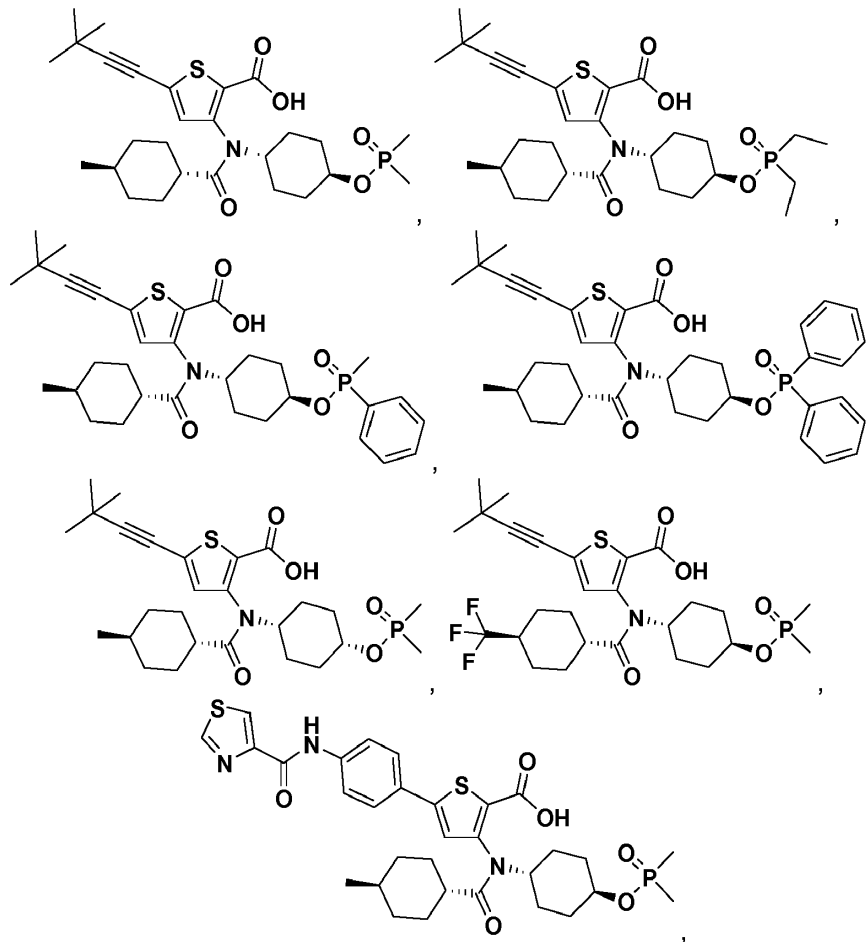
En otro aspecto preferido de esta realización, R² es

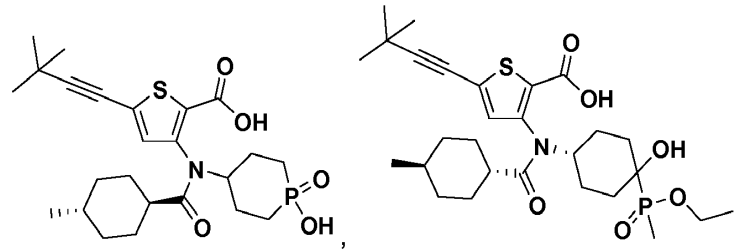
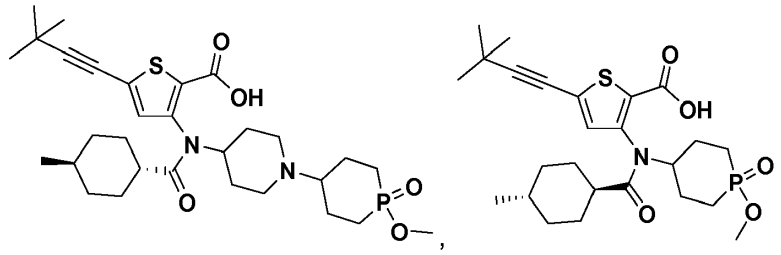
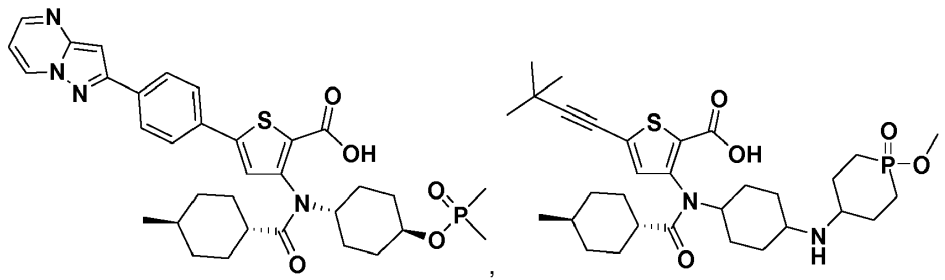
10



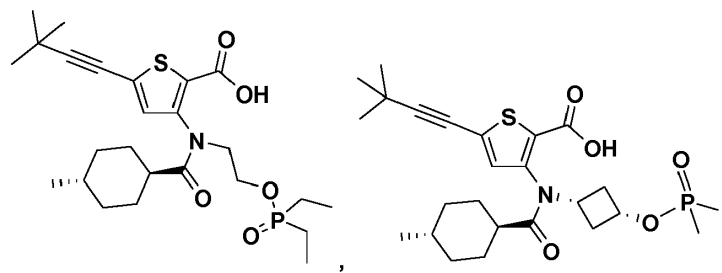
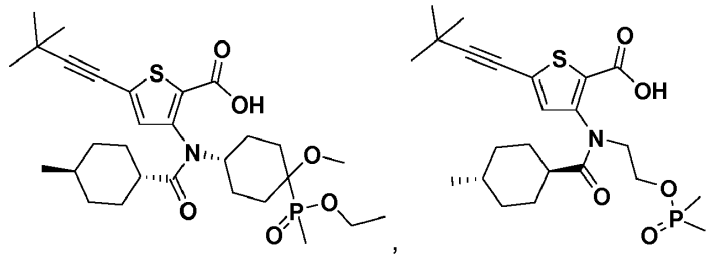
En otra realización, el compuesto de Fórmula I se selecciona entre el grupo que consiste en

15

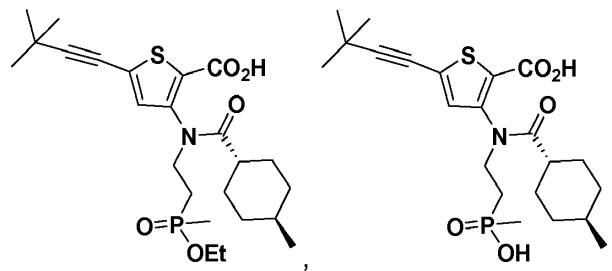


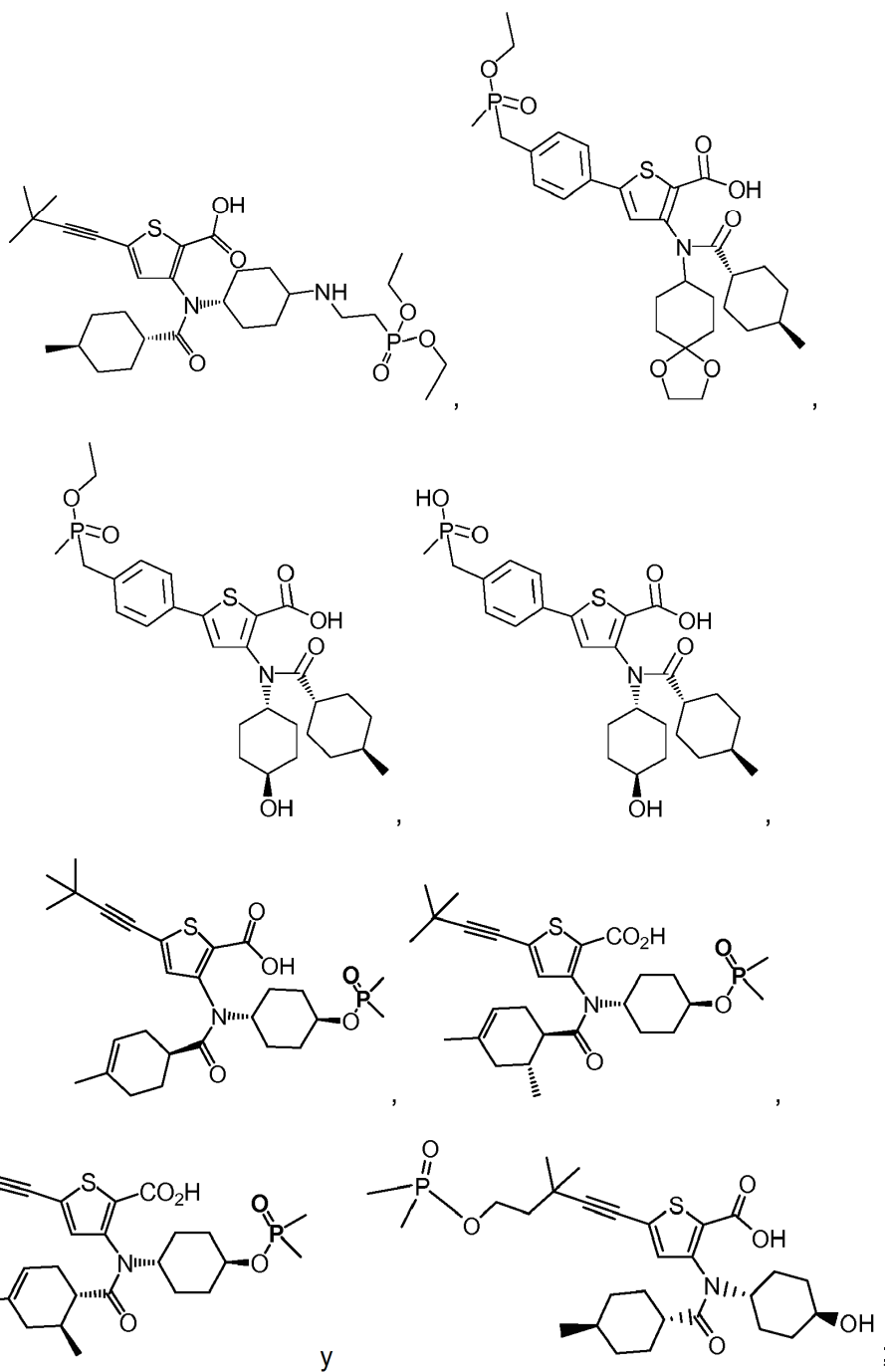


5



10





o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Definiciones

A menos que se indique otra cosa, los siguientes términos y expresiones, como se usan en el presente documento, pretenden tener los siguientes significados. El hecho de que un término o expresión particular no se defina específicamente no debe correlacionarse con indeterminación o ausencia de claridad, sino más bien que los términos en el presente documento se usan dentro de su significado habitual. Cuando se usan nombres comerciales en el presente documento, los Solicitantes pretenden incluir independientemente el producto con nombre comercial y el principio o principios farmacéuticos activos del producto con nombre comercial.

El término "tratar", y equivalentes gramaticales del mismo, cuando se usa en el contexto de tratar una enfermedad, se refiere a disminuir o detener el avance de una enfermedad, o mejorar al menos un síntoma de una enfermedad, más preferiblemente mejorar más de un síntoma de una enfermedad. Por ejemplo, el tratamiento de una infección virus de la hepatitis C puede incluir reducir la carga vírica del VHC en un ser humano infectado por VHC, y/o reducir

la gravedad de la ictericia presente en un ser humano infectado por VHC.

"Alquilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios o terciarios. Por ejemplo, un grupo alquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₂₀), de 1 a 10 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₁₀), o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₆). Los ejemplos de grupos alquilo adecuados incluyen, pero sin limitación, metilo (Me, -CH₃), etilo (Et, -CH₂CH₃), 1-propilo (*n*-Pr, *n*-propilo, -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo (*i*-Pr, *i*-propilo, -CH(CH₃)₂), 1-butilo (*n*-Bu, *n*-butilo, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propilo (*i*-Bu, *i*-butilo, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo (*s*-Bu, *s*-butilo, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-2-propilo (*t*-Bu, *t*-butilo, -C(CH₃)₃), 1-pentilo (*n*-pentilo, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metil-1-butilo (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metil-2-pentilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metil-3-pentilo (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH₃)C(CH₃)₃) y octilo (-CH₂)₇CH₃).

"Alcoxi" se refiere a un grupo que tiene la fórmula -O-alquilo, en la que un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, se une a la molécula precursora a través de un átomo de oxígeno. La porción alquilo de un grupo alcoxi puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alcoxi C₁-C₂₀), de 1 a 12 átomos de carbono (es decir, alcoxi C₁-C₁₂), o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alcoxi C₁-C₆). Los ejemplos de grupos alcoxi adecuados incluyen, pero sin limitación, metoxi (-O-CH₃ o -OMe), etoxi (-OCH₂CH₃ o -OEt), *t*-butoxi (-O-C(CH₃)₃ o -OtBu), y similares.

"Haloalquilo" es un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo se reemplazan por un átomo de halógeno. La porción alquilo de un grupo haloalquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, haloalquilo C₁-C₂₀), de 1 a 12 átomos de carbono (es decir, haloalquilo C₁-C₁₂), o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₆). Los ejemplos de grupos haloalquilo adecuados incluyen, pero sin limitación, -CF₃, -CHF₂, -CFH₂, -CH₂CF₃, y similares.

"Alquenilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios o terciarios con al menos un sitio de insaturación, es decir un doble enlace carbono-carbono, sp². Por ejemplo, un grupo alquenilo puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂-C₂₀), de 2 a 12 átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂-C₁₂), o de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂-C₆). Los ejemplos de grupos alquenilo adecuados incluyen, pero sin limitación, vinilo (-CH=CH₂), alilo (-CH₂CH=CH₂) y 5-hexenilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH₂).

"Alquinilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios o terciarios con al menos un sitio de insaturación, es decir un triple enlace carbono-carbono, sp. Por ejemplo, un grupo alquinilo puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquinilo C₂-C₂₀), de 2 a 12 átomos de carbono (es decir, alquinilo C₂-C₁₂), o de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquinilo C₂-C₆). Los ejemplos de grupos alquinilo adecuados incluyen, pero sin limitación, acetilénico (-C≡CH), propargilo (-CH₂C≡CH), y similares.

"Alquilenilo" se refiere a un radical saturado de cadena ramificada o lineal que tiene dos centros de radicales monovalentes obtenidos por la retirada de dos átomos de hidrógeno del mismo o dos átomos de carbono diferentes de un alcano precursor. Por ejemplo, un grupo alquilenilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, o de 1 a 6 átomos de carbono. Los alquilenilo típicos incluyen, pero sin limitación, metileno (-CH₂-), 1,1-etileno (-CH(CH₃)₂-), 1,2-etileno (-CH₂CH₂-), 1,1-propileno (-CH(CH₂CH₃)₂-), 1,2-propileno (-CH₂CH(CH₃)₂-), 1,3-propileno (-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-butileno (-CH₂CH₂CH₂CH₂-), y similares.

"Alquenileno" se refiere a un radical insaturado, de cadena lineal o ramificada que tiene dos centros de radicales monovalentes obtenidos por la retirada de dos átomos de hidrógeno del mismo o dos átomos de carbono diferentes de un alqueno precursor. Por ejemplo, un grupo alquenileno puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, o de 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales alquenileno típicos incluyen, pero sin limitación, 1,2-etileno (-CH=CH-).

"Alquinileno" se refiere a un radical insaturado, de cadena ramificada o lineal que tiene dos centros de radicales monovalentes obtenidos por la retirada de dos átomos de hidrógeno del mismo o dos átomos de carbono diferentes de un alquino precursor. Por ejemplo, un grupo alquinileno puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, o de 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales alquinileno típicos incluyen, pero sin limitación, acetileno (-C≡C-), propargilo (-CH₂C≡C-), y 4-pentileno (-CH₂CH₂CH₂C≡C-).

"Arilo" se refiere a un radical hidrocarburo aromático monovalente obtenidos por la retirada de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un sistema anular aromático precursor. Por ejemplo, un grupo arilo puede tener de 6 a 20 átomos de carbono, de 6 a 14 átomos de carbono, o de 6 a 12 átomos de carbono. Los grupos arilo típicos incluyen, pero sin limitación, radicales obtenidos a partir de benceno (por ejemplo, fenilo), benceno sustituido, naftaleno, antraceno, bifenilo, y similares.

"Arieno" se refiere a un arilo como se ha definido anteriormente que tiene dos centros de radicales monovalentes obtenidos por la retirada de dos átomos de hidrógeno del mismo o dos átomos de carbono diferentes de un arilo precursor. Los radicales arieno típicos incluyen, pero sin limitación, fenileno.

5 "Arientalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o sp^3 , se reemplaza con un radical arilo. Los grupos arientalquilo típicos incluyen, pero sin limitación, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. El grupo arientalquilo puede comprender de 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alquilo es de 1 a 6 átomos de carbono y el resto arilo es de 6 a 14 átomos de carbono.

10 "Cicloalquilo" se refiere a un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene de 3 a 7 átomos de carbono como un monociclo, de 7 a 12 átomos de carbono como un biciclo, y hasta aproximadamente 20 átomos de carbono como un policiclo. Los grupos cicloalquilo monocíclicos tienen de 3 a 6 átomos en el anillo, aún más normalmente 5 o 6 átomos en el anillo. Los grupos cicloalquilo bicíclicos tienen de 7 a 12 átomos en el anillo, por ejemplo, dispuestos como un sistema biciclo (4,5), (5,5), (5,6) o (6,6), o 9 o 10 átomos en el anillo dispuestos como un sistema biciclo (5,6) o (6,6). Los grupos cicloalquilo incluyen anillos hidrocarburo mono, bi y policíclicos, ya sean condensados, puenteados o espiro. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo y 1-ciclohex-3-enilo. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilos biciclo incluyen naftilo, tetrahidronaftaleno, decalina y biciclo[3,1,0]hex-6-ilo y similares.

15 "Cicloalquilenno" se refiere a un cicloalquilo como se ha definido anteriormente que tiene dos centros de radicales monovalentes obtenidos por la retirada de dos átomos de hidrógeno del mismo o dos átomos de carbono diferentes de un cicloalquilo precursor. Los radicales cicloalquilenno típicos incluyen, pero sin limitación, ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno y ciclohexileno.

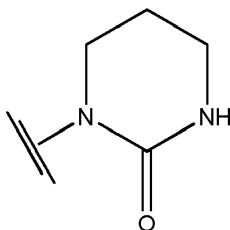
"Halógeno" se refiere a F, Cl, Br o I.

30 Como se usa en el presente documento, el término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, que está sustituido con al menos un halógeno. Los ejemplos de grupos "haloalquilo" de cadena lineal o ramificada incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo y t-butilo sustituidos independientemente con uno o más halógenos, por ejemplo, flúor, cloro, bromo, y yodo. El término "haloalquilo" debe interpretarse que incluye dichos sustituyentes como grupos perfluoroalquilo, tal como $-CF_3$.

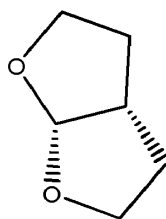
35 Como se usa en el presente documento, el término "haloalcoxi" se refiere a un grupo $-OR^a$, en el que R^a es un grupo haloalquilo como se define en el presente documento. Como ejemplos no limitantes, los grupos haloalcoxi incluyen $-O(CH_2)F$, $-O(CH)F_2$ y $-OCF_3$.

40 "Heterociclo" o "heterociclilo" se refiere a un grupo cíclico saturado o parcialmente saturado que tiene de 1 a 14 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados entre N, S, P u O, e incluye sistemas monoanulares o de múltiples anillos que incluyen sistemas condensados, puenteados y espiro. "Heterociclo" o "heterociclilo", como se usa en el presente documento, incluye, a modo de ejemplo y sin limitación, los heterociclos descritos en Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W.A. Benjamin, Nueva York, 1968), particularmente los Capítulos 1, 3, 4, 6, 7 y 9; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs" (John Wiley & Sons, Nueva York, 1950 hasta el presente), en particular los Volúmenes 13, 14, 16, 19 y 28; y J. Am. Chem. Soc. (1960) 82: 5566. En una realización, el átomo o átomos de carbono, nitrógeno, fósforo o azufre del grupo heterocíclico pueden oxidarse para proporcionar restos $C(=O)$, N-óxido, óxido de fosfinano, sulfinilo o sulfonilo.

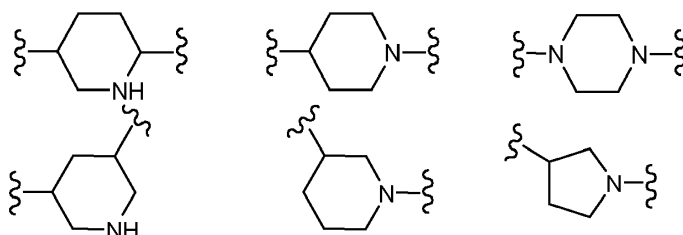
50 Como un ejemplo, los heterociclicos sustituidos incluyen, por ejemplo, anillos heterocíclicos sustituidos con cualquiera de los sustituyentes desvelados en el presente documento que incluyen grupos oxo. Un ejemplo no limitante de un heterociclilo sustituido con carbonilo es:



55 Los ejemplos de heterociclicos incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo (piperidilo), tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo oxidado con azufre, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, azetidínulo, 2-pirrolidonilo, tetrahidrofuranóilo, decahidroquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, piranilo, morfolinilo y bis-tetrahidrofuranóilo:



"Heterociclono" o "heterociclileno" se refiere a un "heterociclo" o "heterociclilo" como se ha definido anteriormente que tienen dos centros de radicales monovalentes obtenidos por la retirada de dos átomos de hidrógeno del mismo o dos átomos de carbono diferentes de un heterociclo precursor, la retirada de dos átomos de hidrógeno de dos átomos de nitrógeno de un heterociclo precursor, o la retirada de un átomo de hidrógeno de un nitrógeno y la retirada de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono de un heterociclo precursor. Los ejemplos no limitantes de heterociclono o heterociclilenos son:



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

Los ejemplos de heteroarilos incluyen, a modo de ejemplo, y no de limitación, piridilo, tiazolilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianaftalenilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, tienilo, tiantrenilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatinilo, 2H-pirrolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, 1 H-indazolilo, purinilo, 4H-quinolizínilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, β -carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazínilo, fenotiazínilo, furazanilo, fenoxazínilo, isocromanilo, cromanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperazínilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo e isatinoilo. "Heterociclileno" se refiere a un heterociclilo, como se define en el presente documento, obtenido reemplazando un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono o heteroátomo de un heterociclilo, con una valencia abierta. De forma análoga, "heteroarileno" se refiere a un heterociclileno aromático.

"Heterociclilalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o sp^3 , se reemplaza por un radical heterociclilo (es decir, un resto heterociclil-alquileno). Los grupos heterociclil alquilo típicos incluyen, pero sin limitación heterociclil- CH_2 -, 2-(heterociclil)etan-1-ilo, y similares, donde la porción "heterociclilo" incluye cualquiera de los grupos heterociclilo que se han descrito anteriormente, incluyendo los descritos en [Principles of Modern Heterocyclic Chemistry](#). Un experto en la técnica también entenderá que el grupo heterociclilo puede unirse a la porción alquilo del heterociclil alquilo por medio de un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterociclilalquilo comprende de 2 a 20 átomos de carbono y 1-6 heteroátomos, por ejemplo, la porción alquilo del grupo heterociclilalquilo comprende de 1 a 6 átomos de carbono y el resto heterociclilo comprende de 1 a 14 átomos de carbono. Los ejemplos de heterociclilalquilos incluyen a modo de ejemplo y no de limitación heterociclos que contienen azufre, oxígeno, fósforo, y/o nitrógeno de 5 miembros tales como pirrolidilmetilo, 2-tetrahydrofuranoililetan-1-ilo, y similares, heterociclos que contienen azufre, oxígeno, y/o nitrógeno de 6 miembros tales como piperidinilmetilo, morfolinilmetilo, piperidinilmetilo, tetrahidropiraniilmetilo, y similares.

"Heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado con un grupo heteroarilo como se define en el presente documento. Los ejemplos no limitantes de heteroarilo alquilo incluyen $-CH_2$ -piridinilo, $-CH_2$ -pirrolilo, $-CH_2$ -oxazolilo, $-CH_2$ -indolilo, $-CH_2$ -isoindolilo, $-CH_2$ -purinilo, $-CH_2$ -furanilo, $-CH_2$ -tienilo, $-CH_2$ -benzofuranilo, $-CH_2$ -benzotiofenilo, $-CH_2$ -carbazolilo, $-CH_2$ -imidazolilo, $-CH_2$ -tiazolilo, $-CH_2$ -isoxazolilo, $-CH_2$ -pirazolilo, $-CH_2$ -isotiazolilo, $-CH_2$ -quinolilo, $-CH_2$ -isoquinolilo, $-CH_2$ -piridazilo, -

CH₂-pirimidilo, -CH₂-pirazilo, -CH(CH₃)-piridinilo, -CH(CH₃)-pirrolilo, -CH(CH₃)-oxazolilo, -CH(CH₃)-indolilo, -CH(CH₃)-isoindolilo, -CH(CH₃)-purinilo, -CH(CH₃)-furanilo, -CH(CH₃)-tienilo, -CH(CH₃)-benzofuranilo, -CH(CH₃)-benzotiofenilo, -CH(CH₃)-carbazolilo, -CH(CH₃)-imidazolilo, -CH(CH₃)-tiazolilo, -CH(CH₃)-isoxazolilo, -CH(CH₃)-pirazolilo, -CH(CH₃)-isotiazolilo, -CH(CH₃)-quinolilo, -CH(CH₃)-isoquinolilo, -CH(CH₃)-piridazilo, -CH(CH₃)-pirimidilo, -CH(CH₃)-pirazilo, y similares.

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

Cuando hay un átomo de azufre presente, el átomo de azufre puede estar en niveles de oxidación diferentes, concretamente, S, SO, SO₂ o SO₃. Todos estos niveles de oxidación están dentro del alcance de la presente invención.

Cuando hay un átomo de fósforo presente, el átomo de fósforo puede estar a diferentes niveles de oxidación, concretamente, POR^aR^bR^c, PO₂R^aR^b, o PO₃R^aR^b, donde cada R^a, R^b, y R^c se elige independientemente entre H, alquilo C₁₋₁₂, alqueno C₂₋₁₂, alquino C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₄, heterociclo de 3-12 miembros, heteroarilalquilo de 3-18 miembros, arilalquilo C₆₋₁₈; o dos tomados juntos (con o sin oxígenos) forman un heterociclo de 5 a 10 miembros. Todos estos niveles de oxidación están dentro del alcance de la presente invención.

La expresión "opcionalmente sustituido" en referencia a un resto particular del compuesto de Fórmula I-II (por ejemplo, un grupo arilo opcionalmente sustituido) se refiere a un resto en el que todos los sustituyentes son hidrógeno o en el que uno o más de los hidrógenos del resto pueden reemplazarse por sustituyentes, tales como los enumerados en la definición de "sustituido" o como se especifica de otro modo.

El término "sustituido" en referencia a alquilo, alqueno, arilo, arilalquilo, alcoxi, heterociclilo, heteroarilo, carbociclilo, etc., por ejemplo, "alquilo sustituido", "alqueno sustituido", "arilo sustituido", "arilalquilo sustituido", "heterociclilo sustituido", y "carbociclilo sustituido" se refiere a alquilo, alqueno, arilo, arilalquilo, heterociclilo, carbociclilo respectivamente, en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan cada uno independientemente con un sustituyente distinto de hidrógeno. Los grupos divalentes también pueden sustituirse de forma similar. A menos que se indique otra cosa, los sustituyentes típicos incluyen, pero sin limitación, -X, -R^b, -O, =O, -OR^b, -SR^b, -S, -NR^b₂, -N⁺R^b₃, =NR^b, -CX₃, -CN, -OCN, -SCN, -N=C=O, -NCS, -NO, -NO₂, =N², -N₃, -NHC(=O)R^b, -OC(=O)R^b, -NHC(=O)NR^b₂, -S(=O)₂, -S(=O)₂OH, -S(=O)₂R^b, -OS(=O)₂OR^b, -S(=O)₂NR^b₂, -S(=O)R^b, -OP(=O)(OR^b)₂, -P(=O)(OR^b)₂, -P(=O)(O)₂, -P(=O)(OH)₂, -P(O)(OR^b)(O), -C(=O)R^b, -C(=O)X, -C(S)R^b, -C(O)OR^b, -C(O)O, -C(S)OR^b, -C(O)SR^b, -C(S)SR^b, -C(O)NR^b₂, -C(S)NR^b₂, -C(=NR^b)NR^b₂, donde cada X es independientemente un halógeno: F, Cl, Br o I; y cada R^b es independientemente H, alquilo, arilo, arilalquilo, un heterociclo, o un grupo protector. Los grupos alqueno, alqueno y alquino también pueden estar sustituidos de forma similar. A menos que se indique otra cosa, cuando el término "sustituido" se usa junto con grupos tales como arilalquilo, que tienen dos o más restos capaces de sustitución, los sustituyentes pueden unirse al resto arilo, el resto alquilo, o ambos.

Los expertos en la técnica reconocerán que cuando los restos, tales como "alquilo", "arilo", "heterociclilo", etc., están sustituidos con uno o más sustituyentes, pueden denominarse, como alternativa, como restos "alqueno", "arileno", "heterociclileno", etc. (es decir, indicando que al menos uno de los átomos de hidrógeno de los restos "alquilo", "arilo", "heterociclilo" precursores se ha reemplazado con el sustituyente o sustituyentes indicados). Cuando los restos, tales como "alquilo", "arilo", "heterociclilo", etc. se denominan en el presente documento como "sustituidos", o se muestran en forma de diagrama para sustituirse (u opcionalmente sustituidos, por ejemplo, cuando el número de sustituyentes varía de cero a un número entero positivo), entonces se entenderá que los términos "alquilo", "arilo", "heterociclilo", etc. son intercambiables con "alqueno", "arileno", "heterociclileno", etc.

Como se apreciará por los expertos en la técnica, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma solvatada o hidratada. El alcance de la presente invención incluye dichas formas. De nuevo, como se apreciará por los expertos en la técnica, los compuestos pueden tener capacidad de esterificación.

"Éster" se refiere a cualquier éster de un compuesto en el que cualquiera de las funciones --COOH de la molécula se reemplaza por una función -C(O)OR, o en el que cualquiera de las funciones -OH de la molécula se reemplaza por una función -OC(O)R, en el que el resto R del éster es un grupo que contiene carbono que forma un resto éster estable, incluyendo, pero sin limitación alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo y derivados sustituidos de los mismos.

Un experto en la técnica reconocerá que los sustituyentes y otros restos de los compuestos de Fórmula I o II deben seleccionarse para proporcionar un compuesto que sea suficientemente estable para proporcionar un compuesto farmacéuticamente útil que pueda formularse en una composición farmacéutica aceptablemente estable. Los compuestos de Fórmula I o II que tienen dicha estabilidad se contemplan como dentro del alcance de la presente invención.

Como se apreciará por los expertos en la técnica, los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros quirales. El alcance de la presente invención incluye dichas formas. De nuevo, como se apreciará por los expertos en la técnica, el compuesto tiene capacidad de esterificación.

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

Un compuesto de Fórmula I-II y sus sales farmacéuticamente aceptables también pueden existir en forma de un sólido amorfo. Como se usa en el presente documento, un sólido amorfo es un sólido en el que no hay ningún orden de largo alcance de las posiciones de los átomos en el sólido. Esta definición se aplica también cuando el tamaño de los cristales es de dos nanómetros o inferior. Se pueden usar aditivos, incluyendo disolventes, para crear las formas amorfas de la presente invención. La presente invención comprende todas las formas amorfas de los compuestos de Fórmula I-II y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Determinados compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros quirales o, por el contrario, son capaces de existir en forma de estereoisómeros múltiples. El alcance de la presente invención incluye mezclas de estereoisómeros, así como enantiómeros purificados o mezclas enriquecidas enantioméricamente/diastereoméricamente. También se incluyen dentro del alcance de la invención los isómeros individuales de los compuestos representados por las fórmulas de la presente invención, así como mezclas total o parcialmente equilibradas de los mismos. La presente invención también incluye los isómeros individuales de los compuestos representados por las fórmulas anteriores en forma de mezclas con isómeros de los mismos, en las que uno o más centros quirales están invertidos.

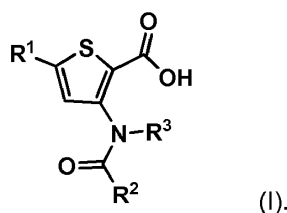
El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no poder superponerse a las asociadas de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que pueden superponerse sobre sus asociadas de imagen especular.

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

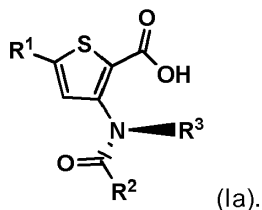
"Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen propiedades físicas diferentes, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Pueden separarse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

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

"Atropisómeros" se refiere a estereoisómeros de un compuesto resultantes de una rotación impedida en torno a enlaces individuales en los que la barrera de tensión estérica a la rotación es lo suficientemente alta para permitir el aislamiento del confórmero individual. Los atropisómeros muestran quiralidad axial. Pueden equilibrarse atropisómeros térmicamente y la barrera de interconversión puede medirse cinéticamente. Puede aparecer atropisomerismo independientemente de la presencia de otras formas de isomerismo quiral. Por lo tanto, como se ilustra, el átomo de nitrógeno representado es planar y el compuesto de Fórmula I es capaz de existir en forma de atropisómeros:



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



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

10 Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de luz polarizada del plano. Cuando se describe un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L o R y S se usan para indicar la configuración absoluta de la molécula en torno a su centro o centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el sentido de rotación del plano de luz polarizada por el compuesto, significando (-) o l que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrógiro.

15 Un estereoisómero específico también puede denominarse como enantiómero, y una mezcla de dichos isómeros se nombra habitualmente como mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica o racemato, que puede aparecer cuando no ha habido ninguna estereoselección o estereoespecificidad en una reacción química o proceso. Las expresiones "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantiomérica, carentes de actividad óptica.

20 La presente invención incluye una sal o solvato de los compuestos descritos en el presente documento, incluyendo combinaciones de los mismos, tales como un solvato de una sal. Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas solvatadas, por ejemplo hidratadas, así como sin solvatar, y la presente invención incluye todas estas formas.

25 Normalmente, pero no absolutamente, las sales de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables. Sales incluidas dentro de la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de la presente invención.

30 Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de adición de ácidos inorgánicos, tales como cloruro, bromuro, sulfato, fosfato y nitrato; sales de adición de ácidos orgánicos, tales como acetato, galactarato, propionato, succinato, lactato, glicolato, malato, tartrato, citrato, maleato, fumarato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato y ascorbato; sales con aminoácidos, tales como aspartato y glutamato; sales de metales alcalinos, tales como sal sódica y sal potásica; sales de metales alcalinotérreos, tales como sal de magnesio y sal de calcio; sal de amonio; sales básicas orgánicas, tales como sal de trimetilamina, sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de dicitclohexilamina y sal de N, N'-dibenciletilendiamina; y sales con aminoácido básico, tales como sal de lisina y sal de arginina. Las sales pueden ser en algunos casos hidratos o solvatos de etanol.

40 El modificador "aproximadamente" usado junto con una cantidad es inclusivo del valor indicado y tiene el significado dictado por el contexto (por ejemplo, incluye el grado de error asociado con la medición de la cantidad particular).

45 Siempre que un compuesto descrito en el presente documento está sustituido con más de uno de los mismos grupos designados, por ejemplo, "R" o "R¹", entonces se entenderá que los grupos pueden ser iguales o diferentes, es decir, cada grupo se selecciona independientemente. Las líneas onduladas



indican el sitio de uniones de enlace covalente a las estructuras, grupos, restos o átomos contiguos.

50 Los compuestos de la invención también pueden existir en forma de isómeros tautoméricos en determinados casos. Aunque solo puede representarse una estructura de resonancia deslocalizada, todas estas formas se incluyen dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, pueden existir tautómeros de ene-amina para sistemas de purina, pirimidina, imidazol, guanidina, amidina y tetrazol y todas sus posibles formas tautoméricas están dentro del alcance de la invención.

55 Los sustituyentes seleccionados que comprenden los compuestos de Fórmula I-II pueden estar presentes en un grado recursivo. En este contexto, "sustituyente recursivo" significa que un sustituyente puede recitar otra instancia

de sí mismo. Las recitaciones múltiples pueden ser directas o indirectas a través de una secuencia de otros sustituyentes. Debido a la naturaleza recursiva de dichos sustituyentes, teóricamente, un gran número de compuestos pueden estar presentes en cualquier realización dada. Alguien con conocimientos habituales en la técnica de la química medicinal comprende que el número total de dichos sustituyentes está razonablemente limitado por las propiedades deseadas del compuesto pretendido. Dichas propiedades incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, propiedades físicas, tales como peso molecular, solubilidad o log P, propiedades de aplicación, tales como actividad frente a la diana pretendida, y propiedades prácticas, tales como la facilidad de síntesis. Los sustituyentes recursivos pueden ser un aspecto pretendido de la invención. Un experto en la técnica de la química medicinal comprende la versatilidad de dichos sustituyentes. En la medida en que están presentes sustituyentes recursivos en una realización de la invención, éstos pueden recitar otros casos de sí mismos, 0, 1, 2, 3 o 4 veces.

Los compuestos de Fórmula I-II también incluyen moléculas que incorporan isótopos de los átomos especificados en las moléculas particulares. Los ejemplos no limitantes de estos isótopos incluyen D, T, ^{14}C , ^{13}C y ^{15}N .

15 Grupos protectores

Los grupos protectores están disponibles, se conocen y se usan habitualmente, y se usan opcionalmente para prevenir reacciones secundarias con el grupo protegido durante procedimientos de síntesis, es decir, rutas o métodos para preparar los compuestos de la invención. En su mayor parte, la decisión de qué grupos proteger, cuando hacerlo y la naturaleza del grupo protector químico "PG" dependerá de la química de la reacción que deba protegerse (por ejemplo, ácida, básica, oxidativa, reductiva u otras condiciones) y la dirección de síntesis pretendida. Los grupos PG no tienen por qué ser, y generalmente no son, iguales si el compuesto está sustituido con múltiples PG. En general, el PG se usará para proteger grupos funcionales, tales como grupos carboxilo, hidroxilo, tio o amino y prevenir así reacciones secundarias o para facilitar de otra manera la eficacia sintética. El orden de desprotección para producir grupos libres desprotegidos depende de la dirección de síntesis pretendida y las condiciones de reacción que se encuentren, y pueden suceder en cualquier orden según determine el experto.

Pueden protegerse diversos grupos funcionales de los compuestos de la invención. Por ejemplo, los grupos protectores para grupos -OH (tanto hidroxilo, ácido carboxílico, ácido fosfónico como otras funciones) incluyen "grupos formadores de éter o éster". Los grupos formadores de éter o éster son capaces de funcionar como grupos protectores químicos en los esquemas de síntesis que se presentan en el presente documento. Sin embargo, algunos grupos protectores hidroxilo y tio no son grupos formadores de éter ni éster, según comprenderán los expertos en la materia, y se incluyen con las amidas, que se analizan a continuación.

Un gran número de grupos protectores de hidroxilo y grupos de formación de amida, y las reacciones de escisión química correspondientes se describen en Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1999, ISBN 0-471-16019-9) ("Greene"). Véase también Kocienski, Philip J.; Protecting Groups (Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994). En particular, el Capítulo 1, Protecting Groups: An Overview, páginas 1-20, Capítulo 2, Hydroxyl Protecting Groups, páginas 21-94, Capítulo 3, Diol Protecting Groups, páginas 95-117, Capítulo 4, Carboxyl Protecting Groups, páginas 118-154, Capítulo 5, Carbonyl Protecting Groups, páginas 155-184. Para grupos protectores para ácido carboxílico, ácido fosfónico, fosfonato, ácido sulfónico y otros grupos protectores para ácidos, véase Greene como se ha expuesto anteriormente. Dichos grupos incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, ésteres, amidas, hidrazidas y similares.

45 Grupos protectores de formación de éter y de éster

Los grupos que forman éster incluyen: (1) grupos que forman éster fosfonato, tales como ésteres de fosfonamido, ésteres de fosforotioato, ésteres de fosfonato y fosfon-bis-amidatos; (2) grupos que forman éster de carboxilo, y (3) grupos que forman éster de azufre, tales como sulfonato, sulfato y sulfinato.

En el presente documento, se describen e ilustran las definiciones y los sustituyentes para diversos géneros y subgéneros de los presentes compuestos. Un experto en la técnica debe comprender que cualquier combinación de las definiciones y los sustituyentes descritos anteriormente no debe producir una especie o un compuesto inoperables. "Especies o compuestos inoperables" se refiere a estructuras de compuestos que violan los principios científicos relevantes (como, por ejemplo, un átomo de carbono que se conecta a más de cuatro enlaces covalentes) o compuestos demasiado inestables para permitir el aislamiento y la formulación a formas de dosificación farmacéuticamente aceptables.

60 Formulaciones farmacéuticas

Los compuestos de la presente invención se formulan con vehículos y excipientes convencionales, que se seleccionarán de acuerdo con la práctica habitual. Los comprimidos contienen excipientes, sustancias de deslizamiento, cargas, aglutinantes y similares. Las formulaciones acuosas se preparan de manera estéril, y cuando se pretenden suministrar por otra vía distinta de la administración oral generalmente serán isotónicas. Todas las formulaciones contendrán opcionalmente excipientes tales como los que se exponen en el Handbook of

Pharmaceutical Excipients (1986). Los excipientes incluyen el ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes tales como el EDTA, carbohidratos tales como dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmetilcelulosa, ácido esteárico y similares. El pH de las formulaciones varía desde aproximadamente 3 a aproximadamente 11, pero habitualmente es de aproximadamente 7 a 10.

5 Mientras sea posible que los principios activos se administren solos puede ser preferible presentarlos como formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones de la invención, tanto para su uso veterinario como en seres humanos, comprenden al menos un principio activo, junto con uno o más vehículos aceptables y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. Los vehículos deben ser "aceptables" en el sentido de que sean compatibles con los otros ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuos para el receptor de los mismos.

15 Las formulaciones incluyen las que son adecuadas para las vías de administración anteriores. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia. Las técnicas y formulaciones en general se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, Pa.). Tales métodos incluyen la etapa de asociar el principio activo con el vehículo que constituye uno o más de los ingredientes accesorios. En general las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente el principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y luego, si es necesario, dando forma al producto.

20 Las formulaciones de la presente invención que son adecuadas para la administración oral se pueden presentar como unidades por separado tal como cápsulas, papelillos o comprimidos que contienen cada una, una cantidad predeterminada del principio activo; como un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El principio activo se puede administrar también como un bolo, electuario o pasta.

25 Un comprimido se fabrica por compresión o moldeado, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos que se comprimen se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el principio activo en forma de fluido tal como un polvo o gránulos, que opcionalmente se mezcla con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, tensioactivo o agente dispersante. Los comprimidos que se moldean se pueden fabricar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del ingrediente activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos opcionalmente se pueden revestir o ranurar y opcionalmente se formulan de forma que proporcionen una liberación lenta o controlada del principio activo.

30 Para su administración en el ojo u otros tejidos externos, por ejemplo, la boca o la piel, las formulaciones se aplican preferentemente como un ungüento o crema tópica que contiene el principio(s) activo(s) en una cantidad, por ejemplo, de un 0,075 a un 20 % p/p (que incluye el principio(s) activo(s) en un intervalo entre un 0,1 % y un 20 % aumentando un 0,1 % p/p tal como 0,6 % p/p, 0,7 % p/p, etc.), preferentemente de un 0,2 a un 15 % p/p y más preferentemente de un 0,5 a un 10 % p/p. Cuando se formulan como un ungüento, los principios activos se pueden emplear con una base de ungüento parafínica o miscible con agua. De manera alternativa, los principios activos se pueden formular en una crema con una base de crema de aceite en agua.

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

45 La fase oleosa de las emulsiones de la presente invención puede estar constituida por ingredientes conocidos de una manera conocida. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante (conocido también como emulgente), es deseable que comprenda una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con ambos, una grasa y un aceite. Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el emulsionante(s) con o sin estabilizante(s) dan lugar a la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa dan lugar a la base de ungüento en emulsión que forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones en crema.

50 Los emulgentes y estabilizantes de la emulsión adecuados para su uso en la formulación de la invención incluyen el Tween® 60, Span® 80, alcohol cetosteárico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, mono-estearato de glicerilo y lauril sulfato sódico.

60 La elección de aceites o grasas adecuadas para la formulación se basa en la consecución de las propiedades cosméticas deseadas. La crema debería ser un producto no grasiento, que no manche y lavable con una consistencia adecuada para evitar el goteo de los tubos u otros envases. Se pueden utilizar alquil ésteres de cadena lineal o ramificada tales como di-isoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o

una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocida como Crodamol CAP, siendo los preferidos los últimos tres ésteres. Se pueden utilizar solos o en combinación dependiendo de las propiedades que se necesiten. De manera alternativa, se utilizan lípidos de punto de fusión alto tales como parafina blanca suave y/o parafina líquida, u otros aceites minerales.

5 Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden uno o más compuestos de la invención junto con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el método de administración que se pretende. Cuando se utilizan para su uso oral, se pueden
10 preparar, por ejemplo, comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones que se pretenden para su uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica de la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes que incluyen agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar una preparación palatable. Son aceptables los comprimidos que contienen el principio activo mezclado
15 con un excipiente farmacéuticamente aceptable no tóxico que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato sódico o cálcico, lactosa, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, povidona, fosfato sódico o cálcico; agentes granulantes o desintegrantes, tales como almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como estearato magnésico, ácido esteárico o talco. Los comprimidos puede estar sin revestimiento o revestirse por técnicas conocidas que incluyen la microencapsulación para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y por lo tanto proporcionar una acción sostenida durante un periodo largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retraso en el tiempo tal como el monoestearato de glicerilo o el diestearato de glicerilo solo o con una cera.

25 Las formulaciones para su uso oral se pueden presentar también como cápsulas de gelatina dura cuando el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, el fosfato cálcico o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio oleoso, tal como el aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

30 Las suspensiones acuosas de la invención contienen los principios activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes incluyen un agente suspensor, tal como carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga, y agentes dispersantes o humectantes tales como un fosfátido de origen natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alqueno con un ácido graso (por ejemplo estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoxietanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de sorbitán polioxietileno). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes tales como el p-hidroxi-benzoato de etilo o n-propilo, uno o
35 más agentes colorantes, uno o más de agentes saborizantes y uno o más de agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

45 Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, tal como el aceite de maní, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como la parafina líquida. Las suspensiones orales pueden contener un agente espesante, tal como la cera de abeja, parafina sólida o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes, tales como las que se han expuesto en el presente documento, y agentes saborizantes para proporcionar una preparación oral palatable. Estas composiciones se pueden conservar por la adición de un antioxidante tal como el ácido ascórbico.

50 Los polvos y gránulos dispersables de la invención que son adecuados para la preparación de una suspensión acuosa por adición de agua proporcionan el principio activo en una mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente suspensor, y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes suspensores adecuados se ejemplifican en los que se han desvelado anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

55 Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de maní, un aceite mineral, tal como parafina líquida o una mezcla de estos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas de origen natural, tal como goma arábiga y goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, tal como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tal como monooleato de sorbitán, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tal como monooleato de sorbitán polioxietileno. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y saborizantes. Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, tales como glicerol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante, un saborizante o un agente colorante.

65

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

La cantidad de principio activo que se puede combinar con el material de vehículo para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped que se trate y el modo de administración particular. Por ejemplo, una formulación de liberación en el tiempo que se pretende para administración oral en seres humanos puede contener aproximadamente de 1 a 1000 mg de material compuesto por una cantidad apropiada y conveniente de material de vehículo que puede variar desde aproximadamente un 5 a aproximadamente un 95 % de la composición total (peso:peso). La composición farmacéutica se puede preparar para proporcionar cantidades fácilmente medibles para la administración. Por ejemplo, una solución acuosa que se pretende para infusión intravenosa puede contener desde aproximadamente 3 a 500 µg del principio activo por mililitro de solución con el fin de que se pueda infundir un volumen adecuado a una velocidad de aproximadamente 30 ml/h.

Las formulaciones adecuadas para la administración en el ojo incluyen gotas oftálmicas en las que el principio activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el principio activo. El principio activo está presente en tales formulaciones preferentemente en una concentración de un 0,5 a un 20 %, ventajosamente en un 0,5 a un 10 %, particularmente aproximadamente en un 1,5 % p/p.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen pastillas para chupar que comprenden el principio activo en una base con saborizante, habitualmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; comprimidos que comprenden el principio activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga; y enjuagues bucales que comprenden el principio activo en un vehículo líquido adecuado.

Las formulaciones para administración rectal se pueden presentar como un supositorio con una base adecuada que comprende por ejemplo manteca de coco o un salicilato.

Las formulaciones adecuadas para la administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula por ejemplo en el intervalo de 0,1 a 500 µm (que incluyen tamaños de partícula en un intervalo entre 0,1 y 500 µm con incrementos tales como de 0,5 µm, 1 µm, 30 µm, 35 µm, etc.), que se administran por inhalación rápida a través del pasaje nasal o por inhalación a través de la boca de forma que alcance los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas u oleosas del principio activo. Las formulaciones adecuadas por la administración por aerosol o polvo seco se pueden preparar de acuerdo a métodos convencionales y se pueden suministrar con otros agentes terapéuticos tales como compuestos que se utilizan en el tratamiento o profilaxis de las infecciones que se han descrito en el presente documento.

Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal se pueden presentar como formulaciones en supositorios vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o en pulverizador que contienen además del principio activo, vehículos tales como los que se sabe en la técnica que son apropiados.

Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones para inyección acuosas y no acuosas estériles que pueden contener anti-oxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor que se pretende; y suspensiones acuosas y no acuosas estériles que pueden incluir agentes suspensores y agentes espesantes.

Las formulaciones se presentan en envases de dosis unitaria y multidosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en un estado seco por congelación (liofilizado) que solamente necesitaría la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas se preparan a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo que se ha descrito anteriormente. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son las que contienen una dosis diaria o una sub-dosis unitaria diaria del principio activo, como la que se ha enumerado anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de la misma.

Se debería entender que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones de la presente invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica que tienen relación con el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, las que son adecuadas para la administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

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

5 La dosis eficaz de un principio activo depende al menos de la naturaleza de la afección que se va a tratar, la toxicidad, si el compuesto se va a utilizar profilácticamente (dosis bajas) o contra una infección vírica activa, el método de suministro, y la formulación farmacéutica, y se determinará por el médico utilizando los estudios convencionales de escalado de dosis. Se puede esperar que la dosis eficaz sea desde aproximadamente 0,0001 a
10 aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día; normalmente desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día; más normalmente, desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal por día, más normalmente, desde aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal por día. Por ejemplo, la dosis diaria candidata para un ser humano adulto de aproximadamente 70 kg de peso corporal variará desde 1 mg a 1000 mg, preferentemente entre 5 mg y
15 500 mg, y puede ser en forma de dosis única o múltiples dosis.

En otra realización más, la presente solicitud desvela composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 Vías de administración

Uno o más compuestos de la invención (denominados en el presente documento principios activos) se administran por una vía adecuada para la afección que se va a tratar. Las vías adecuadas incluyen la oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo la bucal y sublingual), vaginal y parenteral (incluyendo la subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), y similares. Se apreciará que la vía preferida puede variar por ejemplo, con la afección del receptor. Una ventaja de los compuestos de la presente invención es su biodisponibilidad por vía oral y se pueden dosificar por vía oral.

30 Terapia de combinación, incluyendo terapia de combinación para VHC

En otra realización, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con uno o más agentes activos. Ejemplos no limitantes de combinaciones adecuadas incluyen combinaciones de uno o más compuestos de la presente invención con uno o más interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la NS3 proteasa de VHC, inhibidores de NS5a, inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, antagonistas de la mevalonato
35 decarboxilasa, antagonistas del sistema renina-angiotensina, otros agentes anti-fibróticos, antagonistas de la endotelina, nucleósidos o nucleótidos inhibidores de la NS5B polimerasa del VHC, inhibidores no nucleosídicos de la NS5B polimerasa del VHC, inhibidores de NS5A del VHC, agonistas de TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores de IRES de VHC, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para tratar el VHC, o mezclas de los mismos.

40 Más específicamente, se pueden combinar uno o más compuestos de la presente invención con uno o más compuestos que se seleccionan de entre el grupo que consiste en

- 45 1) interferones, por ejemplo, rIFN-alfa 2b pegilado (PEG-Intron), rIFN-alfa 2a pegilado (Pegasys), rIFN-alfa 2b (Intrón A), rIFN-alfa 2a (Roferón-A), interferón alfa (MOR-22, OPC-18, Alfaferona, Alfanativa, Multiferrón, subalin), interferón alfacón-1 (Infergen), interferón alfa-n1 (Wellferón), interferón alfa-n3 (Alferón), interferón-beta (Avonex, DL-8234), interferón-omega (omega DUROS, Biomed 510), albinterferón alfa-2b (Albuferón), IFN alfa XL, BLX-883 (Locterón), DA-3021, interferón alfa-2b (AVI-005) glucosilado, PEG-Infergén, interferón lambda pegilado (IL-29 Pegilado), y belerofón,
- 50 2) ribavirina y sus análogos, por ejemplo, ribavirina (Rebetol, Copegus), y taribavirina (Viramidina),
- 3) inhibidores de la NS3 proteasa de VHC, por ejemplo, boceprevir (SCH-503034, SCH-7), telaprevir (VX-950), VX-813, TMC-435 (TMC435350), ABT-450, BI-201335, BI-1230, MK-7009, SCH-900518, VBY-376, VX-500, GS-9256, GS-9451, BMS-790052, BMS-605339, PHX-1766, AS-101, YH-5258, YH5530, YH5531, e ITMN-191 (R-7227),
- 55 4) inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, por ejemplo, celgosivir (MX-3253), Miglitol, y UT-231 B,
- 5) hepatoprotectores, por ejemplo, emericasan (IDN-6556), ME-3738, GS-9450 (LB-84451), silibilina, y MitoQ,
- 6) nucleósidos o nucleótidos inhibidores de la NS5B polimerasa del VHC, por ejemplo, R1626, R7128 (R4048), IDX184, IDX-102, PSI-7851, BCX-4678, valopicitabina (NM-283), y MK-0608,
- 60 7) inhibidores no nucleosídicos de NS5B polimerasa de VHC, por ejemplo, filibuvir (PF-868554), ABT-333, ABT-072, BI-207127, VCH-759, VCH-916, JTK-652, MK-3281, VBY-708, VCH-222, A848837, ANA-598, GL60667, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, VCH-796 (nesbuvir), GSK625433, BILN-1941, XTL-2125, y GS-9190,
- 8) inhibidores de la NS5A del VHC, por ejemplo, AZD-2836 (A-831), AZD-7295 (A-689), y BMS-790052,
- 9) agonistas de TLR-7, por ejemplo, imiquimod, 852A, GS-9524, ANA-773, ANA-975, AZD-8848 (DSP-3025), PF-04878691, y SM-360320,
- 65 10) inhibidores de la ciclofilina, por ejemplo, DEBIO-025, SCY-635, y NIM811,

- 11) inhibidores de IRES de VHC, por ejemplo, MCI-067,
 12) potenciadores farmacocinéticos, por ejemplo, BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, GS-9350, GS-9585, y roxitromicina,
 13) otros fármacos para tratar el VHC, por ejemplo, timosina alfa 1 (Zadaxin), nitazoxanida (Alinea, NTZ), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), GS-9525, KRN-7000, civacir, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, Bavituximab, MDX-1106 (ONO-4538), Oglufanide, FK-788, y VX-497 (merimepodib),
 14) antagonistas de mevalonato decarboxilasa, por ejemplo, estatinas, inhibidores de la HMGCoA sintasa (por ejemplo, himeglusina), inhibidores de la síntesis de escualeno (por ejemplo, ácido zaragóxico);
 15) antagonistas del receptor de la angiotensina II, por ejemplo, losartan, irbesartan, olmesartan, candesartan, valsartan, telmisartan, eprosartan;
 16) inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, por ejemplo, captopril, zofenopril, enalapril, ramipril, quinapril, perindopril, lisinopril, benazepril, fosinopril;
 17) otros agentes antifibróticos, por ejemplo, amilorida y
 18) antagonistas de la endotelina, por ejemplo, bosentan y ambrisentan.

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

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

La co-administración de un compuesto de la invención con uno o más de otros agentes activos se refiere en general a la administración simultánea o secuencial de un compuesto de la invención y uno o más de otros agentes activos tal que están presentes en el cuerpo del paciente cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto de la invención y de uno o más de otros agentes activos.

La co-administración incluye la administración de dosificaciones unitarias de los compuestos de la invención antes o después de la administración de dosificaciones unitarias de uno o más de otros agentes activos, por ejemplo, la administración de los compuestos de la invención a unos segundos, minutos u horas de la administración de uno o más de otros agentes activos. Por ejemplo, se puede administrar primero una dosis unitaria de un compuesto de la invención, seguida en unos segundos o minutos por la administración de una dosis unitaria de uno o más de otros agentes activos. De manera alternativa, se puede administrar primero una dosis unitaria de uno o más de otros agentes activos, seguida por la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la invención en unos segundos o minutos. En algunos casos, puede ser deseable administrar primero una dosis unitaria de un compuesto de la invención, seguida tras un periodo de horas (por ejemplo, 1-12 horas), por la administración de una dosis unitaria de uno o más de otros agentes activos. En otros casos, puede ser deseable administrar primero una dosis unitaria de uno o más de otros agentes activos, seguida, tras un periodo de horas (por ejemplo 1-12 horas), por la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la invención.

La terapia de combinación puede proporcionar una "sinergia" o "efecto sinérgico", es decir, el efecto que se consigue cuando se utilizan juntos los principios activos es mayor que la suma de los efectos que resultan del uso de los compuestos por separado. Se puede conseguir un efecto sinérgico cuando los principios activos: (1) se co-formulan y se administran o suministran simultáneamente en una formulación combinada; (2) se suministran alternándolos o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) por algún otro régimen. Cuando se suministran en una terapia de manera alternada, se puede conseguir un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o suministran secuencialmente, por ejemplo, en comprimidos, píldoras o cápsulas separadas, o en diferentes inyecciones en jeringas separadas. En general, durante la terapia de manera alternada, se administra una dosis eficaz de cada principio activo de manera secuencial, es decir, en serie, mientras que en la terapia de combinación, las dosificaciones eficaces de dos o más principios activos se administran juntas.

Como apreciarán los expertos en la técnica, cuando se trata una infección vírica tal como por VHC, tal tratamiento puede caracterizarse por varias formas y medirse desde varios puntos de vista. El ámbito de la presente invención pretende englobar todas tales caracterizaciones.

Ejemplos de síntesis

Se usan determinadas abreviaturas y acrónimos para describir los detalles experimentales. Aunque un experto en la técnica comprendería la mayoría de éstas, la Tabla 1 contiene una lista de muchas de estas abreviaturas y acrónimos.

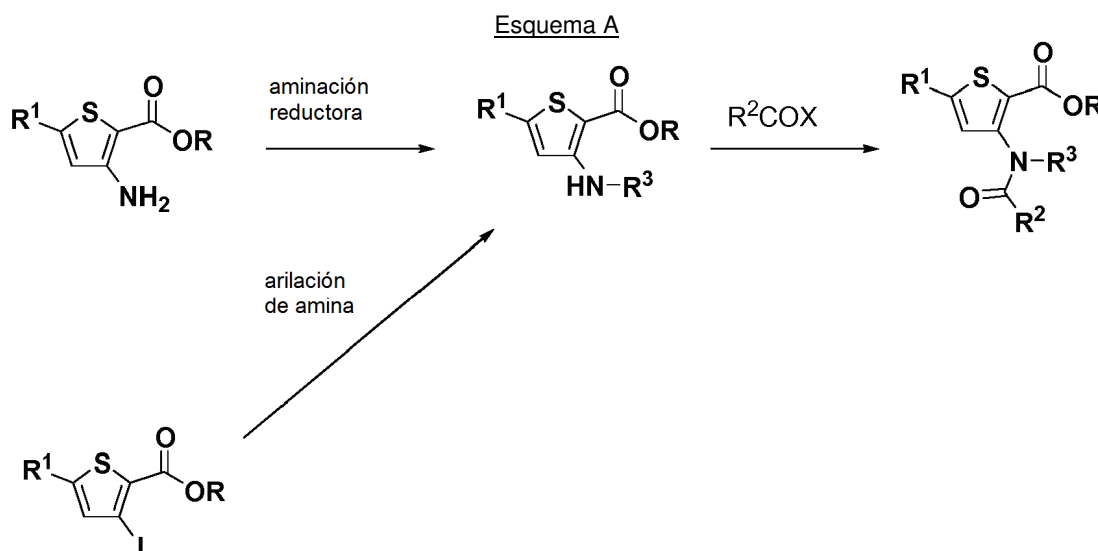
Tabla 1. Lista de abreviaturas y acrónimos.

| Abreviatura | Significado |
|-------------------|--|
| Ac ₂ O | anhídrido acético |
| AIBN | 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) |
| Bn | bencilo |
| BnBr | bromuro de bencilo |
| BSA | bis(trimetilsilil)acetamida |
| BzCl | cloruro de benzoílo |
| CDI | carbonil diimidazol |
| DABCO | 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano |
| DBN | 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene |
| DDQ | 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona |
| DBU | 1,5-diazabicyclo[5,4,0]undec-5-eno |
| DCA | dicloroacetamida |
| DCC | diciclohexilcarbodiimida |
| DCM | diclorometano |
| DMAP | 4-dimetilaminopiridina |
| DME | 1,2-dimetoxietano |
| DMTCI | cloruro de dimetoxitritilo |
| DMSO | dimetilsulfóxido |
| DMTr | 4, 4'-dimetoxitritilo |
| DMF | dimetilformamida |
| EtOAc | acetato de etilo |
| ESI | ionización por electronebulización |
| HMDS | hexametildisilazano |
| HPLC | Cromatografía líquida de alta presión |
| LDA | diisopropilamida de litio |
| LRMS | espectro de masas de baja resolución |
| MCPBA | ácido meta-cloroperbenzoico |
| MeCN | acetonitrilo |
| MeOH | metanol |
| MMTC | cloruro de mono metoxitritilo |
| m/z o m/e | relación masa con respecto a carga |
| MH ⁺ | masa más 1 |
| MH ⁻ | masa menos 1 |
| MsOH | ácido metanosulfónico |
| EM o ms | espectro de masas |
| NBS | N-bromosuccinimida |
| Ph | fenilo |
| ta o t.a. | temperatura ambiente |
| TBAF | fluoruro de tetrabutilamonio |
| TMSCI | clorotrimetilsilano |
| TMSBr | bromotrimetilsilano |
| TMSI | yodotrimetilsilano |
| TMSOTf | (trimetilsilil)trifluorometilsulfonato |
| TEA | triethylamina |

| | |
|----------------|---|
| TBA | tributilamina |
| TBAP | pirofosfato de tributilamonio |
| TBSCI | cloruro de t-butildimetilsililo |
| TEAB | bicarbonato de trietilamonio |
| TFA | ácido trifluoroacético |
| TLC o tlc | cromatografía de capa fina |
| Tr | trifenilmetilo |
| Tol | 4-metilbenzoilo |
| Turbo Grignard | mezcla 1:1 de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de litio |
| δ | partes por millón campo abajo de tetrametilsilano |

Esquemas Generales I

- 5 Los compuestos de esta invención pueden sintetizarse por varias rutas con etapas clave de formación de enlaces como se indica en el Esquema A, a continuación, en el que el sustituyente de carboxilato "R" indica un grupo protector, tal como un alquil éster (cuando sea necesario), o el propio ácido libre. Se retiran convenientemente grupos protectores de alquil éster por saponificación con un hidróxido de metal alcalino en un disolvente prótico, tal como agua o un alcohol, y puede facilitarse mediante el uso de mezclas de disolventes etéreos y/o calentamiento. Como alternativa, pueden retirarse por desalquilación a través de calentamiento con un haluro de metal alcalino en un disolvente aprótico. Pueden realizarse manipulaciones similares en intermedios que contienen fosfinato. Como un ejemplo no limitante, se desalquilan convenientemente ésteres de fosfinoilo por calentamiento con un ácido de Lewis, tal como yodotrimetilsilano, opcionalmente en presencia de una base tal como 2,6-dimetil lutidina y un disolvente aprótico inerte, tal como acetonitrilo.
- 10
- 15 Cuando X^3 indica un grupo que está unido a L^3 o L^4 a través de un átomo de fósforo, R^3 puede introducirse convenientemente a través de aminación reductora usando un reactivo carbonilo que contiene fósforo junto con un 3-aminotiofeno apropiado, y mediado por un agente reductor tal como fenilsilano en presencia de un ácido de Lewis, tal como dicloruro de dibutil estaño en un disolvente etéreo inerte. Como alternativa, la amina secundaria intermedia puede generarse por acoplamiento de una mina primaria que contiene fósforo con un 3-halotiofeno en una reacción que puede catalizarse por Pd (J. Org. Chem., 2000, 65, 1158-1174). La amina después se convierte en la amida por acilación con un derivado de ácido carboxílico tal como un cloruro de acilo o anhídrido en presencia de una base, tal como piridina o una amina terciaria en un disolvente inerte tal como diclorometano.
- 20



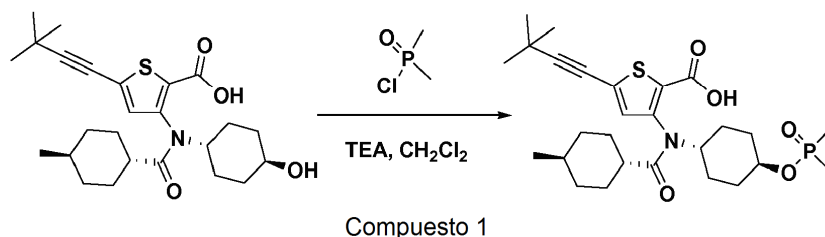
- En otros casos, es conveniente realizar manipulaciones de síntesis en la cadena lateral R^3 con el resto de la molécula completamente montada. Por lo tanto, por ejemplo, si L^3 sirve para contener una amina secundaria, la aminación reductora con un aldehído o cetona que contiene fósforo en presencia de un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro sódico o cianoborohidruro sódico, en un disolvente aprótico dipolar genera la molécula deseada directamente. Como alternativa, si el átomo de fósforo se conecta a L^3 o L^4 a través de un átomo de oxígeno (como cuando X^3 es un grupo c), el alcohol requerido puede tratarse con un reactivo de cloruro de fosfinoilo en presencia de una base de amina terciaria. Por otro lado, si el átomo de fósforo se conecta mediante un átomo de
- 30

carbono que lleva un grupo hidroxilo, la alta nucleofilicidad de fosfinatos puede aprovecharse para generar el enlace C-P deseado a través de la adición a un grupo carbonilo.

Experimentos

5 **Ejemplo 1 - Compuesto 1: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[[*trans*-4-(dimetil-fosfinoiloxi)-ciclohexil]-(*trans*-4-metil-clohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico**

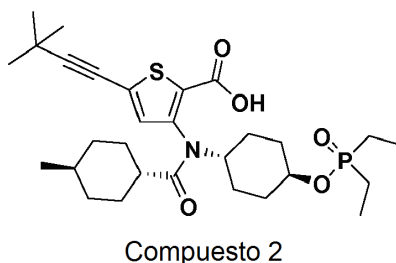
Esquema 1



10 Una mezcla de ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[[*trans*-4-hidroxi-ciclohexil]-(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico (100 mg, 0,224 mmol) y trietilamina (278 μ l, 2,02 mmol) en DCM (1 ml) a 0 °C se trató en dos porciones con cloruro dimetilfosfínico (150 mg, 1,34 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante varias horas.

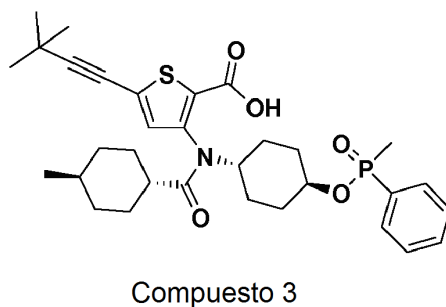
15 Se añadieron acetato de etilo y agua y la capa acuosa se inactivó cuidadosamente con ácido cítrico (solución acuosa al 10 %, 2-3 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por RP HPLC usando una columna C18 con un gradiente de TFA al 0,1 %-H₂O, TFA al 0,1 %-acetonitrilo, para proporcionar 70 mg (60 %) del producto deseado. EM (m/z) 522,2 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPLC: 4,32 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

25 **Ejemplo 2 - Compuesto 2: Ácido 3-[[*trans*-4-(dietil-fosfinoiloxi)-ciclohexil]-(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico**



30 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1, usando cloruro dietilfosfínico en lugar de cloruro dimetilfosfínico. EM (m/z): 550,3 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPLC: 4,77 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

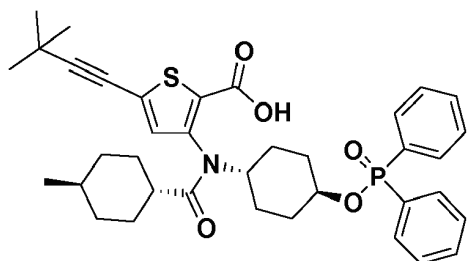
Ejemplo 3 - Compuesto 3: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[[*trans*-4-(metil-fenil-fosfinoiloxi)-ciclohexil]-(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico



35

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1, usando cloruro metilfenilfosfínico en lugar de cloruro dimetilfosfínico: EM (m/z): 584,3 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPLC: 4,99 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

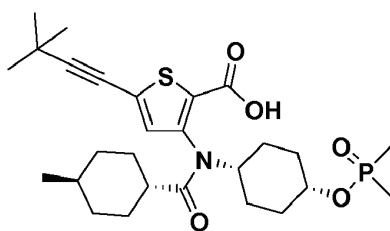
- 5 **Ejemplo 4 - Compuesto 4: Ácido 5-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-3-[[*trans*-4-(difenil-fosfinoiloxi)-ciclohexil]-(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico**



Compuesto 4

- 10 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1, usando difenilfosfínico cloruro en lugar de cloruro dimetilfosfínico: EM (m/z): 646,3 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPLC: 5,47 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

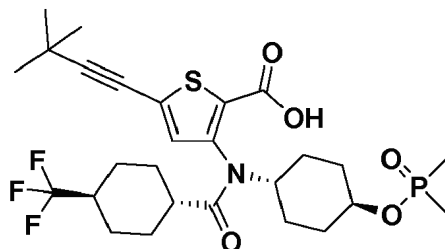
- 15 **Ejemplo 5 - Compuesto 5: Ácido 5-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-3-[[*cis*-4-(dimetil-fosfinoiloxi)-ciclohexil]-(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico**



Compuesto 5

- 20 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-3-[[*cis*-4-hidroxi-ciclohexil]-(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico en lugar de ácido 5-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-3-[[*trans*-4-hidroxi-ciclohexil]-(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico. EM (m/z): 522,2 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPLC: 4,31 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

- 25 **Ejemplo 6 - Compuesto 6: Ácido 5-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-3-[[*trans*-4-(dimetil-fosfinoiloxi)-ciclohexil]-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico**

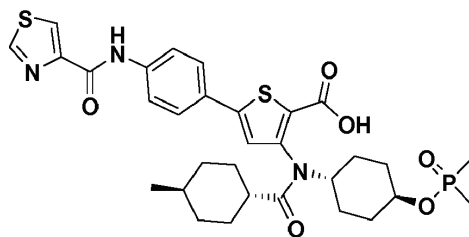


Compuesto 6

- 30 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-3-[[*trans*-4-hidroxi-ciclohexil]-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico en lugar de ácido 5-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-3-[[*trans*-4-hidroxi-ciclohexil]-(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico. EM (m/z): 576,2 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPLC: 4,15 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

35

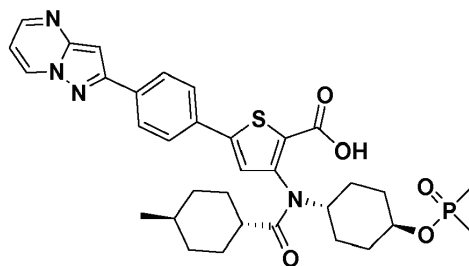
Ejemplo 7 - Compuesto 7: Ácido 3-[[*trans*-4-(Dimetil-fosfinoiloxi)-ciclohexil]-(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-{4-[(tiazol-4-carbonil)-amino]-fenil}-tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 7

5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 3-[(*trans*-4-Hidroxi-ciclohexil)-(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-{4-[(tiazol-4-carbonil)-amino]-fenil}-tiofeno-2-carboxílico en lugar de ácido 5-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-3-[(*trans*-4-hidroxi-ciclohexil)-(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico: EM (m/z): 644,2 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPLC: 3,62 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido tfluoroacético al 0,05 %).

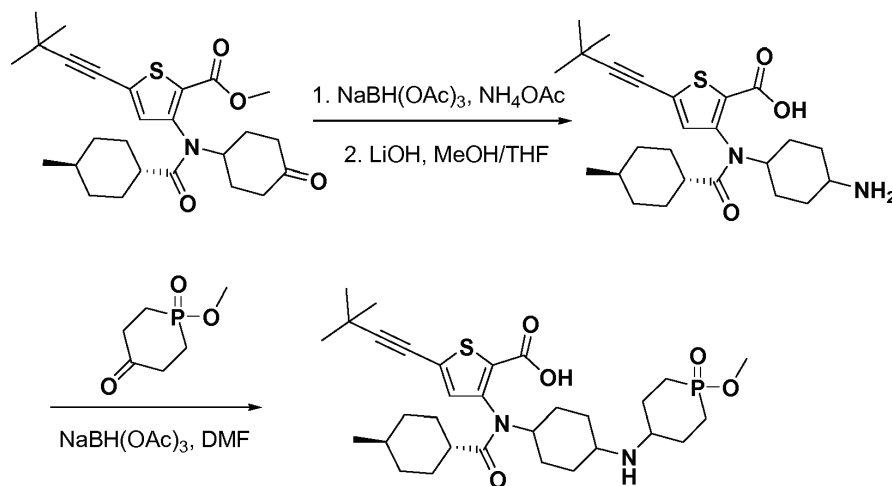
Ejemplo 8 - Compuesto 8: Ácido 3-[[*trans*-4-(Dimetil-fosfinoiloxi)-ciclohexil]-(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-(4-pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il-fenil)-tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 8

15 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 3-[(*trans*-4-Hidroxi-ciclohexil)-(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-(4-pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il-fenil)-tiofeno-2-carboxílico en lugar de ácido 5-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-3-[(*trans*-4-hidroxi-ciclohexil)-(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico: EM (m/z): 635,3 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPLC: 3,76 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido tfluoroacético al 0,05 %).

Ejemplo 9 - Compuesto 9: Ácido 5-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-3-[[4-(1-metoxi-1-oxo-1λ⁵-fosfinan-4-ilamino)-ciclohexil]-(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico

Esquema 2

Compuesto 9

25

Síntesis de clorhidrato del ácido 3-(N-(4-aminociclohexil)-(trans-4-etilciclohexano carboxamido)-5-(3,3-dimetilbut-1-inil)tiofeno-2-carboxílico:

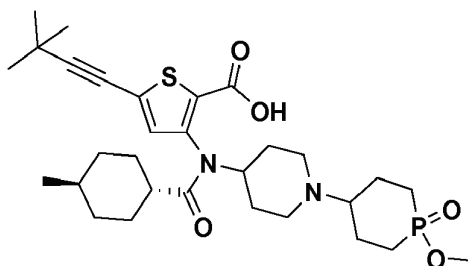
5 A la mezcla de 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-(4-metil-N-(4-oxociclohexil)ciclohexanocarboxamido)tiofeno-2-carboxilato de metilo (440 mg, 1 mmol), acetato amónico (745 mg, 10 mmol) y sulfato sódico (250 mg) en metanol se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (424 mg, 2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se retiró sulfato sódico por filtración y el filtrado se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC (columna Gemini; acetonitrilo al 5 %:agua, 5 min; acetonitrilo al 5-100 %:agua, 18 min; acetonitrilo al 100 %, 6 min; ambos disolventes contenían ácido trifluoroacético al 0,1 %). Las fracciones combinadas se concentraron, se basificaron y se extrajeron con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (230 mg): EM (m/z): 459,3 [M+H]

15 Se disolvió 3-(N-(4-aminociclohexil)-(trans-4-metilciclohexano carboxamido)-5-(3,3-dimetilbut-1-inil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (138 mg, 0,3 mmol) en 4 ml de metanol y 2 ml de THF, y a la solución se le añadieron 2 ml de LiOH 1 N. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se acidificó a pH 3 usando HCl 0,5 N y después se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (126 mg): EM (m/z): 445,2 [M+H]

Síntesis de ácido 5-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-3-[[4-(1-metoxi-1-oxo-1λ⁵-fosfinan-4-ilamino)-ciclohexil]-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico:

25 Se disolvieron clorhidrato del ácido 3-(N-(4-aminociclohexil)-4-metilciclohexanocarboxamido)-5-(3,3-dimetilbut-1-inil)tiofeno-2-carboxílico (40 mg, 0,083 mmol) y 1-metoxi-1-oxo-1λ⁵-fosfinan-4-ona (27 mg, 0,166 mmol) en 2 ml de DMF. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (35 mg, 0,166 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas, después se diluyó con EtOAc, se lavó con bicarbonato sódico saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC (columna Gemini; acetonitrilo al 5 %:agua, 5 min; acetonitrilo al 5-100 %:agua, 18 min; acetonitrilo al 100 %, 6 min; ambos disolventes contenían ácido trifluoroacético al 0,1 %) para dar el compuesto del título (38,6 mg): EM (m/z): 591,3 [M+H]; tiempo de retención de HPLC: 3,28 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

35 **Ejemplo 10 - Compuesto 10: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[[1-(1-metoxi-1-oxo-1λ⁵-fosfinan-4-il)-piperidin-4-il]-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico**

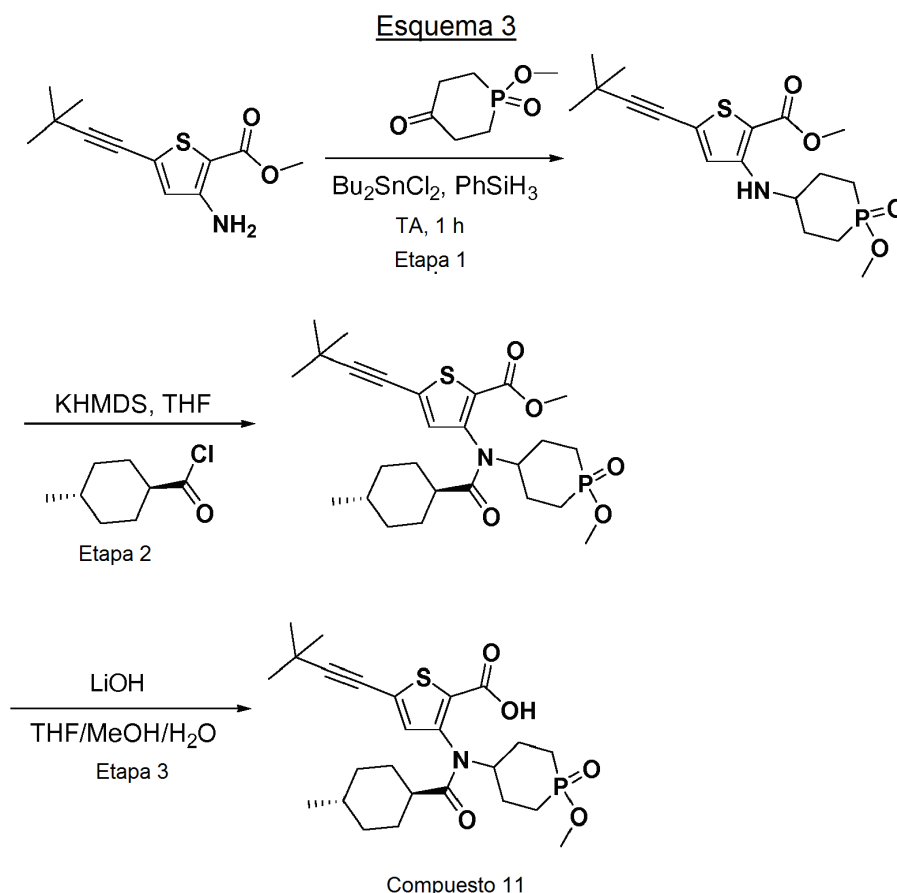


Compuesto 10

40 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 9, usando ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[[trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-il-amino]-tiofeno-2-carboxílico en lugar de ácido 3-[[4-(Amino-ciclohexil)-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico: EM (m/z): 577,1 [M+H]; tiempo de retención de HPLC: 3,46 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

45

Ejemplo 11 - Compuesto 11: Ácido 5-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-3-[(1-metoxi-1-oxo-1 λ^5 fosfinan-4-il)-(trans-4-metil-clohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico



5

Etapa 1: Síntesis de 5-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-3-(1-metoxi-1-oxo-1 λ^5 fosfinan-4-ilamino)-tiofeno-2-carboxilato de metilo:

10

Una solución de 3-amino-5-(3,3-dimetilbut-1-inil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (474 mg, 2 mmol) y 1-Metoxi-1-oxo-1 λ^5 fosfinan-4-ona (390 mg, 2,4 mmol) en THF (1 ml) y DMF (1 ml) se trató con dicloruro de dibutilestaño (60 mg, 0,2 mmol). Después de 5 min, se añadió fenilsilano (272 μ l, 2,2 mmol), y la mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente y después se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con LiCl al 5% y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc:Hexanos como eluyente para proporcionar 650 mg (85%) del compuesto del título: EM(m/z) 384,0 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPLC: 4,463 min (acetonitrilo al 2-98%:agua con ácido trifluoroacético al 0,05%).

15

Etapa 2: Síntesis de 5-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-3-[(1-metoxi-1-oxo-1 λ^5 -fosfinan-4-il)-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxilato de metilo:

20

Se disolvió 5-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-3-[(1-metoxi-1-oxo-1 λ^5 fosfinan-4-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxilato de metilo (420 mg, 1,1 mmol) en 2 ml de THF y se enfrió a -78 °C con un baño de hielo seco-acetona. Se añadió lentamente una solución de KHMDS (2,6 ml, 0,5 M en tolueno), y la mezcla se agitó durante 5 min. Se añadió gota a gota cloruro de *trans*-4-metilciclohexanocarbonilo (210 mg, 1,3 mmol) y la agitación continuó a -78 °C durante 5 min más. Después, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado, y después se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando MeOH al 10% en EtOAc:Hexanos como eluyente y después se purificó adicionalmente por HPLC (columna Gemini; acetonitrilo al 5%:agua, 5 min; acetonitrilo al 5-100%:agua, 18 min; acetonitrilo al 100%, 6 min; ambos disolventes contenían ácido trifluoroacético al 0,1%), dando como resultado el compuesto del título (37 mg) y se recuperó material de partida (210 mg). EM (m/z): 508,2 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPLC: 4,949 min (acetonitrilo al 2-98%:agua con ácido trifluoroacético al 0,05%).

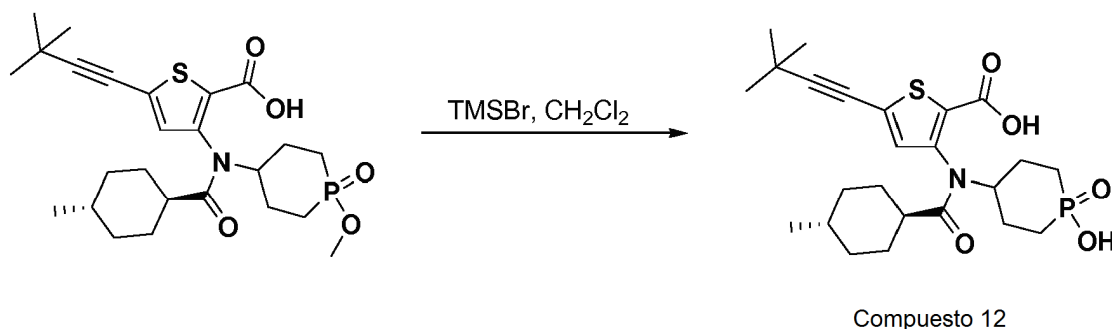
25

30

Etapa 3: Síntesis de ácido 5-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-3-[(1-metoxi-1-oxo-1 λ^5 -fosfinan-4-il)-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico:

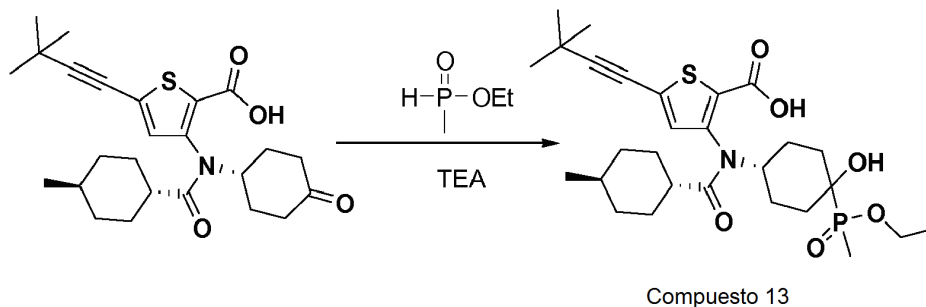
Se disolvió 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(1-metoxi-1-oxo-1 λ^5 -fosfinan-4-il)-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxilato (36 mg, 0,07 mmol) en 1 ml de metanol y 1 ml de THF, y a la solución se le añadieron 0,2 ml de LiOH 1 N. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, después se enfrió a 0 °C y se neutralizó con 0,4 ml de HCl 0,5 N. Después de la retirada del disolvente, el residuo se purificó por HPLC (columna Gemini; acetonitrilo al 5 %:agua, 5 min; acetonitrilo al 5-100 %:agua, 18 min; acetonitrilo al 100 %, 6 min; ambos disolventes contenían ácido trifluoroacético al 0,1 %), dando como resultado 20 mg (57 %) del compuesto del título. EM (m/z): 494,2 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPLC: 4,144 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

Ejemplo 12- Compuesto 12: Ácido 5-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-3-[(1-hidroxi-1-oxo-1 λ^5 fosfinan-4-il)-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico



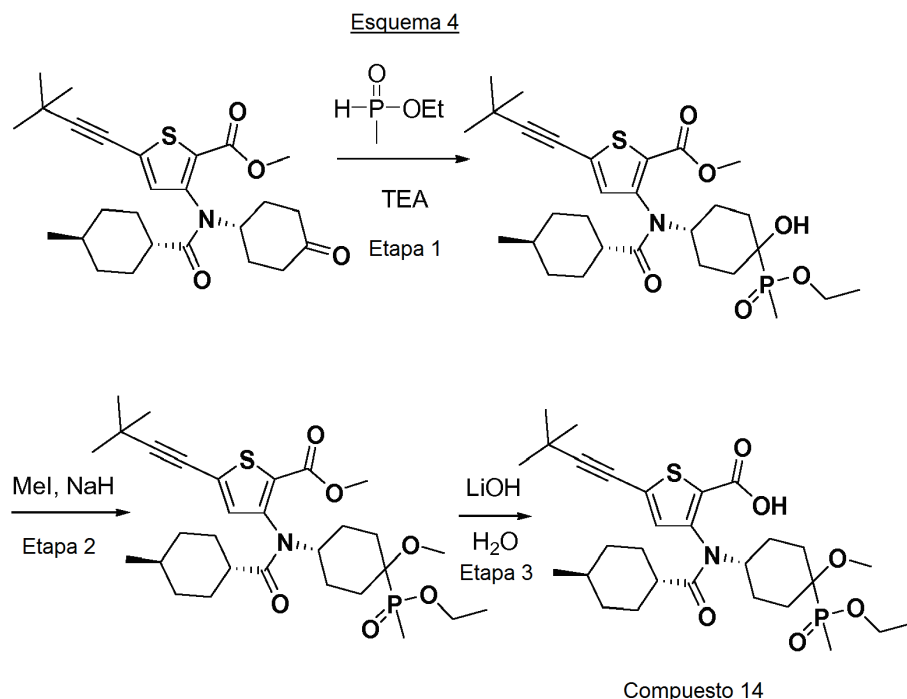
Se disolvió ácido 5-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-3-[(1-metoxi-1-oxo-1 λ^5 -fosfinan-4-il)-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico (10 mg, 0,02 mmol) en 1 ml de CH₂Cl₂, y a la solución se le añadió TMSBr (26 μ l, 0,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se añadió otra porción de TMSBr (26 μ l, 0,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas antes de enfriarse a 0 °C e inactivarse a través de la adición de metanol (0,5 ml). El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC (columna Gemini; acetonitrilo al 5 %:agua, 5 min; acetonitrilo al 5-100 %:agua, 18 min; acetonitrilo al 100 %, 6 min; ambos disolventes contenían ácido trifluoroacético al 0,1 %). Esto dio como resultado 6 mg (62 %) del compuesto del título. EM (m/z): 480,2 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPLC: 3,831 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

Ejemplo 13 - Compuesto 13: Ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-((1r,4r)-N-(4-etoxi(metil)fosforil)-4-hidroxiciclohexil)-(trans-4-metilciclohexanocarboxamido)tiofeno-2-carboxílico



Se calentaron ácido 5-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-3-[(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-(4-oxo-ciclohexil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico (100 mg, 0,23 mmol), metilfosfinato de etilo (49 mg, 0,46 mmol) y trietilamina (96 μ l, 0,69 mmol) con agitación a 100 °C durante 2 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC (columna Gemini; acetonitrilo al 5 %:agua, 5 min; acetonitrilo al 5-100 %:agua, 18 min; acetonitrilo al 100 %, 6 min; ambos disolventes contenían ácido trifluoroacético al 0,1 %). Esto dio como resultado 35 mg del compuesto del título (en forma de una mezcla de isómeros cis y trans): EM (m/z): 552,2 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPLC: 4,111 min y 4,211 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

Ejemplo 14 - Compuesto 14: Ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-((1*r*,4*r*)-*N*-(4-(etoxi(metil)fosforil)-4-hidroxiciclohexil)-(trans-4-metilciclohexanocarboxamido)tieno-2-carboxílico



5

Etapa 1: Síntesis de 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-(*N*-(4-(etoxi(metil)fosforil)-4-hidroxiciclohexil)-(trans-4-metilciclohexanocarboxamido)tieno-2-carboxilato de metilo:

Se calentaron éster metílico del ácido 5-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-3-[(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-(4-oxo-ciclohexil)-amino]-tieno-2-carboxílico (500 mg, 1,1 mmol), metilfosfinato de etilo (238 mg, 2,2 mmol) y trietilamina (306 μ l, 2,2 mmol) a 100 °C durante 2 horas con agitación y después se enfriaron a temperatura ambiente. Se añadieron porciones adicionales de metilfosfinato de etilo (119 mg, 1,1 mmol) y trietilamina (153 μ l, 1,1 mmol) y el calentamiento a 100 °C continuó durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por HPLC (columna Gemini; acetonitrilo al 5 %:agua, 5 min; acetonitrilo al 5-100 %:agua, 18 min; acetonitrilo al 100 %, 6 min; ambos disolventes contenían ácido trifluoroacético al 0,1 %). Esto dio como resultado 380 mg del compuesto del título (mezcla de isómeros *cis* y *trans*): EM (m/z): 566,2 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPLC: 4,860 min y 4,955 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

Etapa 2: Síntesis de 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-(*N*-(4-(etoxi(metil)fosforil)-4-metoxiciclohexil)-(trans-4-metilciclohexanocarboxamido)tieno-2-carboxilato de metilo:

Se disolvieron 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-(*N*-(4-(etoxi(metil)fosforil)-4-hidroxiciclohexil)-(trans-4-metilciclohexanocarboxamido)tieno-2-carboxilato de metilo (85 mg, 0,15 mmol, mezcla de isómeros *cis* y *trans*) y yodometano (47 μ l, 0,75 mmol) en 0,5 ml de DMF y se enfriaron a 0 °C. Se añadió lentamente una suspensión de NaH (12 mg, 0,30 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) en 0,5 ml de DMF y después la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 20 min. La reacción se neutralizó a 0 °C mediante la adición de NH₄Cl acuoso saturado y después se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con LiCl al 5 % y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC (columna Gemini; acetonitrilo al 5 %:agua, 5 min; acetonitrilo al 5-100 %:agua, 18 min; acetonitrilo al 100 %, 6 min; ambos disolventes contenían ácido trifluoroacético al 0,1 %). Esto dio como resultado 60 mg del compuesto del título. EM (m/z): 580,3 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPLC: 5,434 min y 5,700 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

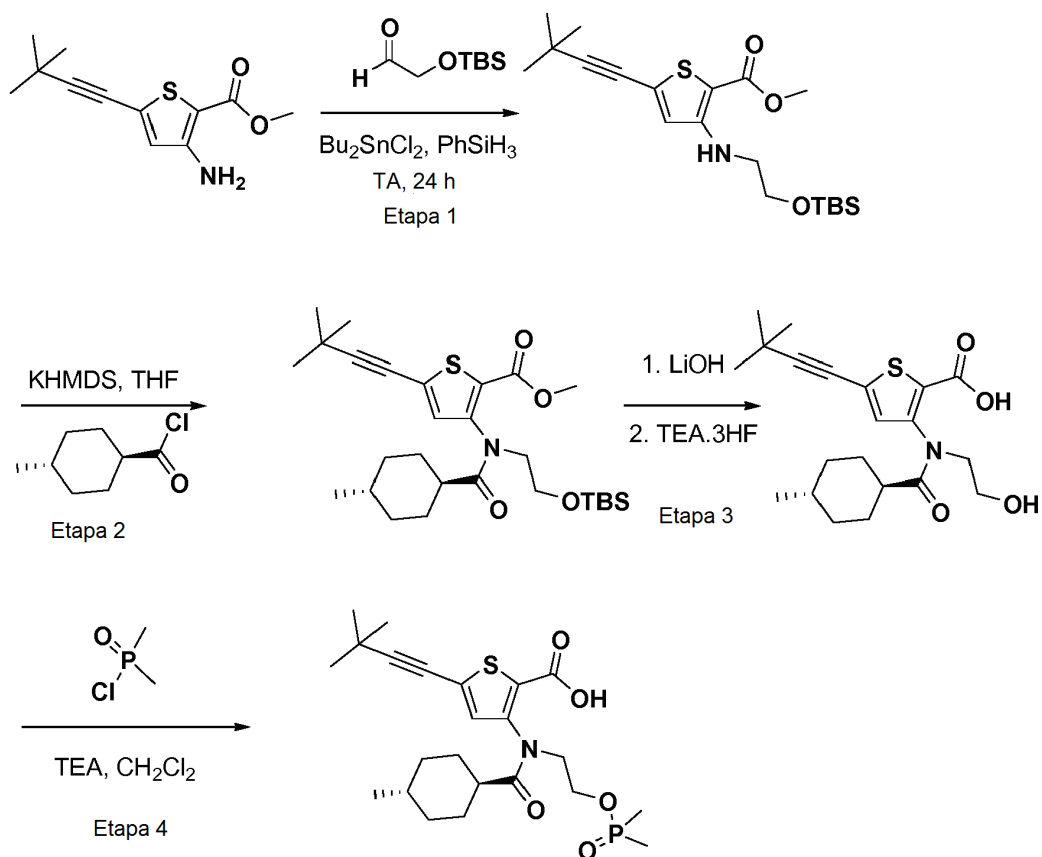
Etapa 3: Síntesis de ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-(*N*-(4-(etoxi(metil)fosforil)-4-metoxiciclohexil)-(trans-4-metilciclohexanocarboxamido)tieno-2-carboxílico:

Se disolvió 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-(*N*-(4-(etoxi(metil)fosforil)-4-metoxiciclohexil)-(trans-4-metilciclohexanocarboxamido)tieno-2-carboxilato de metilo (60 mg, 0,1 mmol) en 0,5 ml de metanol y 0,5 ml de THF, y a la solución se le añadieron 0,3 ml de LiOH 1 N. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 horas, se enfrió a 0 °C y se neutralizó con HCl 0,5 N. El disolvente se retiró al vacío. El residuo

se purificó por HPLC (columna Gemini; acetonitrilo al 5%:agua, 5 min; acetonitrilo al 5-100%:agua, 18 min; acetonitrilo al 100 %, 6 min; ambos disolventes contenían ácido trifluoroacético al 0,1 %). Esto dio como resultado 9 mg de un isómero del compuesto del título (EM (m/z): 566,3 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPLC: 4,544 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %)) y 9 mg del otro isómero (EM (m/z): 566,3 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPLC: 4,751 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %)).

Ejemplo 15 - Compuesto 15: Ácido 5-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-3-[[2-(dimetil-fosfinoloxi)-etil]-(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico

Esquema 5



Compuesto 15

10

Etapa 1: Síntesis de éster metílico del ácido 3-[2-(*tert*-Butil-dimetil-silaniloxi)-etilamino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico:

15

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 11 etapa 1, usando (*tert*-Butil-dimetil-silaniloxi)-acetaldehído en lugar de 1-Metoxi-1-oxo-1 λ^5 -fosfinan-4-ona; el tiempo de reacción fue de 24 horas.

20

Etapa 2: Síntesis de éster metílico del ácido 3-[[2-(*tert*-Butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico:

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 11 etapa 2, usando éster metílico del ácido 3-[2-(*tert*-Butil-dimetil-silaniloxi)-etilamino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico en lugar de 5-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-3-(1-metoxi-1-oxo-1 λ^5 -fosfinan-4-ilamino)-tiofeno-2-carboxilato de metilo: EM (m/z): 520,3 [M+H].

25

Etapa 3: Síntesis de ácido 5-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-3-[[2-(hidroxi-etil)]-(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico:

Se agitó éster metílico del ácido 3-[[2-(*tert*-Butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico (450 mg, 0,86 mmol) en una mezcla 1:1:1 de THF:MeOH:hidróxido de litio

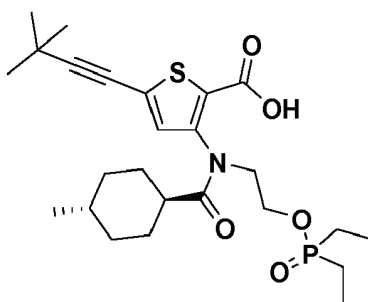
0,5 N (18 ml) a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se acidificó con $\text{HCl}_{(\text{ac.})}$ al 10 % y después se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y después se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 10-50 %:hexanos), dando como resultado 273 mg de ácido 3-[[2-(terc-Butil-dimetil-silanilo)-etil]-(*trans*-4-metil-ciclohexanocarboxil)-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico.

Se trató ácido 3-[[2-(terc-Butil-dimetil-silanilo)-etil]-(*trans*-4-metil-ciclohexanocarboxil)-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico (273 mg) en THF (4 ml) con trietilaminotrihidrofluoruro (0,5 ml). Después de 1 hora, los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Metanol al 0-10 %:DCM) para proporcionar 83 mg de ácido 5-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-3-[(2-hidroxi-etil)-(*trans*-4-metil-ciclohexanocarboxil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico.

Etapa 4: Síntesis de ácido 3-[[2-(Dimetil-fosfinoilo)-etil]-(*trans*-4-metil-ciclohexanocarboxil)-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico:

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-3-[(2-hidroxi-etil)-(*trans*-4-metil-ciclohexanocarboxil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico en lugar de ácido 5-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-3-[(*trans*-4-hidroxi-ciclohexil)-(*trans*-4-metil-ciclohexanocarboxil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico: EM (m/z): 468,2 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPLC: 4,144 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

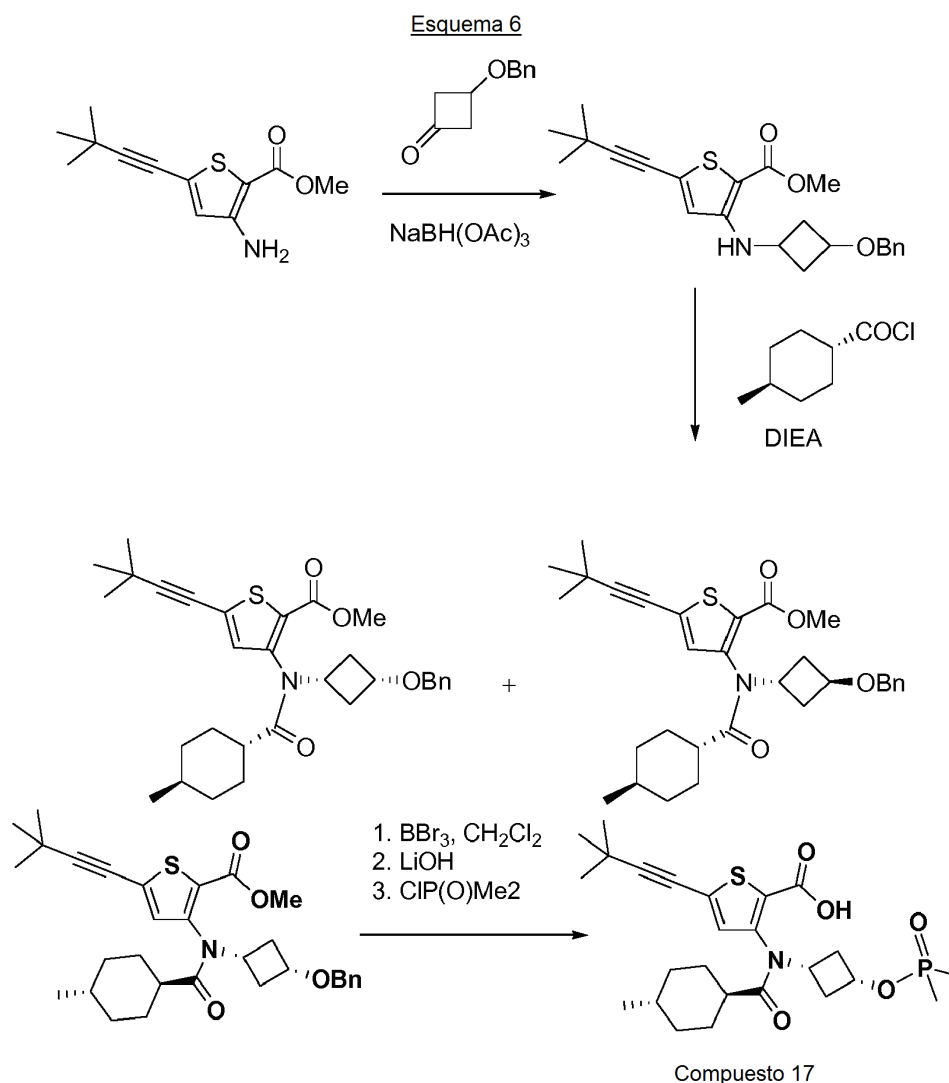
Ejemplo 16 - Compuesto 16: Ácido 3-[[2-(Dietil-fosfinoilo)-etil]-(*trans*-4-metil-ciclohexanocarboxil)-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 16

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 15, usando cloruro dietilfosfínico en lugar de cloruro dimetilfosfínico: EM (m/z): 496,2 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPLC: 2,70 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

Ejemplo 17 - Compuesto 17: Ácido 5-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-3-[[*trans*-4-(dimetil-fosfinoiloxi)-ciclobutil]-(*cis*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico



5

Una mezcla de éster metílico del ácido 3-amino-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico, sal clorhidrato (750 mg, 2,74 mmol) y 3-benciloxi-ciclobutanona (2,5 g, 14,3 mmol) en DCM (40 ml) se trató en porciones con triacetoxiborohidruro sódico (3,34 g, 15,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se diluyó con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con bicarbonato sódico acuoso saturado, agua, y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-10 %:hexanos). Esto dio como resultado 1,26 g (rendimiento cuant.) de éster metílico del ácido 3-(3-benciloxi-ciclobutilamino)-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico en forma de una mezcla de isómeros *cis* y *trans*.

10

15

Una mezcla de éster metílico del ácido 3-(3-Benciloxi-ciclobutilamino)-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico (1,26 g, 3,17 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (2,4 ml, 13,8 mmol) en DCE (8 ml) se trató con cloruro de *trans*-4-metil-ciclohexanocarbonilo y se calentó a 100 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se adsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-30 %:hexanos). Esto dio como resultado 590 mg (rendimiento del 36 %) del isómero *cis*-ciclobutilo (éster metílico del ácido *cis*-3-[(3-benciloxi-ciclobutil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico) y 230 mg (rendimiento del 14 %) del isómero *trans*-ciclobutilo (éster metílico del ácido *trans*-3-[(3-benciloxi-ciclobutil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico).

20

25

Se trató éster metílico del ácido 3-[(*cis*-3-benciloxi-ciclobutil)-(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico (290 mg, 0,55 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C con tribromuro de boro (0,85 ml, solución 1,0 M en DCM). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos y se inactivó con la adición de gel de sílice. Los volátiles se evaporaron a presión reducida y la mezcla de reacción se purificó por cromatografía sobre gel de

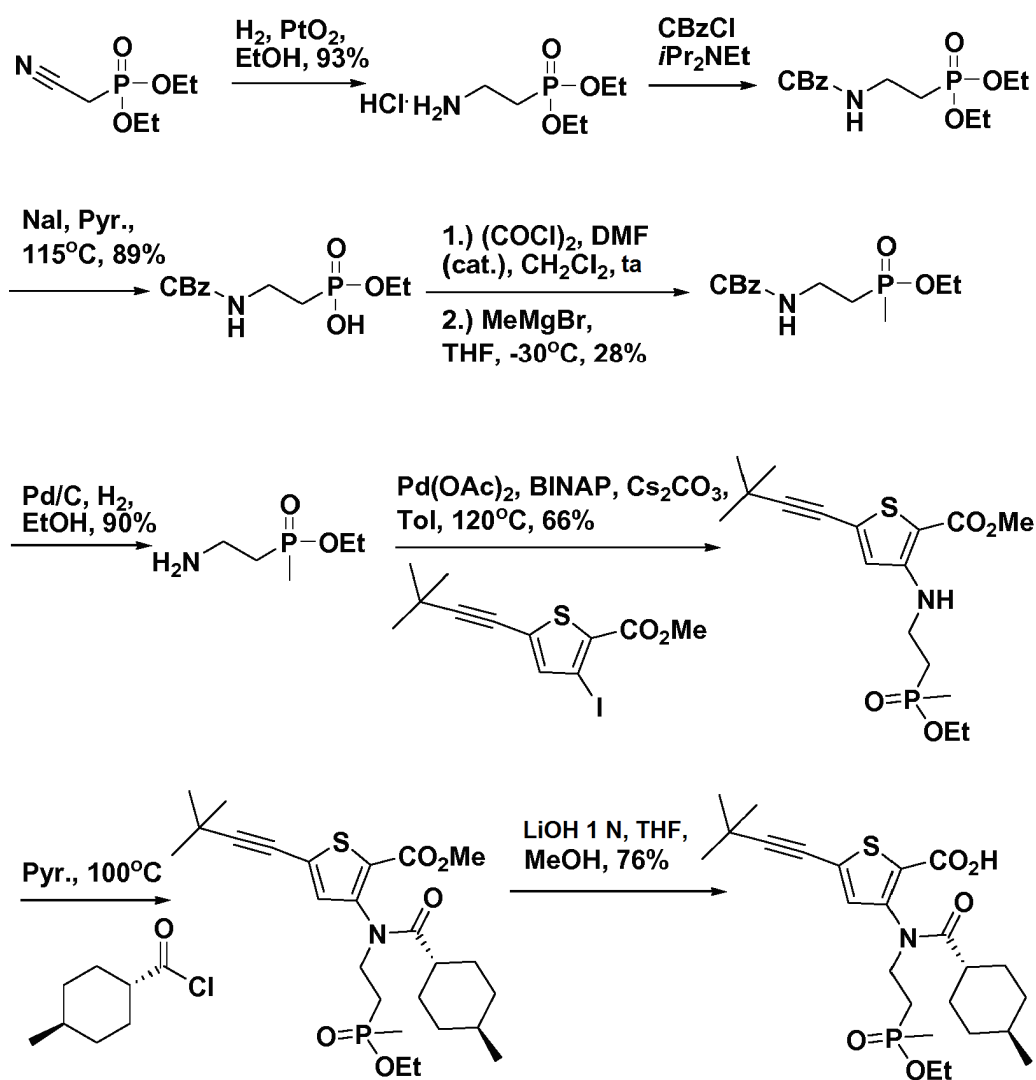
silíce (acetato de etilo al 0-100 %:hexanos). Esto dio como resultado 210 mg (rendimiento del 88 %) de éster metílico del ácido 5-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-3-[(*cis*-3-hidroxi-ciclobutil)-(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico.

- 5 Se trató éster metílico del ácido 5-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-3-[(*cis*-3-hidroxi-ciclobutil)-(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico (400 mg, 0,93 mmol) en una mezcla 3:2:1 de THF:MeOH:agua (20 ml) con hidróxido de litio (4,5 ml, solución acuosa 1,0 M) y se calentó a 60 °C durante 2 horas. Los productos volátiles se evaporaron a presión reducida y la solución restante se acidificó con HCl_(ac.) al 10 %. Un precipitado de color blanco se recogió por filtración al vacío, se lavó con agua y se secó para proporcionar 290 mg (rendimiento del
- 10 74 %) de ácido 5-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-3-[(*cis*-3-hidroxi-ciclobutil)-(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico en forma de un polvo de color blanco. EM (m/z): 415,8 [M-H]⁻; tiempo de retención de HPLC: 4,10 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

- 15 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(*cis*-3-hidroxi-ciclobutil)-(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico en lugar de ácido 5-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-3-[(*trans*-4-hidroxi-ciclohexil)-(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico. EM (m/z): 495,1 [M-H]⁻; tiempo de retención de HPLC: 4,57 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

- 20 **Ejemplo 18 - Compuesto 18: Ácido 5-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-3-[[2-(metoxi-metil-fosfinoil)-etil]-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico**

Esquema 7



Compuesto 18

Se suspendió PtO_2 (400 mg) con EtOH (20 ml). A la suspensión se le añadió una solución de éster dietílico del ácido cianometil-fosfónico (4 g, 22,58 mmol) en EtOH (40 ml), seguido de HCl 12 N (2 ml). La atmósfera del recipiente de reacción se intercambió con H_2 y la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó, según se determinó por TLC (eluyente: EtOAc al 100 %). Después, la reacción se filtró a través de Supercell NF. El filtrado se concentró para producir la sal HCl de éster dietílico del ácido (2-amino-etil)-fosfónico en forma de un sólido de color blanco (4,55, 93 %).

La sal HCl de éster dietílico del ácido (2-amino-etil)-fosfónico (4,5 g, 20,7 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (100 ml). A esta solución se le añadió CBzCl (3,2 ml, 22,7 mmol) seguido de $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (14,4 ml, 82,8 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó, como se determinó por TLC (eluyente: EtOAc al 100 %). La reacción se interrumpió mediante la adición de NaHCO_3 saturado. Después, la mezcla se repartió entre CH_2Cl_2 y H_2O . Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre Na_2SO_4 . El agente de secado se retiró por filtración al vacío y se aisló éster dietílico del ácido (2-benciloxicarbonilamino-etil)-fosfónico del filtrado concentrado por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos) (5,98 g, 92 %).

Se disolvió éster dietílico del ácido (2-benciloxicarbonilamino-etil)-fosfónico (5,77 g, 18,3 mmol) en piridina (61 ml). A esta solución se le añadió NaI (13,7 g, 92 mmol). La mezcla se calentó a 115 °C durante una noche. El día siguiente la reacción se determinó, por CL/EM, como casi completa. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en H_2O y se extrajo con Et_2O . Después, el agua se enfrió en un baño de hielo y se ajustó a pH 2 con HCl 2 N. Después, el agua se extrajo con CH_2Cl_2 y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . El agente de secado se retiró por filtración al vacío y el filtrado se concentró para producir monoetil éster del ácido (2-benciloxicarbonilamino-etil)-fosfónico (4,68 g, 89 %) en forma de un aceite que convirtió en un sólido ceroso a alto vacío.

Se disolvió cloruro de oxaloilo (2,88 ml, 33 mmol) en CH_2Cl_2 (42 ml). A esta solución se le añadió gota a gota DMF (284 μl). Después de 15 minutos, se añadió gota a gota una solución de monoetil éster del ácido (2-benciloxicarbonilamino-etil)-fosfónico (4,75 g, 16,5 mmol) en solución con CH_2Cl_2 (42 ml) durante 20 minutos a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. La reacción se determinó completa por la ausencia de material de partida en un espectro ^{31}P RMN de la mezcla de reacción en bruto. La reacción se concentró al vacío para producir un aceite de color naranja-pardo que se puso a alto vacío durante una noche. Después, el aceite se disolvió en THF (80 ml) y se enfrió a -30 °C, como se determinó por un termómetro interno. Después, a la reacción se le añadió lentamente una solución 1 M de MeMgBr en una mezcla de tolueno y THF mientras que se mantuvo la temperatura interna a aproximadamente -30 °C. La mezcla se agitó a -30 °C durante 45 minutos y después se añadió 1 equivalente más de MeMgBr . Después de agitar a -30 °C durante 45 minutos más, la reacción se interrumpió mediante la adición de NH_4Cl saturado. La reacción se calentó a temperatura ambiente y después se repartió entre EtOAc y H_2O . Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Se aisló éster etílico del ácido (2-Benciloxicarbonilamino-etil)-metil-fosfónico del filtrado concentrado (1,33 g, 28 %) por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos y después $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) en forma de un sólido cristalino de color amarillo.

Se combinaron éster etílico del ácido (2-Benciloxicarbonilamino-etil)-metil-fosfónico (1,3 g, 4,56 mmol) y Pd al 10 %/C (485 mg) en un matraz y se añadió EtOH (46 ml). La atmósfera del matraz de reacción se intercambió por H_2 y la reacción se realizó a temperatura ambiente hasta que se completó, como se determinó por TLC (eluyente: EtOAc al 100 %). Después, la reacción se filtró a través de Supercell NF y el filtrado se concentró para producir éster etílico del ácido (2-amino-etil)-metil-fosfónico (615 mg, 90 %) en forma de un aceite de color amarillo en el que comenzaron a formarse cristales de color blanco a alto vacío.

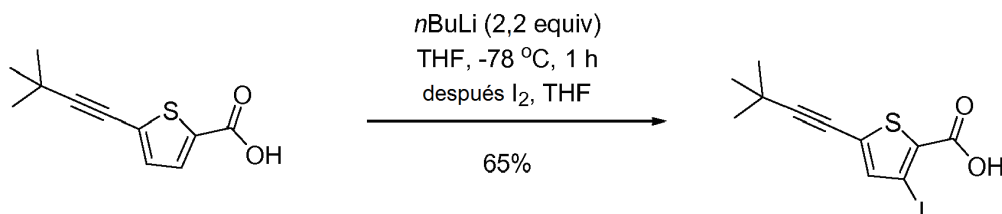
Se combinaron éster metílico del ácido 5-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-3-yodo-tiofeno-2-carboxílico (669 mg, 1,92 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (64 mg, 0,288 mmol), BINAP (179 mg, 0,288 mmol) y Cs_2CO_3 (1,56 g, 4,8 mmol) en un tubo cerrado herméticamente. Se añadió una solución de éster etílico del ácido (2-amino-etil)-metil-fosfónico (578 mg, 3,85 mmol) en tolueno (14 ml), que se había desgasificado burbujeando argón a través de ésta durante 30 minutos. El tubo cerrado herméticamente se purgó con argón y después se cerró herméticamente. El tubo se puso en un baño de aceite a 120 °C. La reacción se agitó durante una noche, después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de papel de filtro. El residuo se agitó vigorosamente con EtOAc y después el EtOAc se pasó a través de papel de filtro. Los filtrados combinados se concentraron y se aisló éster metílico del ácido 5-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-3-[2-(etoxi-metil-fosfinoil)-etilamino]-tiofeno-2-carboxílico (466 mg, 66 %) por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/EtOAc) en forma de un sólido cristalino de color verde.

Se disolvió éster metílico del ácido 5-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-3-[2-(etoxi-metil-fosfinoil)-etilamino]-tiofeno-2-carboxílico (233 mg, 0,629 mmol) en piridina (4 ml) y después se añadió cloruro de 4-metil-ciclohexanocarbonilo (506 mg, 3,15 mmol). La reacción se agitó durante 7 horas a 100 °C, el calor al baño de aceite se apagó y la reacción se dejó en agitación durante 9 horas más. La reacción se diluyó con EtOAc y se extrajo con H_2O . Después, la fase orgánica se extrajo con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . El agente de secado se retiró por filtración al vacío y el filtrado se concentró. Se aisló éster metílico del ácido 5-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-3-[[2-(etoxi-metil-fosfinoil)-etil]- (4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico (251 mg, 78 %) del residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

Se disolvió éster metílico del ácido 5-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-3-[[2-(etoxi-metil-fosfinoil)-etil]-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico (251 mg, 0,51 mmol) en THF (7,3 ml) y MeOH (7,3 ml). A la reacción se le añadió gota a gota una solución 1 N de LiOH en H₂O (1,52 ml, 1,52 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se realizó a temperatura ambiente hasta que se completó, como se determinó por CL/EM. La reacción se enfrió en un baño de hielo y después se acidificó a pH 3 con HCl 1 N. Después, toda la mezcla se evaporó al vacío y se almacenó a alto vacío durante una noche. Se aisló ácido 5-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-3-[[2-(etoxi-metil-fosfinoil)-etil]-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico (168 mg, 69 %) del residuo por HPLC de fase inversa. EM (m/z): 481,93 [M+H]⁺; ³¹P RMN (161,9 MHz, CDCl₃): δ 56,771, 55,816.

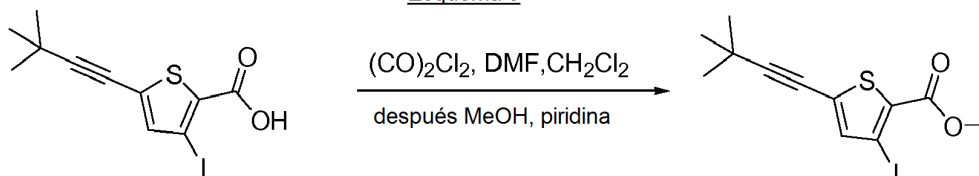
- 10 La síntesis de éster metílico del ácido 5-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-3-yodo-tiofeno-2-carboxílico, requerida en la ruta anterior, se ilustra a continuación:

Esquema 8



- 15 A una solución de ácido 5-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico (6,2 g, 30 mmol; véase la solicitud de patente US5861421) en THF (100 ml) se le añadió una solución de *n*BuLi (2,0 M en pentano, 33 ml, 66 mmol) mediante un embudo de adición a -78 °C. Después de la adición, la reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. Al matraz se le añadió lentamente (aprox. 15 min) una solución de I₂ (7,7 g, 30 mmol) en THF (100 ml). Después de 10 min más, la reacción se interrumpió con HCl 1 N (50 ml) y se calentó a temperatura ambiente. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se disolvió en éter (500 ml). La solución orgánica se lavó con Na₂S₂O₃ 1 M (100 ml x 2) y salmuera (100 ml) y se secó Na₂SO₄. Después de concentrarse al vacío, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos) para dar ácido 5-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-3-yodo-tiofeno-2-carboxílico (5,9 g, 65 %) en forma de un sólido de color blanco.

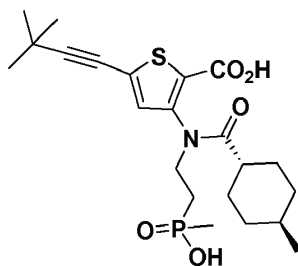
Esquema 9



- 25 A una solución de ácido 5-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-3-yodo-tiofeno-2-carboxílico (1,0 g, 3,0 mmol) y DMF (20 μl) en diclorometano seco (10 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (508 μl, 6,0 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 90 min, la reacción se concentró al vacío para retirar volátiles. El residuo se disolvió en piridina (5 ml) y metanol (5 ml) y se agitó durante 2 h. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se repartió entre éter (150 ml) y una solución saturada de NH₄Cl (50 ml). La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NH₄Cl (50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la concentración al vacío, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos) para dar el producto deseado (835 mg, 80 %).

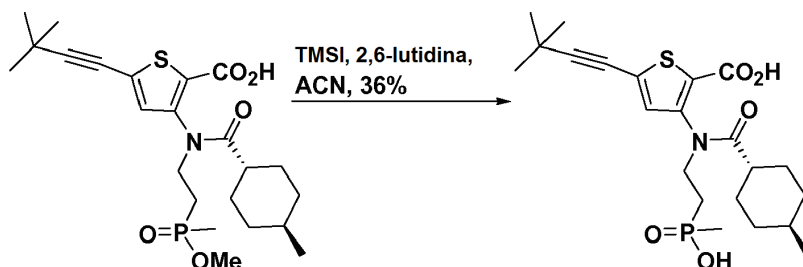
Ejemplo 19 - Compuesto 19: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[[2-(hidroxi-metil-fosfinoil)-etil]-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico

35



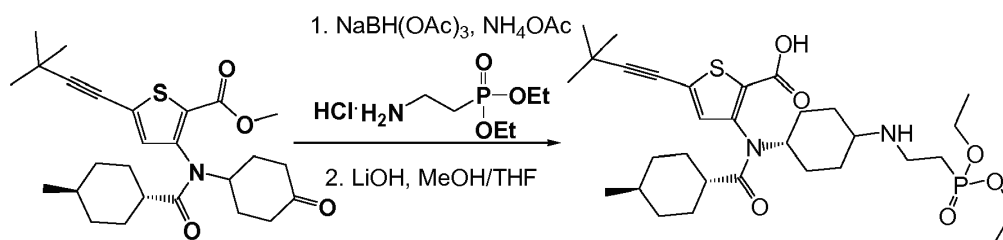
Compuesto 19

Esquema 10



Se disolvió ácido 5-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-3-[[2-(etoxi-metil-fosfinoil)-etil]-(4-metil-ciclohexanocarboxil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico (108 mg, 0,225 mmol) en acetonitrilo (3 ml). Esta solución se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota TMSI (160 μ l, 1,12 mmol). La reacción se volvió de color amarillo y se formó algo de precipitado. Después de aproximadamente 1 minuto, se añadió 2,6-lutidina (156 μ l, 1,35 mmol), dando como resultado una solución transparente. El baño de hielo se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió más cantidad de TMSI (50 μ l) y 2,6-lutidina (50 μ l). Después de 45 minutos, la reacción se determinó por CL/EM que estaba completa. La reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió más cantidad de 2,6-lutidina (100 μ l) seguido de MeOH (2 ml). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se concentró al vacío. Se aisló ácido 5-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-3-[[2-(hidroxi-metil-fosfinoil)-etil]-(4-metil-ciclohexanocarboxil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico (37 mg, 36 %) del residuo por HPLC de fase inversa. EM (m/z): 453,93 [M+H]⁺; ³¹P RMN (161,9 MHz, CD₃OD): δ 49,909.

15 **Ejemplo 24 - Compuesto 24: Ácido 3-(1,4-N(4-(2-(dietoxifosforil)etilamino)ciclohexil)-4-metilciclohexanocarboxamido)-5-(3,3-dimetilbut-1-inil)tiofeno-2-carboxílico**



Compuesto 24

20 El compuesto 24 se preparó por aminación reductora usando el mismo método que se ha descrito para el Ejemplo 9, Etapa 1.

EM = 609,24

Tiempo de retención: 2,18 min

CL: Thermo Finnigan PDA Detector

25 EM: Thermo Scientific LCQ Fleet

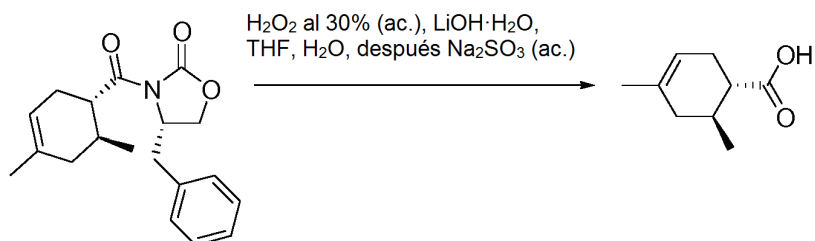
Columna: Phenomenex Gemini-nx 3 u C18 110 A 30 x 3 mm

Disolventes: Acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0,1 %, Agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %

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

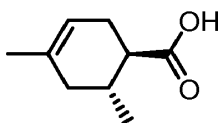
30 Síntesis de ácido (1S,6S)-4,6-dimetil-ciclohex-3-enocarboxílico

Esquema 2



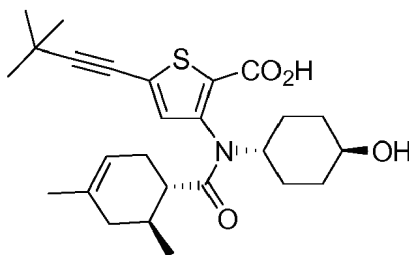
Se disolvió 4*S*-bencil-3-(4,6*S*-dimetil-ciclohex-3-eno-1*S*-carbonil)-oxazolidin-2-ona, preparada en un método similar al descrito en J. Am. Chem. Soc. 110(4), 1988, 1238-1256, en THF (1000 ml) y H₂O (350 ml). La solución se enfrió en un baño de hielo y se añadió lentamente en una porción H₂O₂ al 30 % (36 ml, 354 mmol) seguido de LiOH·H₂O (9,90 g, 263 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente a *ta* y se agitó durante 16 h. Después, la reacción se enfrió en un baño de hielo. Se disolvió Na₂SO₃ (60 g, 472 mmol) H₂O (400 ml) y se añadió muy lentamente a la mezcla de reacción enfriada. La solución se agitó durante 1 h, y las capas se separaron. La capa orgánica se concentró a presión reducida. La capa acuosa se añadió de nuevo al concentrado orgánico y se lavó con CH₂Cl₂ (2 X 500 ml). El pH de la capa acuosa se ajustó a 2 a través de una adición lenta de HCl conc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 300 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. Los extractos de acetato de etilo se combinaron y se concentraron a presión reducida coevaporándose con hexanos para proporcionar ácido (1*S*,6*S*)-4,6-dimetil-ciclohex-3-enocarboxílico (14,14 g, 78 %) en forma de un sólido de color blanco.

Síntesis de ácido (1*R*,6*R*)-4,6-dimetil-ciclohex-3-enocarboxílico

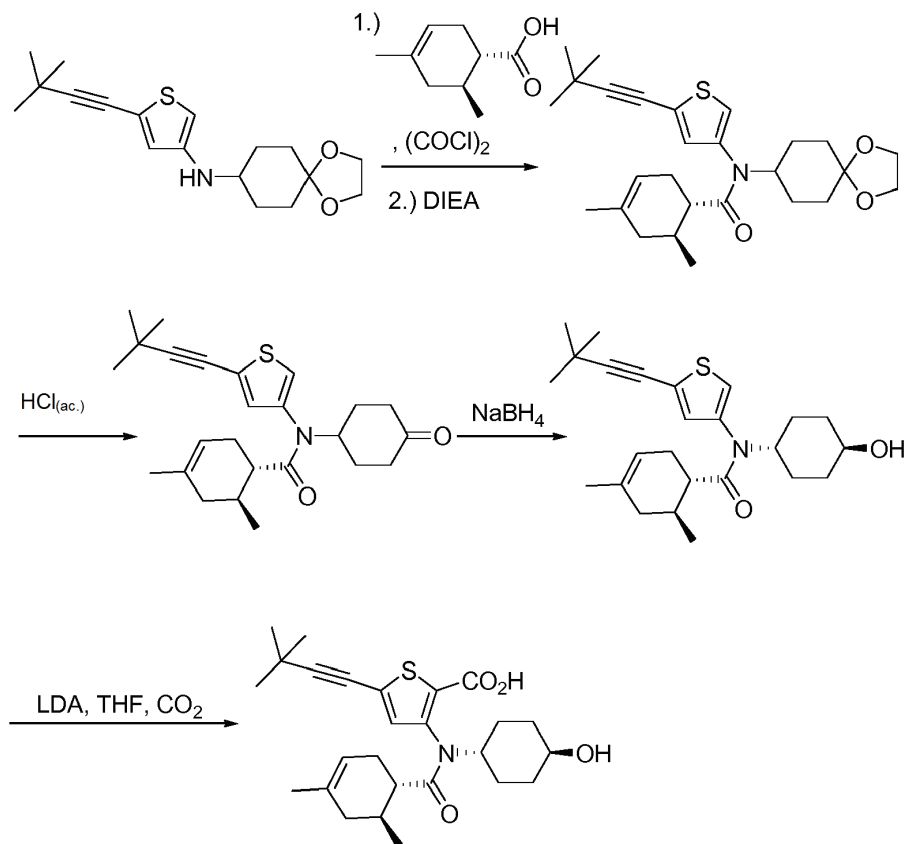


Se preparó ácido 4,6*R*-dimetil-ciclohex-3-eno-1*R*-carboxílico de una manera similar a ácido 4,6*S*-dimetil-ciclohex-3-eno-1*S*-carboxílico, usando la 4*R*-bencil-oxazolidin-2-ona auxiliar quiral.

20 Síntesis de ácido 5-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-3-[(1*S*,6*S*)-(4,6-dimetil-ciclohex-3 enocarbonil)-(4-hidroxi-ciclohexil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico



Esquema 1



5 Se disolvió ácido (1S,6S)-4,6-dimetil-ciclohex-3-eno-carboxílico (3,04 g, 19,7 mmol) en CH_2Cl_2 (30 ml) y se añadió DMF (20 μl). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente $(\text{COCl})_2$ (3,7 ml, 39 mmol). La reacción se agitó en un baño de hielo durante 2 horas y después se concentró. El residuo se recogió en hexanos y se concentró; esta coevaporación con hexanos se repitió una vez más. Al residuo se le añadieron [5-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-
 10 (1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-il)-amina (4,16 g, 13 mmol), diisopropilamina (4,5 ml, 26 mmol), y 1,2-dicloroetano (40 ml) a 0 °C. La solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó dos veces con $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{ac.})}$ saturado, se secó sobre MgSO_4 , se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de EtOAc al 0-75 %/hexanos, para dar [5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-
 15 (1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-il)-amida del ácido (1S,6S)-4,6-dimetil-ciclohex-3-eno-carboxílico (5,6 g, 12 mmol) en forma de un isómero individual.

Se disolvió [5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-
 20 (1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-il)-amida del ácido (1S,6S)-4,6-dimetil-ciclohex-3-eno-carboxílico (5,6 g, 12 mmol) en THF (70 ml) y se trató con HCl 4 M (35 ml). La mezcla de reacción se calentó a 45 °C y se agitó durante 2,5 h. El THF se retiró al vacío, y la capa acuosa se extrajo tres veces en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $\text{NaHCO}_{3(\text{ac.})}$ saturado, agua, y salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , filtraron y se concentraron para dar [5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-
 (4-oxo-ciclohexil)-amida del ácido (1S,6S)-4,6-dimetil-ciclohex-3-eno-carboxílico (5,05 g, 12 mmol).

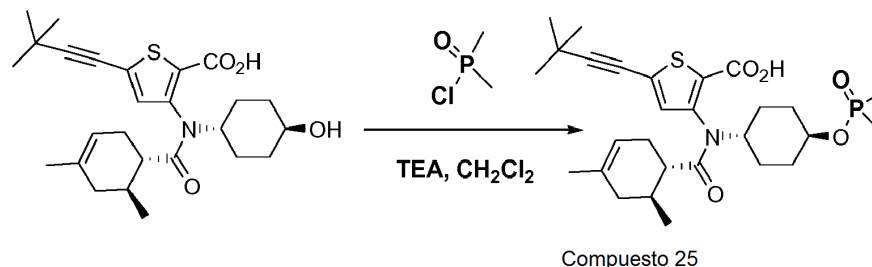
Se trató [5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-
 25 (4-oxo-ciclohexil)-amida del ácido (1S,6S)-4,6-Dimetil-ciclohex-3-eno-carboxílico (2,0 g, 4,9 mmol) en MeOH (100 ml) con borohidruro sódico (230 mg, 6,0 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 30 min, se añadió HCl 4 M (6 ml) y la mezcla de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $\text{NaHCO}_{3(\text{ac.})}$ saturado y salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. La cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20-60 %/hexanos) dio la [5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-
 30 (trans-4-hidroxiciclohexil)-amida del ácido (1S,6S)-4,6-dimetil-ciclohex-3-eno-carboxílico deseada (1,74 g, 4,2 mmol).

Se añadió [5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-
 35 (trans-4-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido (1S,6S)-4,6-Dimetil-ciclohex-3-eno-carboxílico (1,74 g, 4,2 mmol) en THF (50 ml) se enfrió a -78 °C y se trató con diisopropilamina de litio (8,4 ml, 2,0 M en heptano/THF/PhEt, 16,8 mmol) y se dejó calentar a 0 °C durante el transcurso de 2 horas. Se burbujeó vigorosamente CO_2 a través de la solución de reacción durante 10 minutos. Después, la reacción se interrumpió con la adición de iPrOH, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{ac.})}$ saturado, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 %/diclorometano)

proporcionó 530 mg (1,2 mmol) del compuesto del título: EM (m/z): 458,1 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPLC 4,35 min (acetonitrilo al 2-98 %: agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

Ejemplo 25 - Compuesto 25: Ácido 5-(3,3-Dimetilbut-1-inil)-3-((1S,6S)-N-((1r,4S)-4-(dimetilfosforiloxi)ciclohexil)-4,6-dimetilciclohex-3-enocarboxamido)tieno-2-carboxílico

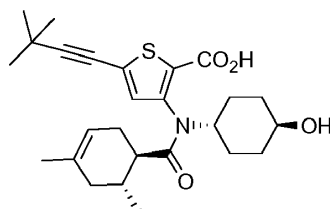
5



El compuesto 25 puede prepararse de la misma manera que el Compuesto 1 partiendo de ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(1S,6S)-(4,6-dimetil-ciclohex-3-enocarboxil)-4-hidroxi-ciclohexil]-amino]-tieno-2-carboxílico.

10

Síntesis de ácido 5-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-3-[(1R,6R)-(4,6-dimetil-ciclohex-3-enocarboxil)-4-hidroxi-ciclohexil]-amino]-tieno-2-carboxílico

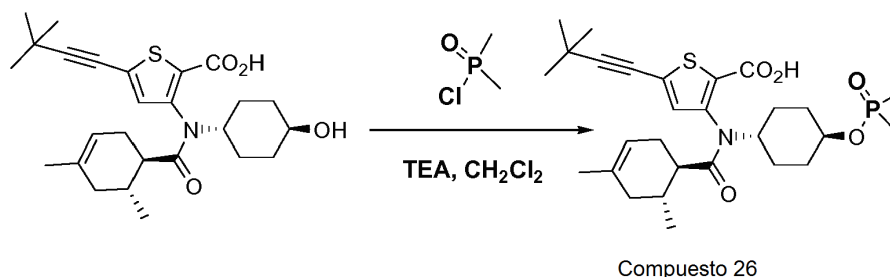


15

Usando ácido (1R,6R)-4,6-dimetil-ciclohex-3-enocarboxílico en vez de ácido (1S,6S)-4,6-dimetil-ciclohex-3-enocarboxílico en el Esquema 1, puede prepararse el compuesto del título anterior.

20

Ejemplo 26 - Compuesto 26: Ácido 5-(3,3-Dimetilbut-1-inil)-3-((1R,6R)-N-((1r,4S)-4-(dimetilfosforiloxi)ciclohexil)-4,6-dimetilciclohex-3-enocarboxamido)tieno-2-carboxílico



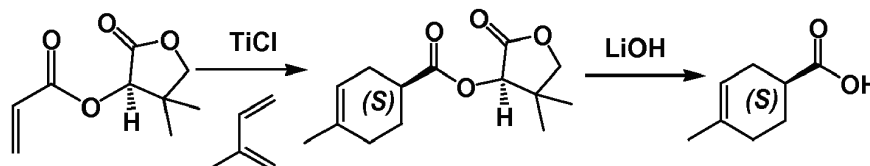
25

El compuesto 26 puede prepararse de la misma manera que el Compuesto 25 partiendo de ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(1R,6R)-(4,6-dimetil-ciclohex-3-enocarboxil)-4-hidroxi-ciclohexil]-amino]-tieno-2-carboxílico en lugar de ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(1S,6S)-(4,6-dimetil-ciclohex-3-enocarboxil)-4-hidroxi-ciclohexil]-amino]-tieno-2-carboxílico.

30

Síntesis de ácido (1S)-4-metil-ciclohex-3-enocarboxílico

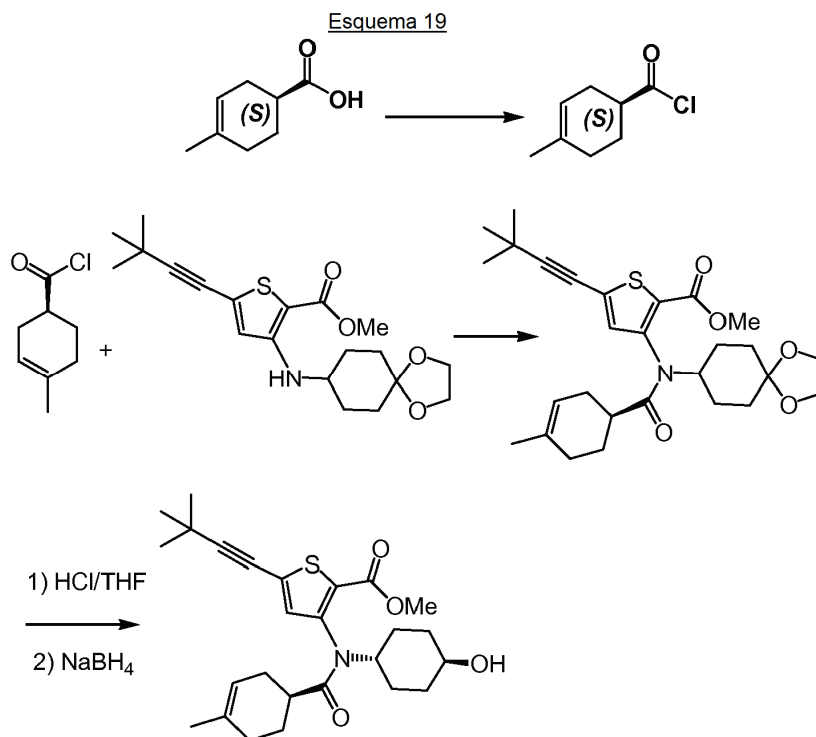
Esquema 15



Se enfrió 4,4-dimetil-2-oxo-tetrahydro-furan-3-il éster del ácido acrílico (*R*) (2,92 g, 15,9 mmol) en diclorometano (20 ml) y hexanos (3 ml) a -10 °C y se trató con tetracloruro de titanio (2,4 ml, 2,4 M en diclorometano, 2,4 mmol). La solución de color rojo se agitó durante 15 min y se trató gota a gota con isopreno (2,4 ml, 23,8 mmol) durante 5 min. Después de agitar durante 1,5 h, se añadió una porción adicional de isopreno (2,4 ml, 23,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -10 °C a 0 °C durante 2,5 h. Después de enfriar a -10 °C, la mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio (ac. sat.). Se añadieron agua y acetato de etilo:hexanos (1:1). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo:hexanos (1:1). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 10-40 %:Hex, 80 g de columna) para proporcionar 3,35 g (rendimiento del 84 %) de 4,4-dimetil-2-oxo-tetrahydro-furan-3-il éster del ácido 4-metil-ciclohex-3-(*S*)-enocarboxílico en forma de un aceite transparente.

Se trató 4,4-dimetil-2-oxo-tetrahydro-furan-3-il éster del ácido 4-Metil-ciclohex-3-(*S*)-enocarboxílico (3,34 g, 13,2 mmol) en THF (25 ml), agua (2,5 ml) y metanol (2,5 ml) con hidróxido de litio monohidrato (2,8 g, 66,2 mmol) y se calentó a 50 °C con agitación. Después de 1 h, la mezcla de reacción se trató con HCl 1 M (aproximadamente 25 ml). La mezcla se extrajo con hexanos:acetato de etilo (200 ml: 15 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar 2,4 g de un semisólido de color blanco. El residuo se disolvió de nuevo en hexanos:diclorometano (100 ml, 95:5), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar 1,68 g (rendimiento del 91 %) de ácido (1*S*)-4-metil-ciclohex-3-enocarboxílico en forma de un polvo de color blanco.

Síntesis de 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-((*S*)-*N*-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilciclohex-3-enocarboxamido)tiofeno-2-carboxilato de metilo



Se disolvió ácido (1*S*)-4-Metil-ciclohex-3-eno-1-carboxílico (250 mg, 1,78 mmol), secado azeotrópicamente por evaporación en tolueno, en diclorometano (4 ml) y se trató con dimetilformamida (1 gota). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota con cloruro de oxalilo (0,42 ml, 4,5 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente mientras que se agitó durante 4 h. La solución se concentró, se trató con hexanos y se concentró de nuevo para proporcionar cloruro de ácido (1*S*)-4-metil-ciclohex-3-eno-1-carboxílico en forma de un aceite de color amarillo claro que se usó inmediatamente en la siguiente etapa.

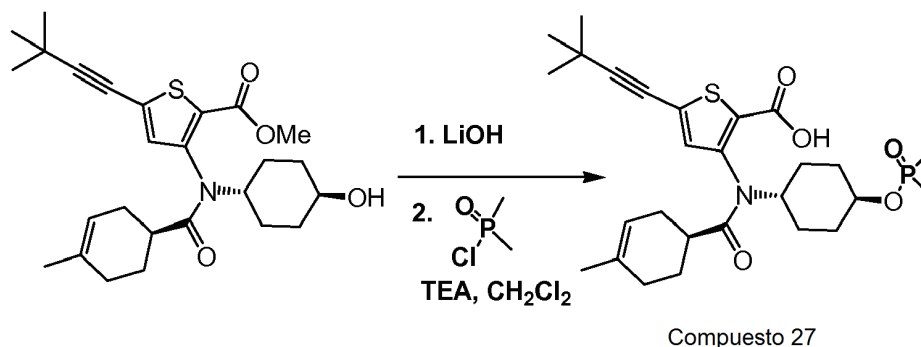
Se disolvieron cloruro de ácido (1*S*)-4-Metil-ciclohex-3-eno-1-carboxílico (1,8 mmol), éster metílico del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-(1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-ilamino)-tiofeno-2-carboxílico (336 mg, 0,89 mmol) y DMAP (217 mg, 1,8 mmol) en dicloroetano (2,2 ml), se cerraron herméticamente con un tapón y se calentaron a 80 °C. Después de 2 h, la temperatura se aumentó a 90 °C, y la solución se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se calentó adicionalmente a 100 °C, se agitó durante 24 h y se repartió entre agua y acetato de etilo:hexanos (1:1). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo:hexanos (1:1). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 5 %:hexanos 5 min después EtOAc al 5-40 %:hexanos, 20 min, columna de 24 g) proporcionó 250 mg (rendimiento del 56 %) del éster metílico del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-il)-(4-metil-ciclohex-3-

enocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico deseado en forma de una espuma de color blanco.

Se disolvió éster metílico del ácido 5-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-3-[(1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-il)-(4-metil-ciclohex-3-enocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico (240 mg, 0,48 mmol) en THF (3,2 ml) y se trató con HCl 4 M (1,6 ml, 0,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 45 °C y se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 h, se añadió metanol (15-20 gotas) y la solución se agitó durante 3 h. Se añadió una porción adicional de HCl 4 M (1,6 ml, 0,8 mmol) y metanol (1 ml) y la solución se agitó durante 16 h a temperatura ambiente seguido de 40 °C durante 4 h. La solución se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico (ac. sat.) y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar 233 mg (rendimiento cuantitativo) del éster metílico del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-metil-ciclohex-3-enocarbonil)-(4-oxo-ciclohexil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico deseado en forma de una espuma de color blanco.

Se trató éster metílico del ácido 5-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-3-[(4-metil-ciclohex-3-enocarbonil)-(4-oxo-ciclohexil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico (233 mg, 0,51 mmol) en THF (3 ml) y agua (0,3 ml) se trató con borohidruro sódico (19 mg, 0,48 mmol). Después de agitar durante 20 min, se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 10 %:hexanos, 4 min, EtOAc al 10-70 %:hexanos, 12 min, columna de 12 g) proporcionó 130 mg (rendimiento del 59 %) del 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-((S)-N-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilciclohex-3-enocarboxamido)tiofeno-2-carboxilato de metilo deseado.

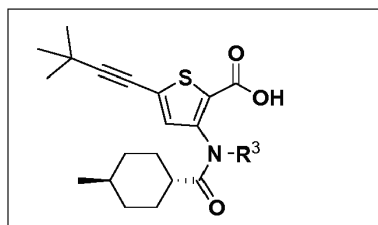
Ejemplo 27 - Compuesto 27: Ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-((S)-N-((1*r*,4*S*)-4-(dimetilfosforiloxi)ciclohexil)-4-metilciclohex-3-enocarboxamido)tiofeno-2-carboxílico



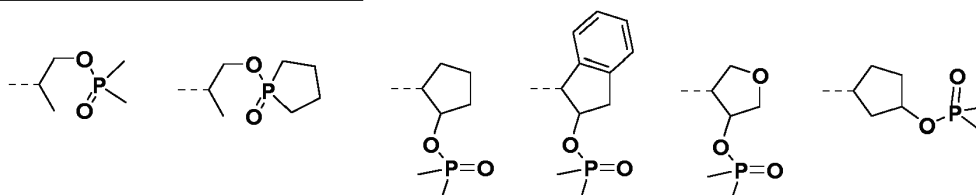
El Compuesto 27 puede prepararse por hidrólisis de 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-((S)-N-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilciclohex-3-enocarboxamido)tiofeno-2-carboxilato de metilo con el ácido correspondiente y conversión de ese ácido en el Compuesto 27 de la misma manera que para el Compuesto 1.

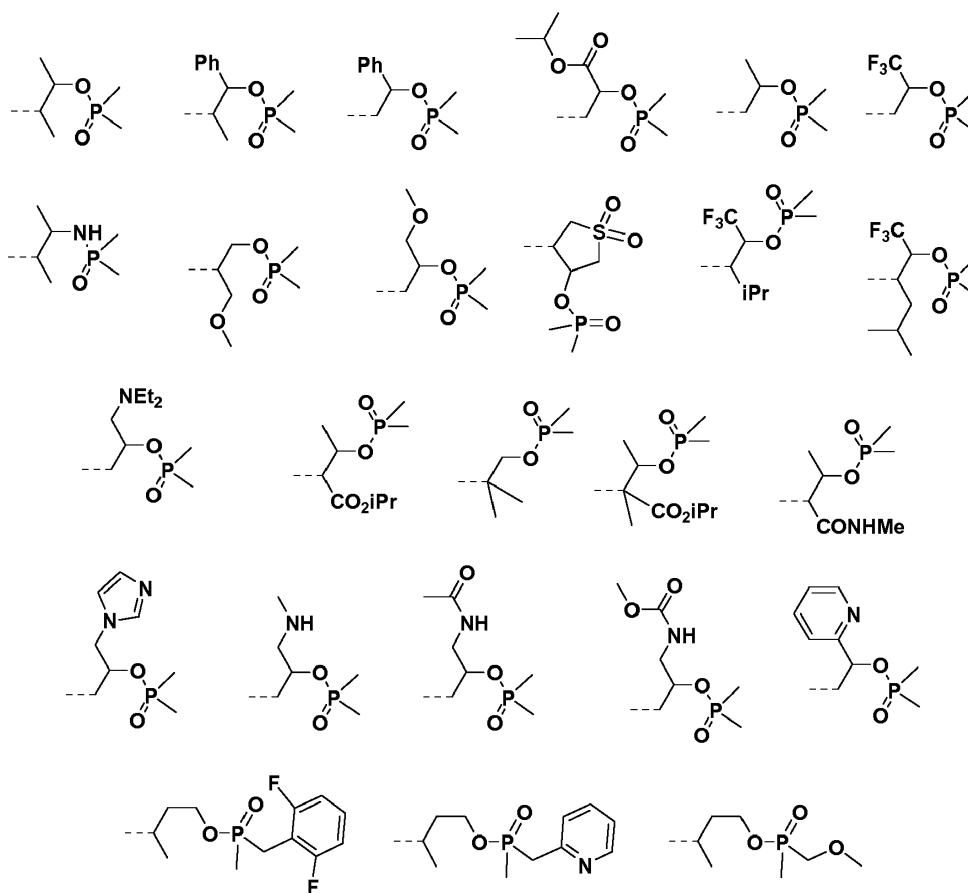
30 Ejemplos proféticos adicionales

Los siguientes ejemplos adicionales, incluyendo enantiómeros de los mismos, pueden prepararse usando métodos análogos:



en el que R³ se selecciona entre un grupo en la tabla a continuación

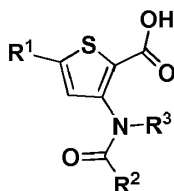




5

10

De forma análoga, pueden usarse métodos análogos para sintetizar compuestos que tengan el siguiente patrón de sustitución:



15

donde R^3 se selecciona entre

- $CH_2-P(O)R^I R^{II}$,
- $C(CH_3)_2-P(O)R^I R^{II}$,
- 20 - $CH(\text{cicloalquil } C_{3-6})-P(O)R^I R^{II}$,
- $CH_2-CH_2-P(O)R^I R^{II}$,
- $C(CH_3)_2-CH_2-P(O)R^I R^{II}$,
- $CH(\text{cicloalquil } C_{3-6})-CH_2-P(O)R^I R^{II}$, y
- $CH(CH_2R^*)-CH_2-P(O)R^I R^{II}$, incluyendo tanto la configuración (+) como (-) sobre el átomo quiral;

25

donde cada R^I es independientemente diversos sustituyentes, como se describe en el presente documento, incluyendo pero sin limitación, alquilo C_{1-12} , alcoxi C_{1-12} o -OH;

donde cada R^{II} es independientemente diversos sustituyentes, como se describe en el presente documento, incluyendo, pero sin limitación, alquilo C_{1-12} , arilo C_{6-14} , tal como fenilo, o arilalquilo C_{8-16} , tal como bencilo; y

30

donde cada R^* es independientemente diversos sustituyentes, como se describe en el presente documento, incluyendo, pero sin limitación, alquilo C_{1-12} o alcoxi C_{1-12} .

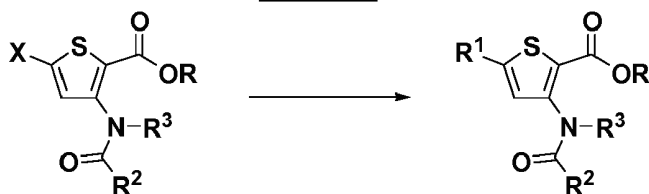
Esquemas Generales (para P en R^1)

35

Como en las ilustraciones generales anteriores, el resto que contiene fósforo puede introducirse en R^1 con el resto de la molécula ya montada. Como alternativa, el enlace entre el tiofeno y R^1 puede formarse convenientemente por diversos métodos de acoplamiento de aril-arilo o aril-acetileno, tales como los liderados por Suzuki o Sonagashira

(véase Smith, M.B. y March, J. *Advanced Organic Chemistry*, 6ª edición, Wiley-Interscience, págs. 899 y 903 respectivamente), usando un 5-halotiofeno como se ilustra en el Esquema B.

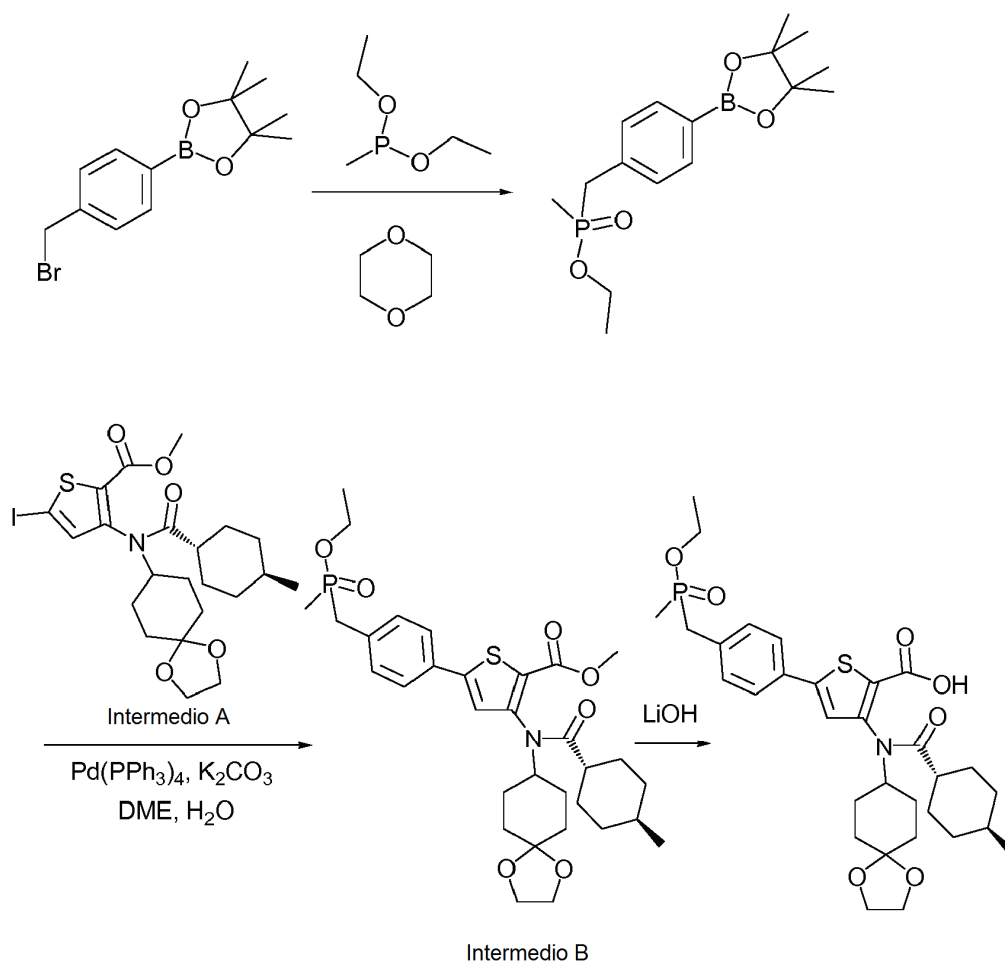
Esquema B



5 Experimentos

Ejemplo 20 - Compuesto 20: Ácido 3-[(1,4-Dioxa-espiro[4,5]dec-8-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-[4-(etoxi-metil-fosfinoilmetil)-fenil]-tiofeno-2-carboxílico

Esquema 11



10

Compuesto 20

15

Se pesó pinacol éster del ácido 4-(bromometil)benzenoborónico (609 mg, 2,05 mmol, 1 equiv.) en un matraz de fondo redondo y se purgó con N₂. Después, se añadieron 1,4-dioxano (6 ml) y dietoximetilfosfina (0,96 ml, 6,15 mmol, 3 equiv.), y la solución se agitó a 100 °C durante 1 hora. Después, la reacción se concentró hasta un aceite del cual se aisló el producto (éster etílico del ácido metil-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,3]dioxaborolan-2-il)-bencil]-fosfínico) por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 10 % en diclorometano) en forma de un aceite transparente (657 mg, 2,028 mmol, 98 %). Después, este aceite transparente se disolvió en dimetoxietano (7 ml) y la solución resultante se añadió a un vial para microondas de 20 ml que contenía el intermedio A (éster metílico del ácido 3-[(1,4-Dioxa-espiro[4,5]dec-8-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-yodo-tiofeno-2-carboxílico; véase en

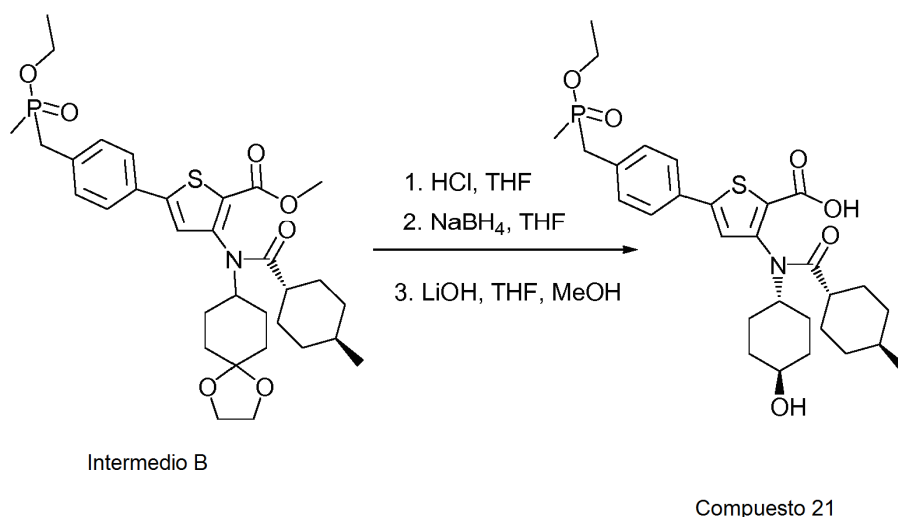
documento WO 2008/58393 A1; 925 mg, 1,69 mmol, 1 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (98 mg, 0,0845 mmol, 0,05 equiv.), y carbonato potásico (467 mg, 3,38 mmol, 2 equiv.), y 3,5 ml de agua. El vial se cerró herméticamente y se calentó por microondas a 120 °C durante 10 minutos. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se lavó dos veces con 50 ml de acetato de etilo, y las capas de acetato de etilo, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar un aceite del cual se aisló el intermedio B (éster metílico del ácido 3-[(1,4-Dioxa-espiro[4,5]dec-8-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-[4-(etoxi-metil-fosfinoilmetil)-fenil]-tiofeno-2-carboxílico) por cromatografía en columna (SiO₂, metanol al 9 % en acetato de etilo) en forma de un sólido de color castaño (1,01 g, 1,65 mmol, 98 %).

- 5 Este material (55 mg, 0,089 mmol, 1 equiv.) se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml) a temperatura ambiente. Después, se añadió una solución de hidróxido de litio monohidrato (8 mg, 0,2 mmol, 2,2 equiv.) en 1 ml de agua y 5 gotas de metanol, y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se neutralizó con 0,11 ml de HCl 2 N y se concentró. El material en bruto se disolvió de nuevo en metanol y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar ácido 3-[(1,4-Dioxa-espiro[4,5]dec-8-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-[4-(etoxi-metil-fosfinoilmetil)-fenil]-tiofeno-2-carboxílico (10 mg, 19 %). EM (m/z) 604,3 [M+H]⁺ tiempo de retención de HPLC: 3,575 min (5-95 % acetonitrilo con TFA al 0,05 %: agua con TFA al 0,05 %).

Ejemplo 21 - Compuesto 21: Ácido 5-[4-(Etoxi-metil-fosfinoilmetil)-fenil]-3-[(4-hidroxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico

20

Esquema 12



- Se pesó éster metílico del ácido 3-[(1,4-Dioxa-espiro[4,5]dec-8-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-[4-(etoxi-metil-fosfinoilmetil)-fenil]-tiofeno-2-carboxílico (204 mg, 0,331 mmol, 1 equiv.) en un matraz pequeño y se disolvió en 3 ml de THF. Después, se añadieron 2 ml de HCl 3,6 N y la reacción se agitó a 40 °C durante 1,5 horas. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 40 ml de agua. Después, la solución se extrajo dos veces con acetato de etilo. Después, las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron dos veces con NaHCO₃ saturado, dos veces con agua, y una vez con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para proporcionar la cetona en bruto (176 mg). Este material (176 mg, 0,307 mmol) se disolvió en 5 ml de THF anhidro y se enfrió a -25 °C usando un baño de acetonitrilo/hielo seco. Se añadió en dos porciones borohidruro sódico (9 mg, 0,230 mmol, 0,75 equiv.) en forma de un sólido. La reacción se agitó durante 1,5 horas a -25 °C, después se interrumpió con 3 ml de HCl 2 N y se calentó a temperatura ambiente. Después, la solución se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron una vez con salmuera, y después se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. Este producto en bruto (173 mg) se disolvió en 2 ml de THF. La agitación se comenzó y se añadieron 0,5 ml de metanol y una solución de hidróxido de litio monohidrato (25 mg, 0,6 mmol, 2 equiv. en 0,5 ml de agua). La reacción se agitó a 40 °C durante 45 minutos después de lo cual la reacción se detuvo mediante la adición de 0,35 ml de HCl 2 N. La reacción se concentró, después se disolvió de nuevo en metanol y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar ácido 5-[4-(Etoxi-metil-fosfinoilmetil)-fenil]-3-[(4-hidroxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico (11 mg, 6 %). EM (m/z) 562,1 [M+H]⁺ tiempo de retención de HPLC: 3,152 min (5-95 % acetonitrilo con TFA al 0,05 %: agua con TFA al 0,05 %).

25

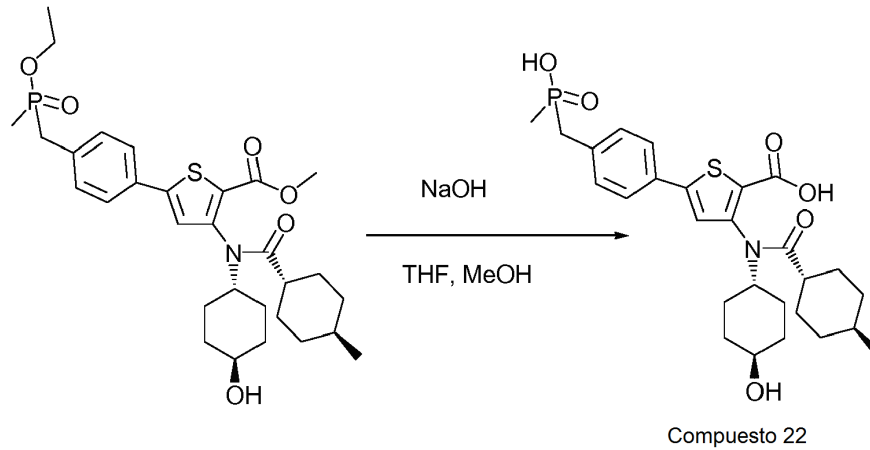
30

35

40

Ejemplo 22 - Compuesto 22: Ácido 3-[(4-Hidroxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-[4-(hidroxi-metil-fosfinoilmetil)-fenil]-tiofeno-2-carboxílico

Esquema 13

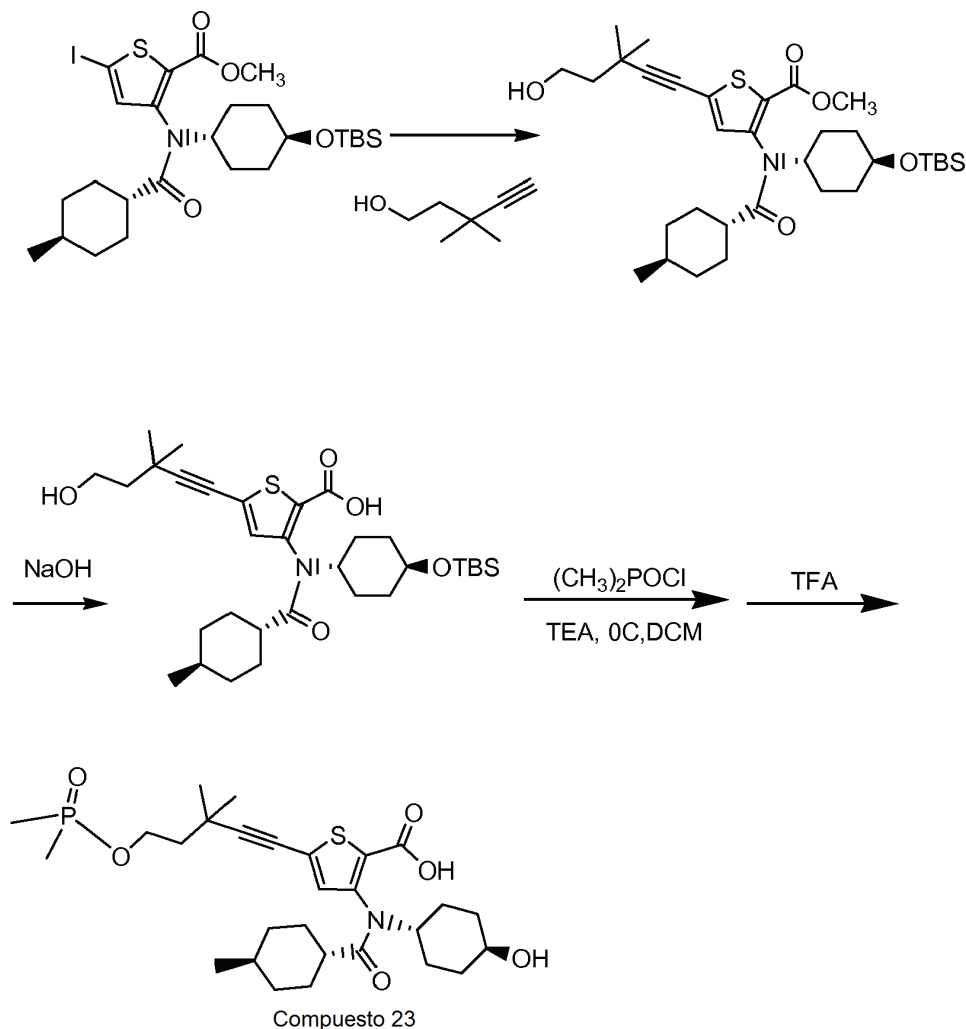


5 Siguiendo la etapa reductora en el Ejemplo 21, el producto en bruto (50 mg) se disolvió en 1 ml de THF y 0,5 ml de metanol. Se añadió NaOH 10 N (0,26 ml, -30 equiv.), y la solución se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, la reacción se neutralizó con 1,3 ml de HCl 2 N, se concentró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar ácido (3-[(4-Hidroxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-[4-(hidroxi-metil-fosfinoilmetil)-fenil]-tiofeno-2-carboxílico (20 mg, 11 %). EM (m/z) 534,2 [M+H]⁺ tiempo de retención de HPLC: 2,725 min (5-95 % acetonitrilo con TFA al 0,05 %: agua con TFA al 0,05 %).

10

Ejemplo 23 - Compuesto 23: Ácido 5-[3,3-Dimetil-5-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-pent-1-inil]-3-[[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico

Esquema 10



5

Una solución de 3,3-dimetil-pent-4-in-1-ol (600 mg, 5,36 mmol), éster metílico del ácido 3-[[4-(terc-Butil-dimetil-silanilo)-ciclohexil]-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-yodo-tiofeno-2-carboxílico (2767 mg, 4,46 mmol) y trietilamina (10,8 ml, 77,48 mmol) en DMF (25 ml) se desgasificó durante 10 minutos con nitrógeno. Se añadieron PdCl₂(PPh₃)₂ (314 mg, 0,45 mmol) y CuI (170 mg, 0,90 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos más, después de lo cual la reacción se puso en un baño de aceite a 80 °C y se calentó durante 3,5 h. La reacción se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ sat. La capa orgánica se separó, se lavó con LiCl al 5 % y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar una espuma de color pardo oscuro. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 30 % en hexanos y después metanol al 5 % en acetato de etilo proporcionó éster metílico del ácido 3-[[4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-ciclohexil]-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-(5-hidroxi-3,3-dimetil-pent-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico (2,43 g, 90 %) en forma de una espuma de color amarillo pálido.

10

15

20

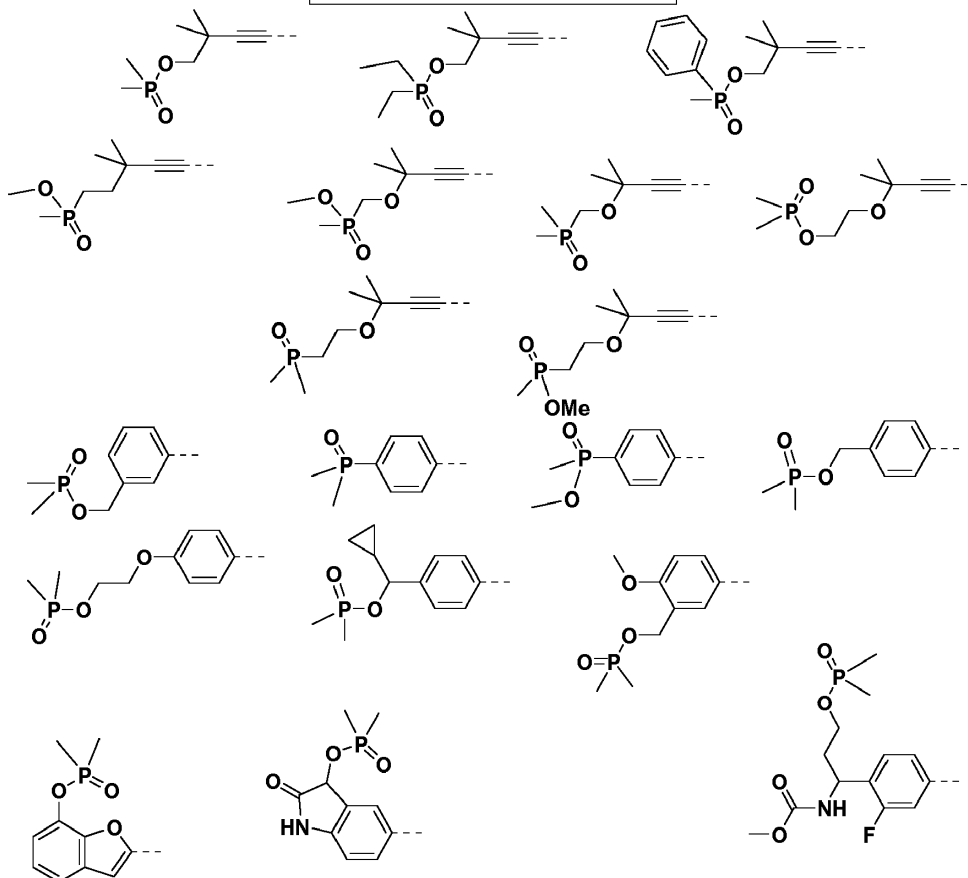
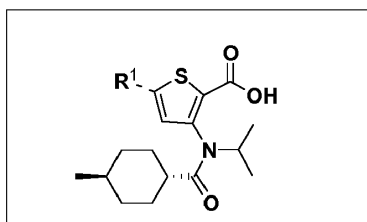
Después de la hidrólisis del éster metílico del ácido 3-[[4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-ciclohexil]-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-(5-hidroxi-3,3-dimetil-pent-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico en el ácido correspondiente, el Compuesto 23 se obtuvo fosforilado de la misma manera que en el Ejemplo 1.

EM = 552; el tiempo de retención de HPLC es de 3,319.

Ejemplos proféticos

Los siguientes ejemplos adicionales, incluyendo enantiómeros de los mismos, pueden prepararse usando métodos análogos:

5



10

Ejemplos biológicos**Actividad antivírica**

15

Otro aspecto de la invención se refiere a métodos para inhibir las infecciones víricas, que comprenden la etapa de tratamiento de una muestra o sujeto sospechoso de necesitar tal inhibición con una composición de la invención.

20

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

25

30

Si se desea, la actividad anti-vírica de un compuesto de la invención tras la aplicación de la composición se puede observar por cualquier método incluyendo métodos de detección directos e indirectos de tal actividad. Se contemplan todos los métodos de determinación cuantitativa, cualitativa y semicuantitativa de tal actividad. Normalmente se aplica uno de los métodos de exploración que se han descrito anteriormente, sin embargo, también

es aplicable cualquier otro método tal como la observación de las propiedades fisiológicas de un organismo vivo.

La actividad antivírica de un compuesto de la invención se puede medir utilizando protocolos de exploración de referencia que se conocen. Por ejemplo, la actividad antivírica de un compuesto se puede medir utilizando los siguientes protocolos generales.

Ensayo de inmunodetección de Flavivirus basado en células

Las células BHK21 o A549 se tripsinizan, recuentan y se diluyen a 2×10^5 células/ml en medio Hams F-12 (células A549) o medio RPMI-1640 (células BHK21) suplementado con un 2 % de suero fetal bovino (FBS) y un 1 % de penicilina/estreptomicina. Se repartieron 2×10^4 células por pocillo en placas de cultivo tisular transparentes de 96 pocillos y se colocaron a 37 °C, con un 5 % de CO₂ durante una noche. Al día siguiente, las células se infectaron con los virus con una multiplicidad de infección (MOI) de 0,3 en presencia de concentraciones variadas de los compuestos de ensayo durante 1 hora a 37 °C y un 5 % de CO₂ durante otras 48 horas. Las células se lavaron una vez con PBS y se fijaron con metanol frío durante 10 min. Tras lavar dos veces con PBS, las células fijas se bloquearon con PBS que contenía un 1 % de FBS y un 0,05 % de Tween-20 durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió entonces la solución de anticuerpos primaria (4G2) a una concentración de 1:20 a 1:100 en PBS que contenía un 1 % de FBS y un 0,05 % de Tween-20 durante 3 horas. Las células se lavaron entonces tres veces con PBS seguido por una hora de incubación con anti-IgG de ratón conjugada con peroxidasa de rábano rusticano (HRP) (Sigma, dilución 1:2000). Tras lavar tres veces con PBS, se añadieron 50 microlitros de solución de sustrato 3,3',5,5'-tetrametilbenzidina (TMB) (Sigma) a cada pocillo durante dos minutos. La reacción se para por la adición de 0,5 M de ácido sulfúrico. Las placas se leen a una absorbancia de 450 nm para la cuantificación de carga vírica. Tras la medición, las células se lavaron tres veces con PBS seguido por una incubación con yoduro de propidio durante 5 min. La placa se leyó en un lector Tecan Safire™ (excitación 537 nm, emisión 617 nm) para la cuantificación del número de células. Se representaron las curvas de respuesta a la dosis a partir de la absorbancia media frente al log de la concentración de los compuestos de ensayo. Se calcula la CE₅₀ por análisis de regresión no lineal. Se puede utilizar un control positivo tal como N-nonil-desoxijirimicina.

Ensayo del efecto citopático del Flavivirus basado en células

Para ensayar el virus de Nilo Occidental o el virus de encefalitis japonesa, se tripsinizaron las células BHK21 y se diluyeron a una concentración de 4×10^5 células/ml en medio RPMI-1640 suplementado con un 2 % de FBS y un 1 % de penicilina/estreptomicina. Para ensayar el virus del dengue, se tripsinizaron las células Huh7 y se diluyeron a una concentración de 4×10^5 células/ml en medio DMEM suplementado con un 5 % de FBS y un 1 % de penicilina/estreptomicina. Se repartieron 50 ml de suspensión celular (2×10^4 células) por pocillo en placas con base de polímero PIT de fondo óptico de 96 pocillos (Nunc). Las células se cultivaron durante una noche en el medio de cultivo a 37 °C, un 5 % de CO₂, y luego se infectaron con virus del Nilo occidental (por ejemplo, la cepa B956) o virus de encefalitis japonesa (por ejemplo, la cepa Nakayama) a una MOI = 0,3, o con virus del dengue (por ejemplo, la cepa DEN-2 NGC) a una MOI = 1, en presencia de diferentes concentraciones de los compuestos de ensayo. Las placas que contenían el virus y los compuestos se incubaron adicionalmente a 37 °C, con un 5 % de CO₂ durante 72 h. Al final de la incubación, se añadieron 100 microlitros de reactivo CellTiter-Glo™ en cada pocillo. Los contenidos se mezclaron durante 2 minutos en un agitador orbital para inducir la lisis celular. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 10 minutos para estabilizar la señal fluorescente. La lectura de luminiscencia se registró utilizando un lector de placas. Se puede utilizar un control positivo tal como N-nonil-desoxijirimicina.

Actividad antivírica en un modelo de ratón de infección por dengue

Los compuestos se ensayaron *in vivo* en un modelo de ratón de infección por virus del dengue (Schul et al. J. Infectious Dis. 2007; 195:665-74). Se alojaron ratones AG129 de seis a diez semanas de edad (B&K Universal Ltd, Hill, UK) en jaulas ventiladas individualmente. Los ratones se inyectaron por vía intraperitoneal con 0,4 ml de suspensión del virus TSV01 de dengue 2. Se tomaron muestras de sangre por punción retro-orbital bajo anestesia con isoflurano. Las muestras de sangre se recolectaron en tubos que contenían citrato sódico a una concentración final de un 0,4 %, y se centrifugan inmediatamente durante 3 min a 6000 g para obtener el plasma. El plasma (20 microlitros) se diluye en 780 microlitros de medio RPMI-1640 y se congelan instantáneamente en nitrógeno líquido para el análisis del ensayo de placas. El plasma remanente se reserva para la determinación de citocinas y nivel de proteína NS1. Los ratones desarrollaron viremia de dengue que aparece en varios días, con un pico el día 3 tras la infección.

Para ensayar la actividad antivírica, se disolvió un compuesto de la invención en un vehículo líquido, por ejemplo un 10 % de etanol, un 30 % de PEG 300 y un 60 % de D5W (un 5 % de dextrosa en agua; o HCl 6N (1,5 eq.): NaOH 1 N (con un pH ajustado a 3,5): 100 mM de tampón de citrato pH 3,5 (0,9 % v/v; 2,5 % v/v; 96,6 % v/v). Se dividieron los 36 ratones AG129 de 6-10 semanas de edad en seis grupos de seis ratones cada uno. Todos los ratones se infectaron con el virus del dengue como se ha descrito anteriormente (día 0). El grupo 1 se dosificó por sonda oral a 200 ml/ratón con 0,2 mg/kg de un compuesto de la invención dos veces al día (una vez por la mañana temprano y una vez última hora por la tarde) durante tres días consecutivos empezando el día 0 (la primera dosis es justo antes de la infección con el dengue). Los grupos 2, 3 y 4 se dosificaron de la misma manera con 1 mg/kg, 5 mg/kg y 25

mg/kg del compuesto, respectivamente. Se puede utilizar un control positivo, tal como (2R, 3R, 4R, 5R)-2-(2-amino-6-hidroxi-metil-3-metil-tetrahydro-furan-3,4-diol, que se dosificó por sonda oral a 200 microlitros/ratón de la misma manera que los grupos anteriores. Un grupo adicional se trata solo con el vehículo líquido.

- 5 El día 3 post-infección se tomaron muestras de sangre de aproximadamente 100 microlitros (con citrato sódico como anticoagulante) de los ratones por punción retro-orbital bajo anestesia con isofluorano. El plasma se obtuvo de cada muestra de sangre por centrifugación y se congeló instantáneamente en nitrógeno líquido para los análisis del ensayo de placas. Las muestras de plasma que se recolectaron se analizaron por el ensayo de placa como se describe en Schul et al. También se analizaron las citocinas como describe Schul. Se analizaron los niveles de proteína NS1 utilizando un kit Platelia™ (BioRad Laboratories). El efecto anti-vírico se indica por una reducción de los niveles de citocinas y/o los niveles de proteína NS1.

10 Normalmente, se obtienen reducciones de la viremia de aproximadamente 50-100 veces, más normalmente de 10-60 veces, más normalmente 20-30 veces, con dosificaciones de 5-50 mg/kg bid de los compuestos de la invención.

15

Protocolo de ensayo de VHC

La actividad anti-VHC de los compuestos de la invención se ensayó en una línea celular Huh-7 de hepatoma humano que albergaba un replicón VHC. El ensayo comprende las siguientes etapas:

20

Etapa 1: preparación del compuesto y dilución en serie

Se llevaron a cabo diluciones en serie en DMSO al 100 % en una placa de 384 pocillos. Se preparó una solución de partida que contenía un compuesto a una concentración de 225 veces la concentración de la dilución final en serie en DMSO al 100 % y se añadieron 15 μ l a los pocillos pre-especificados en la columna 3 o 13 de una placa de polipropileno de 384 pocillos. El resto de la placa de 384 pocillos se llenó con 10 μ l de DMSO al 100 % excepto las columnas 23 y 24 en las que se añadieron 10 μ l de inhibidor de proteasa de VHC 500 μ M (ITMN-191) en DMSO al 100 %. Se utilizó el inhibidor de proteasa de VHC como un control de 100 % de inhibición de la replicación del VHC. La placa se colocó en una Estación de trabajo FX Biomek para empezar las diluciones en serie. La dilución en serie se llevó a cabo en diez ciclos de dilución de 3 veces desde la columna 3 a 12 o desde la columna 13 a 22.

30

Etapa 2: Preparación de la placa de cultivo celular y adición del compuesto

A cada pocillo de una placa negra de polipropileno de 384 pocillos, se añadieron 90 μ l de medio celular que contenía 1600 células Huh-7 con replicón VHC suspendidas con una Estación de trabajo uFlow Biotek. Se transfirió un volumen de 0,4 μ l de la solución de compuesto desde la placa de dilución en serie a la placa de cultivo celular en una Estación de trabajo FX Biomek. La concentración de DMSO en la condición de ensayo final era del 0,44 %. Las placas se incubaron durante 3 días a 37 °C con un 5 % de CO₂ y un 85 % de humedad.

35

Etapa 3: detección de toxicidad e inhibición de la replicación vírica

a) Evaluación de toxicidad: El medio de la placa de cultivo celular de 384 pocillos se aspiró con una lavadora de placas EL405 Biotek. Se añadió un volumen de 50 μ l de una solución que contenía 400 nM de Calceína AM en PBS al 100 % a cada pocillo de la placa con una Estación de trabajo uFlow Biotek. La placa se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente antes de medirse la señal de fluorescencia (emisión 490 nm, excitación 520 nm) con un lector de placas Envision Perkin Elmer.

45

b) Evaluación de la inhibición de la replicación vírica: Se aspiró la solución de calceína-PBS de la placa de cultivo celular de 384 pocillos con una lavadora de placas EL 405 Biotek. Se añadió un volumen de 20 μ l de tampón de luciferasa Dual-Glo (Promega, Reactivo de ensayo de luciferasa Dual-Glo, n° de cat. E298B) a cada pocillo de la placa con una Estación de trabajo uFlow Biotek. Se incubó la placa durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añadió entonces un volumen de 20 μ l de una solución que contenía una mezcla 1:100 de sustrato Stop & Glo Dual Glo (Promega, Reactivo de ensayo de luciferasa Dual-Glo, n° de cat. E313B) y tampón Stop & Glo Dual-Glo (Promega, Reactivo de ensayo de luciferasa Dual-Glo, n° de cat. E314B) a cada pocillo de la placa con una Estación de trabajo uFlow Biotek. La placa se incubó a temperatura ambiente durante 10 minutos antes de medirse la señal de luminiscencia con un lector de placas Envision Perkin Elmer.

50

55

Etapa 4: cálculo

El porcentaje de citotoxicidad se determinó por la conversión de calceína M en un producto fluorescente. La señal fluorescente media de los pocillos con DMSO de control se definió como un 100 % no tóxico. La señal fluorescente individual de cada pocillo tratado con el compuesto de ensayo se dividió por la señal media de los pocillos de control con DMSO y se multiplicaron entonces por 100 % para obtener el porcentaje de viabilidad. El porcentaje de actividad de replicación anti-VHC se determinó por la señal de luminiscencia de los pocillos de ensayo en comparación con los pocillos de control con DMSO. La señal de fondo se determinó por la media de señal de luminiscencia de los pocillos tratados con el inhibidor de proteasa VHC y se restó de la señal de los pocillos de ensayo así como los

60

65

pocillos de control con DMSO. Después de diluciones en serie de 3 veces, se calcularon los valores de la CE₅₀ y CC₅₀ ajustando el % de inhibición en cada concentración a la siguiente ecuación:

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

5 Donde b es el coeficiente de Hill. Véase, por referencia, Hill, A. V., The Possible Effects of the Aggregation of the Molecules of Hemoglobin on its Dissociation Curves, J. Physiol. 40: iv-vii. (1910).

10 Los valores del % de inhibición a una concentración específica, por ejemplo 2 μM, se puede derivar también de la fórmula anterior.

Cuando se ensayaron, se descubrió que ciertos compuestos de la presente invención inhibían la replicación vírica como se enumera en la Tabla 1:

15

Tabla 1

| Compuesto N° | % inhibición a 2 mM |
|--------------|---------------------|
| 1 | 99,8 |
| 2 | 99,8 |
| 3 | 99,6 |
| 4 | 94,7 |
| 5 | 100,0 |
| 6 | 93,2 |
| 7 | 99,8 |
| 8 | 99,8 |
| 9 | 99,9 |
| 10 | 100,0 |
| 11 | 99,8 |
| 12 | 98,2 |
| 13 | 99,8 |
| 14 | 99,8 |
| 15 | 98,9 |
| 16 | 99,5 |
| 17 | 99,5 |
| 18 | 98,8 |
| 19 | 94,2 |
| 20 | 56,3 |
| 21 | 79,2 |
| 22 | 12,3 |

Los compuestos preferidos de la invención tienen una CE₅₀ de 500 nM o menos. Ejemplos no limitantes de compuestos preferidos son los compuestos 1, 2, 3, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 23 y 24.

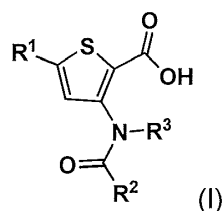
20

Las respuestas farmacológicas y bioquímicas específicas que se observan pueden variar según y dependiendo del compuesto activo particular que se seleccione y si están presentes vehículos farmacéuticos, así como el tipo de formulación y el método de administración que se emplee, y tales variaciones o diferencias esperadas en los resultados se contemplan de acuerdo con la práctica de la presente invención.

25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



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

R^1 es $-(L^1)_m-(L^2)_n-X^1$;

L^1 se selecciona entre el grupo que consiste en alquínico y arileno opcionalmente sustituido;

m es 1;

10 cuando L^1 está sustituido, L^1 se sustituye con uno o más Q^6 ;

L^2 se selecciona entre el grupo que consiste en $-NHC(O)-$ y alquénico opcionalmente sustituido;

n es 0 o 1;

cuando L^2 está sustituido, L^2 se sustituye con uno o más Q^6 ;

X^1 se selecciona entre el grupo que consiste en

15 a) $-P(O)R^xR^y$,

b) $-P(O)OR^xR^y$,

c) $-OP(O)R^xR^y$ y

20 d) alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido, alquénico C_{2-12} opcionalmente sustituido, alquínico C_{2-12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-12} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3-18 miembros opcionalmente sustituido y arilalquilo C_{6-18} opcionalmente sustituido;

25 cada uno de R^x y R^y independientemente se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido, alquénico C_{2-12} opcionalmente sustituido, alquínico C_{2-12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-12} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3-18 miembros opcionalmente sustituido y arilalquilo C_{6-18} opcionalmente sustituido;

30 o R^x y R^y tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo de 3 a 10 miembros;

cuando R^x o R^y están sustituidos, R^x o R^y se sustituyen con uno o más Q^6 ;

cuando X^1 se selecciona de d) y está sustituido, X^1 se sustituye con uno o más Q^1 ;

35 cada Q^1 se selecciona individualmente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, óxido, $-NO_2$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-S(O)_2NR^{12}R^{11}$, $-NR^{12}C(O)R^{11}$, $-NR^{12}C(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}S(O)R^{10}$, $-NR^{11}S(O)_2R^{10}$, $-NR^{12}S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-CR^{12}(=NNR^{11}R^{12})$, $-CR^{12}(=NOR^{11})$, $-ONR^{12}R^{11}$, $-ON(=CR^{12}R^{11})$, $-NR^{12}OR^{11}$, $-OH$, $-NR^{11}R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-CN$, $-N_3$, $-C(=NR^{13})NR^{11}R^{12}$, $-NR^{12}C(=NR^{13})NR^{11}R^{12}$, $-NR^{12}C(O)OR^{11}$, $-OC(O)NR^{11}R^{12}$, $-OP(O)R^{11}R^{12}$, $-P(O)R^{11}R^{12}$, $-P(O)OR^{11}R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alquénico C_{2-6} opcionalmente sustituido, alquínico C_{2-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, arilalquilo C_{6-12} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-12} opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alquénico C_{2-6} opcionalmente sustituido, alquínico C_{2-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-12} opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido;

40 en donde cada R^{10} , independientemente, se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido, alquénico C_{2-12} opcionalmente sustituido, alquínico C_{2-12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-12} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3-18 miembros opcionalmente sustituido y arilalquilo C_{6-18} opcionalmente sustituido;

50 en donde cada R^{11} y R^{12} , independientemente, se seleccionan entre el grupo que consiste en H, alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido, alquénico C_{2-12} opcionalmente sustituido, alquínico C_{2-12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-12} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3-18 miembros opcionalmente sustituido y arilalquilo C_{6-18} opcionalmente sustituido;

55 o R^{11} y R^{12} tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo de 4 a 10 miembros;

o R^{10} y R^{11} tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo de 4 a 10 miembros;

cada R^{13} independientemente se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C_{1-12} opcionalmente

sustituido, alqueno C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquino C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalqueno C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno de 3-18 miembros opcionalmente sustituido, arilalqueno C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido, -CN, -C(O)R¹⁴, -CHO y -S(O)₂R¹⁴;

5 donde cada R¹⁴ es individualmente alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido; cuando Q¹ está sustituido, Q¹ se sustituye con uno o más Q⁶;

R² se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquino C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalqueno C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno de 3-18 miembros opcionalmente sustituido y arilalqueno C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido;

10 en donde, cuando R² está sustituido, R² se sustituye con uno o más Q²;

donde cada Q² se selecciona individualmente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, óxido, -NO₂, -SR²¹, -S(O)R²⁰, -S(O)₂R²⁰, -S(O)₂NR²²R²¹, -NR²²C(O)R²¹, -NR²²C(O)NR²¹R²², -NR²¹S(O)R²⁰, -NR²¹S(O)₂R²⁰, -NR²²S(O)₂NR²¹R²², -CR²²(=NNR²¹R²²), -CR²²(=NOR²¹), -ONR²²R²¹, -ON(=CR²²R²¹), -NR²²OR²¹, -OH, -NR²¹R²², -C(O)OR²², -CN, -N₃, -C(=NR²³)NR²¹R²², -NR²²C(=NR²³)NR²¹R²², -NR²²C(O)OR²¹ y -OC(O)NR²¹R²², -OP(O)R²¹R²², -P(O)R²¹R²², -P(O)OR²¹R²², -C(O)NR²¹R²², alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalqueno C₃₋₆ opcionalmente sustituido, arilalqueno C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquenoiloxi C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquinoiloxi C₂₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquiloxi C₃₋₆ opcionalmente sustituido, ariloxi C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heteroariloxi de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterocicliloxi de 4-12 miembros opcionalmente sustituido, -C(O)alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O)alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O)alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O)cicloalqueno C₃₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O)arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, -C(O)-heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, -C(O)arilalqueno C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido y heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido;

20 en donde cada R²⁰, independientemente, se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquino C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalqueno C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno de 3-18 miembros opcionalmente sustituido y arilalqueno C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido;

30 en donde cada R²¹ y R²², independientemente, se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquino C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalqueno C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno de 3-18 miembros opcionalmente sustituido y arilalqueno C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido;

35 o R²¹ y R²² tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo de 4 a 10 miembros; o R²⁰ y R²¹ tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo de 4 a 10 miembros; cada R²³ independientemente se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquino C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalqueno C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno de 3-18 miembros opcionalmente sustituido, arilalqueno C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido, -CN, -C(O)R²⁴, CHO y -S(O)₂R²⁴;

40 donde cada R²⁴ es individualmente alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido; cuando Q² está sustituido, Q² se sustituye con uno o más Q⁶;

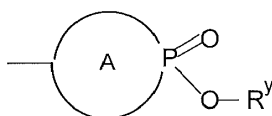
45 R³ es -(L³)_p-(L⁴)_q-(X³); L³ se selecciona entre el grupo que consiste en alqueno C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquenoileno C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquinoileno C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquenoileno C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, haloalquenoileno C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, arileno C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heterociclileno de 3-12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquenoileno de 3-18 miembros opcionalmente sustituido y arilalquenoileno C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido;

50 p es 0 o 1; cuando L³ está sustituido, L³ se sustituye con uno o más Q³;

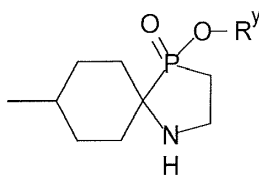
55 cada Q³ se selecciona individualmente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, óxido, -NO₂, -SR³¹, -S(O)R³⁰, -S(O)₂R³⁰, -S(O)₂NR³²R³¹, -NR³²C(O)R³¹, -NR³²C(O)NR³¹R³², -NR³¹S(O)R³⁰, -NR³¹S(O)₂R³⁰, -NR³²S(O)₂NR³¹R³², -CR³²(=NNR³¹R³²), -CR³²(=NOR³¹), -ONR³²R³¹, -ON(=CR³²R³¹), -NR³²OR³¹, -OH, -NR³¹R³², -C(O)OR³², -CN, -N₃, -C(=NR³³)NR³¹R³², -NR³²C(=NR³³)NR³¹R³², -NR³⁰C(O)OR³¹ y -OC(O)NR³¹R³², -OP(O)R³¹R³², -P(O)R³¹R³², -P(O)OR³¹R³², -C(O)NR³¹R³², alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalqueno C₃₋₆ opcionalmente sustituido, arilalqueno C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquenoiloxi C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquinoiloxi C₂₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquiloxi C₃₋₆ opcionalmente sustituido, ariloxi C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heteroariloxi de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterocicliloxi de 4-12 miembros opcionalmente sustituido, -C(O)alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, C(O)alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O)alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O)cicloalqueno C₃₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O)arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, -C(O)-heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, -C(O)arilalqueno C₆₋

12 opcionalmente sustituido y heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido;
 en donde cada R^{30} , independientemente, se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-12}
 opcionalmente sustituido, alquenilo C_{2-12} opcionalmente sustituido, alquinilo C_{2-12} opcionalmente sustituido,
 cicloalquilo C_{3-12} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros
 5 opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3-18
 miembros opcionalmente sustituido y arilalquilo C_{6-18} opcionalmente sustituido;
 en donde cada R^{31} y R^{32} , independientemente, se seleccionan entre el grupo que consiste en H, alquilo C_{1-12}
 opcionalmente sustituido, alquenilo C_{2-12} opcionalmente sustituido, alquinilo C_{2-12} opcionalmente sustituido,
 10 cicloalquilo C_{3-12} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros
 opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3-18
 miembros opcionalmente sustituido y arilalquilo C_{6-18} opcionalmente sustituido;
 o R^{31} y R^{32} tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo de 4 a 10 miembros;
 o R^{30} y R^{31} tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo de 4 a 10 miembros;
 15 cada R^{33} independientemente se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C_{1-12} opcionalmente
 sustituido, alquenilo C_{2-12} opcionalmente sustituido, alquinilo C_{2-12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-12}
 opcionalmente sustituido, arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente
 sustituido, heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3-18 miembros
 opcionalmente sustituido, arilalquilo C_{6-18} opcionalmente sustituido, -CN, -C(O) R^{34} , CHO y -S(O) R^{34} ;
 20 donde cada R^{34} es individualmente alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido;
 cuando Q^3 está sustituido, Q^3 se sustituye con uno o más Q^6 ;
 L^4 se selecciona entre el grupo que consiste en -NH- y alquileo C_{1-12} opcionalmente sustituido;
 q es 0, 1 o 2;
 cuando L^4 está sustituido, L^4 se sustituye con uno o más Q^6 ;
 X^3 se selecciona entre el grupo que consiste en:

- e) -P(O) R^xR^y ,
- f) -P(O)OR xR^y ,
- g) -OP(O) R^xR^y ,
- i)



en la que cada A es un anillo de 4 a 6 miembros, incluyendo el átomo P representado,
 j)

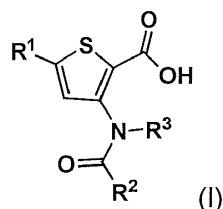


y

40 cada Q^6 se selecciona individualmente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, óxido, -NO $_2$, -N(=O), -SR 61 ,
 -S(O) R^{60} , -S(O) $_2R^{60}$, -S(O) $_2NR^{62}R^{61}$, -NR $^{62}C(O)R^{61}$, -NR $^{62}C(O)NR^{61}R^{62}$, -NR $^{61}S(O)R^{60}$, -NR $^{61}S(O) $_2R^{60}$,
 NR $^{62}S(O) $_2NR^{61}R^{62}$, -CR $^{62}(=NNR^{61}R^{62})$, -CR $^{62}(=NOR^{61})$, -ONR $^{62}R^{61}$, -ON(=CR $^{62}R^{61})$, -NR $^{62}OR^{61}$, -OH, -NR $^{61}R^{62}$,
 C(O)OR 62 , -CN, -N $_3$, -C(=NR $^{63})NR^{61}R^{62}$, -NR $^{62}C(=NR^{63})NR^{61}R^{62}$, -NR $^{62}(O)OR^{61}$ y -OC(O)NR $^{61}R^{62}$, -OP(O) $R^{61}R^{62}$,
 -P(O)R $^{61}R^{62}$, -P(O)OR $^{61}R^{62}$, -P(O)(OR $^{61})OR^{62}$ -C(O)NR $^{61}R^{62}$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo
 45 C_{3-6} , arilalquilo C_{6-12} , arilo C_{6-12} , heteroarilo de 3-14 miembros, alquiloxi C_{1-6} , alqueniloxi C_{2-6} , alquiniloxi C_{2-6} ,
 cicloalquiloxi C_{3-6} , ariloxi C_{6-12} , heteroariloxi de 3-14 miembros, heterociclioxi de 4-12 miembros, -C(O)alquilo C_{1-6} ,
 -C(O)alquenilo C_{2-6} , -C(O)alquinilo C_{2-6} , -C(O)cicloalquilo C_{3-6} , -C(O)haloalquilo C_{1-6} , -C(O)arilo C_{6-12} , -C(O)-
 heteroarilo de 3-14 miembros, -C(O)arilalquilo C_{6-12} y heterociclilo de 3-10 miembros;
 en donde cada R^{60} , independientemente, se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-12} , alquenilo C_{2-12} ,
 alquinilo C_{2-12} , cicloalquilo C_{3-12} , haloalquilo C_{1-12} , arilo C_{6-14} , heteroarilo de 3-14 miembros, heterociclilo de 3-
 50 12 miembros, heteroarilalquilo de 3-18 miembros y arilalquilo C_{6-18} ;
 en donde cada R^{61} y R^{62} , independientemente, se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C_{1-12} ,
 alquenilo C_{2-12} , alquinilo C_{2-12} , cicloalquilo C_{3-12} , haloalquilo C_{1-12} , arilo C_{6-14} , heteroarilo de 3-14 miembros,
 heterociclilo de 3-12 miembros, heteroarilalquilo de 3-18 miembros y arilalquilo C_{6-18} ;
 o R^{61} y R^{62} tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo de 4 a 10 miembros;
 o R^{60} y R^{61} tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo de 4 a 10 miembros;
 55 cada R^{63} independientemente se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C_{1-12} , alquenilo C_{2-12} ,$$

alquino C_{2-12} , cicloalquilo C_{3-12} , arilo C_{6-14} , heteroarilo de 3-14 miembros, heterociclilo de 3-12 miembros, heteroarilalquilo de 3-18 miembros, arilalquilo C_{6-18} , $-CN$, $-C(O)R^{64}$, $-CHO$ y $-S(O)_2R^{64}$; donde cada R^{64} es individualmente alquilo C_{1-12} .

5 2. Un compuesto de Fórmula I:



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

10

R^1 es $-(L^1)_m-(L^2)_n-X^1$;
 L^1 , m , n y L^2 son como se definen en la reivindicación 1;
 X^1 se selecciona entre el grupo que consiste en

15

- a) $-P(O)R^xR^y$,
 - b) $-P(O)OR^xR^y$, y
 - c) $-OP(O)R^xR^y$ y
- R^x y R^y son como se definen en la reivindicación 1;

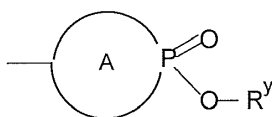
20

R^2 es como se define en la reivindicación 1;
 R^3 es $-(L^3)_p-(L^4)_q-X^3$;
 L^3 , L^4 , p y q son como se definen en la reivindicación 1;
 X^3 se selecciona entre el grupo que consiste en:

25

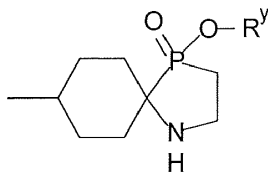
- e) $-P(O)R^xR^y$,
- f) $-P(O)OR^xR^y$,
- g) $-OP(O)R^xR^y$,
- h) $-P(O)(OR^x)(OR^y)$,
- i)

30



en la que cada A es un anillo de 4 a 6 miembros, incluyendo el átomo P representado,
 j)

35



y

40

k) alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido, alquino C_{2-12} opcionalmente sustituido, alquino C_{2-12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-12} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3-18 miembros opcionalmente sustituido y arilalquilo C_{6-18} opcionalmente sustituido;

45

cada uno de R^x y R^y es individualmente como se ha definido anteriormente;
 cuando X^3 se selecciona entre k) y está sustituido, X^3 se sustituye con uno o más Q^4 ;

50

cada Q^4 se selecciona individualmente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, óxido, $-NO_2$, $-SR^{41}$, $-S(O)R^{40}$, $-S(O)_2R^{40}$, $-S(O)_2NR^{42}R^{41}$, $-NR^{42}C(O)R^{41}$, $-NR^{42}C(O)NR^{41}R^{42}$, $-NR^{41}S(O)R^{40}$, $-NR^{41}S(O)_2R^{40}$, $-NR^{42}S(O)_2NR^{41}R^{42}$, $-CR^{42}(=NNR^{41}R^{42})$, $-CR^{42}(=NOR^{41})$, $-ONR^{42}R^{41}$, $-ON(=CR^{42}R^{41})$, $-NR^{42}OR^{41}$, $-OH$, $-NR^{41}R^{42}$, $-C(O)OR^{42}$, $-CN$, $-N_3$, $-C(=NR^{43})NR^{41}R^{42}$, $-NR^{42}C(=NR^{43})NR^{41}R^{42}$, $-NR^{42}C(O)OR^{41}$ y $-OC(O)NR^{41}R^{42}$,

OP(O)R⁴¹R⁴², -P(O)R⁴¹R⁴², -P(O)OR⁴¹R⁴², -C(O)NR⁴¹R⁴², alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, arilalquilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, arilalquilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4-12 miembros opcionalmente sustituido, -C(O)alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O)alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O)alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O)cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O)arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, -C(O)-heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, -C(O)arilalquilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido y heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido; en la que cada R⁴⁰, independientemente, se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3-18 miembros opcionalmente sustituido y arilalquilo C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido; en donde cada R⁴¹ y R⁴², independientemente, se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3-18 miembros opcionalmente sustituido y arilalquilo C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido; o R⁴¹ y R⁴² tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo de 4 a 10 miembros; o R⁴⁰ y R⁴¹ tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo de 4 a 10 miembros; cada R⁴³ independientemente se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3-18 miembros opcionalmente sustituido, arilalquilo C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido, -CN, -C(O)R⁴⁴, CHO y -S(O)₂R⁴⁴; donde cada R⁴⁴ es individualmente alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido; cuando Q⁴ está sustituido, Q⁴ se sustituye con uno o más Q⁶ como se define en la reivindicación 1.

3. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, en el que

L¹ es fenileno.

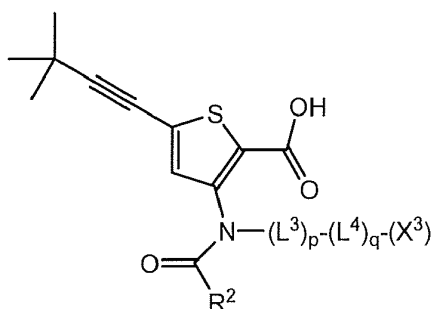
4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

L¹ es -C=C-;

n es 0; y

X¹ es alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido.

5. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 4, en donde el compuesto de Fórmula I está representado por un compuesto de Fórmula II:



Fórmula II

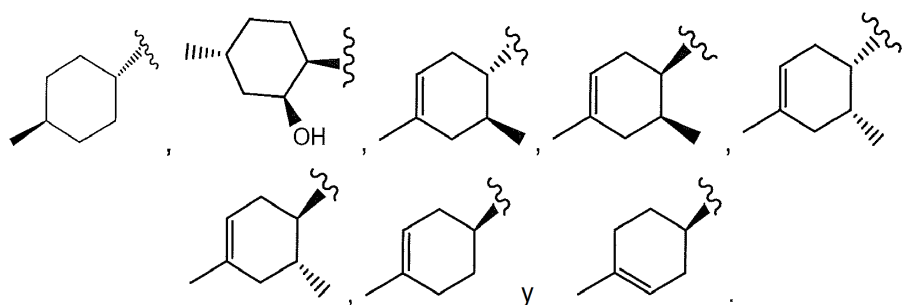
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que

R² es cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, en particular ciclohexilo opcionalmente sustituido.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que

R² se selecciona entre el grupo que consiste en:

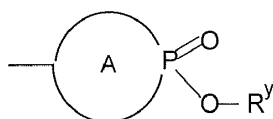


5 8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que L^3 es cicloalquileo C_{3-12} opcionalmente sustituido, en particular ciclohexileno opcionalmente sustituido.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que L^3 es un heterociclono que contiene N de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o alquileo C_{1-12} opcionalmente sustituido.

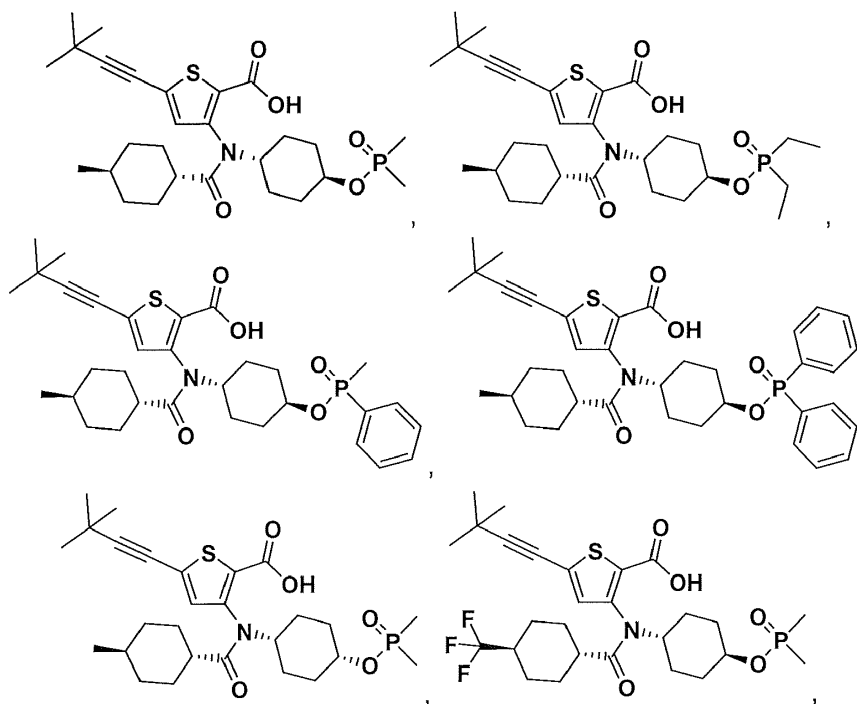
10 10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que q es 1 o 2 y al menos un L^4 es -NH- o alquileo C_{1-12} opcionalmente sustituido.

11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que X^3 es

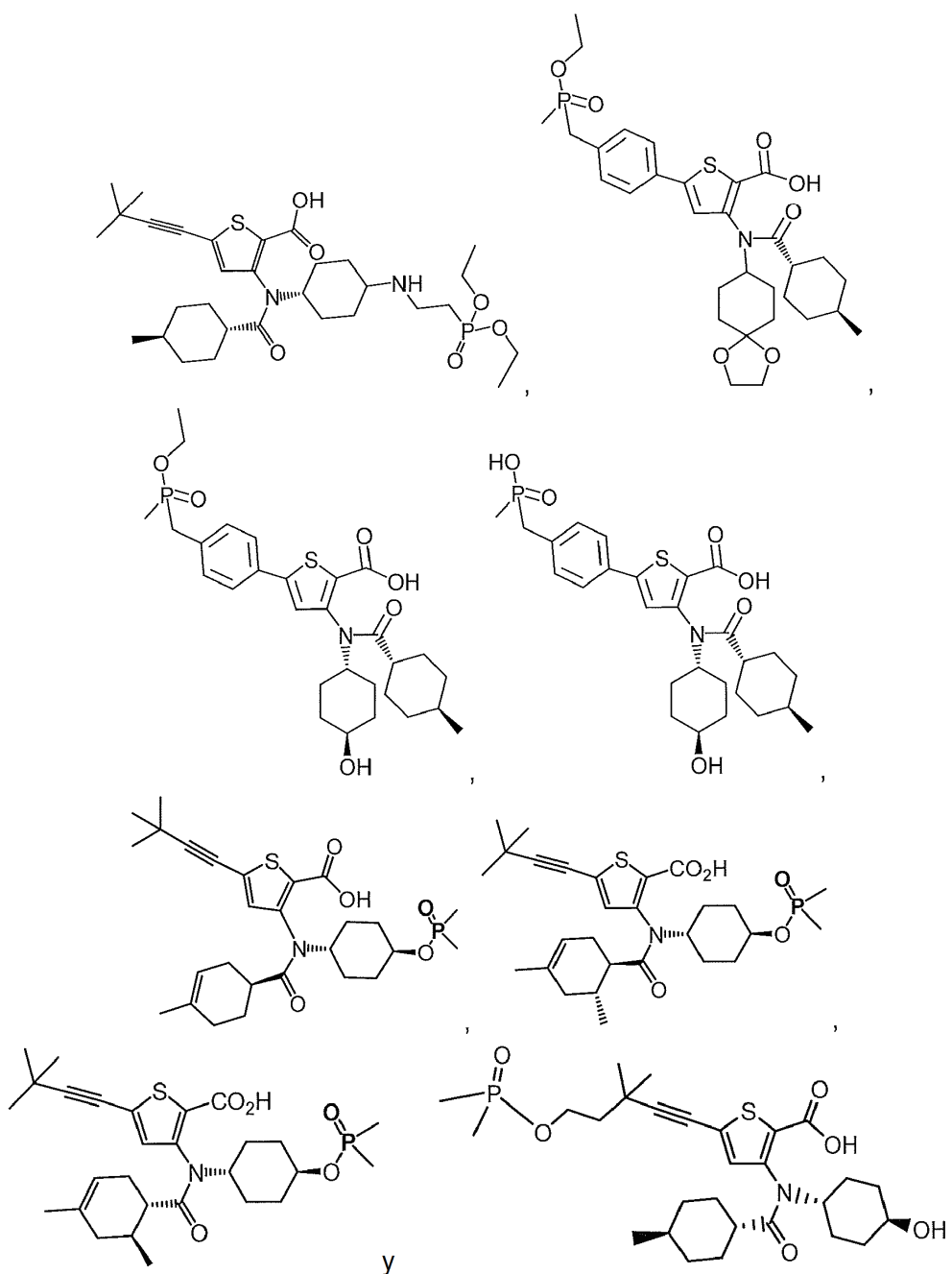


15

12. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en



20



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 13. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 y un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptables.

15 14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13 que comprende además al menos un agente terapéutico adicional que se selecciona de entre el grupo que consiste en interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la NS3 proteasa de VHC, inhibidores de NS5a, inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, antagonistas de la mevalonato decarboxilasa, antagonistas del sistema renina-angiotensina, antagonistas de la endotelina, otros agentes anti-fibróticos, inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la NS5B polimerasa del VHC, inhibidores no nucleosídicos de la NS5B polimerasa del VHC, inhibidores de NS5A del VHC, agonistas de TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores de IRES de VHC, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para tratar el VHC, o mezclas de los mismos.

20 15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en un método para tratar una infección vírica por *Flaviviridae*.

16. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la infección vírica está producida por un virus de la hepatitis C.

- 5 17. El compuesto para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 15 o 16 que además comprenden la administración de al menos un agente terapéutico adicional que se selecciona de entre el grupo que consiste en interferones, ribavirina y sus análogos, inhibidores de la NS3 proteasa de VHC, inhibidores de NS5a, inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, antagonistas de la mevalonato decarboxilasa, antagonistas del sistema renina-angiotensina, antagonistas de la endotelina, otros agentes anti-fibróticos, inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la NS5B polimerasa del VHC, inhibidores no nucleosídicos de la NS5B polimerasa del VHC,
- 10 inhibidores de NS5A del VHC, agonistas de TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores de IRES de VHC, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para tratar el VHC, o mezclas de los mismos.