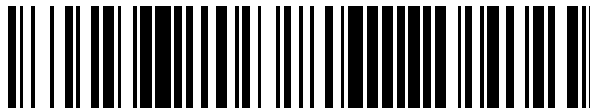


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 567 047**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2009** **E 09796254 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.03.2016** **EP 2367824**

54 Título: **Derivados de pirimidina anti-virales**

30 Prioridad:

23.12.2008 US 140262 P

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

19.04.2016

73 Titular/es:

**ABBVIE INC. (100.0%)
1 North Waukegan Road
North Chicago, IL 60064, US**

72 Inventor/es:

**DEGOEY, DAVID A.;
DONNER, PAMELA L.;
KATI, WARREN M.;
HUTCHINS, CHARLES W.;
MATULENKO, MARK A.;
JINKERSON, TAMMIE K. y
KEDDY, RYAN G.**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 567 047 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

Derivados de pirimidina anti-virales

5 **Campo**

La presente invención se refiere a compuestos eficaces en la inhibición de la replicación del virus de la Hepatitis C ("VHC"). La presente invención también se refiere a composiciones que comprenden estos compuestos y a estos compuestos para su uso en métodos para tratar la infección por el VHC.

10

Antecedentes

El VHC es un virus con ARN que pertenece al género Hepacivirus de la familia Flaviviridae. El VHC tiene viriones con envoltura que contienen un genoma con ARN de hebra positiva que codifica todas las proteínas específicas del virus conocidas en un único marco de lectura abierto, ininterrumpido. El marco de lectura abierto comprende aproximadamente 9500 nucleótidos que codifican una poliproteína grande sencilla de aproximadamente 3000 aminoácidos. La poliproteína comprende una proteína central, proteínas E1 y E2 de la envoltura, una proteína unida a membrana p7, y las proteínas no estructurales NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B.

15

20

La infección por VHC está asociada a patología progresiva del hígado, incluyendo cirrosis y carcinoma hepatocelular. La hepatitis C crónica se puede tratar con peginterferon-alfa combinado con ribavirina. Persisten limitaciones sustanciales a la eficacia y tolerabilidad puesto que muchos usuarios padecen efectos secundarios y la eliminación de virus del organismo es a menudo inadecuada. Por lo tanto, existe la necesidad de nuevos fármacos para tratar la infección por VHC.

25

El documento WO 2007/076034 describe compuestos anti-virales. Estos sin embargo difieren de los compuestos de la presente invención.

Compendio

30

La presente invención caracteriza compuestos de Fórmulas I, II y III, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Estos compuestos y sales son capaces de inhibir la replicación del VHC.

35

La presente invención también caracteriza composiciones que comprenden los compuestos o sales de la presente invención. Las composiciones pueden incluir también otros agentes terapéuticos, tales como inhibidores de helicasa de VHC, inhibidores de polimerasa de VHC, inhibidores de proteasa de VHC, inhibidores de NS5A, inhibidores CD81, inhibidores ciclofilina, o inhibidores sitio interno de entrada al ribosoma (IRES).

40

Adicionalmente, se describen métodos de uso de los compuestos o sales de la presente invención para inhibir la replicación del VHC. Los métodos comprenden poner en contacto células infectadas con virus VHC con un compuesto o sal de la presente invención, inhibiendo de este modo la replicación del virus VHC en las células.

45

Además, se describen métodos de uso de los compuestos o sales de la presente invención, o las composiciones que los comprenden, para tratar la infección por VHC. Los métodos comprenden administrar un compuesto o sal de la presente invención, o una composición farmacéutica que lo comprende, a un paciente que lo necesite, reduciendo de este modo el nivel en sangre y tejidos del virus VHC en el paciente.

50

Además, se describe el uso de los compuestos o sales de la presente invención para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de la infección por VHC.

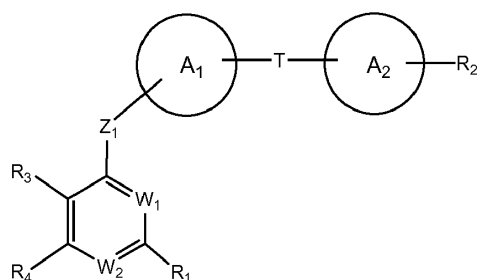
Adicionalmente, se describen procedimiento para preparar los compuestos o sales de la invención.

Otras características, objetos, y ventajas de la presente invención son evidentes en la descripción detallada que sigue.

55

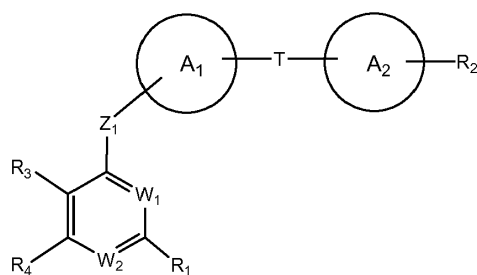
Descripción detallada

La presente invención caracteriza compuestos que tienen la Fórmula I, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,



como se define en las reivindicaciones.

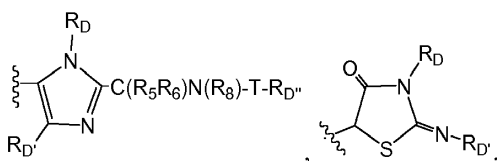
5 También se describe un compuesto de Fórmula I, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo,



I

en donde:

- 10 A₁ es carbociclilo C₃-C₁₄ o heterociclilo de 3 a 14 miembros, y está sustituido con -X₁-R₇, en donde dichos carbociclilo C₃-C₁₄ y heterociclilo de 3 a 14 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R_A;
 X₁ se selecciona entre un enlace, -L_S-, -O-, -S-, o -N(R_B)-;
 R₇ se selecciona entre hidrógeno, -L_A, carbociclilo C₅-C₁₀, o heterociclilo de 5 a 10 miembros, en donde en cada aparición dichos carbociclilo C₅-C₁₀ y heterociclilo de 5 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R_A;
 15 Z₁ se selecciona entre un enlace, -C(R_CR_C)-, -O-, -S-, o -N(R_B)-;
 W₁ y W₂ se seleccionan cada uno independientemente entre N o C(R_D);
 R₁ se selecciona entre hidrógeno o R_A;
 R₃ y R₄ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o R_A; o R₃ y R₄, tomados junto con los átomos de carbono a los que están anclados, forman un anillo carbocíclico C₅-C₁₀ o heterocíclico de 5 a 10 miembros, en donde dicho anillo carbocíclico C₅-C₁₀ o heterocíclico de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R_A;
 20 A₂ es carbociclilo C₃-C₁₄ o heterociclilo de 3 a 14 miembros, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A;
 R₂ es -N(R_B)C(O)C(R₅R₆)N(R₈)-T-R_D,



- o -L_K-B;
 R₅ es R_C;
 R₆ es R_C, y R₈ es R_B; o R₆ y R₈, tomados junto con los átomos a los que están anclados, forman un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A;
 30 L_K es un enlace; alquileo C₁-C₆, alqueniilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, R_S (excepto hidrógeno), -O-R_S, -S-R_S, -N(R_SR_S)-, -OC(O)R_S, -C(O)OR_S, nitro, fosfato, oxo, tioxo, formilo o ciano; o -N(R_B)C(O)- o -C(O)N(R_B)-;
 35 B es carbociclo C₃-C₁₀ o heterociclo de 3 a 10 miembros, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A;
 T se selecciona independientemente en cada aparición entre un enlace, -L_S-, -L_S-M-L_S-, -L_S-M-L_S-M'-U_S-, en donde M y M' se seleccionan cada uno independientemente entre un enlace, -O-, -S-, -N(R_B)-, -C(O)-, -S(O)₂-, -S(O)-, -OS(O)-, -OS(O)₂-, -S(O)₂O-, -S(O)O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -C(O)N(R_B)-, -N(R_B)C(O)-, -N(R_B)C(O)O-, -OC(O)N(R_B)-, -N(R_B)S(O)-, -N(R_B)S(O)₂-, -S(O)N(R_B)-, -S(O)₂N(R_B)-,

-C(O)N(R_B)C(O)-, -N(R_B)C(O)N(R_B)-, -N(R_B)SO₂N(R_B)-, -N(R_B)S(O)N(R_B)-, carbociclo C₅-C₁₀, o heterociclo de 5 a 10 miembros, y en donde en cada aparición T está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más R_A;

R_A se selecciona independientemente en cada aparición entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, fosfato, oxo, tioxo, formilo, ciano, -L_A, o -L_S-R_E;

R_B y R_B se seleccionan cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno; o alquilo C₁-C₆; alquenilo C₂-C₆; alquinilo C₂-C₆; carbocicliilo C₃-C₆, carbocicliil(C₃-C₆)alquilo C₁-C₆; heterocicliilo de 3 a 6 miembros, o (heterocicliil de 3 a 6 miembros)alquilo C₁-C₆; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, fosfato, oxo, tioxo, formilo o ciano;

R_C y R_C se seleccionan cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno; halógeno; hidroxilo; mercapto; amino; carboxi; nitro; fosfato; oxo; tioxo; formilo; ciano; o alquilo C₁-C₆; alquenilo C₂-C₆; alquinilo C₂-C₆; o carbocicliilo C₃-C₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, fosfato, oxo, tioxo, formilo o ciano;

R_D, R_D, y R_D" se seleccionan cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno o R_A

L_A se selecciona independientemente en cada aparición entre alquilo C₁-C₆; alquenilo C₂-C₆; o alquinilo C₂-C₆; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -O-R_S, -S-R_S, -N(R_SR_S), -OC(O)R_S, -C(O)OR_S, nitro, fosfato, oxo, tioxo, formilo o ciano;

L_S, L_S y L_S" se seleccionan cada uno independientemente en cada aparición entre un enlace; o alquileo C₁-C₆, alquilenilo C₂-C₆, o alquinileno C₂-C₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -O-R_S, -S-R_S, -N(R_SR_S), -OC(O)R_S, -C(O)OR_S, nitro, fosfato, oxo, tioxo, formilo o ciano;

R_E se selecciona independientemente en cada aparición entre -O-R_S, -S-R_S, -C(O)R_S, -OC(O)R_S, -C(O)OR_S, -N(R_SR_S), -S(O)R_S, -SO₂R_S, -C(O)N(R_SR_S), -N(R_S)C(O)R_S, -N(R_S)C(O)N(R_S,R_S"), -N(R_S)SO₂R_S, -SO₂N(R_SR_S), -N(R_S)SO₂N(R_SR_S-), -N(R_S)S(O)N(R_SR_S"), -OS(O)-R_S, -OS(O)₂-R_S, -S(O)₂OR_S, -S(O)OR_S, -OC(O)OR_S, -N(R_S)C(O)OR_S, -OC(O)N(R_SR_SO), -N(R_S)S(O-R_S), -S(O)N(R_SR_S), -C(O)N(R_S)C(O)-R_S, carbocicliilo C₃-C₁₀, o heterocicliilo de 3 a 10 miembros, en donde dichos carbocicliilo C₃-C₁₀ y heterocicliilo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₆; alquenilo C₂-C₆; alquinilo C₂-C₆; R_S (excepto hidrógeno), halógeno, -O-R_B, -S-R_B, -N(R_BR_B), -OC(O)R_B, -C(O)OR_B, nitro, fosfato, oxo, tioxo, formilo o ciano; y

R_S, R_S y R_S se seleccionan cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno; o alquilo C₁-C₆; alquenilo C₂-C₆; alquinilo C₂-C₆; carbocicliilo C₃-C₆, carbocicliil(C₃-C₆)alquilo C₁-C₆; heterocicliilo de 3 a 6 miembros, o (heterocicliil de 3 a 6 miembros)alquilo C₁-C₆; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -O-R_B, -S-R_B, -N(R_BR_B), -OC(O)R_B, -C(O)OR_B, nitro, fosfato, oxo, tioxo, formilo o ciano.

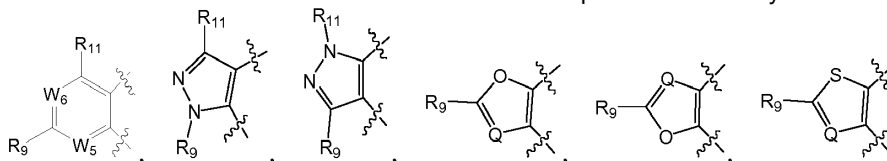
A₁ se selecciona preferiblemente entre carbociclos C₅-C₆ o heterociclos de 5 a 6 miembros (p. ej., fenilo, tiazolilo, tienilo, pirrolidinilo o piperidinilo), y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. A₁ está sustituido con -X₁-R₇. El sistema anular in A₁ puede ser idéntico o diferente del de A₂. Por ejemplo, A₁ y A₂ pueden ser ambos fenilo, o A₁ es fenilo y A₂ es tiazolilo, tienilo, furanilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, benzoxazolilo, benzotienilo, benzimidazolilo, indolilo, o

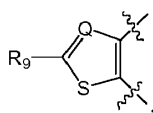


(donde X es O, S o N(R_B)). Z₁ y T se pueden anclar a A₁ a través de dos átomos anulares sustituyentes cualesquiera en A₁. Dos R_A adyacentes en A₁, tomados junto con los átomos de carbono a los que están anclados, pueden formar un carbociclo C₅-C₆ o un heterociclo de 5 a 6 miembros.

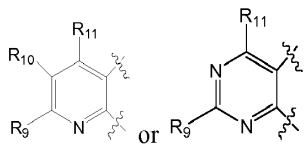
Z₁ es preferiblemente -N(R_B)-, tal como -NH- o -N(alquil C₁-C₆)-.

R₃ y R₄, tomados junto con los átomos de carbono a los que están anclados, forman preferiblemente un carbociclo C₅-C₆ o un heterociclo de 5 a 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. Los ejemplos no limitantes de carbociclos o heterociclos de 5 a 6 miembros adecuados para este fin incluyen

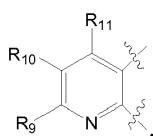




donde W_5 y W_6 son independientemente N o C(R_D), Q es N o C(R_D), y R_D , R_9 y R_{11} se seleccionan cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno o R_A . Los ejemplos preferidos de heterociclos adecuados de 5 a 6 miembros incluyen



5 donde R_9 , R_{10} , y R_{11} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o R_A . Más preferiblemente, R_3 y R_4 , tomados junto con los átomos de carbono a los que están anclados, forman



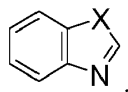
10 donde R_9 , R_{10} , y R_{11} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno; halógeno; o alquilo C_1-C_6 ; alquenilo C_2-C_6 ; alquinilo C_2-C_6 ; carbociclilo C_3-C_6 , o carbocicliil(C_3-C_6)alquilo C_1-C_6 ; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados entre
 15 halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, fosfato, oxo, tioxo, formilo o ciano. Muy preferiblemente, R_9 se selecciona entre alquilo C_1-C_6 ; alquenilo C_2-C_6 ; alquinilo C_2-C_6 ; carbociclilo C_3-C_6 (p. ej., cicloalquililo C_3-C_6), o carbocicliil(C_3-C_6)alquilo C_1-C_6 (p. ej., cicloalquilil(C_3-C_6)alquilo C_1-C_6), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno,
 20 hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, fosfato, oxo, tioxo, formilo o ciano; y R_{10} y R_{11} son hidrógeno.

R_1 puede ser, sin limitación, hidrógeno o alquilo C_1-C_6 . Preferiblemente, R_1 es hidrógeno.

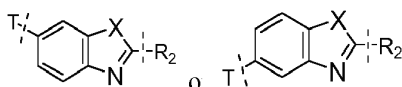
X_1 se selecciona preferiblemente entre $-CH_2-$, $-O-$, o $-S-$.

25 R_7 se puede seleccionar, sin limitación, entre carbociclos C_5-C_6 o heterociclos de 5 a 6 miembros, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A . Preferiblemente, R_7 es fenilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A (p. ej., $-N(R_S R_S)$, tal como $-NH_2$ o $-NH(\text{alquilo } C_1-C_6)$).

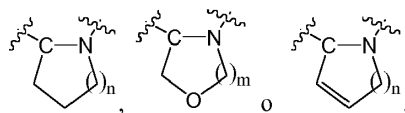
30 A_2 se puede seleccionar, sin limitación, entre carbociclos C_5-C_{10} o heterociclos de 5 a 10 miembros, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A . Preferiblemente, A_2 se selecciona entre carbociclos C_5-C_6 o heterociclos de 5 a 6 miembros, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A . Dos R_A adyacentes en A_2 , tomados junto con los átomos de carbono a los que están anclados, pueden formar un carbociclo C_5-C_6 o un heterociclo de 5 a 6 miembros. Los ejemplos no limitantes de A_2 adecuado incluyen fenilo, pirazinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, tiazolilo, tienilo, furanilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, benzimidazolilo,
 35 benzofuranilo, benzotiazolilo, indolilo, indenilo, naftalenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, quinazolinilo, o ftalazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R_A . Como ejemplo no limitante, A_2 es



40 donde X es O, S o N(R_B). T y R_2 se pueden anclar a A_2 a través de dos átomos anulares sustituibles cualesquiera en A_2 . Por ejemplo, A_2 puede ser



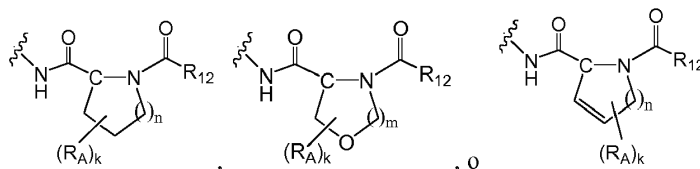
45 R_2 puede ser $-N(R_B)C(O)C(R_5 R_6)N(R_8)-T-R_D$, donde R_5 es R_C (p. ej., hidrógeno) y R_6 y R_8 , tomados junto con los átomos a los que están anclados, forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A . R_6 y R_8 , tomados junto con los átomos a los que están anclados, pueden formar, sin limitación,



cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más R_A , donde n es 0, 1 o 2, y m es 1 o 2. Dos R_A adyacentes, tomados junto con los átomos a los que están anclados, pueden formar un carbociclo C_5-C_6 o un heterociclo de 5 a 6 miembros.

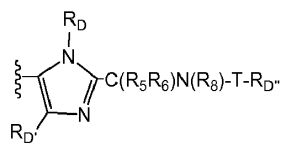
5
 - $T-R_D$ es preferiblemente $-C(O)-L_S-R_{12}$ o $-C(O)-L_S-M'-L_S-R_{12}$, donde R_{12} es (i) hidrógeno, (ii) alquilo C_1-C_6 ; alqueno C_2-C_6 o alquínilo C_2-C_6 ; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, $-O-R_S$, $-S-R_S$, $-N(R_S R_S)$, $-OC(O)R_S$, $-C(O)OR_S$, nitro, fosfato, oxo, tioxo, formilo o ciano, o (iii) carbociclilo C_3-C_{10} o heterociclilo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C_1-C_6 ; alqueno C_2-C_6 ; alquínilo C_2-C_6 ; R_S (excepto hidrógeno), halógeno, $-O-R_B$, $-S-R_B$, $-N(R_B R_B)$, $-OC(O)R_B$, $-C(O)OR_B$, nitro, fosfato, oxo, tioxo, formilo o ciano. $-T-R_D$ puede ser también, sin limitación, $-L_S$ (carbociclilo C_3-C_{10}) o $-L_S$ (heterociclilo de 3 a 10 miembros), donde dichos carbociclilo C_3-C_{10} y heterociclilo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C_1-C_6 ; alqueno C_2-C_6 ; alquínilo C_2-C_6 ; R_S (excepto hidrógeno), halógeno, $-O-R_B$, $-S-R_B$, $-N(R_B R_B)$, $-OC(O)R_B$, $-C(O)OR_B$, nitro, fosfato, oxo, tioxo, formilo o ciano. Además, $-T-R_D$ puede ser, sin limitación, $-L_S-R_E$, $-C(O)-L_S-R_E$, $-C(O)O-L_S-R_E$.

Preferiblemente, R_2 es

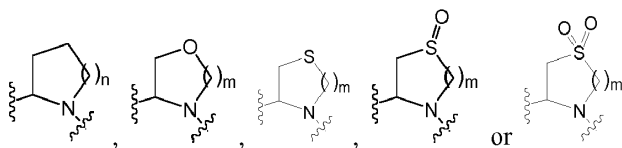


20
 donde n es 0, 1 o 2, m es 1 o 2, y k es 0, 1, 2, 3 o 4. Dos R_A adyacentes, tomados junto con los átomos a los que están anclados, pueden formar un carbociclo C_5-C_6 o un heterociclo de 5 a 6 miembros. R_{12} puede ser, sin limitación, $-L_T-N(R_B)-L_{TT}-R_E$, $-L_T-N(R_B)C(O)-L_{TT}-R_E$, o $-L_T-N(R_B)C(O)-L_{TT}-R_E$, en donde L_T y L_{TT} se seleccionan cada uno independientemente entre (i) un enlace, o (ii) alqueno C_1-C_6 , alquénilo C_2-C_6 , o alquínilo C_2-C_6 , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, carbociclilo C_3-C_{10} , heterociclilo de 3 a 10 miembros, $-O-R_S$, $-S-R_S$, $-N(R_S R_S)$, $-OC(O)R_S$, $-C(O)OR_S$, nitro, fosfato, oxo, tioxo, formilo o ciano. Preferiblemente, R_{12} es $-L_T-N(R_B)-L_{TT}-R_S$, $-L_T-N(R_B)C(O)-L_{TT}-R_S$, o $-L_T-N(R_B)C(O)-L_{TT}-R_S$, donde L_T y L_{TT} se definen como inmediatamente antes. R_{12} puede ser también, sin limitación, $-L_S-R_E$, tal como $-L_S-O-R_S$, $-L_S-S-R_S$, o $-L_S-N(R_S R_S)$. Además, R_{12} puede ser, sin limitación, $-L_S$ (carbociclilo C_3-C_{10}) o $-L_S$ (heterociclilo de 3 a 10 miembros), donde dichos carbociclilo C_3-C_{10} y heterociclilo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C_1-C_6 ; alqueno C_2-C_6 ; alquínilo C_2-C_6 ; R_S (excepto hidrógeno), halógeno, $-O-R_B$, $-S-R_B$, $-N(R_B R_B)$, $-OC(O)R_B$, $-C(O)OR_B$, nitro, fosfato, oxo, tioxo, formilo o ciano.

Asimismo se describe que R_2 puede ser también



40
 donde R_5 es R_C (p. ej., hidrógeno), y R_6 y R_8 , tomados junto con los átomos a los que están anclados, forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A . Por ejemplo, R_6 y R_8 , tomados junto con los átomos a los que están anclados, pueden formar, sin limitación,



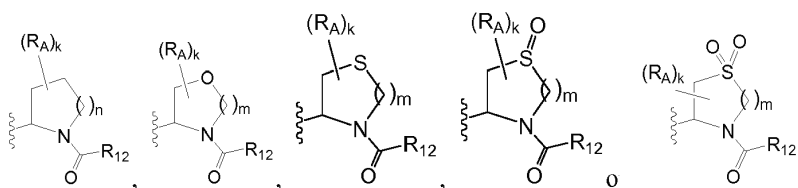
45
 cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R_A , donde n es 0, 1 o 2, y m es 1 o 2. Dos R_A adyacentes, tomados junto con los átomos a los que están anclados, pueden formar un carbociclo C_5-C_6 o un heterociclo de 5 a 6 miembros.

-T-R_D puede ser, sin limitación, -C(O)-L_S'-R₁₂ o -C(O)-L_S'-M'-L_S''-R₁₂, donde R₁₂ es (i) hidrógeno, (ii) alquilo C₁-C₆; alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -O-R_S, -S-R_S,

5 -N(R_SR_S'), -OC(O)R_S, -C(O)OR_S, nitro, fosfato, oxo, tioxo, formilo o ciano, o (iii) carbociclico C₃-C₁₀ o heterociclico de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₆; alquenilo C₂-C₆; alquinilo C₂-C₆; R_S (excepto hidrógeno), halógeno, -O-R_B, -S-R_B, -N(R_BR_B'), -OC(O)R_B, -C(O)OR_B, nitro, fosfato, oxo, tioxo, formilo o ciano. -T-R_D' puede ser también, sin limitación, -L_S-(carbociclico C₃-C₁₀) o -L_S-(heterociclico de 3 a 10 miembros), donde dichos carbociclico C₃-C₁₀ y heterociclico de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₆; alquenilo C₂-C₆; alquinilo C₂-C₆; R_S (excepto hidrógeno), halógeno, -O-R_B, -S-R_B, -N(R_BR_B'), -OC(O)R_B, -C(O)OR_B, nitro, fosfato, oxo, tioxo, formilo o ciano. Además, -T-R_D puede ser, sin limitación, -L_S-R_E, -C(O)-L_S-R_E, -C(O)O-L_S-R_E.

Preferiblemente, R₂ es

15



donde n es 0, 1 o 2, m es 1 o 2, y k es 0, 1, 2, 3 o 4. Dos R_A adyacentes, tomados junto con los átomos a los que están anclados, pueden formar un carbociclo C₅-C₆ o un heterociclo de 5 a 6 miembros. R₁₂ puede ser, sin limitación, -L_T-N(R_B)-L_{TT}-R_E, -L_T-N(R_B)C(O)-L_{TT}-R_E, o -L_T-N(R_B)C(O)-L_{TT}-R_E, en donde L_T y L_{TT} se seleccionan cada uno independientemente entre (i) un enlace, o (ii) alqueno C₁-C₆, alquenileno C₂-C₆, o alquinileno C₂-C₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, carbociclico C₃-C₁₀, heterociclico de 3 a 10 miembros, -O-R_S, -S-R_S, -N(R_SR_S'),

20

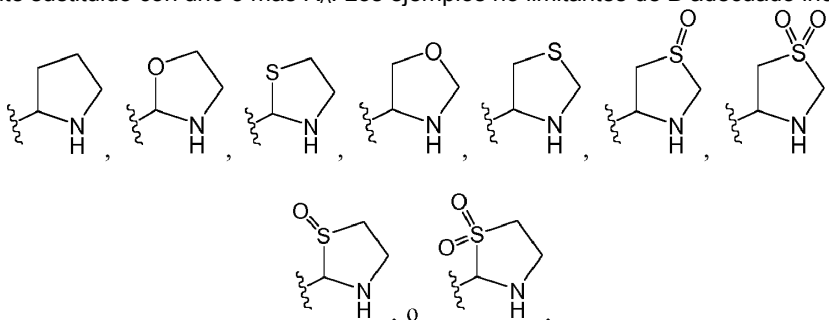
25

-OC(O)R_S, -C(O)OR_S, nitro, fosfato, oxo, tioxo, formilo o ciano. Preferiblemente, R₁₂ es -L_T-N(R_B)-L_{TT}-R_S, -L_T-N(R_B)C(O)-L_{TT}-R_S, o -L_T-N(R_B)C(O)-L_{TT}-R_S, donde L_T y L_{TT} se definen como inmediatamente antes. R₁₂ puede ser también, sin limitación, -L_S-R_E, tal como -L_S-O-R_S, -L_S-S-R_S, o -L_S-N(R_SR_S'). Además, R₁₂ puede ser, sin limitación, -L_S-(carbociclico C₃-C₁₀) o -L_S-(heterociclico de 3 a 10 miembros), donde dichos carbociclico C₃-C₁₀ y heterociclico de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₆; alqueno C₂-C₆; alquinilo C₂-C₆; R_S (excepto hidrógeno), halógeno, -O-R_B, -S-R_B, -N(R_BR_B'), -OC(O)R_B, -C(O)OR_B, nitro, fosfato, oxo, tioxo, formilo o ciano.

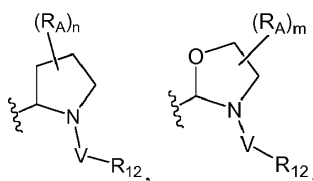
30

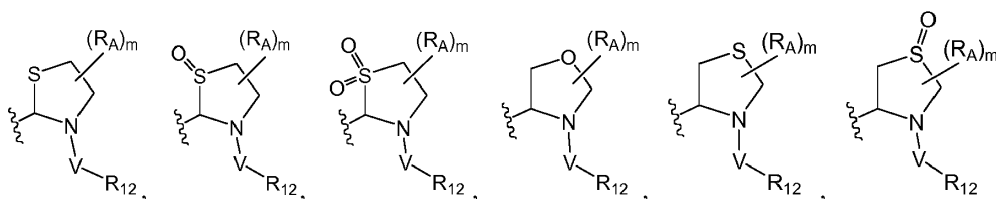
Adicionalmente, R₂ puede ser, sin limitación, -L_K-B, donde B es carbociclo C₃-C₁₀ o heterociclo de 3 a 10 miembros, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. Los ejemplos no limitantes de B adecuado incluyen

35

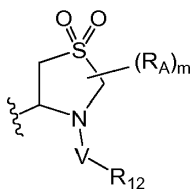


40 cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. Dos R_A adyacentes, tomados junto con los átomos a los que están anclados, pueden formar un carbociclo C₅-C₆ o un heterociclo de 5 a 6 miembros. Los ejemplos preferidos de B adecuado incluyen

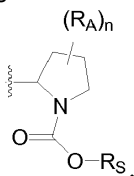




o

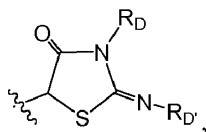


5 en donde n es 0, 1, 2, 3 o 4, m es 0, 1, 2 o 3, V es -C(O)- o -S(O)₂-, y R₁₂ es -R_S, -OR_S o -N(R_SR_S'), y en donde dos R_A adyacentes, tomados junto con los átomos a los que están anclados, pueden formar un carbociclo C₅-C₆ o un heterociclo de 5 a 6 miembros. En un ejemplo, R₂ es



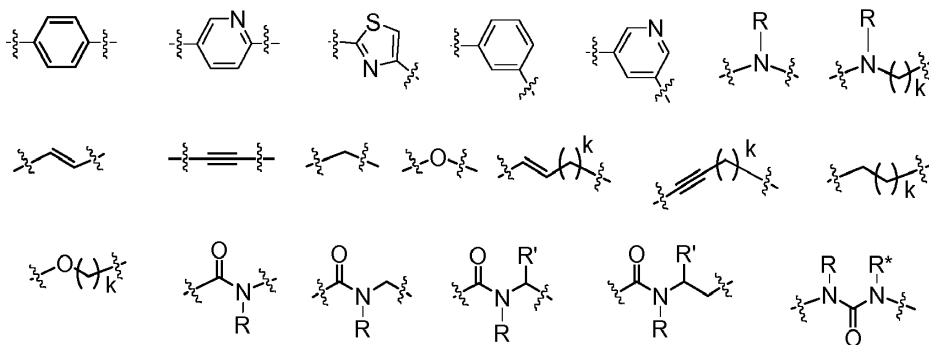
10 donde n es 0, 1, 2, 3 o 4, y dos R_A adyacentes, tomados junto con los átomos a los que están anclados, pueden formar un carbociclo C₅-C₆ o un heterociclo de 5 a 6 miembros.

Asimismo se describe que R₂ puede ser también, sin limitación,

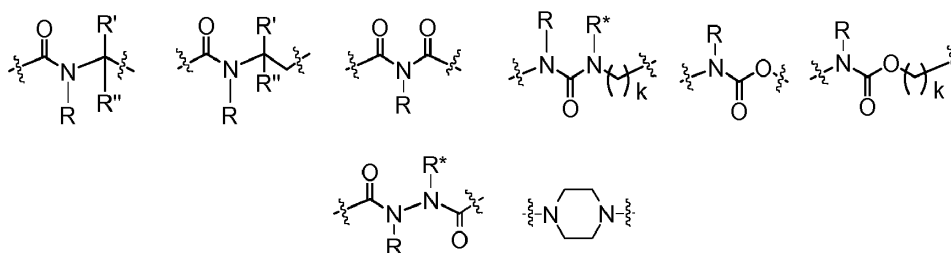


15 donde R_D y R_{D'} se seleccionan independientemente entre (i) alquilo C₁-C₆; alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -O-R_S, -S-R_S, -N(R_SR_S'), -OC(O)R_S, -C(O)OR_S, nitro, fosfato, oxo, tioxo, formilo o ciano; (ii) -L_S-carbociclilo C₃-C₁₀ o -L_S-(heterociclilo de 3 a 10 miembros), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₆; alquenilo C₂-C₆; alquinilo C₂-C₆; R_S (excepto hidrógeno), halógeno, -O-R_B, -S-R_B, -N(R_BR_B'), -OC(O)R_B, -C(O)OR_B, nitro, fosfato, oxo, tioxo, formilo o ciano; o (iii) -L_S-O-R_S, -L_S-S-R_S, o -L_S-N(R_SR_S'). Alternativamente, R_D y R_{D'} se pueden unir para formar un heterociclo de 5 a 6 miembros.

25 T se puede seleccionar, sin limitación, entre los siguientes radicales:



30



5 donde k es 1 o 2, R y R* son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆; y R' y R'' son independientemente alquilo C₁-C₆ o arilo C₆-C₁₀.

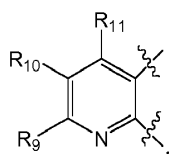
Preferiblemente, T se selecciona entre la Tabla 4 descrita más abajo.

10 Más preferiblemente, T es -L_S-N(R_T)-L_S- (p. ej., -CH₂-N(R_T)-CH₂-), o -L_S-C(R_TR_T)-L_S- (p. ej., -CH₂-C(R_TR_T)-CH₂-). R_T es alquilo C₁-C₆; alqueno C₂-C₆; o alquino C₂-C₆; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -O-R_S, -S-R_S, -N(R_SR_S), -OC(O)R_S, -C(O)OR_S, nitro, fosfato, oxo, tioxo, formilo o ciano; o R_T es carbociclilo C₃-C₆, carbocicilil(C₃-C₆)alquilo C₁-C₆; heterociclilo de 3 a 6 miembros, o (heterocicilil de 3 o 6 miembros)alquilo C₁-C₆; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₆; alqueno C₂-C₆; alquino C₂-C₆; R_S (excepto hidrógeno), halógeno, -O-R_B, -S-R_B, -N(R_BR_B), -OC(O)R_B, -C(O)OR_B, nitro, fosfato, oxo, tioxo, formilo o ciano. R_T es R_A, y preferiblemente R_T es hidrógeno. L_S, L_S', R_A, R_B, R_B', R_S, y R_S' se definen como antes.

20 En una realización, A₁ es carbociclo o heterociclo de 5 a 6 miembros (p. ej., fenilo, tiazolilo, tienilo, piperidinilo o piperidinilo), que está sustituido con -X₁-R₇ y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A; y A₂ es carbociclo o heterociclo de 5 a 10 miembros (p. ej., fenilo, pirazinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, tiazolilo, tienilo, furanilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, indolilo, indenilo, naftalenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, quinazolinilo, o ftalizinilo) y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. R₃ y R₄, tomados junto con los átomos de carbono a los que están anclados, forman a carbociclo o heterociclo de 5 a 6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. Preferiblemente, A₂ es carbociclo o heterociclo de 5 a 6 miembros (p. ej., fenilo), y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A; A₁ es fenilo y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A; X₁ es -CH₂-, -O-, o -S-; y R₇ es carbociclo o heterociclo de 5 a 6 miembros (p. ej., fenilo) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A.

30 En otra realización, W₁ y W₂ son N, y Z₁ es -N(R_B)-. Preferiblemente, Z₁ se selecciona entre -NH-, -N(alquil C₁-C₆)-, -N(alqueno C₂-C₆)-, -N(alquino C₂-C₆)-, -N(haloalquil C₁-C₆)-, -N(haloalqueno C₂-C₆)-, o -N(haloalquino C₂-C₆)-. Más preferiblemente, Z₁ se selecciona entre -NH- o -N(alquil C₁-C₆)-.

35 En otra realización más, R₃ y R₄, tomados junto con los átomos de carbono a los que están anclados, forman

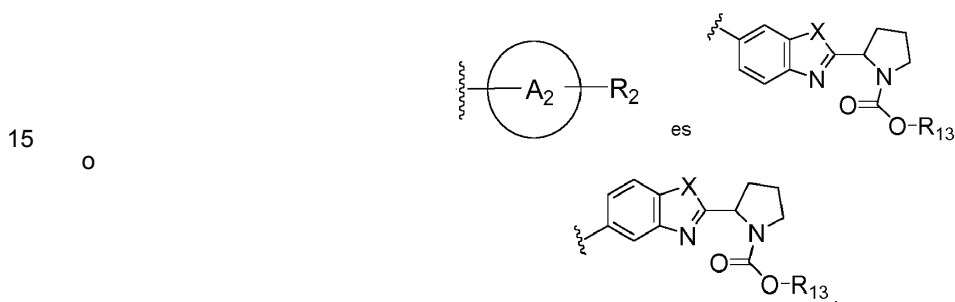


40 donde R₉, R₁₀, y R₁₁ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o R_A. Preferiblemente, W₁ y W₂ son N, Z₁ es -N(R_B)- (p. ej., -NH- o -N(alquil C₁-C₆)-), y X₁ es -CH₂-, -O- o -S-. R₇ es preferiblemente fenilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. También preferiblemente, R₁ es hidrógeno; y R₉, R₁₀, y R₁₁ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno; halógeno; o alquilo C₁-C₆; alqueno C₂-C₆; alquino C₂-C₆; carbociclilo C₃-C₆, o carbocicilil(C₃-C₆)alquilo C₁-C₆; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, fosfato, oxo, tioxo, formilo o ciano. Muy preferiblemente, R₁₀ y R₁₁ are hidrógeno; y R₉ se selecciona entre alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆; alquino C₂-C₆; carbociclilo C₃-C₆ (p. ej., cicloalquililo C₃-C₆), o carbocicilil(C₃-C₆)alquilo C₁-C₆ (p. ej., cicloalquil(C₃-C₆)alquilo C₁-C₆), y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, fosfato, oxo, tioxo, formilo o ciano.

50 En otra realización más, R₃ y R₄ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o R_A; y R₇ es a carbociclo o heterociclo de 5 a 6 miembros (p. ej., fenilo), que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A.

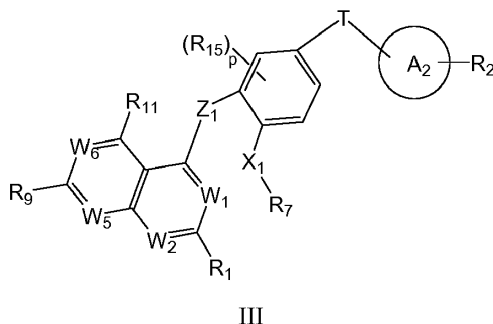
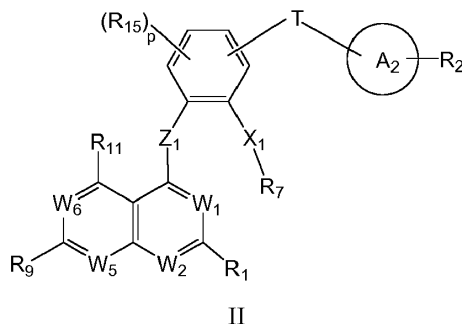
En una realización adicional, R₃ y R₄ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o R_A; A₁ es carbociclo o heterociclo de 5 a 6 miembros (p. ej., fenilo, tiazolilo, tienilo, pirrolidinilo o piperidinilo), que está sustituido con -X₁-R₇ y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A; y A₂ es a carbociclo o heterociclo de 5 a 10 miembros (p. ej., fenilo, pirazinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, tiazolilo, tienilo, furanilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, indolilo, indenilo, naftalenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, quinazolinilo, o ftalizinilo), y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. Preferiblemente, A₂ es carbociclo o heterociclo de 5 a 6 miembros (p. ej., fenilo), y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A; A₁ es fenilo y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A; X₁ es -CH₂-, -O-, o -S-; y R₇ es carbociclo o heterociclo de 5 a 6 miembros (p. ej., fenilo) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. W₁ y W₂ pueden ser N, y Z₁ puede ser -N(R_B)-, tal como -NH-, -N(alquilo C₁-C₆)-, -N(alquenoil C₂-C₆)-, -N(alquiniil C₂-C₆)-, -N(haloalquilo C₁-C₆)-, -N(haloalquenoil C₂-C₆)-, o -N(haloalquiniil C₂-C₆)-.

En otra realización adicional más,



20
donde X es O, S o N(R_B), y R₁₃ es R_S. Preferiblemente, R₁₃ es alquilo C₁-C₆; alquenoil C₂-C₆; alquiniil C₂-C₆; carbociclilo C₃-C₆, carbociclil(C₃-C₆)alquilo C₁-C₆; heterociclilo de 3 a 6 miembros, o (heterociclil de 3 a 6 miembros)alquilo C₁-C₆; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -O-R_B, -S-R_B, -N(R_BR_B), -OC(O)R_B, -C(O)OR_B, nitro, fosfato, oxo, tioxo, formilo o ciano. X es preferiblemente O, S, NH o N(alquilo C₁-C₆).

25
La presente invención también caracteriza compuestos que tienen la Fórmula II o III, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,



en donde:

30
X₁ se selecciona independientemente entre un enlace, -L_S-, -O-, -S-, o -N(R_B)-;
R₇ se selecciona entre hidrógeno, -L_A, carbociclilo C₅-C₁₀, o heterociclilo de 5 a 10 miembros, en donde dicho carbociclilo C₅-C₁₀ y heterociclilo de 5 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R_A;
35
Z₁ se selecciona entre un enlace, -C(R_CR_C)-, -O-, -S-, o -N(R_B)-;

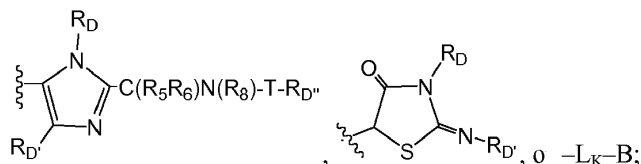
W₁, W₂, W₅, y W₆ se seleccionan cada uno independientemente entre N o C(R_D), en donde R_D se selecciona independientemente en cada aparición entre hidrógeno o R_A;

R₁, R₉, R₁₁ y R₁₅ se seleccionan cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno o R_A;

p se selecciona entre 0, 1, 2, o 3;

5 A₂ es carbociclilo C₃-C₁₄ o heterociclilo de 3 a 14 miembros, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A;

R₂ es -N(R_B)C(O)C(R₅R₆)N(R₈)-T-R_D. Asimismo se describe que R₂ puede ser también



10 R₅ es R_C;
R₆ es R_C, y R₈ es R_B; o R₆ y R₈, tomados junto con los átomos a los que están anclados, forman un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A;

15 L_K es un enlace; alquileo C₁-C₆, alqueniilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, R_S (excepto hidrógeno), -O-R_S, -S-R_S, -N(R_SR_S'), -OC(O)R_S, -C(O)OR_S, nitro, fosfato, oxo, tioxo, formilo o ciano; o -N(R_B)C(O)- o -C(O)N(R_B)-;

20 B es carbociclo C₃-C₁₀ o heterociclo de 3 a 10 miembros, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A;

25 T se selecciona independientemente en cada aparición entre un enlace, -L_S-, -L_S-M-L_S-, -L_S-M-L_S-M'-L_S'-, en donde M y M' se seleccionan cada uno independientemente entre un enlace, -O-, -S-, -N(R_B)-, -C(O)-, -S(O)₂-, -S(O)-, -OS(O)-, -OS(O)₂O-, -S(O)₂O-, -S(O)O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -C(O)N(R_B)-, -N(R_B)C(O)-, -N(R_B)C(O)O-, -OC(O)N(R_B)-, -N(R_B)S(O)-, -N(R_B)S(O)₂-, -S(O)N(R_B)-, -S(O)₂N(R_B)-, -C(O)N(R_B)C(O)-, -N(R_B)C(O)N(R_B)-, -N(R_B)SO₂N(R_B)-, -N(R_B)S(O)N(R_B)-, carbociclo C₅-C₁₀, o heterociclo de 5 a 10 miembros, y en donde en cada aparición T está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más R_A;

30 R_A se selecciona independientemente en cada aparición entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, fosfato, oxo, tioxo, formilo, ciano, -L_A, o -L_S-R_E;

35 R_B y R_B' se seleccionan cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno; o alquilo C₁-C₆; alqueniilo C₂-C₆; alquinilo C₂-C₆; carbociclilo C₃-C₆, carbociclil(C₃-C₆)alquilo C₁-C₆; heterociclilo de 3 a 6 miembros, o (heterociclil de 3 a 6 miembros)alquilo C₁-C₆; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, fosfato, oxo, tioxo, formilo o ciano;

40 R_C y R_C' se seleccionan cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno; halógeno; hidroxilo; mercapto; amino; carboxi; nitro; fosfato; oxo; tioxo; formilo; ciano; o alquilo C₁-C₆; alqueniilo C₂-C₆; alquinilo C₂-C₆; o carbociclilo C₃-C₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, fosfato, oxo, tioxo, formilo o ciano;

45 R_D, R_D' y R_D'' se seleccionan cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno o R_A

50 L_A se selecciona independientemente en cada aparición entre alquilo C₁-C₆; alqueniilo C₂-C₆; o alquinilo C₂-C₆; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -O-R_S, -S-R_S, N(R_SR_S'), -OC(O)R_S, -C(O)OR_S, nitro, fosfato, oxo, tioxo, formilo o ciano;

55 L_S, L_S' y L_S'' se seleccionan cada uno independientemente en cada aparición entre un enlace; o C₁-C₆alkylene, alqueniilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -O-R_S, -S-R_S, -N(R_SR_S'), -OC(O)R_S, -C(O)OR_S, nitro, fosfato, oxo, tioxo, formilo o ciano;

R_E se selecciona independientemente en cada aparición entre -O-R_S, -S-R_S, -C(O)R_S, -OC(O)R_S, -C(O)OR_S, -N(R_SR_S'), -S(O)R_S, -SO₂R_S, -C(O)N(R_SR_S'), -N(R_S)C(O)R_S, -N(R_S)C(O)N(R_SR_S'), -N(R_S)SO₂R_S, -SO₂N(R_SR_S'), -N(R_S)SO₂N(R_SR_S'), -N(R_S)S(O)N(R_SR_S'), -OS(O)-R_S, -OS(O)₂-R_S, -S(O)₂OR_S, -S(O)OR_S, -OC(O)OR_S, -N(R_S)C(O)OR_S, -OC(O)N(R_SR_S'), -N(R_S)S(O)-R_S, -S(O)N(R_SR_S'), -C(O)N(R_S)C(O)-R_S, carbociclilo C₃-C₁₀, o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde dichos carbociclilo C₃-C₁₀ y heterociclilo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₆; alqueniilo C₂-C₆; alquinilo C₂-C₆; R_S (excepto hidrógeno), halógeno, -O-R_B, -S-R_B, -N(R_BR_B'), -OC(O)R_B, -C(O)OR_B, nitro, fosfato, oxo, tioxo, formilo o ciano; y

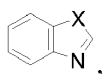
R_S, R_S' y R_S'' se seleccionan cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno; o alquilo C₁-C₆; alqueniilo C₂-C₆; alquinilo C₂-C₆; carbociclilo C₃-C₆, carbociclil(C₃-C₆)alquilo C₁-C₆; heterociclilo de 3 a 6 miembros, o (heterociclil de 3 a 6 miembros)alquilo C₁-C₆; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados entre

halógeno, -O-R_a, -S-R_B, -N(R_BR_{B'}), -OC(O)R_B, -C(O)OR_B, nitro, fosfato, oxo, tioxo, formilo o ciano.

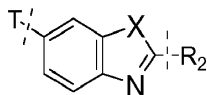
Z₁ es preferiblemente -N(R_B)-, tal como -NH- o -N(alquilo C₁-C₆)-. X₁ es preferiblemente -CH₂-, -O- o -S-.

5 R₇ se puede seleccionar, sin limitación, entre carbociclo C₅-C₆ o heterociclo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. Preferiblemente, R₇ es fenilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A (p. ej., -N(R_SR_{S'}) tal como -NH₂).

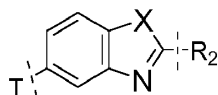
10 A₂ se puede seleccionar, sin limitación, entre carbociclos C₅-C₁₀ o heterociclos de 5 a 10 miembros, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. Preferiblemente, A₂ se selecciona entre carbociclos C₅-C₆ o heterociclos de 5 a 6 miembros, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. Dos R_A adyacentes en A₂, tomados junto con los átomos de carbono a los que están anclados, pueden formar un carbociclo C₅-C₆ o un heterociclo de 5 a 6 miembros. Los ejemplos no limitantes de A₂ adecuados incluyen fenilo, pirazinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, tiazolilo, tienilo, furanilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, indolilo, indenilo, naftalenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, quinazolinilo, o ftalazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. Como ejemplo no limitante, A₂ es



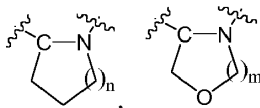
20 donde X es O, S o N(R_B). T y R₂ se pueden anclar a A₂ a través de dos átomos anulares sustituibles cualesquiera en A₂. Por ejemplo, A₂ puede ser



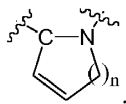
o



25 R₂ puede ser -N(R_B)C(O)C(R₅R₆)N(R₈)-T-R_D, donde R₅ es R_C (p. ej., hidrógeno) y R₆ y R₈, tomados junto con los átomos a los que están anclados, forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. Por ejemplo, R₆ y R₈, tomados junto con los átomos a los que están anclados, pueden formar, sin limitación,



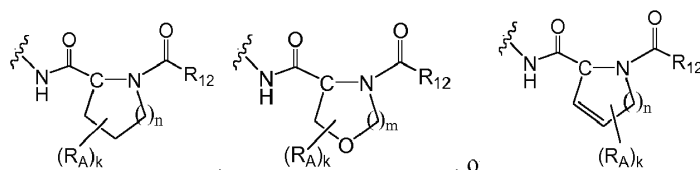
30 o



35 cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más R_A, donde n es 0, 1 o 2, y m es 1 o 2. Dos R_A adyacentes, tomados junto con los átomos a los que están anclados, pueden formar un carbociclo C₅-C₆ o un heterociclo de 5 a 6 miembros.

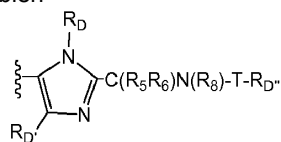
40 -T-R_D es preferiblemente -C(O)-L_S-R₁₂ o -C(O)-L_S'-M'-L_S"-R₁₂, donde R₁₂ es (i) hidrógeno, (ii) alquilo C₁-C₆; alqueno C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -O-R₅, -S-R_S, -N(R_SR_{S'}), -OC(O)R_S, -C(O)OR_S, nitro, fosfato, oxo, tioxo, formilo o ciano, o (iii) carbociclilo C₃-C₁₀ o heterociclilo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₆; alqueno C₂-C₆; alquinilo C₂-C₆; R_S (excepto hidrógeno), halógeno, -O-R_B, -S-R_B, -N(R_BR_{B'}), -OC(O)R_B, -C(O)OR_B, nitro, fosfato, oxo, tioxo, formilo o ciano. -T-R_D puede ser también, sin limitación, -L_S- (carbociclilo C₃-C₁₀) o -L_S-(heterociclilo de 3 a 10 miembros), donde dichos carbociclilo C₃-C₁₀ y heterociclilo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₆; alqueno C₂-C₆; alquinilo C₂-C₆; R_S (excepto hidrógeno), halógeno, -O-R_B, -S-R_B, -N(R_BR_{B'}), -OC(O)R_B, -C(O)OR_B, nitro, fosfato, oxo, tioxo, formilo o ciano. Además, -T-R_D puede ser, sin limitación, -L_S-R_E, -C(O)-L_S-R_E, -C(O)O-L_S-R_E.

50 Preferiblemente, R₂ es

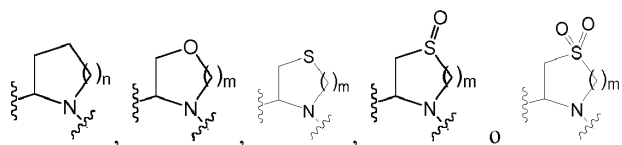


donde n es 0, 1 o 2, m es 1 o 2, y k es 0, 1, 2, 3 o 4. Dos RA adyacentes, tomados junto con los átomos a los que están anclados, pueden formar un carbociclo C₅-C₆ o un heterociclo de 5 a 6 miembros. R₁₂ puede ser, sin limitación, -L_T-N(R_B)-L_{TT}-R_E, -L_T-N(R_B)C(O)-L_{TT}-R_E, o -L_T-N(R_B)C(O)-L_{TT}-R_E, en donde L_T y L_{TT} se seleccionan cada uno independientemente entre (i) un enlace, o (ii) alquileo C₁-C₆, alquenileno C₂-C₆, o alquinileno C₂-C₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, carbociclilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 3 a 10 miembros, -O-R_S, -S-R_S, -N(R_SR_S), -OC(O)R_S, -C(O)OR_S, nitro, fosfato, oxo, tioxo, formilo o ciano. Preferiblemente, R₁₂ es -L_T-N(R_B)-L_{TT}-R_S, -L_T-N(R_B)C(O)-L_{TT}-R_S, o -L_T-N(R_B)C(O)-L_{TT}-R_S, donde L_T y L_{TT} se definen como inmediatamente antes. R₁₂ puede ser también, sin limitación, -L_S-R_E, tal como -L_S-O-R_S, -L_S-S-R_S, o -L_S-N(R_SR_S). Además, R₁₂ puede ser, sin limitación, -L_S-(carbociclilo C₃-C₁₀) o -L_S-(heterociclilo de 3 a 10 miembros), donde dichos carbociclilo C₃-C₁₀ y heterociclilo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₆; alquenilo C₂-C₆; alquinilo C₂-C₆; R_S (excepto hidrógeno), halógeno, -O-R_B, -S-R_B, -N(R_BR_B), -OC(O)R_B, -C(O)OR_B, nitro, fosfato, oxo, tioxo, formilo o ciano.

Asimismo se describe que R₂ puede ser también



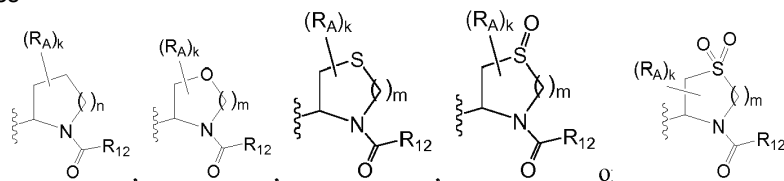
donde R₅ es R_C (p. ej., hidrógeno), y R₆ y R₈, tomados junto con los átomos a los que están anclados, forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más RA. Por ejemplo, R₆ y R₈, tomados junto con los átomos a los que están anclados, pueden formar, sin limitación,



cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más RA, donde n es 0, 1 o 2, y m es 1 o 2. Dos RA adyacentes, tomados junto con los átomos a los que están anclados, pueden formar un carbociclo C₅-C₆ o un heterociclo de 5 a 6 miembros.

-T-R_D" puede ser, sin limitación, -C(O)-L_S-R₁₂ o -C(O)-L_S-M'-L_S"-R₁₂, donde R₁₂ es (i) hidrógeno, (ii) alquilo C₁-C₆; alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -O-R_S, -S-R_S, -N(R_SR_S), -OC(O)R_S, -C(O)OR_S, nitro, fosfato, oxo, tioxo, formilo o ciano, o (iii) carbociclilo C₃-C₁₀ o heterociclilo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₆; alquenilo C₂-C₆; alquinilo C₂-C₆; R_S (excepto hidrógeno), halógeno, -O-R_B, -S-R_B, -N(R_BR_B), -OC(O)R_B, -C(O)OR_B, nitro, fosfato, oxo, tioxo, formilo o ciano. -T-R_D" puede ser también, sin limitación, -L_S-(carbociclilo C₃-C₁₀) o -L_S-(heterociclilo de 3 a 10 miembros), donde dichos carbociclilo C₃-C₁₀ y heterociclilo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₆; alquenilo C₂-C₆; alquinilo C₂-C₆; R_S (excepto hidrógeno), halógeno, -O-R_B, -S-R_B, -N(R_BR_B), -OC(O)R_B, -C(O)OR_B, nitro, fosfato, oxo, tioxo, formilo o ciano. Además, -T-R_D" puede ser, sin limitación, -L_S-R_E, -C(O)-L_S-R_E, -C(O)O-L_S-R_E.

Preferiblemente, R₂ es



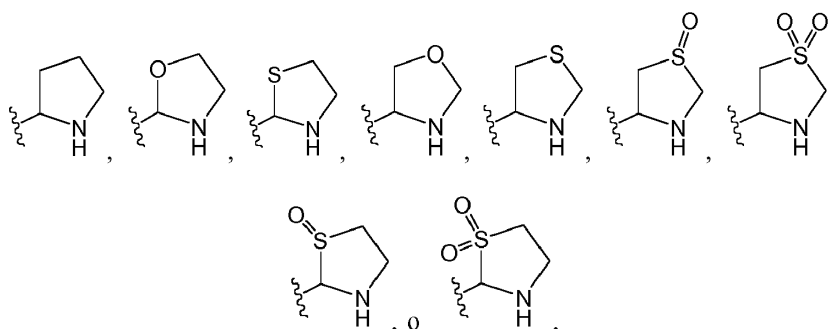
donde n es 0, 1 o 2, m es 1 o 2, k es 0, 1, 2, 3 o 4. Dos RA adyacentes, tomados junto con los átomos a los que están anclados, pueden formar un carbociclo C₅-C₆ o un heterociclo de 5 a 6 miembros. R₁₂ puede ser, sin limitación,

-L_T-N(R_B)-L_{TT}-R_E, -L_T-N(R_B)C(O)-L_{TT}-R_E, o -L_T-N(R_B)C(O)-L_{TT}-R_E, en donde L_T y L_{TT} se seleccionan cada uno independientemente entre (i) un enlace, o (ii) alquilenilo C₁-C₆, alquenileno C₂-C₆, o alquinileno C₂-C₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, carbociclilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 3 a 10 miembros, -O-R_S, -S-R_S, -N(R_SR_S),

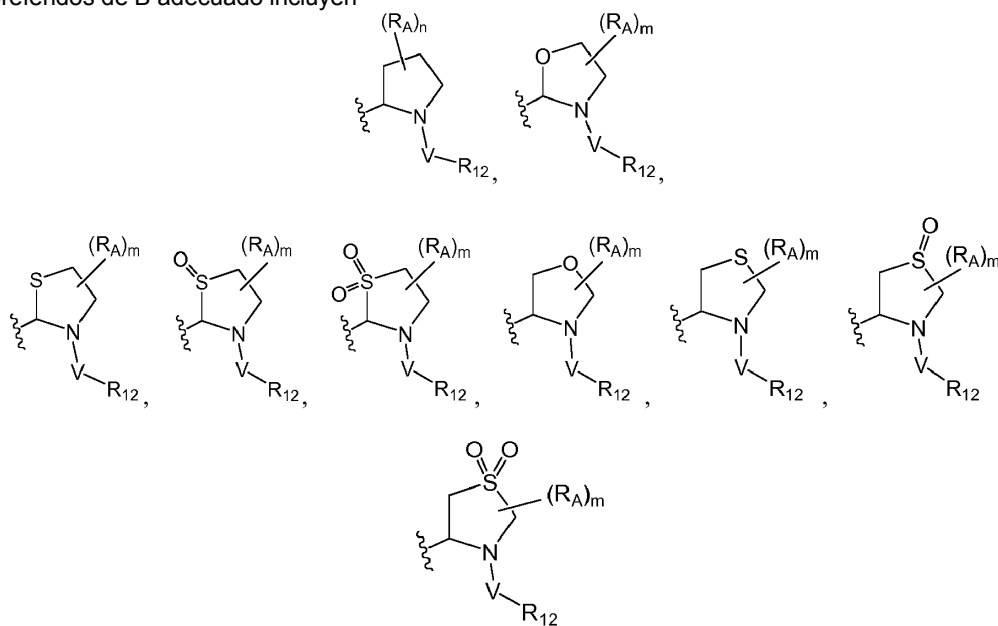
5 -OC(O)R_S, -C(O)OR_S, nitro, fosfato, oxo, tioxo, formilo o ciano. Preferiblemente, R₁₂ es -L_T-N(R_B)-L_{TT}-R_S, -L_T-N(R_B)C(O)-L_{TT}-R_S, o -L_T-N(R_B)C(O)-L_{TT}-R_S, donde L_T y L_{TT} se definen como inmediatamente antes. R₁₂ puede ser también, sin limitación, -L_S-R_E, tal como -L_S-O-R_S, -L_S-S-R_S, o -L_S-N(R_SR_S). Además, R₁₂ puede ser, sin limitación, -L_S-(carbociclilo C₃-C₁₀) o -L_S-(heterociclilo de 3 a 10 miembros), donde dichos carbociclilo C₃-C₁₀ y heterociclilo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₆; alquenilo C₂-C₆; alquinilo C₂-C₆; R_S (excepto hidrógeno), halógeno, -O-R_B, -S-R_B, -N(R_BR_B), -OC(O)R_B, -C(O)OR_B, nitro, fosfato, oxo, tioxo, formilo o ciano.

Adicionalmente, R₂ puede ser, sin limitación, -L_K-B, donde B es carbociclilo C₃-C₁₀ o heterociclilo de 3 a 10 miembros, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. Los ejemplos no limitantes de B adecuado incluyen

15



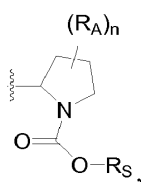
20 cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. Dos R_A adyacentes, tomados junto con los átomos a los que están anclados, pueden formar un carbociclilo C₅-C₆ o un heterociclilo de 5 a 6 miembros. Los ejemplos preferidos de B adecuado incluyen



25

o

donde n es 0, 1, 2, 3 o 4, m es 0, 1, 2 o 3, V es -C(O)- o -S(O)₂-, y R₁₂ es -R_S, -OR_S o -N(R_SR_S). En un ejemplo, R₂ es



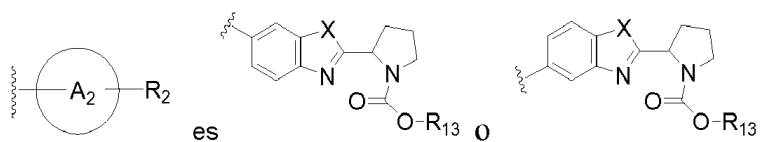
30

donde n es 0, 1, 2, 3 o 4, y dos R_A adyacentes, tomados junto con los átomos a los que están anclados, pueden

selecciona entre $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, o $-\text{S}-$; R_7 se selecciona entre carbociclos o heterociclos de 5 a 6 miembros, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A ; y Z_1 es $-\text{N}(\text{R}_B)-$ (p. ej., $-\text{NH}-$ o $-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1-\text{C}_6)-$).

5 En otra realización, W_1 , W_2 , y W_5 son N , y W_6 es $\text{C}(\text{R}_F)$; R_1 es hidrógeno; R_7 es fenilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A ; y R_9 , R_{11} , y R_F se seleccionan cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno; halógeno; alquilo C_1-C_6 ; alqueno C_2-C_6 ; alquino C_2-C_6 ; carbociclilo C_3-C_6 , o carbociclil(C_3-C_6)alquilo C_1-C_6 ; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidróxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, fosfato, oxo, tioxi, formilo o ciano. Preferiblemente, R_9 es alquilo C_1-C_6 ; alqueno C_2-C_6 ; alquino C_2-C_6 ; carbociclilo C_3-C_6 (p. ej., cicloalquilo C_3-C_6), o carbociclil(C_3-C_6)alquilo C_1-C_6 (p. ej., cicloalquil(C_3-C_6)alquilo C_1-C_6), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidróxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, fosfato, oxo, tioxi, formilo o ciano; y R_{11} y R_F son hidrógeno. Z_1 puede ser $-\text{N}(\text{R}_B)-$ (p. ej., $-\text{NH}-$ o $-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1-\text{C}_6)-$); X_1 es $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, o $-\text{S}-$; y A_2 can be carbociclo o heterociclo de 5 a 10 miembros (p. ej., fenilo, pirazinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, tiazolilo, tienilo, furanilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, indolilo, indenilo, naftalenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, quinazolinilo, o ftalizinilo), y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A . Preferiblemente, A_2 es carbociclo o heterociclo de 5 a 6 miembros (p. ej., fenilo), y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A .

20 En otra realización más,



25 donde X es O , S o $\text{N}(\text{R}_B)$, y R_{13} es R_S . Preferiblemente, R_{13} es alquilo C_1-C_6 ; alqueno C_2-C_6 ; alquino C_2-C_6 ; carbociclilo C_3-C_6 , carbociclil(C_3-C_6)alquilo C_1-C_6 ; heterociclilo de 3 a 6 miembros, o (heterociclil de 3 a 6 miembros)alquilo C_1-C_6 ; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, $-\text{O}-\text{R}_B$, $-\text{S}-\text{R}_B$, $-\text{N}(\text{R}_B\text{R}_B)$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_B$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_B$, nitro, fosfato, oxo, tioxi, formilo o ciano; y X es O , S , NH o $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_6)$.

30 Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en forma de sales. Dependiendo de compuesto concreto, puede ser ventajosa una sal de un compuesto debido a una o más de las propiedades físicas de las sales, tales como el aumento de la estabilidad farmacéutica en ciertas condiciones o la solubilidad deseada en agua o aceite. En algunos casos, a sal de un compuesto puede ser útil para el aislamiento o purificación del compuesto.

35 Cuando se desea administrar una sal a un paciente, la sal es preferiblemente farmacéuticamente aceptable. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitadas, sales de adición de ácido, sales de adición de base, y sales de metales alcalinos.

40 Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden preparar a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico, y fosfórico. Los ejemplos de ácidos orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, alifático, cicloalifático, aromático, aralifático, heterociclilo, carboxílico, y sulfónica de ácidos orgánicos. Los ejemplos específicos de ácidos orgánicos adecuados incluyen acetato, trifluoroacetato, formiato, propionato, succinato, glicolato, gluconato, digluconato, lactato, malato, ácido tartárico, citrato, ascorbato, glucuronato, maleato, fumarato, piruvato, aspartato, glutamato, benzoato, ácido antranílico, mesilato, estearato, salicilato, p-hidroxibenzoato, fenilacetato, mandelato, embonato (pamoato), metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, pantotenato, toluenosulfonato, 2-hidroxietanosulfonato, sufanylato, ciclohexilaminosulfonato, ácido algínico, b-hidroxibutírico, galactarato, galacturonato, adipato, alginato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, glicohexanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, 2-naftalesulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, tiocianato, tosilato y undecanoato.

55 Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales metálicas y sales orgánicas. Los ejemplos no limitantes de las sales metálicas adecuadas incluyen las sales de metales alcalinos (grupo IA), sales de metales alcalinotérreos (grupo IIA), y otras sales de metales farmacéuticamente aceptables. Tales sales se pueden preparar, sin limitación, a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, o zinc. Los ejemplos no limitantes de sales orgánicas adecuadas se pueden preparar a partir de aminas terciarias y de aminas cuaternarias, tales como trometamina, dietilamina, $\text{N,N}'$ -dibenciletilendiamina, clorprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N -metilglucamina) y procaína. Los grupos alcalinos que contienen nitrógeno se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo (p. ej., cloruros/bromuros/yoduros de metilo, etilo, propilo,

60

butilo, decilo, laurilo, miristilo, y estearilo), sulfatos de dialquilo (p. ej., dimetilo, dietilo, dibutilo, y diamilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo), y otros.

5 Los compuestos o sales de la presente invención pueden existir en forma de solvatos, por ejemplo con agua (es decir, hidratos) o con disolventes orgánicos (p. ej., con metanol, etanol o acetonitrilo para formar, respectivamente, metanolato, etanolato o acetonitrilato) .

10 Los compuestos o sales de la presente invención también se pueden utilizar en forma de profármacos. Algunos profármacos son ésteres alifáticos o aromáticos derivados de grupos ácidos en los compuestos de la invención. Otros son ésteres alifáticos o aromáticos de los grupos hidroxilo o amino en los compuestos de la invención. Los profármacos fosfato de los grupos hidroxilo son profármacos preferidos.

15 Los compuestos de la invención pueden comprender átomos de carbono asimétricamente sustituidos conocidos como centros quirales. Estos compuestos pueden existir, sin limitación, en forma de estereoisómeros individuales (p. ej. enantiómeros individuales o diastereómeros individuales), mezclas de estereoisómeros (p. ej. una mezcla de enantiómeros o diastereómeros), o mezclas racémicas. Se pretende que los compuestos identificados en la presente memoria como estereoisómeros individuales describan compuestos que están presentes en una forma que está sustancialmente libre de otros estereoisómeros (p. ej. sustancialmente libre de otros enantiómeros o diastereómeros). Mediante "sustancialmente libre" se quiere significar que al menos 80% del compuesto en una
20 composición es el estereoisómero descrito; preferiblemente, al menos 90% del compuesto en una composición es el estereoisómero descrito; y más preferiblemente, al menos 95%, 96%, 97%, 98% o 99% del compuesto en una composición es el estereoisómero descrito. Cuando la estereoquímica de un átomo de carbono quiral no se especifica en la estructura química de un compuesto, se pretende que la estructura química abarque compuestos que contienen cualquier estereoisómero del centro quiral.

25 Los estereoisómeros individuales de los compuestos de esta invención se pueden preparar utilizando una variedad de métodos conocidos en la técnica. Estos métodos incluyen, pero no se limitan a, síntesis estereoespecífica, separación cromatográfica de diastereómeros, resolución cromatográfica de enantiómeros, conversión de enantiómeros en una mezcla enantiomérica de diastereómeros seguido de cromatografía de separación de los diastereómeros y regeneración de los enantiómeros individuales, y resolución enzimática.

30 La síntesis estereoespecífica implica típicamente el uso de sustancias ópticamente puras apropiadas (enantioméricamente puras) o sustancialmente ópticamente puras y reacciones sintéticas que no causan racemización o inversión de la estereoquímica en los centros quirales. Las mezclas de estereoisómeros de los compuestos, incluidas las mezclas racémicas, resultantes de una reacción sintética se pueden separar, por ejemplo, mediante técnicas de cromatografía como se aprecia por los expertos normales en la técnica. La resolución cromatográfica de enantiómeros puede llevarse a cabo mediante el uso de resinas de cromatografía quiral, muchas de las cuales están disponibles comercialmente. En un ejemplo no limitante, se coloca un racemato en disolución y se carga en la columna que contiene una fase estacionaria quiral. Los enantiómeros se pueden separar a
35 40 continuación mediante HPLC.

45 La resolución de los enantiómeros también puede lograrse mediante la conversión de los enantiómeros en una mezcla de diastereómeros mediante reacción con agentes auxiliares quirales. Los diastereómeros resultantes se pueden separar mediante cromatografía en columna o cristalización/recristalización. Esta técnica es útil cuando los compuestos a separar contienen un grupo carboxilo, amino o hidroxilo que formarán una sal o enlace covalente con el agente auxiliar quiral. Los ejemplos no limitantes de auxiliares quirales adecuados incluyen aminoácidos quiralmente puros, ácidos carboxílicos orgánicos o ácidos organosulfónicos. Una vez que los diastereómeros se separan mediante cromatografía, se pueden regenerar los enantiómeros individuales. Con frecuencia, el agente auxiliar quiral se puede recuperar y volver a utilizar.

50 Enzimas, tales como esterases, fosfatasas o lipasas, pueden ser útiles para la resolución de derivados de enantiómeros en una mezcla enantiomérica. Por ejemplo, un derivado éster de un grupo carboxilo en los compuestos a separar se puede tratar con una enzima que hidroliza selectivamente solamente uno de los enantiómeros en la mezcla. El ácido enantioméricamente puro resultante se puede separar a partir del éster no hidrolizado.

60 Alternativamente, las sales de enantiómeros en una mezcla se pueden preparar utilizando cualquier método conocido en la técnica, incluyendo el tratamiento del ácido carboxílico con una base ópticamente pura adecuada, tal como alcaloides o fenetilamina, seguido de precipitación o cristalización/re-cristalización de las sales enantioméricamente puras. Los métodos adecuados para la resolución/separación de una mezcla de estereoisómeros, incluyendo mezclas racémicas, se pueden encontrar en ENANTIOMERS, RACEMATES, AND RESOLUTIONS (Jacques et al., 1981, John Wiley and Sons, Nueva York, NY).

Un compuesto de esta invención puede poseer uno o más dobles enlaces carbono-carbono insaturados. Se

pretende que todos los isómeros del doble enlace, tales como los isómeros cis (Z) y trans (E), y sus mezclas estén abarcados dentro del alcance de un compuesto citado a menos que se especifique lo contrario. Además, cuando un compuesto existe en diversas formas tautómeras, un compuesto citado no se limita a ningún tautómero específico, sino más bien se pretende que abarque todas las formas tautoméricas.

Ciertos compuestos de la invención pueden existir en diferentes formas conformacionales estables que pueden ser separables. La asimetría torsional debida a la rotación restringida alrededor de un enlace sencillo asimétrico, por ejemplo a causa de impedimento estérico o tensión en el anillo, puede permitir la separación de diferentes conformeros. Los compuestos de la invención incluye cada isómero conformacional de estos compuestos y mezclas de los mismos.

También pueden existir ciertos compuestos de la invención en forma zwitteriónica y la invención incluye cada forma zwitteriónica de estos compuestos y mezclas de los mismos.

Los compuestos de la presente invención se describen generalmente en la presente memoria utilizando nomenclatura convencional. Para un compuesto citado que tiene uno o varios centros asimétricos, se debe entender que todos los estereoisómeros del compuesto y mezclas de los mismos están incluidos en la presente invención a menos que se especifique lo contrario. Los ejemplos no limitantes de los estereoisómeros incluyen enantiómeros, diastereómeros, e isómeros cis-trans. Cuando un compuesto citado existe en diversas formas tautoméricas, se pretende que el compuesto abarque todas las formas tautoméricas. Ciertos compuestos se describen en la presente memoria mediante fórmulas generales que incluyen variables (p. ej. A_1 , A_2 , Z_1 , T, R_B , o R_A). A menos que se especifique lo contrario, cada variable dentro de tal fórmula se define independientemente de cualquier otra variable, y cualquier variable que aparece más de una vez en una fórmula se define independientemente en cada aparición. Si los radicales se describen como seleccionados "independientemente" de un grupo, cada radical se selecciona independientemente del otro. Por tanto, cada radical puede ser idéntico o diferente del otro radical o de los otros radicales.

El número de átomos de carbono en un radical hidrocarbilo puede ser indicado por el prefijo " C_x-C_y " donde x es el número mínimo e y es el máximo de átomos de carbono en el radical. Así, por ejemplo, "alquilo C_1-C_6 " se refiere a un sustituyente alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Para ilustrar adicionalmente, cicloalquilo C_3-C_6 significa un anillo de hidrocarbilo saturado que contiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo. Un prefijo unido a un sustituyente de componentes múltiples sólo se aplica al primer componente que sigue inmediatamente al prefijo. Para ilustrar, el término "carbociclilalquilo" contiene dos componentes: carbocicliilo y alquilo. Así, por ejemplo, carbociclil(C_3-C_6)alquilo C_1-C_6 se refiere a un carbocicliilo C_3-C_6 anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo C_1-C_6 .

Quando se utilizan palabras para describir un elemento de unión entre otros dos elementos de una estructura química representada, el componente descrito más a la izquierda del elemento de unión es el componente que está unido al elemento izquierdo en la estructura representada. Para ilustrar, si la estructura química es A_1-T-A_2 y T se describe como $-N(R_B)S(O)-$, la química será $A_1-N(R_B)-S(O)-A_2$.

Si un elemento conector en una estructura representada es un enlace, el elemento izquierdo en la estructura representada se une directamente al elemento derecho en la estructura representada. Por ejemplo, si una estructura química se representa como $-L_S-M-L_S-$, donde M se selecciona como un enlace, la estructura química será $-L_S-L_S-$. Para otro ejemplo, si un radical químico se representa como $-L_S-R_E$ donde L_S se selecciona como un enlace, el radical químico será $-R_E$.

Quando se utiliza una fórmula química para describir un radical, el guión o los guiones indican la parte de la fracción que tiene la valencia o las valencias libres.

Si un radical se describe como "opcionalmente sustituido", el radical puede estar sustituido o no sustituido. Si un radical se describe como sustituido opcionalmente hasta con un número concreto de radicales que no son hidrógeno, ese radical puede estar o bien no sustituido o bien sustituido hasta con ese número en concreto de los radicales que no son hidrógeno o hasta con el número máximo de posiciones sustituibles en el radical, lo que sea menor. Así, por ejemplo, si se describe un radical como un heterociclo opcionalmente sustituido hasta con tres radicales que no son hidrógeno, cualquier heterociclo con menos de tres posiciones sustituibles estará opcionalmente sustituido hasta con solamente tantos radicales que no son hidrógeno como posiciones sustituibles tiene el heterociclo. Para ilustrar, tetrazolilo (que tiene sólo una posición sustituible) estará sustituido opcionalmente hasta con un radical que no es hidrógeno. Para ilustrar adicionalmente, si se describe que un nitrógeno amínico está opcionalmente sustituido hasta con dos radicales que no son hidrógeno, a continuación, un amino nitrógeno primario estará opcionalmente sustituido hasta con dos radicales que no son hidrógeno, mientras que un nitrógeno amínico secundario estará opcionalmente sustituido solamente hasta con un radical que no sea hidrógeno.

El término "alquenilo" se refiere a una cadena de hidrocarbilo lineal o ramificada que contiene uno o más dobles

enlaces. Cada doble enlace carbono-carbono puede tener geometría cis o trans dentro del radical alqueno, con respecto a los grupos sustituidos en los átomos de carbono del doble enlace. Los ejemplos no limitantes de grupos alqueno incluyen etenilo (vinilo), 2-propenilo, 3-propenilo, 1,4-pentadienilo, 1,4-butadienilo, 1-butenilo, 2-butenilo y 3-butenilo.

5 El término "alqueno" se refiere a una cadena de hidrocarbilo insaturada divalente que puede ser lineal o ramificada y que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos no limitantes de grupos alqueno incluyen $-C(H)=C(H)-$, $-C(H)=C(H)-CH_2-$, $-C(H)=C(H)-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C(H)=C(H)-CH_2-$, $-C(H)=C(H)-CH(CH_3)-$, y $-CH_2-C(H)=C(H)-CH(CH_2CH_3)-$.

10 El término "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarbilo saturada lineal o ramificada. Los ejemplos no limitantes de los grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, iso-amilo, y hexilo.

15 El término "alqueno" se refiere a una cadena de hidrocarbilo saturada divalente que puede ser lineal o ramificada. Los ejemplos representativos de alqueno incluyen, pero no se limitan a, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, y $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$.

20 El término "alquino" se refiere a una cadena de hidrocarbilo lineal o ramificada que contiene uno o más triples enlaces. Los ejemplos no limitantes de alquino incluyen etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-propinilo, decinilo, 1-butinilo, 2-butinilo y 3-butinilo.

25 El término "alquino" se refiere a un grupo hidrocarbonado insaturado divalente que puede ser lineal o ramificado y que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los grupos alquino representativos incluyen, a modo de ejemplo, $-C\equiv C-$, $-C\equiv C-CH_2-$, $-C\equiv C-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$, $-C\equiv C-CH(CH_3)-$, y $-CH_2-C\equiv C-CH(CH_2CH_3)-$.

30 El término "carbociclo" o "carbocíclico" o "carbociclilo" se refiere a un sistema anular saturado (p. ej. "cicloalquilo"), parcialmente saturado (p. ej. "cicloalqueno" o "cicloalquino") o completamente insaturado (p. ej. "arilo") que contiene cero heteroátomos como átomos anulares. Los "átomos anulares" o los "miembros anulares" son los átomos unidos entre sí para formar el anillo o anillos. Un carbociclilo puede ser, sin limitación, un solo anillo, dos anillos fusionados o anillos de tipo puente o espiro. Un carbociclilo sustituido puede tener geometría cis o trans. Los ejemplos representativos de los grupos carbociclilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexadienilo, adamantilo, decahidro-naftalenilo, octahidro-indenilo, ciclohexenilo, fenilo, naftilo, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftilo, indenilo, isoindenilo, decalinilo, y norpinanilo. Un grupo carbociclilo puede estar unido al radical molecular parental a través de cualquier átomo anular de carbono sustituible. Cuando un grupo carbociclilo es un radical divalente, tal como A_1 y A_2 en la Fórmula I, éste puede estar unido al radical molecular restante a través de cualquiera de los dos átomos anulares sustituibles.

40 El término "carbociclicualquilo" se refiere a un grupo carbociclilo anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alqueno. Por ejemplo, carbociclicualquilo C_3-C_6 se refiere a un grupo carbociclilo C_3-C_6 conectado al radical molecular de origen a través de alqueno C_1-C_6 .

45 El término "cicloalqueno" se refiere a un radical carbociclilo no aromático, parcialmente insaturado que tiene cero heteroátomos como miembros anulares. Los ejemplos representativos de grupos cicloalqueno incluyen, pero no se limitan a, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, y octahidronaftalenilo.

50 El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo carbociclilo saturado que contiene cero heteroátomos como miembros anulares. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, decalinilo y norpinanilo.

55 El prefijo "halo" indica que el sustituyente al que está anclado el prefijo está sustituido con uno o más radicales halógeno seleccionados independientemente. Por ejemplo, "haloalquilo C_1-C_6 " se refiere a un sustituyente alquilo C_1-C_6 en donde uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por radicales halógeno seleccionados independientemente. Los ejemplos no limitantes de haloalquilo C_1-C_6 incluyen clorometilo, 1-bromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo y 1,1,1-trifluoroetilo. Se debe reconocer que si un sustituyente está sustituido con más de un radical halógeno, esos radicales halógeno pueden ser idénticos o diferentes (a no ser que se indique lo contrario).

60 El término "heterociclo" o "heterocíclico" o "heterociclilo" se refiere a un sistema anular saturado (p. ej. "heterocicloalquilo"), parcialmente insaturado (p. ej. "heterocicloalqueno" o "heterocicloalquino") o completamente insaturado (p. ej. "heteroarilo") donde al menos uno de los átomos anulares es un heteroátomo (es decir, nitrógeno, oxígeno o azufre), seleccionándose independientemente los átomos anulares restantes del grupo que consiste en carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre. Un grupo heterociclilo puede estar unido al radical molecular de origen a

través de uno cualquiera o más átomos de carbono o nitrógeno sustituibles en el grupo. Cuando un grupo heterocíclico es un radical divalente, tal como A₁ y A₂ en la Fórmula I, éste puede estar unido al radical molecular restante a través de cualquiera de los dos átomos anulares sustituibles.

5 Un heterocíclico puede ser, sin limitación, un monociclo que contiene un solo anillo. Los ejemplos de monociclos no limitantes incluyen furanilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, pirrolilo, isopirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, isoimidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, triazolilo, tetrazolilo, ditiolilo, oxatiolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiazolinilo, isotiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tiodiazolilo, oxatiazolilo, oxadiazolilo (incluyendo 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo (también conocido como "azoximilo"), 1,2,5-oxadiazolilo (también conocido como "furanilo"), y 1,3,4-oxadiazolilo), oxatriazolilo (incluyendo 1,2,3,4-oxatriazolilo y 1,2,3,5-oxatriazolilo), dioxazolilo (incluyendo 1,2,3-dioxazolilo, 1,2,4-dioxazolilo, 1,3,2-dioxazolilo, y 1,3,4-dioxazolilo), oxatiolanilo, piranilo (incluyendo 1,2-piranilo y 1,4-piranilo), dihidropiranilo, piridinilo, piperidinilo, diazinilo (incluyendo piridazinilo (también conocido como "1,2-diazinilo"), pirimidinilo (también conocido como "1,3-diazinilo"), y pirazinilo (también conocido como "1,4-diazinilo")), piperazinilo, triazinilo (incluyendo s-triazinilo (también conocido como "1,3,5-triazinilo"), as-triazinilo (también conocido 1,2,4-triazinilo), y v-triazinilo (también conocido como "1,2,3-triazinilo)), oxazinilo (incluyendo 1,2,3-oxazinilo, 1,3,2-oxazinilo, 1,3,6-oxazinilo (también conocido como "pentoxazolilo"), 1,2,6-oxazinilo, y 1,4-oxazinilo), isoxazinilo (incluyendo o-isoxazinilo y p-isoxazinilo), oxazolidinilo, isoxazolidinilo, oxatiazinilo (incluyendo 1,2,5-oxatiazinilo o 1,2,6-oxatiazinilo), oxadiazinilo (incluyendo 1,4,2-oxadiazinilo y 1,3,5,2-oxadiazinilo), morfolinilo, azepinilo, oxepinilo, tiepinilo, y diazepinilo.

20 Un heterocíclico también puede ser, sin limitación, una biciclo que contiene dos anillos fusionados, tales como, por ejemplo, naftiridinilo (incluyendo [1,8] naftiridinilo y [1,6] naftiridinilo), tiazolopirimidinilo, tienopirimidinilo, pirimidopirimidinilo, piridopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, indolizínilo, piridinilo, piranopirrolilo, 4H-quinolizínilo, purinilo, piridopiridinilo (incluyendo pirido[3,4-b]piridinilo, pirido[3,2-b]piridinilo, y pirido[4,3-b]piridinilo), piridopirimidina, y pteridinilo. Otros ejemplos no limitantes de heterociclos de anillos fusionados incluyen heterociclos condensados con benzo, tales como indolilo, isoindolilo, indolonilo (también conocido como "pseudoindolilo"), isoindazolilo (también conocido como "benzopirazolilo"), benzazinilo (incluyendo quinolinilo (también conocido como "1-benzazinilo") e isoquinolinilo (también conocido como "2-benzazinilo")), ftalazinilo, quinoxalinilo, benzodiazinilo (incluyendo cinolinilo (también conocido como "1,2-benzodiazinilo") y quinazolinilo (también conocido como "1,3-benzodiazinilo")), benzopiranilo (incluyendo "cromenilo" e "isocromenilo"), benzotiopiranilo (también conocido como "tiocromenilo"), benzoxazolilo, indoxazinilo (también conocido como "benzisoxazolilo"), antranililo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzoxadiazolilo, benzofuranilo (también conocido como "cumaronilo"), isobenzofuranilo, benzotienilo (también conocido como "benzotiofenilo", "tionaftenilo", y "benzotiofuranilo"), isobenzotienilo (también conocido como "isobenzotiofenilo", "isotionaftenilo", y "isobenzotiofuranilo"), benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, benzoxazinilo (incluyendo 1,3,2-benzoxazinilo, 1,4,2-benzoxazinilo, 2,3,1-benzoxazinilo, y 3,1,4-benzoxazinilo), benzisoxazinilo (incluyendo 1,2-benzisoxazinilo y 1,4-benzisoxazinilo), y tetrahidroisoquinolinilo.

40 Un heterocíclico puede comprender uno o más átomos de azufre como miembros del anillo; y en algunos casos, el átomo (s) de azufre se oxida a SO o SO₂. El heteroátomo (s) de nitrógeno en un heterocíclico puede o no puede estar cuaternizado, y puede o no puede estar oxidado a N-óxido. Además, el heteroátomo (s) de nitrógeno puede o no puede ser N-protegida.

45 El término "farmacéuticamente aceptable" se usa como adjetivo para significar que el sustantivo modificado es adecuado para su uso como un producto farmacéutico o como parte de un producto farmacéutico.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad total de cada sustancia activa que es suficiente para mostrar un beneficio significativo para el paciente, p. ej., una reducción en la carga viral.

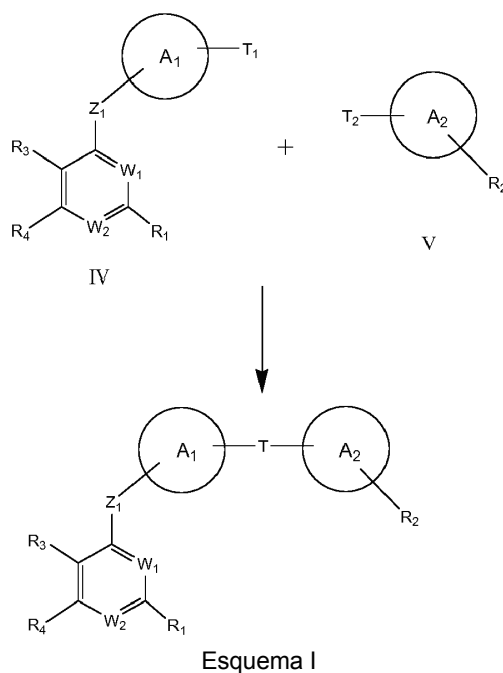
50 El término "profármaco" se refiere a derivados de los compuestos de la invención que tienen grupos escindibles química o metabólicamente y se convierten, mediante solvólisis o en condiciones fisiológicas, en los compuestos de la invención que son farmacéuticamente activos *in vivo*. Un profármaco de un compuesto puede formarse de manera convencional mediante reacción de un grupo funcional del compuesto (tal como un grupo amino, hidroxilo o carboxilo). Los profármacos a menudo ofrecen ventajas de solubilidad, compatibilidad con tejidos o liberación retardada en los mamíferos (véase, Bungard, H., Design of Prodrugs, págs. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985). Los profármacos incluyen derivados de ácido bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como, por ejemplo, ésteres preparados mediante reacción del compuesto ácido parental con un alcohol adecuado, o amidas preparadas mediante reacción del compuesto ácido parental con una amina adecuada. Los ejemplos de los profármacos incluyen, pero no se limitan a, acetato, formiato, benzoato u otros derivados acilados de grupos funcionales alcohol o amina en los compuestos de la invención.

60 El término "solvato" se refiere a la asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas de disolvente, ya sea orgánico o inorgánico. Esta asociación física a menudo incluye enlaces de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será susceptible de aislamiento, por ejemplo cuando una o más moléculas de disolvente se

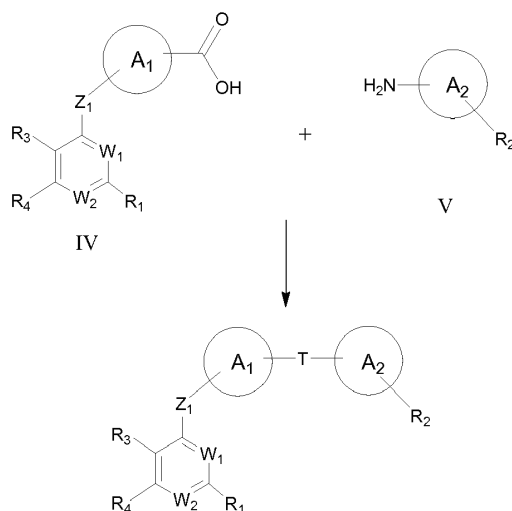
incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" abarca tanto la fase de solución como los solvatos aislables. Los solvatos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, hidratos, etanolatos, y metanolatos.

El término "grupo protector de N" o "N-protégido" se refiere a aquellos grupos capaces de proteger un grupo amino contra reacciones indeseables. Los grupos protectores de N utilizados comúnmente son descritos por Greene y Wuts, en PROTECTING GROUPS IN CHEMICAL SYNTHESIS (3ª ed., John Wiley & Sons, Nueva York (1999)). Los ejemplos no limitantes de grupos N-protectores incluyen grupos acilo tales como formilo, acetilo, propionilo, pivaloilo, t-butilacetilo, 2-cloroacetilo, 2-bromoacetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, ftalilo, o-nitrofenoxiacetilo, benzoilo, 4-clorobenzoilo, 4-bromobenzoilo o 4-nitrobenzoilo; grupos sulfonilo tales como bencenosulfonilo o p-toluenosulfonilo; grupos sulfenilo tales como fenilsulfenilo (fenil-S-) o trifenilmetilsulfenilo (tritol-S-); grupos sulfinilo tales como p-metilfenilsulfinilo (p-metilfenil-S(O)-) o t-butilsulfinilo (t-Bu-S(O)-); grupos formadores de carbamato tales como benciloxicarbonilo, p-clorobenciloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, 2-nitrobenciloxicarbonilo, p-bromobenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, 2,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 2-nitro-4,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, 3,4,5-trimetoxibenciloxicarbonilo, 1-(p-bifenil)-1-metiletoxicarbonilo, dimetil-3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, benzhidriloxicarbonilo, t-butiloxicarbonilo, diisopropilmetoxicarbonilo, isopropiloxicarbonilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilo, aliloxicarbonilo, 2,2,2-tricloro-etoxi-carbonilo, fenoxicarbonilo, 4-nitro-fenoxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, adamantiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, o feniltiocarbonilo; grupos alquilo tales como bencilo, p-metoxibencilo, trifenilmetilo, o benciloximetilo; p-metoxifenilo; y grupos sililo tales como trimetilsililo. Los grupos Y preferidos N-protectores incluyen formilo, acetilo, benzoilo, pivaloilo, t-butilacetilo, fenilsulfonilo, bencilo, t-butiloxicarbonilo (Boc) y benciloxicarbonilo (Cbz).

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante acoplamiento de un compuesto de fórmula IV a un compuesto de fórmula V como se muestra en el Esquema I, donde A₁, A₂, Z₁, W₁, W₂, R₁, R₂, R₃, R₄ y T se definen como antes. Los compuestos de Fórmula IV se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en las Publicaciones de Patente de Estados Unidos Núms. 20070232627, 20070197558 y 20070232645 y el documento WO2008/133753, mientras que los compuestos de Fórmula V se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en los documentos WO2004014313, WO2004014852, WO2006133326, WO2007070556, WO2007070600, WO2008021927, WO2008021928, WO2008021936, WO2008064218 y WO2008070447.

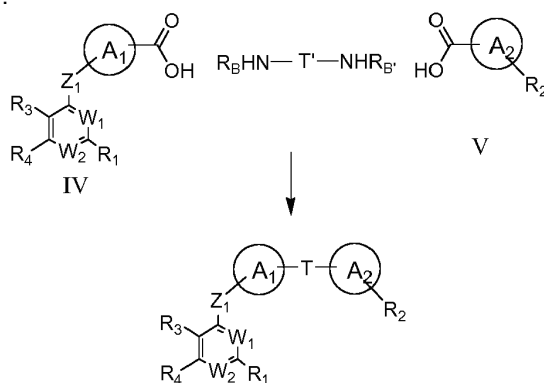


Como ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante acoplamiento de un compuesto de Fórmula IV a un compuesto de Fórmula V como se muestra en el Esquema II, donde T₁ es un ácido carboxílico como se muestra o un derivado activado tal como un cloruro de ácido o un éster activado (p. ej., ésteres de N-hidroxisuccinimida o pentafluorofenilo), y T₂ es una amina o amina sustituida. Se pueden emplear reactivos de acoplamiento al enlace amida tales como DCC, EDAC, PyBOP, y HATU con la opción de añadir una base de amina tal como trietilamina o base de Hunig en un disolvente tal como DMF, DMSO, THF, o diclorometano.



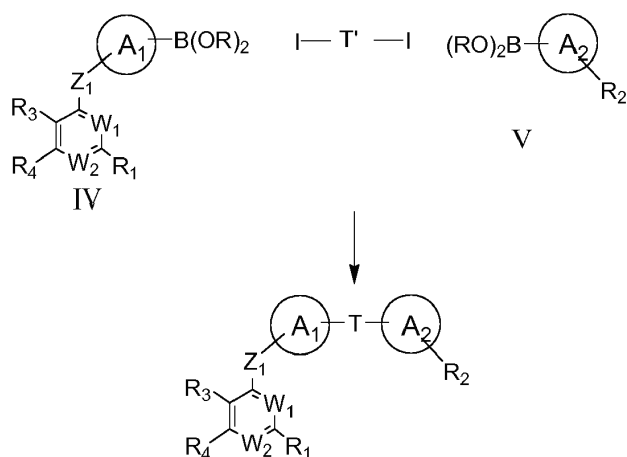
Esquema II

- 5 Como otro ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante acoplamiento de un compuesto de Fórmula IV a un compuesto de Fórmula V como se muestra en el Esquema III, donde T₁ y T₂ son ácidos carboxílicos o derivados activados tales como cloruros de ácido o ésteres activados (p. ej. ésteres de N-hidroxisuccinimida o pentafluorofenilo) mediante reacción con una amina o amina sustituida como se muestra. Se pueden emplear reactivos de acoplamiento al enlace amida tales como DCC, EDAC, PyBOP, y HATU con la opción de añadir una base de amina tal como trietilamina o base de Hunig en un disolvente tal como DMF, DMSO, THF, o diclorometano. Los acoplamientos pueden llevarse a cabo simultáneamente para proporcionar productos simétricos o sucesivamente para proporcionar productos no simétricos. R_B y R_{B'} se definen como antes en esta memoria, y -C(O)N(R_B)-T'-N(R_{B'})C(O)- es T.

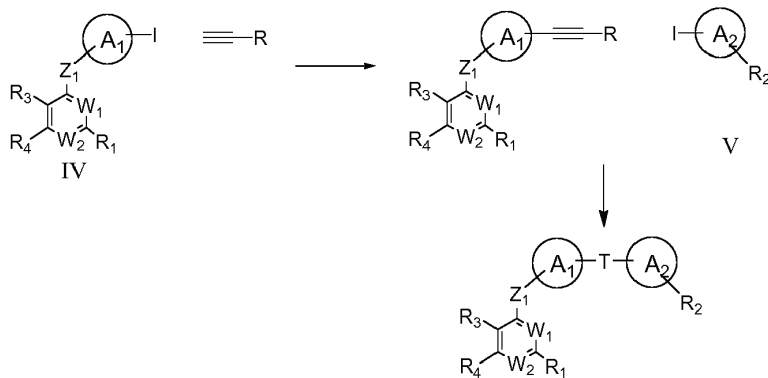


Esquema III

- 15 Como otro ejemplo más, los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante acoplamiento de un compuesto de Fórmula IV a un compuesto de Fórmula V como se muestra en el Esquema IV, donde T₁ y T₂ son independientemente ácidos o ésteres borónicos, como se muestra mediante la reacción con haluros heterocíclicos o carbocíclicos (yoduro mostrado en el Esquema IV) o triflatos y un catalizador de metal de transición. T' es un heterocíclico o carbocíclico, y R se puede seleccionar, sin limitación, independientemente en cada aparición entre hidrógeno o L_A, y L_A se define como antes. Alternativamente, se pueden emplear alquilestannanos (tales como tributil- o trimetilestannanos) en lugar de los boronatos y acoplar con haluros o triflatos en condiciones análogas. Se pueden emplear o generar in situ catalizadores de Pd tales como Pd(PPh₃)₄ o Pd(dppf)Cl₂ utilizando un catalizador de Pd(II) tal como Pd(OAc)₂ o Pd₂(Dba)₃ y ligandos de organofósforo, tales como PPh₃ o P(t-Bu)₃. Las reacciones se pueden llevar a cabo con la adición de una base tal como K₂CO₃ o K₃PO₄ en un disolvente tal como THF o DMF. Los acoplamientos pueden llevarse a cabo simultáneamente para proporcionar productos simétricos o sucesivamente para proporcionar productos no simétricos.



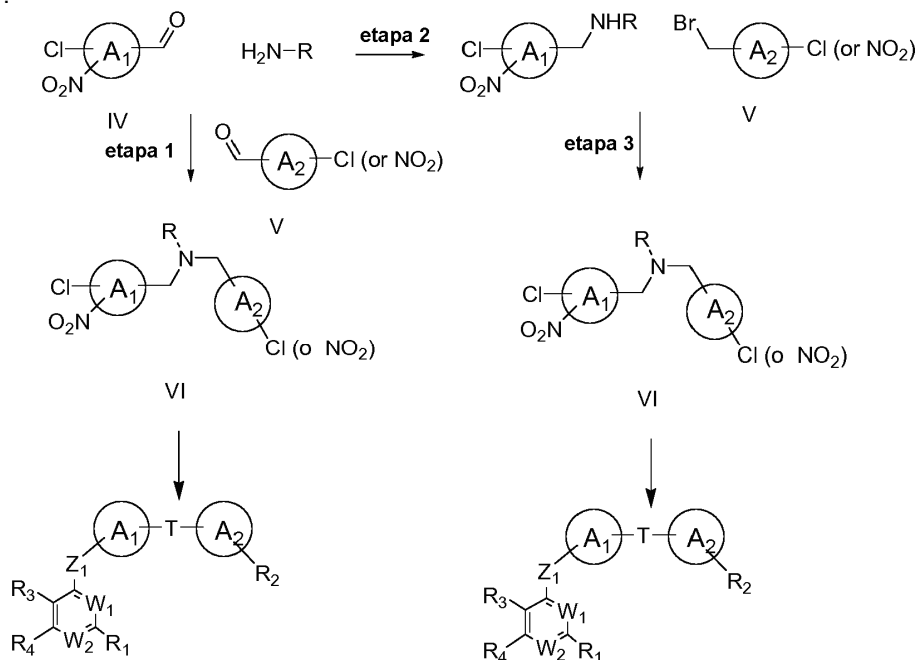
- 5 Como otro ejemplo más, los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante acoplamiento de un compuesto de Fórmula IV a un compuesto de Fórmula V como se muestra en el Esquema V, donde T₁ y T₂ son haluros (yoduro como se muestra) mediante reacción con un alquino, en donde R puede ser de trimetilsililo (TMS) u otro grupo protector adecuado, mediante reacción de Sonogashira utilizando un catalizador adecuado. Se pueden emplear o generar in situ catalizadores de Pd tales como Pd(PPh₃)₄ o Pd(dppf)Cl₂ utilizando un catalizador de Pd (II) tal como Pd(OAc)₂ o Pd₂(Dba)₃ y ligandos de organofósforo, tales como PPh₃ o P(t-Bu)₃. Alternativamente, se puede emplear un catalizador de Cu (I), tal como yoduro de Cu (I). Las reacciones se pueden llevar a cabo con la adición de una base tal K₂CO₃ o K₃PO₄ o una base amínica tal como trietilamina o base de Hunig, en un disolvente tal como THF o DMF. El grupo protector TMS se puede eliminar utilizando una base tal como K₂CO₃ en un disolvente tal como metanol o THF. Se puede llevar a cabo una segunda reacción de Sonogashira con V en las condiciones análogas al primer acoplamiento. Los acoplamientos se pueden llevar a cabo simultáneamente para proporcionar productos simétricos o sucesivamente para proporcionar productos no simétricos.



- 20 Como un ejemplo adicional, los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante acoplamiento de un compuesto de Fórmula IV a un compuesto de Fórmula V como se muestra en el Esquema VI. La Fórmula IV y V son ambas aldehídos, y se pueden hacer reaccionar con una amina para formar la Fórmula VI (etapa 1) mediante aminación reductora utilizando un agente reductor adecuado, tal como NaCNBH₃ o NaBH(OAc)₃, en un disolvente tal como THF o etanol con o sin la adición de ácido acético. R puede ser, sin limitación, alquilo C₁-C₆, tal como terc-butilo o isopropilo, carbociclo C₆-C₁₀ tal como fenilo, o heterociclo de 6 a 10 miembros. Alternativamente, R puede ser un grupo protector, tal como bencilo o 2,4-dimetoxibencilo, que se puede eliminar de VI utilizando hidrogenolisis o mediante tratamiento con un ácido, tal como TFA o HCl. Alternativamente, V puede contener un haluro de alquilo, tal como el bromuro mostrado, y se puede hacer reaccionar con el producto de aminación reductora (etapa 2) del aldehído IV con la amina para formar VI (etapa 3). La alquilación utilizando el haluro V se puede llevar a cabo en presencia de una base, tal como NaH, NaOH, base de Hunig, o NaHMDS en un disolvente tal como THF o DMF. Los compuestos VI sustituidos con haluro y nitro se pueden hacer reaccionar con grupos alcoholes alquílicos, arílicos, o heteroarílicos, tioles, fenoles, tiofenoles o utilizando una base tal como K₂CO₃ o base de Hunig, en un disolvente tal como THF o DMF. Los grupos nitro se pueden reducir a grupos amino, utilizando hidrogenación catalizada por Pd o Ni Raney o utilizando Fe en presencia de NH₄Cl, HCl, o ácido acético, y funcionalizar adicionalmente a compuestos I utilizando los procedimientos descritos en las Solicitudes de Patente de los Estados Unidos Núms. 20070232627,

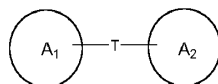
20070197558 y 20070232645 y el documento WO2008/133753, así como los descritos en los documentos WO2004014313, WO2004014852, WO2006133326, WO2007070556, WO2007070600, WO2008021927, WO2008021928, WO2008021936, WO2008064218 y WO2008070447. T es

5 -CH₂-N(R)-CH₂- o
-CH₂-NH-CH₂-.

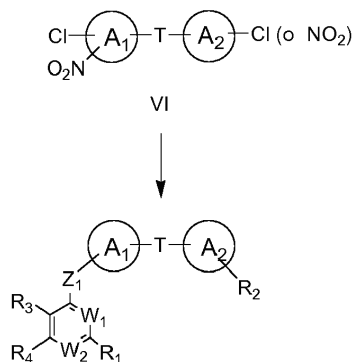


Esquema VI

10 Además, los compuestos de Fórmula I se pueden preparar directamente a partir de



15 o un derivado activado del mismo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden prepararse a partir de un compuesto de Fórmula VI como se muestra en el Esquema VII, que se puede preparar a través de los Esquemas I-IV mediante la sustitución de cloro y/o nitro por IV y V. El haluro y compuestos VI sustituido con nitro se puede hacer reaccionar con alcoholes alquílicos, arílicos, o heteroarílicos, tioles, fenoles, tiofenoles o utilizando una base tal como K₂CO₃ o base de Hunig, en un disolvente tal como THF o DMF. Los grupos nitro se pueden reducir a grupos amino, utilizando hidrogenación catalizada por Pd o Ni Raney o utilizando Fe en presencia de NH₄Cl, HCl, o ácido acético, y funcionalizar adicionalmente a compuestos I utilizando los procedimientos descritos en las Solicitudes de Patente de los Estados Unidos Núms. 20070232627, 20070197558 y 20070232645 y el documento WO2008/133753, así como los descritos en los documentos WO2004014313, WO2004014852, WO2006133326, WO2007070556, WO2007070600, WO2008021927, WO2008021928, WO2008021936, WO2008064218 y WO2008070447.



25

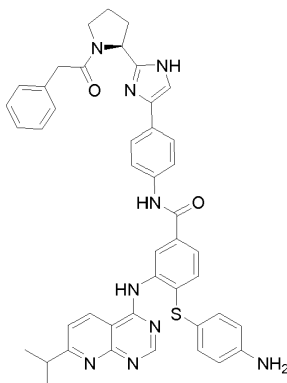
Los compuestos que tienen las Fórmulas II y III se pueden preparar de manera similar de acuerdo con los esquemas anteriores, tal como apreciarán los expertos en la técnica.

5 Si un radical descrito en la presente memoria (p. ej. $-NH_2$ o $-OH$) no es compatible con los métodos de síntesis, el radical puede estar protegido con un grupo protector adecuado que sea estable en las condiciones de reacción utilizadas en los métodos. El grupo protector se puede eliminar en un punto adecuado en la secuencia de reacción para proporcionar un compuesto intermedio u objetivo deseado. Los grupos protectores adecuados y los métodos para proteger o desproteger radicales son bien conocidos en la técnica, ejemplos de los cuales se pueden encontrar en Greene y Wuts, *supra*. Las condiciones de reacción y tiempos de reacción óptimos para cada etapa individual pueden variar dependiendo de los reactivos concretos empleados y de los sustituyentes presentes en los reactivos utilizados. Los disolventes, temperaturas y otras condiciones de reacción pueden seleccionarse fácilmente por un experto normal en la técnica basándose en la presente invención.

15 Las realizaciones y los esquemas descritos anteriormente y los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración.

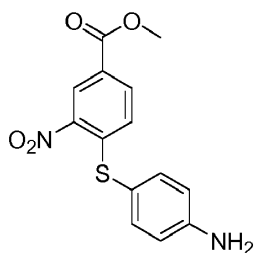
Ejemplo 1

20 S)-4-(4-Aminofeniltio)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(4-(2-(1-(2-fenilacetil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)benzamida



Ejemplo 1A

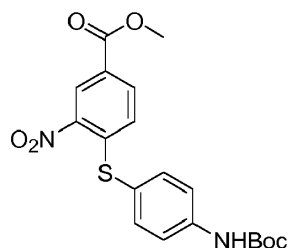
25 Éster metílico de ácido 4-(4-amino-fenilsulfanil)-3-nitro-benzoico



30 Una mezcla de éster metílico del ácido 4-cloro-3-nitrobenzoico (15,0 g, 68 mmoles), 4-aminotiofenol (8,8 g, 68 mmoles) y K_2CO_3 (11,8 g, 85 mmoles) en DMF (150 mL) se calentó a $90^\circ C$ durante 1,5 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y después se vertió en H_2O (450 mL) agitando. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (400 mL). El extracto se lavó con H_2O (3 veces) y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se evaporó para proporcionar el producto bruto en forma de un cristal de color naranja. El producto bruto se suspendió en 150 mL de *i*- Pr_2O y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El cristal se recogió mediante filtración, se lavó con *i*- Pr_2O y se secó a $60^\circ C$ durante 3 días a presión reducida para proporcionar el compuesto del título purificado en forma de cristales de color naranja (18,6 g, rendimiento de 90%).

Ejemplo 1B

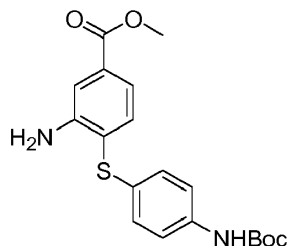
40 Éster metílico de ácido 4-(4-*terc*-butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-3-nitro-benzoico



5 Una solución del Producto del Ejemplo 1A (18,5 g, 61 mmoles) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (26,8 g, 122 mmoles) en *p*-dioxano (280 mL) se calentó a 90°C durante 3 horas. Se añadió un dicarbonato de di-*tert*-butilo adicional (26,8 g, 122 mmoles) y la mezcla se calentó a 90°C durante 3 horas. Se añadió un segundo dicarbonato de di-*tert*-butilo adicional (13,4 g, 61 mmoles) y la mezcla se calentó a 90°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y después se evaporó. El residuo se diluyó con *i*-Pr₂O (250 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El cristal resultante se recogió mediante filtración, se lavó con *i*-Pr₂O y se secó a 60°C durante la noche bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de cristales de color amarillo (22,8 g, 93% de rendimiento).

Ejemplo 1C

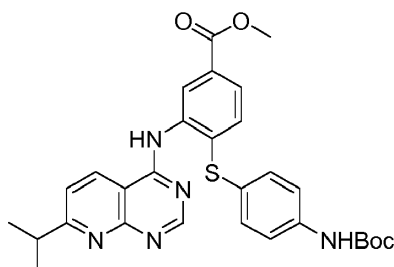
15 Éster metílico de ácido 3-Amino-4-(4-*tert*-butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-benzoico



20 Una suspensión del Producto del Ejemplo 1B (22,8 g, 56 mmoles), polvo de Fe (16,4 g, 282 mmoles) y NH₄Cl (15,1 g, 282 mmoles) en EtOH acuoso [preparado a partir de EtOH (228 mL) y H₂O (228 mL)] se calentó gradualmente a reflujo y se sometió a reflujo suavemente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se evaporó. El residuo acuoso se repartió entre acetato de etilo y H₂O, se alcalinizó a pH 9 con K₂CO₃, y después se filtró a través de un lecho de celite. La capa orgánica se separó, se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo oleoso se cristalizó en el tratamiento con *i*-Pr₂O (200 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El cristal resultante se recogió mediante filtración, se lavó con *i*-Pr₂O y se secó a 60°C durante la noche bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (13,9 g, rendimiento de 66%).

Ejemplo 1D

30 Éster metílico de ácido 4-(4-*tert*-Butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ilamino)-benzoico



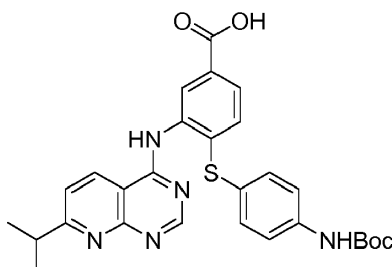
35 Una suspensión de *N*-(3-ciano-6-isopropil-piridin-2-il)-*N,N*-dimetil-formamidina (2,00 g, 9,3 mmoles) y el producto del Ejemplo 1C (3,46 g, 9,3 mmoles) en ácido acético (40 mL) se calentó a 120°C durante 20 minutos bajo N₂. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (150 mL) y H₂O (200 mL), y a continuación se alcalinizó a pH 9 con K₂CO₃ agitando. La capa orgánica se separó, se lavó con NaHCO₃ al 10%, H₂O y salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se evaporó para proporcionar un aceite de color pardo pálido. El residuo oleoso se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/*n*-hexano = 5/1) para

proporcionar cristales de color amarillo. La purificación adicional mediante lavado con acetato de etilo frío (15 mL) proporcionó el compuesto del título en forma de cristales de color ligeramente amarillo (3,27 g, rendimiento de 65%).

Ejemplo 1E

5

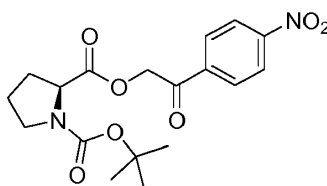
Ácido 4-(4-*tert*-butoxicarbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ilamino)benzoico



- 10 A una solución del Producto del Ejemplo 1D (3,25 g, 6,0 mmoles) en THF (32,5 mL) se le añadió LiOH acuoso [preparado a partir de monohidrato de LiOH (1,02 g, 24 mmoles) y H₂O (10 mL)] gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 26 horas y después se evaporó. La mezcla acuosa se diluyó con 100 mL de H₂O, se lavó con acetato de etilo (50 mL), y después se aciduló cuidadosamente a pH 4-5 con HCl al 10% a 5°C agitando. El sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con H₂O, y se secó a 60°C durante la
- 15 noche bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un cristal de color amarillo pálido (3,09 g, rendimiento de 98%).

Ejemplo 1F

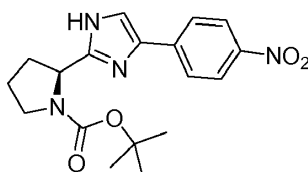
- 20 (S)-2-(2-(4-Nitrofenil)-2-oxoetil)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo



- 25 A una solución de BOC-L-prolina (0,485 g, 2,25 mmoles) y 2-bromo-4'-nitroacetofenona (0,500 g, 2,05 mmoles) en acetonitrilo (20 mL) se le añadió diisopropiletilamina (0,39 ml, 2,25 mmoles) gota a gota a temperatura ambiente. Después de agitar durante cuatro horas, la solución se vertió en salmuera y se extrajo en acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y el producto filtrado se concentró para proporcionar una sustancia bruta que se usó sin purificación (rendimiento 100%).

- 30 Ejemplo 1G

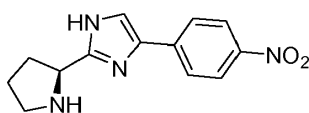
(S)-2-(4-(4-Nitrofenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



- 35 A una solución del Producto del Ejemplo 1F (0,775 g, 2,05 mmoles) en tolueno (10 mL) se le añadió acetato de amonio (3,16 g, 41,0 mmoles) en una porción. La mezcla se calentó a 100°C durante 16 horas. La solución de color rojo oscuro se vertió en salmuera, se extrajo en acetato de etilo, se concentró, y se purificó mediante una columna Combi-flash de 12 g, eluyendo con acetato de etilo al 0-30% en diclorometano para proporcionar un sólido ceroso
- 40 (0,545 g, 74%).

Ejemplo 1H

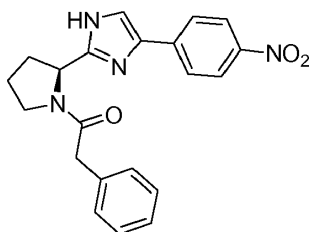
(S)-4-(4-Nitrofenil)-2-(pirrolidin-2-il)-1H-imidazol



5 A una solución del Producto del Ejemplo 1G (0,545 g, 1,52 mmoles) en diclorometano (15 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (2,34 ml, 30,4 mmoles) gota a gota a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 16 horas y después se concentró y se destiló azeotrópicamente con tolueno dos veces para proporcionar una sal de TFA en forma de un sólido ceroso de color naranja (0,367 g, 65%).

Ejemplo 1I

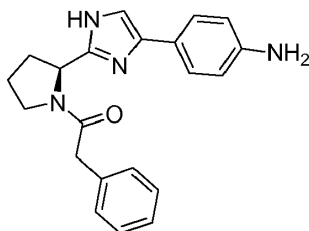
10 (S)-1-(2-(4-(4-Nitrofenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-feniletanona



15 A una solución del Producto del Ejemplo 1H (0,18 g, 0,48 mmoles) y HATU (0,202 g, 0,53 mmoles) en DMSO se le añadió diisopropiletilamina (5 mL) (0,253 ml, 1,45 mmoles) seguido de ácido fenilacético (0,066 ml, 0,53 mmoles). La solución se agitó durante 16 horas, a continuación se diluyó con agua y el producto se separó mediante filtración y se purificó mediante una columna Combi-flash de 12 g, eluyendo con metanol al 0-5% en diclorometano para proporcionar un sólido (0,137 g, 75%).

Ejemplo 1J

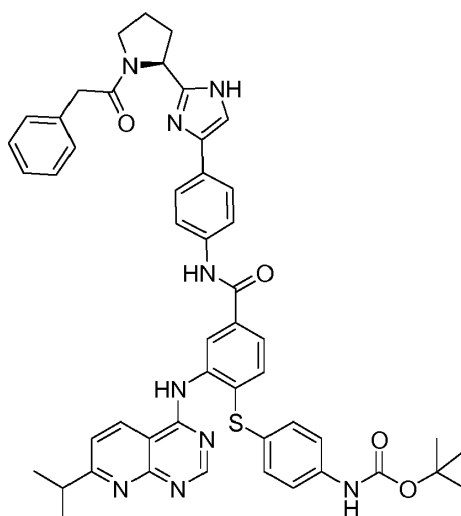
(S)-1-(2-(4-(4-aminofenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-feniletanona



25 A una solución del Producto del Ejemplo 1I (0,137 g, 0,36 mmoles) en una mezcla de agua (0,75 mL), metanol (1,5 mL) y tetrahidrofurano (1,5 mL) se le añadieron hierro (0,102 g, 1,82 mmoles) y cloruro de amonio (0,030 g, 0,54 mmoles) y la mezcla resultante se calentó agitando vigorosamente a 75°C durante una hora. La mezcla de reacción caliente se filtró a través de celite y se enjuagó bien con metanol y tetrahidrofurano. El producto filtrado se concentró y se repartió entre una solución de NaHCO₃ al 10% y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró para proporcionar un sólido ceroso que se utilizó sin purificación (97%).

Ejemplo 1K

35 (S)-4-(2-(7-Isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-(2-(1-(2-fenilacetil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)fenilcarbamoil)feniltio)fenilcarbamato de terc-butilo

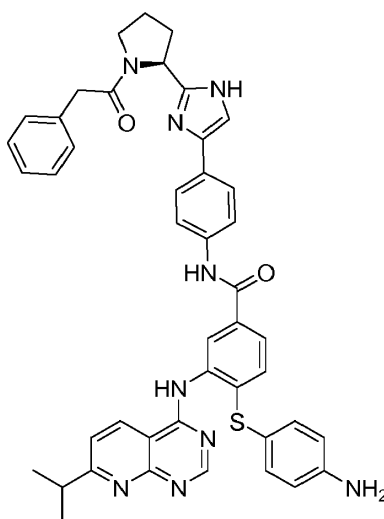


5 A una solución del Producto del Ejemplo 1E (0,16 g, 0,30 mmoles) y HATU (0,12 g, 0,316 mmoles) en DMSO (5 mL) se le añadió diisopropiletilamina (0,184 mL, 1,05 mmoles) seguido del producto del Ejemplo 1J (0,115 g, 0,33 mmoles). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después se diluyó con agua y el producto bruto se separó mediante filtración y se purificó mediante un columna Combi-flash de 12 g, eluyendo con metanol al 0-10% en diclorometano para proporcionar un sólido (0,092 g, 36%).

Ejemplo 1L

10

(S)-4-(4-Aminofeniltio)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(4-(2-(1-(2-fenilacetil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)benzamida



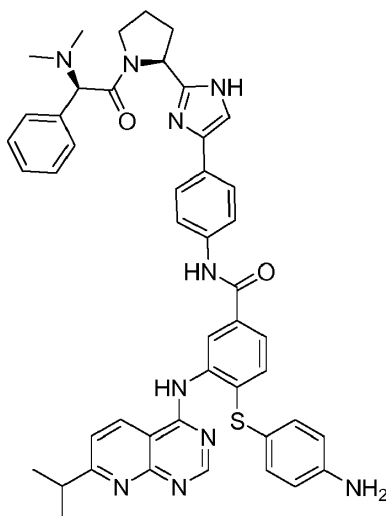
15

15 A una solución del Producto del Ejemplo 1K (0,092 g, 0,11 mmoles) en tetrahidrofurano (1 mL) se le añadió HCl 4 M en dioxano (1 ml, 4,2 mol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante cuatro horas, la sal de HCl sólida del producto se separó mediante filtración y se recogió en una pequeña cantidad de metanol y se añadió a una solución de NaHCO₃. La amina libre se extrajo en acetato de etilo, se concentró y purificó mediante una columna Combi-flash de 12 g, eluyendo con metanol al 0-10% en diclorometano para proporcionar un sólido de color amarillo (0,035 g, 43%). RMN ¹H (400 MHz, disolvente) δ ppm 1,36 (d, J = 7,02 Hz, 6 H) 1,89-2,36 (m, 4 H) 3,24 (dd, J = 13,89, 6,87 Hz, 1 H) 3,50-3,81 (m, 4 H) 5,9-5,20 (m, 1 H) 6,66 (d, J = 8,54 Hz, 2 H) 6,98-7,10 (m, 2 H) 7,12-7,35 (m, 7 H) 7,55 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 7,66-7,79 (m, 5 H) 7,96 (s, 1 H) 8,49 (s, 1 H) 8,76 (d, J = 8,24 Hz, 1 H)

20

25 Ejemplo 2

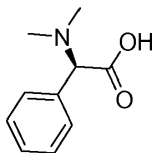
4-(4-Aminofeniltio)-N-(4-(2-((S)-1-((R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzamida



Ejemplo 2A

(R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacético

5



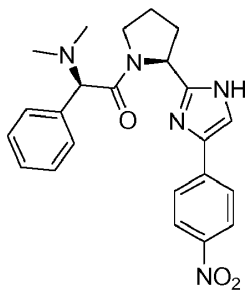
Una solución de ácido (R)-2-amino-2-fenilacético (1,0 g, 6,62 mmoles) y formaldehído acuoso al 37% (3,22 ml, 39,7 mmoles) en metanol (22 mL) se trató con paladio sobre carbono al 20% (0,35 g, 0,66 mmoles) bajo una atmósfera de hidrógeno durante 5 horas. Después de purgar con nitrógeno, la solución se filtró y se concentró a continuación. El residuo se recogió en una pequeña cantidad de metanol y se añadió éter. El sólido resultante se filtró y se secó para proporcionar un sólido de color blanco.

10

Ejemplo 2B

15

(R)-2-(dimetilamino)-1-((S)-2-(4-(4-nitrofenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-feniletanona

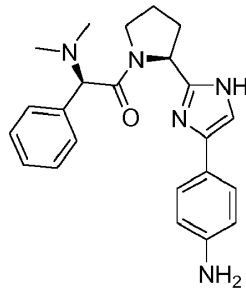


El producto del Ejemplo 1H (0,185 g, 0,49 mmoles) y el producto del Ejemplo 2B (0,098 g, 0,54 mmoles) se procesaron de la misma manera que en el Ejemplo 1I.

Ejemplo 2C

(R)-1-((S)-2-(4-(4-aminofenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-(dimetilamino)-2-feniletanona

25



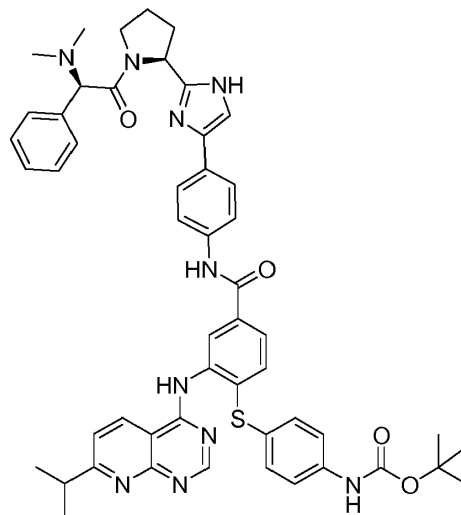
El producto del Ejemplo 2B (0,21 g, 0,50 mmoles) se procesó de la misma manera que en el Ejemplo 1J para proporcionar un sólido ceroso (0,085 g, 44%).

5

Ejemplo 2D

4-(4-(4-(2-((S)-1-((R)-2-(Dimetilamino)-2-fenilacetil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)fenilcarbamoil)-2-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)feniltio)fenilcarbamato de terc-butilo

10



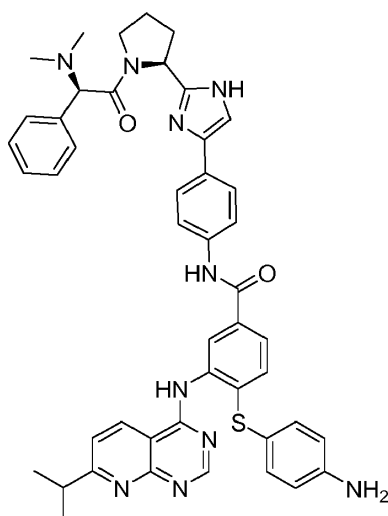
Una solución del producto del Ejemplo 2C (0,081 g, 0,21 mmoles) y el producto del Ejemplo 1E (0,10 g, 0,188 mmoles) se procesó de la misma manera que en el Ejemplo 1K para proporcionar un sólido (0,094 g, 55%).

15

Ejemplo 2E

4-(4-Aminofeniltio)-N-(4-(2-((S)-1-((R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzamida

20

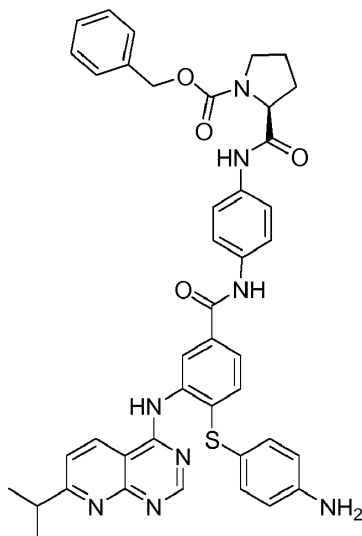


El producto del Ejemplo 2D (0,094 g, 0,10 mmoles) se procesó de la misma manera que en el Ejemplo 1L para proporcionar un sólido de color amarillo (0,016 g, 19%). RMN ^1H (400 MHz, disolvente) δ ppm 1,36 (d, $J=6,71$ Hz, 6 H) 1,80-2,12 (m, 4 H) 2,17 (s, 6 H) 3,19-3,26 (m, 1 H) 3,38 (s, 1 H) 3,88 (s, 1 H) 4,25 (s, 1 H) 5,06 (s, 1 H) 6,66 (d, $J=8,54$ Hz, 2 H) 7,02 (d, $J=6,10$ Hz, 1 H) 7,15 (d, $J=8,54$ Hz, 2 H) 7,23-7,50 (m, 5 H) 7,55 (d, $J=7,63$ Hz, 1 H) 7,62-7,80 (m, 5 H) 7,99 (s, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 8,77 (d, $J=0,02$ Hz, 1 H)

Ejemplo 3

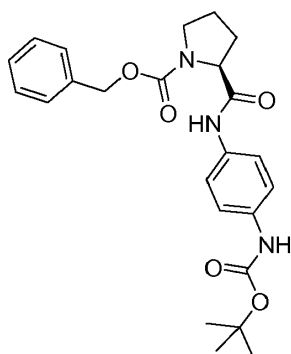
A-1169629.0

2-(4-(4-(4-aminofeniltio)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzamido)fenilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-bencilo



Ejemplo 3A

(S)-2-(4-(terc-Butoxicarbonilamino)fenilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo

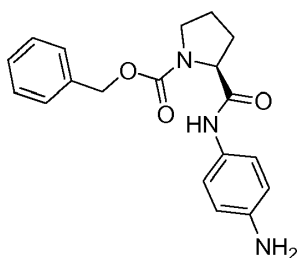


5 A una solución de Carbobenciloxi-L-prolina (0,20 g, 0,80 mmoles) y HATU (0,32 g, 0,84 mmoles) en DMSO (6 mL) de diisopropiletilamina se le añadió (0,42 ml, 2,41 mmoles) seguido de 4-aminofenilcarbamato de terc-butilo (0,175 g, 0,82 mmoles). La solución se agitó a temperatura ambiente durante dos horas, después se diluyó con agua y el producto sólido se filtró y se purificó mediante columna Combi-flash de 12 g, eluyendo con acetato de etilo al 0-20% en diclorometano para proporcionar un sólido (0,245 g, 70 %).

Ejemplo 3B

10

(S)-2-(4-Aminofenilcarbamoyl)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo

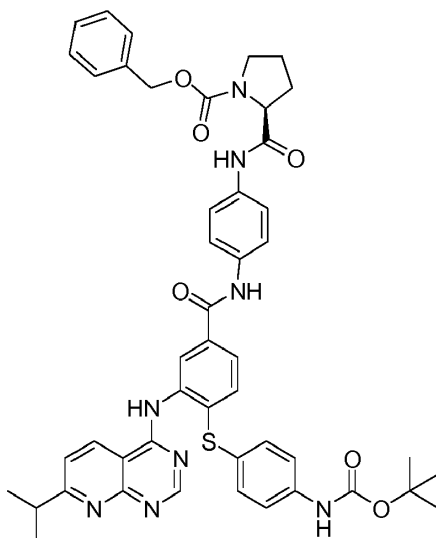


15 A una solución del producto del Ejemplo 3A (0,245 g, 0,56 mmoles) en dioxano (5 mL) se le añadió HCl 4M dioxano (2,8 ml, 11,2 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla se concentró y se destiló azeotrópicamente con tolueno para proporcionar un sólido de color canela (0,18 g, 86%).

Ejemplo 3C

20

2-(4-(4-(4-(terc-Butoxicarbonilamino)feniltio)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzamido)fenilcarbamoyl)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-bencilo



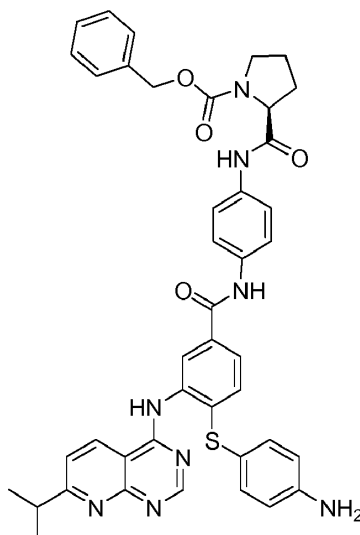
25

El producto del Ejemplo 1E (0,15 g, 0,28 mmoles) y el producto del Ejemplo 3B (0,134 g, 0,395 mmoles) se

procesaron de la misma manera que en el Ejemplo 1K para proporcionar un sólido (0,155 g, 64%).

Ejemplo 3D

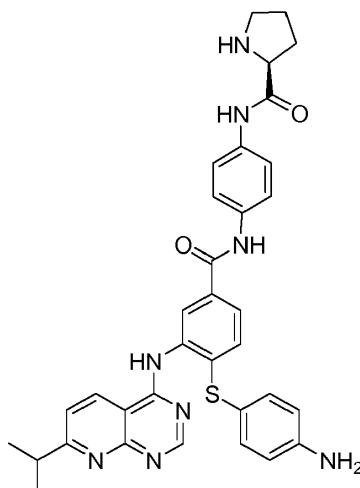
- 5 (S)-2-(4-(4-(4-Aminofeniltio)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzamido)fenilcarbamoyl)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo



- 10 El producto del Ejemplo 3C (0,094 g, 0,10 mmoles) se procesó de la misma manera que en el Ejemplo 1L para proporcionar un sólido amarillo (0,045 g, 33%). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-D6) d ppm 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6 H) 1,81-2,00 (m, 3 H) 2,16-2,31 (m, 1 H) 3,15-3,27 (m, 1 H) 3,41-3,56 (m, 2 H) 4,29-4,40 (m, 1 H) 4,92-5,14 (m, 2 H) 5,59 (s, 2 H) 6,64 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,87 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 7,15 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,18-7,27 (m, 2 H) 7,34-7,42 (m, 2 H) 7,54 (t, J = 8,09 Hz, 2 H) 7,62-7,72 (m, 3 H) 7,78 (d, J = 7,35 Hz, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 8,59 (s, 1 H) 8,89 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 10,01 (d, J = 5,52 Hz, 1 H) 10,14 (d, J = 5,88 Hz, 2 H)
- 15

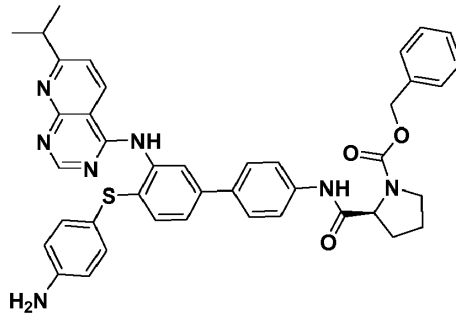
Ejemplo 4

- 20 (S)-N-(4-(4-(4-aminofeniltio)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzamido)fenil)pirrolidin-2-carboxamida



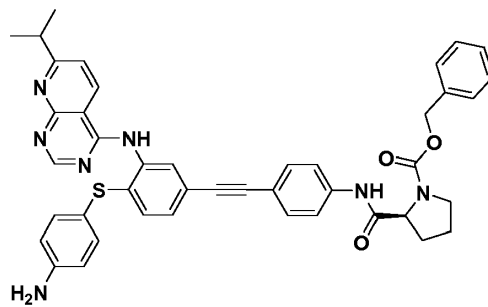
- 25 El producto del Ejemplo 3C (0,094 g, 0,10 mmoles) se procesó de la misma manera que en el Ejemplo 1L para proporcionar a este producto como un sólido amarillo (0,014 g, 12%). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-D6) d ppm 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 1,58-1,70 (m, 2 H) 1,70-1,85 (m, 1 H) 1,95-2,12 (m, 1 H) 2,88 (t, J = 6,62 Hz, 2 H) 3,13-3,26 (m, 1 H) 3,66 (dd, J = 8,64, 5,33 Hz, 1 H) 5,59 (s, 2 H) 6,63 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,86 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,14 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,63 (q, J = 8,95 Hz, 5 H) 7,77 (d, J = 9,19 Hz, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 8,88 (d, J = 6,99 Hz, 1 H) 9,90 (s, 1 H) 10,13 (d, J = 10,66 Hz, 2 H)

Los siguientes compuestos también se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en la presente memoria:

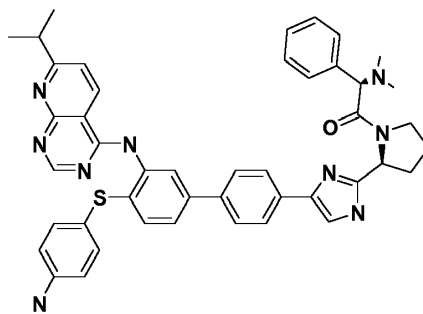


Ejemplo 5

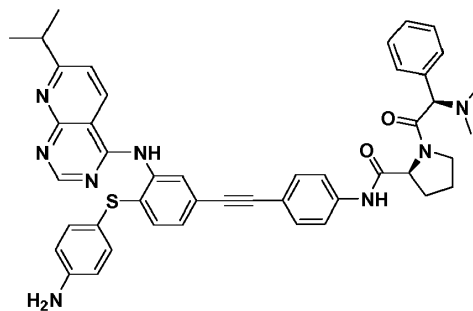
5



Ejemplo 6

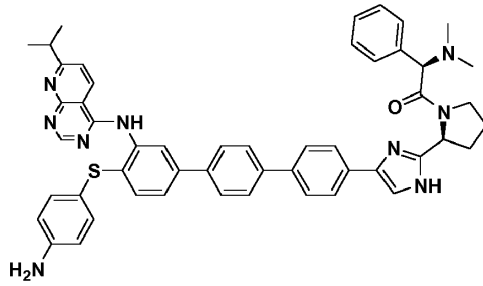


10 Ejemplo 7

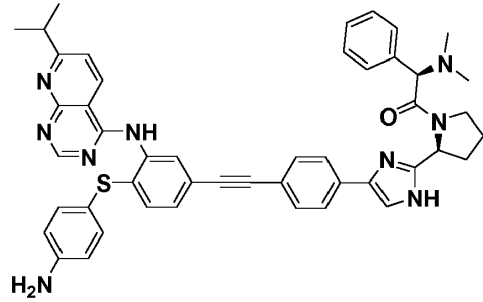


Ejemplo 8

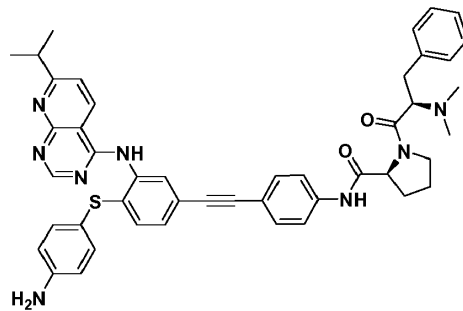
Ejemplo 9



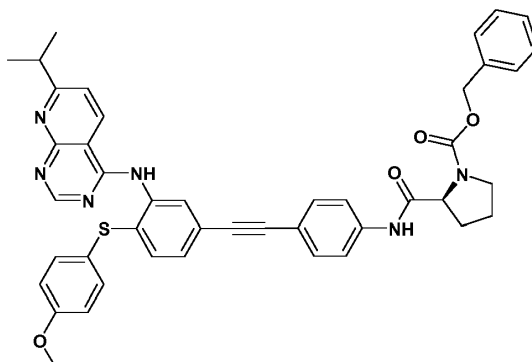
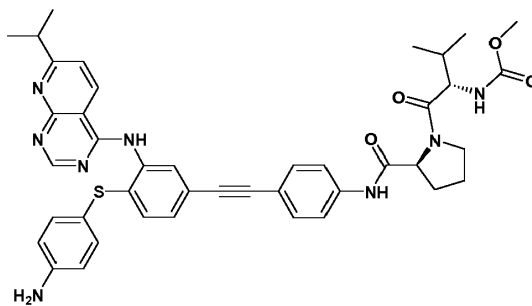
5 Ejemplo 10



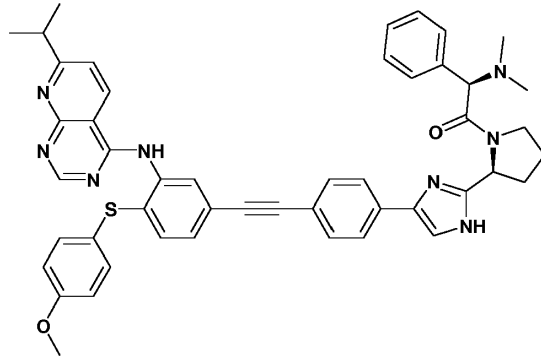
Ejemplo 11



10 Ejemplo 12

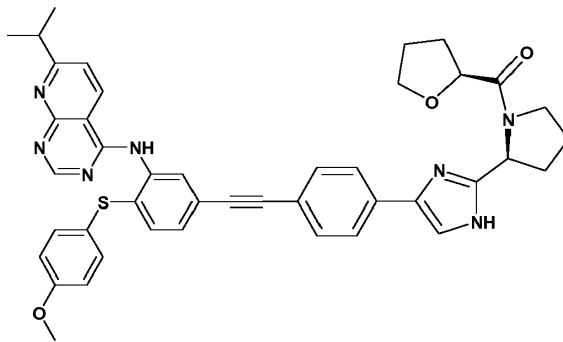


Ejemplo 13

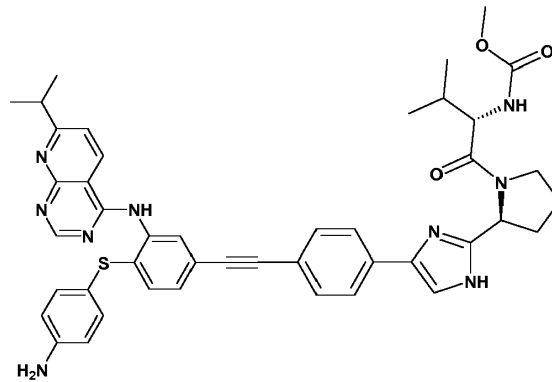


Ejemplo 14

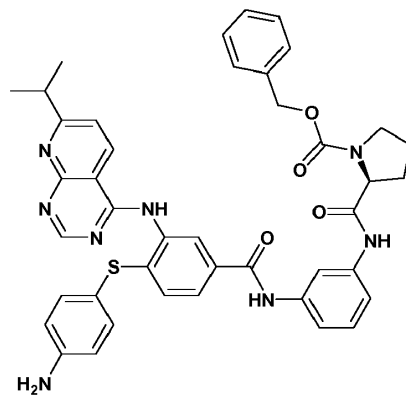
5



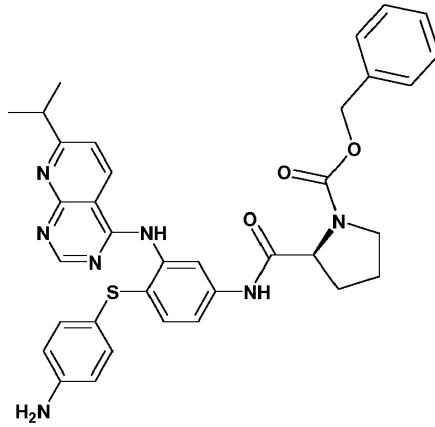
Ejemplo 15



10 Ejemplo 16

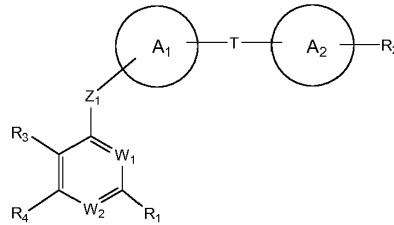


Ejemplo 17



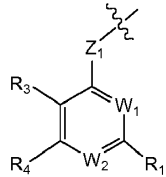
Ejemplo 18

5 Los siguientes compuestos de Fórmula I se pueden preparar de una manera similar de acuerdo con la presente invención,

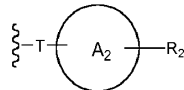


I

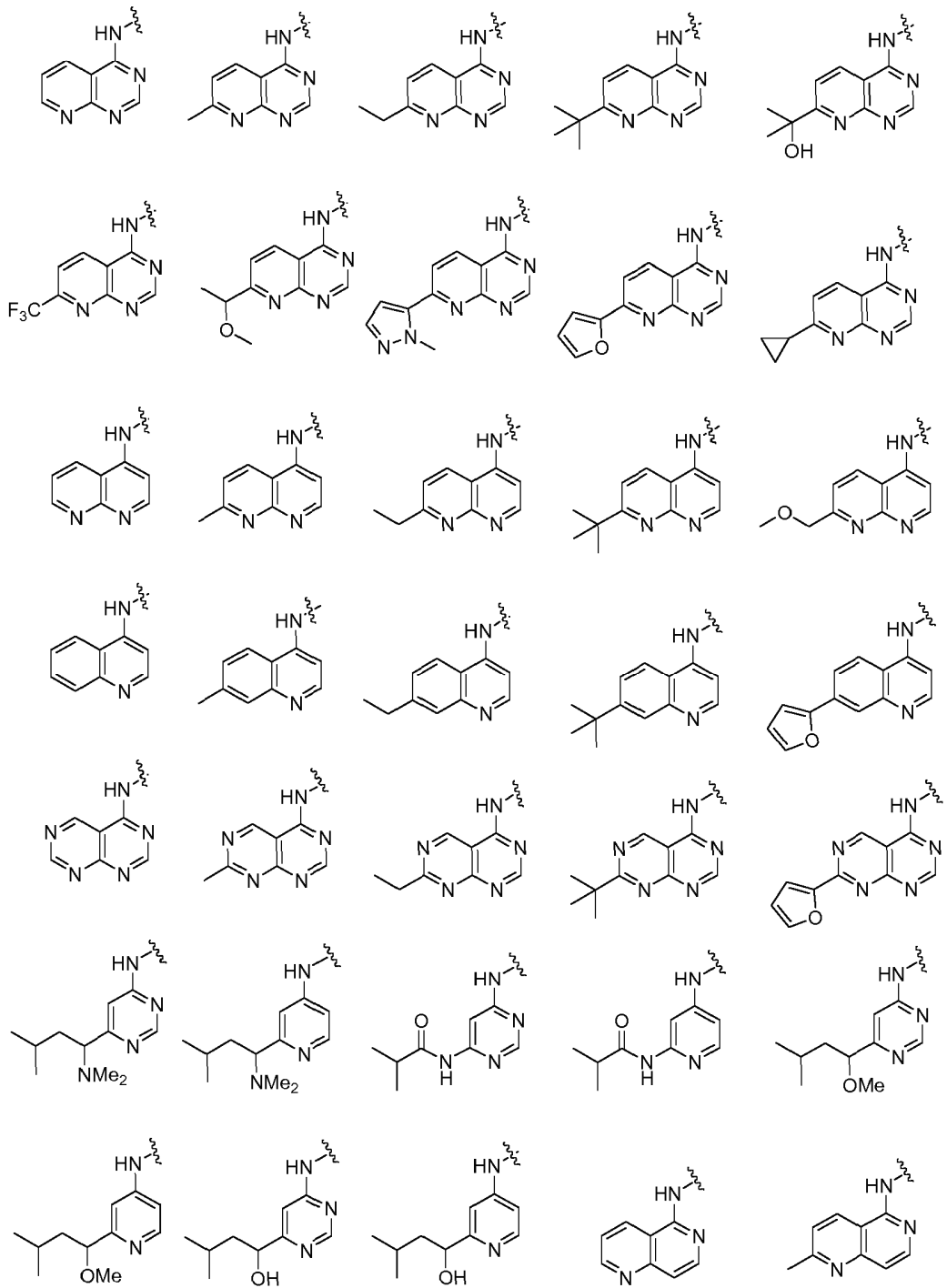
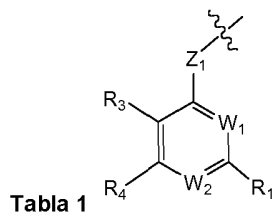
en donde



10 se selecciona de la Tabla 1; -X₁-R₇ se selecciona de la Tabla 2; A₁ y A₂ se seleccionan de la Tabla 3a y la Tabla 3b, respectivamente; y T se selecciona de la Tabla 4.



también se puede seleccionar de la Tabla 5.



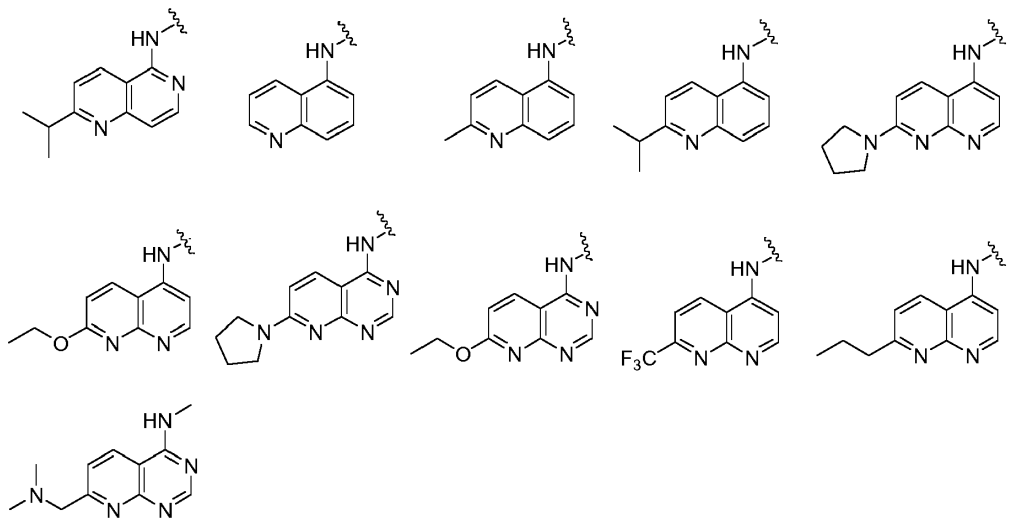


Tabla 2. -X₁-R₇

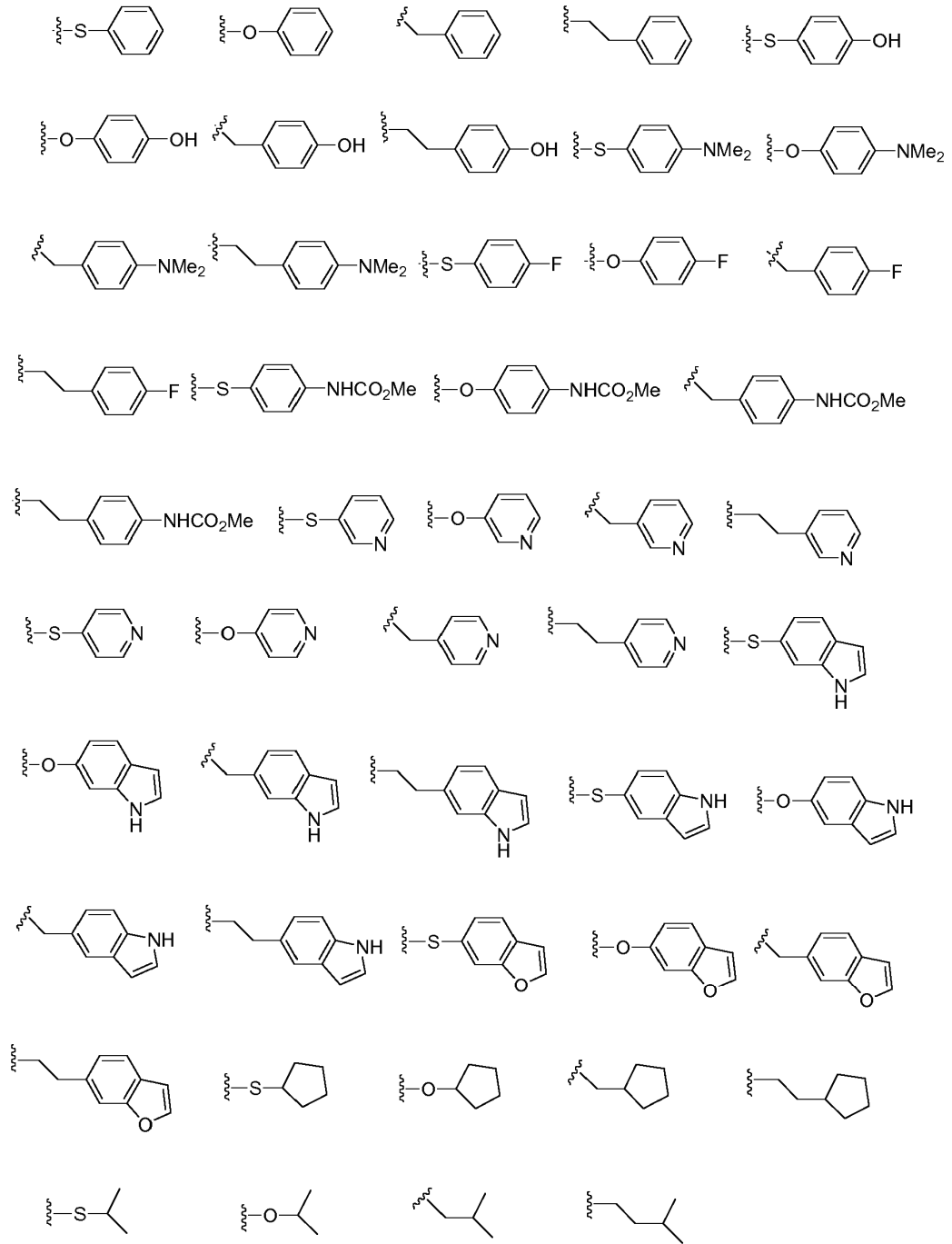


Tabla 3a. A₁

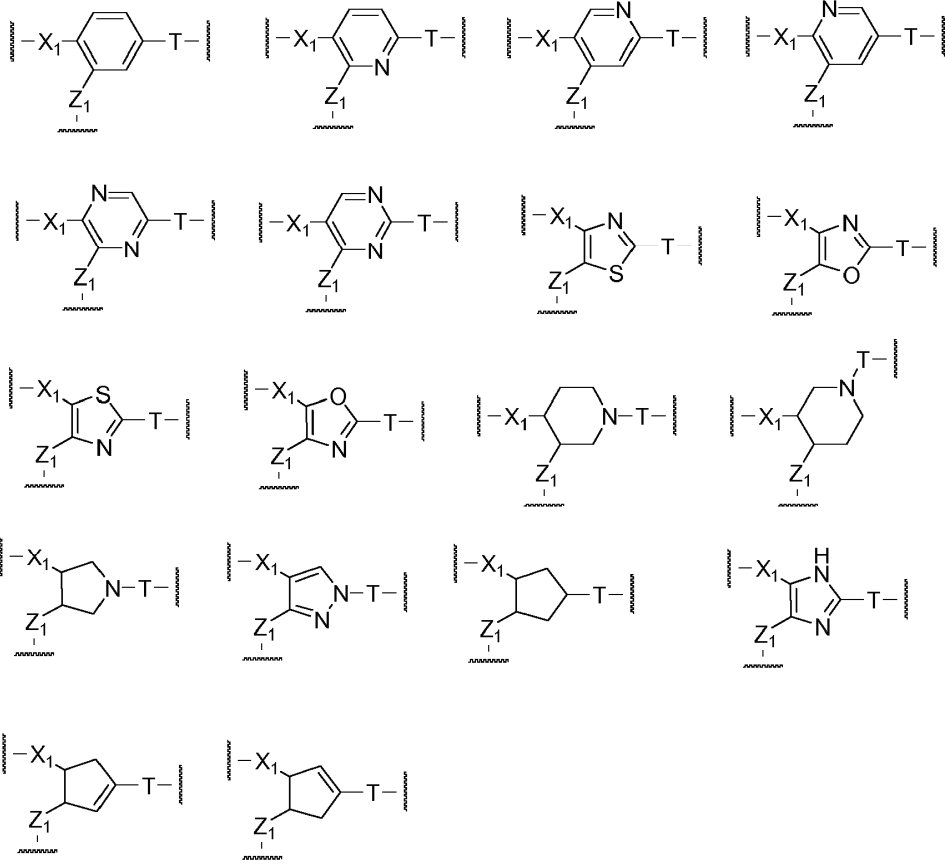


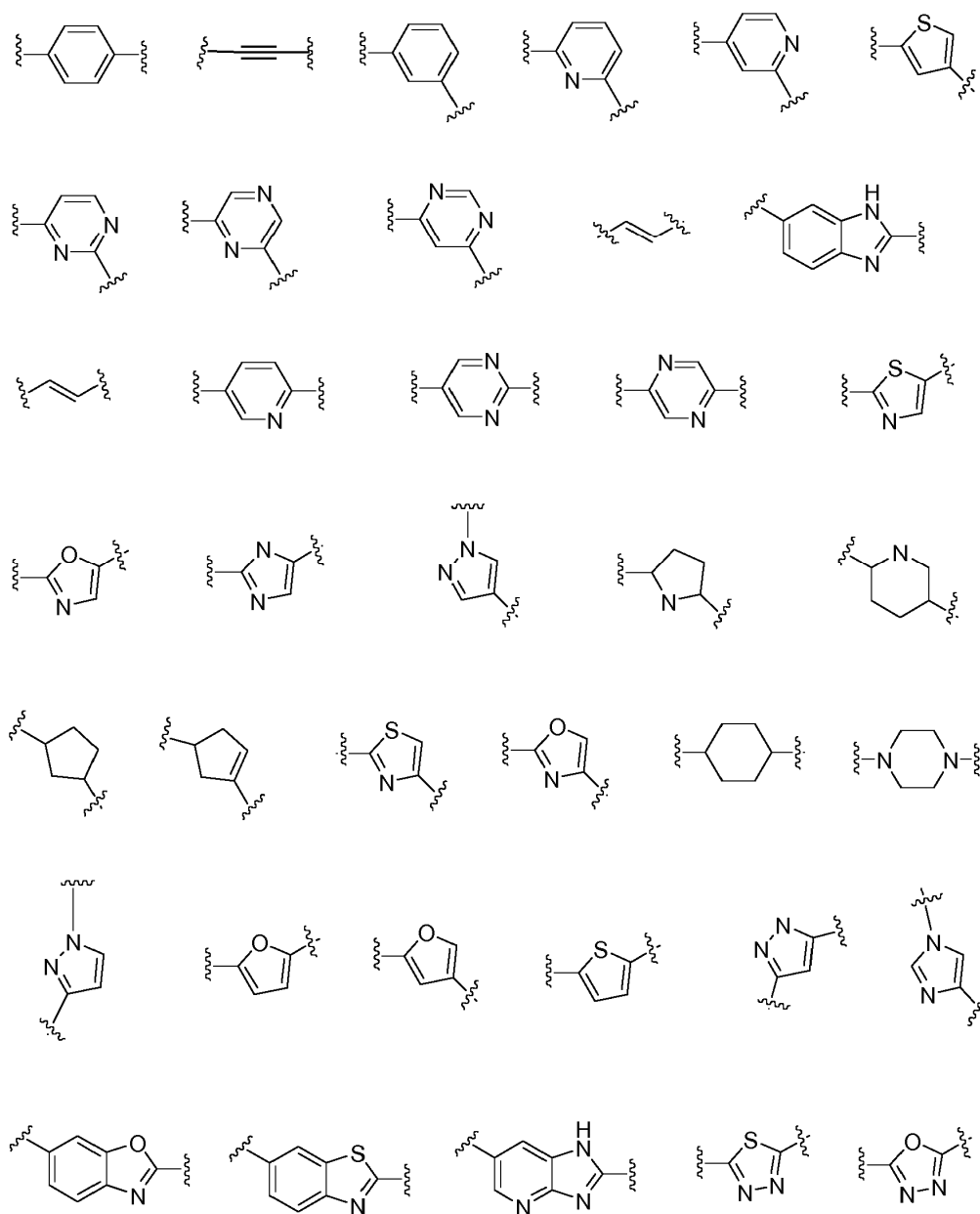
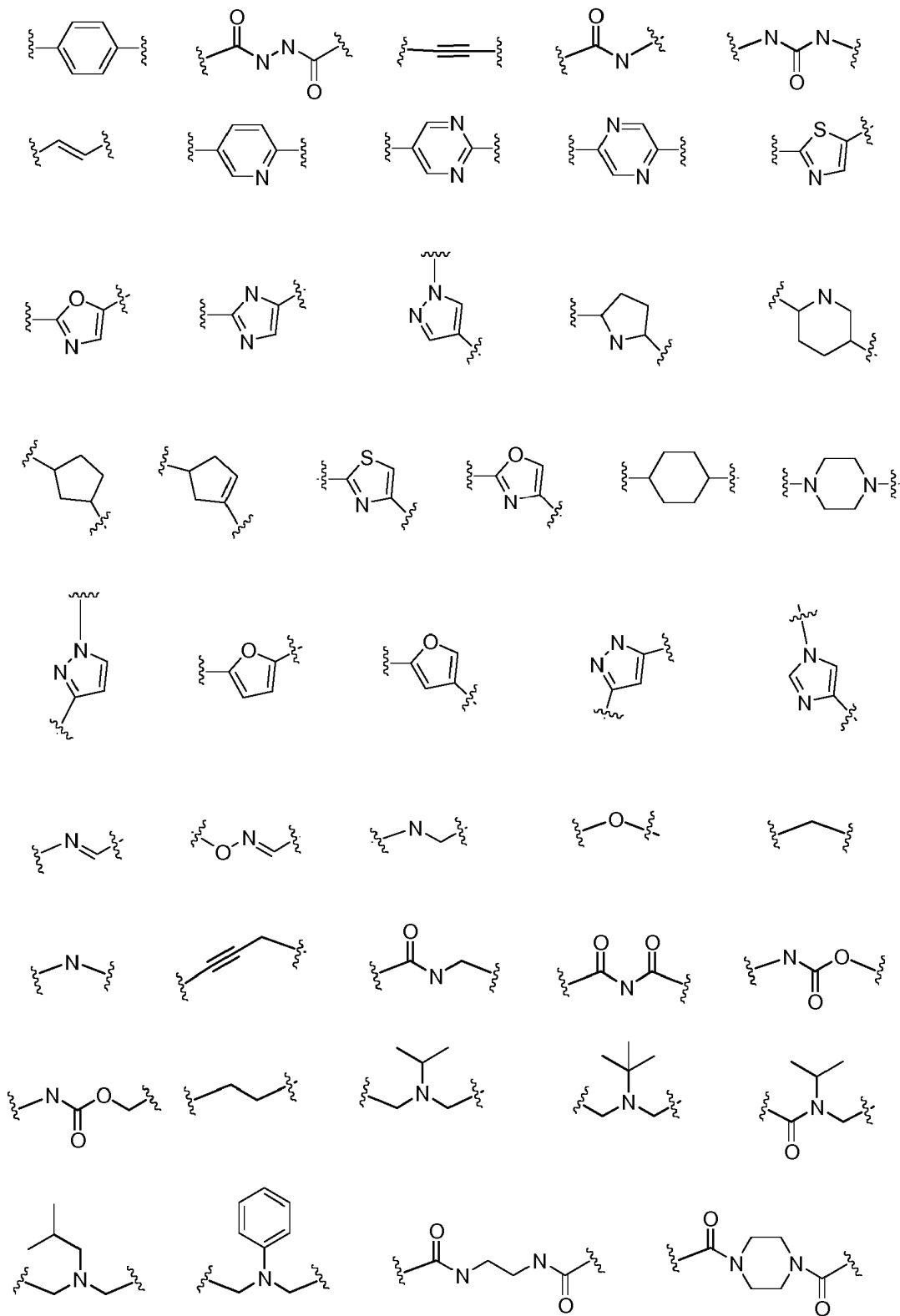
Tabla 3b. A₂

Tabla 4 -T-



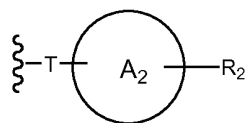
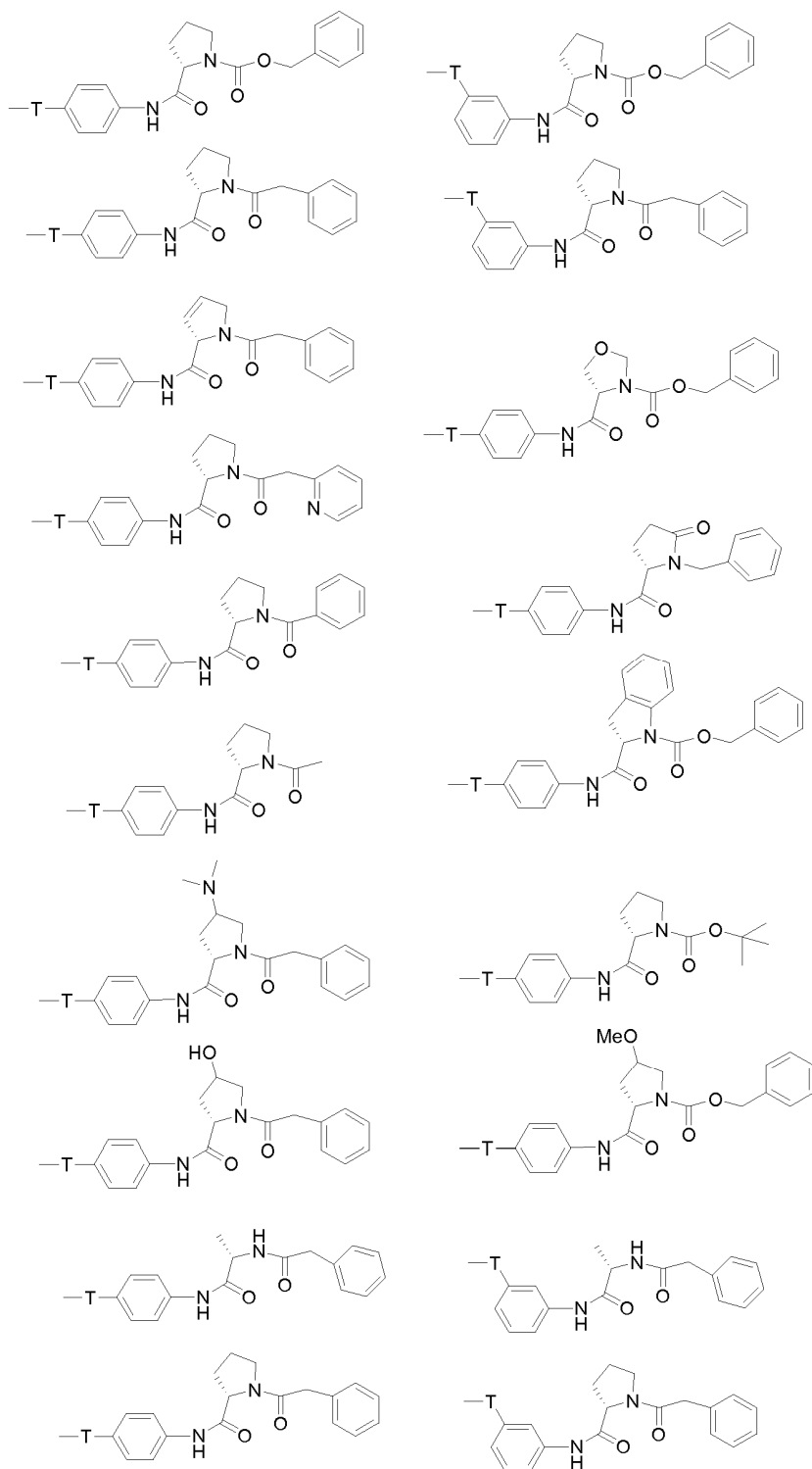
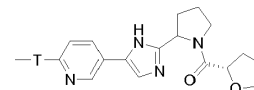
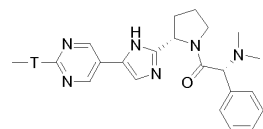
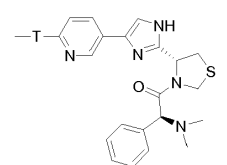
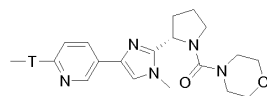
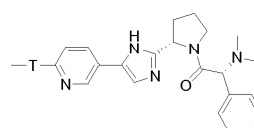
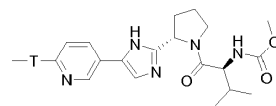
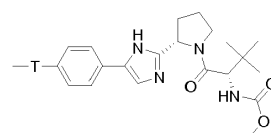
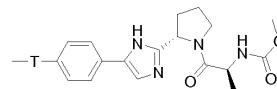
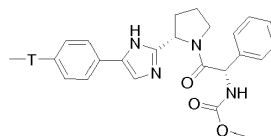
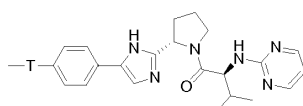
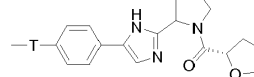
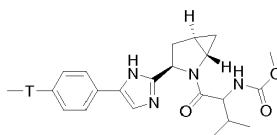
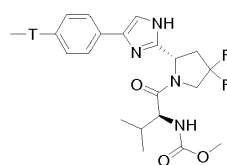
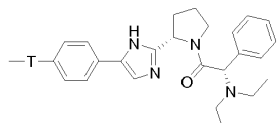
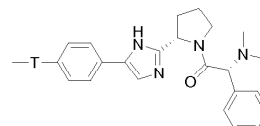
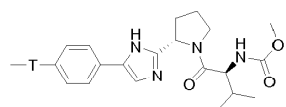
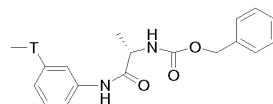
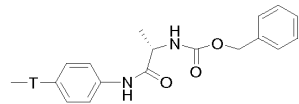
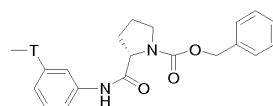
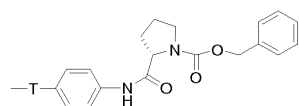
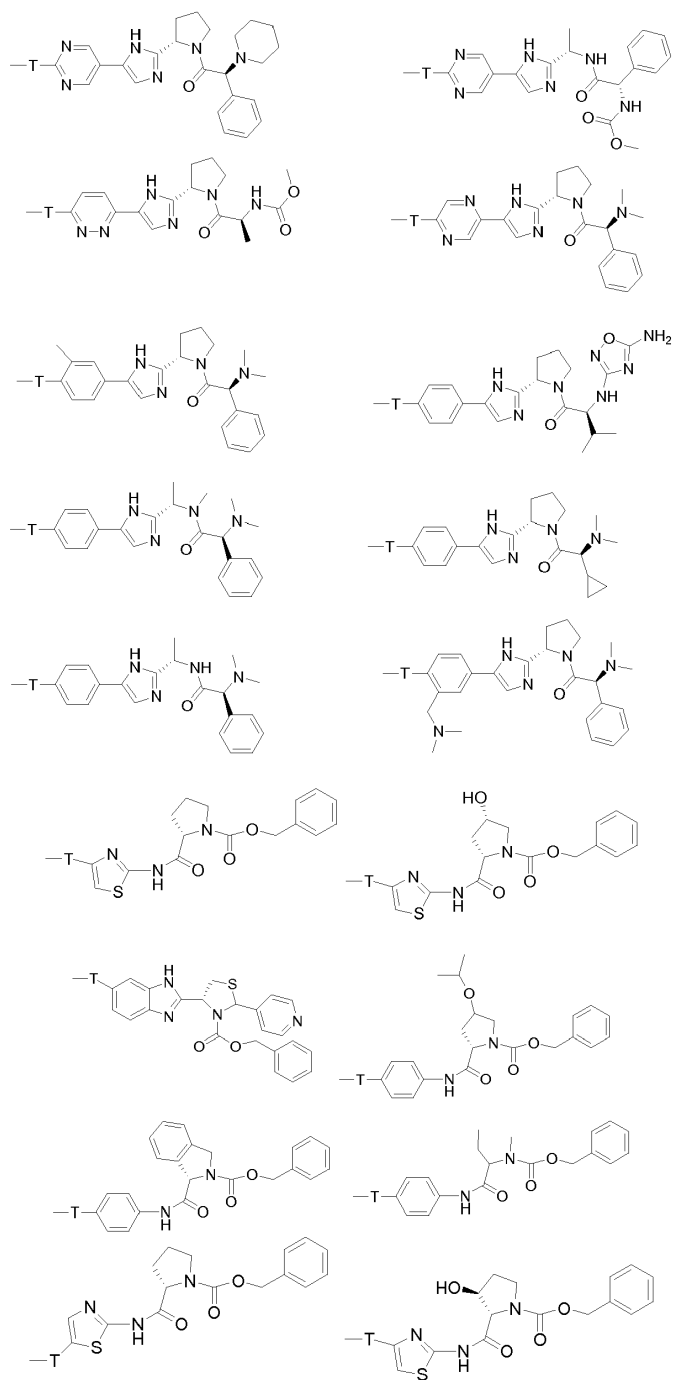
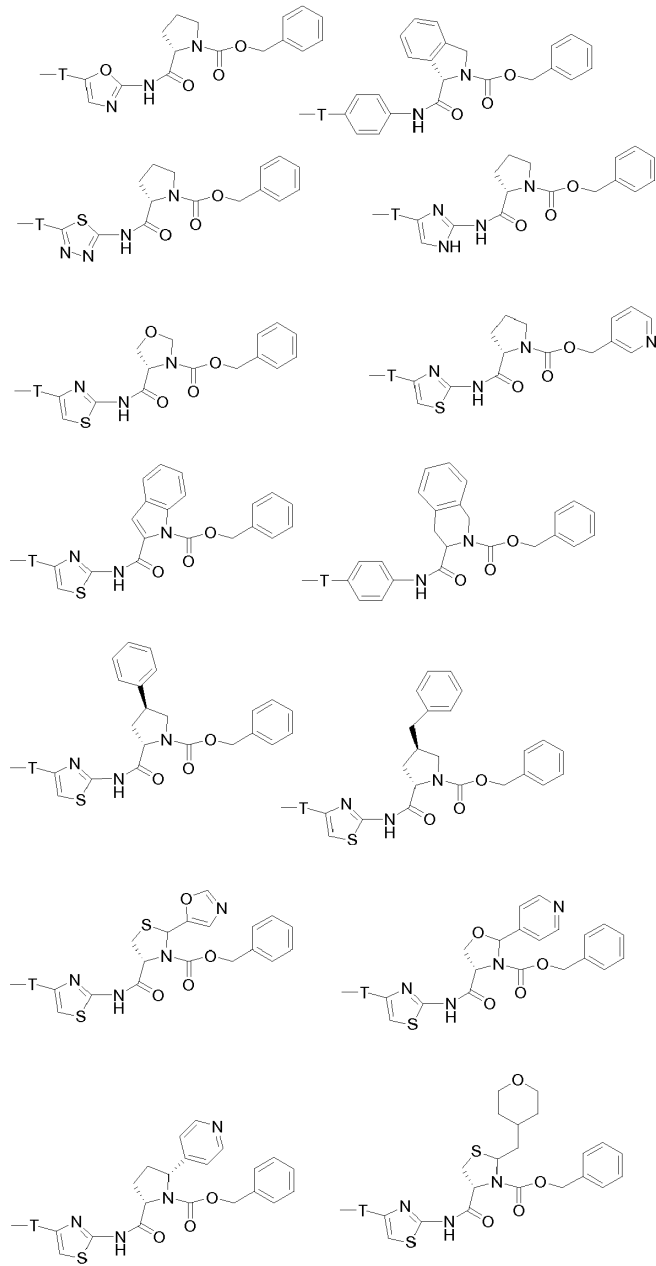


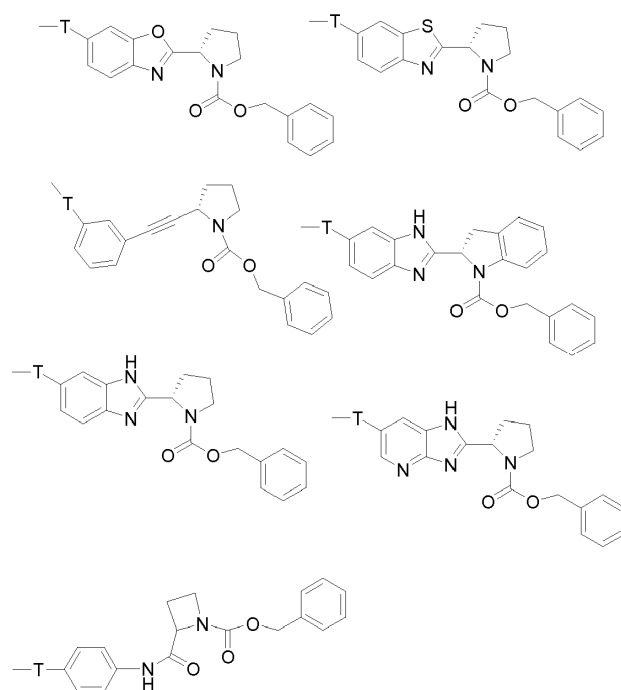
Tabla 5.











Las actividades inhibitoras de los compuestos de la presente invención se pueden evaluar utilizando una variedad de análisis conocidos en la técnica. Por ejemplo, se pueden utilizar dos líneas celulares de replicón subgenómico estables para la caracterización del compuesto en cultivo celular: una derivada de genotipo 1a-H77 y la otra derivada de genotipo 1b-Con1. Los constructos de replicones pueden ser replicones subgenómicos bicistrónicos. El constructo de replicón de genotipo 1a contiene la región codificante NS3-NS5B derivada de la cepa H77 de VHC (1a-H77). El replicón también tiene un indicador de luciferasa de luciérnaga y un marcador seleccionable de neomicina fosfotransferasa (Neo). Estas dos regiones codificantes, separadas por la proteasa FMDV 2a, comprenden el primer cistrón del constructo de replicón bicistrónico, conteniendo el segundo cistrón codificante NS3-NS5B con la adición de las mutaciones adaptativas. El constructo de replicón 1b-Con1 es idéntico al del replicón 1a-H77, excepto que la región codificante NS3-NS5B deriva de la cepa 1b-Con1, y que el replicón contiene diferentes mutaciones adaptativa. Las líneas celulares de replicón se pueden mantener en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) que contiene suero bovino fetal (FBS) al 10% (v/v), 100 UI/mL de penicilina, 100 mg/mL de estreptomycin (Invitrogen), y 200 mg/mL de G418 (Invitrogen).

Los efectos inhibitorios de los compuestos de la invención sobre la replicación del VHC pueden ser determinados midiendo la actividad del gen indicador de luciferasa. Por ejemplo, las células que contienen replicón se pueden sembrar en placas de 96 pocillos a una densidad de 5000 células por pocillo en 100 μ l de DMEM que contiene FBS al 5%. Los siguientes compuestos del día se pueden diluir en dimetilsulfóxido (DMSO) para generar una provisión de partida de 200x en una serie de ocho diluciones semilogarítmicas. La serie de diluciones a continuación, puede diluirse más de 100 veces en el medio que contiene FBS al 5%. El medio con el inhibidor se añade a las placas de cultivo celular durante la noche que ya contienen 100 μ l de DMEM con FBS al 5%. En los análisis de medición de la actividad inhibitoria en presencia de plasma humano, el medio de las placas de cultivo celular durante la noche puede ser reemplazado por DMEM que contiene plasma humano al 40% y FBS al 5%. Las células se pueden incubar durante tres días en las incubadoras de cultivo de tejidos y después se lisan para la extracción de ARN. Para el análisis de luciferasa, se pueden añadir a cada pocillo 30 μ l de tampón de Passive Lysis (Promega), y después las placas se incuban durante 15 minutos con balanceo para lisar las células. La solución de luciferina (100 μ l, Promega) se puede añadir a cada pocillo, y la actividad luciferasa se puede medir con un luminómetro Victor II (Perkin-Elmer). El porcentaje de inhibición de la replicación del ARN del VHC se puede calcular para cada concentración de compuesto y el valor de CI_{50} y/o CE_{50} se pueden calcular utilizando el ajuste de la curva de regresión no lineal a la ecuación logística de 4 parámetros y el soporte lógico GraphPad Prism 4.

Cuando se evaluaron utilizando el método anterior, los compuestos representativos de la presente invención inhibieron la replicación del replicón de VHC con valores de CI_{50} en el intervalo de aproximadamente 0,1 nM a aproximadamente 100 μ M. La CI_{50} se refiere a una concentración inhibitoria de 50%. La citotoxicidad de los compuestos de la presente invención también se puede evaluar usando métodos conocidos en la técnica. Cuando se sometieron a ensayo, los valores de CT_{50} de los compuestos representativos de la presente invención fueron a menudo mayores que los valores de CI_{50} correspondientes de los compuestos. CT_{50} se refiere a la concentración de toxicidad de 50%. La Tabla 6 muestra los valores de CI_{50} de los compuestos de los Ejemplos 1-18 cuando se

sometieron a ensayo utilizando replicones de VHC.

Tabla 6

Ejemplo	CI ₅₀ para el replicón 1b-Con1
1	10 nM - 100 nM
2	0,1 nM - 10 nM
3	0,1 nM - 10 nM
4	10 nM - 100 nM
5	0,1 nM - 10 nM
6	0,1 nM - 10 nM
7	0,1 nM - 10 nM
8	0,1 nM - 10 nM
9	0,1 nM - 10 nM
10	0,1 nM - 10 nM
11	0,1 nM - 10 nM
12	0,1 nM - 10 nM
13	0,1 nM - 10 nM
14	10 nM - 100 nM
15	10 nM - 100 nM
16	0,1 nM - 10 nM
17	0,1 nM - 10 nM
18	100 nM - 10 µM

5 La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención. Una composición farmacéutica de la presente invención puede comprender uno o más compuestos de la invención, cada uno de los cuales tiene una fórmula seleccionada independientemente de las Fórmulas I, II o III.

10 Además, la presente invención caracteriza composiciones farmacéuticas que comprenden sales, solvatos, o profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención. Sin limitación, las sales farmacéuticamente aceptables pueden ser zwitteriones o derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos o bases farmacéuticamente aceptables. Preferiblemente, una sal farmacéuticamente aceptable conserva la eficacia biológica del ácido o base libre del compuesto sin excesiva toxicidad, irritación o respuesta alérgica, tiene una relación beneficio/riesgo razonable, es eficaz para el uso pretendido, y no es biológicamente o de otra forma no deseable.

15 La presente invención incluye adicionalmente composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención (o una sal, solvato o profármaco del mismo) y otro agente terapéutico. A modo de ilustración no de limitación, estos otros agentes terapéuticos se pueden seleccionar entre agentes antivirales (por ejemplo, anti-VIH, agentes anti-VHB, u otros agentes anti-VHC, tales como inhibidores de la proteasa del VHC, inhibidores de la polimerasa del VHC, inhibidores de la helicasa de VHC, inhibidores de IRES o inhibidores de NS5A), agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, inmunomoduladores, agentes anti-cancerosos o quimioterapéuticos, agentes anti-inflamatorios, ARN antisentido, ARNip, anticuerpos o agentes para el tratamiento de la cirrosis o la inflamación del hígado. Los ejemplos específicos de estos otros agentes terapéuticos incluyen, pero no se limitan a, ribavirina, α -interferón, β -interferón, interferón- α pegilado, interferón lambda pegilado, ribavirina, viramidina, R-5158, nitazoxanida, amantadina, Debio-025, NIM-811, R7128, R1626, R4048, T-1106, PSI-7851, PF-00868554, ANA-598, IDX184, IDX102, IDX375, GS-9190, VCH-759, VCH-916, MK-3281, BCX-4678, MK-3281, VBY708, ANA598, GL59728, GL60667, BMS-790052, BMS-791325, BMS-650032, GS-9132, ACH-1095, AP-H005, A-831, A-689, AZD2836, telaprevir, boceprevir, ITMN-191, BI-201335, VBY-376, VX-500 (Vertex), PHX-B, ACH-1625, IDX136, IDX316, VX-813 (Vertex), SCH 900518 (Schering-Plough), TMC-435 (Tibotec), ITMN-191 (Intermune, Roche), MK-7009 (Merck), IDX-PI (Novartis), BI-201335 (Boehringer Ingelheim), R7128 (Roche), PSI-7851 (Pharmasset), MK-3281 (Merck), PF-868554 (Pfizer), IDX-184 (Novartis), IDX-375 (Pharmasset), BILB-1941 (Boehringer Ingelheim), GS-9190 (Gilead), BMS-790052 (BMS), Albuferón (Novartis), ritonavir, otro inhibidor de citocromo P450 monooxigenasa, o cualquier combinación de los mismos.

En una realización, una composición farmacéutica de la presente invención comprende uno o más compuestos de la presente invención (o sales, solvatos o profármacos de los mismos), y uno o más de otros agentes antivirales.

5 En otra realización, una composición farmacéutica de la presente invención comprende uno o más compuestos de la presente invención (o sales, solvatos o profármacos de los mismos), y uno o más de otros agentes anti-VHC. Por ejemplo, una composición farmacéutica de la presente invención puede comprender un compuesto de la presente invención que tiene la Fórmula I, II o III (o (o sales, solvatos o profármacos del mismo), y un agente seleccionado entre inhibidores de la polimerasa del VHC (incluyendo inhibidores de polimerasa de tipo nucleósido o no nucleósido), inhibidores de la proteasa del VHC, inhibidores de la helicasa de VHC, inhibidores de CD81, inhibidores de ciclofilina, inhibidores de IRES, o inhibidores de NS5A.

15 En otra realización más, una composición farmacéutica de la presente invención comprende uno o más compuestos de la presente invención (o sales, solvatos o profármacos de los mismos), y uno o más de otros agentes antivirales, tales como agentes anti-VHB, anti-VIH, o agentes anti-hepatitis A, anti-hepatitis D, anti-hepatitis E o anti-hepatitis G. Los ejemplos no limitantes de agentes anti-VHB incluyen adefovir, lamivudina y tenofovir. Los ejemplos no limitantes de fármacos anti-VIH incluyen ritonavir, lopinavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, amprenavir, atazanavir, tipranavir, TMC-114, fosamprenavir, zidovudina, lamivudina, didanosina, estavudina, tenofovir, zalcitabina, abacavir, efavirenz, nevirapina, delavirdina, TMC-125, L-870812, S-1360, enfuvirtida, T-1249, u otra proteasa del VIH, transcriptasa inversa, integrasa o inhibidores de la fusión. También se puede incluir cualquier otro agente antiviral deseable en una composición farmacéutica de la presente invención, tal como apreciarán los expertos en la técnica.

25 Una composición farmacéutica de la presente invención incluye típicamente un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos no limitantes de portadores/excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen azúcares (p. ej., lactosa, glucosa o sacarosa), almidones (p. ej., almidón de maíz o almidón de patata), celulosa o de sus derivados (p. ej., carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa o acetato de celulosa), aceites (p. ej., aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz o aceite de soja), glicoles (p. ej., propilenglicol), agentes tamponadores (p. ej., hidróxido de magnesio o hidróxido de aluminio), agar, ácido alginico, goma de tragacanto en polvo, malta, gelatina, talco, manteca de cacao, agua libre de pirógenos, solución salina isotónica, solución de Ringer, etanol, o soluciones de tampón fosfato. También se pueden incluir en una composición farmacéutica de la presente invención lubricantes, agentes colorantes, agentes desmoldantes, agentes de recubrimiento, edulcorantes, agentes aromatizantes o, conservantes, o antioxidantes perfumantes.

35 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden formular en base a sus rutas de administración utilizando métodos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, una preparación inyectable estéril se puede preparar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril utilizando agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión. Los supositorios para la administración rectal se pueden preparar mezclando fármacos con un excipiente no irritante adecuado tal como manteca de cacao o polietilenglicoles que son sólidos a temperaturas ordinarias pero líquidos a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirán en el recto y liberarán los fármacos. Las formas de dosificación sólidas para administración oral pueden ser cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos o gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, los compuestos activos se pueden mezclar con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Las formas de dosificación sólidas también pueden comprender otras sustancias además de los diluyentes inertes, tales como agentes lubricantes. En el caso de las cápsulas, los comprimidos y las píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes. Los comprimidos y las píldoras pueden prepararse adicionalmente con recubrimientos entéricos. Las formas de dosificación líquidas para administración oral pueden incluir emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes o elixires que contienen diluyentes inertes utilizados comúnmente en la técnica farmacéuticamente aceptables. Las formas de dosificación líquidas también pueden comprender agentes humectantes, emulsionantes, de suspensión, edulcorantes, saborizantes, o perfumantes. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también se pueden administrar en forma de liposomas, como se describe en la Patente de los estados Unidos Núm. 6.703.403. La formulación de fármacos que son aplicables a la presente invención generalmente se discute, por ejemplo, en Hoover, John E., REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mack Publishing Co., Easton, PA: 1975), Y Lachman, L., eds., PHARMACEUTICAL DOSEGE FORMS (Marcel Decker, Nueva York, N.Y., 1980).

55 Cualquier compuesto descrito en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede utilizar para las composiciones farmacéuticas preparadas de la presente invención.

60 En la presente memoria, se describen métodos de uso adicionales de los compuestos de la presente invención (o sales, solvatos o profármacos de los mismos) para inhibir la replicación del VHC. Los métodos comprenden poner en contacto células infectadas con virus VHC con una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención (o una sal, solvato o profármaco del mismo), inhibiendo de este modo la replicación del virus VHC en las células. Según se utiliza en la presente memoria, "inhibir" significa reducir de manera significativa, o suprimir, la actividad que está siendo inhibida (p. ej., la replicación viral). En muchos casos, los compuestos representativos de la presente

invención pueden reducir la replicación del virus VHC (p. ej., en un análisis de replicón de VHC como se describe anteriormente) en al menos 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% o más.

5 Los compuestos de la presente invención pueden inhibir todos los subtipos de VHC. Los ejemplos de subtipos de VHC que son susceptibles a la presente invención incluyen, pero no se limitan a, los genotipos 1, 2, 3, 4, 5 y 6 del VHC, incluidos los genotipos del VHC 1a, 1b, 2a, 2b, 2c o 3a. En una realización, un compuesto o compuestos de la presente invención (o sales, solvatos o profármacos de los mismos) se utilizan para inhibir la replicación del genotipo 1a de VHC. En otra realización, un compuesto o compuestos de la presente invención (o sales, solvatos o profármacos de los mismos) se utilizan para inhibir la replicación del genotipo 1b de VHC. En otra realización más, un compuesto o compuestos de la presente invención (o sales, solvatos o profármacos de los mismos) se utilizan para inhibir la replicación de ambos genotipos 1a y 1b de VHC.

15 En la presente memoria, se describen también métodos de uso de los compuestos de la presente invención (o sales, solvatos o profármacos de los mismos) para el tratamiento de la infección por VHC. Los métodos comprenden típicamente la administración de una cantidad eficaz terapéutica de un compuesto de la presente invención (o una sal, solvato o profármaco del mismo), o una composición farmacéutica que lo comprende, a un paciente con VHC, reduciendo así el nivel viral del VHC en la sangre o el hígado del paciente. Según se utiliza en la presente memoria, el término "tratar" se refiere a invertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir el trastorno o afección, o uno o más síntomas de tal trastorno o afección al que se aplica dicho término. El término "tratamiento" se refiere al acto de tratar. Los métodos pueden comprender la administración de una cantidad terapéutica eficaz de dos o más compuestos de la presente invención (o sales, solvatos o profármacos de los mismos), o una composición farmacéutica que lo comprende, a un paciente con VHC, reduciendo así el nivel viral del VHC en la sangre o el hígado del paciente.

25 Un compuesto de la presente invención (o una sal, solvato o profármaco del mismo) se pueden administrar como el único agente farmacéutico activo, o en combinación con otro fármaco deseado, tal como otros agentes anti-VHC, agentes anti-VIH, agentes anti-VHB, agentes anti-hepatitis A, agentes anti-hepatitis D, agentes anti-hepatitis E, agentes anti-hepatitis G, u otros fármacos antivirales. Cualquier compuesto descrito en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede emplear en los métodos descritos en la presente memoria.

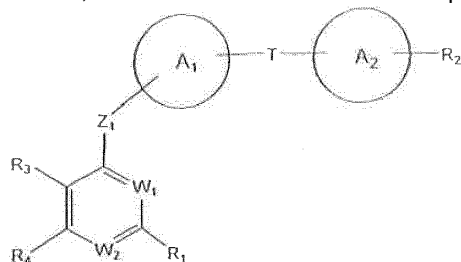
30 Un compuesto de la presente invención (o una sal, disolvente o profármaco del mismo) se puede administrar a un paciente en una dosis única o en dosis divididas. Una dosis diaria típica puede variar, sin limitación, de 0,1 a 200 mg/kg de peso corporal, por ejemplo de 0,25 a 100 mg/kg de peso. Las composiciones de dosis única pueden contener estas cantidades o submúltiplos de las mismas para constituir la dosis diaria. Preferiblemente, cada dosis contiene una cantidad suficiente de un compuesto de la presente invención que es eficaz en la reducción de la carga viral del VHC en la sangre o el hígado del paciente. La cantidad de ingrediente activo, o los ingredientes activos que se combinan, para producir una sola forma de dosificación puede variar dependiendo del anfitrión tratado y del modo concreto de administración. Se entenderá que el nivel de dosificación específico para cualquier paciente concreto dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la vía de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad concreta que recibe terapia.

45 En la presente memoria, se describen otros métodos de uso de las composiciones farmacéuticas de la presente invención para tratar la infección por VHC. Los métodos comprenden típicamente la administración de una composición farmacéutica de la presente invención a un paciente con VHC, reduciendo así el nivel viral del VHC en la sangre o el hígado del paciente. Cualquier composición farmacéutica descrita en la presente memoria se puede usar en los métodos descritos en la presente memoria.

50 Además, también se describe el uso de los compuestos o sales de la presente invención para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de la infección por el VHC. Se puede utilizar cualquier compuesto descrito en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para preparar medicamentos de la presente invención.

REIVINDICACIONES

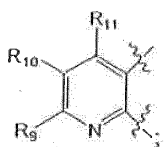
1. Un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



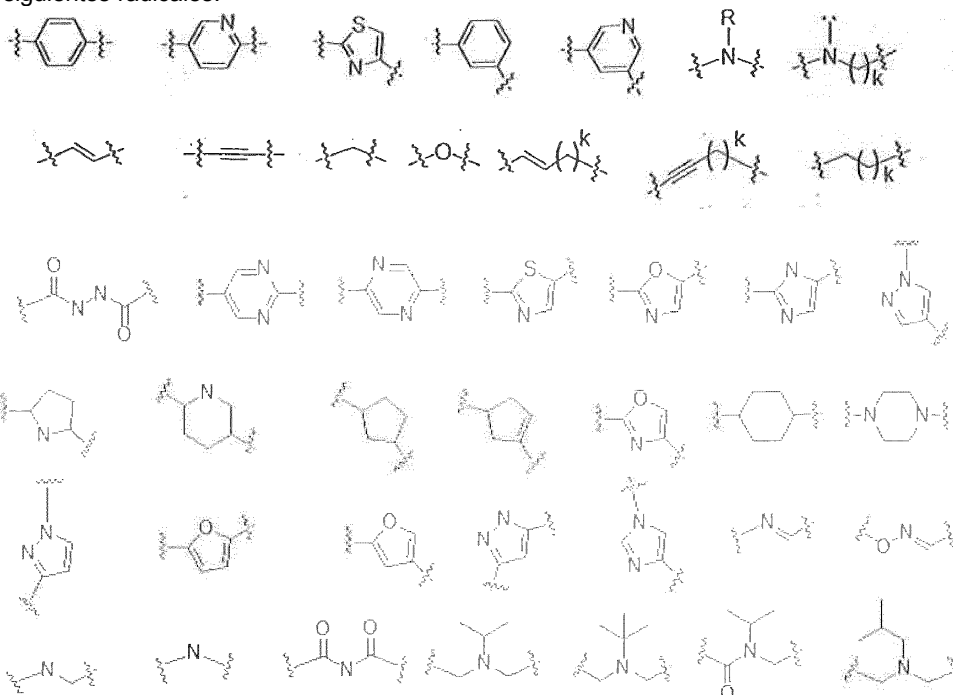
I

5 en donde:

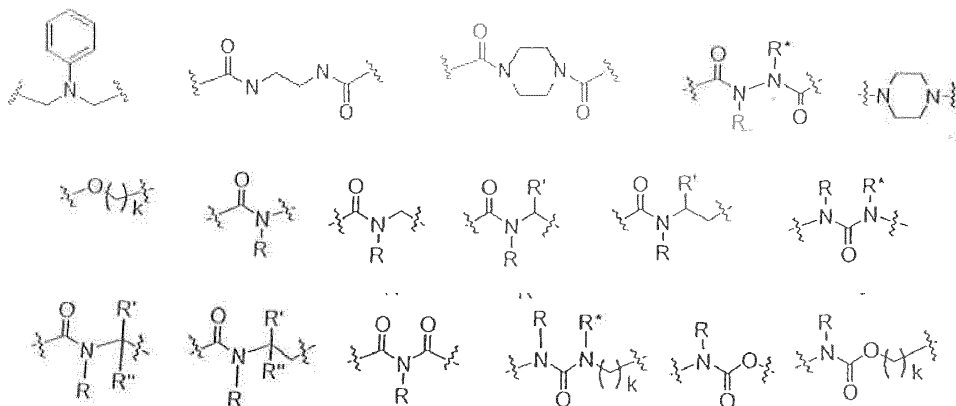
A₁ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R_A, y está sustituido con -X₁-R₇;
 X₁ es -CH₂-, -O-, o -S-;
 R₇ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R_A;
 Z₁ es -N(R_B)-;
 W₁ y W₂ son N;
 R₁ se selecciona entre hidrógeno o R_A;
 R₃ y R₄, tomados junto con los átomos de carbono a los que están anclados, forman



R₉, R₁₀, y R₁₁ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o R_A;
 A₂ es carbociclilo C₃-C₁₄ o heterociclilo de 3 a 14 miembros, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A;
 R₂ es -N(R₈)C(O)C(R₅R₆)N(R₈)-T-R_D;
 R₅ es R_C;
 R₆ es R_C, y R₈ es R_B; o R₆ y R₈, tomados junto con los átomos a los que están anclados, forman un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A;
 T se selecciona independientemente en cada aparición entre un enlace, -L_S-, -L_S-M-L_S-, o T se selecciona entre los siguientes radicales:



30



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

en los que k es 1 o 2, R y R* son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆; y R' y R'' son independientemente alquilo C₁-C₆ o arilo C₆-C₁₀; -en donde M se selecciona cada uno independientemente entre un enlace, -O-, -S-, -N(R_B), -C(O)-, -S(O)₂-, -S(O)-, -OS(O)-, -OS(O)₂-, -S(O)₂O-, -S(O)O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -C(O)N(R_B)-, -N(R_B)C(O)-, -N(R_B)C(O)O-, -OC(O)N(R_B)-, -N(R_n)S(O)-, -N(R_n)S(O)₂-, -S(O)N(R_B)-, -S(O)₂N(R_B)-, -C(O)N(R_B)C(O)-, -N(R_B)C(B)N(R_B)-, -N(R_B)SO₂N(R_B)-, -N(R_B)S(O)N(R_B)-, carbociclo C₅-C₁₀, o heterociclo de 5 a 10 miembros, y en donde en cada aparición T está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más R_A;

R_A se selecciona independientemente en cada aparición entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, fosfato, oxo, tioxo, formilo, ciano, -L_A, o -L_S-R_E;

R_B y R_B' se seleccionan cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno; o alquilo C₁-C₆; alquenilo C₂-C₆; alquinilo C₂-C₆; carbociclilo C₃-C₆, carbocicilil(C₃-C₆)alquilo C₁-C₆; heterociclilo de 3 a 6 miembros, o (heterocicilil de 3 a 6 miembros)alquilo C₁-C₆; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, fosfato, oxo, tioxo, formilo o ciano;

R_C y R_C se seleccionan cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno; halógeno; hidroxilo; mercapto; amino; carboxi; nitro; fosfato; oxo; tioxo; formilo; ciano; o alquilo C₁-C₆; alquenilo C₂-C₆; alquinilo C₂-C₆; o carbociclilo C₃-C₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, fosfato, oxo, tioxo, formilo, o ciano;

R_D se selecciona cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno o R_A

L_A se selecciona independientemente en cada aparición entre alquilo C₁-C₆; alquenilo C₁-C₆, o alquinilo C₂-C₆; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -O-R_S, -S-R_S, -N(R_SR_S), -OC(O)R_S, -C(O)OR_S, nitro, fosfato, oxo, tioxo, formilo o ciano;

L_S, L_S' y L_S'' se seleccionan cada uno independientemente en cada aparición entre un enlace; o alquilenilo C₁-C₆, alquenileno C₂-C₆, o alquinileno C₂-C₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -O-R_S, -S-R_S, -N(R_SR_S), -OC(O)R_S, -C(O)OR_S, nitro, fosfato, oxo, tioxo, formilo o ciano;

R_E se selecciona independientemente en cada aparición entre -O-R_S, -S-R_S, -C(O)R_S, -OC(O)R_S, -C(O)OR_S, -N(R_SR_S), -S(O)R_S, -SO₂R_S, -C(O)N(R_SR_S), -N(R_S)C(O)R_S, N(R_S)C(O)N(R_SR_S), -N(R_S)SO₂R_S, -SO₂N(R_SR_S), -N(R_S)SO₂N(R_SR_S), N(R_S)S(O)N(R_SR_S), -OS(O)-R_S, -OS(O)₂-R_S, -S(O)₂O-R_S, -S(O)O-R_S, -OC(O)OR_S, -N(R_S)C(O)OR_S, -OC(O)N(R_SR_S), -N(R_S)S(O)-R_S, -S(O)N(R_SR_S), -C(O)N(R_S)C(O)-R_S, carbociclilo C₃-C₁₀, o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde dichos carbociclilo C₁-C₁₀ y heterociclilo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₆; alquenilo C₂-C₆; alquinilo C₂-C₆; R_S (excepto hidrógeno), halógeno, -O-R_B, -S-R_B, -N(R_BR_B'), -OC(O)R_B, -C(O)OR_B, nitro, fosfato, oxo, tioxo, formilo o ciano; y

R_S, R_S' y R_S'' se seleccionan cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno; o alquilo C₁-C₆; alquenilo C₂-C₆; alquinilo C₂-C₆; carbociclilo C₃-C₆, carbocicilil(C₃-C₆)alquilo C₁-C₆; heterociclilo de 3 a 6 miembros, o (heterocicilil de 3 a 6 miembros)alquilo C₁-C₆; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -O-R_B, -S-R_B, -N(R_BR_B'), -OC(O)R_B, -C(O)OR_B, nitro, fosfato, oxo, tioxo, formilo, o ciano.

2. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R₁ es hidrógeno;

R₉, R₁₀, y R₁₁ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno; halógeno; o alquilo C₁-C₆; alquenilo C₂-C₆; alquinilo C₂-C₆; carbociclilo C₃-C₆, o carbocicilil(C₃-C₆)alquilo C₁-C₆; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno,

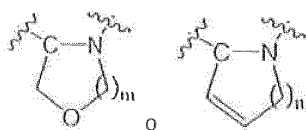
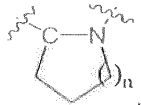
hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, fosfato, oxo, tioxo, formilo o ciano.

3. El compuesto o sal de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 y 2, en donde R_5 es R_c , y R_6 y R_8 tomados junto con los átomos a los que están anclados forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A .

4. El compuesto o sal de acuerdo con una de las reivindicaciones y 2, en donde:

R_5 es H;

R_6 y R_8 , tomados junto con los átomos a los que están anclados, forman



cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más R_A ;

n es 0, 1 o 2; y

m es 1 o 2.

5. El compuesto o sal de la reivindicación 4, en donde:

$-T-R_D$ es $-C(O)-L_S-R_{12}$ o $-C(O)-L_S-M'-L_S-R_{12}$, y

R_{12} es hidrógeno; alquilo C_1-C_6 ; alqueno C_2-C_6 o alquino C_2-C_6 ; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, $-O-R_S$, $-S-R_S$, $-N(R_S R_S)$, $-OC(O)R_S$, $-C(O)OR_S$, nitro, fosfato, oxo, tioxo, formilo o ciano; o carbociclilo C_3-C_{10} o heterociclilo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C_1-C_6 ; alqueno C_2-C_6 ; alquino C_2-C_6 ; halógeno, $-O-R_B$, $-S-R_B$, $-N(R_B R_B)$, $-OC(O)R_B$, $-C(O)OR_B$, nitro, fosfato, oxo, tioxo, formilo o ciano.

6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-5.