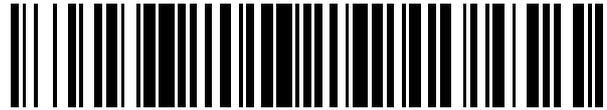


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 560 003**

51 Int. Cl.:

C07K 5/097 (2006.01)

C07K 5/062 (2006.01)

C07K 5/083 (2006.01)

A61K 38/21 (2006.01)

C07K 5/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.09.2011 E 11827336 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.01.2016 EP 2618831**

54 Título: **Inhibidores de la serina proteasa de VHC derivados de prolina macrocíclica**

30 Prioridad:

22.06.2011 US 201161499994 P

21.09.2010 US 385058 P

05.07.2011 US 201161504616 P

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

17.02.2016

73 Titular/es:

ENANTA PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
500 Arsenal Street
Watertown, MA 02472, US

72 Inventor/es:

OR, YAT SUN;
MA, JUN;
WANG, GUOQIANG;
LONG, JIANG y
WANG, BIN

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 560 003 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 la serina proteasa de VHC derivados de prolina macrocíclica

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos inhibidores de la proteasa del virus de la hepatitis C (VHC), a métodos para utilizar los mismos para tratar la infección por VHC, así como a los procesos para preparar dichos compuestos.

10

Antecedentes de la invención

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

20

Existen barreras considerables al desarrollo de tratamientos dirigidos contra el VHC que incluyen, pero sin limitación, la persistencia del virus, la diversidad genética del virus durante la replicación en el hospedador, la elevada tasa de incidencia mutantes resistentes a fármacos que desarrollan virus, y la ausencia de sistemas de cultivo de infecciones reproducibles y modelos de animales pequeños para la replicación y patogénesis del VHC. En una mayoría de los casos, dado el curso leve de la infección y la compleja biología del hígado, debe tenerse mucho cuidado con los fármacos antivíricos, que tienen probablemente efectos secundarios significativos.

25

Solo están disponibles actualmente dos tratamientos homologados para la infección por VHC. El régimen de tratamiento original implica generalmente un curso de 3-12 meses de interferón- α intravenoso (IFN- α), mientras que un nuevo tratamiento de segunda generación homologado implica el tratamiento simultáneo con IFN- α y análogos de nucleósidos antivíricos generales como ribavirina. Ambos tratamientos tienen los efectos secundarios relacionados con el interferón, así como una baja eficacia contra infecciones por VHC. Existe la necesidad de desarrollar agentes antivíricos eficaces para el tratamiento de la infección por VHC debido a la mala tolerabilidad y a una eficacia decepcionante de los tratamientos existentes.

30

En una población de pacientes donde la mayoría de los individuos están crónicamente infectados y son asintomáticos y los pronósticos son desconocidos, un fármaco eficaz tendría, de forma deseable, significativamente menos efectos secundarios que los tratamientos actualmente disponibles. La proteína-3 no estructural de la hepatitis C (NS3) es una enzima proteolítica requerida para procesar la poliproteína vírica y por consiguiente la replicación vírica. A pesar del enorme número de variantes víricas asociadas con la infección por VHC, el sitio activo de la proteasa NS3 sigue estando muy conservado, por lo que su inhibición se convierte en un atractivo modo de intervención. Éxitos recientes en el tratamiento del VIH con inhibidores de la proteasa respaldan el concepto de que la inhibición de NS3 es un objetivo clave en la batalla contra el VHC.

40

El VHC es un virus de ARN de tipo flaviridae. El genoma de VHC está envuelto y contiene una molécula de ARN monocatenario compuesto de aproximadamente 9600 pares de bases. Codifica un polipéptido que incluye aproximadamente 3010 aminoácidos.

45

La poliproteína del VHC se procesa mediante la peptidasa vírica y del hospedador en 10 péptidos discretos que sirven una variedad de funciones. Existen tres proteínas estructurales C, E1 y E2. La proteína P7 tiene una función desconocida y está comprendida por una secuencia muy variable. Existen seis proteínas no estructurales. NS2 es una metaloproteína dependiente de cinc que funciona con una parte de la proteína NS3. NS3 incorpora dos funciones catalíticas (separadas desde su asociación con NS2): una serina proteasa en el extremo N, que requiere NS4A como cofactor, y una función helicasa dependiente de ATP-asa en el extremo carboxilo. NS4A es un cofactor fuertemente asociado, pero no de forma covalente, a la serina proteasa.

50

55

La proteasa NS3/4A es responsable de escindir cuatro sitios de la poliproteína vírica. La escisión de NS3-NS4A es autocatalítica, produciéndose en cis. Los tres hidrolizados restantes, NS4A-NS4B, NS4B-NS5A y NS5A-NS5B se producen, todos ellos, en trans. NS3 es una serina proteasa que está estructuralmente clasificada como una proteasa de tipo quimotripsina. Aunque la serina proteasa NS3 tiene actividad proteolítica por sí misma, la enzima proteasa de VHC no es una enzima eficaz en términos de catalizar la escisión de la poliproteína. Se ha mostrado que la región hidrófoba central de la proteína NS4A es necesaria para esta potenciación. La formación del complejo de la proteína NS3 con NS4A parece ser necesaria para los eventos de procesamiento, potenciando la eficacia proteolítica en todos los sitios.

60

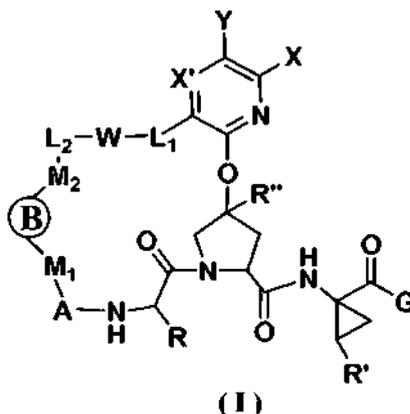
65

Una estrategia general para el desarrollo de agentes antivíricos es inactivar víricamente las enzimas codificadas,

incluyendo NS3, que son esenciales para la replicación del virus. Los esfuerzos actuales dirigidos hacia el descubrimiento de los inhibidores de la proteasa NS3 fueron revisados por S. Tan, A. Pause, Y. Shi, N. Sonenberg, Hepatitis C Therapeutics: Current Status and Emerging Strategies, Nature Rev. Drug Discov. 1.867-881 (2002).

5 **Sumario de la invención**

En un aspecto, la invención proporciona compuestos representados mediante la Fórmula I, o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables

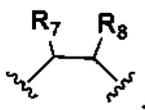


10 donde

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

15 \textcircled{B} se selecciona entre -cicloalquilo C_3-C_{12} , -cicloalquilo C_3-C_{12} sustituido; -cicloalqueno C_3-C_{12} , -cicloalqueno C_3-C_{12} sustituido; -heterocicloalquilo C_3-C_{12} , -heterocicloalquilo C_3-C_{12} sustituido;

o \textcircled{B} es



20 donde cada uno de R_7 y R_8 es independientemente alquilo C_1-C_8 o alqueno C_2-C_8 y cada uno está sustituido de manera independiente y opcional con uno o más halo;

25 cada uno de M_1 y M_2 se selecciona independientemente entre O y NR_1 ;

cada R_1 se selecciona independientemente en cada caso entre el grupo que consiste en:

30 (i) hidrógeno;
 (ii) arilo; arilo sustituido; heteroarilo; heteroarilo sustituido;
 (iii) heterocicloalquilo; heterocicloalquilo sustituido; y
 (iv) -alquilo C_1-C_8 , -alqueno C_2-C_8 o -alqueno C_2-C_8 conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N; -alquilo C_1-C_8 sustituido, -alqueno C_2-C_8 sustituido, o -alqueno C_2-C_8 sustituido, conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N; -cicloalquilo C_3-C_{12} , -cicloalquilo C_3-C_{12} sustituido; -cicloalqueno C_3-C_{12} , o -cicloalqueno C_3-C_{12} sustituido;

35 cada uno de L_1 y L_2 se selecciona independiente entre -alqueno C_1-C_8 , -alqueno C_2-C_8 o -alqueno C_2-C_8 conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N; -alqueno C_1-C_8 sustituido, -alqueno C_2-C_8 sustituido, o -alqueno C_2-C_8 sustituido, conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N; -cicloalqueno C_3-C_{12} , o -cicloalqueno C_3-C_{12} sustituido, conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N; -cicloalqueno C_3-C_{12} , o -cicloalqueno C_3-C_{12} sustituido, conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N;

45 W está ausente, $-O-$, $-S-$, $-NH-$, $-N(Me)-$, $-C(O)NH-$ o $-C(O)N(Me)-$;

X e Y, tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un resto cíclico seleccionado entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, carbocíclico y carbocíclico sustituido;

X' es N o -C(R₂)-, donde R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en:

(i) hidrógeno, halógeno, CN, CF₃, NO₂, OR₃, SR₃, -NHS(O)₂-R₃, -NH(SO₂)NR₄R₅, NR₄R₅, CO₂R₃, COR₃, CONR₄R₅, N(R₁)COR₃; arilo; arilo sustituido; heteroarilo; o heteroarilo sustituido;

(ii) heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido; y

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

cada R₃ se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₈, -alqueno C₂-C₈ o -alquino C₂-C₈, conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N, -alquilo C₁-C₈ sustituido, -alqueno C₂-C₈ sustituido, o -alquino C₂-C₈ sustituido, conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N; y cicloalquilo C₃-C₁₂, -cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido; -cicloalqueno C₃-C₁₂ o -cicloalqueno C₃-C₁₂ sustituido; heterocíclico; heterocíclico sustituido; arilo; arilo sustituido; heteroarilo; o heteroarilo sustituido;

cada R₄ y R₅ se selecciona independientemente entre H y R₃, o R₄ y R₅, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico;

cada uno de R y R' se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

(i) -alquilo C₁-C₈, -alqueno C₂-C₈, o -alquino C₂-C₈ conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N; -alquilo C₁-C₈ sustituido, -alqueno C₂-C₈ sustituido, o -alquino C₂-C₈ sustituido, conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N; -cicloalquilo C₃-C₁₂, -cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido; -alquilcicloalquilo C₄-C₁₂, -alquilcicloalquilo C₄-C₁₂ sustituido; -cicloalqueno C₃-C₁₂, -cicloalqueno C₃-C₁₂ sustituido; -alquilcicloalqueno C₄-C₁₂, o -alquilcicloalqueno C₄-C₁₂ sustituido;

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

(iii) heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido; y

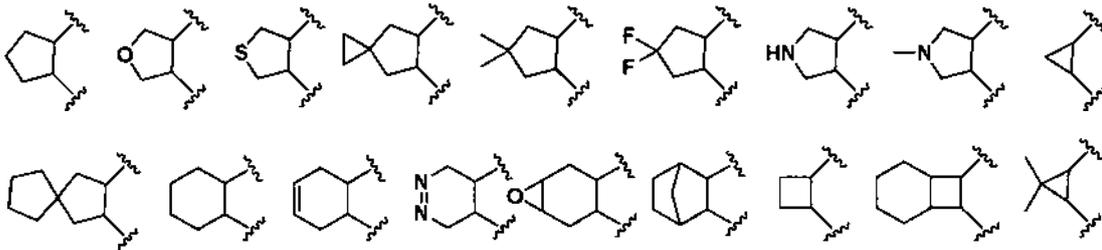
(iv) hidrógeno o deuterio;

G se selecciona entre -OH, -NHS(O)₂-R₃, -NH(SO₂)NR₄R₅ y NR₄R₅; y

R" se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo y alilo.

En una realización, ⊕ se selecciona entre -cicloalquilo C₃-C₁₂, -cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido; -cicloalqueno C₃-C₁₂, -cicloalqueno C₃-C₁₂ sustituido; -heterocicloalquilo C₃-C₁₂, y -heterocicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido.

En una realización de la invención, ⊕ se selecciona entre, pero sin limitación, el grupo de anillos que consiste en:



Preferentemente, X e Y, tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un resto cíclico seleccionado entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido, más preferentemente arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido. De manera más preferida, X e Y, tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forma un anillo benzo o un anillo benzo sustituido.

En otra realización, la presente invención presenta composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención (por ejemplo, Fórmula I), o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables. En otra realización más de la presente invención se describen composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención (por ejemplo, Fórmula I), o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En otra realización más de la invención, los compuestos para su uso en métodos para tratar la infección por hepatitis C en un sujeto que necesita dicho tratamiento con dicho compuesto de la invención

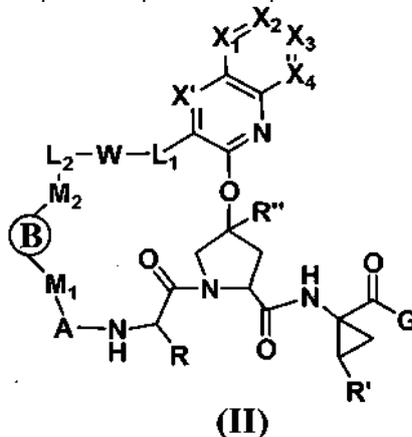
(por ejemplo, Fórmula I), o dichas composiciones farmacéuticas.

Descripción detallada de la invención

Una primera realización de la invención es un compuesto representado por la Fórmula I que se ha descrito

anteriormente, o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, solo o junto con un transportador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Otra realización de la invención es un compuesto representado por la Fórmula II:



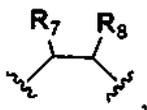
5 o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, solo o junto con un transportador o excipiente farmacéuticamente aceptable, donde X₁-X₄ se seleccionan independientemente entre -CR₆ y N, donde cada R₆ se selecciona independientemente entre:

- 10 (i) hidrógeno; halógeno; -NO₂; -CN; o N₃;
 (ii) -M-R₃, donde M es O, S o NH;
 (iii) NR₄R₅;
 (iv) -alquilo C₁-C₈, -alqueno C₂-C₈, o -alquino C₂-C₈ conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos
 15 seleccionados de O, S o N; -alquilo C₁-C₈ sustituido, -alqueno C₂-C₈ sustituido, o -alquino C₂-C₈ sustituido,
 conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N; -cicloalquilo C₃-C₁₂, -cicloalquilo C₃-C₁₂
 sustituido; -cicloalqueno C₃-C₁₂, o -cicloalqueno C₃-C₁₂ sustituido;
 (v) arilo; arilo sustituido; heteroarilo; o heteroarilo sustituido; y
 (vi) heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido;

20 A está ausente, -(C=O)-, -S(O)₂-, -C(=N-OR₁)- o -C(=N-CN)-;

ⓑ se selecciona entre -cicloalquilo C₃-C₁₂, -cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido; -cicloalqueno C₃-C₁₂,
 -cicloalqueno C₃-C₁₂ sustituido; -heterocicloalquilo C₃-C₁₂, -heterocicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido;

25 o ⓑ es



30 donde cada uno de R₇ y R₈ es independientemente alquilo C₁-C₈ o alqueno C₂-C₈ y cada uno está sustituido de manera independiente y opcional con uno o más halo;

cada uno de M₁ y M₂ se selecciona independientemente entre O y NR₁;

cada R₁ se selecciona independientemente en cada caso entre el grupo que consiste en:

- 35 (i) hidrógeno;
 (ii) arilo; arilo sustituido; heteroarilo; o heteroarilo sustituido;
 (iii) heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido; y
 (iv) -alquilo C₁-C₈, -alqueno C₂-C₈, o -alquino C₂-C₈ conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos
 40 seleccionados de O, S o N; -alquilo C₁-C₈ sustituido, -alqueno C₂-C₈ sustituido, o -alquino C₂-C₈ sustituido,
 conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N; -cicloalquilo C₃-C₁₂,
 -cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido; -cicloalqueno C₃-C₁₂, o -cicloalqueno C₃-C₁₂ sustituido;

45 cada uno de L₁ y L₂ se selecciona independiente entre -alqueno C₁-C₈, -alqueno C₂-C₈, o -alquino C₂-C₈,
 conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N; -alqueno C₁-C₈ sustituido,
 alqueno C₂-C₈ sustituido, o -alquino C₂-C₈ sustituido, conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos
 seleccionados de O, S o N; -cicloalqueno C₃-C₁₂, o -cicloalqueno C₃-C₁₂ sustituido, conteniendo cada uno 0, 1, 2
 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N; -cicloalqueno C₃-C₁₂ o -cicloalqueno C₃-C₁₂ sustituido,

conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N;

W está ausente, o es -O-, -S-, -NH-, -N(Me)-, -C(O)NH- o -C(O)N(Me)-;

X' es N o -C(R₂)-, donde R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 5 (i) hidrógeno, halógeno, CN, CF₃, NO₂, OR₃, SR₃, -NHS(O)₂-R₃, -NH(SO₂)NR₄R₅, NR₄R₅, CO₂R₃, COR₃, CONR₄R₅, N(R₁)COR₃; arilo; arilo sustituido; heteroarilo; o heteroarilo sustituido;
- (ii) heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido; y
- 10 (iii) alquilo C₁-C₈, -alquenilo C₂-C₈, o -alquinilo C₂-C₈ conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N; -alquilo C₁-C₈ sustituido, -alquenilo C₂-C₈ sustituido, o -alquinilo C₂-C₈ sustituido, conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N; -cicloalquilo C₃-C₁₂, o -cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido; -cicloalquenilo C₃-C₁₂, o -cicloalquenilo C₃-C₁₂ sustituido;

15 cada R₃ se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₈, -alquenilo C₂-C₈, o -alquinilo C₂-C₈ conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N, -alquilo C₁-C₈ sustituido, -alquenilo C₂-C₈ sustituido, o -alquinilo C₂-C₈ sustituido, conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N; -cicloalquilo C₃-C₁₂, -cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido; -cicloalquenilo C₃-C₁₂, -cicloalquenilo C₃-C₁₂ sustituido; heterocíclico; heterocíclico sustituido; arilo; arilo sustituido; heteroarilo; y heteroarilo sustituido;

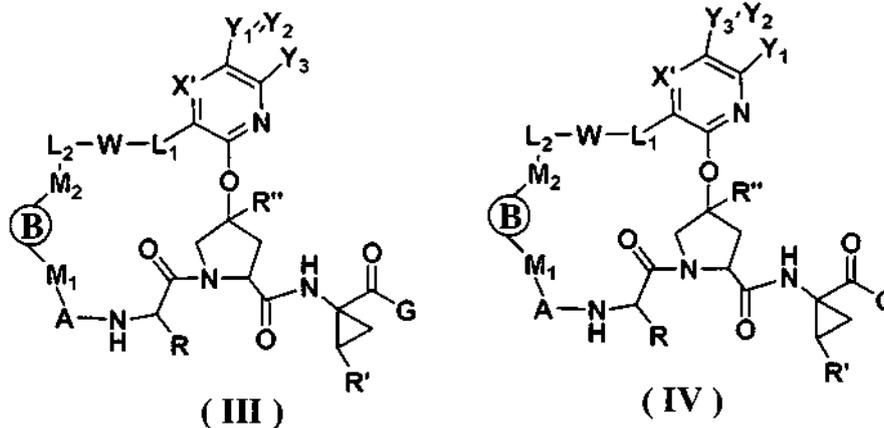
20 cada R₄ y R₅ se selecciona independientemente entre H y R₃, o R₄ y R₅, combinados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico;

cada uno de R y R' se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- 25 (i) -alquilo C₁-C₈, -alquenilo C₂-C₈ o -alquinilo C₂-C₈, conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N; -alquilo C₁-C₈ sustituido, -alquenilo C₂-C₈ sustituido, o -alquinilo C₂-C₈ sustituido, conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N; -cicloalquilo C₃-C₁₂, -cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido; -alquilcicloalquilo C₄-C₁₂, -alquilcicloalquilo C₄-C₁₂ sustituido; -cicloalquenilo C₃-C₁₂, -cicloalquenilo C₃-C₁₂ sustituido; -alquilcicloalquenilo C₄-C₁₂, o -alquilcicloalquenilo C₄-C₁₂ sustituido;
- 30 (ii) arilo; arilo sustituido; heteroarilo; heteroarilo sustituido;
- (iii) heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido; y
- (iv) hidrógeno; deuterio;

35 G se selecciona entre -OH, -NHS(O)₂-R₃, -NH(SO₂)NR₄R₅ y NR₄R₅; y R'' se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo y alilo.

Otra realización de la invención es un compuesto representado por la Fórmula III o IV:



40 o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, solo o junto con un transportador o excipiente farmacéuticamente aceptable, donde cada Y₁ e Y₂ se selecciona independientemente entre CR₆ y N, y cada Y₃ se selecciona independientemente entre NR₆, S y O;

cada R₆ se ha seleccionado independientemente entre:

- 45 (i) hidrógeno; halógeno; -NO₂; -CN; o N₃;
- (ii) -M-R₃, donde M es O, S o NH;
- (iii) NR₄R₅;
- 50 (iv) -alquilo C₁-C₈, -alquenilo C₂-C₈, o -alquinilo C₂-C₈ conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N; -alquilo C₁-C₈ sustituido, -alquenilo C₂-C₈ sustituido, o -alquinilo C₂-C₈ sustituido, conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N; -cicloalquilo C₃-C₁₂, -cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido; -cicloalquenilo C₃-C₁₂, o -cicloalquenilo C₃-C₁₂ sustituido;

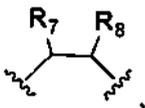
- (v) arilo; arilo sustituido; heteroarilo; o heteroarilo sustituido; y
 (vi) heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido;

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

5

ⓐ se selecciona entre -cicloalquilo C_3-C_{12} , -cicloalquilo C_3-C_{12} sustituido; -cicloalqueno C_3-C_{12} , -cicloalqueno C_3-C_{12} sustituido; -heterocicloalquilo C_3-C_{12} , -heterocicloalquilo C_3-C_{12} sustituido;

o ⓑ es



10

donde cada uno de R_7 y R_8 es independientemente alquilo C_1-C_8 o alqueno C_2-C_8 y cada uno está sustituido de manera independiente y opcional con uno o más halo;

cada uno de M_1 y M_2 se selecciona independientemente entre O y NR_1 ;

cada R_1 se selecciona independientemente en cada caso entre el grupo que consiste en:

15

- (i) hidrógeno;
 (ii) arilo; arilo sustituido; heteroarilo; o heteroarilo sustituido;
 (iii) heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido; y
 (iv) -alquilo C_1-C_8 , -alqueno C_2-C_8 , o -alquino C_2-C_8 conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N; -alquilo C_1-C_8 sustituido, -alqueno C_2-C_8 sustituido, o -alquino C_2-C_8 sustituido, conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N; -cicloalquilo C_3-C_{12} , -cicloalquilo C_3-C_{12} sustituido; -cicloalqueno C_3-C_{12} , o -cicloalqueno C_3-C_{12} sustituido;

20

cada uno de L_1 y L_2 se selecciona independiente entre -alqueno C_1-C_8 , -alqueno C_2-C_8 , o -alquino C_2-C_8 , conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N; -alqueno C_1-C_8 sustituido, alqueno C_2-C_8 sustituido, o -alquino C_2-C_8 sustituido, conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N;

25

-cicloalqueno C_3-C_{12} o -cicloalqueno C_3-C_{12} sustituido, conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N; -cicloalqueno C_3-C_{12} o -cicloalqueno C_3-C_{12} sustituido, conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N;

30

W está ausente, -O-, -S-, -NH-, -N(Me)-, -C(O)NH- o -C(O)N(Me)-;

35

X' es N o $-C(R_2)-$, donde R_2 se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (i) hidrógeno, halógeno, CN, CF_3 , NO_2 , OR_3 , SR_3 , $-NHS(O)_2-R_3$, $-NH(SO_2)NR_4R_5$, NR_4R_5 , CO_2R_3 , COR_3 , $CONR_4R_5$, $N(R_1)COR_3$; arilo; arilo sustituido; heteroarilo; o heteroarilo sustituido;
 (ii) heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido; y
 (iii) -alquilo C_1-C_8 , -alqueno C_2-C_8 o -alquino C_2-C_8 , conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N; -alquilo C_1-C_8 sustituido, -alqueno C_2-C_8 sustituido o -alquino C_2-C_8 sustituido, conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N; -cicloalquilo C_3-C_{12} , -cicloalquilo C_3-C_{12} sustituido; -cicloalqueno C_3-C_{12} o -cicloalqueno C_3-C_{12} sustituido;

40

cada R_3 se selecciona independientemente entre -alquilo C_1-C_8 , -alqueno C_2-C_8 o -alquino C_2-C_8 , conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N, alquilo C_1-C_8 sustituido, -alqueno C_2-C_8 sustituido, o -alquino C_2-C_8 sustituido, conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N; -cicloalquilo C_3-C_{12} , -cicloalquilo C_3-C_{12} sustituido; -cicloalqueno C_3-C_{12} , -cicloalqueno C_3-C_{12} sustituido; heterocíclico; heterocíclico sustituido; arilo; arilo sustituido; heteroarilo; y heteroarilo sustituido;

45

cada R_4 y R_5 se selecciona independientemente entre H y R_3 , o R_4 y R_5 , combinados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico;

50

cada uno de R y R' se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

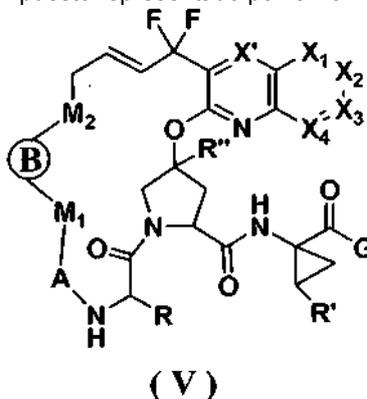
- (i) -alquilo C_1-C_8 , -alqueno C_2-C_8 , o -alquino C_2-C_8 conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N; -alquilo C_1-C_8 sustituido, -alqueno C_2-C_8 sustituido, o -alquino C_2-C_8 sustituido, conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N; -cicloalquilo C_3-C_{12} , -cicloalquilo C_3-C_{12} sustituido; -alquicicloalquilo C_4-C_{12} , -alquicicloalquilo C_4-C_{12} sustituido; -cicloalqueno C_3-C_{12} , -cicloalqueno C_3-C_{12} sustituido; -alquicicloalqueno C_4-C_{12} , o -alquicicloalqueno C_4-C_{12} sustituido;
 (ii) arilo; arilo sustituido; heteroarilo; o heteroarilo sustituido;
 (iii) heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido; y
 (iv) hidrógeno o deuterio;

55

60

G se selecciona entre -OH, -NHS(O)₂-R₃, -NH(SO₂)NR₄R₅ y NR₄R₅; y R" se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo y alilo.

Otra realización de la invención es un compuesto representado por la Fórmula V:



5

o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, solo o junto con un transportador o excipiente farmacéuticamente aceptable, donde

10 X₁-X₄ se selecciona independientemente entre -CR₆ y N, donde cada R₆ se selecciona independientemente entre:

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

(ii) -M-R₃, donde M es O, S o NH;

(iii) NR₄R₅;

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

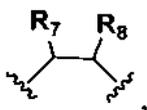
20 (v) arilo; arilo sustituido; heteroarilo; o heteroarilo sustituido; y

(vi) heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido;

A está ausente, -(C=O)-, -S(O)₂-, -C(=N-OR₁)- o -C(=N-CN)-;

ⓐ se selecciona entre -cicloalquilo C₃-C₁₂, -cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido; -cicloalquenilo C₃-C₁₂, -cicloalquenilo C₃-C₁₂ sustituido; -heterocicloalquilo C₃-C₁₂, -heterocicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido;

25 o ⓑ es



donde cada uno de R₇ y R₈ es independientemente alquilo C₁-C₈ o alquenilo C₂-C₈ y cada uno está sustituido de manera independiente y opcional con uno o más halo;

30 cada uno de M₁ y M₂ se selecciona independientemente entre O y NR₁;

cada R₁ se selecciona independientemente en cada caso entre el grupo que consiste en:

(i) hidrógeno;

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

35 (iii) heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido; y

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

40

X' es N o -C(R₂)-, donde R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en:

(i) hidrógeno, halógeno, CN, CF₃, NO₂, OR₃, SR₃, -NHS(O)₂-R₃, -NH(SO₂)NR₄R₅, NR₄R₅, CO₂R₃, COR₃, CONR₄R₅, N(R₁)COR₃; arilo; arilo sustituido; heteroarilo; o heteroarilo sustituido;

45 (ii) heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido; y

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

C₃-C₁₂ sustituido; -cicloalqueno C₃-C₁₂, o -cicloalqueno C₃-C₁₂ sustituido;

5 cada R₃ se selecciona independientemente entre -alquilo C₁-C₈, -alqueno C₂-C₈, o -alquino C₂-C₈ conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N; -alquilo C₁-C₈ sustituido, -alqueno C₂-C₈ sustituido, o -alquino C₂-C₈ sustituido, conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N; -cicloalquilo C₃-C₁₂, -cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido; -cicloalqueno C₃-C₁₂, -cicloalqueno C₃-C₁₂ sustituido; heterocíclico; heterocíclico sustituido; arilo; arilo sustituido; heteroarilo; y heteroarilo sustituido;

10 cada R₄ y R₅ se selecciona independientemente entre H y R₃, o R₄ y R₅, combinados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico;

10 cada uno de R y R' se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

15 (i) -alquilo C₁-C₈, -alqueno C₂-C₈, o -alquino C₂-C₈ conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N; -alquilo C₁-C₈ sustituido, -alqueno C₂-C₈ sustituido, o -alquino C₂-C₈ sustituido, conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N; -cicloalquilo C₃-C₁₂, -cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido; -alquilcicloalquilo C₄-C₁₂, -alquilcicloalquilo C₄-C₁₂ sustituido; -cicloalqueno C₃-C₁₂, -cicloalqueno C₃-C₁₂ sustituido; -alquilcicloalqueno C₄-C₁₂, o -alquilcicloalqueno C₄-C₁₂ sustituido;

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

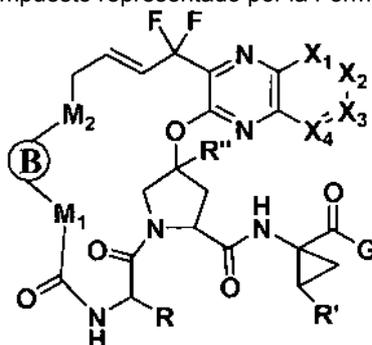
(iii) heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido; y

(iv) hidrógeno; o deuterio;

20 G se selecciona entre -OH, -NHS(O)₂-R₃, -NH(SO₂)NR₄R₅ y NR₄R₅; y

R" se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo y alilo.

Otra realización de la invención es un compuesto representado por la Fórmula VI:



(VI)

25 o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, solo o junto con un transportador o excipiente farmacéuticamente aceptable, donde

30 X₁-X₄ se selecciona independientemente entre -CR₆ y N, donde cada R₆ se selecciona independientemente entre:

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

(ii) -M-R₃, donde M es O, S o NH;

(iii) NR₄R₅;

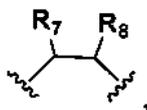
35 (iv) -alquilo C₁-C₈, -alqueno C₂-C₈, o -alquino C₂-C₈ conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N; -alquilo C₁-C₈ sustituido, -alqueno C₂-C₈ sustituido, o -alquino C₂-C₈ sustituido, conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N; -cicloalquilo C₃-C₁₂,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

(v) arilo; arilo sustituido; heteroarilo; o heteroarilo sustituido; y

40 (vi) heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido;

ⓐ se selecciona entre -cicloalquilo C₃-C₁₂, -cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido; -cicloalqueno C₃-C₁₂, -cicloalqueno C₃-C₁₂ sustituido; -heterocicloalquilo C₃-C₁₂, y -heterocicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido;

o ⓑ es



45 donde cada uno de R₇ y R₈ es independientemente alquilo C₁-C₈ o alqueno C₂-C₈ y cada uno está sustituido de manera independiente y opcional con uno o más halo;

cada uno de M₁ y M₂ se selecciona independientemente entre O y NR₁;
 cada R₁ se selecciona independientemente en cada caso entre el grupo que consiste en:

- 5 (i) hidrógeno;
 (ii) arilo; arilo sustituido; heteroarilo; o heteroarilo sustituido;
 (iii) heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido; y
 (iv) -alquilo C₁-C₈, -alquenilo C₂-C₈, o -alquinilo C₂-C₈ conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N; -alquilo C₁-C₈ sustituido, -alquenilo C₂-C₈ sustituido, o -alquinilo C₂-C₈ sustituido, conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N; -cicloalquilo C₃-C₁₂, -cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido; -cicloalquenilo C₃-C₁₂, o -cicloalquenilo C₃-C₁₂ sustituido;

15 cada R₃ se selecciona independientemente entre alquilo C₁-8, -alquenilo C₂-C₈, o -alquinilo C₂-C₈ conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N, -alquilo C₁-C₈ sustituido, -alquenilo C₂-C₈ sustituido, o -alquinilo C₂-C₈ sustituido, conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N; -cicloalquilo C₃-C₁₂, -cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido; -cicloalquenilo C₃-C₁₂, -cicloalquenilo C₃-C₁₂ sustituido; heterocíclico; heterocíclico sustituido; arilo; arilo sustituido; heteroarilo; y heteroarilo sustituido;

20 cada R₄ y R₅ se selecciona independientemente entre H y R₃, o R₄ y R₅, combinados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico;

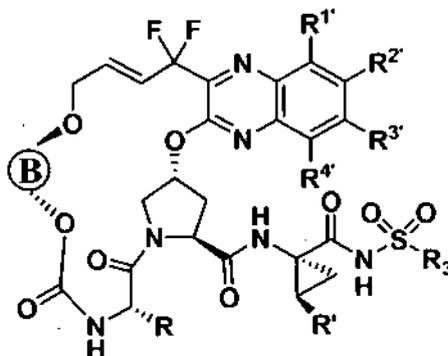
cada uno de R y R' se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- 25 (i) -alquilo C₁-C₈, -alquenilo C₂-C₈, o -alquenilo C₂-C₈ conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N; -alquilo C₁-C₈ sustituido, -alquenilo C₂-C₈ sustituido, o -alquinilo C₂-C₈ sustituido, conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N; -cicloalquilo C₃-C₁₂, -cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido; -alquilcicloalquilo C₄-C₁₂, -alquilcicloalquilo C₄-C₁₂ sustituido; -cicloalquenilo C₃-C₁₂, -cicloalquenilo C₃-C₁₂ sustituido; -alquilcicloalquenilo C₄-C₁₂, o -alquilcicloalquenilo C₄-C₁₂ sustituido;
 (ii) arilo; arilo sustituido; heteroarilo; o heteroarilo sustituido;
 (iii) heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido; y
 (iv) hidrógeno; o deuterio;

30 G se selecciona entre -OH, -NHS(O)₂-R₃, -NH(SO₂)NR₄R₅, y NR₄R₅; y

R" se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, y alilo.

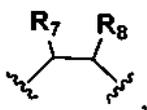
La presente invención también presenta compuestos de Fórmula VII o y sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables:



(VII)

35 donde R¹, R², cada uno de R³ y R⁴ es independientemente R₆, o R¹ y R², R² y R³, o R³ y R⁴ tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo aromático, heteroaromático, cíclico o heterocíclico;

40 ⊕ se selecciona entre -cicloalquilo C₃-C₁₂, -cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido; -cicloalquenilo C₃-C₁₂, -cicloalquenilo C₃-C₁₂ sustituido; -heterocicloalquilo C₃-C₁₂, y -heterocicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido;
 o ⊕ es



45 donde cada uno de R₇ y R₈ es independientemente alquilo C₁-C₈ o alquenilo C₂-C₈ y cada uno está sustituido de manera independiente y opcional con uno o más halo; cada R₆ se ha seleccionado independientemente entre:

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

(ii) -M-R₃, donde M es O, S o NH;

(iii) NR₄R₅;

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

(v) arilo; arilo sustituido; heteroarilo; o heteroarilo sustituido; y

(vi) heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido;

10 R₃ se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₈, -alquenilo C₂-C₈, o -alquinilo C₂-C₈ conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N, -alquilo C₁-C₈ sustituido, -alquenilo C₂-C₈ sustituido, o -alquinilo C₂-C₈ sustituido, conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N; -cicloalquilo C₃-C₁₂, -cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido; -cicloalquenilo C₃-C₁₂, -cicloalquenilo C₃-C₁₂ sustituido; heterocíclico; heterocíclico sustituido; arilo; arilo sustituido; heteroarilo; y heteroarilo sustituido;

15 cada R₄ y R₅ se selecciona independientemente entre H y R₃, o R₄ y R₅, combinados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico;

cada uno de R y R' se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

20 (i) -alquilo C₁-C₈, -alquenilo C₂-C₈, o -alquinilo C₂-C₈ conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N; -alquilo C₁-C₈ sustituido, -alquenilo C₂-C₈ sustituido, o -alquinilo C₂-C₈ sustituido, conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N; -cicloalquilo C₃-C₁₂, -cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido; -alquilcicloalquilo C₄-C₁₂, -alquilcicloalquilo C₄-C₁₂ sustituido; -cicloalquenilo C₃-C₁₂, -cicloalquenilo C₃-C₁₂ sustituido; -alquilcicloalquenilo C₄-C₁₂, o -alquilcicloalquenilo C₄-C₁₂ sustituido;

25 (ii) arilo; arilo sustituido; heteroarilo; o heteroarilo sustituido;

(iii) heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido; y

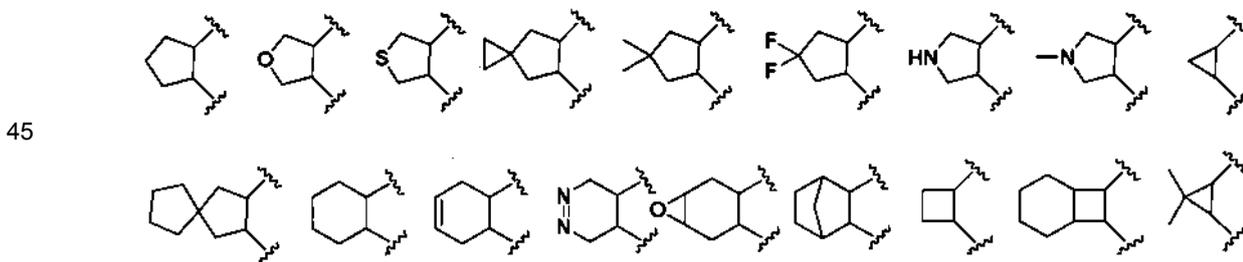
(iv) hidrógeno; o deuterio;

R" se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, y alilo.

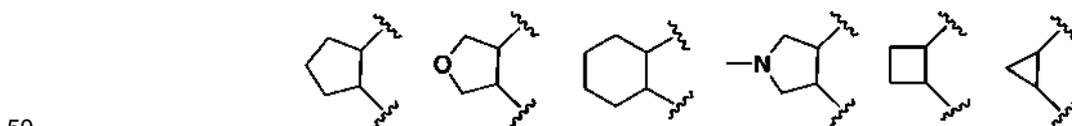
30 En determinadas realizaciones de los compuestos de las Fórmulas I-VII, ⊕ se selecciona entre -cicloalquilo C₃-C₁₂, -cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido; -cicloalquenilo C₃-C₁₂, -cicloalquenilo C₃-C₁₂ sustituido; -heterocicloalquilo C₃-C₁₂, heterocicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido.

35 En determinadas realizaciones, ⊕ en las Fórmulas I-VII es carbociclo C₃-C₁₂ o un heterociclo de 4 a 6 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁-C₈ o alquenilo C₂-C₈. Por ejemplo, ⊕ puede ser un carbociclo C₃-C₆ no aromático o un heterociclo de 4 a 6 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁-C₆ o alquenilo C₂-C₆. Más preferentemente, ⊕ es un carbociclo C₄-C₆ saturado o un heterociclo de 4 a 6 miembros saturado y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁-C₈ o alquenilo C₂-C₈.

En determinadas realizaciones de los compuestos de Fórmulas I a VII, ⊕ se selecciona entre el grupo que consiste en:



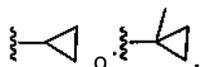
Muy preferentemente, ⊕ se selecciona entre el siguiente grupo:



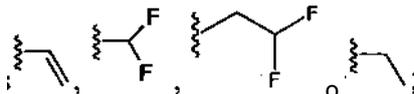
Preferentemente, R¹, R², R³ y R⁴ son hidrógeno. También preferentemente, R¹ y R⁴ son hidrógeno; y uno de R² y R³

es hidrógeno, y el otro se selecciona entre halo, metilo opcionalmente sustituido con uno o más halo, u -O-metilo opcionalmente sustituido con uno o más halo. También preferentemente, R¹ y R², o R² y R³, o R³ y R⁴, tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros (por ejemplo, fenilo), y el resto de R¹, R², R³ y R⁴ preferentemente son hidrógeno.

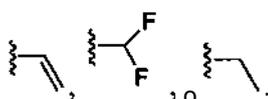
5 Preferentemente, R₃ es



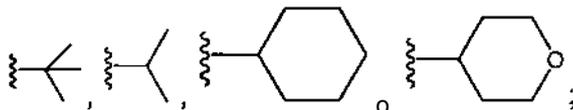
10 Preferentemente, R' es



más preferentemente



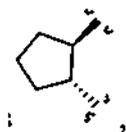
15 Preferentemente, R es



20 más preferentemente



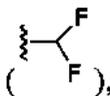
25 En una realización, la presente invención presenta compuestos de Fórmula VII o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde ⊕ es



R' es vinilo



o difluorometilo



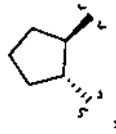
30 R₃ es



y R es



35 En otra realización, la presente invención presenta compuestos de Fórmula VII o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde ⊕ es



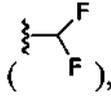
R' es vinilo



o difluorometilo

5

R₃ es



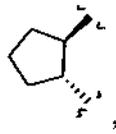
y R es



10

R³ es -O-metilo opcionalmente sustituido con uno o más halo y R¹, R² y R⁴ son hidrógeno.

En otra realización adicional, la presente invención presenta compuestos de Fórmula VII o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde @ es



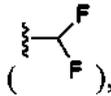
15

R' es vinilo



20

o difluorometilo



R₃ es

25

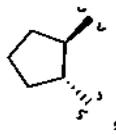
y R es



30

y R¹, R², R³ y R⁴ son hidrógeno.

En otra realización, la presente invención presenta compuestos de Fórmula VII o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde @ es

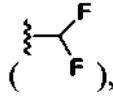


35

R' es vinilo



o difluorometilo



5 R₃ es



y R es



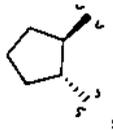
10

R³ es halo (por ejemplo, F), y R¹, R² y R⁴ son hidrógeno.

En otra realización adicional, la presente invención presenta compuestos de Fórmula VII o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde ⊕ es

15

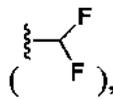
R' es vinilo



o difluorometilo

20

R₃ es:



25

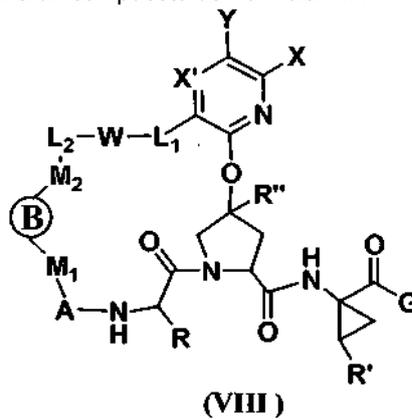
y R es



R³ y R⁴ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman fenilo y R¹ y R² son hidrógeno.

30

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula VIII:



donde

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

5 Ⓢ se selecciona entre -cicloalquilo C_3-C_{12} , -cicloalquilo C_3-C_{12} sustituido; -cicloalquenilo C_3-C_{12} , -cicloalquenilo C_3-C_{12} sustituido; -heterocicloalquilo C_3-C_{12} y -heterocicloalquilo C_3-C_{12} sustituido;

M_1 y M_2 se seleccionan entre O y NR_1 ; donde R_1 se selecciona en cada caso entre el grupo que consiste en:

10 (i) hidrógeno;
 (ii) arilo; arilo sustituido; heteroarilo; heteroarilo sustituido;
 (iii) heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido; y
 (iv) -alquilo C_1-C_8 , -alquenilo C_2-C_8 , o -alquinilo C_2-C_8 conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos
 15 seleccionados independientemente entre O, S y N; -alquilo C_1-C_8 sustituido, -alquenilo C_2-C_8 sustituido, o
 -alquinilo C_2-C_8 sustituido, conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N;
 -cicloalquilo C_3-C_{12} , o -cicloalquilo C_3-C_{12} sustituido; -cicloalquenilo C_3-C_{12} , o -cicloalquenilo C_3-C_{12} sustituido;

L_1 y L_2 se seleccionan independiente entre -alquileno C_1-C_8 , -alquilenilo C_2-C_8 , o -alquinileno C_2-C_8 , conteniendo
 20 cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N; -alquileno C_1-C_8 sustituido,
 alquilenilo C_2-C_8 sustituido, o -alquinileno C_2-C_8 sustituido, conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos
 seleccionados entre

O, S o N; -cicloalquileno C_3-C_{12} , o -cicloalquileno C_3-C_{12} sustituido, conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos
 25 seleccionados de O, S o N; -cicloalquenileno C_3-C_{12} , o -cicloalquenileno C_3-C_{12} sustituido, conteniendo cada uno 0,
 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N;

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

30 X e Y, tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un resto cíclico seleccionado entre
 arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido;

X' se selecciona entre N y $-C(R_2)-$, donde R_2 se selecciona entre el grupo que consiste en:

35 (i) hidrógeno, halógeno, CN, CF_3 , NO_2 , OR_1 , SR_1 , $-NHS(O)_2-R_2$, $-NH(SO_2)NR_3R_4$, NR_3R_4 , CO_2R_1 , COR_1 ,
 $CONR_1R_2$, $N(R_1)COR_2$;
 (ii) arilo; arilo sustituido; heteroarilo; heteroarilo sustituido;
 (iii) heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido; y
 (iv) -alquilo C_1-C_8 , -alquenilo C_2-C_8 o -alquinilo C_2-C_8 conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos
 40 seleccionados independientemente entre O, S y N; -alquilo C_1-C_8 sustituido, -alquenilo C_2-C_8 sustituido o
 -alquinilo C_2-C_8 sustituido, conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N;
 -cicloalquilo C_3-C_{12} o -cicloalquilo C_3-C_{12} sustituido; -cicloalquenilo C_3-C_{12} , o -cicloalquenilo C_3-C_{12} sustituido;

cada uno de R y R' se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

45 (i) -alquilo C_1-C_8 , -alquenilo C_2-C_8 , o -alquinilo C_2-C_8 conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos
 seleccionados independientemente entre O, S y N; -alquilo C_1-C_8 sustituido, -alquenilo C_2-C_8 sustituido, o
 -alquinilo C_2-C_8 sustituido, conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N;
 -cicloalquilo C_3-C_{12} , o -cicloalquilo C_3-C_{12} sustituido; -alquilcicloalquilo C_4-C_{12} , o -alquilcicloalquilo C_4-C_{12}
 50 sustituido; -cicloalquenilo C_3-C_{12} , o -cicloalquenilo C_3-C_{12} sustituido; -alquilcicloalquenilo C_4-C_{12} , o
 -alquilcicloalquenilo C_4-C_{12} sustituido;
 (ii) arilo; arilo sustituido; heteroarilo; heteroarilo sustituido;
 (iii) heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido; y
 (iv) hidrógeno; deuterio;

55 G se selecciona entre $-OH$, $-NHS(O)_2-R_3$, $-NH(SO_2)NR_4R_5$ y NR_4R_5 ;

R_3 se selecciona entre:

60 (i) arilo; arilo sustituido; heteroarilo; heteroarilo sustituido;
 (ii) heterocicloalquilo; heterocicloalquilo sustituido; y
 (iii) -alquilo C_1-C_8 , -alquenilo C_2-C_8 o -alquinilo C_2-C_8 conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos
 seleccionados de O, S o N, -alquilo C_1-C_8 sustituido, -alquenilo C_2-C_8 sustituido, o -alquinilo C_2-C_8 sustituido,
 conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N; -cicloalquilo C_3-C_{12} , o -cicloalquilo
 65 C_3-C_{12} sustituido; -cicloalquenilo C_3-C_{12} , o -cicloalquenilo C_3-C_{12} sustituido; heterocíclico; heterocíclico
 sustituido;

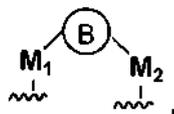
R₄ y R₅ se seleccionan independientemente entre:

- 5 (i) hidrógeno;
 (ii) arilo; arilo sustituido; heteroarilo; heteroarilo sustituido;
 (iii) heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido;
 (iv) -alquilo C₁-C₈, -alquenilo C₂-C₈ o -alquinilo C₂-C₈ conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N; -alquilo C₁-C₈ sustituido, -alquenilo C₂-C₈ sustituido, o -alquinilo C₂-C₈ sustituido, conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N;
 10 -cicloalquilo C₃-C₁₂, o -cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido; -cicloalquenilo C₃-C₁₂, o -cicloalquenilo C₃-C₁₂ sustituido; heterocíclico, o heterocíclico sustituido;

y

R" se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo y alilo.

15 Los compuestos representativos de la invención incluyen, pero sin limitación, los siguientes compuestos (ejemplo 1 a ejemplo 256 en la Tabla 1) de acuerdo con la Fórmula VIII donde R, -L₂-W-L₁,



20 R' y G se detallan para cada ejemplo en la Tabla 1.

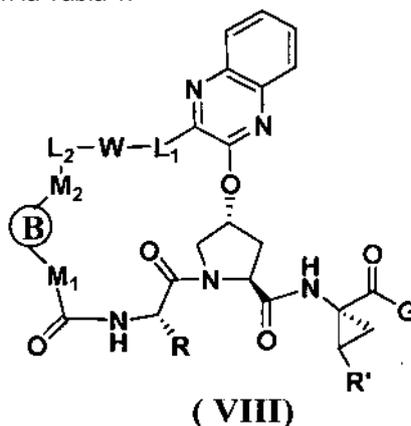
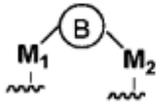
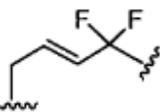
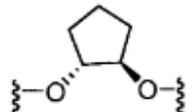
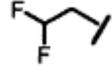
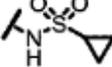
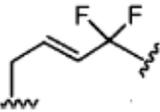
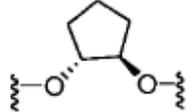
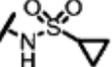
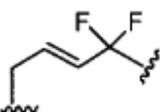
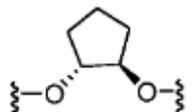
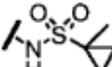
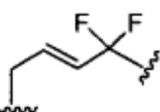
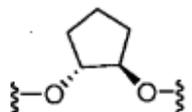
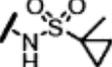
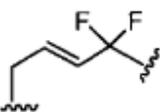
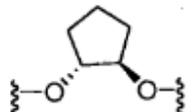
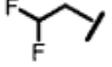
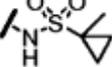
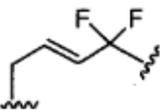
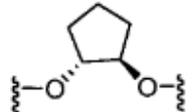
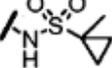
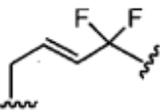
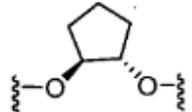
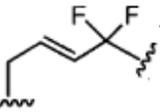
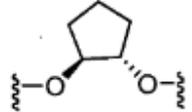
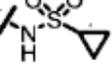
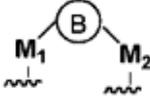
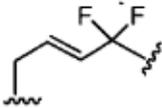
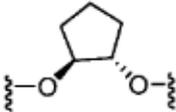
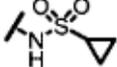
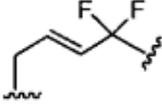
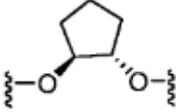
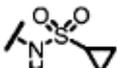
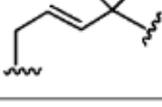
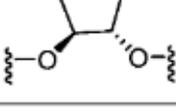
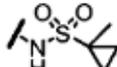
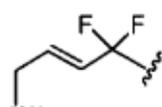
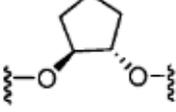
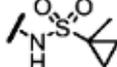
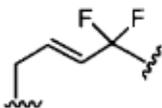
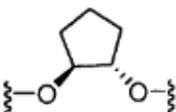
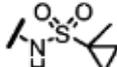
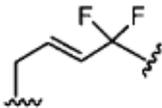
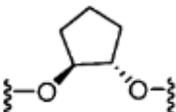
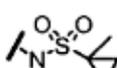
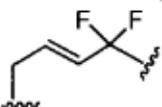
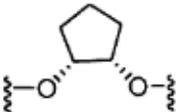
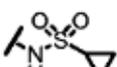
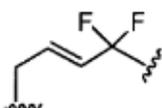
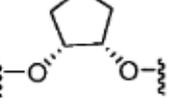
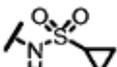


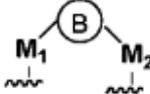
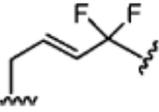
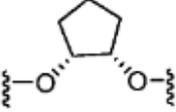
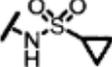
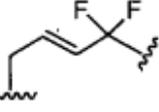
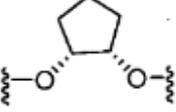
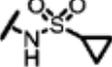
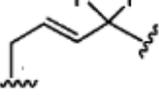
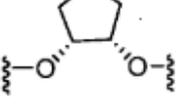
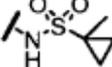
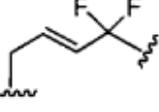
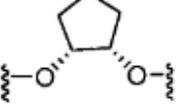
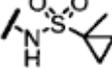
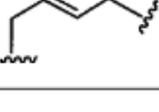
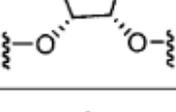
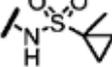
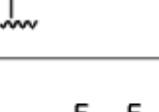
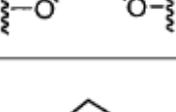
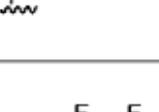
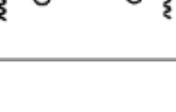
TABLA 1

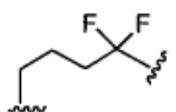
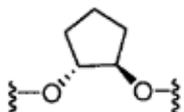
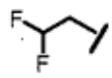
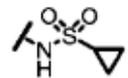
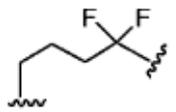
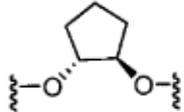
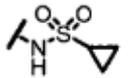
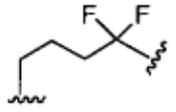
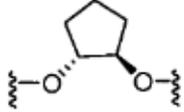
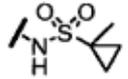
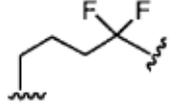
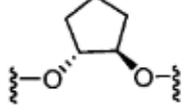
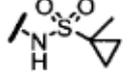
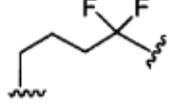
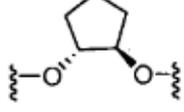
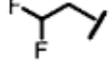
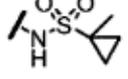
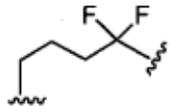
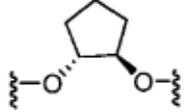
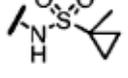
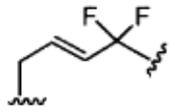
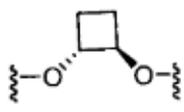
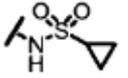
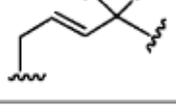
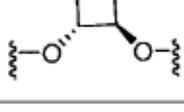
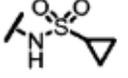
Ejemplo n.º	R	-L ₂ -W-L ₁ -	M ₁ B M ₂	R'	G
1.					
2.					

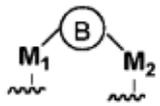
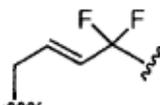
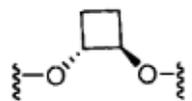
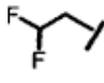
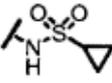
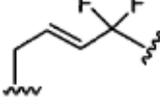
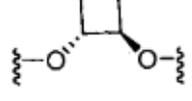
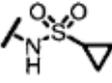
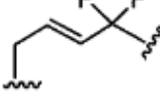
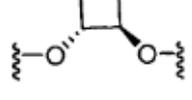
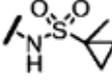
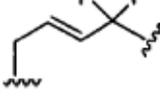
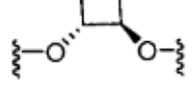
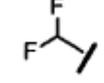
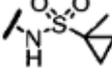
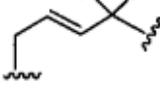
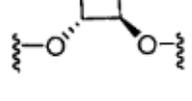
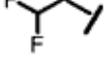
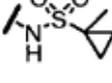
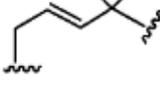
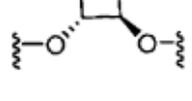
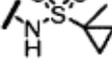
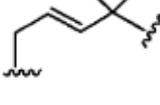
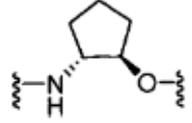
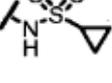
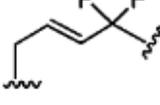
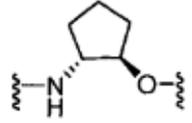
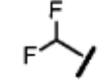
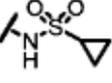
25

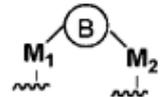
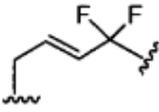
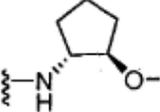
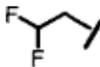
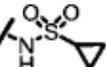
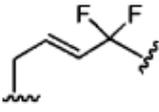
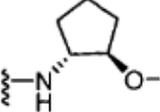
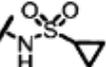
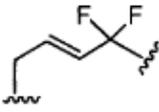
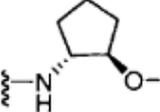
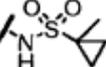
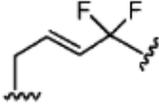
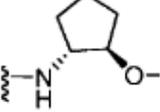
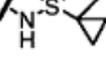
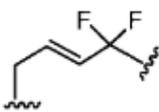
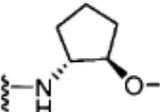
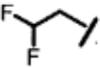
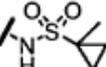
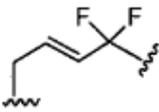
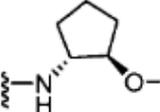
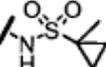
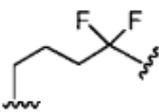
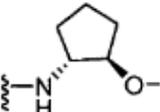
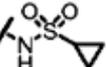
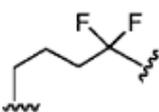
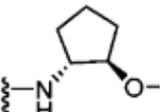
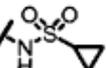
Ejemplo n.º	R	-L ₂ -W-L ₁ -		R'	G
3.					
4.					
5.					
6.					
7.					
8.					
9.					
10.					

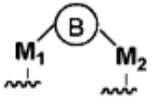
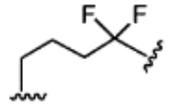
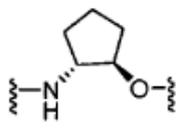
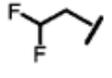
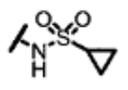
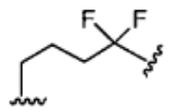
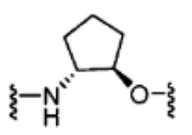
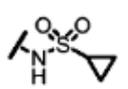
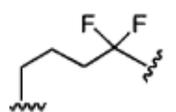
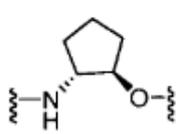
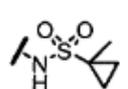
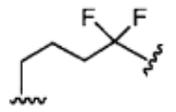
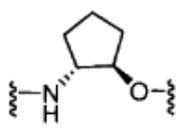
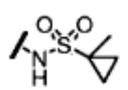
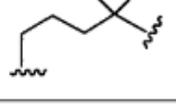
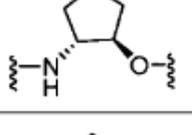
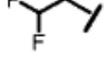
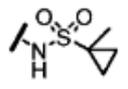
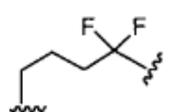
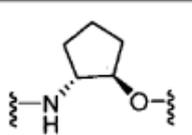
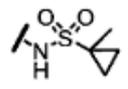
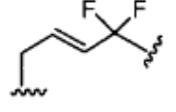
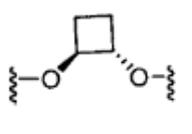
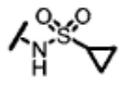
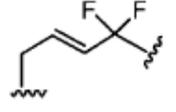
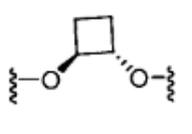
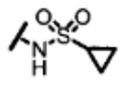
Ejemplo n.º	R	-L ₂ -W-L ₁ -		R'	G
11.					
12.					
13.					
14.					
15.					
16.					
17.					
18.					

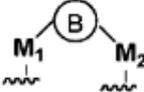
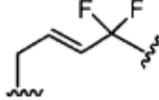
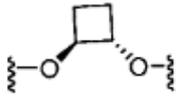
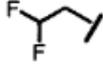
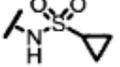
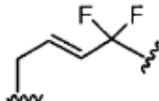
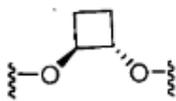
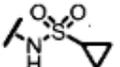
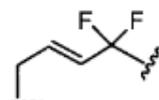
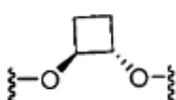
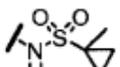
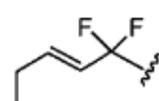
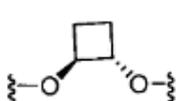
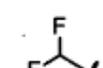
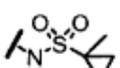
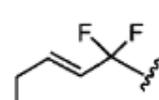
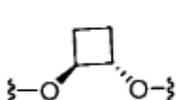
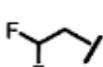
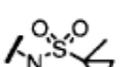
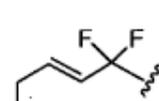
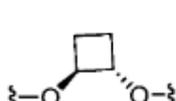
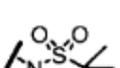
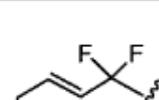
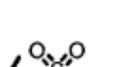
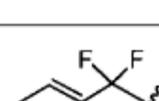
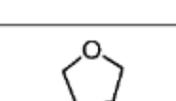
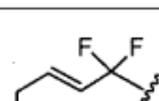
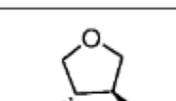
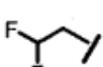
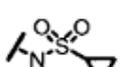
Ejemplo n.º	R	-L ₂ -W-L ₁ -		R'	G
19.					
20.					
21.					
22.					
23.					
24.					
25.					
26.					

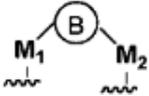
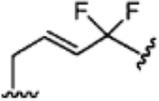
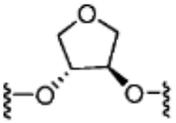
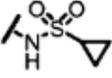
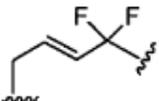
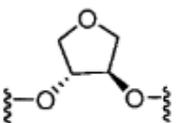
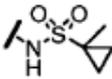
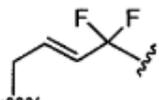
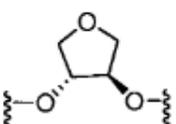
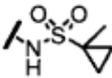
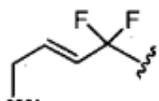
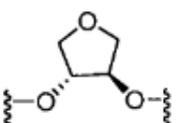
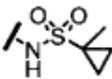
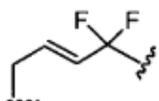
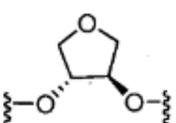
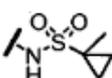
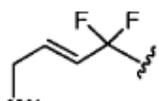
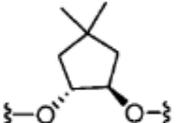
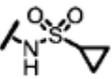
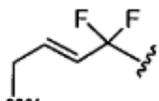
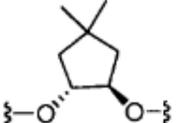
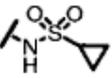
Ejemplo n.º	R	-L ₂ -W-L ₁ -		R'	G
27.					
28.					
29.					
30.					
31.					
32.					
33.					
34.					

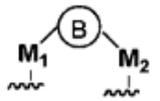
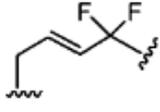
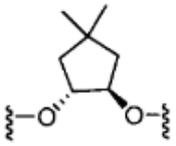
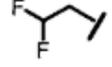
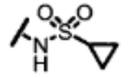
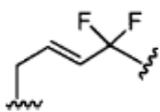
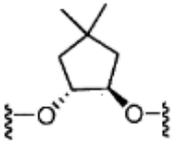
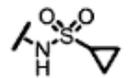
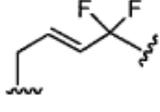
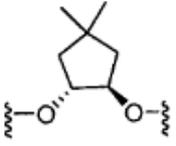
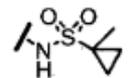
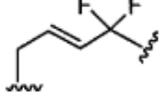
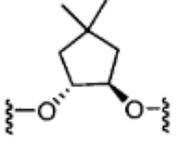
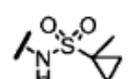
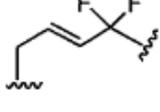
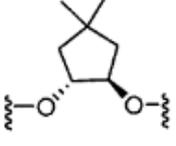
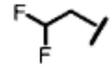
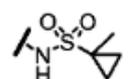
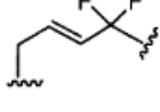
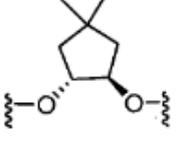
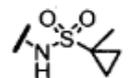
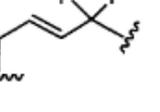
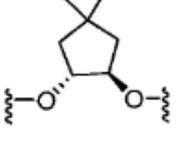
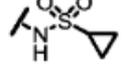
Ejemplo n.º	R	-L ₂ -W-L ₁ -		R'	G
35.					
36.					
37.					
38.					
39.					
40.					
41.					
42.					

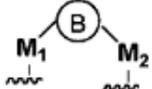
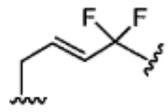
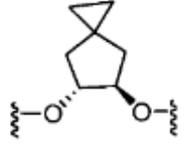
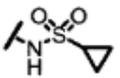
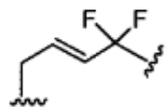
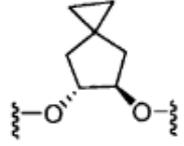
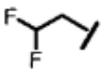
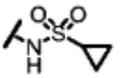
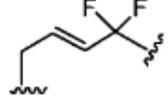
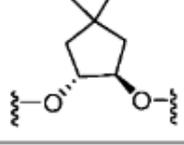
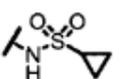
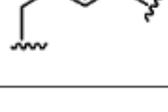
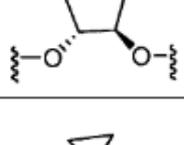
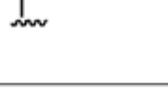
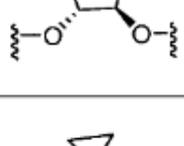
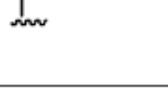
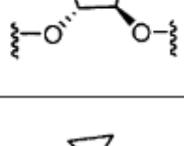
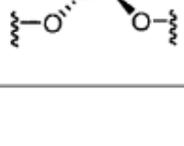
Ejemplo n.º	R	-L ₂ -W-L ₁ -		R'	G
43.					
44.					
45.					
46.					
47.					
48.					
49.					
50.					

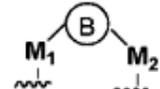
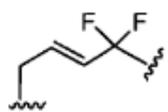
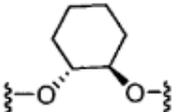
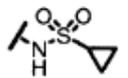
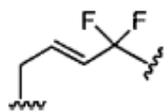
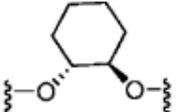
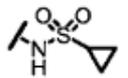
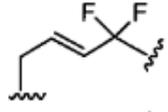
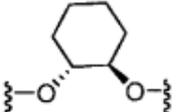
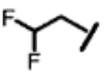
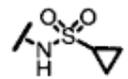
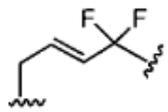
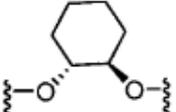
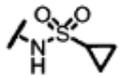
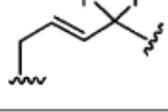
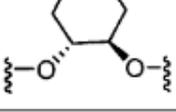
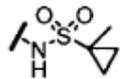
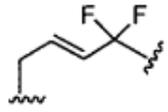
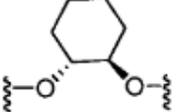
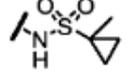
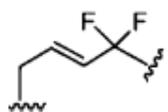
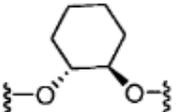
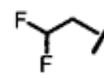
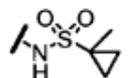
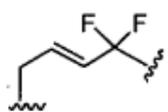
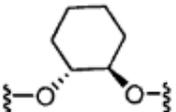
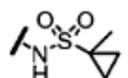
Ejemplo n.º	R	-L ₂ -W-L ₁ -		R'	G
51.					
52.					
53.					
54.					
55.					
56.					
57.					
58.					

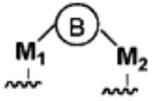
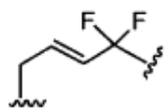
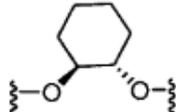
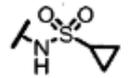
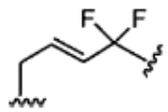
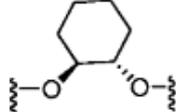
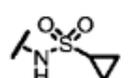
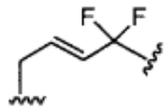
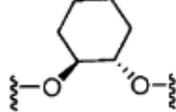
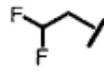
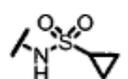
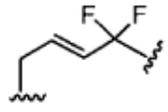
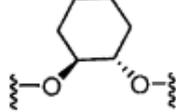
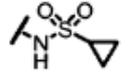
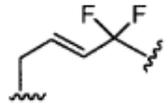
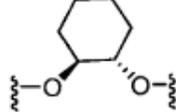
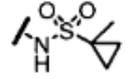
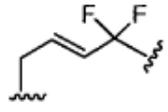
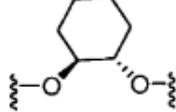
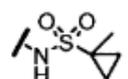
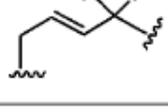
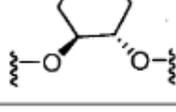
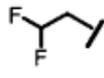
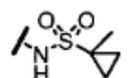
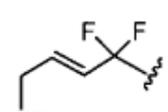
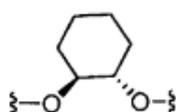
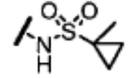
Ejemplo n.º	R	-L ₂ -W-L ₁ -		R'	G
59.					
60.					
61.					
62.					
63.					
64.					
65.					
66.					
67.					

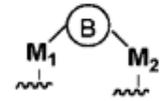
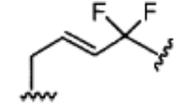
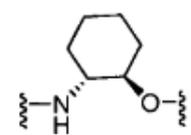
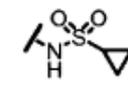
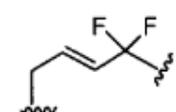
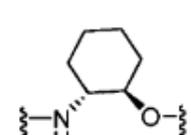
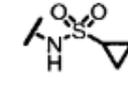
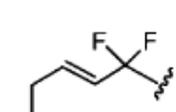
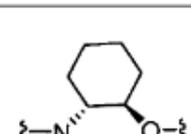
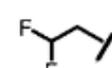
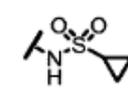
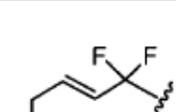
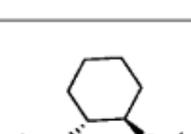
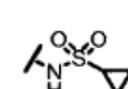
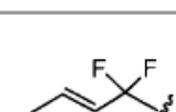
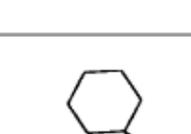
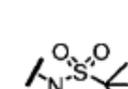
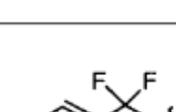
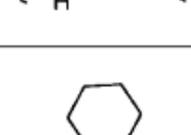
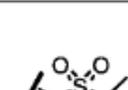
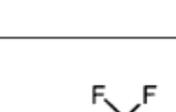
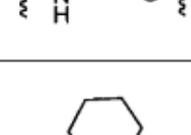
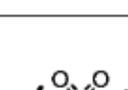
Ejemplo n.º	R	-L ₂ -W-L ₁ -		R'	G
68.					
69.					
70.					
71.					
72.					
73.					
74.					

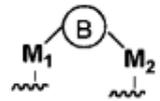
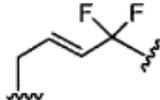
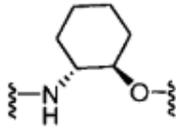
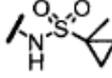
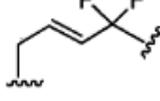
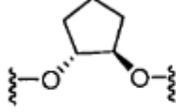
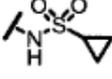
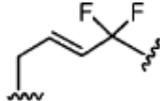
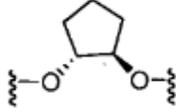
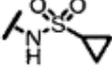
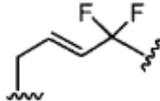
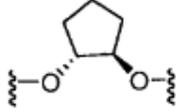
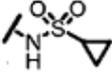
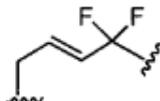
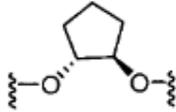
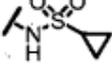
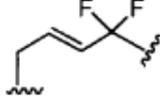
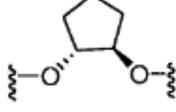
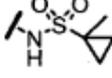
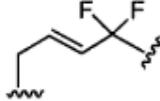
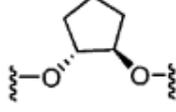
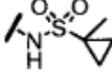
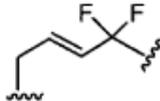
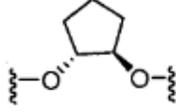
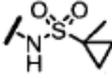
Ejemplo n.º	R	-L ₂ -W-L ₁ -		R'	G
75.					
76.					
77.					
78.					
79.					
80.					
81.					

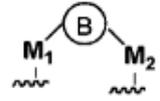
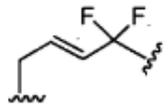
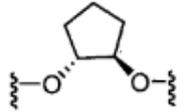
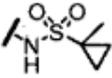
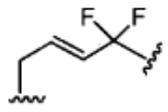
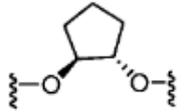
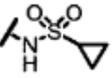
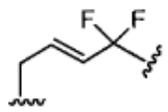
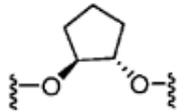
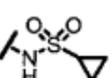
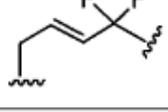
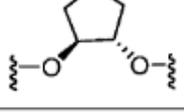
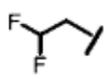
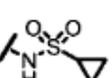
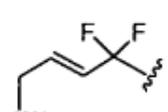
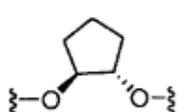
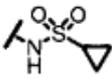
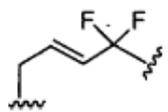
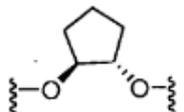
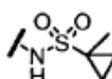
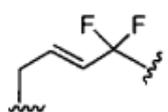
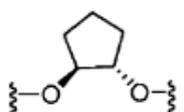
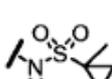
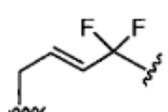
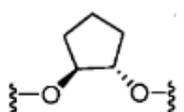
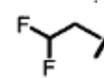
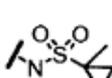
Ejemplo n.º	R	-L ₂ -W-L ₁ -		R'	G
82.					
83.					
84.					
85.					
86.					
87.					
88.					

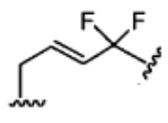
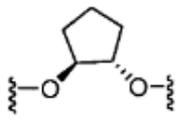
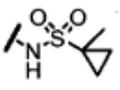
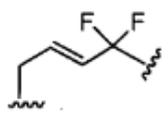
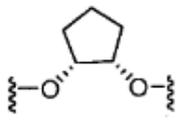
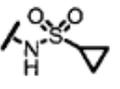
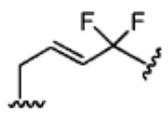
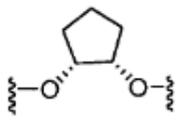
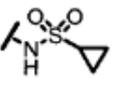
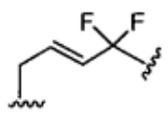
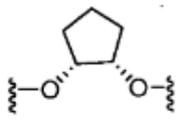
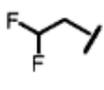
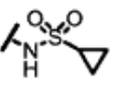
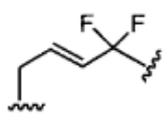
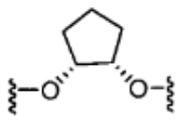
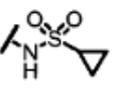
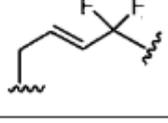
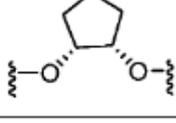
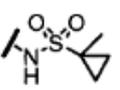
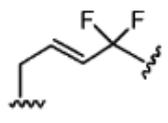
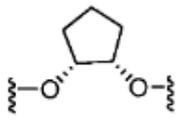
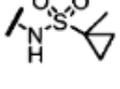
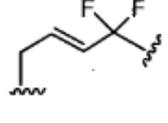
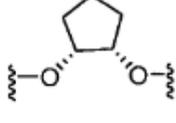
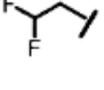
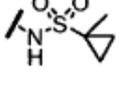
Ejemplo n.º	R	-L ₂ -W-L ₁ -		R'	G
89.					
90.					
91.					
92.					
93.					
94.					
95.					
96.					

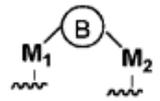
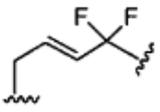
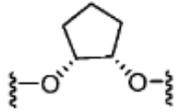
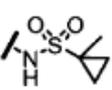
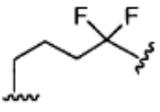
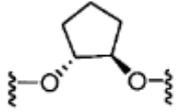
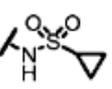
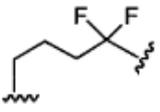
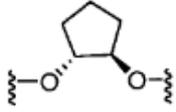
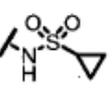
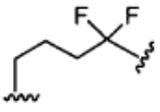
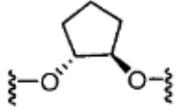
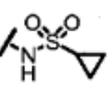
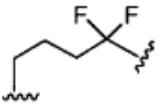
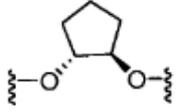
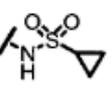
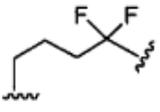
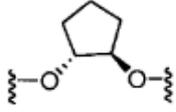
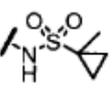
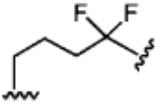
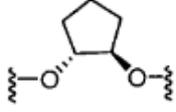
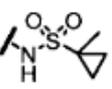
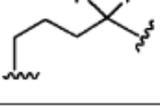
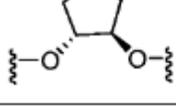
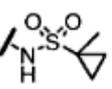
Ejemplo n.º	R	-L ₂ -W-L ₁ -		R'	G
97.					
98.					
99.					
100.					
101.					
102.					
103.					
104.					

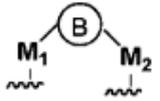
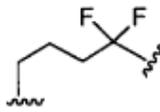
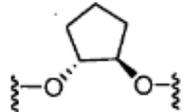
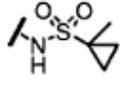
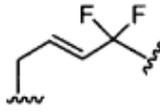
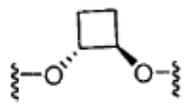
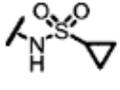
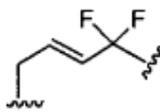
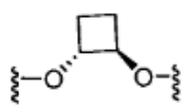
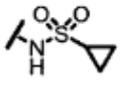
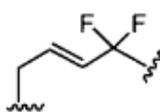
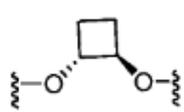
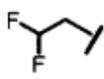
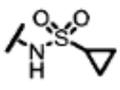
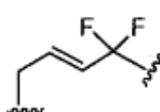
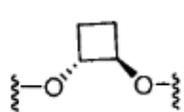
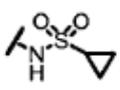
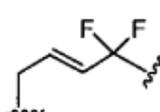
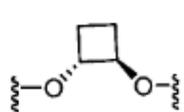
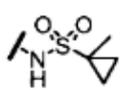
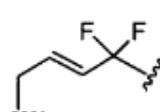
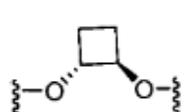
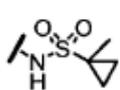
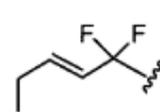
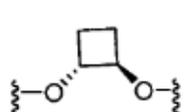
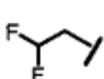
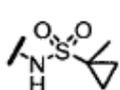
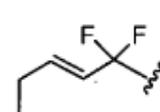
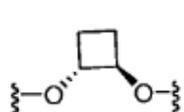
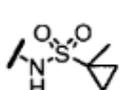
Ejemplo n.º	R	-L ₂ -W-L ₁ -		R'	G
105.					
106.					
107.					
108.					
109.					
110.					
111.					

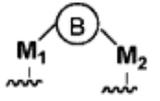
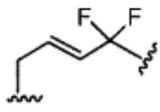
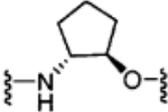
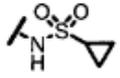
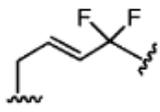
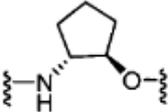
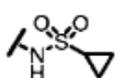
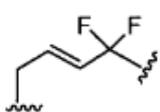
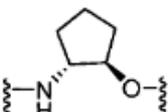
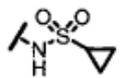
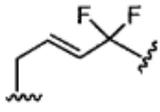
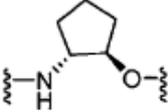
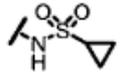
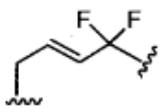
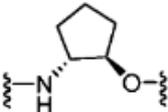
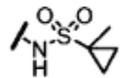
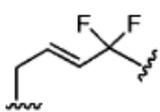
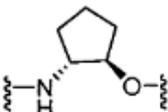
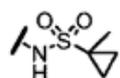
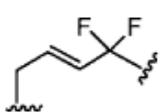
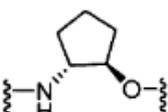
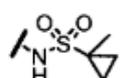
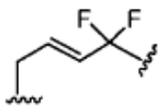
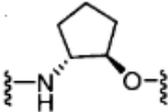
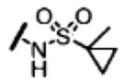
Ejemplo n.º	R	-L ₂ -W-L ₁ -		R'	G
112.					
113.					
114.					
115.					
116.					
117.					
118.					
119.					

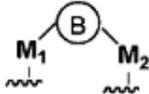
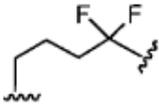
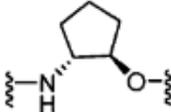
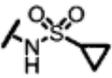
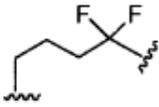
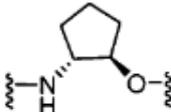
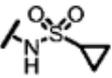
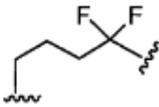
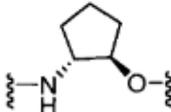
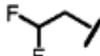
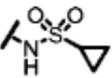
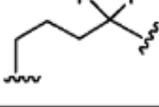
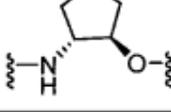
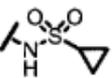
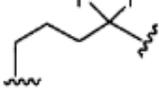
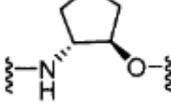
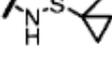
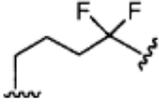
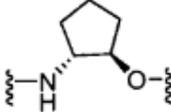
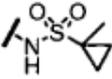
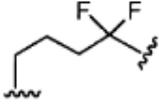
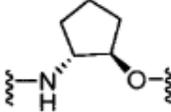
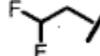
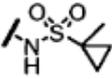
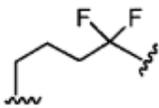
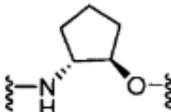
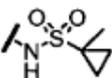
Ejemplo n.º	R	-L ₂ -W-L ₁ -		R'	G
120.					
121.					
122.					
123.					
124.					
125.					
126.					
127.					

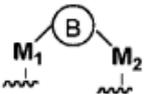
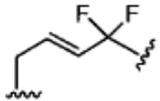
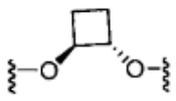
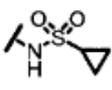
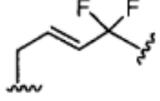
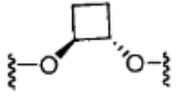
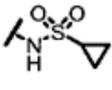
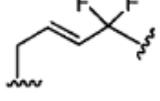
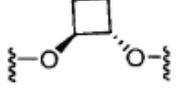
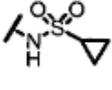
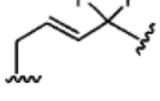
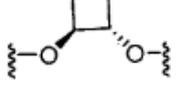
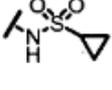
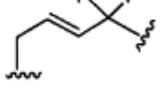
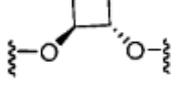
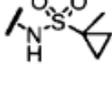
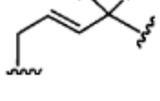
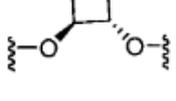
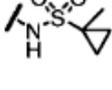
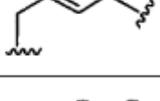
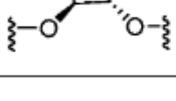
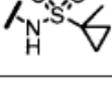
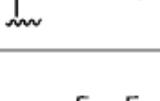
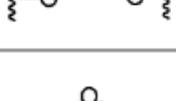
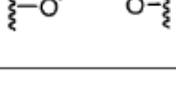
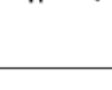
Ejemplo n.º	R	-L ₂ -W-L ₁ -		R'	G
128.					
129.					
130.					
131.					
132.					
133.					
134.					
135.					

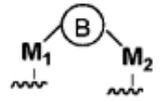
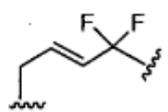
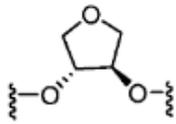
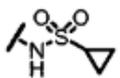
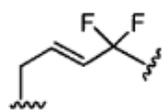
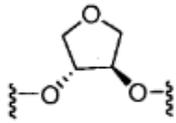
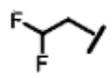
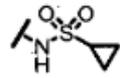
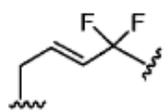
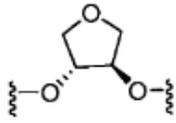
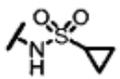
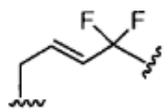
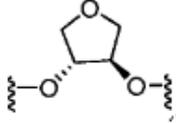
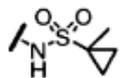
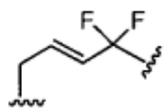
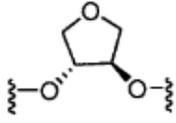
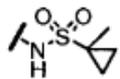
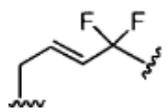
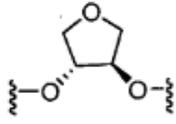
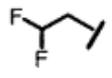
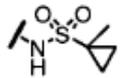
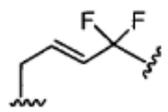
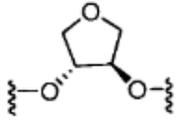
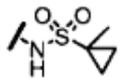
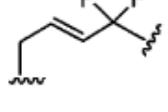
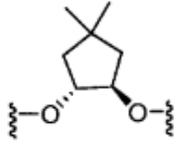
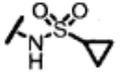
Ejemplo n.º	R	-L ₂ -W-L ₁ -		R'	G
136.					
137.					
138.					
139.					
140.					
141.					
142.					
143.					

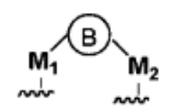
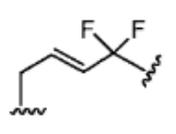
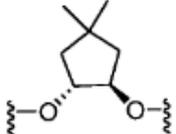
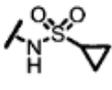
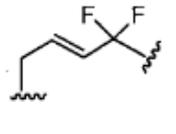
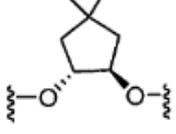
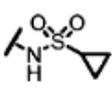
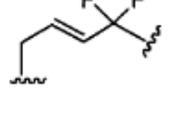
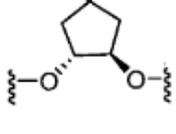
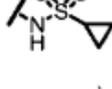
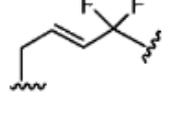
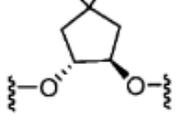
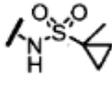
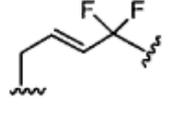
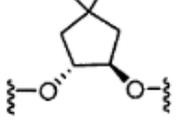
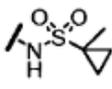
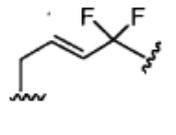
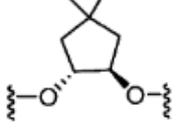
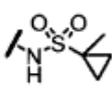
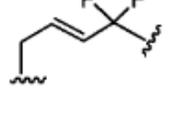
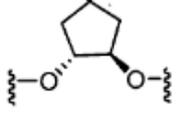
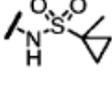
Ejemplo n.º	R	-L ₂ -W-L ₁ -		R'	G
144.					
145.					
146.					
147.					
148.					
149.					
150.					
151.					
152.					

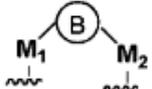
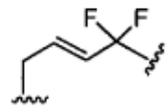
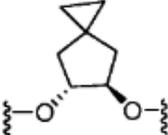
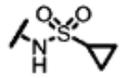
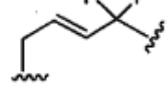
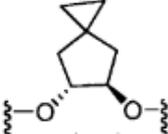
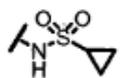
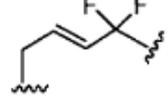
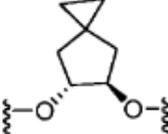
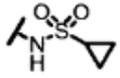
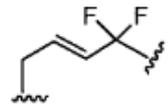
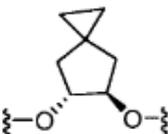
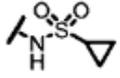
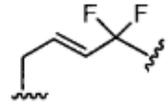
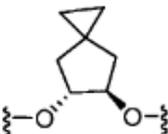
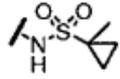
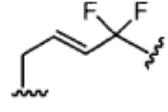
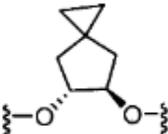
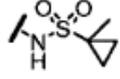
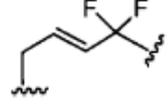
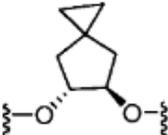
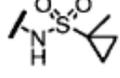
Ejemplo n.º	R	-L ₂ -W-L ₁ -		R'	G
153.					
154.					
155.					
156.					
157.					
158.					
159.					
160.					

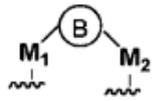
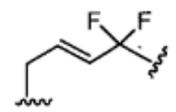
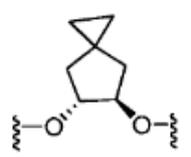
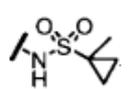
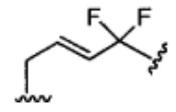
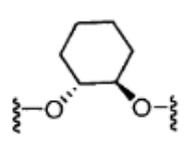
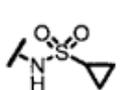
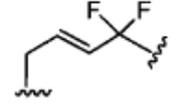
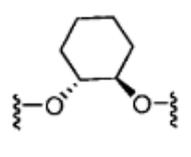
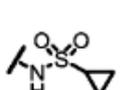
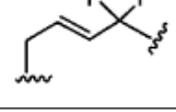
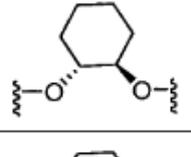
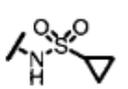
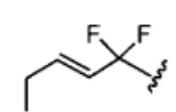
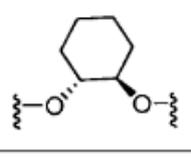
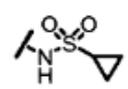
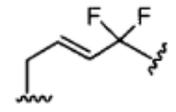
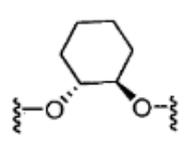
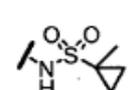
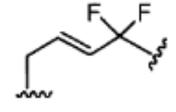
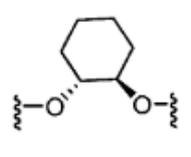
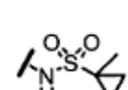
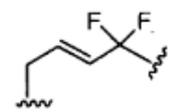
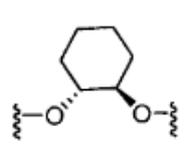
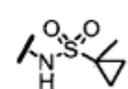
Ejemplo n.º	R	-L ₂ -W-L ₁ -		R'	G
161.					
162.					
163.					
164.					
165.					
166.					
167.					
168.					

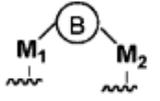
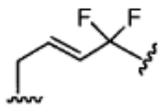
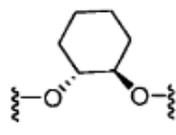
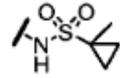
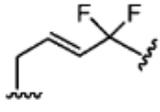
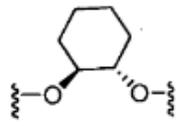
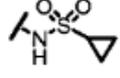
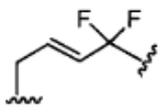
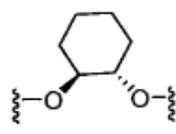
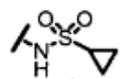
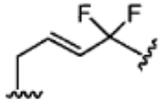
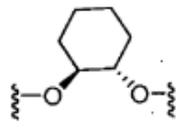
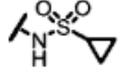
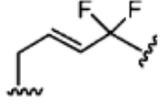
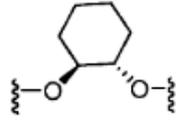
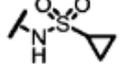
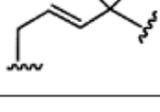
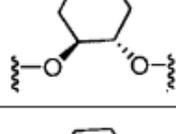
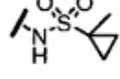
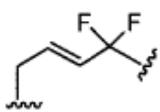
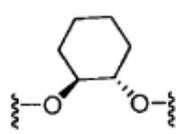
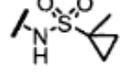
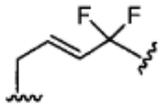
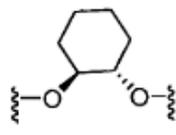
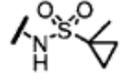
Ejemplo n.º	R	-L ₂ -W-L ₁ -		R'	G
169.					
170.					
171.					
172.					
173.					
174.					
175.					
176.					
177.					

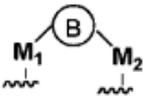
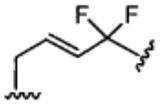
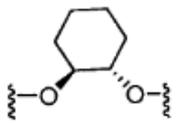
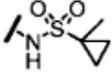
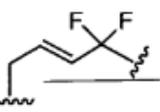
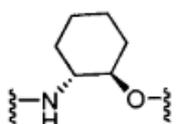
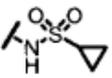
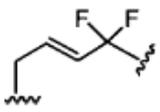
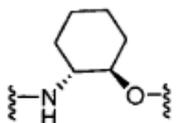
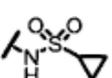
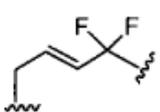
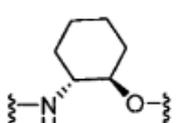
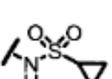
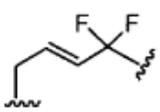
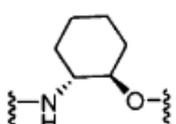
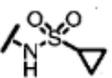
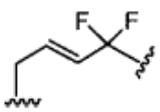
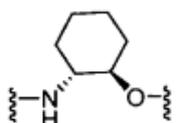
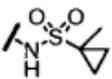
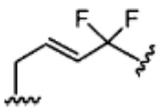
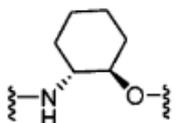
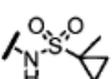
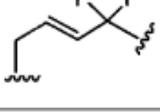
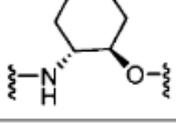
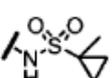
Ejemplo n.º	R	-L ₂ -W-L ₁ -		R'	G
178.					
179.					
180.					
181.					
182.					
183.					
184.					
185.					

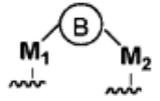
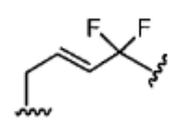
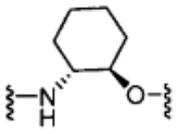
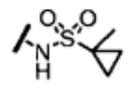
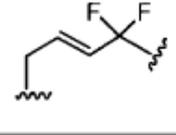
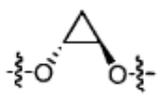
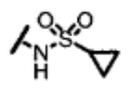
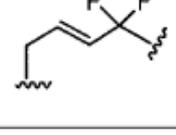
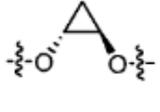
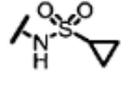
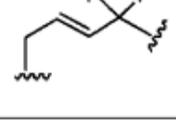
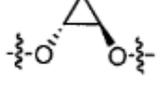
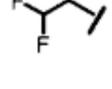
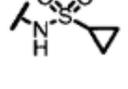
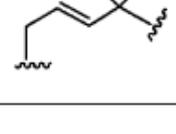
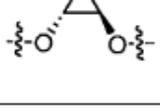
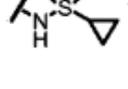
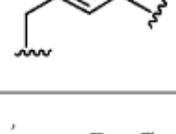
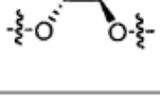
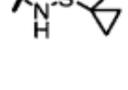
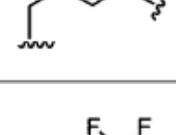
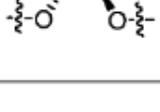
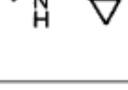
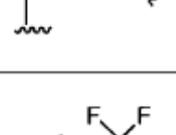
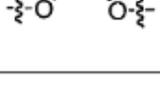
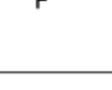
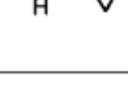
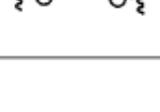
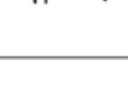
Ejemplo n.º	R	-L ₂ -W-L ₁ -		R'	G
186.					
187.					
188.					
189.					
190.					
191.					
192.					

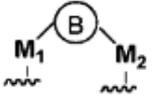
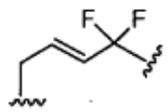
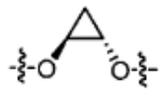
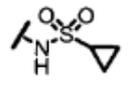
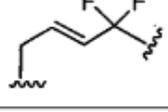
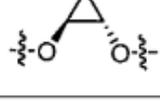
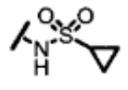
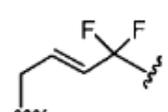
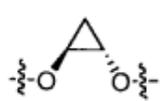
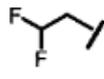
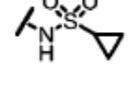
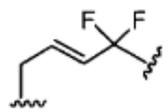
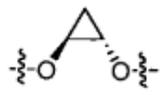
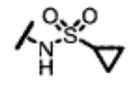
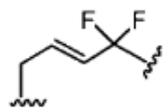
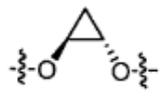
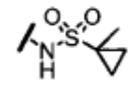
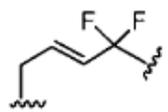
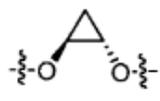
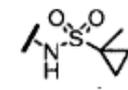
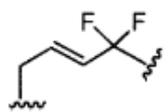
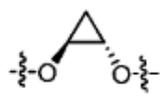
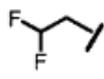
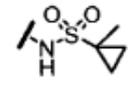
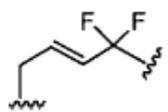
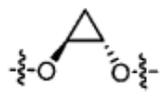
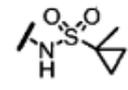
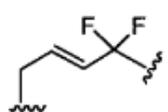
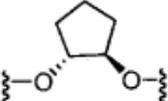
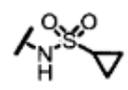
Ejemplo n.º	R	-L ₂ -W-L ₁ -		R'	G
193.					
194.					
195.					
196.					
197.					
198.					
199.					

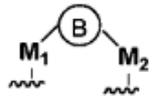
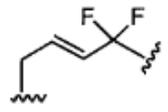
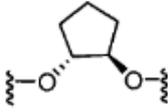
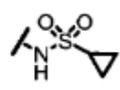
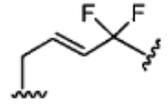
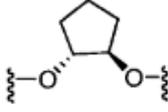
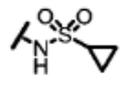
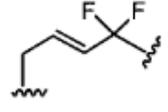
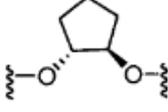
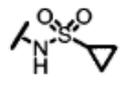
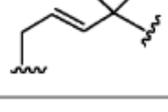
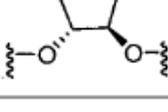
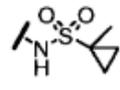
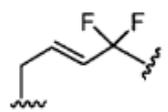
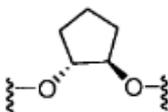
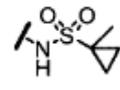
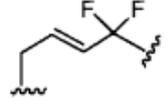
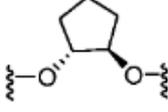
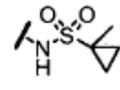
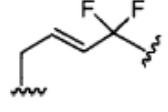
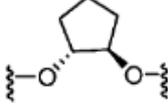
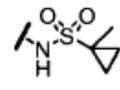
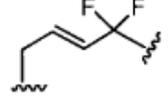
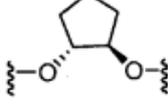
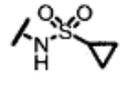
Ejemplo n.º	R	-L ₂ -W-L ₁ -		R'	G
200.					
201.					
202.					
203.					
204.					
205.					
206.					
207.					

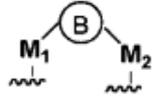
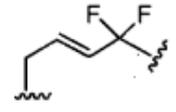
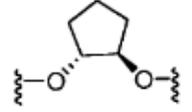
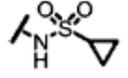
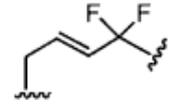
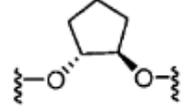
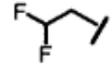
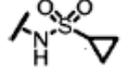
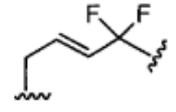
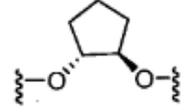
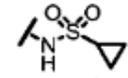
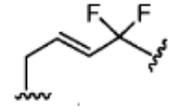
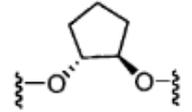
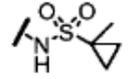
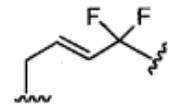
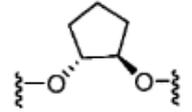
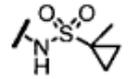
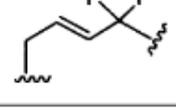
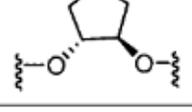
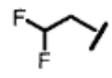
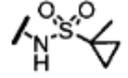
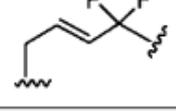
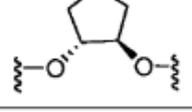
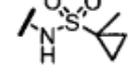
Ejemplo n.º	R	-L ₂ -W-L ₁ -		R'	G
208.					
209.					
210.					
211.					
212.					
213.					
214.					
215.					

Ejemplo n.º	R	-L ₂ -W-L ₁ -		R'	G
216.					
217.					
218.					
219.					
220.					
221.					
222.					
223.					

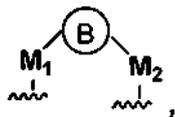
Ejemplo n.º	R	-L ₂ -W-L ₁ -		R'	G
224.					
225.					
226.					
227.					
228.					
229.					
230.					
231.					
232.					

Ejemplo n.º	R	-L ₂ -W-L ₁ -		R'	G
233.					
234.					
235.					
236.					
237.					
238.					
239.					
240.					
241.					

Ejemplo n.º	R	-L ₂ -W-L ₁ -		R'	G
242.					
243.					
244.					
245.					
246.					
247.					
248.					
249.					

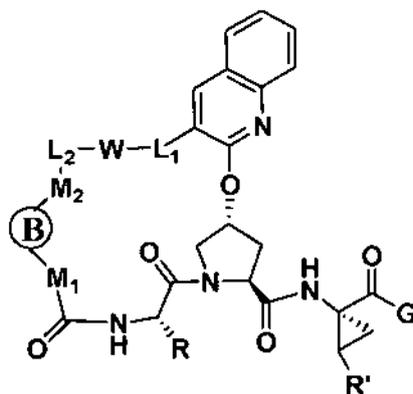
Ejemplo n.º	R	-L ₂ -W-L ₁ -		R'	G
250.					
251.					
252.					
253.					
254.					
255.					
256.					

Los compuestos representativos de la invención incluyen también, pero sin limitación, los siguientes compuestos (ejemplo 257 a ejemplo 264 en la Tabla 2) de acuerdo con la Fórmula IX donde R, -L₂-W-L₁-,



5

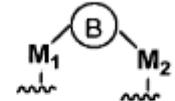
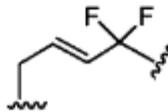
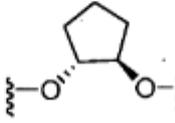
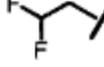
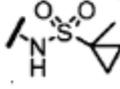
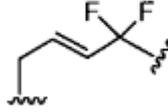
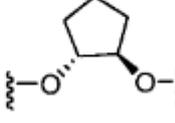
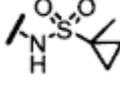
R' y G se detallan para cada ejemplo en la Tabla 2.



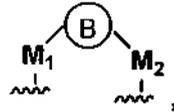
(IX)

TABLA 2

Ejemplo n.º	R	-L ₂ -W-L ₁ -	M ₁ (B) M ₂	R'	G
257.					
258.					
259.					
260.					
261.					
262.					

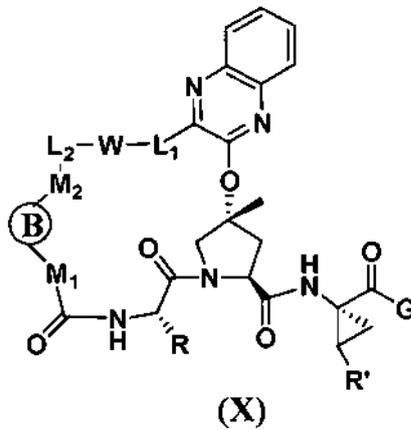
Ejemplo n.º	R	-L ₂ -W-L ₁ -		R'	G
263.					
264.					

Los compuestos representativos de la invención incluyen también, pero sin limitación, los siguientes compuestos (ejemplo 265 a ejemplo 272 en la Tabla 3) de acuerdo con la Fórmula X donde R, -L₂-W-L₁,



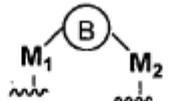
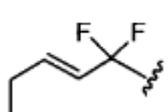
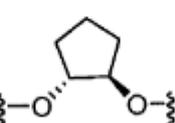
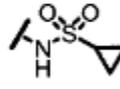
5

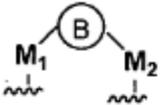
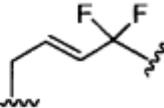
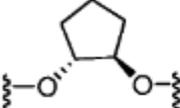
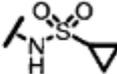
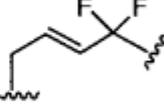
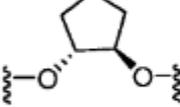
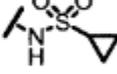
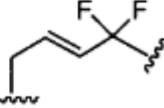
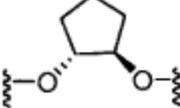
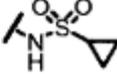
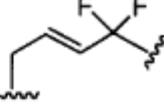
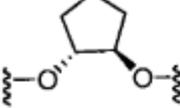
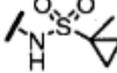
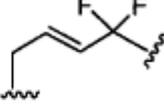
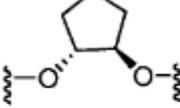
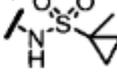
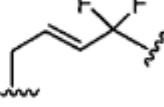
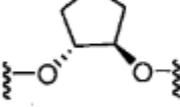
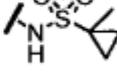
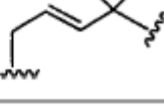
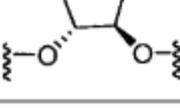
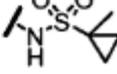
R' y G se detallan para cada ejemplo en la Tabla 3.



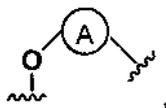
10

TABLA 3

Ejemplo n.º	R	-L ₂ -W-L ₁ -		R'	G
265.					

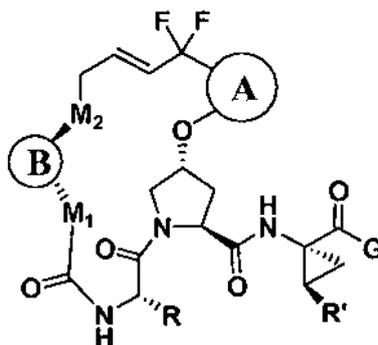
Ejemplo n.º	R	-L ₂ -W-L ₁ -		R'	G
266.					
267.					
268.					
269.					
270.					
271.					
272.					

Además, los compuestos representativos de la invención incluyen también, pero sin limitación, los siguientes compuestos (ejemplo 273 a ejemplo 299 en la Tabla 4) de acuerdo con la Fórmula XI, donde R,



5

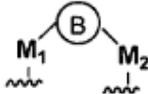
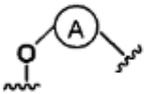
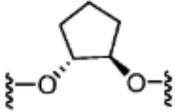
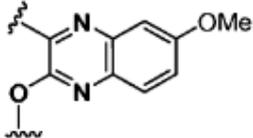
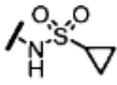
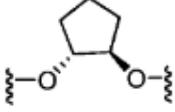
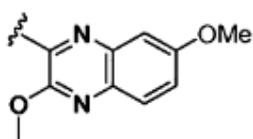
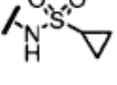
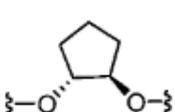
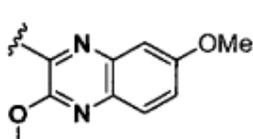
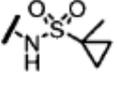
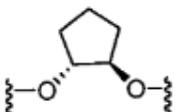
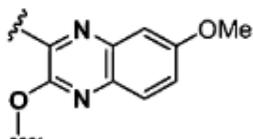
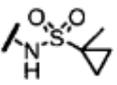
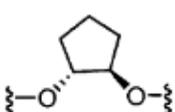
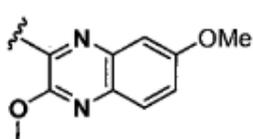
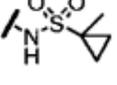
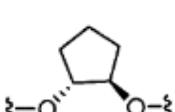
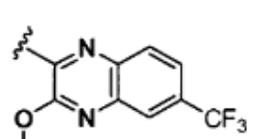
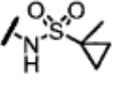
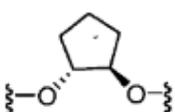
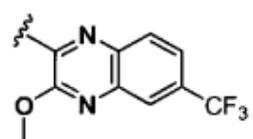
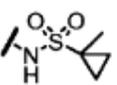
R' y G se detallan para cada ejemplo en la Tabla 4.

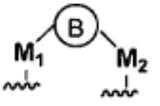
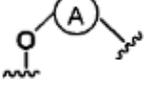
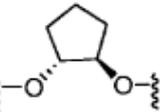
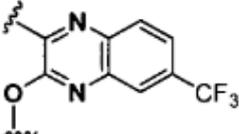
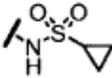
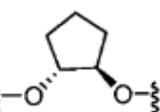
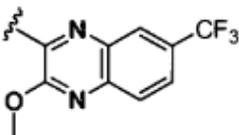
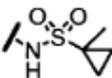
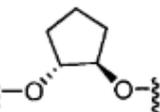
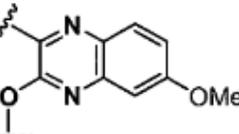
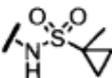
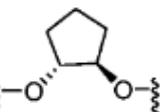
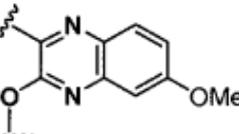
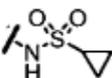
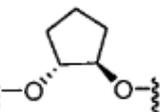
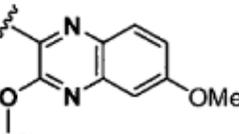
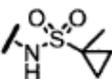
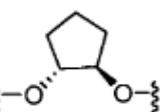
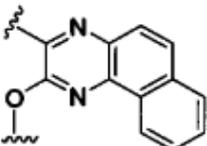
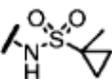
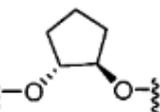
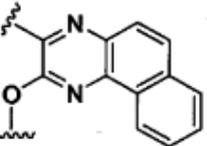
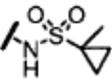


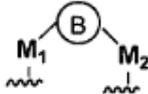
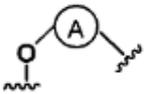
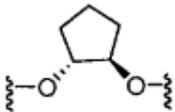
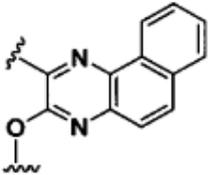
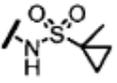
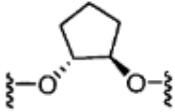
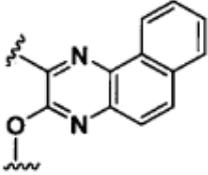
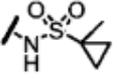
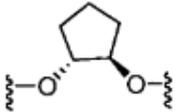
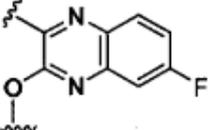
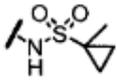
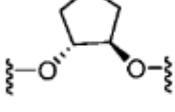
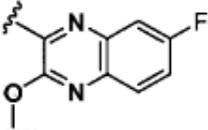
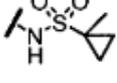
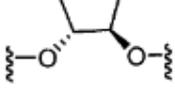
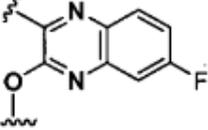
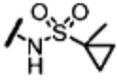
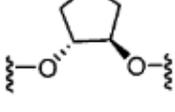
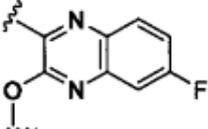
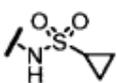
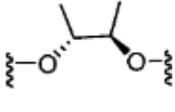
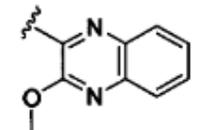
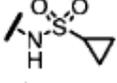
(XI)

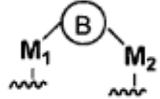
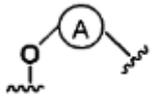
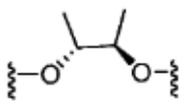
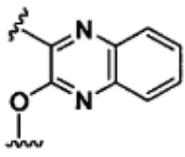
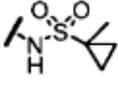
TABLA 4

Ejemplo n.º	R			R'	G
273.					
274.					
275.					
276.					
277.					

Ejemplo n.º	R			R'	G
278.					
279.					
280.					
281.					
282.					
283.					
284.					

Ejemplo n.º	R			R'	G
285.					
286.					
287.					
288.					
289.					
290.					
291.					

Ejemplo n.º	R			R'	G
292.					
293.					
294.					
295.					
296.					
297.					
298.					

Ejemplo n.º	R			R'	G
299.					

La presente invención también presenta composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables. En una realización, la presente invención presenta composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En otra realización, la invención presenta métodos de tratamiento de una infección por hepatitis C en un sujeto que necesita de dicho tratamiento con dicha composición farmacéutica.

Además, la presente invención presenta compuestos para su uso en métodos para tratar la infección por VHC. Los métodos comprenden administrar al paciente de VHC que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Preferentemente, el compuesto es un compuesto que tiene la Fórmula VII que se ha descrito anteriormente.

Se ha descubierto de forma inesperada que los compuestos de la invención pueden inhibir o suprimir significativamente determinados genotipos de las variantes 1 y 3 de VHC (por ejemplo, las variantes R155K, D168E o D168V del genotipo 1a, las variantes R155K o D168V del genotipo 1b, o las variantes S138T, A166T o Q168R del genotipo 3a). Los ensayos clínicos y los ensayos con replicones de células han identificado variantes de VHC que son resistentes a muchos inhibidores de la proteasa conocidos. Por ejemplo, las variantes R155K han mostrado conferir un nivel bajo de resistencia a telaprevir y boceprevir y conferir un nivel alto de resistencia a BILN 2061 y danoprevir (ITMN-191). Véase Bartels et al., THE JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES 198:800-807 (2008). Véase también Lu et al., ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, 48:2260-2266 (2004); y Zhou et al., THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, 282:22619-22628 (2007). Se ha observado un rebote de la carga vírica, que a menudo indica un fracaso del tratamiento, en pacientes que reciben tratamiento con danoprevir después surgir las variantes R155K. Véase www.natap.org/2010/AASLD/AASLD_84.htm (61th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Boston, MA, 30 de octubre-3 de noviembre de 2010). Del mismo modo, se ha notificado el rebote de la carga vírica en pacientes que reciben tratamiento con vaniprevir (MK-7009). Se han detectado las variantes R155K o D168V en estos pacientes, lo que sugiere resistencia o susceptibilidad reducida de estas variantes a vaniprevir. Véase www.natap.org/2009/EASL/EASL_27.htm (EASL 44th Annual Meeting, abril de 2009, Copenhagen, Dinamarca). Además, se han detectado variantes de VHC que hospedan R155K como la cuasiespecie predominante en algunos pacientes no sometidos anteriormente a tratamiento. Véase Salloum et al., ANTIVIRAL RESEARCH 87:272-275 (2010). De acuerdo con ello, con actividades inhibitoras significativamente mejoradas contra tanto el tipo natural como las variantes, los compuestos de la presente invención permiten un tratamiento de espectro eficaz y amplio de las infecciones por VHC.

En un aspecto, la presente invención presenta compuestos para su uso en métodos para tratar las variantes de VHC. Los métodos comprenden administrar a pacientes infectados o que hospedan dichas variantes una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Estos pacientes pueden ser pacientes no sometidos antes a tratamiento o pacientes que han ya tratados. En una realización, el paciente que recibe tratamiento de acuerdo con este aspecto de la invención hospeda una variante seleccionada entre las variantes R155K, D168E o D168V del genotipo 1a, las variantes R155K o D168V del genotipo 1b, o las variantes A166T o Q168R del genotipo 3a. En otra realización, el paciente hospeda una variante de VHC seleccionada entre las variantes R155K o D168V del genotipo 1 o las variantes Q168R del genotipo 3. Por ejemplo, el paciente puede hospedar una variante seleccionada entre las variantes R155K o D168V del genotipo 1a, las variantes R155K o D168V del genotipo 1b, o las variantes Q168R del genotipo 3s. En otra realización adicional, el paciente hospeda una variante seleccionada entre las variantes R155K o D168V del genotipo 1, por ejemplo, las variantes R155K o D168V del genotipo 1a o las variantes R155K o D168V del genotipo 1b. En un ejemplo, el paciente hospeda una variante R155K del genotipo 1 (por ejemplo, una variante R155K del genotipo 1a o 1b). En otro ejemplo, el paciente hospeda una variante D168V del genotipo 1 (por ejemplo, una variante D168V del genotipo 1a o 1b).

Los pacientes tratados de acuerdo con este aspecto de la invención pueden haber recibido previamente un régimen de tratamiento que haya fracasado que contiene otro inhibidor de la proteasa de VHC. El(los) otro(s) inhibidor(es) de la proteasa de VHC utilizado(s) en el tratamiento anterior puede(n) seleccionarse entre, por ejemplo y sin limitación, telaprevir, boceprevir, danoprevir, vaniprevir, narlaprevir, TMC-435 (Tibotec), BILN 2061 (Boehringer Ingelheim),

BI-201335 (Boehringer Ingelheim), BMS-650032 (BMS), o una de sus combinaciones.

Preferentemente, el compuesto empleado en este aspecto de la invención es un compuesto que tiene la Fórmula VII que se ha descrito anteriormente o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Más preferentemente, el compuesto empleado en este aspecto de la invención se selecciona entre los compuestos de los Ejemplos 1, 2, 4, 5, 6, 8, 34, 36, 40, 65, 89, 90, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, o 297, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Muy preferentemente, el compuesto empleado en este aspecto de la invención se selecciona entre los compuestos de los Ejemplos 5, 6, 275, 276, 287, 288, 289, 294, 296 o 297, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otro aspecto, la presente invención presenta compuestos para su uso en métodos de tratamiento de pacientes con VHC que han recibido previamente un régimen de tratamiento que contiene otro inhibidor de la proteasa de VHC. Los métodos comprenden administrar a dichos pacientes una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Sin limitar la presente invención por teoría concreta alguna, estos pacientes que han experimentado tratamiento pueden hospedar variantes resistentes o que son propensas a mutaciones del VHC y, como resultado, son menos sensibles a otros inhibidores de las proteasas (por ejemplo, telaprevir, boceprevir, danoprevir, vaniprevir, narlaprevir, TMC-435 (Tibotec), BILN 2061 (Boehringer Ingelheim), BI-201335 (Boehringer Ingelheim), BMS-650032 (BMS), o una de sus combinaciones). Preferentemente, el compuesto empleado en este aspecto de la invención es un compuesto que tiene la Fórmula VII que se ha descrito anteriormente o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Más preferentemente, el compuesto empleado en este aspecto de la invención se selecciona entre los compuestos de los Ejemplos 1, 2, 4, 5, 6, 8, 34, 36, 40, 65, 89, 90, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298 o 299, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Muy preferentemente, el compuesto empleado en este aspecto de la invención puede seleccionarse entre los compuestos de los Ejemplos 5, 6, 275, 276, 287, 288, 289, 294, 296 o 297, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Además, la presente invención presenta compuestos para su uso en métodos de tratamiento de pacientes de VHC infectados por el virus de VHC con el genotipo 3. Estos métodos se basan en el hallazgo inesperado de que los compuestos de la invención son eficaces para inhibir los virus VHC con el genotipo 3 entre los que se incluyen determinadas variantes (por ejemplo, las variantes A166T, Q168R o S138T). Estos métodos comprenden administrar a dichos pacientes una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Preferentemente, el compuesto empleado en este aspecto de la invención es un compuesto que tiene la Fórmula VII que se ha descrito anteriormente o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Más preferentemente, el compuesto empleado en este aspecto de la invención se selecciona entre los compuestos de los Ejemplos 1, 2, 4, 5, 6, 8, 34, 36, 40, 65, 89, 90, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298 o 299, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Muy preferentemente, el compuesto empleado en este aspecto de la invención puede seleccionarse entre los compuestos de los Ejemplos 5, 6, 275, 276, 287, 288, 289, 294, 296 o 297, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención caracteriza también el uso de un compuesto de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las variantes de VHC. Por ejemplo, los pacientes que están siendo tratados pueden infectarse u hospedar una variante seleccionada entre las variantes R155K D168E o D168V del genotipo 1a, las variantes R155K o D168V del genotipo 1b, o las variantes A166T o Q168R del genotipo 3a. Además, la presente invención presenta el uso de un compuesto de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de pacientes de VHC ya tratados que han recibido previamente un tratamiento que ha fracasado que contenía otro inhibidor de la proteasa de VHC (por ejemplo, telaprevir, boceprevir, danoprevir, vaniprevir, narlaprevir, TMC-435 (Tibotec), BILN 2061 (Boehringer Ingelheim), BI-201335 (Boehringer Ingelheim), BMS-650032 (BMS), o una de sus combinaciones). Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de un compuesto de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de pacientes de VHC infectados con el genotipo 3 de VHC (incluyendo las variantes con el genotipo 3, tales como las variantes A166T Q168R o S138T de genotipo 3s).

En los métodos descritos en el presente documento, un compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se puede administrar solo, o junto con uno o más agentes dirigidos contra VHC adicionales, tales como inhibidores de la polimerasa de VHC, inhibidores de la proteasa del VHC, inhibidores de la NS5A del VHC, inhibidores de CD81, inhibidores de ciclofilina, inhibidores del sitio de entrada al ribosoma internos (IRES) o cualquiera de sus combinaciones. También se pueden incluir en el tratamiento el interferón, la ribavirina, o ambos. Por ejemplo, los métodos descritos en el presente documento pueden comprender además administrar al paciente peginterferón-alfa y ribavirina. Los diferentes agentes se pueden administrar de forma simultánea o secuencial. La frecuencia de dosificación de cada agente en un régimen de tratamiento puede ser la misma o diferente. Por ejemplo, un compuesto de la invención puede dosificarse una vez al día, y la ribavirina puede dosificarse dos veces al día.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse como el único agente farmacéutico activo, o utilizarse

junto con uno o más agentes para tratar o prevenir las infecciones de hepatitis C o los síntomas asociados con la infección por VHC. Otros agentes a administrar junto con un compuesto o combinación de compuestos de la invención incluyen tratamientos para la enfermedad producida por la infección de VHC que suprime la replicación vírica del VHC mediante mecanismos directos o indirectos. Estos incluyen agentes tales como los inmunomoduladores del hospedador (por ejemplo, interferón alfa, interferón alfa pegilado, interferón beta, interferón gamma, oligonucleótidos CpG y similares), ciclofilinas (por ejemplo, Debio 025), o compuestos antivíricos que inhiben las funciones celulares del hospedador tales como inosina monofosfato deshidrogenasa (por ejemplo, ribavirina y similares). Se incluyen también citoquinas que modulan la función inmune. Se incluyen también vacunas que comprenden antígenos de VHC o combinaciones de antígeno-adyuvante dirigidas contra VHC. Se incluyen agentes que interactúan con componentes celulares del hospedador para bloquear la síntesis de proteína vírica inhibiendo la etapa de traducción iniciada en el sitio interno de entrada al ribosoma (IRES) de la replicación vírica de VHC o para bloquear la maduración y liberación de la partícula vírica con agentes dirigidos contra la familia de proteínas de membrana de la viroporina tales como, por ejemplo, P7 de VHC y similares. Otros agentes que se van a administrar junto con un compuesto de la presente invención incluyen cualquier agente o combinación de agentes que inhiben la replicación de VHC dirigidos contra las proteínas del genoma vírico implicadas en la replicación vírica. Estos agentes incluyen, pero sin limitación, otros inhibidores de la ARN polimerasa dependientes del ARN de VHC, por ejemplo, los inhibidores de la polimerasa de tipo nucleósido descritos en el documento WO 0190121(A2), o la patente de los Estados Unidos n.º 6.348.587 B1 o los documentos WO 0160315 o WO 0132153 o bien inhibidores no nucleósidos tales como, por ejemplo, los inhibidores de la bencimidazol polimerasa descritos en los documentos EP 1162196 A1 o WO 0204425 o bien los inhibidores de la proteasa de VHC tales como, por ejemplo, los inhibidores de tipo peptidomimético tales como BILN2061 y similares o bien los inhibidores de la helicasa de VHC.

Otros agentes a administrar junto con un compuesto de la presente invención incluyen cualquier agente o combinación de agentes que inhiben la replicación de otros virus para los individuos infectados simultáneamente. Estos agentes incluyen, pero sin limitación, tratamientos para la enfermedad producida por una infección por el virus de la hepatitis B (VHB) o tratamientos para la enfermedad producida por una infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

De acuerdo con ello, un aspecto de la divulgación se dirige a un método para tratar o prevenir una infección producida por un virus que contiene ARN que comprende administrar simultáneamente a un paciente necesitado de dicho tratamiento uno o más agentes seleccionados entre el grupo que consiste en un inmunomodulador del hospedador y un segundo agente antivírico, o una de sus combinaciones, con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o combinación de compuestos de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos del inmunomodulador del hospedador son, pero sin limitación, interferón alfa, interferón alfa pegilado, interferón beta, interferón gamma, una citoquina, una vacuna, y una vacuna que comprende un antígeno y un adyuvante, y dicho segundo agente antivírico inhibe la replicación de VHC inhibiendo las funciones celulares del hospedador asociadas con la replicación vírica o dirigiéndose contra las proteínas del genoma vírico.

Un aspecto adicional de la divulgación se dirige a un método para tratar o prevenir una infección producida por un virus que contiene ARN que comprende administrar simultáneamente a un paciente necesitado de dicho tratamiento un agente o una combinación de agentes que tratan o alivian los síntomas de la infección por VHC incluyendo cirrosis e inflamación del hígado, con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o combinación de compuestos de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Otro aspecto adicional de la divulgación proporciona un método para tratar o prevenir una infección producida por un virus que contiene ARN que comprende administrar simultáneamente a un paciente que necesita dicho tratamiento un agente o más agentes que tratan pacientes para la enfermedad producida por infección de hepatitis B (VHB), con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o combinación de compuestos de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Un agente que trata pacientes de una enfermedad producida por una infección de hepatitis B (VHB) puede ser, por ejemplo, pero sin limitación a lo citado, L-desoxitimidina, adefovir, lamivudina o tenfovir, o cualquier combinación de los mismos. El ejemplo del virus que contiene ARN incluye, pero sin limitación, virus de la hepatitis C (VHC).

Otro aspecto de la divulgación proporciona un método para tratar o prevenir una infección producida por un virus que contiene ARN que comprende administrar simultáneamente a un paciente que necesita dicho tratamiento uno o más agentes que tratan pacientes para la enfermedad producida por una infección del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o combinación de compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Un ejemplo del virus que contiene ARN incluye, pero sin limitación, virus de la hepatitis C (VHC). Además, la presente invención proporciona el uso de un compuesto o una combinación de compuestos de la invención, o una forma salina terapéuticamente aceptable, o una de sus combinaciones, y uno o más agentes seleccionados entre el grupo que consiste en un inmunomodulador del hospedador y un segundo agente antivírico, o una de sus combinaciones, para preparar un medicamento para el tratamiento de una infección producida por un virus que contiene un ARN en un paciente, particularmente el virus de la hepatitis C. Los ejemplos del inmunomodulador del hospedador son, pero sin limitación, interferón alfa, interferón alfa pegilado, interferón beta, interferón gamma, una citoquina, una vacuna, y una vacuna que comprende un antígeno y un adyuvante, y dicho segundo agente antivírico inhibe la replicación de VHC inhibiendo las funciones celulares del hospedador asociadas con la replicación vírica o dirigiéndose contra las proteínas del genoma vírico.

5 Cuando se usa en uno de los tratamientos anteriores o en otros tratamientos, la combinación del compuesto o los compuestos de la invención, junto con uno o más agentes que se han definido anteriormente en el presente documento, se puede emplear en forma pura o, cuando dicha forma existe, en una forma salina farmacéuticamente aceptable, o una de sus combinaciones. Como alternativa, dicha combinación de agentes terapéuticos puede administrarse como una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o combinación de compuestos de interés, o su forma salina farmacéuticamente aceptable, combinada con uno o más agentes que se han definido anteriormente en el presente documento, y un transportador farmacéuticamente aceptable. Dichas composiciones farmacéuticas se pueden usar para inhibir la replicación de un virus que contiene ARN, particularmente el virus de la hepatitis C (VHC), poniendo en contacto dicho virus con dicha composición farmacéutica. Además, dichas composiciones son útiles para el tratamiento o la prevención de una infección producida por un virus que contiene ARN, particularmente el virus de la hepatitis C (VHC).

15 De este modo, un aspecto adicional de la divulgación se dirige a un método para tratar o prevenir la infección producida por un virus que contiene ARN, particularmente un virus de la hepatitis C (VHC), que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una composición farmacéutica que comprende un compuesto o combinación de compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, uno o más agentes que se han definido anteriormente en el presente documento, y un transportador farmacéuticamente aceptable.

20 Cuando se administran en combinación, los agentes terapéuticos pueden formularse como composiciones separadas que se proporcionan al mismo tiempo o en un periodo de tiempo predeterminado, o bien los agentes farmacéuticos se pueden administrar en una única forma farmacéutica unitaria.

25 Los agentes antivíricos contemplados para su uso en dicho tratamiento combinado incluyen agentes (compuestos o biológicos) que son eficaces para inhibir la formación y/o replicación de un virus en un mamífero, incluyendo, pero sin limitación, agentes que interfieren con mecanismos tanto del hospedador como del virus necesarios para la formación y/o la replicación de un virus en un mamífero. Dichos agentes pueden seleccionarse entre otro agente dirigido contra VHC; un inhibidor de VIH; un inhibidor de VHA; y un inhibidor de VHB.

30 Otros agentes dirigidos contra VHC incluyen aquellos agentes que son eficaces para disminuir o prevenir la progresión de los síntomas relacionados con la hepatitis C o la enfermedad. Dichos agentes incluyen, pero sin limitación, agentes inmunomoduladores, inhibidores de la proteasa NS3 de VHC, otros inhibidores de la polimerasa de VHC, inhibidores de otras dianas en el ciclo de vida del VHC y otros agentes dirigidos contra VHC, incluyendo, pero sin limitación, ribavirina, amantadina, levovirina y viremida.

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

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

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

65 Los inhibidores de otras dianas del ciclo de vida del VHC incluyen agentes (compuestos o biológicos) que son eficaces

para inhibir la formación y/o la replicación de otro VHC de forma diferente a inhibir la función de la proteasa NS3 de VHC. Dichos agentes pueden interferir con cualquier mecanismo hospedador o del virus VHC necesario para la formación y/o replicación del VHC. Los inhibidores de otras dianas del ciclo de vida del VHC incluyen, pero sin limitación, inhibidores de entrada, agentes que inhiben una diana seleccionada entre una helicasa, una proteasa NS2/3 y un sitio interno de entrada al ribosoma (IRES) y agentes que interfieren con la función de otras dianas víricas incluyendo pero sin limitarse a, una proteína NS5A y una proteína NS4B.

Puede suceder que un paciente pueda infectarse simultáneamente con el virus de la hepatitis C y uno o más virus diferentes, incluyendo, pero sin limitación, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis A (VHA) y virus de la hepatitis B (VHB). Por tanto, se contempla también un tratamiento combinado para tratar dichas infecciones simultáneas administrando simultáneamente un compuesto de acuerdo con la presente invención y al menos un inhibidor de VIH, un inhibidor de VHA y un inhibidor de VHB.

De acuerdo con otra realización más, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden además incluir inhibidor(es) de otros objetivos en el ciclo vital del VHC, incluyendo, pero sin limitación, helicasa, polimerasa, metaloproteasa, y el sitio interno de entrada al ribosoma (IRES).

De acuerdo con otra realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender además otro agente antivírico, antibacteriano, antifúngico o anticanceroso, o un inmunomodulador, u otro agente terapéutico.

De acuerdo con otra realización más, la presente invención incluye compuestos para su uso en métodos para tratar infecciones víricas tales como, pero sin limitación, infecciones por hepatitis C en un sujeto que necesita dicho tratamiento administrando a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos.

De acuerdo con una realización adicional, la presente invención incluye métodos para el tratamiento de infecciones por hepatitis C en un sujeto que necesita dicho tratamiento administrando a dicho sujeto una cantidad víricamente eficaz contra el VHC o una cantidad inhibidora de una composición farmacéutica de la presente invención.

Una realización adicional de la presente invención incluye métodos para tratar muestras biológicas poniendo en contacto las muestras biológicas con los compuestos de la presente invención.

Otro aspecto más de la presente invención es un proceso de preparación de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento empleando cualquiera de los medios sintéticos descritos en el presente documento.

Definiciones

Se enumeran definiciones de diversos términos empleados para describir la presente invención. Estas definiciones se aplican a los términos que se usan a lo largo de esta memoria descriptiva y las reivindicaciones, a no ser que se limite otra cosa en los casos específicos, tanto individualmente o como parte de un grupo mayor.

El término "infección vírica" se refiere a la introducción de un virus en las células o tejidos, por ejemplo, virus de la hepatitis C (VHC). En general, la introducción de un virus se asocia también con la replicación. Se puede determinar la infección vírica midiendo el título de anticuerpos del virus en muestras de un fluido biológico, tal como sangre, utilizando, por ejemplo, inmunoensayos enzimáticos. Otros métodos de diagnóstico adecuados incluyen técnicas basadas en métodos moleculares, tales como la RT-PCR, ensayo directo de captura de híbridos, amplificación basada en la secuencia del ácido nucleico, y similares. Un virus puede infectar un órgano, por ejemplo, hígado, y producir una enfermedad, por ejemplo, hepatitis, cirrosis, enfermedad hepática crónica y carcinoma hepatocelular.

El término "agente anticanceroso" se refiere a un compuesto o fármaco que puede prevenir o inhibir el avance del cáncer. Los ejemplos de dichos agentes incluyen cisplatino, actinomicina D, doxorubicina, vincristina, vinblastina, etopósido, amsacrina, mitoxantrona, tenipósido, taxol, colchicina, ciclosporina A, fenotiazinas o tioxanteres.

El término "agente antifúngico" debe utilizarse para describir un compuesto que se puede usar para tratar una infección por hongos diferente de 3-AP, 3-AMP o profármacos de 3-AP y 3-AMP de acuerdo con la presente invención. Los agentes antifúngicos de acuerdo con la presente invención incluyen, por ejemplo, terbinafina, fluconazol, itraconazol, posaconazol, clotrimazol, griseofulvina, nistatina, tolnaftato, caspofungina, anfotericina B, anfotericina B liposómica, y complejo de anfotericina B lípido.

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

crecimiento antes de destruir las bacterias).

El término "inmunomodulador" se refiere a cualquier sustancia que se entiende que altera el trabajo del sistema inmune humoral o celular de un sujeto. Dichos inmunomoduladores incluyen inhibidores de la inflamación mediada por mastocitos, interferones, interleuquinas, prostaglandinas, esteroides, corticoesteroides, factores estimuladores de colonias, factores quimiotácticos, etc.

El término "alquilo C₁C₆," o "alquilo C₁C₈," tal como se usa en el presente documento, se refiere a radicales hidrocarburo saturados de cadena lineal o ramificada que contienen entre uno y seis, o uno y ocho átomos de carbono, respectivamente. Los ejemplos de radicales alquilo C₁-C₆ incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, neopentilo, n-hexilo; y los ejemplos de radicales alquilo C₁-C₈ incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, neopentilo, n-hexilo, heptilo, octilo.

El término "alquenilo C₂-C₆," o "alquenilo C₂-C₈" tal como se usa en el presente documento, denota un grupo monovalente derivado de un resto hidrocarburo mediante la eliminación de un único átomo de hidrógeno donde el resto hidrocarburo tiene al menos un doble enlace carbono-carbono y contiene de dos a seis, o de dos a ocho átomos de carbono, respectivamente. Los grupos alquenilo incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, 1-metil-2-buten-1-ilo, heptenilo, octenilo y similares.

El término "alquinilo C₂-C₆," o "alquinilo C₂-C₈", tal como se usa en el presente documento, denota un grupo monovalente derivado de un resto hidrocarburo mediante la eliminación de un único átomo de hidrógeno donde el resto hidrocarburo tiene al menos un triple enlace carbono-carbono y contiene de dos a seis, o de dos a ocho átomos de carbono, respectivamente. Los grupos alquinilo representativos incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, heptinilo, octinilo y similares.

El término "carbociclo" se refiere a un sistema de anillo saturado (por ejemplo, "cicloalquilo"), parcialmente saturado (por ejemplo, "cicloalquenilo" o "cicloalquinilo") o completamente insaturado (por ejemplo, "arilo") que contiene cero heteroátomos en el anillo. "Átomos de anillo" o "miembros del anillo" son los átomos enlazados entre sí que constituyen el anillo o anillos. Si un grupo carbociclo es un resto divalente que une otros dos elementos en una estructura química representada (tal como Z en la Fórmula I_A), el grupo carbocíclico puede estar unido a los otros dos elementos a través de dos átomos cualquiera sustituibles del anillo. Un carbociclo C₄-C₆ tiene 4-6 átomos del anillo.

Los términos "cicloalquilo C₃-C₈", o "cicloalquilo C₃-C₁₂", tal como se usa en el presente documento, denotan un grupo monovalente derivado de un compuesto con un anillo carbocíclico saturado, monocíclico o policíclico mediante la eliminación de un único átomo de hidrógeno donde el compuesto de anillo carbocíclico saturado tiene de 3 a 8, o de 3 a 12, átomos del anillo, respectivamente. Los ejemplos de cicloalquilo C₃-C₈ incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentilo y ciclooctilo; y los ejemplos de cicloalquilo C₃-C₁₂ incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, y biciclo [2.2.2] octilo.

Los términos "cicloalquenilo C₃-C₈", o "cicloalquenilo C₃-C₁₂" como se usa en el presente documento, denotan un grupo monovalente derivado de un compuesto de anillo carbocíclico monocíclico o policíclico que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono mediante la eliminación de un único átomo de hidrógeno donde el compuesto del anillo carbocíclico tiene de 3 a 8, o de 3 a 12, átomos del anillo, respectivamente. Los ejemplos de cicloalquenilo C₃-C₈ incluyen, pero sin limitación, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, y similares; y los ejemplos de cicloalquenilo C₃-C₁₂ incluyen, pero sin limitación, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, y similares.

El término "arilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo carbocíclico mono o bicíclico que tiene uno o dos anillos aromáticos que incluyen, pero sin limitación, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, indenilo y similares.

El término "arilalquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un resto alquilo C₁-C₃ o alquilo C₁-C₆ unido a un anillo de arilo. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, bencilo, fenetilo y similares.

El término "heteroarilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un radical o anillo aromático mono, bi, o tricíclico que tiene de cinco a diez átomos del anillo del cual al menos un átomo del anillo se selecciona entre S, O y N; donde cualquier N o S contenido en el anillo puede oxidarse opcionalmente. Heteroarilo incluye, pero no se limita a, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, furanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzooxazolilo, quinoxalinilo, y similares.

El término "heteroarilalquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un resto alquilo C₁-C₃ o alquilo C₁-C₆ unido a un anillo heteroarilo. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, piridinilmetilo, pirimidinilmetilo y similares.

El término "sustituido" tal como se usa en el presente documento, se refiere a una sustitución independiente de uno, dos, o tres o más de los átomos de hidrógeno del anterior con sustituyentes que incluyen, pero sin limitación, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, hidroxil protegido, -NO₂, -CN, -NH₂, N₃, amino protegido, alcoxi, tioalcoxi, oxo, -halo-alquilo C₁-C₁₂,

5 -halo-alqueno C₂-C₁₂, -halo-alquino C₂-C₁₂, -halo -cicloalquilo C₃-C₁₂, -NH-alquilo C₁-C₁₂, -NH-alqueno C₂-C₁₂,
 -NH-alquino C₂-C₁₂, -NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NH-arilo, -NH-heteroarilo, -NH-heterocicloalquilo, -dialquilamino,
 -diarilamino, -diheteroarilamino, -O-alquilo C₁-C₁₂, -O-alqueno C₂-C₁₂, -O-alquino C₂-C₁₂, -O-cicloalquilo C₃-C₁₂,
 -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterocicloalquilo, -C(O)-alquilo C₁-C₁₂, -C(O)-alquilo C₂-C₁₂, -C(O)-alquino C₂-C₁₂,
 10 -C(O)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -C(O)-arilo, -C(O)-heteroarilo, -C(O)-heterocicloalquilo, -CONH₂, -CONH-alquilo C₁-C₁₂,
 -CONH-alqueno C₂-C₁₂, -CONH-alquino C₂-C₁₂, -CONH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -CONH-arilo, -CONH-heteroarilo,
 -CONH-heterocicloalquilo, -OCO₂-alquilo C₁-C₁₂, -OCO₂-alqueno C₂-C₁₂, -OCO₂-alquino C₂-C₁₂, -OCO₂-cicloalquilo
 C₃-C₁₂, -OCO₂-arilo, -OCO₂-heteroarilo, -OCO₂-heterocicloalquilo, -OCONH₂, -OCONH-alquilo C₁-C₁₂,
 -OCONH-alqueno C₂-C₁₂, -OCONH-alquino C₂-C₁₂, -OCONH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -OCONH-arilo,
 15 -OCONH-heteroarilo, -OCONH-heterocicloalquilo, -NHC(O)-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(O)-alqueno C₂-C₁₂,
 -NHC(O)-alquino C₂-C₁₂, -NHC(O)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(O)-arilo, -NHC(O)-heteroarilo,
 -NHC(O)-heterocicloalquilo, -NHCO₂-alquilo C₁-C₁₂, -NHCO₂-alqueno C₂-C₁₂, -NHCO₂-alquino C₂-C₁₂,
 -NHCO₂-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHCO₂-arilo, -NHCO₂-heteroarilo, -NHCO₂-heterocicloalquilo, -NHC(O)NH₂,
 -NHC(O)NH-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(O)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(O)NH-alquino C₂-C₁₂, -NHC(O)NH-cicloalquilo
 20 C₃-C₁₂, -NHC(O)NH-arilo, -NHC(O)NH-heteroarilo, -NHC(O)NH-heterocicloalquilo, NHC(S)NH₂, -NHC(S)NH-alquilo
 C₁-C₁₂, -NHC(S)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(S)NH-alquino C₂-C₁₂, -NHC(S)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(S)NH-arilo,
 -NHC(S)NH-heteroarilo, -NHC(S)NH-heterocicloalquilo, -NHC(NH)NH₂, -NHC(NH)NH-alquilo C₁-C₁₂,
 -NHC(NH)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(NH)NH-alquino C₂-C₁₂, -NHC(NH)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂,
 -NHC(NH)NH-arilo, -NHC(NH)NH-heteroarilo, -NHC(NH)NH-heterocicloalquilo, -NHC(NH)-alquilo
 25 C₁-C₁₂, -NHC(NH)-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(NH)-alquino C₂-C₁₂, -NHC(NH)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(NH)-arilo,
 -NHC(NH)-heteroarilo, -NHC(NH)-heterocicloalquilo, -C(NH)NH-alquilo C₁-C₁₂, -C(NH)NH-alqueno C₂-C₁₂,
 -C(NH)NH-alquino C₂-C₁₂, -C(NH)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -C(NH)NH-arilo, -C(NH)NH-heteroarilo,
 -C(NH)NH-heterocicloalquilo, -S(O)-alquilo C₁-C₁₂, -S(O)-alqueno C₂-C₁₂, -S(O)-alquino C₂-C₁₂, -S(O)-cicloalquilo
 30 C₃-C₁₂, -S(O)-arilo, -S(O)-heteroarilo, -S(O)-heterocicloalquilo-SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo C₁-C₁₂, -SO₂NH-alqueno
 C₂-C₁₂, -SO₂NH-alquino C₂-C₁₂, -SO₂NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -SO₂NH-arilo, -SO₂NH-heteroarilo,
 -SO₂NH-heterocicloalquilo, -NHSO₂ alquilo C₁-C₁₂, -NHSO₂-alqueno C₂-C₁₂, -NHSO₂-alquino C₂-C₁₂,
 -NHSO₂-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHSO₂-arilo, -NHSO₂-heteroarilo, -NHSO₂-heterocicloalquilo, -CH₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃,
 -arilo, -arilalquilo, -heteroarilo, -heteroarilalquilo, -heterocicloalquilo, -cicloalquilo C₃-C₁₂, polialcoxialquilo,
 polialcoxi-, metoximetoxi, -metoxietoxi, -SH, -S-alquilo C₁-C₁₂, -S-alqueno C₂-C₁₂, -S-alquino C₂-C₁₂, -S-cicloalquilo
 35 C₃-C₁₂, -S-arilo, -S-heteroarilo, -S-heterocicloalquilo, metiltiometilo, o -L'-R', y L' es alquileno C₁-C₆, alquilenilo C₂-C₆
 o alquinileno C₂-C₆, y R' es arilo, heteroarilo, heterocíclico, cicloalquilo C₃-C₁₂ o cicloalqueno C₃-C₁₂. Se entenderá
 que los arilos, heteroarilos, alquilos, y similares se pueden sustituir adicionalmente. En algunos casos, cada
 sustituyente de un resto sustituido está adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o más grupos,
 seleccionándose cada grupo independientemente entre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -NO₂, -CN, o -NH₂.

De acuerdo con la invención, cualquiera de los arilos, arilos sustituidos, heteroarilos y heteroarilos sustituidos descritos
 en el presente documento, puede ser cualquier grupo aromático. Los grupos aromáticos pueden estar sustituidos o no
 sustituidos.

40 Se entenderá que cualquier resto alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo y cicloalqueno descrito en el presente
 documento puede ser también un grupo alifático, un grupo alicíclico o un grupo heterocíclico. Un "grupo alifático" es un
 resto no aromático que puede contener cualquier combinación de átomos de carbono, átomos de hidrógeno, átomos
 de halógeno, oxígeno, nitrógeno u otros átomos, y contiene opcionalmente una o más unidades de insaturación, por
 ejemplo, dobles y/o triples enlaces. Un grupo alifático puede ser de cadena lineal, ramificada o cíclica y contiene
 45 preferiblemente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 átomos de carbono, de forma más típica entre
 aproximadamente 1 y aproximadamente 12 átomos de carbono. Además de grupos hidrocarburo alifáticos, los grupos
 alifáticos incluyen, por ejemplo, polialcoxialquilos, tales como polialquilenglicoles, poliaminas, y poliiminas, por
 ejemplo. Dichos grupos alifáticos pueden estar sustituidos adicionalmente. Se entiende que los grupos alifáticos
 pueden utilizarse en lugar del alquilo, alqueno, alquino, alquileno, alquilenilo, y los grupos alquinileno descritos en
 50 el presente documento.

El término "alicíclico", tal como se usa en el presente documento, denota un grupo monovalente derivado de un
 compuesto de anillo monocíclico o policíclico saturado mediante la eliminación de un único átomo de hidrógeno. Los
 ejemplos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, y biciclo
 55 [2.2.2]octilo. Dichos grupos alicíclicos pueden estar sustituidos adicionalmente.

El término "heterocicloalquilo" y "heterocíclico" se pueden usar de manera indistinta y referirse a un anillo no aromático
 de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros o un sistema fusionado de grupos bi- o tricíclicos, donde: (i) cada anillo contiene entre uno y
 tres heteroátomos independientemente seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, (ii) cada anillo de 5 miembros
 60 tiene de 0 a 1 doble enlace y cada anillo de 6 miembros tiene de 0 a 2 dobles enlaces, (iii) los heteroátomos de
 nitrógeno y azufre pueden estar eventualmente oxidados, (iv) el heteroátomo de nitrógeno puede estar eventualmente
 cuaternizado, y (v) cualquiera de los anillos anteriores puede fusionarse con un anillo de benceno, y (vi) los restantes
 átomos del anillo son átomos de carbono que pueden estar opcionalmente sustituidos con oxo. Los grupos
 heterocicloalquilo representativos incluyen, pero sin limitación, [1,3]dioxolano, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo,
 65 imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo,
 isotiazolidinilo, quinoxalinilo, piridazinonilo, y tetrahidrofurilo. Dichos grupos heterocíclicos pueden sustituirse

adicionalmente para dar heterocíclicos sustituidos.

Será evidente que, en diversas realizaciones de la invención, se pretende que el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, y heterocicloalquilo sustituido o no sustituido sea monovalente o divalente. De esta manera, los grupos alquilenilo, alquenileno, y alquinileno, cicloalquileno, cicloalquenileno, cicloalquinileno, arilalquileno, heteroarilalquileno y heterocicloalquileno se deben incluir en las anteriores definiciones, y son de aplicación para proporcionar a las fórmulas del presente documento la valencia adecuada.

El término "grupo activador de hidroxilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un resto químico lábil que se sabe en la técnica que activa a un grupo hidroxilo, de tal forma que partirá durante los procedimientos sintéticos, tal como en una reacción de sustitución o de eliminación. Los ejemplos de grupo activador de hidroxilo incluyen, pero sin limitación, mesilato, tosilato, triflato, p-nitrobenzoato, fosfonato y similares.

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

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

Los términos "halo" y "halógeno", tal como se usa en el presente documento, se refieren a un átomo seleccionado entre flúor, cloro, bromo y yodo.

Los compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros asimétricos y dan lugar, por lo tanto, a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que se puedan definir, en función de su estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-, o como (D)- o (L)- para aminoácidos. La presente invención pretende incluir todos esos posibles isómeros, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Se pueden preparar isómeros ópticos a partir de sus respectivos precursores ópticamente activos por los procedimientos antes descritos, o por resolución de las mezclas racémicas. Se puede llevar a cabo la resolución en presencia de un agente de resolución, mediante cromatografía o mediante cristalización repetida o mediante alguna combinación de estas técnicas, que son conocidas por los expertos en la materia. Se pueden encontrar más detalles en cuanto a resoluciones en Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates, and Resolutions* (John Wiley & Sons, 1981). Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y salvo que se especifique otra cosa, está previsto que los compuestos incluyan ambos isómeros geométricos E y Z. Del mismo modo, también se pretende incluir todas las formas tautoméricas. La configuración de cualquier doble enlace carbono-carbono que aparezca en el presente documento es seleccionada solo por razones de conveniencia y no se pretende designar con ella una configuración particular, a menos que el texto así lo estipule; de esta manera, un doble enlace carbono-carbono se representa arbitrariamente en el presente documento como tal o como mezcla de ambos en cualquier proporción.

El término "sujeto", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un mamífero. Un sujeto, por lo tanto, se refiere a, por ejemplo, perros, gatos, caballos, vacas, cerdos, cobayas, y similares. Preferentemente, el sujeto es un ser humano. Cuando el sujeto es un ser humano, el sujeto puede denominarse en el presente documento paciente. Tal como se usa en el presente documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales de los compuestos formados mediante el proceso de la presente invención que, según el criterio médico establecido, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y está en consonancia con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica.

El término "grupo protector de hidroxilo" tal como se usa en el presente documento, se refiere a un resto químico lábil conocido en la técnica por proteger a un grupo hidroxilo frente a reacciones no deseadas durante los procedimientos sintéticos. Después de dicho(s) procedimiento(s) sintético(s), se puede eliminar selectivamente el grupo protector de hidroxilo tal como se describe en el presente documento. Se describen grupos protectores de hidroxilo tal como se conocen en la técnica, de una forma general, en T. H. Greene y P. G., S. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, John Wiley & Sons, Nueva York (1999). Los ejemplos de grupos protectores de hidroxilo incluyen benciloxicarbonilo, 4-nitrobenciloxicarbonilo, 4-bromobenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, metoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo, 2-furfurloxycarbonilo, aliloxicarbonilo, acetilo, formilo, cloroacetilo, trifluoroacetilo, metoxiacetilo, fenoxiacetilo, benzoilo, metilo, t-butilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsiletilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 3-metil-3-butenilo, alilo, bencilo, para-metoxibencilodifenilmetilo, trifenilmetil (tritilo), tetrahidrofurfurilo, metoximetilo, metiltiometil, benciloximetilo, 2,2,2-tricloroetoximetilo, 2-(trimetilsilil) etoximetilo, metanosulfonilo, para-toluenosulfonilo, trimetilsililo, triisopropilsililo, y similares. Son grupos protectores de hidroxilo preferidos para la presente invención acetilo (Ac o -C(O)CH₃), benzoilo (Bz o -C(O)C₆H₅), y trimetilsililo (TMS o -Si(CH₃)₃). Berge, et al. describen sales farmacéuticamente aceptables con detalle en *J. Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19 (1977). Las

sales pueden prepararse durante el aislamiento y la purificación final de los compuestos de la invención, o por separado haciendo reaccionar la función de la base libre con un ácido orgánico adecuado. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de adición de ácido no tóxicas, por ejemplo, sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico, o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico, o utilizando otros métodos empleados en la técnica, tales como el intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluensulfonato, undecanoato, valerato, y similares. Como sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas, se incluyen las sales de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando es apropiado, amonio no tóxico, amonio cuaternario, y cationes amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, sulfonato y arilsulfonato.

El término "grupo protector de amino" tal como se usa en el presente documento, se refiere a un resto químico lábil que se sabe en la técnica que protege a un grupo amino frente a reacciones no deseadas durante los procedimientos sintéticos. Después de dicho(s) procedimiento(s) sintético(s), se puede eliminar selectivamente el grupo protector de amino tal como se describe en el presente documento. Los grupos protectores de amino tal como se describen en la técnica, en general, en T. H. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, John Wiley & Sons, Nueva York (1999). Los ejemplos de grupos protectores de amino incluyen, pero sin limitación, t-butoxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, y similares.

Tal como se usa en el presente documento, el término "éster farmacéuticamente aceptable" se refiere a ésteres de los compuestos formados mediante el procedimiento de la presente invención que se hidrolizan *in vivo* e incluyen aquellos que se destruyen fácilmente en el cuerpo humano para dejar el compuesto parental o una sal del mismo. Como grupos éster adecuados, se incluyen, por ejemplo, los derivados de ácidos carboxílicos alifáticos farmacéuticamente aceptables, particularmente los ácidos alcanóico, alquenoico, cicloalcanóico y alcanodioico, en donde cada resto alquilo o alquenoilo ventajosamente tiene no más de 6 átomos de carbono. Como ejemplos de ésteres particulares, pero sin limitación, formiatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos y etilsuccinatos.

El término "profármacos farmacéuticamente aceptables" tal como se usa en el presente documento se refiere a aquellos profármacos de los compuestos formados mediante el proceso de la presente invención que, según el criterio médico establecido, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y similares, y está en consonancia con una relación beneficio/riesgo razonable, y eficaz para el uso previsto, así como las formas de ion híbrido, cuando sea posible, de los compuestos de la presente invención. "Profármaco", tal como se usa en el presente documento significa un compuesto que se puede convertir por medios metabólicos (por ejemplo, mediante hidrólisis) para dar como resultado cualquier compuesto designado mediante las fórmulas de la presente invención. Se conocen en la técnica varias formas de profármacos, por ejemplo, como se describe en Bundgaard, (ed.), *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985); Widder, et al. (ed.), *Methods in Enzymology*, Vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, et al., (ed.) "Design and Application of Prodrugs, Textbook of Drug Design and Development, Capítulo 5, 113-191 (1991); Bundgaard, et al., *Journal of Drug Delivery Reviews*, 8:1-38(1992); Bundgaard, *J. of Pharmaceutical Sciences*, 77:285 y sig. (1988); Higuchi y Stella (eds.) *Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems*, American Chemical Society (1975); y Bernard Testa & Joachim Mayer, "Hydrolysis In Drug And Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry And Enzymology," John Wiley and Sons, Ltd. (2002).

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

Los términos "disolvente orgánico protogénico" o "disolvente prótico" tal como se usa en el presente documento se refieren a un disolvente que tiende a proporcionar protones, tales como un alcohol, por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, t-butanol, y similares. Dichos disolventes son bien conocidos por los expertos en la materia, y pueden preferirse disolventes individuales o sus mezclas para los compuestos y condiciones de reacción.

específicos, dependiendo de factores tales como la solubilidad de los reactivos, la reactividad de los reactivos y los intervalos de temperatura preferidos, por ejemplo. Se pueden encontrar descripciones adicionales de disolventes apróticos en los libros de texto de química orgánica o en monografías especializadas, por ejemplo: Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification, 4ª ed., editado por John A. Riddick et al., Vol. II, en la Techniques of Chemistry Series, John Wiley & Sons, NY, 1986.

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

Los compuestos sintetizados pueden ser separados de una mezcla de reacción y luego purificados por un método tal como cromatografía en columna, cromatografía líquida de alta presión, o recristalización. Adicionalmente, las diversas etapas sintéticas pueden ser realizadas en una secuencia alterna o por orden para obtener los compuestos deseados. Además, los solventes, temperaturas, tiempos de reacción, etc. descritos en el presente documento tienen únicamente fines ilustrativos, y una variación de las condiciones de reacción puede producir los productos macrocíclicos con puentes deseados descritos en la presente invención. Las transformaciones químicas sintéticas y las metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) útiles para sintetizar los compuestos descritos en el presente documento incluyen, por ejemplo, las descritas en R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T.W. Green y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2ª Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser y M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995).

Los compuestos de la presente invención pueden ser modificados uniendo diversas funcionalidades por cualquier medio sintético descrito en el presente documento para aumentar las propiedades biológicas selectivas. Dichas modificaciones incluyen aquellas que aumentan la penetración biológica en un sistema biológico dado (por ejemplo, sangre, sistema linfático, sistema nervioso central), las que aumentan la disponibilidad oral, las que aumentan la solubilidad para permitir la administración por inyección, las que alteran el metabolismo y las que alteran la velocidad de excreción.

Composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención contienen una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención formulado junto con uno o más soportes farmacéuticamente aceptables. Tal como se usa en el presente documento, el término "transportador farmacéuticamente aceptable" significa un sólido, semisólido o una carga líquida, diluyente, material encapsulante o formulación auxiliar inerte no tóxico de cualquier tipo. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como transportadores farmacéuticamente aceptables son azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa de sodio, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes como manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tales como propilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido alginico; agua exenta de pirógeno; suero salino isotónico; solución de Ringer; alcohol etílico, y disoluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de revestimiento, edulcorantes, agentes aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes pueden estar también presentes en la composición, de acuerdo con el criterio del formulador. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser administradas a humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como mediante polvos, pomadas, o gotas), bucal, o como pulverización oral o nasal.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, mediante pulverizador de inhalación, tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un depósito implantado, preferentemente mediante administración oral o administración mediante inyección. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden contener transportadores, adyuvantes o vehículos cualesquiera convencionalmente no tóxicos farmacéuticamente aceptables. En algunos casos, el pH de la formulación puede ajustarse con ácidos, bases o tampones farmacéuticamente aceptables para aumentar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de administración. El término parenteral tal como se usa en el presente documento incluye inyección subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracranial o técnicas de infusión.

Las formas de dosificación líquida para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas líquidas de dosificación pueden contener diluyentes inertes comúnmente utilizados en la técnica, tales como, por ejemplo, agua y otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol

isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceite de semillas de algodón, cacahuate, maíz, germen, oliva, ricino, y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitán, y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes, tales como
 5 agentes humectantes, agentes emulsionantes y suspensores, edulcorantes, aromatizantes, y agentes perfumantes.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes suspensores. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable
 10 estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran agua, solución de Ringer, U.S.P., y solución isotónica de cloruro sódico. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles, se usan convencionalmente en forma de un disolvente o un medio de suspensión. Para este fin se puede emplear cualquier aceite fijo blando incluyendo mono o diglicéridos. Además, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico en
 15 la preparación de los inyectables.

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.
 20

Para prolongar el efecto de un fármaco, es frecuentemente deseable ralentizar la absorción del fármaco procedente de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con poca solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa,
 25 se consigue una absorción retardada de una forma de fármaco administrada parenteralmente disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso. Las formas de depósitos inyectables se preparan formando matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables tales como poliláctido-poliglicólido. Dependiendo de la relación de fármaco a polímero y de la naturaleza del polímero concreto empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos).
 30 Se preparan también formulaciones inyectables de depósito atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

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

Las formas farmacéuticas sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En dichas formas farmacéuticas sólidas, el principio activo se mezcla con al menos un excipiente o transportador inerte farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o: a) cargas o
 40 extensores como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polvinipirrolidona, sacarosa, y acacia, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, algunos silicatos, y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de la solución, tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes como caolín o arcilla bentonita, e i) lubricantes
 45 tales como talco, estearato cálcico, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio, y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma farmacéutica puede comprender también agentes tamponantes.
 50

Se pueden emplear también composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en cápsulas de gelatina blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Los compuestos activos pueden también estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se ha indicado anteriormente. Las formas farmacéuticas en comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y envolturas, tales como recubrimientos entéricos, revestimientos para el control de la liberación y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En dichas formas farmacéuticas sólidas, se puede mezclar previamente el compuesto activo con al menos un diluyente inerte, tal como
 60 sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas farmacéuticas también pueden comprender, como en la práctica normal, substancias adicionales aparte de diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para la preparación de tabletas y otras ayudas para la preparación de tabletas, tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas también comprenden agentes tamponantes. Pueden incluir opcionalmente agentes opacantes y también pueden ser de una composición tal que liberen solamente el(los)
 65 principio(s) activo(s), o preferentemente, en una parte determinada del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones incluidas que pueden utilizarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas farmacéuticas para administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizadores, inhalantes o parches. Se mezcla el principio activo en condiciones estériles con un soporte farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario que pueda requerirse. Las formulaciones oftálmicas, gotas óticas, pomadas oculares, polvos y disoluciones se contemplan también dentro del alcance de la presente invención.

Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además del principio activo de la presente invención, excipientes tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc, o mezclas de los mismos.

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

Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar un suministro controlado de un compuesto al organismo. Dichas formas de dosificación pueden ser preparadas disolviendo o dispersando el compuesto en el medio apropiado. También se pueden usar potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse ya sea proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

Actividad antivírica

Una cantidad o dosis inhibidora de los compuestos de la presente invención puede oscilar entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 500 mg/kg, alternativamente de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/kg. Las cantidades o dosis inhibitorias variarán también dependiendo de la vía de administración, así como de la posibilidad de utilización simultánea con otros agentes.

De acuerdo con los métodos de tratamiento de la presente invención, las infecciones víricas son tratadas o prevenidas en un sujeto, tal como un ser humano o un mamífero inferior, administrando al sujeto una cantidad víricamente eficaz contra la hepatitis C o una cantidad inhibidora de un compuesto de la presente invención, en cantidades tales y durante el tiempo que sea necesario para conseguir el resultado deseado. Un método adicional de la presente divulgación es el tratamiento de muestras biológicas con una cantidad inhibidora de un compuesto o composición de la presente divulgación en cantidades tales y durante un tiempo tal como sea necesario para conseguir el resultado deseado.

El término "cantidad víricamente eficaz dirigida contra la hepatitis C" de un compuesto de la invención, tal como se usa en el presente documento, significa una cantidad suficiente del compuesto como para reducir la carga vírica en una muestra biológica o en un sujeto (por ejemplo, dando como resultado al menos un 10 %, preferentemente al menos un 50 %, de forma más preferente al menos un 80 %, y lo más preferente al menos un 90 % o 95 %, de reducción en la carga vírica). Como es bien sabido en la técnica médica, una cantidad víricamente efectiva anti-hepatitis C de un compuesto de esta divulgación presentará una razón beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico.

El término "cantidad inhibidora" de un compuesto de la presente divulgación significa una cantidad suficiente como para reducir la carga vírica de la hepatitis C en una muestra biológica o un sujeto (por ejemplo, dando como resultado al menos un 10 %, preferentemente al menos un 50 %, de forma más preferente al menos un 80 %, y lo más preferente al menos un 90 % o 95 %, de reducción en la carga vírica). Se entiende que, cuando dicha cantidad inhibidora de un compuesto de la presente invención se administra a un sujeto, tendrá una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico según lo determine un médico. El término "muestra(s) biológica(s)", tal como se usa en el presente documento, significa una sustancia de origen biológico destinada a su administración a un sujeto. Como ejemplos de muestras biológicas, se incluyen, pero sin limitación, sangre y componentes de la misma, tales como plasma, plaquetas, subpoblaciones de células sanguíneas y similares; órganos, tales como riñón, hígado, corazón, pulmón, y similares; esperma y óvulos; médula ósea y sus componentes; o células madre. De esta manera, otra realización de la presente invención es un método para tratar una muestra biológica poniendo en contacto dicha muestra biológica con una cantidad inhibidora de un compuesto o composición farmacéutica de la presente invención.

Tras la mejora de la dolencia de un sujeto, se puede administrar una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición o combinación de la presente invención, si fuera necesario. Posteriormente, el modo y frecuencia de la administración, o ambos, se pueden reducir, en función de los síntomas, hasta un nivel donde se mantenga la mejoría de la afección cuando se han aliviado los síntomas al nivel deseado, el tratamiento debe detenerse. El sujeto puede, sin embargo, necesitar un tratamiento intermitente sobre una base a largo plazo al producirse cualquier recurrencia de los síntomas de la enfermedad.

Deberá entenderse, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención será decidido por el médico a cargo del paciente en el ámbito de su criterio clínico. La dosis inhibitoria específica para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores, incluyendo el trastorno que se esté tratando y la

5 severidad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, el estado de salud general, el sexo y alimentación del paciente; el momento de administración, la vía de administración, y de la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o a la vez con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en las prácticas médicas.

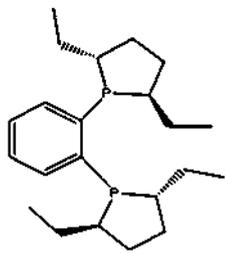
10 La dosis inhibitoria diaria total de los compuestos descritos en la presente invención administrada a un sujeto en una sola dosis o en dosis divididas puede ser en cantidades, por ejemplo, de 0,01 a 50 mg/kg de peso corporal o más, normalmente de 0,1 a 25 mg/kg de peso corporal. Las composiciones de una sola dosis pueden contener dichas cantidades o submúltiplos de las mismas para constituir la dosis diaria. En general, los regímenes de tratamiento de acuerdo con la presente invención comprenden la administración a un paciente que necesita de dicho tratamiento de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1.000 mg del/de los compuesto(s) de la presente invención al día en dosis únicas o múltiples.

15 Salvo que se defina de otra forma, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento guardan conformidad con el significado comúnmente conocido para alguien con conocimientos ordinarios en la materia.

20 Abreviaturas

Las abreviaturas que se han usado en la descripción de los esquemas y los ejemplos siguientes son:

- ACN para acetonitrilo;
- BME para 2-mercaptoetanol;
- 25 BOP para hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio;
- CDI para carbonildiimidazol;
- COD para ciclooctadieno;
- DAST para trifluoruro de dietilaminoazufre;
- DABCYL
- 30 6-(N-4'-carboxi-4-(dimetilamino)azobenceno)-aminohehexil-O-(2-cianoetil)-(N,N-diisopropil)-fosforamidita; para
- DBU para 1,8-diazabicycloundec-7-eno;
- DCC para N, N'-diciclohexilcarbodiimida;
- DCM para diclorometano;
- DIAD para azodicarboxilato de diisopropilo;
- 35 DIBAL-H para hidruro de diisobutilaluminio;
- DIPEA para diisopropil etilamina;
- DMAP para N,N-dimetilaminopiridina;
- DME para etilen glicol dimetil éter;
- DMEM para medio de Eagle s modificado por Dulbecco;
- 40 DMF para N,N-dimetil formamida;
- DMSO para dimetilsulfóxido;
- DSC para N, carbonato de N'-disuccinimidilo;
- DUPHOS para



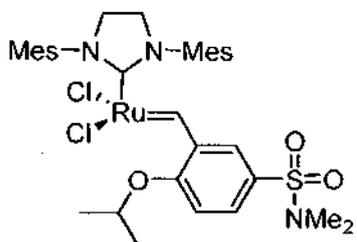
- 45 EDANS para ácido 5-(2-amino-etilamino)-naftaleno-1-sulfónico;
- EDCI o EDC para clorhidrato de 1-(3-dietilaminopropil)-3-etilcarbodiimida;
- EtOAc para acetato de etilo;
- EtOH para alcohol etílico;
- 50 HATU para hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio;
- HCl para ácido clorhídrico;
- Cat. de Hoveyda para dicloro(o-isopropoxifenilmetileno) (triciclohexilfosfina)rutenio(II);

In para indio;

- 55 KHMDS es potasio bis(trimetilsilil) amida;
- Ms para mesilo;
- NMM para N-4-metilmorfolina;

NMO para N-óxido de-4-metilmorfolina;
 PyBrOP para hexafluorofosfato de bromo-tri-pirolidino-fosfonio;
 Ph para fenilo;
 RCM para la metátesis que cierra el anillo;
 RT para transcripción inversa;
 RT-PCR para la reacción en cadena de la polimerasa mediante transcripción inversa;
 TBME para terc-butil metil éter;
 TEA para trietil amina;
 TFA para ácido trifluoroacético;
 THF para tetrahidrofurano;
 TLC para cromatografía en capa fina;
 TPAP perrutenato de tetrapropilamonio;
 TPP o PPh₃ para trifenilfosfina; tBOC o Boc para terc-butiloxi carbonilo;
 Xantphos para 4,5-Bis-difenilfosfanil-9,9-dimetil-9H-xanteno; y

Zhan 1 B para

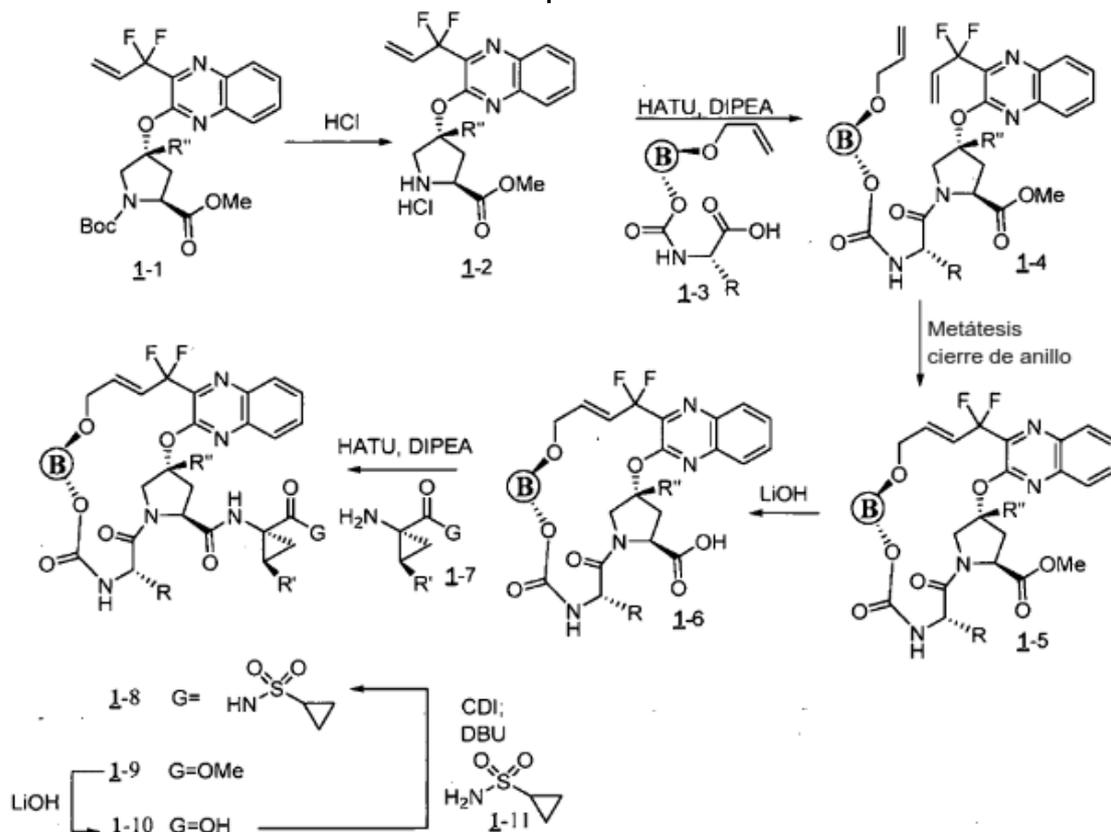


Métodos sintéticos

Los compuestos y procedimientos de la presente invención serán mejor comprendidos con respecto a los siguientes esquemas sintéticos que ilustran los métodos mediante los cuales se pueden preparar los compuestos de la invención, que están previstos solamente como ilustración y no limitan el alcance de la invención.

En el Esquema 1 se ilustra la preparación de compuestos macrocíclicos de quinoxalinilo. El grupo Boc del derivado **1-1** de quinoxalina (véase el Esquema 2 para la preparación) se desprotegió en condiciones ácidas a temperatura ambiente (el ácido puede seleccionarse de, pero sin limitación, HCl en dioxano o HCl en acetato de etilo o TFA. Para los detalles adicionales sobre la desprotección del grupo Boc véase: T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, cuarta edición, John Wiley and Sons, 2006) para dar la amina **1-2**, que se acopla con el reactivo de acoplamiento peptídico que emplea el ácido **1-3** (el reactivo de acoplamiento puede seleccionarse entre, pero sin limitación, HATU/DIPEA, DCC/DMAP, para detalles adicionales sobre los reactivos de acoplamiento peptídico véase: Christian A. G. N. Montalbetti et al., Tetrahedron 2005, 61, 10827) para dar como resultado **1-4**. La metátesis de cierre del anillo de dieno **1-4** con un catalizador basado en rutenio proporciona el alqueno macrocíclico **1-5** deseado (para los detalles adicionales sobre la metátesis de cierre de anillo véanse las recientes revisiones: Grubbs et al., Acc. Chem. Res., 1995, 28, 446; Shrock et al., Tetrahedron 1999, 55, 8141; Furstner, A. Angew. Chem. Int. Ed. 2000, 39, 3012; Trnka et al., Acc. Chem. Res. 2001, 34, 18, y Hoveyda et al., Chem. Eur. J. 2001, 7, 945).

Esquema 1



Donde R', R, G y © son como se han definido previamente en la Fórmula I.

5

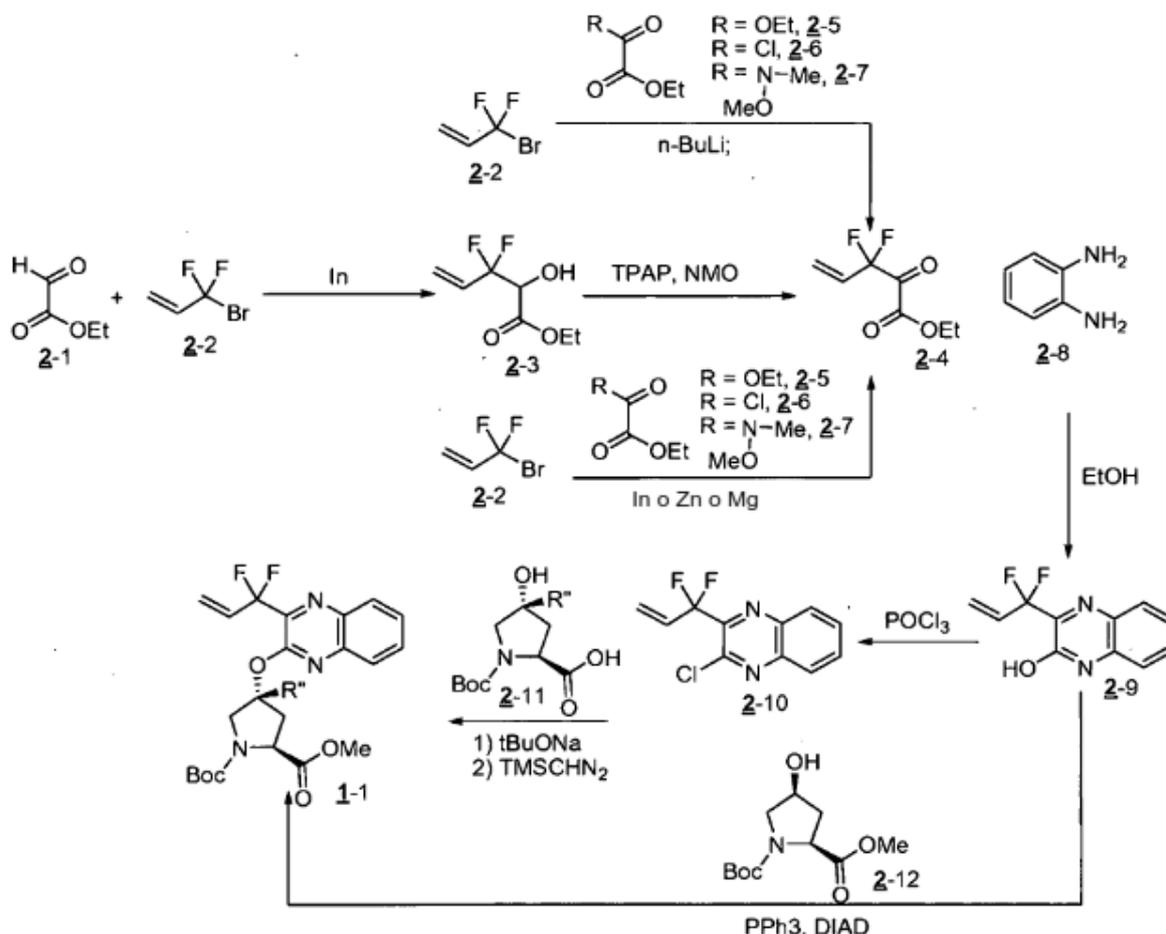
La hidrólisis del éster macrocíclico **1-5** al correspondiente ácido **1-6** podría efectuarse con una base inorgánica tal como, pero sin limitación, LiOH, NaOH, KOH. El ácido resultante **1-6** se acopla con la amina **1-7** empleando el reactivo de acoplamiento de amida (el reactivo de acoplamiento puede seleccionarse entre, pero sin limitación, HATU, DCC y HOBT en presencia de una base orgánica tal como, pero sin limitación, DIEPA, TEA, DMAP; para más detalles sobre la formación de la amida véase la revisión reciente: Christian A. G. N. Montalbetti et al., Tetrahedron 2005, 61, 10827)

10

para dar como resultado la amida **1-8** o **1-9**. Como alternativa, la amida **1-8** se puede preparar a partir del ácido **1-10**, que se sintetiza a partir de la hidrólisis del éster **1-8**. El ácido **1-9** se activó con CDI y siguió acoplándose con la sulfonamida **1-11** en presencia de una base orgánica tal como, pero sin limitación, DBU para proporcionar el compuesto del título **1-8**.

15

Esquema 2

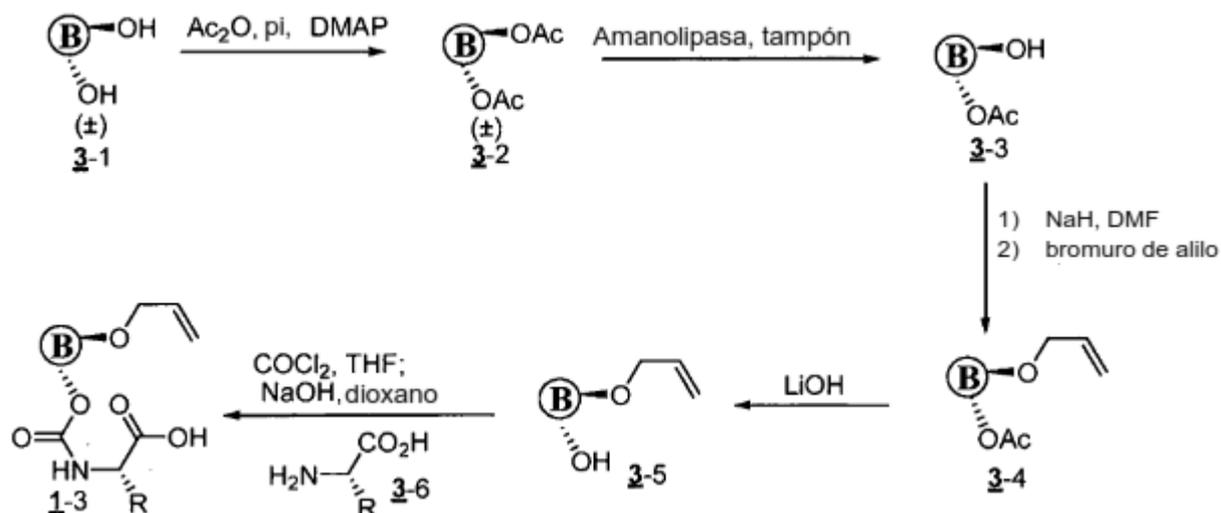


5

En el Esquema 2 se ilustra la síntesis del derivado de quinoxalina **1-1**. El bromuro **2-2** se acopló con el aldehído **2-1** empleando un metal tal como, pero sin limitación, In, Zn, Mg o Cr para dar como resultado el éster de hidroxilo **2-3**, que se oxidó adicionalmente para dar el éster cetónico **2-4** con un reactivo de oxidación como, pero sin limitación, TPAP/NMO. Como alternativa, la síntesis del éster cetónico **2-4** podría efectuarse a través del intercambio de halógeno litio del bromuro **2-2** seguido por acoplamiento con el éster **2-5** (este procedimiento podría aplicarse también al cloruro ácido **2-6** o a la amida de Weinreb **2-7**) para dar como resultado el éster cetónico **2-4**. Otro procedimiento alternativo más es que el bromuro **2-2** se trate con un metal tal como, pero sin limitación, In, Zn o Mg y a continuación se haga reaccionar con el cloruro ácido **2-6** o el éster **2-5** o la amida de Weinreb **2-7** para dar el éster cetónico **2-4**. El éster cetónico **2-4** se condensó con diamina **2-8** para dar como resultado la quinoxalina **2-9**. La hidroxil quinoxalina **2-9** se convirtió en la cloroquinoxalina **2-10** utilizando un reactivo de cloración tal como, pero sin limitación, POCl_3 , que se acopló con la N-Boc-trans-4-hidroxi-L-prolina **2-11** comercialmente disponible y fue seguida de esterificación para dar el derivado de quinoxalina **1-1**. Como alternativa, el compuesto **1-1** podría sintetizarse a partir de la reacción de Mitsunobu entre el alcohol comercialmente disponible **2-12** y la quinoxalina **2-9**. Para más detalles sobre la reacción de Mitsunobu, véase O. Mitsunobu, *Synthesis* 1981, 1-28; D. L. Hughes, *Org. React.* 1983, 29, 1; D. L. Hughes, *Organic Preparations and Procedures Int.* 1996, 28, 127; y J. A. Dodge, S. A. Jones, *Recent Res. Dev. Org. Chem.* 1997, 1, 273; K. C. Kumara Swamy et. al, *China. Rev.* 2009, 109, 2551.

20

Esquema 3



Donde @ se ha definido previamente en la Fórmula I.

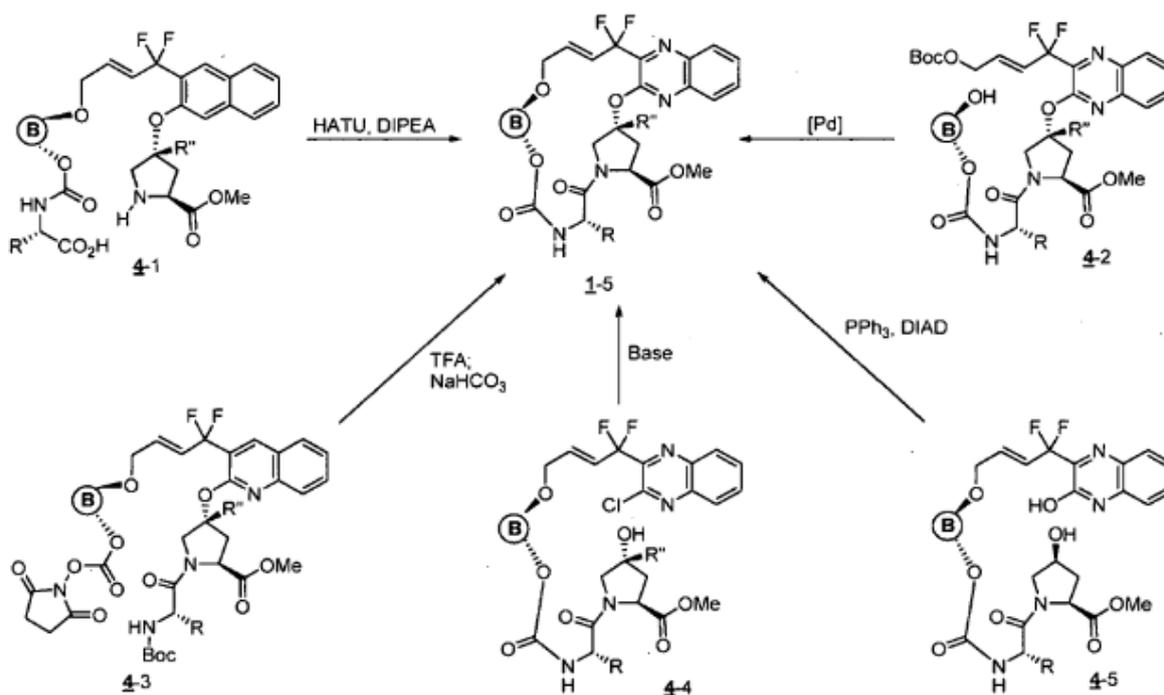
5

La síntesis del ácido **1-3** comenzó con la acilación del diol racémico **3-1** para dar como resultado el diacetato **3-2** (para la acilación del hidroxilo véase: T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, cuarta edición, John Wiley and Sons, 2006). La resolución cinética del diacetato **3-2** se consiguió mediante desacetilación parcial con enzimas tales como, pero sin limitación, amanolipasa para dar el monoacetato **3-3** (M. P. Schneider et al., J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1991, 49; para más información sobre la resolución cinética véase: H. Pellissier, Tetrahedron, 2008, 64, 1563). La alilación del compuesto monoacetato **3-3** da como resultado el éter alílico **3-4**, que se había hidrolizado con una base inorgánica tal como, pero sin limitación, LiOH, NaOH para dar como resultado el alcohol **3-5**. Tras la cloroformación por tratamiento del alcohol **3-5** con COCl₂, seguido por el acoplamiento con el aminoácido **3-6** para proporcionar el ácido **1-3**. Además, el éter alílico **3-5** podría obtenerse también cuando el diol ópticamente puro **3-1** se desprotonó con NaH seguido por acoplamiento con bromuro de alilo.

10

15

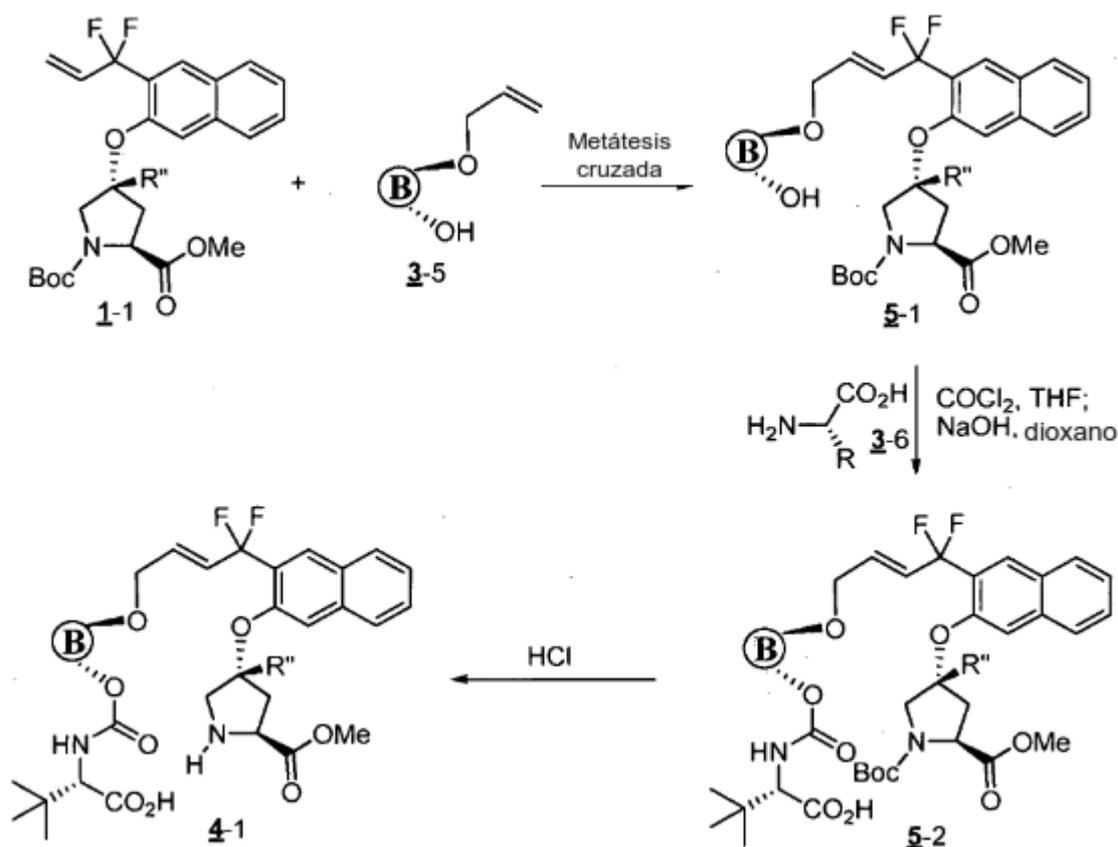
Esquema 4



20 Donde R' y @ son como se han definido previamente en la Fórmula I.

En el Esquema 4 se han ilustrado las rutas alternativas para la síntesis del éster macrocíclico **1-5**. Existen otras muchas rutas sintéticas para este intermedio **1-5**, en el Esquema 4 se muestran algunos precursores. Por ejemplo, el éster macrocíclico **1-5** podría obtenerse mediante la formación del enlace amida en el ácido **4-1** (para más detalles sobre la formación del enlace amida véase la revisión reciente: Christian A. G. N. Montalbetti et al., *Tetrahedron* 2005, 61, 10827); Pd catalizó la alilación intramolecular en el derivado de Boc alílico **4-2** (Guoqiang Wang et al., *Org. Lett.*, 2004, 6, 4455); la desprotección del grupo Boc (para la desprotección del carbamato véase: T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, cuarta edición, John Wiley and Sons, 2006) seguido por la formación del carbamato en el succinimidil carbonato **4-3** (J. V. Eycken, *J. Org. Chem.*, 2007, 72, 5514); formación del éter catalizado por la base en el alcohol **4-4** y formación del éter de tipo Mitsunobu en la hidroxilquinoxalina **4-5** (para más detalles sobre la reacción de Mitsunobu, véase O. Mitsunobu, *Synthesis* 1981, 1-28; D. L. Hughes, *Org. React.* 1983, 29, 1; D. L. Hughes, *Organic Preparations and Procedures Int.* 1996, 28, 127; y J. A. Dodge, S. A. Jones, *Recent Res. Dev. Org. Chem.* 1997, 1,273; K. C. Kumara Swamy et. al, *Chem. Rev.* 2009, 109, 2551).

Esquema 5



15

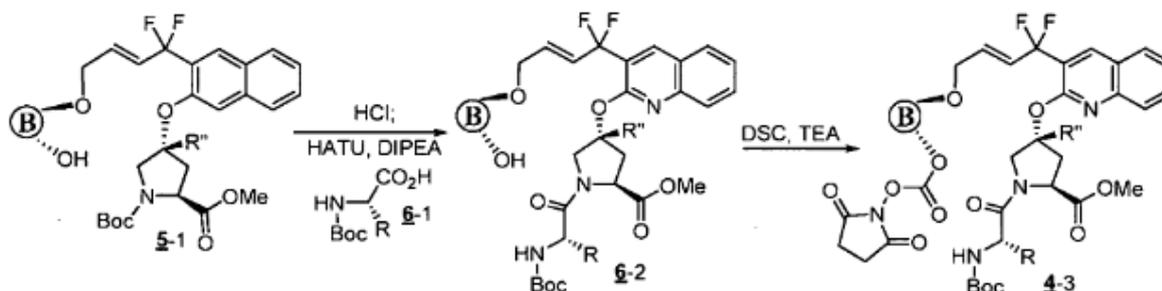
Donde @ se ha definido previamente en la Fórmula I.

En el Esquema 5 se ha ilustrado la síntesis del ácido **4-1**. La metátesis cruzada del derivado de quinoxalina **1-1** y del alil éter **3-5** conduce al alcohol **5-1** (para los detalles adicionales sobre la metátesis cruzada véase: Grubbs et al. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 11360; R. Raju et al. *Org. Lett.* 2006, 8, 2139; Y. Schrodi et al. *Aldrichimica Acta* 2007, 40, 45). Este alcohol **5-1** se trató con fosgeno (o algún otro reactivo tal como, pero sin limitación, trifosgeno, difosgeno, carbonilimidazol) seguido por acoplamiento con el aminoácido **3-6** en presencia de una base tal como pero sin limitación, LiOH o NaOH. La desprotección del grupo Boc en el ácido **5-2** (para la desprotección del carbamato véase: T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, cuarta edición, John Wiley and Sons, 2006) da como resultado el ácido **4-1**.

20

25

Esquema 6



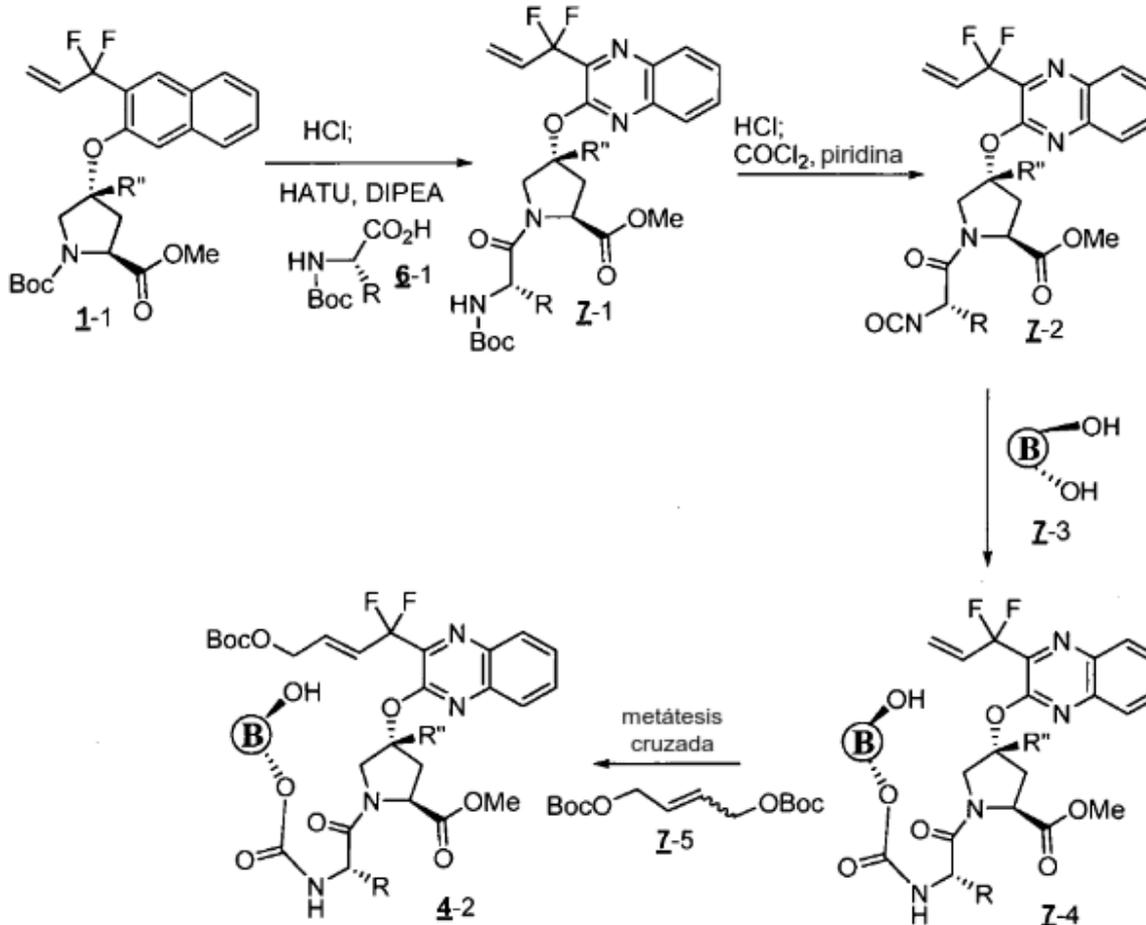
Donde R, R" y © son como se han definido previamente en la Fórmula I.

5

En el esquema 6 se ha ilustrado la síntesis del derivado de quinoxalino **4-3**. La desprotección del grupo Boc (T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, cuarta edición, John Wiley and Sons, 2006) al éster **5-1** proporciona la amina correspondiente, que se acopla con el aminoácido **6-1** utilizando el reactivo de acoplamiento peptídico tal como, pero sin limitación, HATU, o DCC o BOP (para los detalles adicionales sobre el acoplamiento peptídico véase: Christian A. G. N. Montalbetti et al., Tetrahedron 2005, 61, 10827) para dar como resultado el alcohol **6-2**. Se consiguió la activación del grupo hidroxilo en el alcohol **6-2** cuando se trató con DSC/TEA para dar como resultado el carbonato de succinimidilo **4-3** (para la aplicación de DSC en la formación de carbamato véase: J. V. Eycken, J. Org. Chem., 2007, 72, 5514).

15

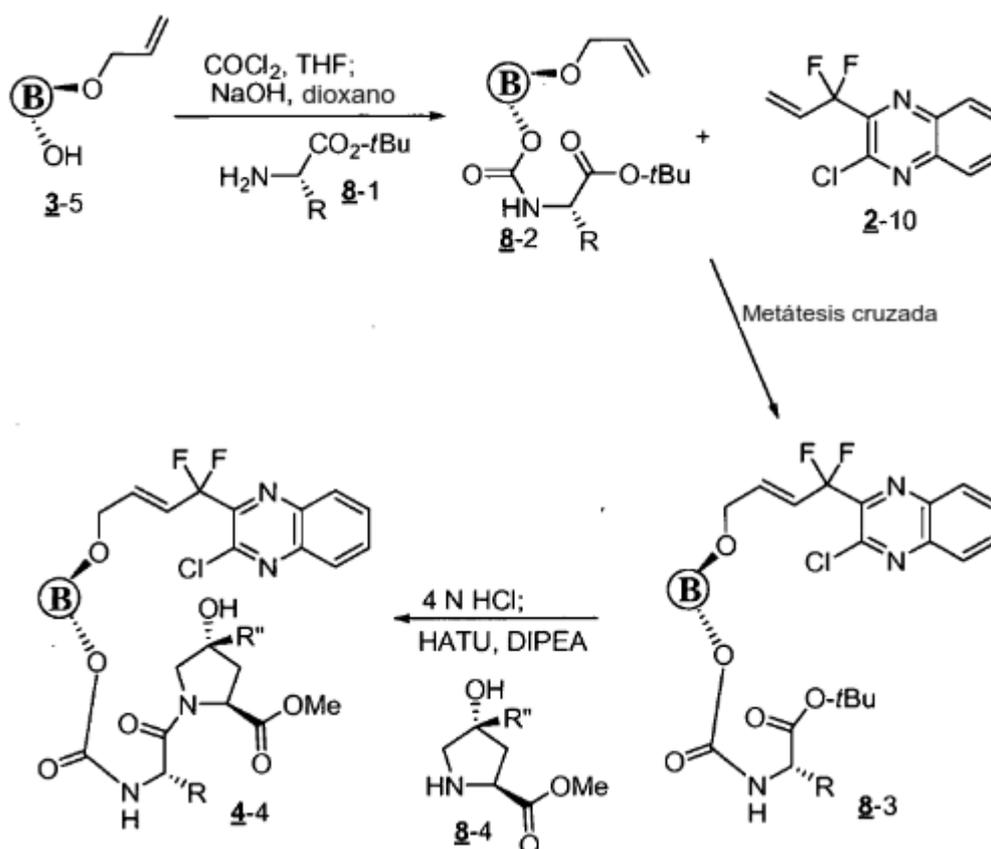
Esquema 7



Donde R, R" y © son como se han definido previamente en la Fórmula I.

En el esquema 7 se ha ilustrado la síntesis del derivado de quinoxalínico **4-2**. La desprotección del grupo Boc (T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, cuarta edición, John Wiley and Sons, 2006) del compuesto de éster **1-1** proporciona el ácido correspondiente, que se acopla con el aminoácido **6-1** utilizando el reactivo de acoplamiento peptídico tal como, pero sin limitación, HATU, o DCC o BOP (para los detalles adicionales sobre el acoplamiento peptídico véase: Christian A. G. N. Montalbetti et al., Tetrahedron 2005, 61, 10827) para dar como resultado el alcohol **7-1**. El grupo Boc del compuesto **7-1** se eliminó en condiciones ácidas y la amina resultante se trató con fosgeno u otro reactivo tal como, pero sin limitación, trifosgeno o difosgeno o carbonildiimidazol en presencia de una base tal como, pero sin limitación, piridina o DMAP para dar como resultado el isocianato **7-2**. Este isocianato **7-2** se acopló con el diol **7-3** en presencia de una base orgánica tal como, pero sin limitación, DBU para proporcionar el compuesto del título **7-4**. La metátesis cruzada del alqueno **7-4** y el diol protegido **7-5** en presencia de catalizador proporciona el alcohol **4-2** (para más detalles sobre la metátesis cruzada véase: Grubbs et al. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 11360; R. Raju et al. Org. Lett. 2006, 8, 2139; Y. Schrodi et al. Aldrichimica Acta 2007, 40, 45).

Esquema 8



15

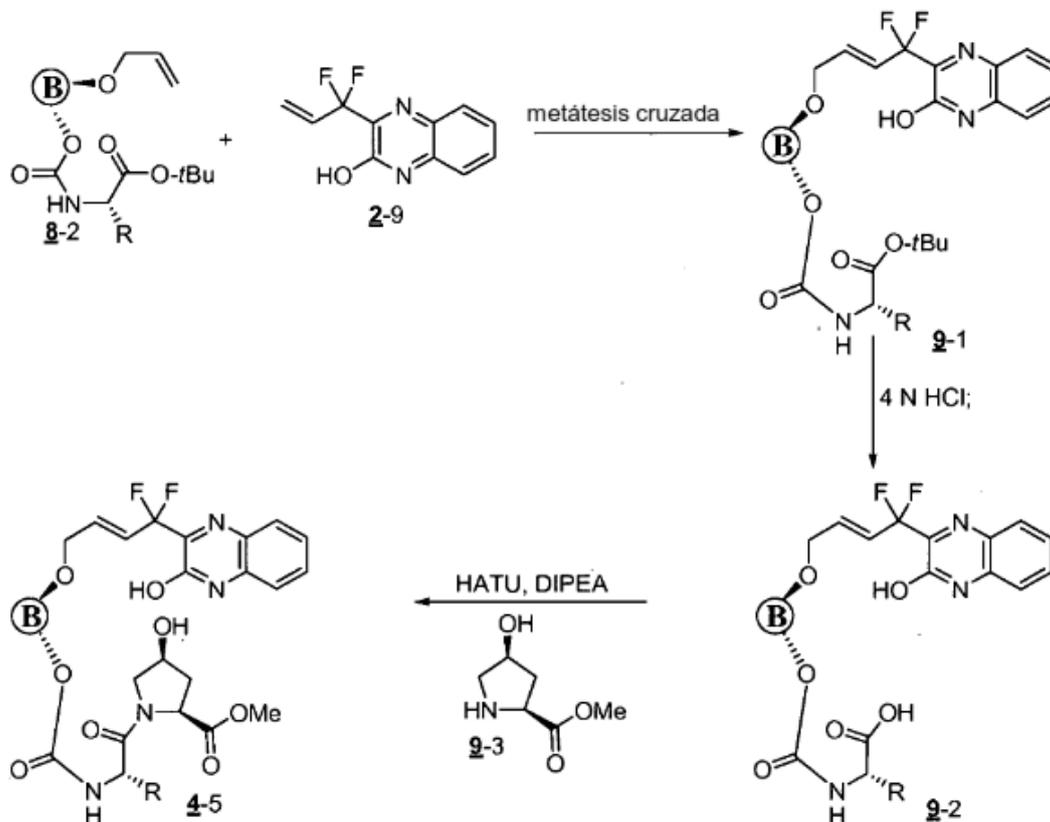
Donde R, R' y @ son como se han definido previamente en la Fórmula I.

En el esquema 8 se ha ilustrado la síntesis del derivado de quinoxalínico **4-4**. El alcohol **3-5** se trató con fosgeno u otro reactivo tal como, pero sin limitación, trifosgeno o difosgeno o carbonildiimidazol y a continuación se acopló con la amina **8-1** en presencia de una base tal como, pero sin limitación, NaOH para dar como resultado el alqueno **8-2**, que se someterá a metátesis cruzada con el derivado de quinoxalínico **2-10** para proporcionar el éster t-butílico **8-3** (para más detalles sobre la metátesis cruzada véase: Grubbs et al. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 11360; R. Raju et al. Org. Lett. 2006, 8, 2139; Y. Schrodi et al. Aldrichimica Acta 2007, 40, 45). El grupo t-butílico del compuesto **8-3** se desprotegió en condiciones ácidas (el ácido se selecciona entre, pero sin limitación, HCl o TFA) y esto fue seguido por el acoplamiento con la amina **8-4** utilizando los reactivos de acoplamiento peptídico (para más detalles sobre el acoplamiento peptídico véase: Christian A. G. N. Montalbetti et al., Tetrahedron 2005, 61, 10827) para dar como el compuesto de quinoxalínico **4-4**.

20

25

Esquema 9



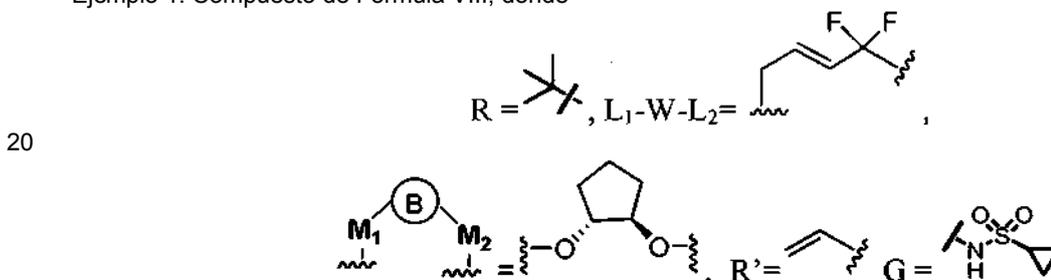
5 Donde R y $\text{\textcircled{B}}$ son como se han definido previamente en la Fórmula I.

En el esquema 9 se ha ilustrado la síntesis del derivado de quinoxalino **4-5**. En analogía con la síntesis del compuesto intermedio **8-3**, la metátesis cruzada del éster t-butílico **8-2** y del derivado de quinoxalino **2-9** proporciona el éster t-butílico **9-1**. La eliminación del grupo t-butílico en **9-1** podría conseguirse en condiciones ácidas (HCl) para dar como resultado el ácido **9-2**, que experimenta el acoplamiento con la amina **9-3** mediante el reactivo de acoplamiento peptídico tal como, pero sin limitación, HATU/DIPEA para proporcionar el compuesto intermedio **4-5**.

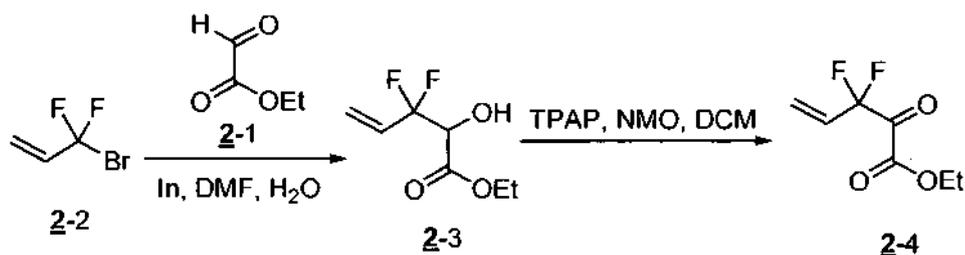
Ejemplos

15 Los compuestos y procesos de la presente invención se entenderán mejor en referencia a los siguientes ejemplos, que están previstos solamente como ilustración y no limitan el alcance de la invención.

Ejemplo 1. Compuesto de Fórmula VIII, donde



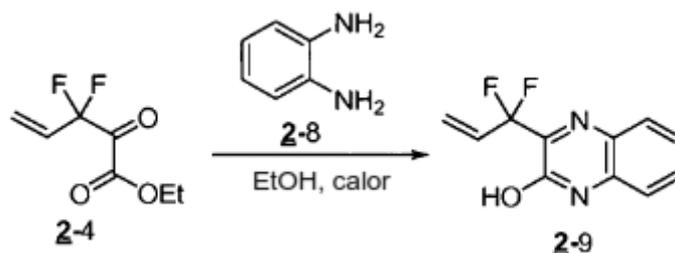
Etapa 1a



5 A la solución de 3-bromo-3,3-difluoroprop-1-eno **2-2** (5,61 g, 35,74 mmol) y glicoxalato de etilo **2-1** (6,52 ml, 42,9 mmol, 50 % en tolueno) en DMF (80 ml) y agua (20 ml) se añadió polvo de indio. La mezcla resultante se agitó intensamente durante 6 h, y a continuación se diluyó con TBME, la mezcla se filtró y se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró a vacío para dar como resultado el producto bruto **2-3** (6,21 g). Este material se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

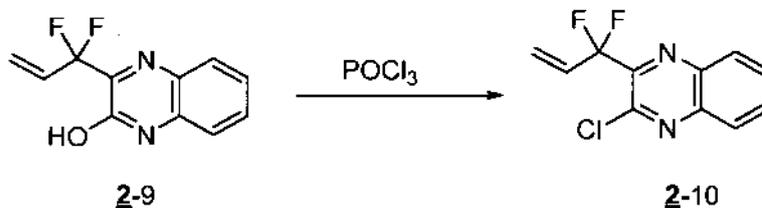
10 Al 3,3-difluoro-2-hidroxipent-4-enoato de etilo **2-3** bruto (4,9 g, 27,20 mmol) en DCM (150 ml) se añadió TPAP (240 mg, 0,68 mmol) y NMO (11,03 g, 81,61 mmol). La suspensión se agitó a ta durante 5 h, y a continuación se diluyó con DCM, se lavó con agua, salmuera, se secó y se **concentró a vacío** para dar como resultado el éster cetónico **2-4**. Este material se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 Etapa 1b



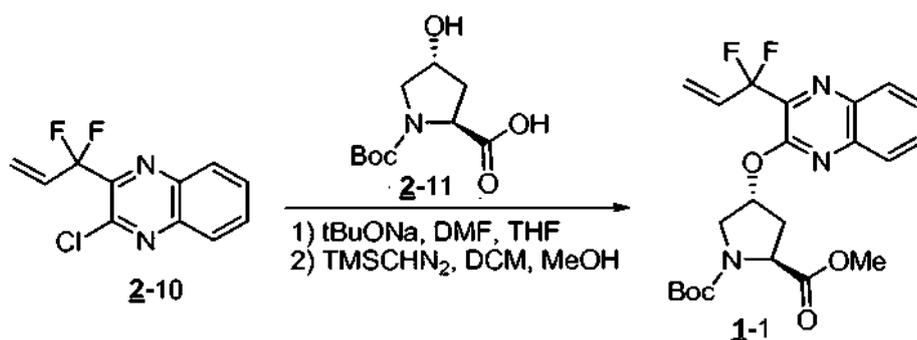
20 A la solución del 3,3-difluoro-2-oxopent-4-enoato de etilo **2-4** bruto (preparado a partir de 35,74 mmol de 3-bromo-3,3-difluoroprop-1-eno) en EtOH (200 ml) se añadió o-benceno-1,2-diamina **2-8** (4,64 g, 42,89 mmol). La mezcla resultante se calentó a temperatura de reflujo durante 14 h y a continuación se enfrió a ta, el sólido se recogió mediante filtración y se lavó con EtOH frío para dar la quinoxalina **2-9** (2,81) tras secar. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre CombiFlash con acetona en hexano al 30 % para dar como resultado otra porción de quinoxalina **2-9** (0,43 g). EM (IEN): m/z = 223,09 [M+H].

25 Etapa 1c



30 A 3-(1,1-difluoroalil)quinoxalin-2-ol **2-9** (2,31 g, 10,40 mmol) se añadió POCl₃ (10,8 ml) y DMF (1,1 ml), la mezcla resultante se calentó a 65 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y a continuación se vertió lentamente en hielo. Tras el reparto, la capa orgánica se lavó con agua, solución de NaHCO₃ y salmuera para dar el producto deseado **2-10** (2,45 g). Este material se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (IEN): m/z = 241,01 [M+H].

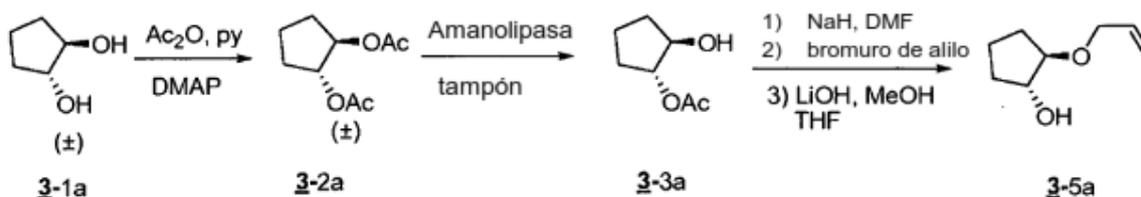
35 Etapa 1d



5 A una solución de N-Boc-trans-4-hidroxi-L-prolina **2-11** (2,404 g, 10,396 mmol) en DMF (14 ml) y THF (60 ml) a 0°C se añadió t-BuONa (3,0 g, 31,189 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta. Después de agitar durante 1 h, la mezcla se enfrió a 0°C y se añadió 2-cloro-3-(1,1-difluoroalil)quinoxalina **2-10** (2,45 g, ~10,396 mmol) y se calentó hasta ta. Después de agitar durante 4 h, la mezcla de reacción se inactivó rápidamente con HCl 1 N a 0 °C. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X), y se combinó la capa orgánica, se lavó con agua, salmuera, se filtró y se concentró a vacío. Al residuo en DCM (50 ml) y MeOH (10 ml) se añadió TMSCHN₂ (10,4 ml, 20,792 mmol, 2,0 M en hexano). La solución se agitó a ta durante 30 min y a continuación se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante

10 cromatografía ultrarrápida CombiFlash con hexano en acetato de etilo al 30 % para dar como resultado el producto deseado **1-1** (3,84 g, 82 %). EM (IEN): m/z = 450,24 [M+H].

Etapa 1e



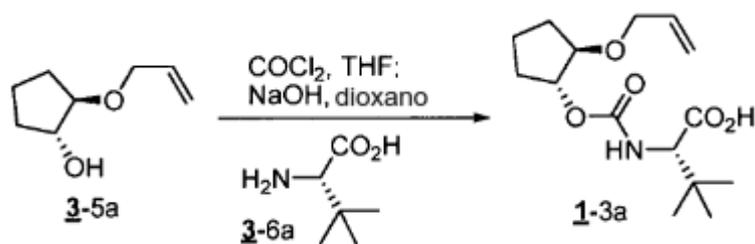
15 A una solución de (±)-ciclopentano-1,2-diol **3-1a** (10,02 g, 97,159 mmol) en DCM (20 ml) y piridina (150 ml) se añadió anhídrido acético (36,7 ml, 388,63 mmol) y DMAP (593 mg) en porciones. La disolución resultante se agitó durante 21 h, y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc, y la solución resultante se lavó con HCl 1N, agua, NaHCO₃, agua y salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea CombiFlash con hexano hasta acetona al 15 % en hexano para dar como resultado el diacetato **3-2a** (17,1 g, 94 %).

25 A la suspensión de diacetato de (±)-ciclopentano-1,2-diilo **3-2a** (17,0 g, 91,3 mmol) en tampón (pH = 7, 140 ml) se añadió Amano Lipasa PS (de Burkholderia cepacia, Aldrich, 1,81 g). La mezcla resultante se agitó vigorosamente y se añadió NaOH 1 N (65 ml) mediante un embudo de adición durante 18 h para mantener el pH a 7. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua, se filtró y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se combinó, se lavó con agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida CombiFlash con hexano hasta acetona al 35 % en hexano para dar como resultado el producto deseado **3-3a** (4,6 g, 35 %).

35 A una solución de acetato de (1R,2R)-2-hidroxiciclopentilo **3-3a** (3,42 g, 23,715 mmol) en DMF (80 ml) a 0 °C se añadió NaH (1,04 g, 26,087 mmol, dispersión en aceite mineral al 60 %). La mezcla resultante se calentó hasta ta y se agitó durante 30 min, y se enfrió a 0 °C y se añadió bromuro de alilo (2,2 ml, 26,087 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1,5 h y se inactivó rápidamente con una solución de NH₄Cl a 0 °C. La mezcla se extrajo con EtOAc (3X), y la capa orgánica se combinó, se lavó con agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. Al residuo en MeOH (47 ml) y THF (94 ml) se añadió una solución de LiOH 1 N (47,4 ml, 47,43 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min y la mezcla se extrajo con EtOAc (3X), y se combinó la capa orgánica, se lavó con agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida CombiFlash con hexano hasta acetona al

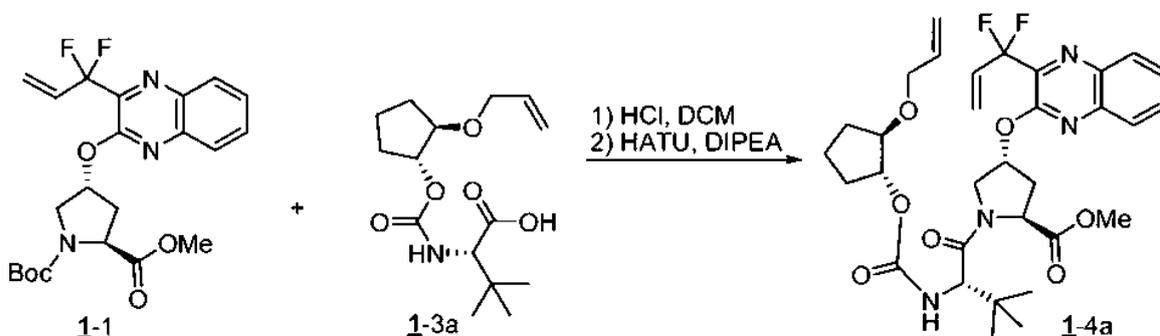
40 25 % en hexano para dar como resultado el alcohol **3-5a** (1,36 g, 40 %, ee del 95,8 % según HPLC).

Etapa 1f



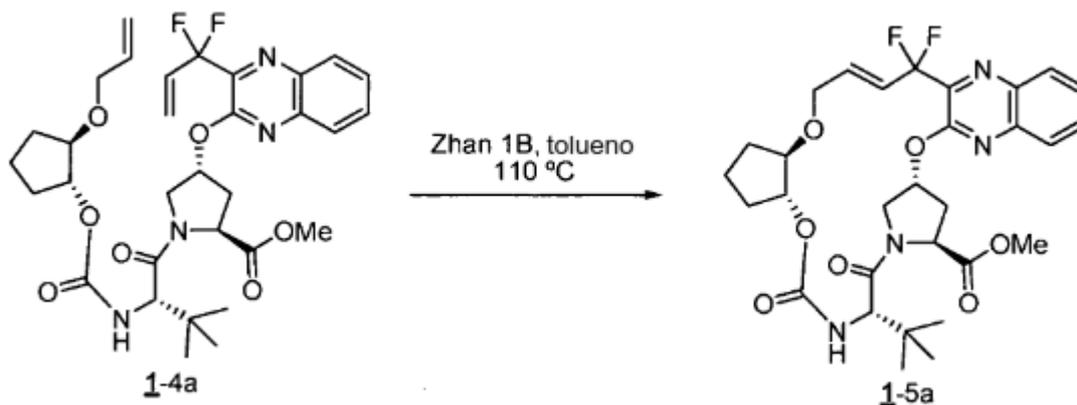
A una solución de (1R,2R)-2-(aliloxi)ciclopentanol **3-5a** (2,20 g, 15,50 mmol) en THF (150 ml) se añadió una solución de fosgeno (16,3 ml, 30,9 mmol, 20 % en tolueno). La disolución resultante se agitó durante 14 h, y se concentró a vacío. Al residuo en dioxano (50 ml) se añadió L-ter-leucina **3-6a** (2,237 g, 17,05 mmol) en dioxano (100 ml) y NaOH 1 N (18,6 ml, 18,6 mmol). La mezcla se agitó durante 5 horas, y se acidificó con HCl 1N. La mezcla se extrajo con EtOAc (3X), y se combinó la capa orgánica, se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró a vacío para dar como resultado el ácido **1-3a** (4,32 g). Este material se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 Etapa 1g



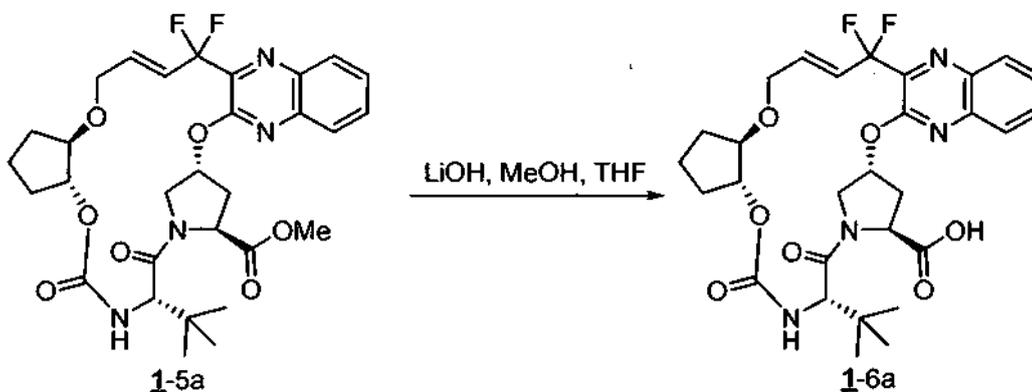
A una disolución del derivado de quinoxalina **1-1** (3,02 g, 6,719 mmol) en DCM (20 ml) se añadió HCl 4 N (20 ml, en dioxano). La solución resultante se agitó durante 2 h y el disolvente se eliminó a vacío. Al residuo en DMF (67 ml) se añadió ácido **1-3a** (1,849 g, 8,063 mmol), HATU (3,321 g, 8,735 mmol) y DIPEA (2,33 ml, 13,438 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con HCl 1 N (2X), agua, salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida CombiFlash con hexano hasta EtOAc al 35 % en hexano para dar como resultado el dieno **1-4a** (2,48 g, 59 %). EM-IEN m/z 631,43 (M+H)+.

Etapa 1h



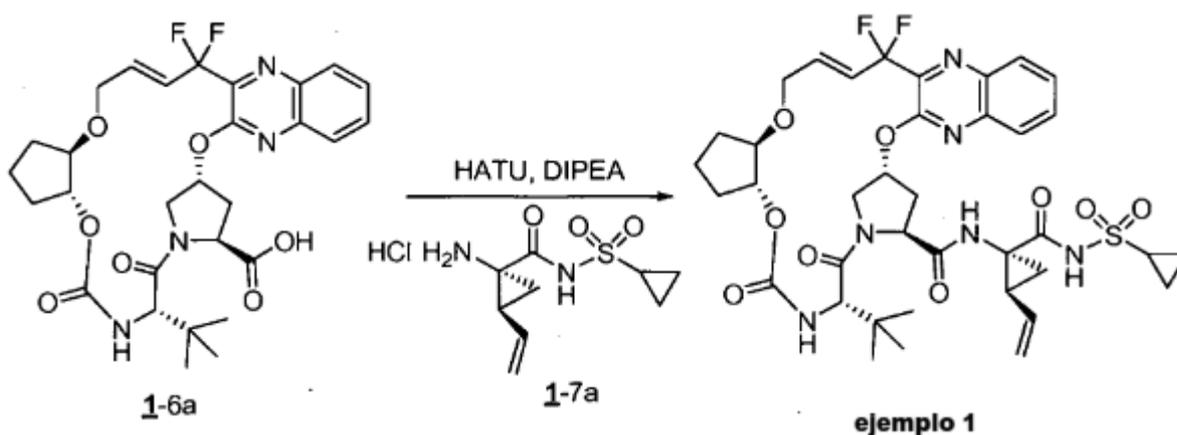
A una solución del dieno **1-4a** (1,38 g, 2,188 mmol) en tolueno en atmósfera de nitrógeno a 110°C se añadió catalizador Zhan 1B (128 mg, 0,140 mmol) y la solución se agitó a 110 °C durante 37 h. Se añadió catalizador Zhan 1B (70 mgX2) en dos porciones y la reacción se detuvo hasta la desaparición del material de partida según EM. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida CombiFlash con hexano hasta EtOAc en hexano al 40 % para dar como resultado el alqueno **1-5a** (0,768 g, 59 %). EM-IEN m/z 603,20 (M+H)+.

Etapa 1i



5 A una solución del éster **1-5a** (1,38 g, 2,29 mmol) en MeOH (23 ml) y THF (46 ml) se añadió solución de LiOH (22,9 ml, 1 N). La mezcla resultante se agitó durante 16 h y se inactivó rápidamente con HCl 1N. La mezcla se extrajo con DCM (3X), y se combinó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío para dar como resultado el ácido **1-6a**. El ácido se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 Etapa 1j

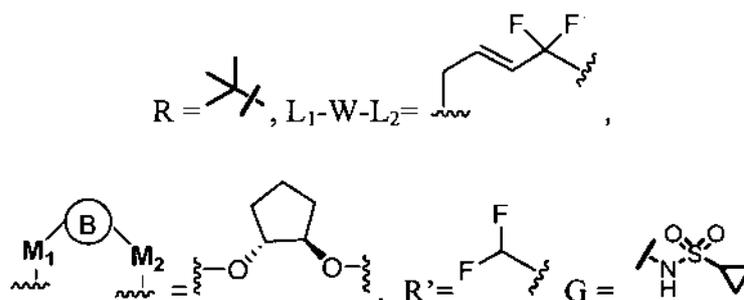


15 El ácido **1-6a** (producto bruto procedente de la etapa 1i) se disolvió en DCM (70 ml), y a esta solución se añadió sulfonamida **1-7a** (702 mg, 2,404 mmol), HATU (1,045 g, 2,748 mmol) y DIPEA (0,60 ml, 3,435 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas, y a continuación se diluyó con DCM. La capa orgánica se lavó con HCl 1 N, agua, salmuera, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó en primer lugar mediante cromatografía ultrarrápida CombiFlash con hexano hasta EtOAc al 50 % en hexano y a continuación se purificó adicionalmente mediante HPLC para dar como resultado el compuesto del título (1,126 g, 60 %). EM-IEN m/z 801,40 (M+H)⁺.

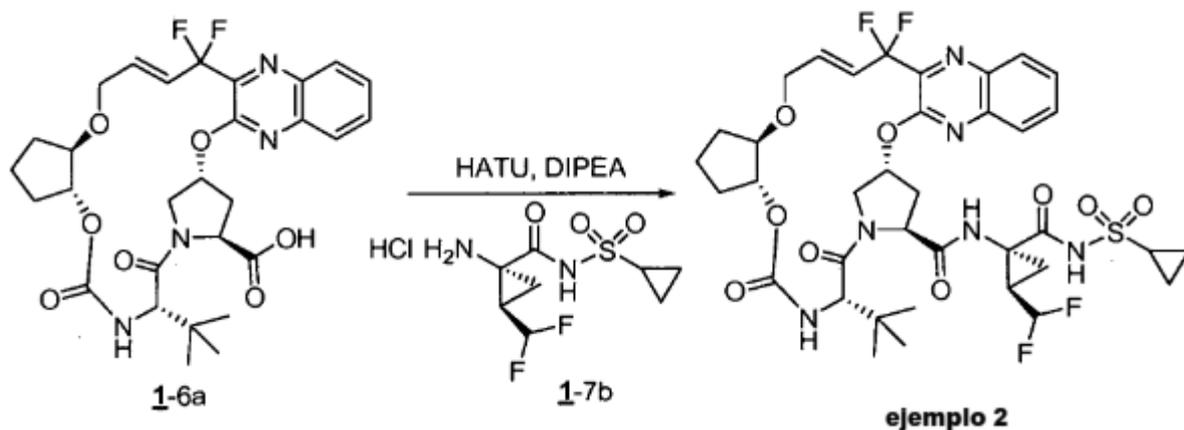
20

Ejemplo 2. Compuesto de Fórmula VIII, donde

Etapa 2a

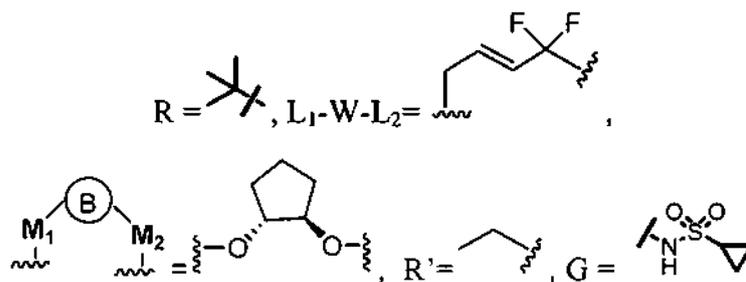


25

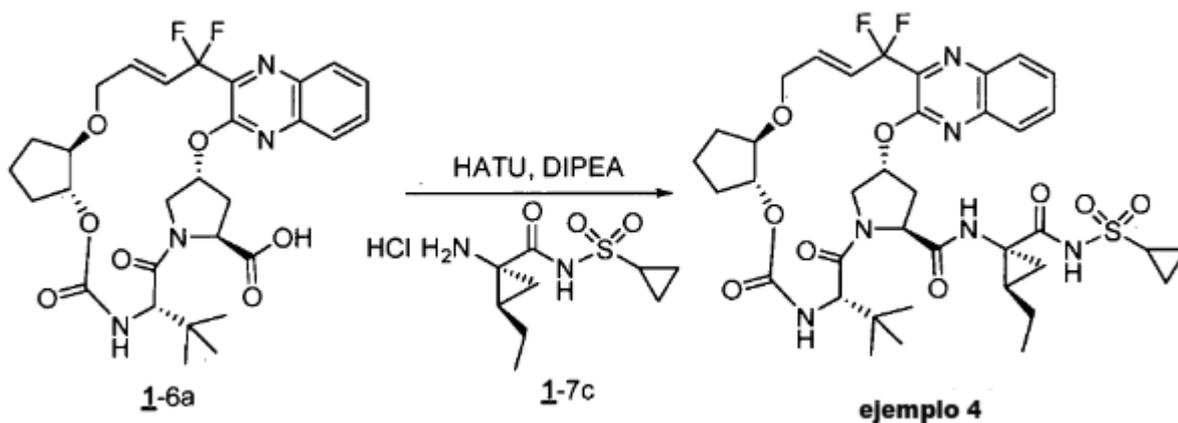


5 El ácido **1-6a** (19,5 mg, 0,0332 mmol) se disolvió en DCM (1,0 ml), y a esta solución se añadió sulfonamida **1-7b** (13,2 mg, 0,0432 mmol), HATU (18,9 mg, 0,0498 mmol) y DIPEA (11,5 ul, 0,0664 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas, y a continuación se diluyó con DCM. La capa orgánica se lavó con HCl 1 N, agua, salmuera, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC para dar como resultado el compuesto del título. EM-IEN m/z 825,39 (M+H)+.

10 Ejemplo 4. Compuesto de Fórmula VIII, donde

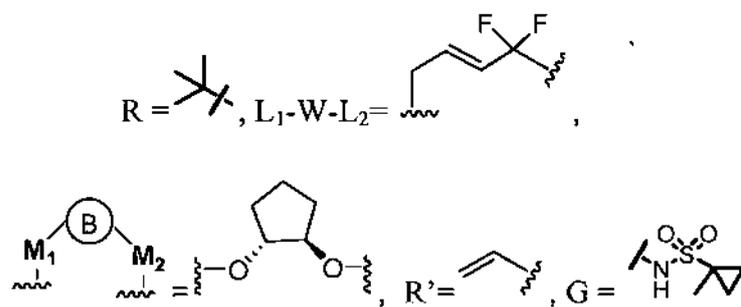


15 Etapa 4a

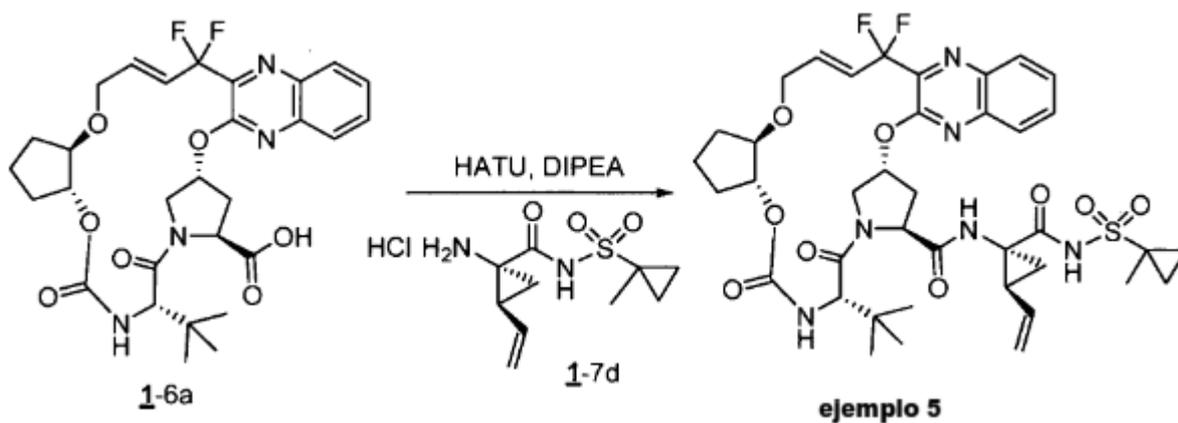


20 El ácido **1-6a** (21 mg, 0,0356 mmol) se disolvió en DCM (1,5 ml), y a esta solución se añadió sulfonamida **1-7c** (12,4 mg, 0,0463 mmol), HATU (17,6 mg, 0,0462 mmol) y DIPEA (12,4 ul, 0,0712 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas, y a continuación se diluyó con DCM. La capa orgánica se lavó con HCl 1 N, agua, salmuera, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC para dar como resultado el compuesto del título. EM-IEN m/z 803,25 (M+H)+.

Ejemplo 5. Compuesto de Fórmula VIII, donde



Etapa 5a

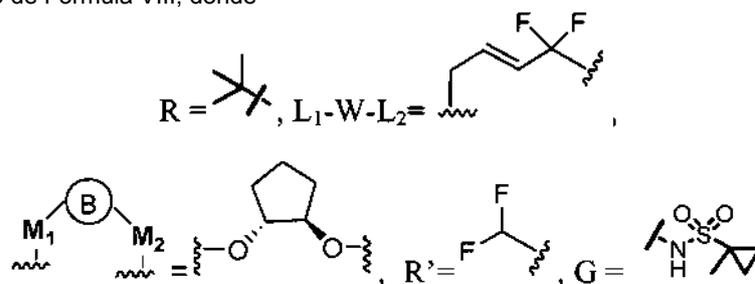


5

El ácido **1-6a** (19,5 mg, 0,0332 mmol) se disolvió en DMF (0,5 ml) y DCM (0,5 ml), y a esta solución se añadió sulfonamida **1-7d** (13,8 mg, 0,0465 mmol), HATU (18,9 mg, 0,0498 mmol) y DIPEA (11,5 ul, 0,0664 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a ta y a continuación el disolvente se eliminó a vacío, el residuo se purificó mediante HPLC para dar como resultado el compuesto del título. EM-IEN m/z 815,38 (M+H)+.

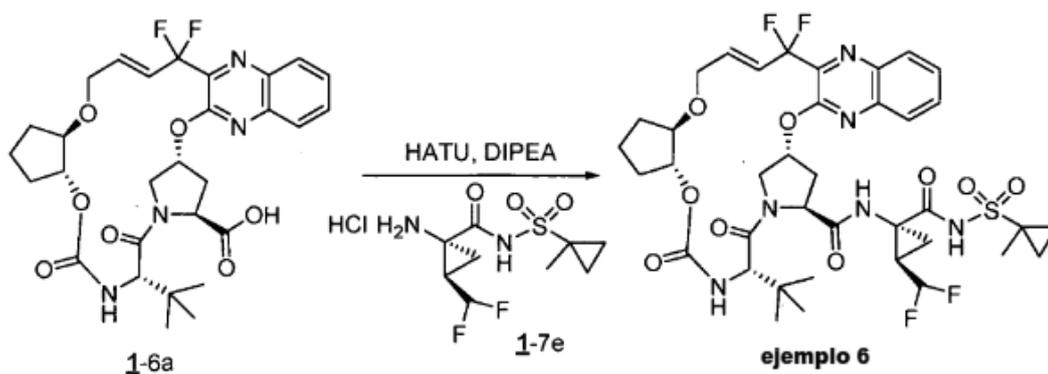
10

Ejemplo 6. Compuesto de Fórmula VIII, donde



15

Etapa 6a

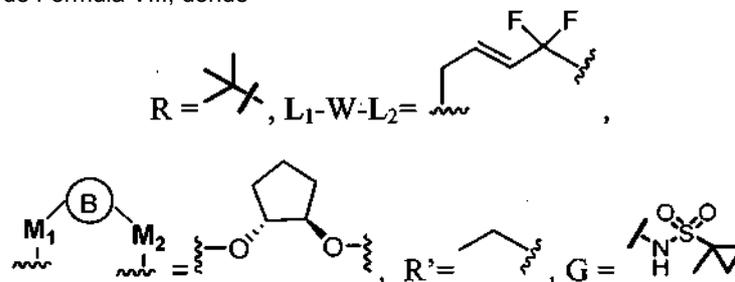


20

El ácido **1-6a** (21 mg, 0,0356 mmol) se disolvió en DCM (1,5 ml), y a esta solución se añadió sulfonamida **1-7e** (13,0 mg, 0,0463 mmol), HATU (17,6 mg, 0,0462 mmol) y DIPEA (12,4 ul, 0,0712 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas, y a continuación se diluyó con DCM. La capa orgánica se lavó con HCl 1 N, agua, salmuera, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC para dar como resultado el compuesto del título. EM-IEN m/z 839,41 (M+H)+.

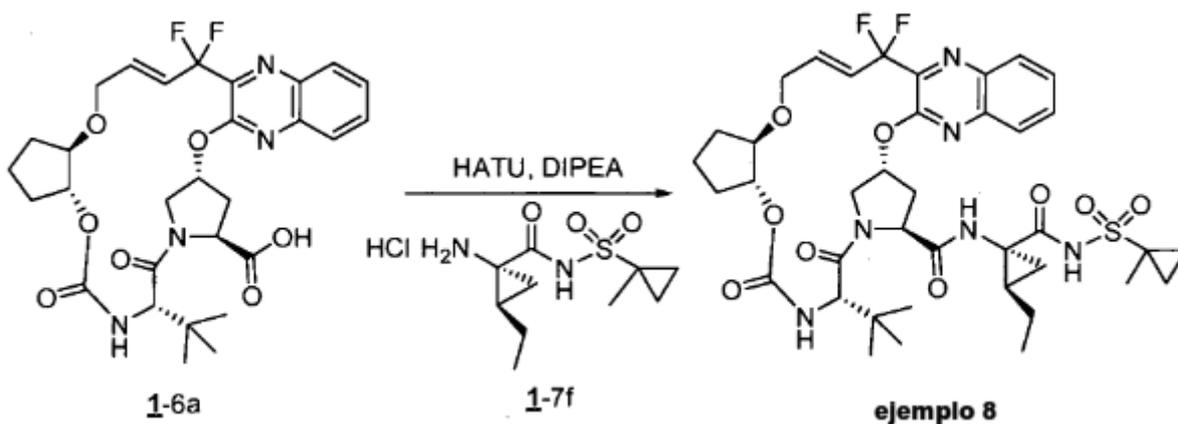
5

Ejemplo 8. Compuesto de Fórmula VIII, donde



10

Etapa 8a

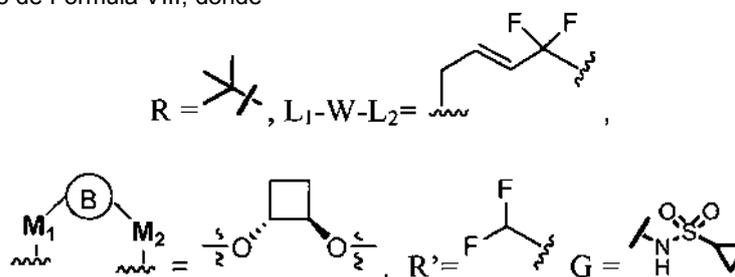


15

El ácido **1-6a** (19,5 mg, 0,0332 mmol) se disolvió en DMF (0,5 ml) y DCM (0,5 ml), y a esta solución se añadió sulfonamida **1-7f** (13,8 mg, 0,0465 mmol), HATU (18,9 mg, 0,0498 mmol) y DIPEA (11,5 ul, 0,0664 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a ta y a continuación el disolvente se eliminó a vacío, el residuo se purificó mediante HPLC para dar como resultado el compuesto del título. EM-IEN m/z 817,37 (M+H)+.

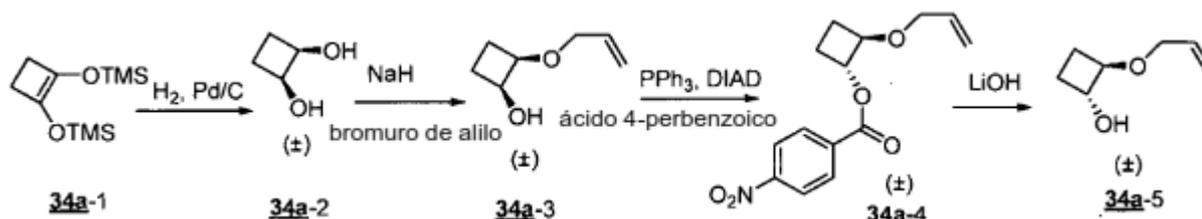
20

Ejemplo 34. Compuesto de Fórmula VIII, donde



Etapa 34a

25



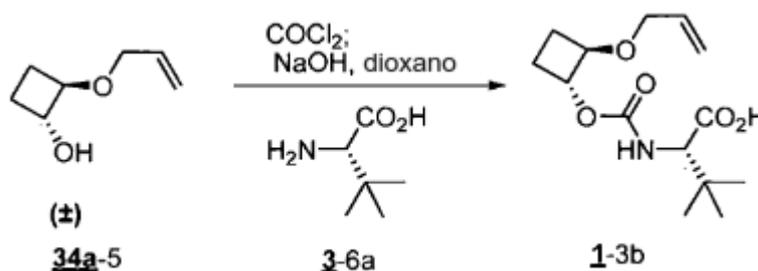
Una mezcla del compuesto **34a-1** (2,0 g, 8,678 mmol), Pd/C (458 mg, 0,434 mmol, 10 % húmedo) y THF (100 ml) se hidrogenó a 60 PSI (413,69 kPa) durante 15 h, y se añadió otra porción de Pd/C (458 mg), la mezcla se agitó durante 20 h más hasta la desaparición del material de partida. La mezcla se filtró, se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida CombiFlash con hexano en EtOAc al 60 % en hexano para dar como resultado el diol **34a-2** (315 mg, 41 %).

A la solución del diol **34a-2** (400 mg, 4,545 mmol) en DMF (8 ml) a 0 °C se añadió NaH (200 mg, 5,0 mmol, dispersión en aceite mineral al 60 %). La mezcla resultante se calentó hasta t_a y se agitó durante 40 min, se añadió el bromuro de alilo (0,42 ml, 5,0 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas, y se inactivó rápidamente con una solución de NH₄Cl. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea CombiFlash con hexano hasta acetona al 25 % en hexano para dar como resultado el alcohol **34a-3** (132 mg).

A la solución del alcohol **34a-3** (132 mg, 1,031 mmol), PPh₃ (810,9 mg, 3,092 mmol) y ácido 4-nitrobenzoico (586 mg, 3,505 mmol) en THF (10 ml) se añadió DIAD (0,61 ml, 3,092 mmol). La disolución resultante se agitó durante 11 h, y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea CombiFlash con hexano hasta EtOAc al 40 % en hexano para dar como resultado el éster **34a-4** (161 mg, 56 %).

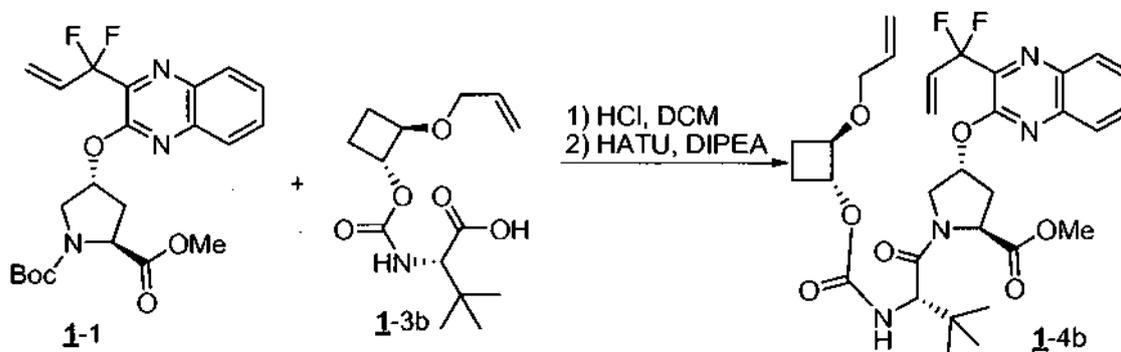
A la solución del alcohol **34a-4** (161 mg, 0,581 mmol) en THF (4 ml) y MeOH (2 ml) se añadió LiOH (2 ml, 1 N). La mezcla se agitó durante 2,5 h y la mezcla se extrajo con EtOAc (3X). La capa orgánica se combinó, se lavó con agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío para dar como resultado el alcohol **34a-5** (58 mg). Este material se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 34b



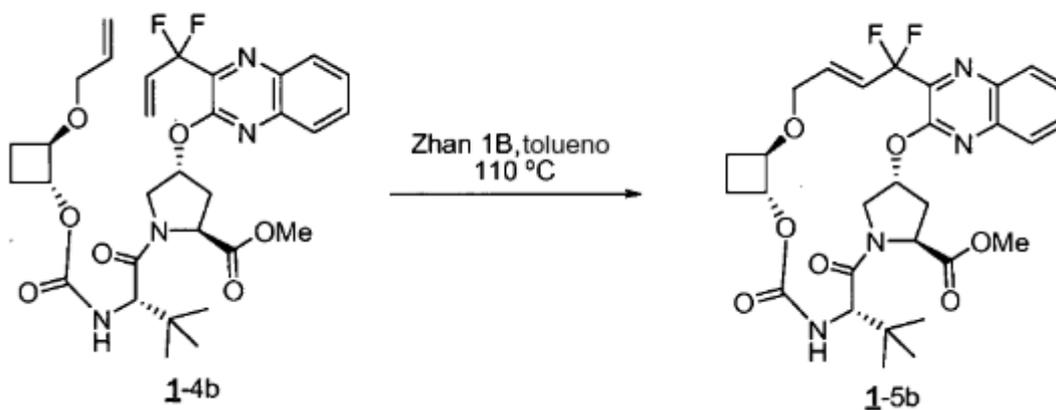
A una solución de (1R,2R)-2-(aliloxi)ciclobutanol **34a-5a** (58 mg, 0,453 mmol) en THF (2 ml) se añadió una solución de fosgeno (0,48 ml, 0,906 mmol, 20 % en tolueno). La disolución resultante se agitó durante 4 h, y se concentró a vacío. Al residuo en dioxano (5 ml) se añadió L-terc-leucina **3-6a** (71 mg, 0,544 mmol) y NaOH 1 N (0,59 ml, 0,59 mmol). La mezcla se agitó durante 14 horas, y se acidificó con HCl 1N. La mezcla se extrajo con EtOAc (3X), y se combinó la capa orgánica, se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró a vacío para dar como resultado el ácido **1-3b** (117 mg). Este material se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 34c



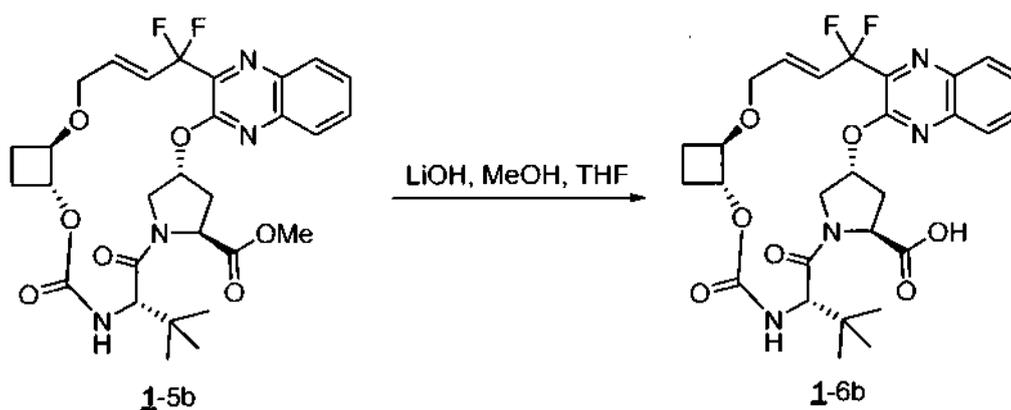
A una disolución del derivado de quinoxalina **1-1** (224 mg, 0,498 mmol) en DCM (2 ml) se añadió HCl (3 ml, 4 N en dioxano). La solución resultante se agitó durante 1,5 h y el disolvente se eliminó a vacío. Al residuo en DCM (8 ml) se añadió ácido **1-3b** (120 mg, 0,453 mmol), HATU (258 mg, 0,680 mmol) y DIPEA (0,17 ml, 0,996 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con HCl 1 N (2X), agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida CombiFlash con hexano hasta EtOAc al 35 % en hexano para dar como resultado el dieno **1-4b** (115 mg). EM-IEN m/z 617,3 (M+H)+.

Etapa 34d



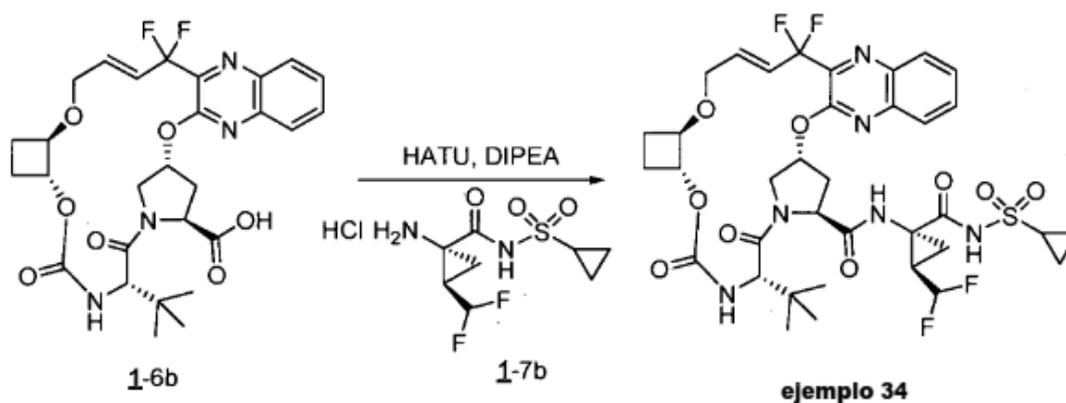
- 5 A una solución del dieno **1-4b** (115 mg, 0,186 mmol) en tolueno en atmósfera de nitrógeno a 110 °C se añadió catalizador Zhan 1B (14 mg, 0,0186 mmol) y la solución resultante se agitó a 110 °C durante 19 h. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida CombiFlash con hexano hasta EtOAc en hexano al 35 % para dar como resultado el alqueno **1-5b** (38 mg). EM-IEN m/z 589,25 (M+H)+.

10 Etapa 34e



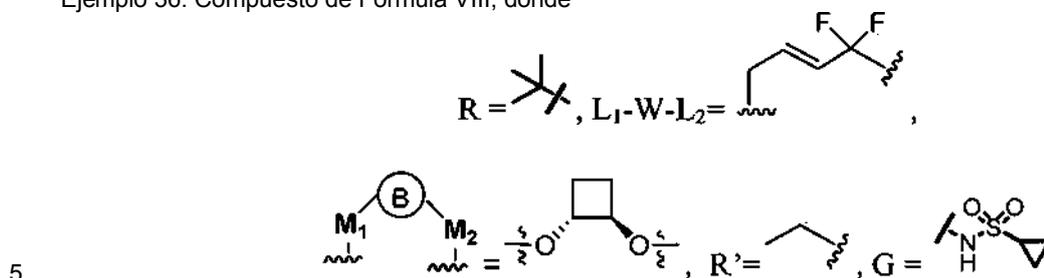
- 15 A una solución del éster **1-5a** (38 mg, 0,0646 mmol) en MeOH (1 ml) y THF (2 ml) se añadió solución de LiOH (1 ml, 1 N). La mezcla resultante se agitó durante 14 h y se inactivó rápidamente con HCl 1N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3X), y se combinó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío para dar como resultado el ácido **1-6b**. El ácido se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM-IEN m/z 575,27 (M+H)+.

20 Etapa 34f



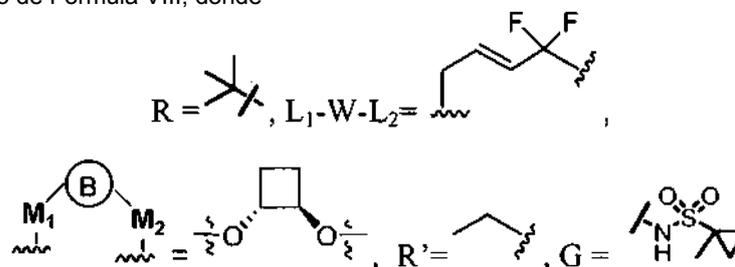
Tras el procedimiento descrito en la preparación del ejemplo 2 (etapa 2a), el ácido **1-6b** se convirtió en el compuesto del ejemplo 34. EM-IEN m/z 833,40 (M+H)+.

Ejemplo 36. Compuesto de Fórmula VIII, donde



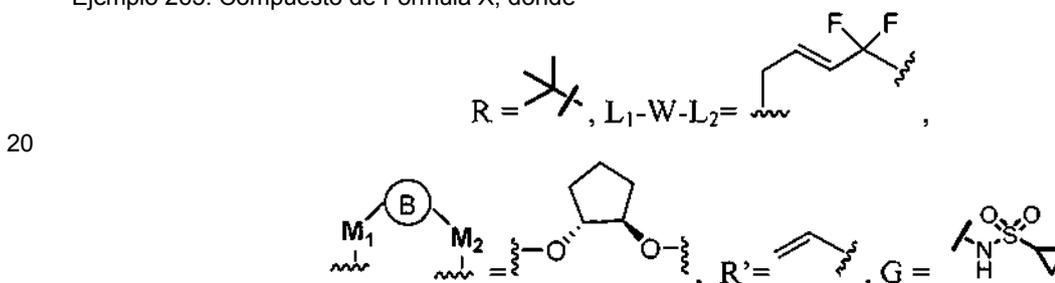
Tras el procedimiento descrito en la preparación del ejemplo 4 (etapa 4a), el ácido **1-6b** se convirtió en el compuesto del ejemplo 36. EM-IEN m/z 789,45 (M+H)+.

10 Ejemplo 40. Compuesto de Fórmula VIII, donde

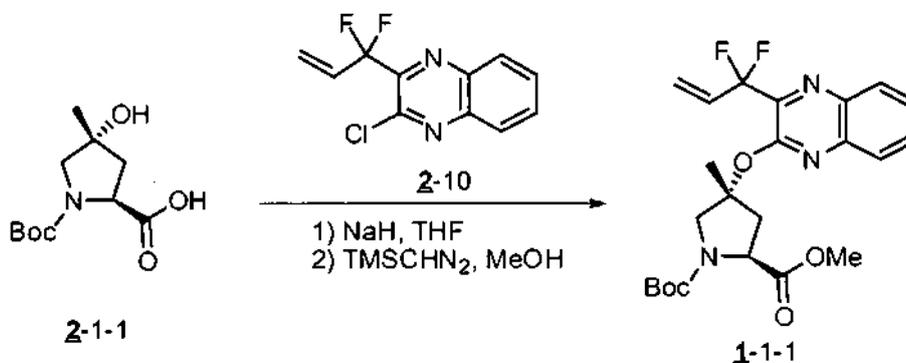


15 Tras el procedimiento descrito en la preparación del ejemplo 8 (etapa 8a), el ácido **1-6b** se convirtió en el compuesto del ejemplo 40. EM-IEN m/z 803,47 (M+H)+

Ejemplo 265. Compuesto de Fórmula X, donde



Etapa 265a

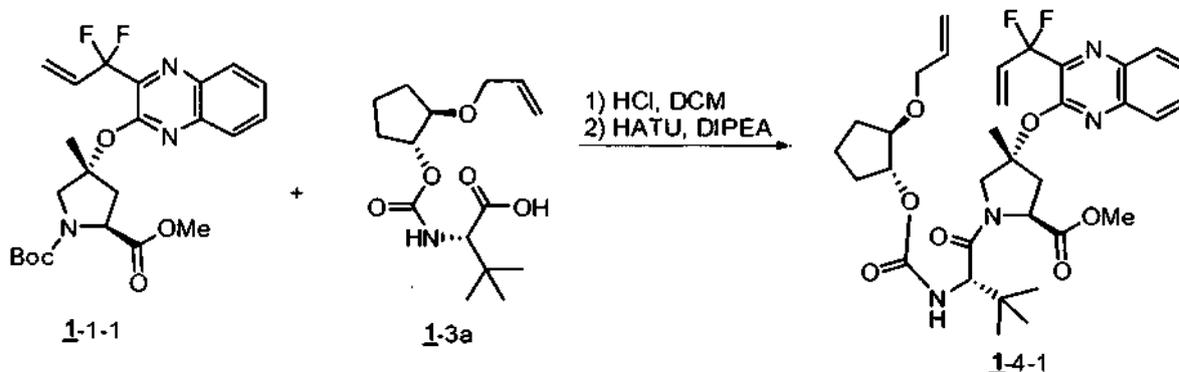


30 A una suspensión de NaH (49 mg, 1,22 mmol, 60 % en aceite mineral) en THF se añadió una solución de **2-1-1** (0,1 g, 0,489 mmol) en THF (1,5 ml) a 0°C. Tras agitar a 0°C durante 45 min, se añadió una solución de 2-cloro-3-(1,1-difluoroalil)quinoxalina **2-10** en THF (1 ml) y a continuación la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 3 h. Se enfrió a 0°C y se inactivó rápidamente con HCl 2 N a 0°C. Se extrajo la capa acuosa con DCM (3X), y se combinó la capa orgánica, se lavó con agua, salmuera, se filtró y se concentró a vacío. Al residuo en MeOH (5 ml) se añadió TMSCHN₂ (2 ml, 4 mmol, 2,0 M en hexano) y la solución se agitó a ta durante 30 min. se concentró a vacío.

El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con hexano en acetato de etilo al 40 % para dar como resultado el producto deseado **1-1-1** (82 mg, 43 %). EM (IEN): $m/z = 464,21$ [M+H].

Etapa 265b

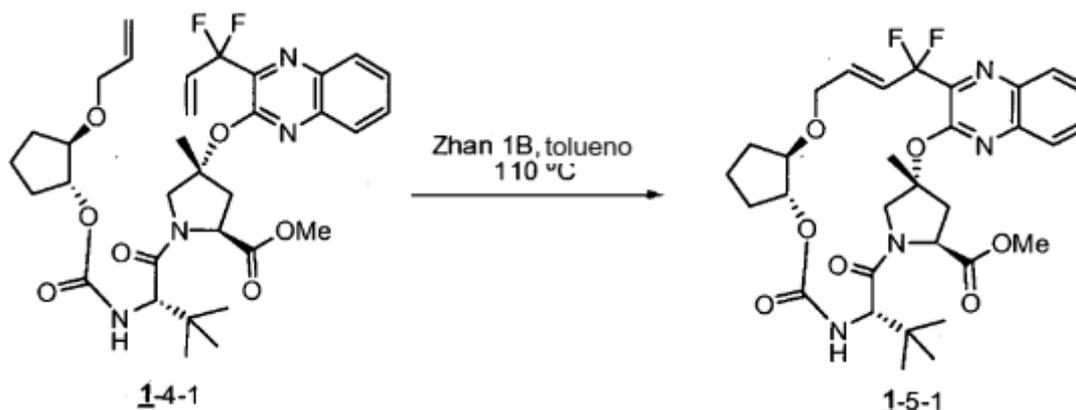
5



A una disolución del derivado de quinoxalina **1-1-1** (82 mg, 0,18 mmol) en DCM (3 ml) se añadió HCl 4 N (12 ml, en dioxano). La solución resultante se agitó durante 2 h a 0 °C y el disolvente se eliminó a vacío. Al residuo en DCM (2 ml) se añadió el ácido **1-3a** (69 mg, 0,23 mmol), HATU (133,8 mg, 0,352 mmol) y DIPEA (122,6 μ l, 0,704 mmol). La mezcla se diluyó en DCM y se lavó con ácido cítrico al 10 %, disolución saturada de NaHCO_3 , salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con hexano hasta EtOAc al 40 % en hexano para dar como resultado el dieno **1-4-1** (129,5 mg, >99 %). EM-IEN m/z 645,33 (M+H)+.

Etapa 265c

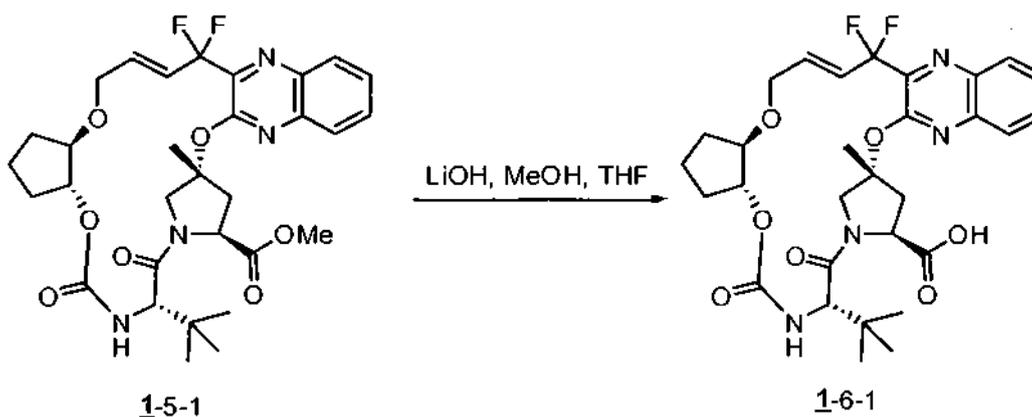
15



A una solución del dieno **1-4-1** (110 mg, 0,17 mmol) en tolueno en atmósfera de nitrógeno a 110 °C se añadió catalizador Zhan 1B (17,9 mg, 0,026 mmol) y la solución resultante se agitó a 110 °C 5 h. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con hexano hasta EtOAc en hexano al 40 % para dar como resultado el alqueno **1-5-1** (38 mg, 36 %). EM-IEN m/z 617,32 (M+H)+.

Etapa 265d

20

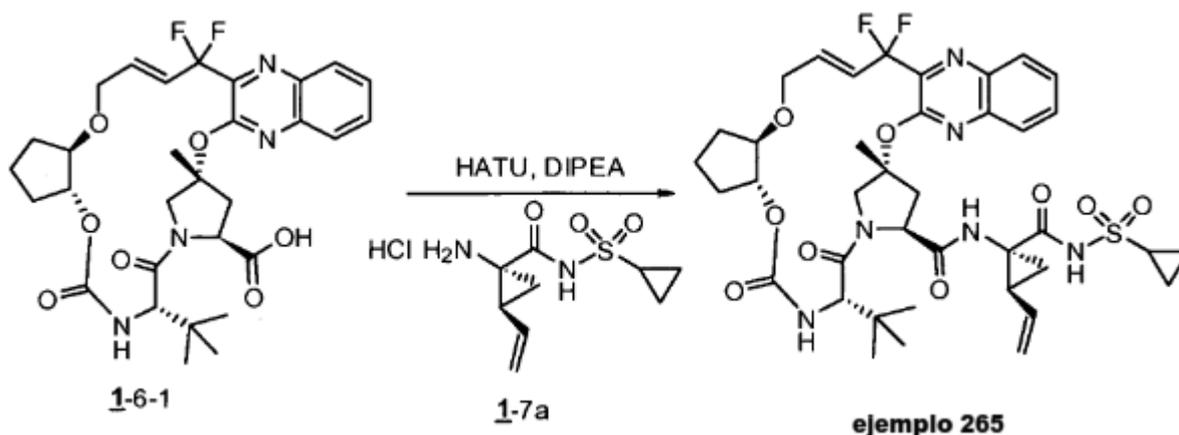


25

A una solución del dieno **1-5-1** (38 mg, 0,062 mmol) en MeOH (3 ml) y THF (6 ml) se añadió solución de LiOH (3 ml, 1 N). La mezcla resultante se agitó durante 9 h a 0°C ~ ta y se inactivó rápidamente con HCl 1 N a 0°C. La mezcla se extrajo con DCM (3X), y se combinó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío para dar como resultado el ácido **1-6-1**. El ácido se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5

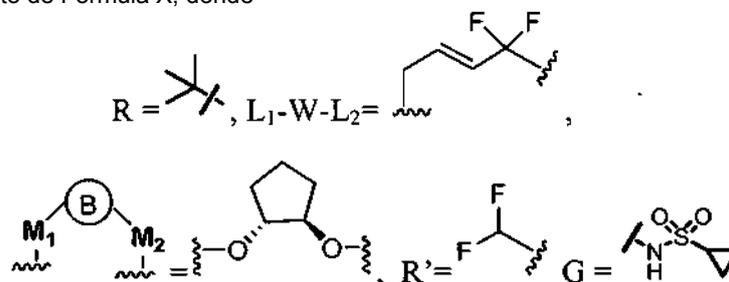
Etapa 265e



10 El ácido **1-6-1** (9,8 mg, 0,0166 mmol) se disolvió en DCM (1,0 ml), y a esta solución se añadió sulfonamida **1-7a** (6,2 mg, 0,0216 mmol), HATU (9,5 mg, 0,0216 mmol) y DIPEA (5,8 µl, 0,0249 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas, y a continuación se diluyó con DCM. La capa orgánica se lavó con ácido cítrico al 10 %, disolución saturada de NaHCO₃, salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa con EtOAc al 50 % en hexano para dar como resultado el compuesto del título (2,0 mg, 20 %). EM-IEN m/z 815,30 (M+H)⁺.

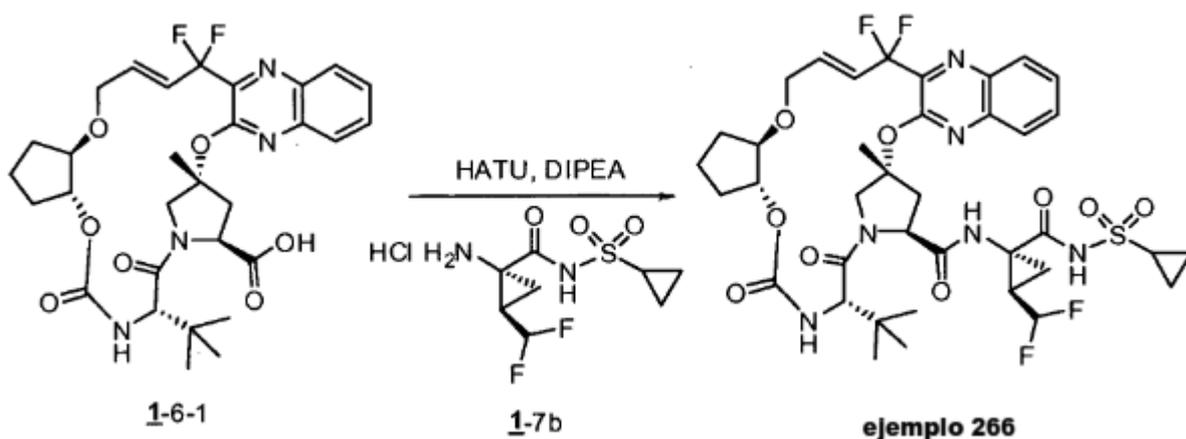
15

Ejemplo 266. Compuesto de Fórmula X, donde



20

Etapa 266a

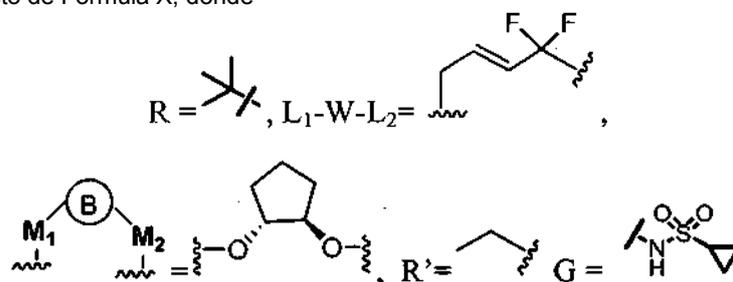


25 El ácido **1-6-1** (producto bruto procedente de la etapa 266d) se disolvió en DCM (1 ml), y a esta solución se añadió sulfonamida **1-7b** (10,2 mg, 0,035 mmol), HATU (13,3 mg, 0,035 mmol) y DIPEA (12,2 µl, 0,07 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas, y a continuación se diluyó con DCM. La capa orgánica se lavó con ácido cítrico al 10 %, disolución saturada de NaHCO₃, salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante

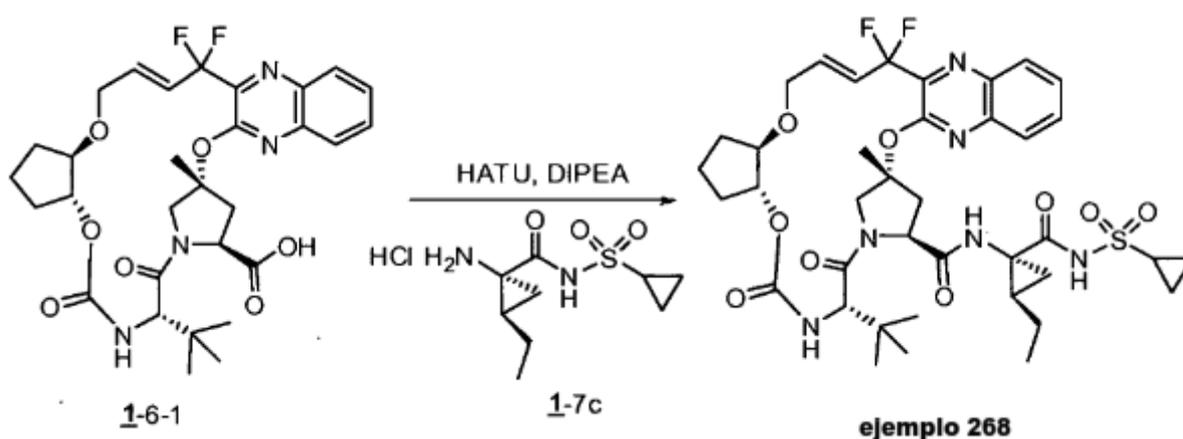
TLC preparativa con EtOAc al 50 % en hexano para dar como resultado el compuesto del título (3 mg, 30 %). EM-IEN m/z 839,38 (M+H)+.

Ejemplo 268. Compuesto de Fórmula X, donde

5



Etapla 268a



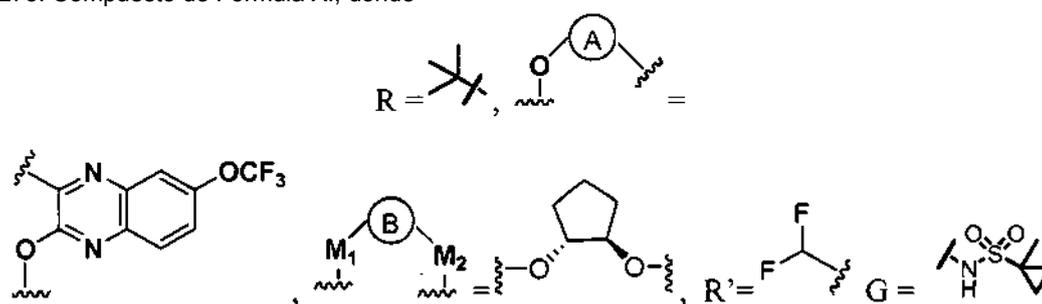
10

El ácido 1-6-1 se disolvió en DCM (1 ml), y a esta solución se añadió sulfonamida 1-7c (12,4 mg, 0,0463 mmol), HATU (17,6 mg, 0,0462 mmol) y DIPEA (12,4 ul, 0,0712 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas, y a continuación se diluyó con DCM. La capa orgánica se lavó con ácido cítrico al 10 %, disolución saturada de NaHCO₃, salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa con EtOAc al 50 % en hexano para dar como resultado el compuesto del título (2,6 mg, 25 %). EM-IEN m/z 816,91 (M+H)+.

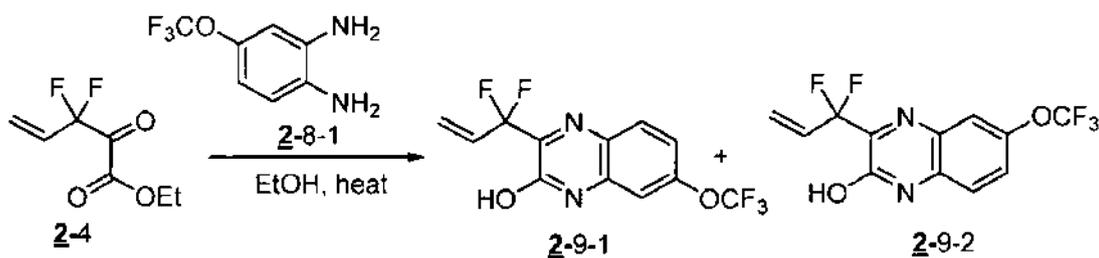
15

Ejemplo 273. Compuesto de Fórmula XI, donde

20



Etapla 273a

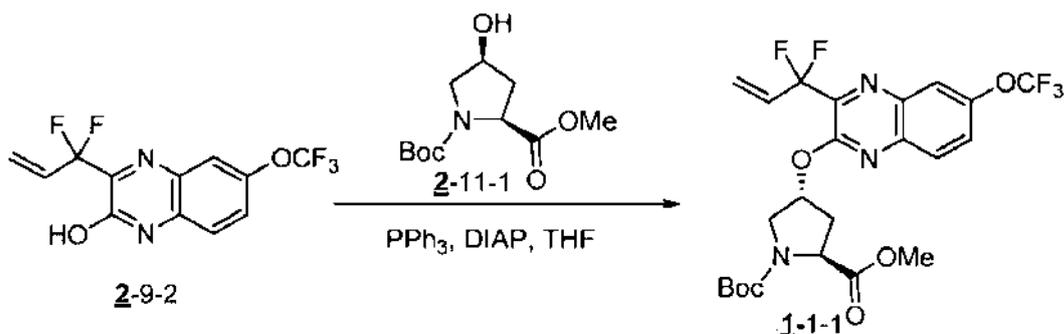


25

A la solución de 3,3-difluoro-2-oxopent-4-enoato de etilo 2-4 (0,417 g, 2,34 mmol) en EtOH (12 ml) se añadió

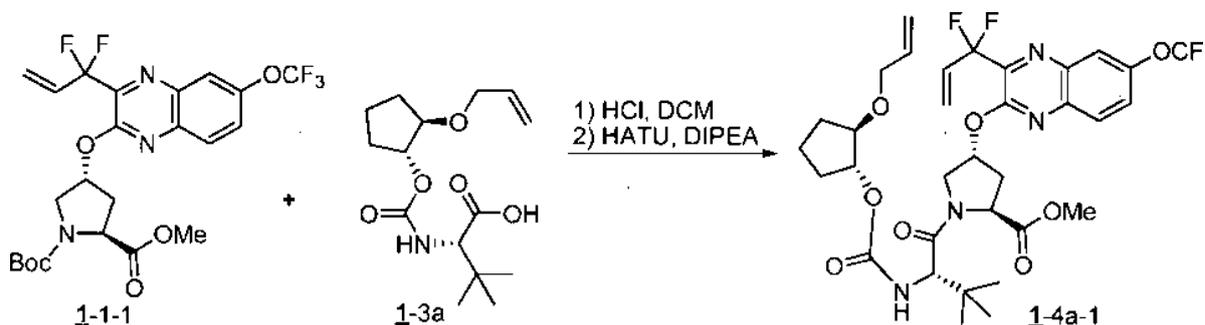
2-amino-4-(trifluorometoxi)anilina **2-8-1** 0,54 g, 2,81 mmol). La mezcla resultante se calentó a temperatura de reflujo durante 14 h y a continuación se enfrió a ta, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con HCl 1 M, agua, y salmuera. El disolvente se eliminó y el producto bruto se purificó mediante combiflash (12 g de gel de sílice, 0-50 % EA en hexanos) para dar **2-9-1** (0,22 g, 0,745 mmol, rendimiento 31,8 %) y **2-9-2** (0,358 g, 1,169 mmol, rendimiento del 49,9 %).

Etapa 273b



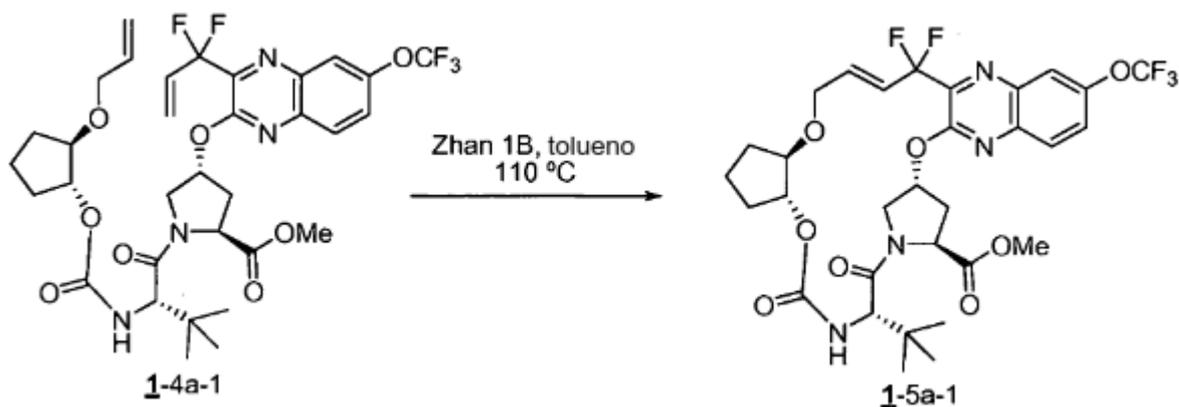
A la solución de **2-9-2** (0,228 g, 0,745 mmol), (2S,4S)-1-terc-butil 2-metil 4-hidroxipirrolidina-1,2-dicarboxilato (0,219 g, 0,894 mmol) y trifetilfosfina (0,293 g, 1,117 mmol) en THF (3,72 ml), se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,217 ml, 1,117 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró. El producto bruto se purificó mediante combiflash (25 g de gel de sílice, 0-40 % en acetato de etilo en hexanos) para dar **1-1-1** (0,320 g, 0,600 mmol, rendimiento del 81 %). EM-IEN, m/z= 534,45 (M+1)+.

Etapa 273c

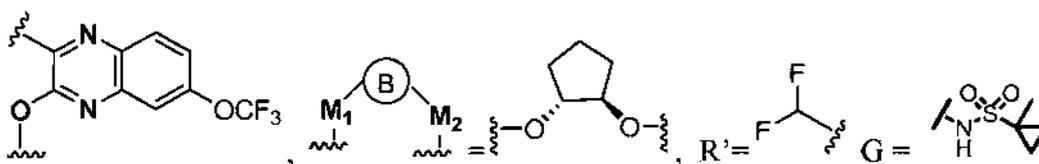


Se preparó el compuesto **1-4a-1** siguiendo el procedimiento descrito en la preparación del ejemplo (etapa 1g). EM-IEN m/z 715,3 (M+H)+.

Etapa 273d



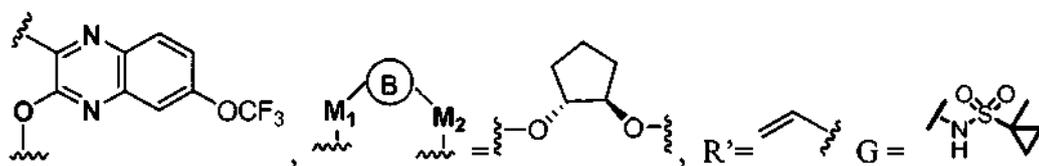
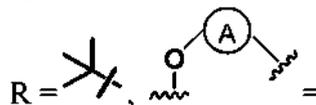
Se preparó el compuesto **1-5a-1** siguiendo el procedimiento descrito en la preparación del ejemplo 1 (etapa 1h). EM-IEN m/z 687,4 (M+H)+.



Se preparó el compuesto del Ejemplo 275 según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 273.
EM-IEN m/z 923,4 (M+H)⁺

5

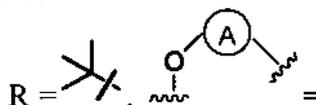
Ejemplo 276. Compuesto de Fórmula XI, donde



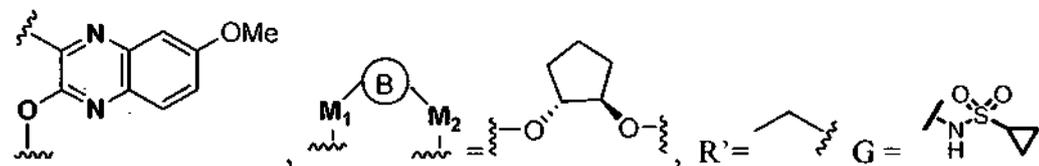
10

Se preparó el compuesto del Ejemplo 276 según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 273.
EM-IEN m/z 899,3 (M+H)⁺

Ejemplo 277. Compuesto de Fórmula XI, donde



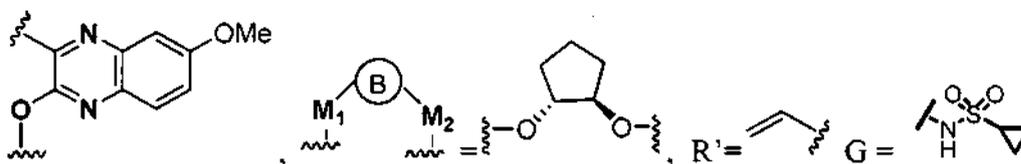
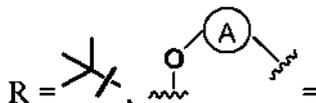
15



20

Se preparó el compuesto del Ejemplo 277 según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 273.
EM-IEN m/z 833,4 (M+H)⁺

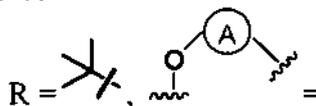
Ejemplo 278. Compuesto de Fórmula XI, donde

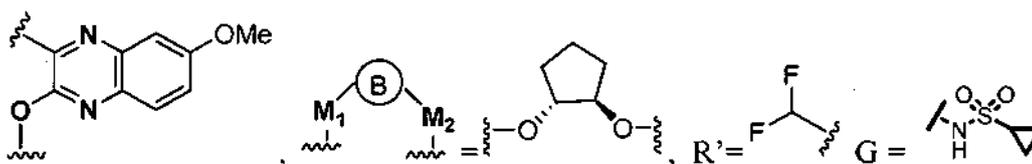


25

Se preparó el compuesto del Ejemplo 278 según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 273.
EM-IEN m/z 831,4 (M+H)⁺

30 Ejemplo 279. Compuesto de Fórmula XI, donde

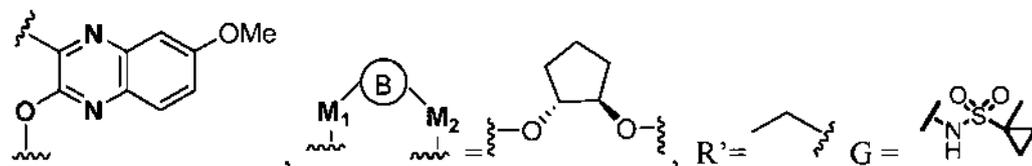
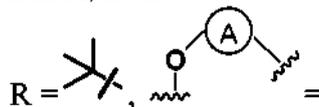




Se preparó el compuesto del Ejemplo 279 según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 273. EM-IEN m/z 855,4 (M+H)+.

5

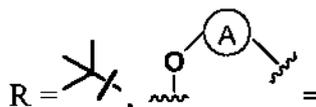
Ejemplo 280. Compuesto de Fórmula XI, donde



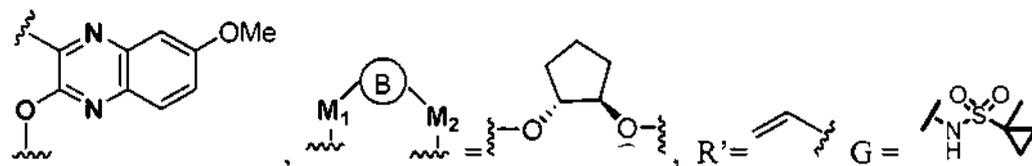
10

Se preparó el compuesto del Ejemplo 280 según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 273. EM-IEN m/z 847,4 (M+H)+.

Ejemplo 281. Compuesto de Fórmula XI, donde



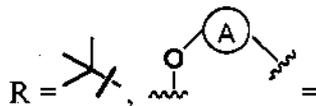
15



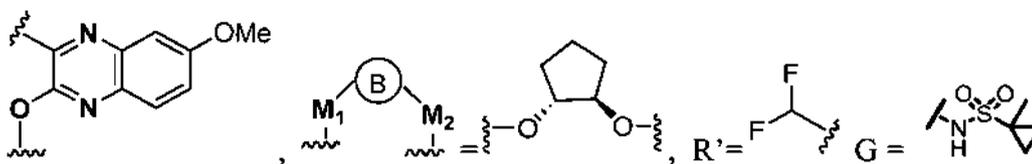
20

Se preparó el compuesto del Ejemplo 281 según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 273. EM-IEN m/z 845,4 (M+H)+.

Ejemplo 282. Compuesto de Fórmula XI, donde

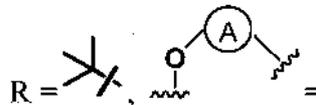


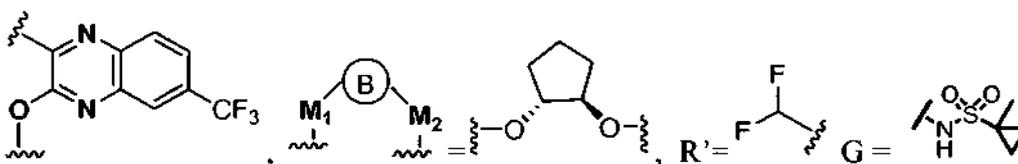
25



Se preparó el compuesto del Ejemplo 282 según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 273. EM-IEN m/z 869,4 (M+H)+.

30 Ejemplo 283. Compuesto de Fórmula XI, donde

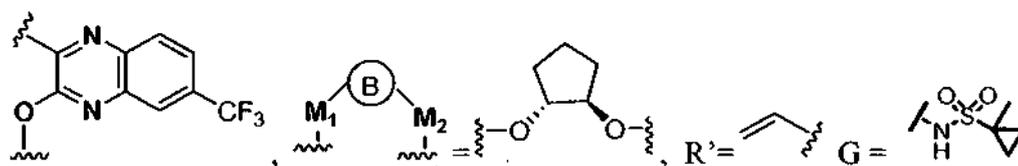
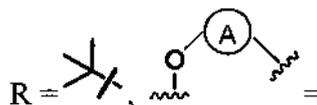




Se preparó el compuesto del Ejemplo 283 según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 273. EM-IEN m/z 906,3 (M+H)+.

5

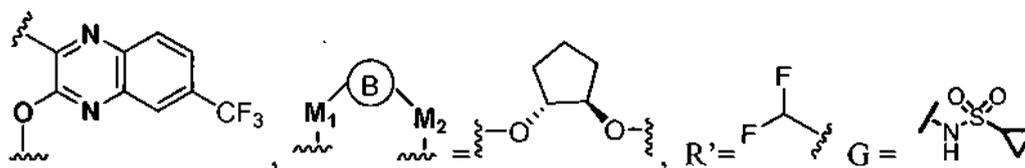
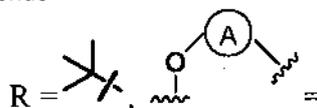
Ejemplo 284. Compuesto de Fórmula XI, donde



Se preparó el compuesto del Ejemplo 284 según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 273. EM-IEN m/z 883,4 (M+H)+.

10

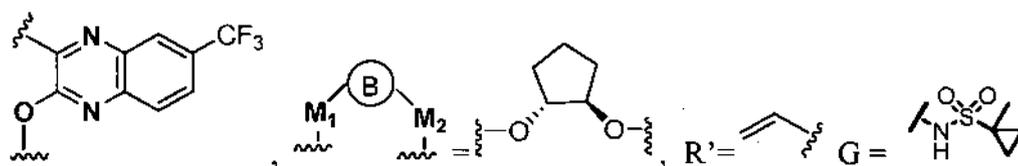
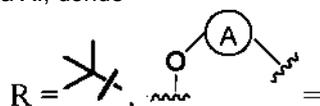
Ejemplo 285. Compuesto de Fórmula XI, donde



15

Se preparó el compuesto del Ejemplo 285 según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 273. EM-IEN m/z 893,3 (M+H)+.

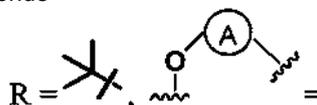
20 Ejemplo 286. Compuesto de Fórmula XI, donde

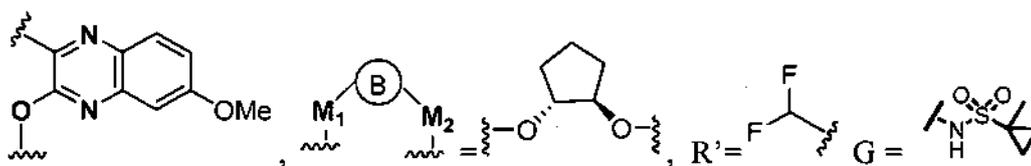


Se preparó el compuesto del Ejemplo 286 según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 273. EM-IEN m/z 883,4 (M+H)+.

25

Ejemplo 287. Compuesto de Fórmula XI, donde

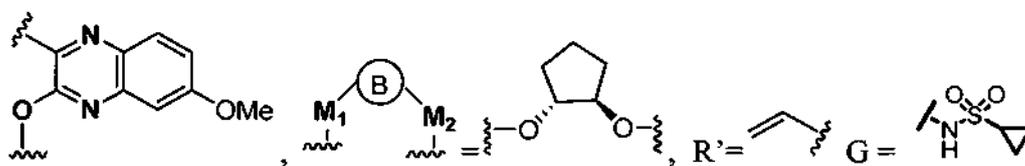
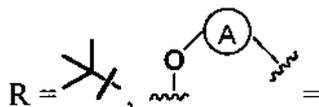




Se preparó el compuesto del Ejemplo 287 según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 273. EM-IEN m/z 868,4 (M+H)+.

5

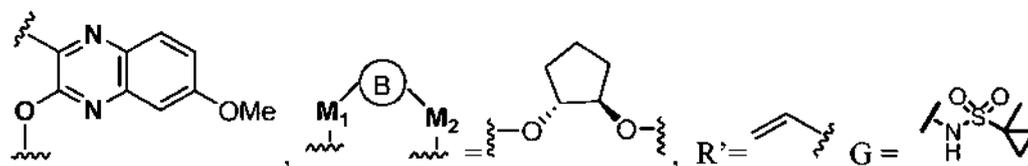
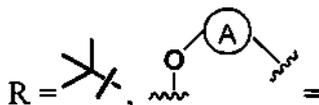
Ejemplo 288. Compuesto de Fórmula XI, donde



10

Se preparó el compuesto del Ejemplo 288 según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 273. EM-IEN m/z 831,4 (M+H)+

Ejemplo 289. Compuesto de Fórmula XI, donde

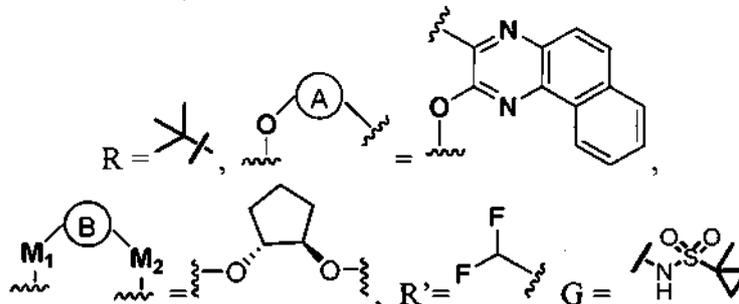


15

Se preparó el compuesto del Ejemplo 289 según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 273. EM-IEN m/z 845,4 (M+H)+

20

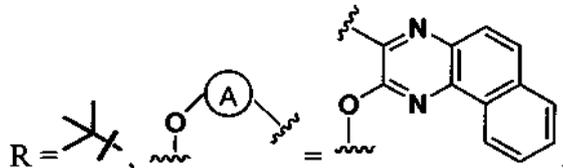
Ejemplo 290. Compuesto de Fórmula XI, donde



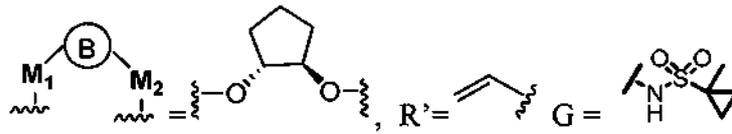
25

Se preparó el compuesto del Ejemplo 290 según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 273. EM-IEN m/z 889,4 (M+H)+.

Ejemplo 291. Compuesto de Fórmula XI, donde



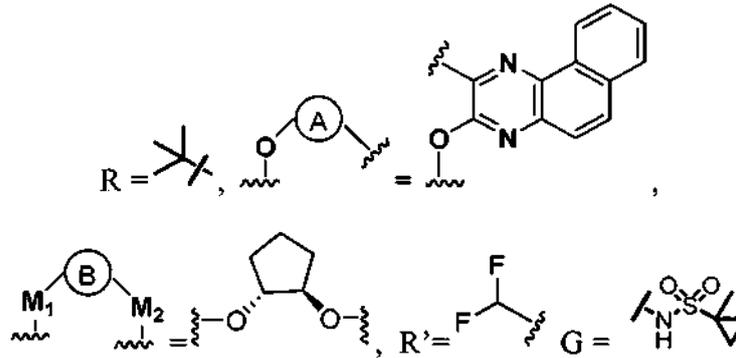
30



Se preparó el compuesto del Ejemplo 291 según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 273. EM-IEN m/z 865,4 (M+H)+.

5

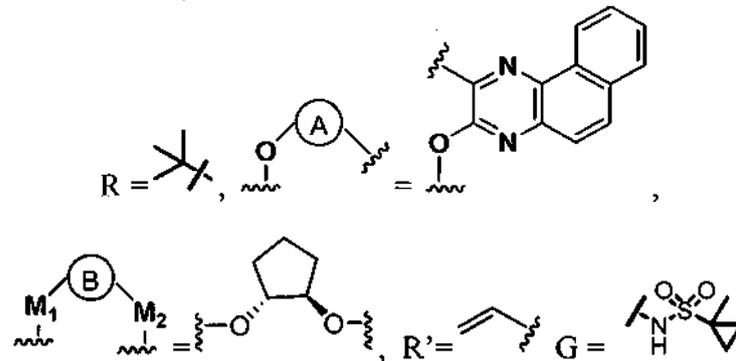
Ejemplo 292. Compuesto de Fórmula XI, donde



10

Se preparó el compuesto del Ejemplo 292 según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 273. EM-IEN m/z 889,4 (M+H)+.

Ejemplo 293. Compuesto de Fórmula XI, donde

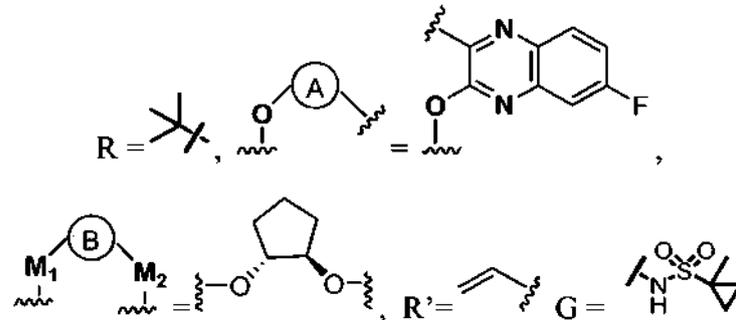


15

Se preparó el compuesto del Ejemplo 293 según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 273. EM-IEN m/z 865,4 (M+H)+.

20

Ejemplo 294. Compuesto de Fórmula XI, donde

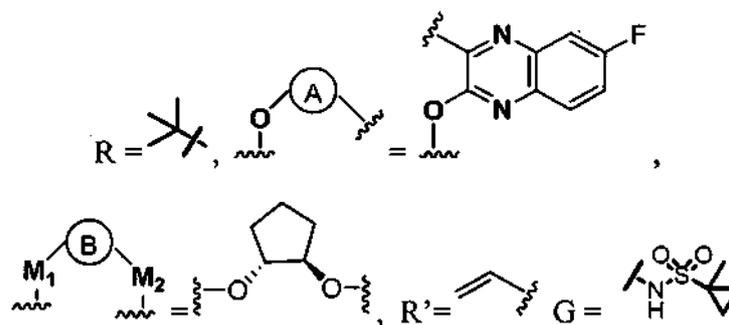


25

Se preparó el compuesto del Ejemplo 294 según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 273. EM-IEN m/z 833,4 (M+H)+.

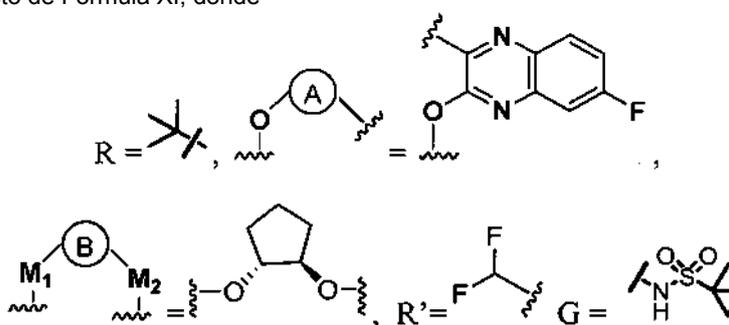
30

Ejemplo 295. Compuesto de Fórmula XI, donde



5 Se preparó el compuesto del Ejemplo 295 según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 273. EM-IEN m/z 833,4 (M+H)+.

Ejemplo 296. Compuesto de Fórmula XI, donde

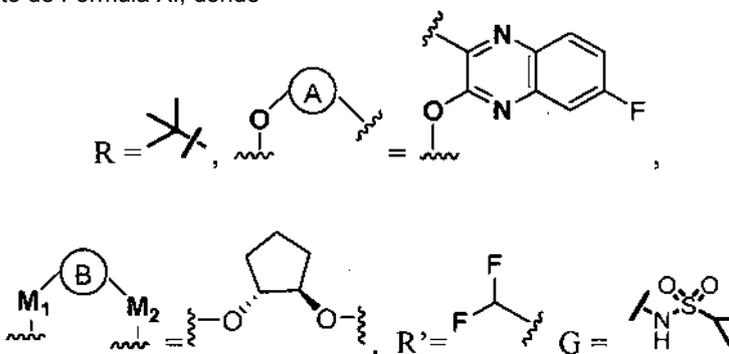


10

Se preparó el compuesto del Ejemplo 296 según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 273. EM-IEN m/z 857,3 (M+H)+.

15

Ejemplo 297. Compuesto de Fórmula XI, donde



20

Se preparó el compuesto del Ejemplo 297 según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 273. EM-IEN m/z 843,3 (M+H)+.

Los compuestos de la presente invención presentan potentes propiedades inhibitoras frente a la proteasa NS3 del VHC. Los siguientes ejemplos describen ensayos donde los compuestos de la presente invención se pueden ensayar para los efectos dirigidos contra el VHC.

25

Ejemplo 301. Ensayos Biológicos

30

Se puede determinar la actividad de cada compuesto contra el VHC midiendo la actividad del gen indicador de la luciferasa en el replicón en presencia de FBS al 5 %. El gen indicador de la luciferasa, y el gen marcador seleccionable para los replicones mantenidos en forma estable en líneas celulares, se pusieron bajo el control de la traducción del poliovirus IRES en vez del IRES de VHC, y se utilizaron células HuH-7 para respaldar la replicación del replicón.

35

Se pueden evaluar las actividades inhibitoras de los compuestos de la presente invención usando una variedad de ensayos conocidos en la técnica. Por ejemplo, se pueden utilizar líneas celulares de replicones subgenómicos estables para la caracterización del compuesto en el cultivo celular, incluyendo las derivadas de los genotipos 1a-H77, 1b-N y 1b-Con1, obtenida del University of Texas Medical Branch, Galveston, TX (1a-H77 y 1b-N) o Apath, LLC, San

Luis, MO (1b-Con1). Se pueden usar replicones quiméricos que utilizan replicones del genotipo 1a o 1b con la inserción de genes NS3 procedentes de aislados de seres humanos infectados con genotipos 1a o 1b para medir la actividad inhibitoria contra un panel de la proteína diana de aislados naturales. Los replicones quiméricos que utilizan los replicones del genotipo 1a o 1b con la inserción de genes NS3 de aislados de seres humanos infectados con genotipos 3a, 4 o 6 se pueden usar para medir la actividad inhibitoria frente a los más representativos de dichos genotipos. El genotipo de la construcción del replicón 1a contiene la región de codificación de NS3-NS5B derivada de la cepa H77 de VHC (1a-H77). El replicón también tenía un indicador de luciferasa de luciérnaga y un marcador de selección de neomicina fosfotransferasa (Neo). Estas dos regiones de codificación, separadas por la proteasa FMDV 2a, comprenden el primer cistron de la construcción del replicón bicistronico, conteniendo el segundo cistron la región de codificación de NS3-NS5B con la adición de las mutaciones adaptativas E1202G, K1691R, K2040R y S22041. Las construcciones del replicón 1b-Con1 y 1b-N son idénticas a la del replicón 1a-H77, excepto que las regiones de codificación 5' UTR, 3' UTR, y la región de codificación de NS3-NS5B de VHC se derivan de la cepa 1b-Con1 o 1b-N, y las mutaciones adaptativas son K1609E, K1846T y Y3005C para 1b-Con1 o A1098T, E1202G, y S22041 para 1b-N. Además, la construcción del replicón 1b-Con1 contiene un poliovirus IRES entre el IRES de VHC y el gen de la luciferasa. Se pueden mantener las líneas celulares del replicón en medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) que contiene suero de feto bovino al 10 % (v/v) (FBS), 100 UI/ml de penicilina, 100 mg/ml de estreptomina (Invitrogen), y 200 mg/ml de G418 (Invitrogen).

Se pueden determinar también los efectos inhibitorios de los compuestos de la invención sobre la replicación del VHC midiendo la actividad del gen indicador de la luciferasa codificado por los replicones subgenómicos que no contienen el marcador seleccionable de Neo, que se expresan transitoriamente en las células. Las mutaciones adaptativas codificadas por los replicones 1a-H77, 1b-N y 1b-Con-1 son las mismas que las relacionadas anteriormente. El replicón 1b-Con1 utilizado en estos ensayos transitorios contiene la región de codificación NS2-NS5B en lugar que la región de codificación NS3-5B. Estos replicones pueden codificar los genes NS3 diana que se describen para los replicones subgenómicos estables o pueden codificar variantes de aminoácidos que confieren grados variables de susceptibilidad al fármaco. Por ejemplo, las variantes podrían incluir R155K, D168E o D168V en un gen 1a NS3 del genotipo; R155K o D168V en un gen 1b NS3 del genotipo; S138T, A166T o Q168R en un gen 3a NS3 del genotipo. Por ejemplo, las células se pueden transfectar con el replicón mediante electroporación sembrarse en placas de 96 pocillos a una densidad de 5.000 células por pocillo en 100 μ l de DMEM que contiene un 5 % de FBS. Los compuestos diluidos en dimetil sulfoxido (DMSO) para generar una disolución madre 200x en una serie de ocho diluciones semilogarítmicas pueden diluirse a continuación 100 veces en medio que contiene FBS al 5 % y añadirse a las placas de cultivo de células que ya contenían 100 μ l de DMEM con FBS al 5 %. Tras un periodo de incubación de 3 o 4 días, se pueden añadir 30 μ l de tampón de lisis pasivo (Promega) a cada pocillo, con incubación durante 15 minutos con agitación de vaivén para lisar las células. Se puede añadir solución de luciferina (100 μ l, Promega) a cada pocillo, y se puede medir la actividad de la luciferasa con un luminómetro. Se puede calcular el porcentaje de inhibición de la replicación del ARN de VHC para cada concentración de compuesto y se puede calcular el valor de la CE_{50} usando una curva de regresión no lineal ajustada a la ecuación logística de 4 parámetros y al programa informático GraphPad Prism 4.

Cuando se sometieron a ensayo usando ensayos de replicones estables del genotipo 1a-Huh-7, los compuestos de los Ejemplos 1, 4, 5, 6, 8, 275, 276, 283, 284, 287, 288, 289, 290, 291, 294, 295, 296, y 297 mostraron valores de la CE_{50} inferiores a 1 nM; los compuestos de los Ejemplos 2, 36, 40, 65, 89, 90, 273, 274, 280, 285, 292, 293, 298, y 299 mostraron valores de CE_{50} de entre 1 a 10 nM; y los compuestos del Ejemplo 34 mostraron valores de CE_{50} de entre 10 a 100 nM.

Cuando se sometieron a ensayo usando ensayos de replicones estables del genotipo 1b-Con1, los compuestos de los Ejemplos 275, 276, 283, 290, 294, 295, y 296 mostraron valores de la CE_{50} inferiores a 1 nM; y los compuestos de los Ejemplos 1, 2, 4, 5, 6, 8, 34, 36, 40, 65, 89, 90, 273, 274, 279, 280, 281, 284, 285, 287, 288, 289, 291, 292, 293, 297, 298, y 299 mostraron valores de CE_{50} de entre 1 a 10 nM.

Cuando se sometieron a ensayo usando ensayos de replicones transitorios del genotipo 1a natural, los compuestos de los Ejemplos 5, 6, 275, 276, 283, 284, 287, 288, 289, 291, 294, 295, y 297 mostraron valores de la CE_{50} inferiores a 0,1 nM; los compuestos de los Ejemplos 1, 2, 4, 8, 277, 280, 281, 282, 285, 286, 292, 293, 296, 298, y 299 mostraron valores de CE_{50} de entre 0,1 a 1 nM; y los compuestos de los Ejemplos 34, 36, y 40 mostraron valores de CE_{50} de entre 1 a 10 nM.

Cuando se sometieron a ensayo usando ensayos de replicones transitorios del genotipo 1a R155K, los compuestos de los Ejemplos 2, 5, 6, 8, 275, 276, 281, 283, 284, 287, 288, 289, 291, 294, 295, 296, y 297 mostraron valores de la CE_{50} inferiores a 0,1 nM; los compuestos de los Ejemplos 1, 4, 277, 280, 282, 285, 286, 292, 293, y 299 mostraron valores de CE_{50} de entre 0,1 a 1 nM; y los compuestos de los Ejemplos 34, 40, 36, y 298 mostraron valores de CE_{50} de entre 1 a 10 nM.

Cuando se sometieron a ensayo usando ensayos de replicones transitorios del genotipo 1a D168E, los compuestos de los Ejemplos 1, 2, 4, 5, 6, y 8 mostraron valores de la CE_{50} inferiores a 1 nM; y los compuestos de los Ejemplos 40, 298, y 299 mostraron valores de CE_{50} de entre 1 a 100 nM.

Cuando se sometieron a ensayo usando ensayos de replicones transitorios del genotipo 1a D168V, los compuestos de

los Ejemplos 2, 5, 6, 276, 281, 287, 288, 289, 291, 292, 295, 296, y 297 mostraron valores de la CE_{50} inferiores a 1 nM; los compuestos de los Ejemplos 1, 8, 275, 280, 282, 283, 284, y 293 mostraron valores de CE_{50} de entre 1 a 10 nM; y los compuestos de los Ejemplos 4, 36, 40, 277, 285, 286, 298, y 299 mostraron valores de CE_{50} de entre 10 nM a 1 M.

5 Cuando se sometieron a ensayo usando ensayos de replicones transitorios del genotipo 1b natural, los compuestos de los Ejemplos 1, 2, 4, 5, 6, 8, 275, 276, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 291, 292, 293, 294, 295, 296, y 297 mostraron valores de la CE_{50} inferiores a 1 nM; y los compuestos de los Ejemplos 34, 36, 40, 277, 280, 298, y 299 mostraron valores de CE_{50} de entre 1 a 10 nM.

10 Cuando se sometieron a ensayo usando ensayos de replicones transitorios del genotipo 1b R155K, los compuestos de los Ejemplos 1, 2, 4, 5, 6, y 8 mostraron valores de la CE_{50} inferiores a 1 nM; y los compuestos de los Ejemplos 34, 36, 40, 298, y 299 mostraron valores de CE_{50} de entre 1 a 10 nM.

15 Cuando se sometieron a ensayo usando ensayos de replicones transitorios del genotipo 1b D168V, los compuestos de los Ejemplos 1, 5, 6, 275, 276, y 282 mostraron valores de la CE_{50} inferiores a 1 nM; y los compuestos de los Ejemplos 2, 4, 8, 34, 36, 40, 280, 298, y 299 mostraron valores de CE_{50} de entre 1 a 100 nM.

20 Cuando se sometieron a ensayo usando ensayos de replicones estables del genotipo 3a natural, los compuestos de los Ejemplos 1, 2, 5, 6, 275, 276, 280, 287, 288, 289, 290, 291, 294, y 296 mostraron valores de la CE_{50} inferiores a 10 nM; los compuestos de los Ejemplos 281, 282, 283, 284, 292, 293, 295, y 297 mostraron valores de CE_{50} de entre 1 a 100 nM; y los compuestos de los Ejemplos 273, 274, 277, 278, y 279 mostraron valores de CE_{50} de entre 100 nM a 1 M.

25 Cuando se sometieron a ensayo usando ensayos de replicones transitorios del genotipo 3a natural, los compuestos de los Ejemplos 2, 5, 6, 275, 276, 280, 283, 289, y 291 mostraron valores de la CE_{50} inferiores a 10 nM; los compuestos de los Ejemplos 1, 4, 8, 281, 282, 284, 285, y 293 mostraron valores de CE_{50} de entre 10 a 100 nM; y los compuestos de los Ejemplos 65, 90, 277, y 286 mostraron valores de CE_{50} de entre 100 nM a 1 M.

30 Cuando se sometieron a ensayo usando ensayos de replicones transitorios del genotipo 3a A166T, los compuestos de los Ejemplos 2, 5, y 6 mostraron valores de la CE_{50} inferiores a 100 nM; y los compuestos de los Ejemplos 1, 4, y 8 mostraron valores de CE_{50} de entre 100 a 500 nM.

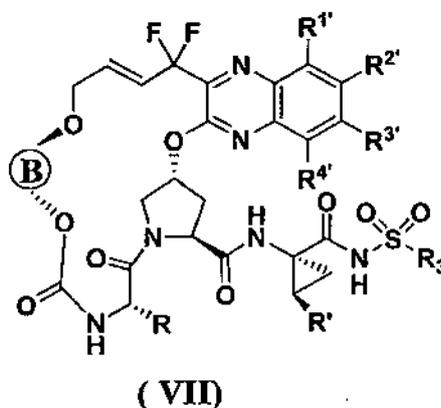
35 Cuando se sometieron a ensayo usando ensayos de replicones transitorios del genotipo 3a Q168R, los compuestos de los Ejemplos 5, 6, 275, 276, 280, 281, 282, 283, 289, 291, y 293 mostraron valores de la CE_{50} inferiores a 100 nM; y los compuestos de los Ejemplos 1, 2, 4, 8, 90, 277, 284, 285, y 286 mostraron valores de CE_{50} de entre 100 nM a 1 M.

40 Cuando se sometieron a ensayo usando ensayos de replicones transitorios del genotipo 3a S138T, los compuestos de los Ejemplos 5 y 6 mostraron valores de la CE_{50} de menos de 100 nM; y los compuestos de los Ejemplos 1, 2, 4, 8, y 65 mostraron valores de CE_{50} de entre 100 nM a 1 M.

45 La anterior descripción de la presente invención proporciona ilustración y descripción, pero no se pretende que sea exhaustiva o que limite la invención como se precisa describir. Son posibles modificaciones y variaciones a la luz de las enseñanzas anteriores o pueden adquirirse a partir de la práctica de la invención. De esta manera, se observa que el alcance de la invención se define por las reivindicaciones y sus equivalentes.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula VII:



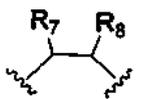
5

donde

cada uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es independientemente R_6 , o R^1 y R^2 , R^2 y R^3 o R^3 y R^4 combinados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo aromático o heteroaromático o cíclico o heterocíclico;

10 \textcircled{B} se selecciona entre -cicloalquilo C_3-C_{12} , -cicloalquilo C_3-C_{12} sustituido; -cicloalqueno C_3-C_{12} , -cicloalqueno C_3-C_{12} sustituido; -heterocicloalquilo C_3-C_{12} y -heterocicloalquilo C_3-C_{12} sustituido;

o \textcircled{B} es



15 donde cada uno de R_7 y R_8 es independientemente, alquilo C_1-C_8 o alqueno C_2-C_8 y cada uno está sustituido de manera independiente y opcional con uno o más halo;

cada R_6 se selecciona independientemente entre:

(i) hidrógeno; halógeno; $-NO_2$; $-CN$; o N_3 ;

20 (ii) $-M-R_3$, donde M es O, S o NH;

(iii) NR_4R_5 ;

(iv) -alquilo C_1-C_8 , -alqueno C_2-C_8 o -alquino C_2-C_8 conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N; -alquilo C_1-C_8 sustituido, -alqueno C_2-C_8 sustituido o -alquino C_2-C_8 sustituido, conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N; -cicloalquilo C_3-C_{12} , -cicloalquilo C_3-C_{12} sustituido; -cicloalqueno C_3-C_{12} o -cicloalqueno C_3-C_{12} sustituido;

25 (v) arilo; arilo sustituido; heteroarilo; o heteroarilo sustituido; y

(vi) heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido;

R_3 se selecciona independientemente entre alquilo C_1-C_8 ; -alqueno C_2-C_8 o -alquino C_2-C_8 , conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N; -alquilo C_1-C_8 sustituido, -alqueno C_2-C_8 sustituido o -alquino C_2-C_8 sustituido, conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N; -cicloalquilo C_3-C_{12} , -cicloalquilo C_3-C_{12} sustituido; -cicloalqueno C_3-C_{12} , -cicloalqueno C_3-C_{12} sustituido; heterocíclico; heterocíclico sustituido; arilo; arilo sustituido; heteroarilo; y heteroarilo sustituido;

30 cada R_4 y R_5 se selecciona independientemente entre H y R_3 , o R_4 y R_5 , combinados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico;

35 cada uno de R y R' se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

(i) -alquilo C_1-C_8 , -alqueno C_2-C_8 o -alquino C_2-C_8 , conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N; -alquilo C_1-C_8 sustituido, -alqueno C_2-C_8 sustituido o -alquino C_2-C_8 sustituido, conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N; -cicloalquilo C_3-C_{12} , -cicloalquilo C_3-C_{12} sustituido; -alquilocicloalquilo C_4-C_{12} , -alquilocicloalquilo C_4-C_{12} sustituido; -cicloalqueno C_3-C_{12} , -cicloalqueno C_3-C_{12} sustituido; -alquilocicloalqueno C_4-C_{12} o -alquilocicloalqueno C_4-C_{12} sustituido;

40 (ii) arilo; arilo sustituido; heteroarilo; o heteroarilo sustituido;

(iii) heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido; y

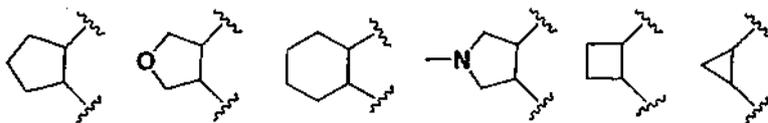
45

(iv) hidrógeno; o deuterio.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde $\textcircled{\text{B}}$ es cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ o un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ o alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_8$.

5 3. El compuesto de la reivindicación 2, donde $\textcircled{\text{B}}$ es un cicloalquilo $\text{C}_4\text{-C}_6$ saturado o un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros saturado y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ o alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_8$.

4. El compuesto de la reivindicación 2, donde $\textcircled{\text{B}}$ se selecciona entre:

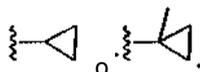


10

5. El compuesto de la reivindicación 1, donde (a) R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son hidrógeno; (b) R^1 y R^4 son hidrógeno; y uno de R^2 y R^3 es hidrógeno, y el otro se selecciona entre halo, metilo opcionalmente sustituido con uno o más halo, u -O-metilo opcionalmente sustituido con uno o más halo; (c) R^1 y R^2 , o R^2 y R^3 , o R^3 y R^4 , tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros (por ejemplo, fenilo), y el resto de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son hidrógeno.

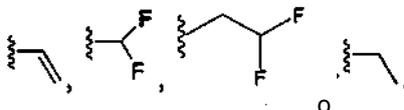
15

6. El compuesto de la reivindicación 1, donde R_3 es

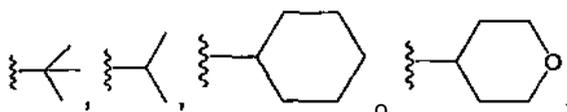


20

7. El compuesto de la reivindicación 1, donde R' es



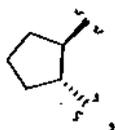
8. El compuesto de la reivindicación 1, donde R es



25

9. El compuesto de la reivindicación 1, donde:

(a) $\textcircled{\text{B}}$ es



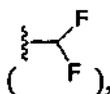
30

R' es vinilo



35

o difluorometilo



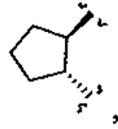
R_3 es



y R es



(b) ⊕ es



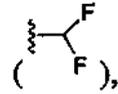
5

R' es vinilo



10

o difluorometilo



R₃ es



15

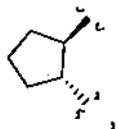
y R es



20

R^{3'} es -O-metilo opcionalmente sustituido con uno o más halo, y R^{1'}, R^{2'} y R^{4'} son hidrógeno;

(c) ⊕ es

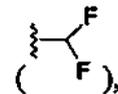


R' es vinilo

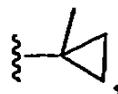


25

o difluorometilo



R₃ es



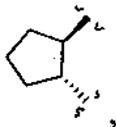
30

y R es



y R^{1'}, R^{2'}, R^{3'} y R^{4'} son hidrógeno;

(d) ⊕ es

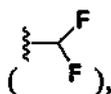


R' es vinilo



5

o difluorometilo



10

R₃ es

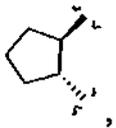


y R es



15

R³ es halo, y R¹, R² y R⁴ son hidrógeno; o
(e) ⊕ es

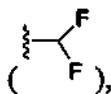


20

R' es vinilo



o difluorometilo



25

R³ es



y R es



30

R³ y R⁴ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman fenilo, y R¹ y R² son hidrógeno.

10. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad inhibidora de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

11. Una cantidad inhibidora de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16 para tratar una infección vírica en un sujeto.

12. La composición de acuerdo con la reivindicación 11, donde la infección vírica es el virus de la hepatitis C.

13. Una cantidad inhibidora de la proteasa NS3 del virus de la hepatitis C de la composición farmacéutica de la reivindicación 10 para inhibir la replicación del virus de la hepatitis C.

5 14. La composición de la reivindicación 11, que comprende además la administración simultánea de un agente contra el virus de la hepatitis C adicional.

10 15. La composición de la reivindicación 20, donde dicho agente contra el virus de la hepatitis C se selecciona entre el grupo que consiste en α -interferón, β -interferón, ribavirina, y adamantina.

16. La composición de la reivindicación 14, donde dicho agente contra el virus de la hepatitis C es un inhibidor de la helicasa, polimerasa, metaloproteasa o IRES del virus de la hepatitis C.

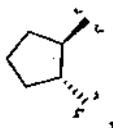
15 17. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, que comprende además otro agente contra el VHC.

18. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, que comprende además un agente seleccionado entre interferón, ribavirina, amantadina, otro inhibidor de la proteasa del VHC, un inhibidor de la polimerasa del VHC, un inhibidor de la helicasa del VHC o un inhibidor del sitio interno de entrada al ribosoma.

20 19. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, que comprende además interferón pegilado.

20. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, que comprende además otro agente antivírico, antibacteriano, antifúngico o anticanceroso, o un inmunomodulador.

25 21. El compuesto de la reivindicación 1, donde $\textcircled{\text{R}}$ es



R' es difluorometilo

30 (C(F)F₂),

R₃ es

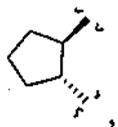


35 y R es



y R¹, R², R³ y R⁴ son hidrógeno.

40 22. El compuesto de la reivindicación 1, donde $\textcircled{\text{R}}$ es



R' es vinilo

45 (C=C),

R₃ es



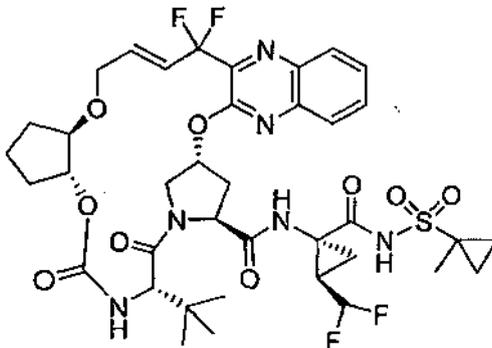
y R es



y R¹, R², R³ y R⁴ son hidrógeno.

5

23. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es:



10

24. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad inhibitoria de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 23 o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15

25. Una cantidad inhibitoria de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 24 para tratar una infección vírica en un sujeto.

26. La composición de acuerdo con la reivindicación 25, donde la infección vírica es el virus de la hepatitis C.

20

27. Una cantidad inhibitoria de la proteasa NS3 del virus de la hepatitis C de la composición farmacéutica de la reivindicación 24 para inhibir la replicación del virus de la hepatitis C.

28. La composición de la reivindicación 25, que comprende además la administración simultánea de un agente contra el virus de la hepatitis C adicional.

25

29. La composición de la reivindicación 28, donde dicho agente contra el virus de la hepatitis C adicional se selecciona entre el grupo que consiste en α -interferón, β -interferón, ribavirina y adamantina.

30. La composición de la reivindicación 28, donde dicho agente anti-virus de la hepatitis C adicional es un inhibidor de la helicasa del virus de la hepatitis C, polimerasa, metaloproteasa o IRES.

30

31. La composición farmacéutica de la reivindicación 24, que comprende además otro agente contra el VHC.

35

32. La composición farmacéutica de la reivindicación 24, que comprende además un agente seleccionado entre interferón, ribavirina, amantadina, otro inhibidor de la proteasa del VHC, un inhibidor de la polimerasa del VHC, un inhibidor de la helicasa del VHC o un inhibidor del sitio interno de entrada al ribosoma.

33. La composición farmacéutica de la reivindicación 24, que comprende además interferón pegilado.

34. La composición farmacéutica de la reivindicación 24, que comprende además otro agente antivírico, antibacteriano, antifúngico o anticanceroso o un inmunomodulador.