

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 603 744**

51 Int. Cl.:

C07D 209/96 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01)
A61P 31/22 (2006.01)
C07K 5/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.04.2010 PCT/IB2010/000784**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.10.2010 WO10116248**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.04.2010 E 10722776 (1)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016 EP 2417108**

54 Título: **Compuestos orgánicos y sus usos**

30 Prioridad:

10.04.2009 US 168408 P
26.05.2009 US 181038 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.03.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

BRANDL, TRIXI;
RAMAN, PRAKASH;
RIGOLLIER, PASCAL;
SEEPERSAUD, MOHINDRA y
SIMIC, OLIVER

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 603 744 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

Compuestos orgánicos y sus usos

Antecedentes

5 La infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) es una importante carga para la salud global, se estima que hay 170 millones de personas infectadas en todo el planeta, y cada año se infectan de 3 a 4 millones más (véase, por ejemplo, la Hoja informativa de la Organización Mundial de la salud N.º 164. octubre de 2000). Aunque el 25 % de las nuevas infecciones son sintomáticas, el 60-80 % de los pacientes desarrollan la enfermedad hepática crónica, de los que se estima que un 20 % evolucionarán a cirrosis, con un 1-4 % de riesgo anual de riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular (véase, por ejemplo, Organización Mundial de la Salud, Guide on Hepatitis C. 2002; Pawlotsky, J-M. (2006) Therapy of Hepatitis C: From Empiricism to Eradication. Hepatology 43:S207-S220). En su conjunto, el VHC es responsable del 50-76 % de todos los casos de cáncer de hígado, y dos tercios de todos los trasplantes de hígado que se realizan en el mundo desarrollado (véase, por ejemplo, Organización Mundial de la Salud, Guide on Viral Cancers. 2006). Y finalmente, el 5-7 % de los pacientes infectados morirán debido a las consecuencias de la infección por el VHC (véase, por ejemplo, Organización Mundial de la Salud, Guide on Hepatitis C. 2002).

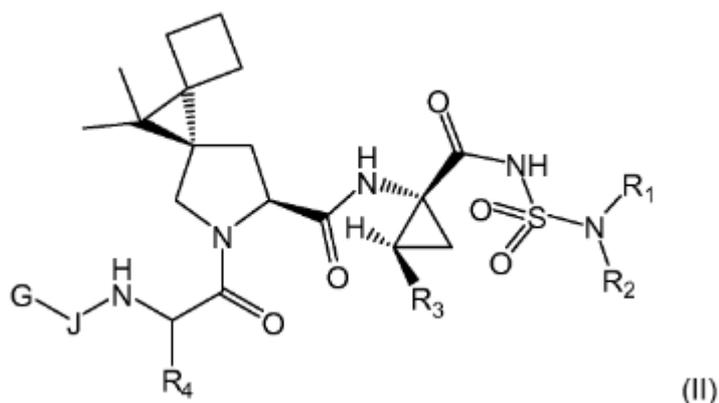
El tratamiento actual convencional para la infección por el VHC es el interferón alfa (IFN- α) pegilado combinado con ribavirina. Sin embargo, solamente un máximo del 50 % de los pacientes con genotipo 1 del virus se puede tratar correctamente con este tratamiento basado en interferón. Además, tanto el interferón como la ribavirina pueden inducir efectos adversos significativos, que van desde síntomas similares a la gripe (fiebre y fatiga), complicaciones hematológicas (leucopenia, trombocitopenia), problemas neuropsiquiátricos (depresión, insomnio, irritabilidad), pérdida de peso, y disfunción autoinmunitaria (hipotiroidismo, diabetes) debido al tratamiento con interferón a una anemia hemolítica significativa debido al tratamiento con ribavirina. Por lo tanto, siguen siendo necesarios fármacos más eficaces y mejor tolerados.

NS3, una proteína de aproximadamente 70 kDa, tiene dos dominios diferentes: un dominio de serina proteasa en el extremo N de 180 aminoácidos (AA) y un dominio helicasa/NTPasa en el extremo C (AA 181 a 631). La proteasa NS3 se considera un miembro de la familia de la quimiotripsina debido a sus similitudes en la secuencia proteica, estructura tridimensional general y mecanismo de catálisis. La serina proteasa NS3 del VHC es responsable de la escisión proteolítica de la poliproteína en las uniones NS3/NS4A, NS4A/NS4B, NS4B/NS5A y NS5A/NS5B (véase, por ejemplo, Bartenschlager, R., L. et al. (1993) J. Virol. 67:3835-3844; Grakoui, A. et al. (1993) J. Virol. 67:2832-2843; Tomei, L. et al. (1993) J. Virol. 67:4017-4026). NS4A, una proteína de aproximadamente 6 kDa y 54 AA, es un cofactor de la actividad de la serina proteasa de NS3 (véase, por ejemplo, Failla, C. et al. (1994) J. Virol. 68:3753-3760; Tanji, Y. et al. (1995) J. Virol. 69:1575-1581). La autoescisión de la unión NS3/NS4A por la serina proteasa NS3/NS4A se produce intramolecularmente (*es decir*, cis) mientras que los otros sitios de escisión se procesan intermolecularmente (*es decir*, trans). Se ha demostrado que la proteasa NS3 del VHC es esencial para la replicación del virus y representa por tanto una diana atractiva para la quimioterapia antivírica.

40 Sigue existiendo necesidad de nuevos tratamientos y terapias para la infección por el VHC, así como para los trastornos asociados con el VHC. También existe una necesidad de compuestos útiles en el tratamiento o prevención o mejora de uno o más síntomas de VHC, así como una necesidad de métodos de tratamiento o prevención o mejora de uno o más síntomas de VHC. Adicionalmente, existe una necesidad de nuevos compuestos que puedan modular la actividad de las serina proteasas del VHC, especialmente la serina proteasa NS3/NS4a del VHC y el uso de dichos compuestos para tratar, prevenir o mejorar la infección por VHC.

Sumario de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (II):



y estereoisómeros y sales, hidratos, y solvatos de los mismos.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para tratar un trastorno asociado con el VHC.

- 5 En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para tratar una infección por VHC.

En otra realización adicional más, la invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para tratar, inhibir o evitar la actividad del VHC. En una realización, los compuestos de la invención inhiben la actividad de la proteasa NS2, la proteasa NS3, la helicasa NS3, la proteína NS5a, y/o la polimerasa NS5b. En otra realización, la interacción entre la proteasa NS3 y el cofactor NS4A se perturba. En otra realización adicional, los compuestos de la invención previenen o alteran la gravedad de una o más de las uniones NS4A-NS4B, NS4B-NS5A y NS5A-NS5B del VHC. En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para inhibir la actividad de una serina proteasa. En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para tratar, inhibir o evitar la actividad del VHC, en el que el compuesto interactúa con cualquier diana del ciclo de vida del VHC. En una realización, la diana del ciclo de vida del VHC se selecciona entre el grupo que consiste en la proteasa NS2, proteasa NS3, helicasa NS3, proteína NS5a y polimerasa NS5b.

10

15

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para disminuir la carga de A del VHC.

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

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la invención y un transportador farmacéuticamente aceptable para su uso en un método para tratar un trastorno asociado con el VHC en un sujeto.

En otra realización adicional más, la invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para tratar un trastorno asociado con el VHC, junto con una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto modulador del VHC adicional, tal como un interferón o interferón derivatizado, o un inhibidor de la citocromo P450 monooxigenasa. En una realización, el compuesto modulador del VHC adicional se selecciona entre el grupo que consiste en NIM811, ITMN191, MK-7009, TMC 435350, Sch 503034 y VX-950.

25

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para inhibir la replicación del virus de la hepatitis C en una célula.

30

En otra realización adicional, la invención proporciona un tratamiento envasado para un trastorno asociado con el VHC, que comprende un compuesto modulador del VHC de la invención, envasado con instrucciones para utilizar una cantidad eficaz del compuesto modulador del VHC para tratar un trastorno asociado con el VHC.

En determinadas realizaciones, el trastorno asociado con el VHC se selecciona entre el grupo que consiste en infección por VHC, cirrosis hepática, enfermedad hepática crónica, carcinoma hepatocelular, crioglobulinemia, linfoma no de Hodgkin, fibrosis hepática y supresión de la respuesta inmune innata intracelular.

35

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para tratar una infección por VHC, cirrosis hepática, enfermedad hepática crónica, carcinoma hepatocelular, crioglobulinemia,

linfoma no de Hodgkin, fibrosis hepática y/o supresión de la respuesta inmune innata intracelular.

En una realización, el VHC a tratar se selecciona entre cualquier genotipo de VHC. En otra realización, el VHC se selecciona entre VHC genotipo 1, 2 y/o 3.

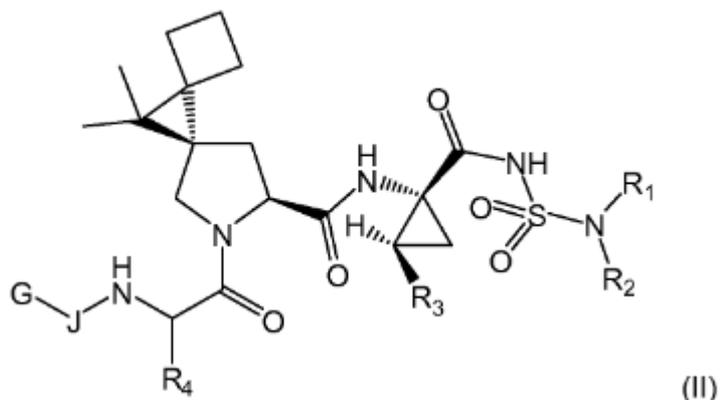
5 En el presente documento se describen varias realizaciones. Se reconocerá que las características especificadas en cada realización se pueden combinar con otras características especificadas para proporcionar realizaciones adicionales.

Otros aspectos de la invención se describen *infra*.

Descripción detallada de la invención

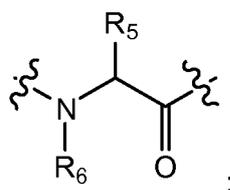
10 La presente invención se refiere a compuestos, por ejemplo, compuestos peptídicos, y a los compuestos intermedios de los mismos, así como a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos para su uso en el tratamiento de la infección por VHC. La presente invención también se dirige a los compuestos de la invención o composiciones de los mismos como inhibidores de la proteasa, especialmente como inhibidoras de la serina proteasa, y más particularmente como inhibidores de la proteasa NS3 del VHC. Los compuestos son especialmente
 15 útiles para interferir con el ciclo de vida del virus de la hepatitis C y en el tratamiento o prevención de una infección por VHC o de las dolencias fisiológicas asociadas con el mismo. La presente invención también se dirige a compuestos de la invención para su uso en un tratamiento combinado para inhibir la replicación del VHC en células, o para tratar o prevenir una infección por VHC en pacientes que utilizan los compuestos de la invención o las composiciones farmacéuticas, o kits de los mismos.

Los compuestos de la presente invención incluyen aquellos compuestos de Fórmula (II):



20 y estereoisómeros de los mismos; en la que

R₃ es alquilo C₁-C₆ o alqueno C₂-C₆;
 R₁ y R₂ son independientemente hidrógeno o se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y cicloalquil C₃-C₇ alquilo C₀-C₂, cada uno de los cuales está sustituido con 0, 1, o 2
 25 restos seleccionados entre halógeno y alquilo C₁-C₄; o
 R₁ y R₂, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado, insaturado o aromático que tiene 0, 1, o 2 heteroátomos adicionales en el anillo seleccionados independientemente entre N, O, o S y dicho anillo heterocíclico tiene de 4 a 7 átomos totales en el anillo, teniendo dicho heterociclo 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, mono- y dialquil C₁₋₄amino,
 30 aminoalquilo C₁-C₄, alcanoil C₁-C₄aminoalquilo C₁-C₄; R₄ es alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, o un anillo heterocíclico de 5 o 6 saturado que tiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre N, O o S, cada uno de los cuales está sustituido con 0-2 grupo alquilo C₁-C₄ ;
 J es un resto divalente de fórmula:



35 R₅ es alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, o un anillo heterocíclico de 5 o 6 saturado que tiene 1 o 2 heteroátomos en el

anillo independientemente seleccionados entre N, O o S, cada uno de los cuales está sustituido con 0-2 grupo alquilo C₁-C₄;

R₆ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

G es un grupo de fórmula -E-R₇;

5 E es un enlace, CH₂, C(O), S(O)₂, C(R₉)₂C(O), o C(O)C(R₉)₂,

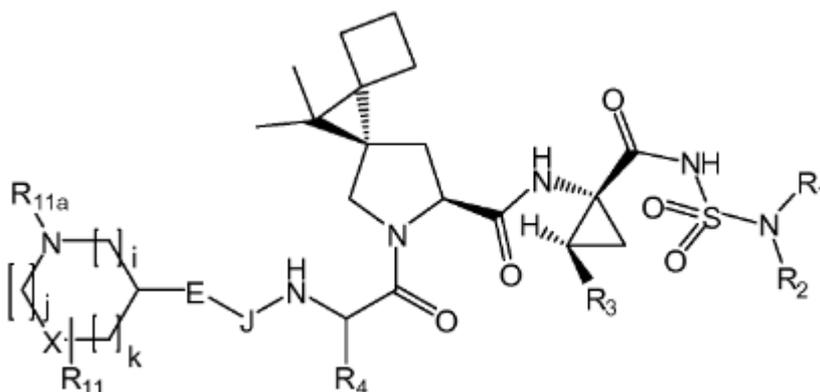
R₇ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquil C₃-C₇alquilo C₀-C₂, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalquil C₃-C₇alcoxi C₀-C₂, mono- y dialquil-C₁-C₆amino, -S(O)₂R₁₀, -N(R₉)S(O)₂R₁₀, heterociclo monocíclico o bicíclico, y arilo monocíclico o bicíclico, en la que cada resto está sin sustituir o sustituido con 1, 2, o 3 grupos R₈, cada uno de los restos R₈ se selecciona, independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈, y alcanóilo C₁-C₆; o

R₆ y R₇, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forma un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene 0, 1, o 2 heteroátomos adicionales en el anillo seleccionados entre N, O o S y dicho anillo está sustituido con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alquenoilo C₂-C₄, alquinoilo C₂-C₄, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, mono- y dialquil C₁₋₄amino, aminoalquilo C₁-C₄, alcanóil C₁-C₄aminoalquilo C₁-C₄;

R₉ se selecciona independientemente en cada caso entre hidrógeno y alquilo C₁-C₄;

R₁₀ es alquilo C₁-C₈, amino o mono- y dialquil-C₁-C₆amino; y sales, hidratos, y solvatos de los mismos.

Algunos compuestos de Fórmula II proporcionados mediante la invención incluyen compuestos de Fórmula (III):



(III)

20 y las sales farmacéuticamente aceptables y estereoisómeros de los mismos; en la que

X está ausente o se selecciona entre NR^{11a} u oxígeno;

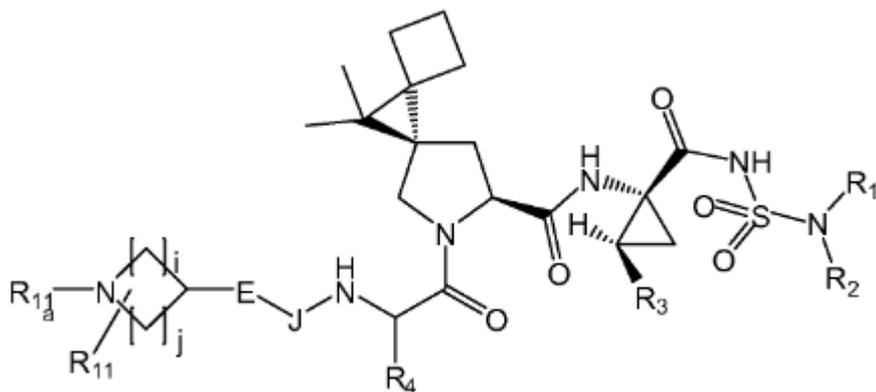
i y k son números enteros independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4;

25 j es un número entero seleccionado entre el grupo que consiste en 1, 2, 3 y 4, en el que la suma de i + j + k es menor o igual a 5 y mayor o igual a 2 cuando X está ausente, y la suma de i + j + k es menor o igual a 4 y mayor o igual a 1 cuando X es oxígeno;

R¹¹ representa de cero a tres restos, cada uno independientemente seleccionado en cada caso entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₄, mono- y dialquil C₁₋₄amino, hidroxialquilo C₁₋₄, y alcoxialquilo C₁₋₄alquilo C₁₋₄; y

30 R^{11a} se selecciona independientemente en cada caso entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxialquilo C₁₋₄, y alcoxialquilo C₁₋₄alquilo C₁₋₄.

Algunos compuestos de Fórmula II o III proporcionados mediante la invención incluyen compuestos de Fórmula (IV):



(IV)

y las sales farmacéuticamente aceptables y estereoisómeros de los mismos;
en la que

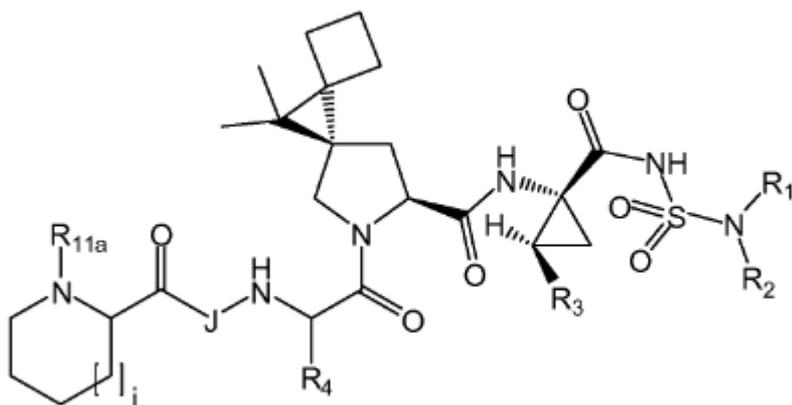
i es un número entero seleccionado entre el grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4;

- 5 j es un número entero seleccionado entre el grupo que consiste en 1, 2, 3 y 4, en el que la suma de i + j + k es menor o igual a 5 y mayor o igual a 2;

R¹¹ representa de cero a tres restos, cada uno independientemente seleccionado en cada caso entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₄, mono- y dialquilo C₁₋₄amino, hidroxialquilo C₁₋₄, y alcóxialquilo C₁₋₄alquilo C₁₋₄;

- 10 y R^{11a} se selecciona independientemente en cada caso entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxialquilo C₁₋₄, y alcóxialquilo C₁₋₄alquilo C₁₋₄.

Algunos otros compuestos de Fórmula II, III, IV proporcionados mediante la invención incluyen compuestos de Fórmula (V):



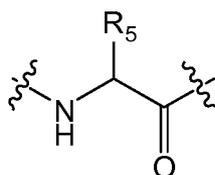
(V)

- 15 y las sales farmacéuticamente aceptables y estereoisómeros de los mismos;
en la que

i es 0 o 1; y

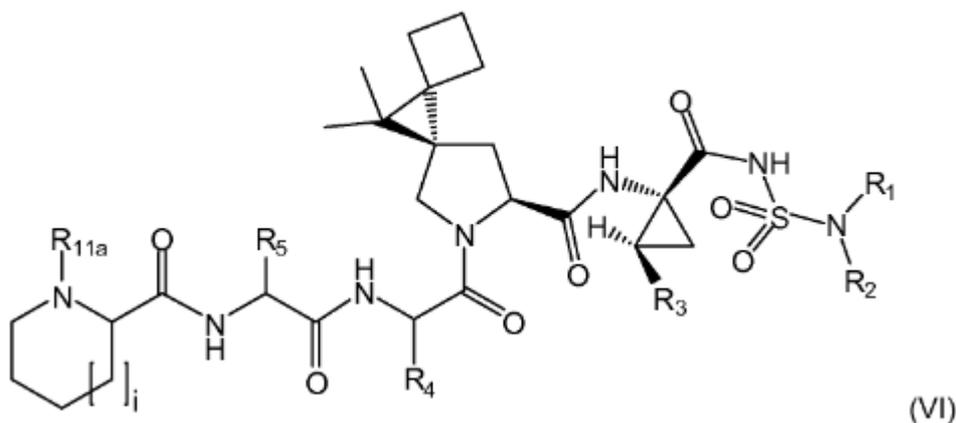
R^{11a} es hidrógeno o alquilo C₁₋₄.

- 20 En determinados compuestos de Fórmula II, III, IV, o V proporcionados mediante la invención, el resto J es un resto divalente de fórmula:



en la que R_5 es alquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_4-C_7 , o un anillo heterocíclico de 5 o 6 saturado que tiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre N, O o S, cada uno de los cuales está sustituido con 0-2 grupo alquilo C_1-C_4 .

- 5 Algunos otros compuestos de Fórmula II, III, IV o V proporcionados mediante la invención incluyen compuestos de Fórmula (VI):



en la que

- 10 R_1 y R_2 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , ciclopropilmetilo, y haloalquilo C_1-C_4 , o R_1 , R_2 y el nitrógeno al que están unidos forman un anillo pirrolidinilo, un anillo piperidinilo o un anillo morfolinilo. En algunos otros compuestos de Fórmula VI, R_1 y R_2 son etil- d_5 , o R_1 , R_2 y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman pirrolidinil- d_8 ;

R_3 es etilo o vinilo;

- 15 R_4 y R_5 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en *terc*-butilo, ciclohexilo, 1-metil-ciclohexilo, tetrahidropiran-4-ilo y 1-metil-tetrahidropiran-4-ilo;

R_{11a} se selecciona entre alquilo C_1-C_4 , o R_{11a} es etilo, isopropilo, etil- d_5 , o isopropil- d_5 ; e i es 0 o 1.

En determinados compuestos de Fórmula II, III, IV, o V proporcionados mediante la invención, los restos R_4 y R_5 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en *terc*-butilo, ciclohexilo, 1-metilciclohexilo, tetrahidropiran-4-ilo y 1-metil-tetrahidropiran-4-ilo.

- 20 Algunos compuestos de Fórmula II, III, IV, o V proporcionados mediante la invención, incluyen aquellos compuestos en los que R_1 y R_2 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , y cicloalquil C_3-C_7 alquilo C_0-C_2 , o R_1 y R_2 , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado, insaturado o aromático que tiene 0, 1, o 2 heteroátomos adicionales en el anillo seleccionados independientemente entre N, O, o S y dicho anillo heterocíclico tiene de 4 a 7 átomos totales en el anillo, teniendo dicho heterociclo 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alqueno C_2-C_4 , alquino C_2-C_4 , hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , amino, mono- y dialquil C_{1-4} amino, aminoalquilo C_1-C_4 , alcanoil C_1-C_4 aminoalquilo C_1-C_4 .

- 30 Algunos compuestos de Fórmula II, III, IV, o V proporcionados mediante la invención, incluyen aquellos compuestos en los que R_1 y R_2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_4 , alquilo C_1-C_3 sustituido con uno o más átomos de flúor, cicloalquilo C_3-C_6 y ciclopropilmetilo; o R_1 , R_2 y el nitrógeno al que están unidos forman un anillo pirrolidinilo, un anillo piperidinilo o un anillo morfolinilo. En algunos otros compuestos de Fórmula II, III, IV o V, R_1 y R_2 se seleccionan independientemente entre metilo, etilo, etil- d_5 , propilo, isopropilo, isopropil- d_7 , o *terc*-butilo; o R_1 , R_2 y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo pirrolidinilo o un anillo octa-deutero-pirrolidinilo,

En determinados compuestos de Fórmula III, IV, o V proporcionados mediante la invención, el resto R_{11a} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₄ y perdeuteroalquilo C₁-C₄. Otros compuestos adicionales de Fórmula III, IV o V incluyen aquellos compuestos en los que R_{11a} se selecciona entre el grupo que consiste en etilo, etil-*d*₅, isopropilo e isopropil-*d*₇.

- 5 Las realizaciones preferidas de los compuestos de la invención (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, diastereómeros, o racematos de los mismos) se proporcionan en los Ejemplos 1-19 y en las Tablas A y Tabla B, y también se consideran como "compuestos de la invención". Algunos compuestos preferidos de la invención incluyen, pero no se limitan a:

10 (5R,8S)-7-[(2S)-2-(((2S)-2-ciclohexil-2-(((2S)-1-isopropilpiperidin-2-il)carbonil)amino)acetil)amino]-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-N-((1R,2S)-1-((pirrolidin-1-il)carbonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida;

(5R,8S)-7-[(2S)-2-(((2S)-2-ciclohexil-2-(((2S)-1-isopropilpiperidin-2-il)carbonil)amino)acetil)amino]-3,3-dimetilbutanoil]-N-((1R,2R)-2-etil-1-((pirrolidin-1-il)carbonil)carbamoil)ciclopropil]-10,10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida;

15 (5R,8S)-7-[(2S)-2-(((2S)-2-ciclohexil-2-(((2S)-1-etilpirrolidin-2-il)carbonil)amino)acetil)amino]-3,3-dimetilbutanoil]-N-((1R,2S)-1-((diethylamino)sulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil]-10,10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida;

20 (5R,8S)-7-[(2S)-2-(((2S)-2-ciclohexil-2-(((2S)-1-etilpirrolidin-2-il)carbonil)amino)acetil)amino]-3,3-dimetilbutanoil]-N-((1R,2R)-1-((diethylamino)sulfonil)carbamoil)-2-etilciclopropil]-10,10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida;

(5R,8S)-7-[(2S)-2-(((2S)-2-ciclohexil-2-(((2S)-1-etilpirrolidin-2-il)carbonil)amino)acetil)amino]-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-N-((1R,2S)-1-((piperidin-1-il)carbonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida;

25 (5R,8S)-7-[(2S)-2-(((2S)-2-ciclohexil-2-(((2S)-1-etilpirrolidin-2-il)carbonil)amino)acetil)amino]-3,3-dimetilbutanoil]-N-((1R,2R)-2-etil-1-((pirrolidin-1-il)carbonil)carbamoil)ciclopropil]-10,10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida;

(5R,8S)-7-[(2S)-2-((ciclohexil[(piridin-4-il)acetil]amino)acetil)amino]-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-N-((1R,2S)-1-((pirrolidin-1-il)carbonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida;

30 (5R)-7-[(2S)-2-((N-(((2S)-1-isopropilpiperidin-2-il)carbonil)-3-metil-L-valil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil]-10,10-dimetil-N-((1R,2S)-1-((pirrolidin-1-il)carbonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida;

(5R,8S)-7-[(2S)-2-(((2S)-2-ciclohexil-2-(((2S)-1-etilpiperidin-2-il)carbonil)amino)acetil)amino]-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-N-((1R,2S)-1-((pirrolidin-1-il)carbonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida; y

35 (5R,8S)-7-[(2S)-2-(((2S)-2-ciclohexil-2-(((2S)-1-isopropilpirrolidin-2-il)carbonil)amino)acetil)amino]-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-N-((1R,2S)-1-((pirrolidin-1-il)carbonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida.

40 Usando la proteasa NS3-4A del VHC y los ensayos del replicón luciferasa-VHC descritos en la sección de ilustración, más adelante, se ha descubierto que los compuestos de la invención muestran valores de CI₅₀ para la inhibición del VHC en el intervalo de 0,1 a más de 100 nM, o de 0,5 a 30 nM, incluyendo, por ejemplo, el intervalo de 0,5 a 10 nM o menos.

En determinadas realizaciones, un compuesto de la presente invención se caracteriza adicionalmente como modulador del VHC, incluido un VHC mamífero, e incluyendo especialmente un VHC humano. En una realización preferida, el compuesto de la invención es un inhibidor del VHC.

45 Los términos "estado asociado al VHC" o "trastorno asociado al VHC" incluye trastornos y estados (por ejemplo, una patología) que está asociada con la actividad del VHC, por ejemplo, la infección por VHC en un sujeto. Los estados asociados al VHC incluyen la infección por VHC, cirrosis hepática, enfermedad hepática crónica, carcinoma hepatocelular, crioglobulinemia, linfoma no de Hodgkin, fibrosis hepática y supresión de la respuesta inmune innata intracelular.

los estados asociados al VHC frecuentemente están asociados a la serina proteasa NS3 del VHC, que es responsable de varias etapas del procesamiento de la poliproteína del VHC en proteínas funcionales más pequeñas. La proteasa NS3 forma un complejo heterodimérico con la proteína NS4A, un cofactor esencial que potencia la actividad enzimática, y se cree que ayuda a anclar el VHC al retículo endoplasmático. NS3 autocataliza en primer lugar la hidrólisis de la unión NS3-NS4A, y a continuación escinde la poliproteína del VHC intermolecularmente en las intersecciones NS4A-NS4B, NS4B-NS5A y NS5A-NS5B. Este proceso está asociado con la replicación del VHC en un sujeto. La inhibición o modulación de la actividad de una o más de las proteínas NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B inhibirá o modulará la replicación del V en un sujeto, evitando o tratando de esta forma el estado asociado al VHC. En una realización particular, el estado asociado al VHC está asociado con la actividad de la proteasa NS3. En otra realización particular, el estado asociado al VHC está asociado con la actividad del complejo heterodimérico NS3-NS4A.

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

Sin pretender quedar vinculado por teoría alguna, se cree que la perturbación de las interacciones entre proteínas anteriores mediante los compuestos de la invención interferirá con el procesamiento de la poliproteína vírica mediante la proteasa NS3 y por tanto la replicación vírica.

Los trastornos asociados al VHC también incluyen enfermedades dependientes del VHC. Las enfermedades dependientes del VHC incluyen, por ejemplo, cualquier enfermedad o trastorno que depende o está relacionado con la actividad o la regulación incorrecta de la menos una cepa de VHC.

La presente invención incluye el tratamiento de trastornos asociados con el VHC como se ha descrito anteriormente, pero no se pretende que la invención esté limitada a la forma en la que el compuesto realiza su función prevista de tratamiento de una enfermedad. La presente invención incluye el tratamiento de enfermedades descritas en el presente documento en cualquier forma que permita que tenga lugar el tratamiento, por ejemplo, infección por VHC.

En una realización relacionada, los compuestos de la invención pueden ser útiles para tratar enfermedades relacionadas con el VHC, así como la infección por VIH y SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida).

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

En una realización, la invención incluye un tratamiento envasado para un trastorno asociado con el VHC. El tratamiento envasado incluye un compuesto de la invención envasado junto con instrucciones para usar una cantidad eficaz del compuesto de la invención para un uso previsto.

Los compuestos de la presente invención son adecuados como principios activos en composiciones farmacéuticas que son eficaces especialmente para tratar trastornos asociados al VHC. La composición farmacéutica en varias realizaciones tiene una cantidad farmacéuticamente eficaz del presente principio activo junto con otros excipientes farmacéuticamente aceptables, transportadores, cargas, diluyentes y similares. La expresión, "cantidad farmacéuticamente eficaz" tal como se usa en el presente documento indica una cantidad necesaria para administrar a un hospedador, o a una célula, aspecto, u órgano de un hospedador, para conseguir un resultado terapéutico, especialmente un efecto anti-VHC, por ejemplo, inhibición de la proliferación del virus VHC, o de cualquier otra enfermedad asociada al VHC.

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

En otras realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para inhibir la actividad del VHC. En una realización relacionada, el compuesto de la invención para su uso en dicho método proporciona además que el compuesto está presente en una cantidad eficaz para inhibir selectivamente la actividad de una o más de las proteínas NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B. En otra realización específica, el compuesto de la invención para su uso en dicho método proporciona que el compuesto está presente en una cantidad eficaz para disminuir la carga de ARN del VHC.

Definiciones

Los términos "tratar", "tratado", "tratando" o "tratamiento" incluye la disminución o el alivio de al menos un síntoma

asociado o causado por el estado, trastorno o enfermedad que se está tratando. En determinadas realizaciones, el tratamiento comprende la inducción de un estado de VHC inhibido, seguido por la activación del compuesto modulador del VHC, que a su vez disminuiría o aliviaría al menos un síntoma asociado o causado mediante el estado asociado al VHC, trastorno o enfermedad que se está tratando. Por ejemplo, el tratamiento puede disminuir uno o varios síntomas de un trastorno o la completa erradicación de un trastorno.

Se pretende que el término "sujeto" incluya microorganismos, por ejemplo, procariontes y eucariotas, que pueden sufrir o padecer un trastorno asociado al VHC. Los ejemplos de los sujetos incluyen mamíferos, por ejemplo, seres humanos, perros, vacas, caballos, cerdos, ovejas, cabras, gatos, ratones, conejos, ratas, y animales transgénicos no humanos. En determinadas realizaciones, el sujeto es un ser humano, por ejemplo, un ser humano que padece, en riesgo de padecer, o potencialmente capaz de padecer un trastorno asociado al VHC, y enfermedades o dolencias descritas en el presente documento, por ejemplo, infección por VHC. En otra realización, el sujeto es una célula.

La expresión "compuesto que modula el VHC", "modulador del VHC" o "inhibidor del VHC" se refiere a compuestos que modulan, por ejemplo, inhiben, o alteran de otra forma, la actividad del VHC. De manera similar, un "inhibidor de la proteasa NS3/NS4A", o un "inhibidor de la proteasa NS2/NS3" se refiere a un compuesto que modula, por ejemplo, inhibe, o altera de otra forma, la interacción entre dichas proteasas entre sí. Los ejemplos de compuestos moduladores del VHC incluyen compuestos de Fórmula II, subfórmulas de la misma, así como los compuestos de los Ejemplos 1-19 y las Tablas A y B (incluidas las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, diastereómeros, o racematos de los mismos).

Además, el método incluye administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto modulador del VHC de la invención, por ejemplo, compuestos moduladores del VHC de Fórmula III, así como de la Tabla A (incluidas las sales de los mismos, por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, diastereómeros, o racematos de los mismos).

Salvo que se indique otra cosa, la nomenclatura de los sustituyentes que no se define explícitamente en el presente documento se consigue nombrando la porción terminal de la funcionalidad seguido por la funcionalidad adyacente en dirección al punto de unión. Por ejemplo, el sustituyente "arilalquilocarbonilo" se refiere al grupo (aril)-(alquil)-O-C(O)-.

Se entiende que, en todos los grupos sustituidos definidos anteriormente, los polímeros obtenidos definiendo sustituyentes con sustituyentes adicionales a ellos mismos no están previstos para su inclusión en el presente documento. En esos casos, el número máximo de estas sustituciones es tres. Por ejemplo, las sustituciones en serie de grupo arilo sustituidos con dos grupos arilo sustituidos adicionales está limitada a -arilo sustituido-(arilo sustituido)-arilo sustituido.

De manera similar, se entiende que no está previsto que las definiciones anteriores incluyen modelos de sustitución no permisibles (por ejemplo, metilo sustituido con 5 grupos flúor). Dichos modelos de sustitución no permisibles son bien conocidos del experto en la materia.

El término "alquilo" incluye grupos alifáticos saturados, incluidos los grupos alquilos de cadena lineal (por ejemplo metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, *etc.*), grupo alquilo ramificados (isopropilo, terc-butilo, isobutilo, *etc.*), grupos cicloalquilo (alicíclico) (ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo), grupos cicloalquilo sustituidos con alquilo, y grupo alquilo sustituidos con cicloalquilo. Adicionalmente, la expresión "alquilo C_x-C_y", en la que x es 1-5 e y es 2-10 indica un grupo alquilo concreto (de cadena lineal o ramificada) de un intervalo concreto de átomos de carbono. Por ejemplo, la expresión alquilo C₁-C₄ incluye, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, terc-butilo, isobutilo y sec-butilo. Además, el término cicloalquilo C₃₋₆ incluye, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclopentilo, y ciclohexilo. Tal como se analiza más adelante, estos grupos alquilo, así como los grupos cicloalquilo, pueden estar adicionalmente sustituidos. "Alquilo C₀-C_n" se refiere a un enlace covalente simple (C₀) o a un grupo alquilo que tiene de 1 a n átomos de carbono; por ejemplo, "alquilo C₀-C₄" se refiere a un enlace covalente simple o a un grupo alquilo C₁-C₄; "alquilo C₀-C₈" se refiere a un enlace covalente simple o a un grupo alquilo C₁-C₈. En algunos casos, se indica específicamente un sustituyente de un grupo alquilo. Por ejemplo, "hidroxialquilo C₁-C₄" se refiere a un grupo alquilo C₁-C₄ que tiene al menos un sustituyente hidroxilo.

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

Un "cicloalquilo" es un grupo que comprende uno o más anillos saturados o parcialmente saturados en los que todos los miembros del anillo son carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, adamantilo, decahidronafteno, octahidroindenilo, y variantes parcialmente saturadas de los anteriores, tales como ciclohexenilo. Los grupos cicloalquilo no comprenden un anillo aromático o un anillo heterocíclico. Algunos grupos cicloalquilo son cicloalquilo C₃-C₈, en los que el grupo contiene un solo anillo con de 3 a 8 miembros del anillo. Un

"cicloalquil (C₃-C₈) alquilo C₀-C₄" es un grupo cicloalquilo C₃-C₈ unido mediante un enlace covalente simple o un grupo alquileo C₁-C₄.

Además, alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, etc.) incluye tanto "alquilo no sustituido" como "alquilo sustituido", el último de estos se refiere a restos alquilo que tienen sustituyentes que sustituyen uno o más átomos de hidrógeno en uno o más átomos de carbono de la estructura principal del hidrocarburo, lo que permite que la molécula realice su función prevista.

El término "sustituido" está previsto para describir restos que tienen sustituyentes que sustituyen un hidrógeno en uno o más átomos, por ejemplo, C, O o N, de una molécula. Dichos sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, alqueno, alquino, halógeno, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluido alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, morfolino, fenol, bencilo, fenilo, piperazina, ciclopentano, ciclohexano, piridina, 5H-tetrazol, triazol, piperidina, o un resto aromático o heteroaromático.

Otros ejemplos de sustituyentes de la invención, que no se pretende que sean limitantes, incluyen restos seleccionados entre alquilo lineal o ramificado (preferentemente C₁-C₅), cicloalquilo (preferentemente C₃-C₈), alcoxi (preferentemente C₁-C₆), tioalquilo (preferentemente C₁-C₆), alqueno (preferentemente C₂-C₆), alquino (preferentemente C₂-C₆), heterocíclico, carbociclo, arilo (por ejemplo, fenilo), ariloxi (por ejemplo, fenoxi), aralquilo (por ejemplo, bencilo), ariloxialquilo (por ejemplo, feniloxialquilo), arilacetamidoilo, alquilarilo, heteroaralquilo, alquilcarbonilo y arilcarbonilo u otro grupo acilo de ese tipo, heteroarilcarbonilo, o grupo heteroarilo, (CR'R')₀₋₃NR'R" (por ejemplo, -NH₂), (CR'R')₀₋₃CN (por ejemplo, -CN), -NO₂, halógeno (por ejemplo, -F, -Cl, -Br, o -I), (CR'R')₀₋₃C(halógeno)₃ (por ejemplo -CF₃), (CR'R')₀₋₃CH(halógeno)₂, (CR'R')₀₋₃CH₂(halógeno), (CR'R')₀₋₃CONR'R", (CR'R')₀₋₃(CNH)NR'R", (CR'R')₀₋₃S(O)₁₋₂NR'R", (CR'R')₀₋₃CHO, (CR'R')₀₋₃O(CR'R')₀₋₃H, (CR'R')₀₋₃S(O)₀₋₃R' (por ejemplo -SO₃H, -OSO₃H), (CR'R')₀₋₃O(CR'R')₀₋₃H (por ejemplo, -CH₂OCH₃ y -OCH₃), (CR'R')₀₋₃S(CR'R')₀₋₃H (por ejemplo, -SH y -SCH₃), (CR'R')₀₋₃OH (por ejemplo, -OH), (CR'R')₀₋₃COR', (CR'R')₀₋₃(fenilo sustituido o no sustituido), (CR'R')₀₋₃(cicloalquilo C₃-C₈), (CR'R')₀₋₃CO₂R' (por ejemplo, -CO₂H), o el grupo (CR'R')₀₋₃OR', o la cadena secundaria de cualquier aminoácido natural; en el que R' and R" son cada uno independientemente hidrógeno, un alquilo C₁-C₅, alquino C₂-C₅, alquino C₂C₅, o un grupo arilo. Dichos sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, halógeno, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluido alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, oxima, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, o un resto aromático o heteroaromático. En determinadas realizaciones, un resto carbonilo (C=O) se puede derivatizar adicionalmente con un resto oxima, por ejemplo, un resto aldehído se puede derivatizar como su análogo de oxima (-C=N-OH). El experto en la técnica entenderá que los restos sustituidos en la cadena de hidrocarburo pueden a su vez estar sustituidos, si es adecuado. Los cicloalquilos se pueden sustituir adicionalmente, por ejemplo, con los sustituyentes descritos anteriormente. Un resto "aralquilo" es un alquilo sustituido con un arilo (por ejemplo, fenilmetilo (es decir, bencilo)).

El término "alqueno" incluye grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y las sustituciones posibles para los alquenos descritos anteriormente, pero que contiene al menos un doble enlace.

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

Además, el término alqueno incluye tanto "alquenos no sustituidos" como "alquenos sustituidos", el último de estos se refiere a restos alqueno que tienen sustituyentes que sustituyen uno o más átomos de hidrógeno en uno o más átomos de carbono de la estructura principal del hidrocarburo. Dichos sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquino, halógenos, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, ariloxicarbonilo, ariloxicarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluido alquilamino,

dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrido, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinito, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático.

- 5 El término "alquinilo" incluye grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y las sustituciones posibles para los alquilos descritos anteriormente, pero que contiene al menos un triple enlace.

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

15 Además, el término alquinilo incluye tanto "alquinitos no sustituidos" como "alquinitos sustituidos", el último de estos se refiere a restos alquinilo que tienen sustituyentes que sustituyen uno o más átomos de hidrógeno en uno o más átomos de carbono de la estructura principal del hidrocarburo. Dichos sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquinilo, halógenos, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcocarbonilo, ariloxicarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcocarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcóxido, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluido alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrido, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinito, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático.

25 El término "amina" o "amino" deberá entenderse como ampliamente aplicado tanto a una molécula, como a un resto o grupo funcional, como es bien sabido en la técnica, y puede ser primaria, secundaria, o terciaria. El término "amina" o "amino" incluye compuestos en los que un átomo de nitrógeno está unido covalentemente a al menos un átomo de carbono, hidrógeno o a un heteroátomo. Los términos incluyen, por ejemplo, pero no de forma limitativa, "alquilamino", "arilamino", "diarilamino", "alquilarilamino", "alquilaminoarilo", "arilaminoalquilo", "alcaminoalquilo", "amida", "amido", y "aminocarbonilo". El término "alquilamino" comprende grupos y compuestos en los que el nitrógeno está unido a al menos un grupo alquilo adicional. "dialquilamino" incluye grupos en los que el átomo de nitrógeno está unido a al menos dos grupos alquilo adicionales. El término "arilamino" y "diarilamino" incluye grupos en los que el átomo de nitrógeno está unido a al menos uno o dos grupos arilo, respectivamente. El término "alquilarilamino", "alquilaminoarilo" o "arilaminoalquilo" se refiere a un grupo amino que está unido a al menos un grupo alquilo y al menos un grupo arilo. El término "alcaminoalquilo" se refiere a un alquilo, alquenilo, o alquinilo unido a un átomo de nitrógeno que está también unido a un grupo alquilo.

40 El término "amida", "amido" o "aminocarboxi" incluye compuestos o restos que contienen un átomo de nitrógeno que está unido al átomo de carbono de un grupo carbonilo o un grupo tiocarbonilo. El término incluye grupos "alaminocarbonilo" o "alquilaminocarbonilo" que incluyen grupos alquilo, alquenilo, arilo o alquinilo unidos a un grupo amino que está unido a un grupo carbonilo. Incluye grupos arilaminocarbonilo y arilcarbonilamino que incluyen restos arilo o heteroarilo unidos a un grupo amino que está unido al átomo de carbono de un grupo carbonilo o tiocarbonilo. Los términos "alquilaminocarbonilo," "alquenilaminocarbonilo," "alquilaminocarbonilo," "arilaminocarbonilo," "alquilcarbonilamino", "alquenilcarbonilamino", "alquilcarbonilamino", y "arilcarbonilamino" están incluidos en el término "amida" Las amidas también incluyen grupos urea (aminocarbonilamino) y carbamatos (oxicarbonilamino).

45 El término "arilo" incluye grupos aromáticos, incluidos grupos aromáticos de 5 o 6 miembros en un solo anillo que pueden incluir de cero a 4 heteroátomos, por ejemplo, fenilo, pirrol, furano, tiofeno, tiazol, isotiazol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, oxazol, isoxazol, piridina, pirazina, piridazina, y pirimidina, y similares. Adicionalmente, el término "arilo" incluye grupos arilo multicíclicos, por ejemplo, tricíclicos, bicíclicos, por ejemplo, naftaleno, benzoxazol, benzodioxazol, benzotiazol, benzoimidazol, benzotiofeno, metilendioxifenilo, quinolina, isoquinolina, antrilo, fenantrilo, naftiridina, indol, benzofurano, purina, benzofurano, deazapurina, o indolizina. Estos grupos arilo que tienen heteroátomos en la estructura del anillo también se pueden denominar como "aril heterociclos", "heterociclos", "heteroarilos" o "heteroaromáticos". El anillo aromático puede estar sustituido en una o más posiciones del anillo con los mencionados sustituyentes tal como se ha descrito anteriormente, como por ejemplo, alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcocarbonilo, ariloxicarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, alquilamino, arilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alcocarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluido alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrido, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinito, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo,

o un resto aromático o heteroaromático. Los grupos arilo también pueden estar condensados o formando un puente con anillos alicíclicos o heterocíclicos que no sean aromáticos para formar un policiclo (por ejemplo, tetralina).

Algunos grupos arilo indicados en el presente documento son grupos aril C₆-C₁₀alquilo C₀-C₈ (es decir, grupos que tienen un grupo carbocíclico de 6 a 10 miembros que comprende al menos un anillo aromático unido mediante un enlace covalente simple o un grupo alquileo C₁-C₈). Dichos grupos incluyen, por ejemplo, fenilo e indanilo, así como grupos en los que cualquiera de los anteriores está unido mediante un alquileo C₁-C₈, preferentemente mediante un alquileo C₁-C₄. Los grupos fenilo unidos mediante un enlace covalente simple o un grupo alquileo C₁-C₆ se designan como fenilalquilo C₀-C₆ (por ejemplo, bencilo, 1-fenil-etilo, 1-fenil-propilo y 2-fenil-etilo).

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

Se pretende que el término "heterociclo" o "heterociclilo" tal como se usa en el presente documento signifique un heterociclo aromático o no aromático de 5 a 10 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S, e incluye grupos bicíclicos. "heterociclilo" incluye por tanto los heteroarilos anteriormente mencionados, así como sus análogos dihidro y tetrahidro. Los ejemplos adicionales de "heterociclilo" incluyen, incluyendo, pero sin limitación, los siguientes: benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, carbazolilo, carbolinilo, cinolinilo, furanilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, indolazino, indazolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolona, isoxazolona, oxetanilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridopiridinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tetrahidropiranilo, tetrazolilo, tetrazolopiridilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, azetidino, 1,4-dioxanilo, hexahidroazepinilo, piperazinilo, piperidinilo, piridin-2-onilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dihidrobenzoimidazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrofuranilo, dihidroimidazolilo, dihidroindolilo, dihidroisoxazolilo, dihidroisotiazolilo, dihidrooxadiazolilo, dihidrooxazolilo, dihidropirazinilo, dihidropirazolilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dihidroquinolinilo, dihidrotetrazolilo, dihidrotiadiazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotienilo, dihidrotriazolilo, dihidroazetidino, metilendioxibenzoilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidrotienilo, y sus N-óxidos. La unión de un sustituyente de heterociclo puede producirse mediante un átomo de carbono o mediante un heteroátomo.

Un "heterocicloalquilo C₁-C₈" es un grupo heterocíclico unido mediante un enlace covalente simple o un grupo alquileo C₁-C₈. Un (heterociclo de 4 a 7 miembros)alquilo C₀-C₈ es un grupo heterocíclico (por ejemplo, monocíclico o bicíclico) que tiene de 4 a 7 miembros del anillo unidos mediante un enlace covalente simple o un grupo alquileo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono. Un "heteroarilo de 6 miembros)alquilo C₀-C₆" se refiere a un grupo heteroarilo unido mediante un enlace directo o un grupo alquilo C₁-C₆.

El término "acilo" incluye compuestos y restos que contienen el radical acilo (CH₃CO-) o un grupo carbonilo. El término "acilo sustituido" incluye grupos acilo en los que uno o más de los átomos de hidrógeno están sustituidos por, por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquino, halógenos, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcocarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcocarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluido alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático.

El término "acilamino" incluye restos en los que un resto acilo está unido a un grupo amino. Por ejemplo, el término incluye alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido.

El término "alcoxi" incluye grupos alquilo, alqueno y alquino sustituidos y no sustituidos unidos covalentemente a un átomo de oxígeno. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, isopropiloxi, propoxi, butoxi y grupos pentoxi y pueden incluir grupos cíclicos tales como ciclopentoxi. Los ejemplos de grupos alcoxi sustituidos incluyen grupos alcoxi halogenados. Los grupos alcoxi pueden estar sustituidos con grupos tales como alqueno, alquino, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcocarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcocarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluido alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y

alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinito, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o unos restos aromáticos o heteroaromáticos. Los ejemplos de grupos alcoxi sustituidos con halógeno incluyen, pero no de forma limitativa, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, *etc.*

El término "carbonilo" o "carboxi" incluye compuestos y restos que contienen un átomo de carbono conectado mediante un doble enlace a un átomo de oxígeno, y formas tautoméricas de los mismos. Los ejemplos de restos que contienen un carbonilo incluyen aldehídos, cetonas, ácidos carboxílicos, amidas, ésteres, anhídridos, *etc.* El término "resto carboxi" o "resto carbonilo" se refiere a grupos tales como grupos "alquilcarbonilo" en los que un grupo alquilo está unido covalentemente a un grupo carbonilo, grupos "alquenilcarbonilo" en los que un grupo alqueno está unido covalentemente a un grupo carbonilo, grupos "alquinilcarbonilo" en los que un grupo alquino está unido covalentemente a un grupo carbonilo, grupos "arilcarbonilo" en los que un grupo arilo está unido covalentemente al grupo carbonilo. Adicionalmente, el término también se refiere a grupos en los que uno o más heteroátomos están unidos covalentemente al resto carbonilo. Por ejemplo, el término incluye restos tales como, por ejemplo, restos aminocarbonilo, (en los que un átomo de nitrógeno está unido al átomo de carbono del grupo carbonilo, por ejemplo, una amida), restos aminocarbonilo, en los que un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno están ambos unidos al átomo de carbono del grupo carbonilo (por ejemplo, también denominado como a "carbamato"). Adicionalmente, los grupos aminocarbonilamino (por ejemplo, ureas) también están incluidos, así como otras combinaciones de grupos carbonilo unidos a heteroátomos (por ejemplo, nitrógeno, oxígeno, azufre, *etc.* así como átomos de carbono). Adicionalmente, el heteroátomo puede estar adicionalmente sustituido con uno o más restos alquilo, alqueno, alquino, arilo, aralquilo, acilo, *etc.*

El término "tiocarbonilo" o "tiocarboxi" incluye compuestos y restos que contienen un átomo de carbono conectado mediante un doble enlace a un átomo de azufre. El término "resto tiocarbonilo" incluye restos que son análogos a los restos carbonilo. Por ejemplo, los restos "tiocarbonilo" incluyen aminotiocarbonilo, en los que un grupo amino está unido al átomo de carbono del grupo tiocarbonilo, además, otros restos tiocarbonilo incluyen, oxitiocarbonilos (átomo de oxígeno unido al átomo de carbono), grupos aminotiocarbonilamino, *etc.*

El término "éter" incluye compuestos o restos que contienen un átomo de oxígeno unido a dos átomos o heteroátomos de carbono. Por ejemplo, el término incluye "alcoialquilo" que se refiere a un grupo alquilo, alqueno, o alquino unido covalentemente a un átomo de oxígeno que está unido covalentemente a otro grupo alquilo.

El término "éster" incluye compuestos y restos que contienen un átomo de carbono o un heteroátomo de carbono unido a un átomo de oxígeno que está unido al átomo de carbono de un grupo carbonilo. El término "éster" incluye grupos alcóxicarboxi tales como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, pentoxicarbonilo, *etc.* Los grupos alquilo, alqueno o alquino son como se han definido anteriormente.

El término "tioéter" incluye compuestos y restos que contienen un átomo de azufre unido a dos átomos de carbono o heteroátomos diferentes. Los ejemplos de tioéteres incluyen, pero no se limitan a alc(q)tioalquilos, alc(q)tioalquenos, y alc(q)tioalquinos. El término "alc(q)tioalquilo" incluye compuestos con un grupo alquilo, alqueno, o alquino unido a un átomo de azufre que está unido a un grupo alquilo. De manera similar, el término "alc(q)tioalqueno" y "alc(q)tioalquino" se refiere a compuestos o restos en los que un grupo alquilo, alqueno, o alquino está unido a un átomo de azufre que está unido covalentemente a un grupo alquino.

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

El término "halógeno" incluye flúor, bromo, cloro, yodo, *etc.* El término "perhalogenado" se refiere generalmente a un resto donde todos los átomos de hidrógeno están sustituidos por átomos de halógeno.

El término "heteroátomo" incluye átomos de cualquier elemento que no sea carbono ni hidrógeno. Los heteroátomos preferidos son nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo.

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

Los grupos que están "opcionalmente sustituidos" están no sustituidos o están sustituidos por algo que no sea hidrógeno en una o más posiciones disponibles, de forma típica 1, 2, 3, 4 o 5 posiciones, por uno o más grupos adecuados (que pueden ser iguales o diferentes). La sustitución opcional también se indica mediante la expresión "sustituido con de 0 a X sustituyentes", donde X es el número máximo de posibles sustituyentes. Algunos grupos opcionalmente sustituidos están sustituidos con de 0 a 2, 3 o 4 sustituyentes independientemente seleccionados (es

decir, están no sustituidos o sustituidos con hasta el número máximo citado de sustituyentes).

También se indicará que los sustituyentes de algunos de los compuestos de la presente invención incluyen estructuras cíclicas isoméricas. Debe entenderse, de acuerdo con ello, que los isómeros constituyentes de sustituyentes concretos están incluidos dentro del alcance de la presente invención, salvo que se indique otra cosa.

5 Por ejemplo, el término "tetrazol" incluye tetrazol, 2*H*-tetrazol, 3*H*-tetrazol, 4*H*-tetrazol y 5*H*-tetrazol.

Tal como se usa en el presente documento, el término "isómeros" se refiere a compuestos diferentes que tienen la misma fórmula molecular, pero se diferencian en la orientación y configuración de los átomos. También como se usa en el presente documento, la expresión "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diferentes configuraciones que pueden existir para un compuesto de la presente invención dado, e incluye isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente puede estar unido a un centro quiral de un átomo de carbono. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto. Los "enantiómeros" son una pareja de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles de cada uno. Una mezcla 1:1 de una pareja de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se utiliza para designar una mezcla racémica cuando sea adecuado. Los "diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos simétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema R-S de Cahn-Ingold-Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero, la estereoquímica de cada carbono quiral se puede especificar mediante uno de *R* o *S*. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida se designan como (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextrorrotatoria o levorrotatoria) en la que hacen girar el plano de la luz polarizada a la longitud de onda de la línea D del sodio. Algunos de los compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros asimétricos y dan lugar, por lo tanto, a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que se puedan definir, en función de su estereoquímica absoluta, como (*R*)- o (*S*)-. La presente invención pretende incluir todos esos posibles isómeros, incluyendo las mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas de compuestos intermedios. Los isómeros ópticamente activos (*R*)- y (*S*)- se pueden preparar con sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse mediante técnicas convencionales. Si el compuesto incluye un doble enlace, el sustituyente puede tener la configuración *E* o *Z*. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración *cis*- o *trans*-. También se pretende incluir todas las formas tautoméricas.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales que retienen la eficacia y propiedades biológicas de los compuestos de la presente invención y, que de forma típica son biológicamente o de otro modo indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención pueden formar sales de ácido y/o base debido a la presencia de aminoácido y/o grupos carboxilo o grupos similares al citado.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo, acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromohidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

Los ácidos inorgánicos a partir de los que se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares.

Los ácidos orgánicos a partir de los que se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases orgánicas e inorgánicas.

Las bases inorgánicas a partir de los que se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, cinc, cobre y similares; se prefieren especialmente las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

Las bases orgánicas a partir de los que se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundaria, y aminas terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas, y similares, específicamente tales como, isopropilamina, benzatrina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de un compuesto progenitor, un resto básico o ácido, mediante métodos químicos convencionales. En general, dichas sales se

pueden preparar haciendo reaccionar formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base adecuada (tal como hidróxido de Na, Ca, Mg o K, carbonato, bicarbonato o similares), o haciendo reaccionar formas de base libre de dichos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido adecuado. Dichas reacciones típicamente se llevan a cabo en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos.

5 En general, los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo son preferidos, cuando es práctico. Se puede encontrar una lista de sales adicionales, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

10 La presente invención incluye todos los compuestos isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables de la invención, es decir, los compuestos de fórmula (II), en el que (1) uno o más átomos se han sustituido con átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra habitualmente en la naturaleza, y/o (2) la relación isotópica de uno o más átomos en una relación diferente de la natural.

15 Los ejemplos de isótopos adecuados para la inclusión en los compuestos de la invención comprenden isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tal como ^{36}Cl , flúor, tal como ^{18}F , yodo, tal como ^{123}I e ^{125}I , nitrógeno, tal como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tal como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tal como ^{32}P , y azufre, tal como ^{35}S .

20 Determinados compuestos marcados isotópicamente de la fórmula (I), por ejemplo, los que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en estudios de la distribución en tejidos del fármaco o sustrato. Los isótopos de tritio radioactivo, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito a la vista de su facilidad de incorporación y medios de detección disponibles.

25 La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que dan como resultado mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la semivida *in vivo* o una disminución de las necesidades de dosificación, y por tanto pueden preferirse en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de Tomografía de Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor de sustrato.

30 Generalmente, pueden prepararse compuestos marcados isotópicamente de Fórmula (I) por técnicas convencionales conocidas para los expertos en la materia o por procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y preparaciones adjuntos usando reactivos marcados isotópicamente adecuados en lugar del reactivo no marcado empleado anteriormente.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido isotópicamente, por ejemplo, D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

35 Los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de fórmula (II) que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptores de enlaces de hidrógeno puede ser capaz de formar cocristales con formadores de cocristales adecuados. Estos cocristales se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (II) mediante procedimientos de formación de cocristales. Dichos procedimientos incluyen molienda, calentamiento, cosublimación, cofusión, o poner en contacto en solución compuestos de fórmula (II) con el cocrystal formado en condiciones de cristalización y aislamiento cocristales formados de esta forma. Los formadores de cocristales adecuados incluyen los descritos en el documento WO 2004/078163. Así, la invención proporciona además

40 cocristales que comprenden un compuesto de fórmula (II).

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "transportador farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensioactivos, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de la absorción, sales, conservantes, fármacos, estabilizantes de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes disgregantes,

45 lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, tintes, y similares y combinaciones de los mismos, como sería conocido de los expertos en la materia (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Ed. Mack Printing Company, 1990, págs. 1289-1329). Excepto en el caso de que cualquier vehículo convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

50 La expresión "una cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que desencadenan una respuesta biológica o médica en un sujeto, por ejemplo, reducción o inhibición de una enzima o una actividad proteica, o mejorar los síntomas, aliviar dolencias, ralentizar o retrasar la evolución de la enfermedad, o prevenir una enfermedad, etc. En una realización no limitativa, la expresión "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de la invención que,

55 cuando se administra a un sujeto, es eficaz para (1) al menos aliviar parcialmente, inhibir, prevenir y/o mejorar una dolencia, o un trastorno o una enfermedad (i) mediada por la actividad de una serina proteasa NS3/NS4; o (2)

reducir o inhibir la actividad de la serina proteasa NS3; o (3) reducir o inhibir la replicación de al menos un virus que codifica una serina proteasa NS3. En otra realización no limitativa, la expresión "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de la invención que, cuando se administra a una célula, o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es eficaz para reducir o inhibir al menos parcialmente la carga vírica y/o la replicación vírica. El significado de la expresión "una cantidad terapéuticamente eficaz" como se ilustra en las realizaciones anteriores de la proteasa NS3 también se aplica por los mismos medios que cualesquiera otras proteínas/péptidos/enzimas adecuadas, tales como la proteasa NS2, la proteasa NS3, la helicasa NS3, la proteína NS5a, y/o la polimerasa NS5b, y similares.

Tal como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a un animal. Preferentemente, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a, por ejemplo, primates (por ejemplo, seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, pescado, aves y similares. En una realización preferida, el sujeto es un primate. En otra realización preferida, el sujeto es un ser humano.

Tal como se usa en el presente documento, el término "inhibir", "inhibición" o "que inhibe" se refiere a la reducción o supresión de una dolencia, síntoma o trastorno, o enfermedad particular, o una disminución significativa en la actividad inicial de una actividad o proceso biológico.

Tal como se usa en el presente documento, el término "tratar", "que trata" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en una realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de sus síntomas clínicos). En otra realización, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico incluidos aquellos que no pueden ser discernibles por el paciente. En otra realización adicional, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o trastorno, tanto físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos. En otra realización adicional, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retrasar el inicio o la evolución de la enfermedad o trastorno.

Tal como se usa en el presente documento, un sujeto "necesita" un tratamiento si dicho sujeto se beneficia biológicamente, médicamente o en su calidad de vida de dicho tratamiento.

Tal como se usa en el presente documento, el término "un", "uno", "el" y términos similares en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) deben tomarse para incluir el singular y el plural salvo que se indique otra cosa o claramente se contradiga en el contexto.

Todos los métodos descritos en el presente documento se pueden llevar a cabo en cualquier orden adecuado a no ser que se indique de otra manera en el presente documento o se contradiga claramente por el contexto. Se pretende que el uso de cualquiera y de todos los ejemplos, o del lenguaje ilustrativo (por ejemplo "tal como") proporcionado en el presente documento sea meramente para discernir mejor la invención y no plantee una limitación en el alcance de la divulgación por otra parte reivindicada.

Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similar) del compuesto o compuestos de la presente invención puede estar presente en forma racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo, la configuración (R)-, (S)- o (R,S)-. En determinadas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene un exceso enantiómero de al menos un 50 %, un exceso enantiómero de al menos un 60 %, un exceso enantiómero de al menos un 70 %, un exceso enantiómero de al menos un 80 %, un exceso enantiómero de al menos un 90 %, un exceso enantiómero de al menos un 95 %, o un exceso enantiómero de al menos un 99 % en la configuración (R)- o (S)-. Los sustituyentes de los átomos con enlaces insaturados, si es posible, pueden estar presentes en la forma *cis*-(Z)- o *trans*-(E)-.

De acuerdo con ello, tal como se usa en el presente documento, un compuesto de la presente invención puede estar en la forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, en forma de isómeros geométricos puros (*cis* o *trans*), diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o mezclas de los mismos.

Cualquier mezcla de isómeros se puede separar sobre la base de sus diferencias fisicoquímicas entre los componentes en sus isómeros ópticos geométricos u ópticos, diastereómeros, racematos, sustancialmente puros, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

Cualquier racemato resultante de los productos finales o compuestos intermedios se puede resolver en antípodos ópticos por métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de sales diastereoméricas de los mismos, obtenidas con ácidos o bases ópticamente activos, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, se puede emplear de esta forma un resto básico para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodos ópticos, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada o una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-O,O'-*p*-toluolil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido alcanfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también se

pueden resolver mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) usando un adsorbente quiral.

Los compuestos de la presente invención bien se obtienen en la forma libre, en forma de una sal del mismo, o como derivados profármacos de los mismos.

- 5 Cuando está presente tanto un grupo básico como un grupo ácido en la misma molécula, los compuestos de la presente invención pueden estar también en forma de sales internas, por ejemplo, moléculas de ion híbrido.

La presente invención también proporciona profármacos de los compuestos de la presente invención que se convierten *in vivo* en los compuestos de la presente invención. Un profármaco es un compuesto activo o inactivo que se modifica químicamente mediante la acción fisiológica *in vivo*, tal como hidrólisis, metabolismo y similares, en un compuesto de la presente invención tras la administración del profármaco a un sujeto. La idoneidad y técnicas implicadas en la preparación y uso de profármacos son bien conocidas de los expertos en la materia. Los profármacos se pueden dividir conceptualmente en dos categorías no excluyentes, profármacos bioprecusores y profármacos transportadores. Véase *The Practice of Medicinal Chemistry*, Cap. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001). En general, los fármacos bioprecusores son compuestos, que son inactivos o tienen baja actividad en comparación con el correspondiente compuesto de principio activo, que contiene uno o más grupos protectores y que se convierte en una forma activa mediante metabolismo o solvolisis. Tanto la forma de principio activo y cualesquiera productos metabólicos liberados deben tener una toxicidad aceptablemente básica.

Los profármacos transportadores son compuestos de fármaco que incluyen un resto transportador, por ejemplo, que mejoran la captación y/o realizan el suministro de forma localizada en un sitio o sitios de acción. De forma deseable para un profármaco transportador de este tipo, la unión entre el resto de fármaco y el resto transportador es un enlace covalente, el profármaco es inactivo o es menos activo que el compuesto de fármaco, y cualquier resto transportador liberado es aceptablemente no tóxico. Para los profármacos cuyo resto transportador está previsto para potenciar la captación, típicamente la liberación del resto transportador debe ser rápida. En otros casos, es deseable utilizar un resto que proporcione una liberación lenta, por ejemplo, algunos polímeros u otros restos, tales como ciclodextrinas. Los profármacos transportador pueden, por ejemplo, utilizarse para mejorar una o más de las siguientes propiedades: mayor lipofilia, mayor duración de los efectos farmacológicos, mayor especificidad del sitio, disminución de la toxicidad y de las reacciones adversas, y/o mejora en la formulación del fármaco (por ejemplo, estabilidad, solubilidad en agua, supresión de una propiedad organoléptica o fisicoquímica indeseable). Por ejemplo, la lipofilia se puede aumentar mediante la esterificación de (a) grupos hidroxilo con ácidos carboxílicos lipófilos (por ejemplo, un ácido carboxílico que tenga al menos un resto lipófilo), o (b) grupos ácido carboxílico con alcoholes lipófilos (por ejemplo, un alcohol que tenga al menos un resto lipófilo, por ejemplo, alcoholes alifáticos).

Los profármacos ilustrativos son, por ejemplo, ésteres de ácidos carboxílicos libres y derivados de S-acilo de tioles y derivados de O-acilo de alcoholes o fenoles, en los que el acilo tiene el significado que se define en el presente documento. Se prefieren los derivados de éster farmacéuticamente aceptables que se pueden convertir mediante solvolisis en condiciones fisiológicas en el ácido carboxílico precursor, por ejemplo, ésteres de alquilo inferior, ésteres de cicloalquilo, ésteres de alquenilo inferior, ésteres de bencilo, ésteres de alquilo inferior mono o disustituidos, tales como los ésteres de alquilo inferior (amino, mono o dialquilamino inferior, carboxi, alcoxicarbonilo inferior), los ésteres de alquilo inferior -(alcanoiloxi inferior, alcoxicarbonilo inferior o dialquilaminocarbonilo inferior), tales como el éster metílico de pivaloilo y similares utilizados convencionalmente en la técnica. Además, las aminas se han enmascarado como derivados sustituidos con arilcarboniloximetilo que se han escindido mediante esterasas *in vivo* liberando el fármaco libre y formaldehído (Bundgaard, *J. Med. Chem.* 2503 (1989)). Además, los fármacos que contienen un grupo NH ácido, como imidazol, imida, indol y similares, se han enmascarado con grupos N-aciloximetilo (Bundgaard, *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985)). Los grupos hidroxilo se han enmascarado como ésteres y éteres. El documento EP 039.051 (Sloan y Little) divulgan profármacos de ácido hidroxámico que son bases de Manichj, su preparación y uso.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención, incluidas sus sales, también se pueden obtener en forma de sus hidratos, o incluir otros disolventes usados para su cristalización.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y al menos un transportador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica se puede formular para vías de administración específicas tales como la administración oral, administración parenteral, y administración rectal, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden preparar en una forma sólida incluidas cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios, o en forma líquida incluidas las disoluciones, suspensiones o emulsiones. Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden incluir diluyentes inertes convencionales, agentes lubricantes, o agentes tamponadores, así como adyuvantes, tal como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes y tampones, etc.

Normalmente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos y cápsulas de gelatina que comprenden el principio activo junto con

- a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
- 5 b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, sus sales de calcio o magnesio y/o polietilenglicol; para comprimidos también
- c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de aluminio y magnesio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea,
- d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y/o
- e) absorbentes, colorantes, aromatizantes y edulcorantes.

10 Los comprimidos pueden estar revestidos con película o un revestimiento entérico de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención en forma de comprimidos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Se preparan composiciones previstas para uso oral de acuerdo con cualquier método conocido en la materia para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados entre el grupo que consiste en agentes endulzantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes a fin de proporcionar preparaciones sabrosas y farmacéuticamente elegantes. Los comprimidos contienen el principio activo en una premezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos están sin revestir o revestidos mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la adsorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar por tanto una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material con retraso temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Se pueden presentar formulaciones para uso oral como cápsulas de gelatina dura donde el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, donde el principio activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Algunas composiciones inyectables son soluciones o suspensión acuosas isotónicas, y los supositorios se preparan ventajosamente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones se pueden esterilizar y/o incluir adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de la disolución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con mezclado convencional, métodos de granulación o revestimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente 0,1-75 %, o contienen aproximadamente 1-50 %, del principio activo.

Las composiciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención con un transportador. Los transportadores incluyen disolventes farmacéuticamente aceptables para ayudar al paso a través de la piel del hospedador. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos tienen forma de una venda que comprende un elemento de soporte, un depósito que contienen el compuesto opcionalmente junto con portadores, opcionalmente una barrera de control de velocidad para administrar el compuesto a la piel del hospedador a una velocidad controlada y predeterminada durante un periodo prolongado de tiempo, e implica asegurar el dispositivo a la piel.

45 Las composiciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo, a la piel, ojos y membranas mucosas, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, pomadas, cremas, geles o formulaciones pulverizables, por ejemplo, para su administración mediante aerosol o similar. Dichos sistemas de administración tópica serán especialmente adecuados para aplicación vaginal, por ejemplo, para la prevención de una infección por VHC. Estas pueden incluir solubilizantes, estabilizantes, agentes de ajuste de la tonicidad, tampones y conservantes.

50 La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas anhidras y formas farmacéuticas que comprenden los compuestos de la presente invención como principios activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos.

Las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas anhidras de la invención se pueden preparar usando ingredientes anhidros o de bajo contenido en humedad en condiciones de baja humedad o bajo contenido en agua.

Una composición farmacéutica anhidra se puede preparar y almacenar de forma que se mantenga dicha naturaleza anhidra. De acuerdo con ello, las composiciones anhidras se envasan preferente usando materiales conocidos por evitar la exposición al agua de manera que se puedan incluir en kits de formulario adecuados. Los ejemplos de envasado adecuado incluyen, pero no de forma limitativa, láminas herméticamente precintadas, plástico, recipientes de dosis unitaria (por ejemplo, viales), envases blíster, y envases en tiras.

La invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas que comprenden uno o más principios que reducen la velocidad a la que se descompone el compuesto de la presente invención como principio activo. Dichos agentes, que se denominan en el presente documento como "estabilizantes", incluyen, pero no de forma limitativa, antioxidantes tales como ácido ascórbico, tampones de pH, o tampones salinos, etc.

La composición o combinación farmacéutica de la presente invención puede estar en una dosis unitaria de aproximadamente 1-1000 mg del principio o principios activos para un sujeto de aproximadamente 50-70 kg, o de aproximadamente 1-500 mg o de aproximadamente 1-250 mg o de aproximadamente 1-150 mg o de aproximadamente 0,5-100 mg, o de aproximadamente 1-50 mg de principios activos. La dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto, la composición farmacéutica, o las combinaciones de las mismas, depende de la especie del sujeto, el peso corporal, la edad y la dolencia individual, el trastorno o enfermedad o la gravedad de la misma que se está tratando. Un médico, especialista médico o veterinario normalmente expertos pueden determinar fácilmente la cantidad eficaz de cada uno de los principios activos necesaria para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o enfermedad.

Las propiedades de dosificación anteriormente citadas se demuestran mediante ensayos *in vitro* e *in vivo* usando ventajosamente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos o preparaciones de los mismos. Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar *in vitro* en forma de soluciones, por ejemplo, preferentemente soluciones acuosas, e *in vivo* bien por vía enteral, parenteral, ventajosamente por vía intravenosa, por ejemplo, en forma de suspensión o en solución acuosa. La dosis *in vitro* puede estar comprendida entre aproximadamente 10^{-3} mol/lar y 10^{-9} mol/lar. Una cantidad terapéuticamente eficaz *in vivo* puede comprender, dependiendo de la vía de administración, entre aproximadamente 0,1-500 mg/kg, o entre aproximadamente 1-100 mg/kg.

La actividad de un compuesto de acuerdo con la presente invención se puede evaluar por métodos *in vitro* e *in vivo* que incluyen, pero sin limitación los métodos proporcionados *infra*.

En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y otro(s) agente(s) terapéutico(s). Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como se ha descrito anteriormente.

En una realización, la invención proporciona un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas independientes, al menos uno de los que contiene un compuesto de fórmula (I). En una realización, el kit comprende medios para retener por separado dichas composiciones, tal como un recipiente, un frasco dividido, o un envase plegado dividido. Un ejemplo de dicho kit es un envase de tipo blíster, que se utiliza normalmente para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

El kit de la invención puede usarse para administrar diferentes formas farmacéuticas, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones independientes en diferentes intervalos de dosificación, o para valorar las composiciones independientes con otra diferente. Para ayudar en el cumplimiento terapéutico, el kit de la invención comprende típicamente directrices de administración.

En los tratamientos combinados de la invención, el compuesto de la invención y el resto de agentes terapéuticos se pueden fabricar y/o formular por los mismos fabricantes o por otros diferentes. Además, el compuesto de la invención y el resto de agentes terapéuticos se pueden reunir en un tratamiento combinado: (i) antes de entregar el producto de combinación a los médicos (por ejemplo, en el caso de un kit que comprende el compuesto de la invención y el resto de agentes terapéuticos); (ii) por el propio médico (o bajo la dirección del médico) poco antes de la administración; (iii) por el propio paciente, por ejemplo, durante la administración secuencial del compuesto de la invención y el resto de agentes terapéuticos.

De acuerdo con ello, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (II) para tratar una enfermedad o dolencia mediada por la actividad de la proteasa NS3, incluyendo, pero sin limitación las infecciones víricas seleccionadas entre VHC, VIH y similares, en el que el medicamento se prepara para su administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para tratar una enfermedad o dolencia mediada por la actividad de la proteasa NS3, en el que el medicamento se administra con un compuesto de fórmula (II).

La invención también proporciona un compuesto de fórmula (II) para su uso en un método para tratar una

- enfermedad o dolencia mediada por la actividad de la proteasa NS3, en el que el compuesto de fórmula (II) se prepara para su administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para su uso en un método para tratar una enfermedad o dolencia mediada por la actividad de la proteasa NS3, en el que el otro agente terapéutico se prepara para su administración con un compuesto de fórmula (II). La
- 5 invención también proporciona un compuesto de fórmula (II) para su uso en un método para tratar una enfermedad o dolencia mediada por la actividad de la proteasa NS3, en el que el compuesto de fórmula (II) se administra con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para su uso en un método para tratar una enfermedad o dolencia mediada por la actividad de la proteasa NS3, en el que el otro agente terapéutico se administra con un compuesto de fórmula (II).
- 10 La invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (II) para su uso en el tratamiento de una infección vírica, en el que el paciente se ha tratado anteriormente (por ejemplo, en un plazo de 24 horas) con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para tratar un virus, en el que el paciente se ha tratado anteriormente (por ejemplo, en un plazo de 24 horas) con un compuesto de fórmula (II).
- 15 En una realización, el otro agente terapéutico se selecciona entre:
- Un compuesto de la presente invención también se puede usar junto con otros agentes, por ejemplo, un compuesto modulador del VHC que tenga o no la fórmula II, para el tratamiento de y un trastorno asociado con el VHC en un sujeto.
- 20 Por el término "combinación", se entiende bien una combinación fija en una forma farmacéutica unitaria, o un kit de partes para la administración combinada donde un compuesto de la presente invención y un compañero de combinación se pueden administrar por separado al mismo tiempo o independientemente en un intervalo de tiempo que permita específicamente que los compañeros de combinación muestren un efecto cooperativo, por ejemplo, sinérgico, o cualquier combinación de los mismos.
- 25 Por ejemplo, el documento WO 2005/042020, que se incorpora en este documento por referencia en su totalidad, describe la combinación de varios inhibidores de VHC con un inhibidor del citocromo P450 ("CYP"). Cualquier inhibidor CYP que mejore la farmacocinética de la proteasa NS3/4A relevante se puede usar junto con los compuestos de la presente invención. Estos inhibidores CYP incluyen, pero no de forma limitativa, ritonavir (documento WO 94/14436, que se incorpora en este documento por referencia en su totalidad), ketoconazol, troleandomicina, 4-metil pirazol, ciclosporina, NIM811, clometiazol, cimetidina, itraconazol, fluconazol, miconazol,
- 30 fluvoxamina, fluoxetina, nefazodona, sertralina, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, saquinavir, lopinavir, delavirdina, eritromicina, VX-944, y VX-497. Los inhibidores CYP preferidos incluyen ritonavir, ketoconazol, troleandomicina, 4-metil pirazol, ciclosporina, NIM811, y clometiazol.
- 35 Se conocen métodos para medir la capacidad de un compuesto para inhibir la actividad CYP (véase, por ejemplo, US 6.037.157 y Yun, et al. Drug Metabolism & Disposition, vol. 21, pp. 403-407 (1993); que se ha incorporado por referencia en el presente documento). Por ejemplo, un compuesto a evaluar se puede incubar con 0,1, 0,5, y 1,0 mg de proteína/ml, u otra concentración adecuada de microsomas hepáticos humanos (por ejemplo, microsomas hepáticos combinados caracterizados comercialmente disponibles) para 0, 5, 10, 20, y 30 minutos, u otros tiempos adecuados, en presencia de un sistema generador de NADPH. Las incubaciones de control se pueden llevar a cabo en ausencia de microsomas hepáticos durante 0 y 30 minutos (por triplicado). Las muestras se pueden analizar para
- 40 determinar la presencia del compuesto. Las condiciones de incubación que producen una tasa lineal de metabolismo del compuesto se utilizan como guía para estudios adicionales. Se pueden usar experimentos conocidos en la técnica para determinar la cinética del metabolismo del compuesto (K_m y $V_{m\acute{a}x}$). La tasa de desaparición del compuesto se puede determinar, y los datos se pueden analizar según una cinética de Michaelis-Menten usando Lineweaver-Burk, Eadie-Hofstee, o un análisis de regresión no lineal.
- 45 A continuación, se pueden llevar a cabo experimentos de inhibición del metabolismo. Por ejemplo, un compuesto (una concentración, $< K_m$) se puede incubar con los microsomas hepáticos combinados humanos en ausencia o presencia de un inhibidor CYP (tal como ritonavir) en las condiciones anteriormente determinadas. Como se reconocerá, las incubaciones de control deberán incluir la misma concentración de disolvente orgánico que las incubaciones con el inhibidor CYP. Las concentraciones del compuesto en las muestras se pueden cuantificar, y se
- 50 puede determinar la tasa de desaparición del compuesto precursor, donde las tasas se expresan como porcentaje de la actividad de control.
- Los métodos para evaluar la influencia de la administración simultánea de un compuesto de la invención y un inhibidor en un sujeto también se conocen (véase, por ejemplo, el documento US 2004/0028755; que se ha incorporado por referencia en el presente documento). Cualquiera de dichos métodos se puede usar junto con la
- 55 presente invención para determinar el impacto farmacocinético de una combinación. Se podrían seleccionar sujetos que se beneficiarían del tratamiento de acuerdo con la presente invención.

De acuerdo con ello, una realización de la presente invención proporciona un método para administrar un inhibidor de CYP3A4 y un compuesto de la invención. Otra realización de la presente invención proporciona un método para administrar un inhibidor de la isozima 3A4 ("CYP3A4"), isozima 2C19 ("CYP2C19"), isozima 2D6 ("CYP2D6"), isozima 1A2 ("CYP1A2"), isozima 2C9 ("CYP2C9"), o isozima 2E1 ("CYP2E1"). En realizaciones en las que el inhibidor de la proteasa es VX-950 (o un estereoisómero del mismo), el inhibidor de CYP inhibe preferentemente CYP3A4.

Como se apreciará, la actividad de CYP3A4 se observa ampliamente en seres humanos. De acuerdo con ello, se espera que las realizaciones de la presente invención que implican la inhibición de la isozima 3A4 sean de aplicación a una amplia gama de pacientes.

De acuerdo con ello, la presente invención proporciona métodos en los que el inhibidor de CYP se administra junto con el compuesto de la invención en la misma forma farmacéutica o en formas farmacéuticas independientes.

Los compuestos de la invención se pueden administrar como ingrediente individual o combinado o alterado con otros agentes antivíricos, especialmente principios activos contra el VHC. En tratamiento combinado, las dosificaciones eficaces de dos o más principios activos se administran juntas, mientras que un tratamiento alternante o de etapas sucesivas, la dosificación eficaz de cada principio se administra en serie o secuencia. En general, el tratamiento combinado se prefiere de forma típica sobre el tratamiento alternante porque induce múltiples tensiones simultáneas sobre el virus. Las dosis proporcionadas dependerán de las tasas de absorción, inactivación y excreción del fármaco, así como de otros factores. Se debe indicar que los valores de la dosis también variarán con la gravedad de la dolencia a aliviar. Debe entenderse además que, para cualquier sujeto particular, los regímenes y calendarios de dosificación se pueden ajustar con el tiempo según la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones. La eficacia de un fármaco contra la infección vírica se puede prolongar, aumentar, o restaurar administrando el compuesto de forma combinada o alterada con un segundo, y quizás tercer compuesto antivírico que induce una mutación génica diferente a la causada por el fármaco principal en un virus resistente a fármacos. Como alternativa, la farmacocinética, biodistribución, u otros parámetros del fármaco se pueden alterar por dicho tratamiento combinado o alternante.

Las dosificaciones diarias necesarias para llevar a la práctica el método de la presente invención dependerán según, por ejemplo, el compuesto de la invención utilizado, el hospedador, el modo de administración, la gravedad de la dolencia que se va a tratar. Un intervalo de dosis diaria preferida es de aproximadamente 1 a 50 mg/kg al día como dosis única o en dosis divididas. Las dosificaciones diarias adecuadas para pacientes son de aproximadamente, por ejemplo, de 1 a 20 mg/kg por vía oral o i.v. Las formas farmacéuticas unitarias adecuadas para administración oral comprenden desde aproximadamente 0,25 a 10 mg/kg de principio activo, junto con uno o más diluyentes o transportadores farmacéuticamente aceptables del mismo. La cantidad de coagente en la forma farmacéutica puede variar ampliamente, por ejemplo, de 0,00001 a 1000 mg/kg de principio activo.

Las dosificaciones diarias con respecto al coagente utilizado variarán dependiendo de, por ejemplo, el compuesto utilizado, el hospedador, el modo de administración y la gravedad de la dolencia que se va a tratar. Por ejemplo, lamivudina se puede administrar a una dosificación diaria de 100 mg. El interferón pegilado se puede administrar por vía parenteral de una a tres veces a la semana, preferentemente una vez a la semana, a una dosis semanal total comprendida entre 2 y 10 millones de UI, más preferentemente de 5 a 10 millones de UI, lo más preferentemente de 8 a 10 millones de UI. Debido a los diferentes tipos de coagente que se puede utilizar, las cantidades pueden variar ampliamente, por ejemplo, de 0,0001 a 5.000 mg/kg por día.

El tratamiento actual de referencia para tratar pacientes de hepatitis C es la combinación de interferón pegilado con ribavirina, cuyas dosis recomendadas son 1,5 µg/kg/sem de peginterferón alfa-2b o 180 µg/sem de peginterferón alfa-2a, junto con 1.000 a 1.200 mg al día de ribavirina durante 48 semanas para pacientes con el genotipo I, o 800 mg al día de ribavirina durante 24 semanas para pacientes con el genotipo 2/3.

El compuesto de la invención y los coagentes de la invención se pueden administrar por cualquier ruta convencional, en concreto por vía enteral, por ejemplo, por vía oral, por ejemplo, en forma de soluciones para beber, comprimidos o cápsulas o por vía parenteral, por ejemplo, en forma de disoluciones o suspensiones inyectables. Algunas composiciones farmacéuticas preferidas pueden ser, por ejemplo, las basadas en microemulsiones como se describe en el documento UK 2.222.770 A.

Los compuestos de la invención se administran conjuntamente con otros fármacos (coagentes) por ejemplo, un fármaco que tiene actividad antivírica, especialmente actividad anti-Flaviviridae, más especialmente actividad anti-VHC, por ejemplo, un interferón, por ejemplo, interferón-α-2a o interferón-α-2b, por ejemplo, Intron^R A, Roferon^R, Avonex^R, Rebit^R o Betaferon^R, o un interferón conjugado con un polímero soluble en agua o con albúmina humana, por ejemplo, albuferón, y agentes antivirales, por ejemplo, ribavirina, lamivudina, los compuestos divulgados en la patente de Estados Unidos n.º 6.812.219 y en el documento WO 2004/002422 A2 (cuyas divulgaciones se han incorporado como referencia al presente documento en su totalidad), un inhibidor del VHC o de otros factores codificados por virus Flaviviridae tales como la proteasa NS3/4A, helicasa o ARN polimerasa o un profármaco de

dicho inhibidor, un agente antifibrótico, por ejemplo, un derivado de N-fenil-2-pirimidina-amina, por ejemplo, imatinib, un agente inmunomodulador, por ejemplo, ácido micofenólico, una sal o profármaco del mismo, por ejemplo, micofenolato sódico o micofenolato de mofetilo, o un agonista del receptor S1 P, por ejemplo, FTY720 o un análogo del mismo opcionalmente fosforilado, por ejemplo, como se divulga en los documentos EP627406A1, EP778263A1, EP1002792A1, WO 0218395, WO 0276995, WO 02/06268, JP2002316985, WO 03/29184, WO 03/29205, WO 03/62252 y WO 03/62248, cuya divulgación se ha incorporado por referencia en su totalidad al presente documento.

Se entiende que los conjugados de interferón con un polímero soluble en agua incluyen especialmente conjugados con homopolímeros de poli(óxido de alquileo) tal como polietilenglicol (PEG) o polipropilenglicoles, polioles polioxi-etilenados, copolímeros de los mismos y copolímeros de bloques de los mismos. Como polímeros alternativos a los basados en poli(óxido de alquileo), se pueden usar materiales eficazmente no antigénicos tales como dextrano, polivinilpirrolidonas, poli(acrilamidas, poli(alcoholes vinílicos), polímeros basados en carbohidratos y similares. Dichos conjugados de interferón-polímero se describen en las patentes de Estados Unidos números 4.766.106, 4.917.888, publicación de patente europea EP 0 236 987, solicitud de patente europea n.º 0 510 356 y publicación de solicitud internacional n.º WO 95/13090, cuya divulgación se ha incorporado por referencia en su totalidad al presente documento. Como la modificación polimérica reduce suficientemente las respuestas antigénicas, no es necesario que el interferón extraño sea completamente autólogo. El interferón utilizado para preparar los conjugados poliméricos se puede preparar a partir de un extracto de mamífero, tal como un interferón de ser humano, rumiante o bovino, o producido de forma recombinante. Se prefieren conjugados de interferón con polietilenglicol, también conocidos como interferones pegilados.

Los conjugados de interferón especialmente preferidos son interferones alfa pegilados, por ejemplo, el interferón- α -2a pegilado, el interferón- α -2b pegilado, el interferón consenso pegilado o el producto de interferón α purificado y pegilado. El interferón- α -2a pegilado se describe, por ejemplo, en la patente europea 593.868 (incorporada por referencia al presente documento en su totalidad) y comercialmente disponible, por ejemplo, con el nombre comercial PEGASYS[®] (Hoffmann-La Roche). El interferón- α -2b pegilado se describe, por ejemplo, en la patente europea 975.369 (incorporada por referencia al presente documento en su totalidad) y comercialmente disponible, por ejemplo, con el nombre comercial PEG-INTRON A[®] (Schering Plough). El interferón consenso pegilado se describe en el documento WO 96/11953 (incorporado al presente documento por referencia en su totalidad). Los interferones α pegilados preferidos son el interferón- α -2a pegilado y el interferón- α -2b pegilado. También se prefiere el interferón consenso pegilado.

Otros agentes simultáneos son proteínas de fusión de un interferón, por ejemplo, proteínas de fusión del interferón- α -2a, interferón- α -2b; interferón consenso o un producto de interferón α purificado, cada uno de estos se fusiona con otra proteína. Algunas proteínas de fusión preferidas comprenden un interferón (por ejemplo, interferón- α -2b) y una albúmina como se describe en las patentes de Estados Unidos 6.973.322 y en las publicaciones internacionales WO 02/60071, WO 05/003296 y WO 05/077042 (Human Genome Sciences). Un interferón preferido conjugado con una albúmina humana es Albuferón (Human Genome Sciences).

Las ciclosporinas que se unen fuertemente a la ciclofilina pero que no son inmunosupresoras incluye las ciclosporinas citadas en las patentes de Estados Unidos 5.767.069 y 5.981.479, que se han incorporado al presente documento por referencia. Melle⁴-ciclosporina (es decir, NIM811) y Debio-025 (Debiopharm) son ciclosporinas no inmunosupresoras preferidas. Algunos otros derivados de ciclosporina se describen en el documento WO 2006039668 (Scynexis) y en el documento WO 2006038088 (Debiopharm SA) que se han incorporado al presente documento por referencia. Se considera que una ciclosporina es no inmunosupresora cuando tiene una actividad en la reacción de linfocitos mixtos (MLR) no superior al 5 %, preferentemente no superior al 2 %, de la ciclosporina A. T. Meo describe la reacción de linfocitos mixtos en "Immunological Methods", L. Lefkovits y B. Peris, Eds., Academic Press, N.Y. pp. 227 - 239 (1979). Esplenocitos ($0,5 \times 10^6$) de ratones Balb/c (hembras, 8 - 10 semanas) se incuban simultáneamente durante 5 días con $0,5 \times 10^6$ de esplenocitos irradiados (2000 rads) o tratados con mitomicina C procedentes de bazo de ratones CBA (hembras, 8 - 10 semanas). Las células alogénicas irradiadas inducen una respuesta proliferativa en los esplenocitos de Balb c que se puede medir mediante la incorporación del precursor marcado al ADN. Como las células estimuladoras están irradiadas (o tratadas con mitomicina C) no responden a las células Balb/c con proliferación, sino que retienen su antigenicidad. La CI_{50} encontrada para el compuesto experimental en el ensayo MLR se compara con el de la ciclosporina A en un experimento paralelo. Además, las ciclosporinas no inmunosupresoras carecen de la capacidad de inhibir el CN y la ruta NF-AT posterior. [Melle]⁴-ciclosporina es una ciclosporina no inmunosupresora de unión a ciclofilina preferida para su uso de acuerdo con la invención.

Ribavirina (1- β -D-ribofuranosil-1-1,2,4-triazol-3-carboxamida) es un análogo de nucleósido antivírico sintético de amplio espectro no inductor de interferón comercializado con el nombre comercial Virazol (The Merck Index, 11^a edición, Editor: Budavar, S, Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, p1304, 1989). patente de Estados Unidos n.º 3.798.209 y RE29.835 (incorporado al presente documento por referencia en su totalidad), divulga y reivindica la ribavirina. La ribavirina es estructuralmente similar a la guanosina, y tiene actividad *in vitro* contra varios virus de ADN y ARN que incluyen *Flaviviridae* (Gary L. Davis, Gastroenterology 118:S104-S114, 2000).

Ribavirina reduce los niveles de aminotransferasa sérica a la normalidad en el 40 % de los pacientes, pero no disminuye los niveles séricos de ARN del VHC (Gary L. Davis, Gastroenterology 118:S104-S114, 2000). Por tanto, la ribavirina sola no es eficaz para reducir los niveles de ARN víricos. Además, ribavirina tiene una toxicidad significativa y se sabe que induce anemia. Ribavirina no está autorizada para monoterapia contra el VHC; está autorizada junto con el interferón α -2a o el interferón α -2b para el tratamiento del VHC.

Una combinación adicionalmente preferida es una combinación de un compuesto de la invención con una ciclosporina no inmunosupresora que se une a ciclofilina, con ácido micofenólico, una sal o profármaco del mismo, y/o un agonista del receptor S1 P, por ejemplo, FTY720.

Los ejemplos adicionales de compuestos que se puede utilizar en tratamientos combinados o alternantes incluyen:

- 10 (1) Interferones, incluidos el interferón alfa 2a o 2b y el interferón alfa 2a o 2b pegilado (PEG), por ejemplo:
- (a) Intron-A®, interferón alfa-2b (Schering Corporation, Kenilworth, NJ);
 - (b) PEG-Intron®, peginterferón alfa-2b (Schering Corporation, Kenilworth, NJ);
 - (c) Roferon®, interferón alfa-2a recombinante (Hoffmann-La Roche, Nutley, NJ);
 - (d) Pegasys®, peginterferón alfa-2a (Hoffmann-La Roche, Nutley, NJ);
 - 15 (e) Beprex®, interferón alfa 2 disponible (Boehringer Ingelheim Pharmaceutical, Inc., Ridgefield, CT);
 - (f) Sumiferon®, una mezcla purificada de interferones alfa naturales (Sumitomo, Japón)
 - (g) Wellferon®, interferón alfa n1 linfoblastoide (GlaxoSmithKline);
 - (h) Infergen®, interferón alfa consenso (InterMune Pharmaceuticals, Inc., Brisbane, CA);
 - (i) Alferon®, una mezcla de interferones alfa naturales (Interferon Sciences, y Purdue Frederick Co., CT);
 - 20 (j) Viraferon®;
 - (k) interferón alfa consenso de Amgen, Inc., Newbury Park, CA,

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

Se entiende que los conjugados de interferón con un polímero soluble en agua incluyen especialmente conjugados con homopolímeros de poli(óxido de alquileno) tal como polietilenglicol (PEG) o polipropilenglicoles, polioles polioxietilenados, copolímeros de los mismos y copolímeros de bloques de los mismos. Como polímeros alternativos a los basados en poli(óxido de alquileno), se pueden usar materiales eficazmente no antigénicos tales como dextrano, polivinilpirrolidonas, poliacrilamidas, poli(alcoholes vinílicos), polímeros basados en carbohidratos y similares. Como la modificación polimérica reduce suficientemente la respuesta antigénica, no es necesario que el interferón extraño sea completamente autólogo. El interferón utilizado para preparar los conjugados poliméricos se puede preparar a partir de un extracto de mamífero, tal como un interferón de ser humano, rumiante o bovino, o producido de forma recombinante. Se prefieren conjugados de interferón con polietilenglicol, también conocidos como interferones pegilados.

(2) Ribavirina, tal como ribavirina (1-beta-D-ribofuranosil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida) de Valeant Pharmaceuticals, Inc., Costa Mesa, CA); Rebetol® de Schering Corporation, Kenilworth, NJ, y Copegus® de Hoffmann-La Roche, Nutley, NJ; y los nuevos análogos de ribavirina en desarrollo tales como levovirina y viramidina de Valeant,

(3) derivados de tiazolidina que muestran una inhibición relevante en un ensayo de HPLC en fase inversa con una proteína de fusión NS3/4A y un sustrato NS5A/5B (Sudo K. et al., Antiviral Research, 1996, 32, 9-18), especialmente el compuesto RD-1-6250, que tiene un resto cinamoilo condensado sustituido con un alquilo de cadena larga, RD4 6205 y RD4 6193;

45 (4) tiazolidinas y benzanilidas identificadas en Kakiuchi N. et al. J. FEBS Letters 421, 217-220; Takeshita N. et al. Analytical Biochemistry, 1997, 247, 242-246;

(5) una fenantrenoquinona que tiene actividad contra la proteasa en un ensayo SDS-PAGE de autorradiografía asilado del caldo de cultivo de fermentación de *Streptomyces* sp., Sch 68631 (Chu M. et al., Tetrahedron Letters, 1996, 37, 7229-7232), y Sch 351633, aislado del hongo *Penicillium griseofulvum*, que demuestra actividad en un ensayo de centelleo por proximidad (Chu M. et al, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 9, 1949-1952);

50 (6) Inhibidores de proteasa.

Los ejemplos incluyen inhibidores de la proteasa basados en el sustrato NS3 (Attwood et al., *Antiviral peptide derivatives*, PCT WO 98/22496, 1998; Attwood et al., *Antiviral Chemistry and Chemotherapy* 1999, 10, 259-273; Attwood et al., *Preparation and use of amino acid derivatives as anti-viral agents*, publicación de patente alemana DE 19914474; Tung et al. Inhibidores de serina proteasas, especialmente la proteasa NS3 del virus de la hepatitis C; PCT WO 98/17679), incluidas alfacetoamidas e hidrazinoureas, e inhibidores que terminan en un electrófilo tal como el ácido borónico o el fosfonato (Llinas-Brunet et al. Los análogos peptídicos del inhibidor de la hepatitis C, PCT WO 99/07734) están en investigación.

Los inhibidores de la proteasa no basados en el sustrato NS3 tal como los derivados de la 2,4,6-trihidroxi-3-nitro-benzamida (Sudo K. et al., *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1997, 238 643-647; Sudo K. et al. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*, 1998, 9, 186), incluidos RD3-4082 y RD3-4078, el primero sustituido en la amida con una cadena de 14 átomos de carbono y procesando el segundo un grupo *para*-fenoxifenilo también están en investigación.

Sch 68631, una fenantrenoquinona, es un inhibidor de proteasa del VHC (Chu M et al., *Tetrahedron Letters* 37:7229-7232, 1996). En otro ejemplo de los mismos autores, Sch 351633, aislada del hongo *Penicillium griseofulvum*, se identificó como un inhibidor de proteasa (Chu M. et al., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 9:1949-1952). La potencia nanomolar contra la enzima proteasa NS3 del VHC se ha conseguido mediante el diseño de inhibidores selectivos basados en la macromolécula eglina c. La eglina c, aislada de sanguijuelas, es un potente inhibidor de varias serina proteasas tal como las proteasas de *S. griseus* A y B, V-quimiotripsina, quimasa y subtilisina. Qasim M.A. et al., *Biochemistry* 36:1598-1607, 1997.

Las patentes de Estados Unidos que divulgan inhibidores de la proteasa para el tratamiento del VHC incluyen, por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 6.004.933 de Zhang et al (incorporada al presente documento por referencia en su totalidad) que divulga una clase de inhibidores de la cisteína proteasa para inhibir la endopeptidasa 2 del VHC; la patente de Estados Unidos n.º 5.990.276 de Spruce et al (incorporada al presente documento por referencia en su totalidad) que divulga una clase de inhibidores sintéticos de la proteasa NS3 del virus de la hepatitis C; la patente de Estados Unidos n.º 5.538.865 de Reyes et al.(incorporada al presente documento por referencia en su totalidad). Los péptidos tales como los inhibidores de la serina proteasa NS3 del VHC se divulgan en los documentos WO 02/008251 de Corvas International, Inc., y WO 02/08187 y WO 02/008256 de Schering Corporation (incorporadas al presente documento por referencia en su totalidad). Los tripéptidos del inhibidor del VHC se divulgan en las patentes de Estados Unidos 6.534.523, 6.410.531 y 6.420.380 de Boehringer Ingelheim y el documento WO 02/060926 de Bristol Myers Squibb (incorporadas al presente documento por referencia en su totalidad). Los péptidos de diarilo tales como los inhibidores de la serina proteasa NS3 del VHC se divulgan en los documentos WO 02/48172 de Schering Corporation (incorporada al presente documento por referencia). Las imidazolidinonas tales como los inhibidores de la serina proteasa NS3 del VHC se divulgan en los documentos WO 02/18198 de Schering Corporation y WO 02/48157 de Bristol Myers Squibb (incorporadas al presente documento por referencia en su totalidad). El documento WO 98/17679 de Vertex Pharmaceuticals y el documento WO 02/48116 de Bristol Myers Squibb también divulgan inhibidores de la proteasa del VHC (incorporadas al presente documento por referencia en su totalidad).

Los inhibidores de la serina proteasa NS3-4A del VHC incluidos BILN 2061 de Boehringer Ingelheim, VX-950 de Vertex, SCH 6/7 de Schering-Plough, TMC-435350 (Tibotec / Johnson & Johnson) y otros compuestos actualmente en desarrollo preclínico;

Los inhibidores de proteasa basados en el sustrato NS3, incluidas alfacetoamidas e hidrazinoureas, e inhibidores que terminan en un electrófilo tal como el ácido borónico o el fosfonato; Los inhibidores de la proteasa no basados en el sustrato NS3 tal como los derivados de la 2,4,6-trihidroxi-3-nitro-benzamida incluidos RD3-4082 y RD3-4078, el primero sustituido en la amida con una cadena de 14 átomos de carbono y procesando el segundo un grupo *para*-fenoxifenilo; y Sch68631, una fenantrenoquinona, un inhibidor de la proteasa del VHC.

Sch 351633, aislado del hongo *Penicillium griseofulvum* se identificó como un inhibidor de proteasa. Eglina c, aislada de sanguijuela es un potente inhibidor de varias serina proteasas tal como las proteasas de *S. griseus* A y B, a-quimiotripsina, quimasa y subtilisina.

La patente de Estados Unidos n.º 6004933 (incorporada al presente documento por referencia en su totalidad) divulga una clase de inhibidores de la cisteína proteasa que inhibe la endopeptidasa 2 del VHC; inhibidores sintéticos de la proteasa NS3 del VHC (pat), tripéptidos del inhibidor del VHC (pat), péptidos de diarilo tales como los inhibidores de la serina proteasa NS3 del VHC (pat), imidazolidinonas tales como los inhibidores de la serina proteasa NS3 del VHC (pat).

Tiazolidinas y benzimidazolidinas (ref). Los derivados de tiazolidina que muestran una inhibición relevante en un ensayo de HPLC en fase inversa con una proteína de fusión NS3/4A y un sustrato NS5A/5B, especialmente el compuesto RD-16250, tienen un resto cinamoilo condensado sustituido con una cadena de alquilo larga, RD4 6205 y RD4 6193.

Inhibidores de NS5A del VHC incluidos BMS-790052 de Bristol-Myers Squibb y otros compuestos actualmente en desarrollo preclínico.

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

(7) Inhibidores nucleosídicos o no nucleotídicos de la ARN polimerasa dependiente del ARN de NS5B del VHC, tal como un éster de 2'-C-metil-3'-O-L-valina de ribofuranosil citidina (Idenix) tal como se divulga en el documento WO 2004/002422 A2 (incorporada al presente documento por referencia en su totalidad), R803 (Rigel), JTK-003 (Japan Tobacco), HCV-086 (ViroPharma/Wyeth) u otros compuestos actualmente en desarrollo preclínico;

10 gliotoxina (ref) y el producto natural cerlenina;

2'-fluoronucleósidos;

otros nucleósidos análogos de nucleósido tal como se divulgados en los documentos WO 02/057287 A2, WO 02/057425 A2, WO 01/90121, WO 01/92282, y la patente de los Estados Unidos n° 6.812.219, cuya divulgación se ha incorporado por referencia en su totalidad al presente documento.

15 Idenix Pharmaceuticals divulga el uso de nucleósidos ramificados en el tratamiento de flavivirus (incluido el VHC) y pestivirus en las publicaciones internacionales con números WO 01/90121 y WO 01/92282 (incorporadas al presente documento por referencia en su totalidad). Específicamente, un método para el tratamiento de la infección por hepatitis C (y los flavivirus y pestivirus) en seres humanos y otros animales hospedadores se divulgan en las publicaciones de Idenix que incluyen administrar una cantidad eficaz de un principio activo 1', 2', 3' o 4'-branced B-D
20 o B-L nucleósidos o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo, administrado tanto solo o en combinación con otro agente antivírico, opcionalmente en un transportador farmacéuticamente aceptable. Algunos principios biológicamente activos preferidos B-D o B-L nucleósidos ramificados en 1', 2', 3' o 4', incluido Telbivudine, se describe en las patentes de Estados Unidos números 6.395.716 y 6.875.751, que se han incorporado por referencia en el presente documento.

25 Otras solicitudes de patente que divulgan el uso de determinados análogos de nucleósido para tratar el virus de la hepatitis C incluyen: PCTCA 00/01316 (WO 01/32153; presentada el 3 de noviembre de 2000) y PCT/CA01/00197 (WO 01/60315; presentada el 19 de febrero de 2001) presentada por BioChem Pharma, Inc., (ahora Shire Biochem, Inc.); PCT/USO2/01531 (WO 02/057425; presentada el 18 de enero de 2002) y PCT/USO2/03086 (WO 02/057287; presentada el 18 de enero de 2002) presentada por Merck & Co., Inc., PCT/EP 01/09633 (WO 02/18404; publicada el 21 de agosto de 2001) presentada por Roche, y las publicaciones PCT con números WO 01/79246 (presentada el 13 de abril de 2001), WO 02/32920 (presentada el 18 de octubre de 2001) y WO 02/48165 de Pharmasset, Ltd. (cuya divulgación se ha incorporado por referencia en su totalidad al presente documento),

la publicación PCT número WO 99/43691 de Emory University (incorporada al presente documento por referencia en su totalidad), titulada "2'-Fluoronucleosides" divulga el uso de determinados 2'-fluoronucleósidos para tratar el VHC.

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

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

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

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

50 (9) los inhibidores de la helicasa NS3 del VHC, tal como VP_50406 de ViroPharma y los compuestos de Vertex. Otros inhibidores de la helicasa (Diana G.D. et al., Los compuestos, composición y métodos para el tratamiento de la hepatitis C, la patente de Estados Unidos n.º 5.633.358 (incorporada al presente documento por referencia en su totalidad); Diana G.D. et al., derivados de piperidina, composiciones farmacéuticas y su uso en el tratamiento de la

hepatitis C, PCT WO 97/36554);

- (10) oligodesoxirribonucleótidos de fosforotioato de sentido contrario (S-ODN) complementarios de los tramos de secuencia en la región no codificante 5' (NCR) del virus (Alt M. et al., *Hepatology*, 1995, 22, 707-717), o los nucleótidos 326-348 que comprenden el extremo 3' del NCR y los nucleótidos 371-388 situados en la región codificadora principal del ARN del VHC (Alt M. et al., *Archives of Virology*, 1997, 142, 589-599; Galderisi U. et al., *Journal of Cellular Physiology*, 199, 181, 251-257); tal como ISIS 14803 de Isis Pharm/Elan, de sentido contrario de Hybridon, de sentido contrario de AVI bioPharma,
- (11) Inhibidores de la traducción dependiente de IRES (Ikeda N et al., *Agent for the prevention and treatment of hepatitis C*, publicación de patente japonesa JP-08268890; Kai Y et al. *Prevention and treatment of viral diseases*, publicación de patente japonesa JP-10101591); tal como ISIS 14803 de Isis Pharm/Elan, inhibidor de IRES de Anadys, inhibidores de IRES de Immusol, química dirigida al ARN de PTC Therapeutics
- (12) Ribozimas, tales como ribozimas resistentes a nucleasas (Maccjak, D.J. et al., *Hepatology* 1999, 30, resumen 995) y las citadas en la patente de Estados Unidos 6.043.077 de Barber et al., y en las patentes de Estados Unidos números 5.869.253 y 5.610.054 de Draper et al. (incorporadas al presente documento por referencia en su totalidad), por ejemplo, HEPTAZYME de RPI
- (13) ARNip dirigido contra el genoma del VHC
- (14) inhibidor de la replicación de cualquier otro mecanismo tal como mediante VP50406 ViroPharama/Wyeth, inhibidores de Achillion, Arrow
- (15) Un inhibidor de otras dianas del ciclo de vida del VHC incluidas la entrada del virus, el ensamblaje y la maduración
- (16) Un agente inmunomodulador tal como un inhibidor de IMPDH, ácido micofenólico, una sal o profármaco del mismo, micofenolato de sodio o micofenolato de mofetilo, o Merimebodib (VX-497); timosina alfa-1 (Zadaxin, de SciClone); o un agonista del receptor S1 P, por ejemplo, FTY720 o un análogo del mismo opcionalmente fosforilado.
- (17) Un agente antifibrótico, tal como un derivado de N-fenil-2-pirimidina-amina, imatinib (Gleevac), IP-501 de Indevus, e Interferón gamma 1b de InterMune
- (18) Vacuna terapéutica de Intercell, Epimmune/Genecor, Merix, Tripep (Chron-VacC), inmunoterapia (Therapore) de Avant, terapia con linfocitos T de CellExSys, anticuerpo monoclonal XTL-002 de STL, ANA 246 y ANA 246 de Anadys,
- (19) Otros compuestos variados que incluyen 1-amino-alquilciclohexanos (patente de Estados Unidos n.º 6.034.134 de Gold et al.), alquilípidos (patente de Estados Unidos n.º 5.922.757 de Chojkier et al.), vitamina E y otros antioxidantes (patente de Estados Unidos n.º 5.922.757 de Chojkier et al.), amantadina, ácidos biliares (patente de Estados Unidos n.º 5.846.99964 de Ozekiet et al.), ácido N-(fosfonoacetil)-L aspártico, patente de Estados Unidos n.º 5.830.905 de Diana et al.), bencenodicarboxamidas (patente de Estados Unidos n.º 5.633.388 de Diana et al.), derivados del ácido poliadenílico (patente de Estados Unidos n.º 5.496.546 de Wang et al.), 2'3'-didesoxiinosina (patente de Estados Unidos n.º 5.026.687 de Yarchoan et al.), bencimidazoles (patente de Estados Unidos n.º 5.891.874 de Colacino et al.), extractos vegetales (patente de Estados Unidos n.º 5.837.257 de Tsai et al.), patente de Estados Unidos n.º 5.725.859 de Omer et al.), y las patentes de Estados Unidos n.º 6.056.961) y piperidinas (patente de Estados Unidos n.º 5.830.905 de Diana et al.); cuya divulgación se ha incorporado por referencia en su totalidad al presente documento. Asimismo, escualeno, telbivudina, ácido N-(fosfonoacetil)-L-aspártico, bencenodicarboxamidas, derivados del ácido poliadenílico, inhibidores de la glicosilación, y agentes citoprotectores no específicos que bloquean el daño celular causado por la infección por el virus.
- (20) Cualquier otro compuesto actualmente en desarrollo clínico o preclínico para el tratamiento del VHC, incluida la interleucina-10 (Schering-Plough), AMANTADINE (Symmetrel) de Endo Labs Solvay, inhibidor de la caspasa IDN-6556 de Idun Pharma, VHC/MF59 de Chiron, CIVACIR (inmunoglobulina de la hepatitis C) de NABI, CEPLENE (dicloruro de histamina) de Maxim, IDN-6556 de Idun PHARM, T67, un inhibidor de la beta-tubulina, de Tularik, una vacuna terapéutica dirigida a E2 de Innogenetics, FK788 de Fujisawa Helathcare, IdB1016 (Siliphos, silibin-fosfatidil colina fitosoma oral), inhibidor de la fusión de Trimeris, Dication de Immtech, hemopurificador de Aethlon Medical, UT 231 B de United Therapeutics.
- (21) antagonistas del análogo del nucleósido purina de TIR7 (receptores de tipo toll) desarrollados por Anadys, por ejemplo, isotorabina (ANA245) y su profármaco (ANA975), que se describen en las solicitudes europeas EP348446 y EP636372, las solicitudes internacionales WO 03/045968, WO 05/121162 y WO 05/25583, y en la patente de Estados Unidos 6/973322, todos incorporados por referencia.
- (22) Inhibidores no nucleosídicos desarrollados por Genelabs y descritos en las publicaciones internacionales WO2004/108687, WO 200512288, y WO 2006/076529, todos incorporados por referencia.
- (23) Otros coagentes (por ejemplo, compuestos no inmunomoduladores o inmunomoduladores) que se pueden usar junto con un compuesto de la presente invención incluyen, pero no de forma limitativa, los especificados en los documentos WO 02/18369 y WO2008021927A2 (por ejemplo, BMS-790052), las estructuras de dichos compuestos se han incorporado al presente documento por referencia.

Los compuestos para su uso en la invención pueden implicar también la administración de otro componente que comprende un agente adicional seleccionado entre un agente inmunomodulador; un agente antivírico; un inhibidor de la proteasa del VHC; un inhibidor de otro agente diana en el ciclo de vida del VHC; un inhibidor de CYP; o combinaciones de los mismos.

5 De acuerdo con ello, en otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método que comprende administrar un compuesto de la invención y otro agente antivírico, preferentemente un agente anti-VHC. Dichos agentes antivíricos incluyen, pero no de forma limitativa, agentes inmunomoduladores, tales como, interferones α , β y γ , compuestos derivatizados de interferón-alfa pegilados, y timosina; otros agente antivíricos, tales como ribavirina, amantadina, y telbivudina; otros inhibidores de las proteasas de la hepatitis C (inhibidores de NS2-NS3 e inhibidores de NS3-NS4A); inhibidores de otras dianas del ciclo de vida
10 del VHC, incluidos inhibidores de helicasa, polimerasa, y metaloproteasa; inhibidores de la entrada en ribosomas internos; inhibidores víricos de amplio espectro, tales como inhibidores de IMPDH (por ejemplo, los compuestos de la patente de los Estados Unidos 5.807. 876,6, 498.178, 6.344, 465,6, 054.472, WO 97/40028, WO 98/40381, WO 00/56331, y ácido micofenólico y derivados de los mismos, y que incluyen, pero no se limitan a VX-497, VX-148, y/o
15 VX-944); o combinaciones de cualquiera de los anteriores.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona en un aspecto o aspectos adicionales:

- Una combinación farmacéutica que comprende a) un primer agente que es un compuesto de la invención, y b) un coagente, por ejemplo, un segundo agente farmacológico como se ha descrito anteriormente.
- Un compuesto de la invención para su uso en un método tal como se ha definido anteriormente que comprende la
20 administración simultánea, por ejemplo, concomitante o sucesiva, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, y un coagente, por ejemplo, un segundo agente farmacológico como se ha descrito anteriormente.

Se entiende que los términos "administración simultánea" o "administración combinada" o similares utilizados en el presente documento abarcan la administración de agentes terapéuticos seleccionados a un único paciente, y están previstos para incluir pautas de tratamiento donde los agentes no se administran necesariamente por la misma vía de administración o al mismo tiempo. Las combinaciones fijas también están incluidas en el alcance de la presente invención. La administración de una combinación farmacéutica de la invención da como resultado un efecto beneficioso, por ejemplo, un efecto terapéutico sinérgico, comparado con una monoterapia que aplica solamente uno de estos principios activos farmacéuticos.

30 Cada componente de una combinación de acuerdo con la presente invención se puede administrar por separado, juntos, o en cualquier combinación de los mismos. Como reconocerán los expertos en la materia, las dosificaciones de interferón se miden de forma típica en UI (por ejemplo, de aproximadamente 4 millones de UI a aproximadamente 12 millones de UI).

Si se selecciona un agente adicional entre otro inhibidor de CYP, el método comprendería, por tanto, el uso de dos o más inhibidores de CYP. Cada componente se puede administrar en una o más formas farmacéuticas. Cada forma farmacéutica se puede administrar al paciente en cualquier orden.

El compuesto de la invención y cualquier agente adicional se puede formular en formas farmacéuticas independientes. Como alternativa, para disminuir el número de formas farmacéuticas administradas a un paciente, el compuesto de la invención y cualquier agente adicional se pueden formular conjuntamente en cualquier combinación. Por ejemplo, el compuesto inhibidor de la invención se puede formular en una forma farmacéutica y el agente adicional se puede formular conjuntamente en otra forma farmacéutica. Cualesquiera formas farmacéuticas se pueden administrar al mismo tiempo o en momentos diferentes.

Como alternativa, una composición de la presente invención comprende un agente adicional tal como se describe en el presente documento. Cada componente puede estar presente en composiciones individuales, composiciones en combinación, o en una sola composición.

Uso en trastornos asociados con el VHC

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

50 El término "uso" incluye uno cualquiera o más de las siguientes realizaciones de la invención, respectivamente: el uso en el tratamiento de trastornos asociados con el VHC; el uso en la fabricación de composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento de dichas enfermedades, por ejemplo, en la fabricación de un medicamento; métodos

para usar los compuestos de la invención en el tratamiento de dichas enfermedades; preparaciones farmacéuticas que tienen los compuestos de la invención para el tratamiento de dichas enfermedades; y los compuestos de la invención para su uso en el tratamiento de dichas enfermedades; tal como sea adecuado y apropiado, si no se indica otra cosa. En particular, las enfermedades a tratar y que por tanto son preferidas para el uso de un compuesto de la presente invención se seleccionan entre trastornos asociados con el VHC, incluidas las correspondientes a la infección por VHC, así como otras enfermedades que dependen de la actividad de una o más de las proteínas NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B, o un complejo NS3-NS4A, NS4A-NS4B, NS4B-NS5A o NS5A-NS5B. El término "uso" incluye además realizaciones de composiciones del presente documento que se unen a una proteína del VHC lo suficiente como para servir de trazadores o marcas, de forma que cuando se acoplan a un flúor o marca, o se hacen radioactivos, se pueden usar como reactivo de investigación o como agente diagnóstico o para la obtención de imágenes.

En determinadas realizaciones, un compuesto de la presente invención se usa para tratar enfermedades asociadas con el VHC, y el uso del compuesto de la presente invención como inhibidor de uno o más VHC. Se pretende que dicho uso pueda ser un tratamiento para inhibir una o más cepas del VHC.

15 Ensayos

La inhibición de la actividad del VHC se puede medir usando los numerosos ensayos disponible en la técnica. Un ejemplo de dicho ensayo se puede encontrar en Anal Biochem. 1996 240(1): 60-7; que se ha incorporado por referencia en su totalidad. Los ensayos para medir la actividad del VHC también se describen en la sección experimental, más adelante.

20 Procedimiento sintético

Los compuestos de la presente invención se preparan a partir de compuestos normalmente disponibles usando procedimientos conocidos por el experto en la técnica, incluidas una o más de las siguientes condiciones, sin limitación:

Dentro del alcance de este texto, solo se designa como "grupo protector" un grupo que se puede eliminar de forma sencilla que no es un componente del producto final concreto deseado de los compuestos de la presente invención, a no ser que el contexto indique otra cosa. La protección de los grupos funcionales mediante dichos grupos protectores, los propios grupos protectores, y sus reacciones de escisión se describen, por ejemplo, en las obras de referencia habituales, tales como por ejemplo, Science of Synthesis:

Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Alemania. 2005. 41627 pp. (URL: <http://www.science-of-synthesis.com> (Electronic Version, 48 Volumes)); J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y New York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", tercera edición, Wiley, Nueva York 1999 en "The Peptides"; Volumen 3 (editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y New York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (Métodos de química orgánica), Houben Weilo, 4ª edición, Volumen 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.D. Jakubke y H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Aminoácidos, péptidos, proteínas), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basel 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Química de los carbohidratos: monosacáridos y derivados), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Una característica de los grupos protectores es que se pueden eliminar con facilidad (*es decir*, sin la aparición de reacciones secundarias no deseada), por ejemplo, mediante solvolisis, reducción, fotólisis o alternativamente en condiciones fisiológicas (por ejemplo, mediante escisión enzimática).

Las mezclas de isómeros que se pueden obtener de acuerdo con la invención se pueden separar de una forma conocida por sí misma en los isómeros individuales; los diastereoisómeros se pueden separar, por ejemplo, mediante reparto entre mezclas polifásicas de disolventes, recristalización y/o separación cromatográfica, por ejemplo, sobre gel de sílice o mediante, por ejemplo, cromatografía líquida de media presión en una columna de fase invertida, y los racematos se pueden separar, por ejemplo, mediante la formación de sales con reactivos formadores de sal ópticamente puros y la separación de los diastereoisómeros así obtenidos, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada, o mediante cromatografía sobre materiales de columna ópticamente activos.

Los compuestos intermedios y los productos finales se pueden elaborar y/o purificar de acuerdo con métodos convencionales, por ejemplo, usando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re)cristalización, y similares.

Condiciones generales de proceso

Lo siguiente se aplica de forma general a todos los procesos mencionados en la presente divulgación.

Las etapas del proceso para sintetizar los compuestos de la invención se pueden llevar a cabo en condiciones de reacción que son conocidas por sí mismas, incluidas las específicamente mencionadas, en ausencia o, normalmente, en presencia de disolventes o diluyentes, incluyendo, por ejemplo, disolventes o diluyentes que son inertes frente a los reactivos utilizados y que los disuelven, en ausencia o presencia de catalizadores, agentes de condensación o neutralización, por ejemplo, intercambiadores de iones, tales como intercambiadores de cationes, por ejemplo, en la forma H^+ , dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactivos a una temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo, en un intervalo de temperatura de aproximadamente $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ a aproximadamente $190\text{ }^{\circ}\text{C}$, incluyendo, por ejemplo, de aproximadamente $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ a aproximadamente $150\text{ }^{\circ}\text{C}$, por ejemplo, de -80 a $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, a temperatura ambiente, de -20 a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ o a temperatura de reflujo, bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, bajo presión cuando sea adecuado, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo, bajo atmósfera de argón o de nitrógeno.

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

Los disolventes entre aquellos disolventes que son adecuados para cualquier reacción en particular que se pueden seleccionar incluyen los mencionado específicamente o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alcanosatos de alquilo inferior, por ejemplo, acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo dietil éter, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos líquidos aromáticos, tales como benceno o tolueno, alcoholes, tales como metanol, etanol o 1-propanol o 2-propanol, nitrilos, tales como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno o cloroformo, amidas de ácido, tales como dimetilformamida y dimetilacetamida, bases, tales como bases de nitrógeno heterocíclicas, por ejemplo piridina o N-metilpirrolidin-2-ona, anhídridos de ácidos carboxílicos, tales como anhídridos de ácidos alcanóicos inferiores, por ejemplo anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano o isopentano, o mezclas de dichos disolventes, por ejemplo soluciones acuosas, salvo que se indique otra cosa en la descripción de los procesos. Dichas mezclas disolventes también se pueden utilizar en la elaboración, por ejemplo, mediante cromatografía o reparto.

Los compuestos, incluidas sus sales, también se pueden obtener en forma de hidratos, o sus cristales pueden incluir, por ejemplo, el disolvente usado para su cristalización. Pueden estar presentes diferentes formas cristalinas.

La invención también se refiere a aquellas formas del proceso en las que se utiliza como material de partida un compuesto que se puede obtener como un compuesto intermedio y las restantes etapas del proceso se llevan a cabo, o en el que un material de partida se forma en las condiciones de reacción o se utiliza en la forma de un derivado, por ejemplo, en una forma protegida o en forma de una sal, o un compuesto que se puede obtener mediante el proceso de acuerdo con la invención se produce en las condiciones del proceso y se procesa adicionalmente in situ.

Ejemplificación de la invención

La invención se ilustra además mediante los siguientes ejemplos, que no deben tomarse como limitantes del alcance de la invención. La demostración de la eficacia de estos ensayos es predictiva de la eficacia en sujetos.

40 MÉTODOS SINTÉTICOS GENERALES

Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, disolventes, y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención bien están comercialmente disponibles o bien se pueden producir por métodos de síntesis orgánica conocidos de un experto en la materia (Houben-Weyl 4ª Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volumen 21). Además, los compuestos de la presente invención se pueden producir por métodos de síntesis química conocidos de la persona normalmente experta como se muestra en los siguientes ejemplos.

LISTA DE ABREVIATURAS

Ac	Acetilo
ACN	Acetonitrilo
AcOEt / EtOAc	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
ac.	Acuoso
Ar	Arilo
Bn	Bencilo

Bu	Butilo (nbu = n-butilo, tbu: terc-butilo)
CDI	Carbonildiimidazol
CH ₃ CN	Acetonitrilo
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	Diclorometano
DIPEA	N-etildiisopropilamina
DMAP	Dimetilaminopiridina
DMF	N,N'-dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
IE	Ionización por electropulverización
Et ₂ O	Dietil éter
Et ₃ N	Trietilamina
Éter	Dietil éter
EtOH	Etanol
FC	Cromatografía ultrarrápida
h	Hora(s)
HATU	Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio
HBTU	Hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio
HCl	Ácido clorhídrico
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
H ₂ O	Agua
l	Litro(s)
CL-EM	Cromatografía líquida - espectrometría de masas
Me	Metilo
Mel	Yodometano
MeOH	Metanol
mg	Miligramo
min	Minuto(s)
ml	Mililitro
EM	Espectrometría de masas
Pd/C	Paladio sobre carbón activo
PG	Grupo protector
Ph	Fenilo
Prep	Preparativa
Fr	Relación de frentes
RP	Fase invertida
Tr	Tiempo de retención
ta	Temperatura ambiente
SiO ₂	Gel de sílice
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en capa fina

Métodos de HPLC:

Método A:

HPLC

Instrumento:	Sistema Agilent
Columna:	Zorbax eclipse XDB-C18, 1,8 microm., 2,1 x 50 mm, caudal 1 ml/min
Disolvente:	CH ₃ CN (0,1 % de CF ₃ CO ₂ H), H ₂ O (0,1 % de CF ₃ CO ₂ H)
Gradiente:	0-0,8 min: CH ₃ CN al 10-95 %, 0,8-1,2 min: CH ₃ CN al 95 %, 1,2-1,6 min CH ₃ CN del 95 % al 10 %

ES 2 603 744 T3

Método A2:

HPLC

Instrumento: Sistema Agilent
Columna: MN Nucleosil C18HD CC70, 4 microm., 2,1 x 50 mm, caudal 1 ml/min
Disolvente: CH3CN (0,1 % de CF3CO2H), H2O (0,1 % de CF3CO2H)
Gradiente: 0-6 min: CH3CN al 20-100 %, 6-7,5 min: CH3CN al 100 %, 7,5-8,0 min CH3CN del 100 % al 20 %

Método A3:

HPLC

Instrumento: Sistema Agilent
Columna: Agilent Eclipse, 1,8 microm., 4,6 x 50 mm, caudal 1 ml/min
Disolvente: CH3CN (0,1 % de CF3CO2H), H2O (0,1 % de CF3CO2H)
Gradiente: 0-6 min: CH3CN al 20-100 %, 6-7,5 min: 100 % de CH3CN

5

Método A4:

HPLC

Instrumento: Sistema Agilent
Columna: Inertsil C8-3; 3,0 x 30 mm; 3 µm de tamaño de partículas, caudal 2 ml/min
Disolvente: CH3CN, H2O (formiato de amonio 5 mM)
Gradiente: 0-1,7 min: CH3CN al 5-95 %, mantener durante 0,3 min, 2-2,1 min CH3CN del 95 % al 5 %

Método A5:

HPLC

Instrumento: Sistema Agilent
Columna: Inertsil ODS-3; 3,0 x 30 mm; 3 µm de tamaño de partículas, caudal 2 ml/min
Disolvente: CH3CN, H2O (formiato de amonio 5 mM)
Gradiente: 0-1,7 min: CH3CN al 20-95 %, mantener durante 0,3 min, 2-2,1 min CH3CN del 95 % al 20 %

Método A6:

HPLC

Instrumento: Sistema Agilent
Columna: Waters Atlantis dC18; 4,6 x 150 mm; 5 mm de tamaño de partículas, caudal 1 ml/min
Disolvente: CH3CN (0,07 % de TFA), H2O (0,1 % de TFA)
Gradiente: 0-19 min: CH3CN al 5-95 %, mantener durante 0,8 min

10

Método B:

HPLC

Instrumento: Sistema Agilent
Columna: Waters Symmetry C18, 3,5 microm., 2,1 x 50 mm, caudal 0,6 ml/min
Disolvente: CH3CN (0,1 % de CF3CO2H), H2O (0,1 % de CF3CO2H)
Gradiente: 0-3,5 min: CH3CN al 20-95 %, 3,5-5 min: CH3CN al 95 %, 5,5-5,55 min CH3CN del 95 % al 20 %

Método C:

HPLC

Instrumento: Sistema Agilent
 Columna: MN Nucleosil C18HD CC70, 4 microm., caudal 0,6 ml/min
 Disolvente: CH3CN (0,1 % de CF3CO2H), H2O (0,1 % de CF3CO2H)
 Gradiente: 0-3,5 min: CH3CN al 20-95 %, 3,5-5 min: CH3CN al 95 %, 5,5-5,55 min CH3CN del 95 % al 20 %, 5,55-6 min CH3CN al 20 %

Método D:

HPLC

Instrumento: Sistema Agilent
 Columna: Waters SunFire, 2,5 microm., 3 x 30 mm, caudal 1,4 ml/min
 Disolvente: CH3CN (0,1 % de CF3CO2H), H2O (0,1 % de CF3CO2H)
 Gradiente: 0-2,5 min: CH3CN al 10-98 %, 2,5-3,2 min: CH3CN al 98 %, 3,2-3,21 min CH3CN del 98 % al 10 %, 3,21-3,25 min CH3CN al 10 %

CLEM

Método E:

Instrumento: Sistema Agilent
 Columna: Waters SunFire, 2,5 microm., 3 x 30 mm, caudal 1,4 ml/min
 Disolvente: CH3CN (0,1 % de HCO2H), H2O (0,1 % de HCO2H)
 Gradiente: 0-2,5 min: CH3CN al 10-98 %, 2,5-3,2 min: CH3CN al 98 %, 3,2-3,21 min CH3CN del 98 % al 10 %, 3,21-3,25 min CH3CN al 10 %

Método F:

CLEM

Instrumento: Sistema Agilent
 Columna: Waters SunFire, 2,1 x 50 mm, caudal 0,6 ml/min
 Disolvente: CH3CN (0,1 % de HCO2H), H2O (0,1 % de HCO2H)
 Gradiente: 0-2,5 min: CH3CN al 10-98 %, 2,5-3,2 min: CH3CN al 98 %, 3,2-3,21 min CH3CN del 98 % al 10 %, 3,21-3,25 min CH3CN al 10 %

5

Método G:

CLEM

Instrumento: Sistema Agilent
 Columna: Halo C18, 2,7 microm., 2,1 x 30 mm, caudal 1,1 ml/min
 Disolvente: CH3CN (0,1 % de HCO2H), H2O (0,1 % de HCO2H)
 Gradiente: 0-2 min: CH3CN al 5-95 %, 2-2,6 min: CH3CN al 95 %, 2,6-2,65 min CH3CN del 95 % al 5 %, 2,65-3 min CH3CN al 5 %

Método H:

CLEM

Instrumento: Sistema Agilent
 Columna: YMC ODS, 2,5 microm., 2,1 x 50 mm, caudal 0,6 ml/min
 Disolvente: CH3CN (0,1 % de HCO2H), H2O (0,1 % de HCO2H)
 Gradiente: 0-3,5 min: CH3CN al 20-95 %, 3,5-5,5 min: CH3CN al 95 %, 5,5-5,55 min CH3CN del 95 % al 20 %, 5,55-6 min CH3CN al 20 %

Método I:

CLEM

Instrumento: Sistema Agilent
 Columna: Waters Atlantis, 2,1 x 30 mm, caudal 0,6 ml/min
 Disolvente: CH3CN (0,1 % de HCO2H), H2O (0,1 % de HCO2H)
 Gradiente: Columna: Disolvente: Gradiente: 0-2,5 min: CH3CN al 20-95 %, 2,5-4,5 min: CH3CN al 95 %, 4,5-4,55 min CH3CN del 95 % al 20 %, 4,55-5 min CH3CN al 20 %

Método I2

CLEM

Instrumento: Sistema Agilent
 Columna: Waters Atlantis, 2,1 x 30 mm, caudal 0,6 ml/min
 Disolvente: CH3CN (0,1 % de HCO2H), H2O (0,1 % de HCO2H)
 Gradiente: 0-2,5 min: CH3CN al 5-95 %, 2,5-4,5 min: CH3CN al 95 %, 4,5-4,55 min CH3CN del 95 % al 5 %, 4,55-5 min CH3CN al 5 %

5

Método I3:

CLEM

Instrumento: Sistema Agilent
 Columna: Waters Atlantis, 3,0 microm., 2,1 x 30 mm, caudal 0,6 ml/min
 Disolvente: CH3CN (0,1 % de HCO2H), H2O (0,1 % de HCO2H)
 Gradiente: 0-3,5 min: CH3CN al 20-95 %, 3,5-4,5 min: CH3CN al 95 %, 4,5-4,55 min CH3CN del 95 % al 20 %, 4,55-5 min CH3CN al 20 %

Método J:

EM

Instrumento: Sistema Agilent
 Método: Inyección de flujo
 Detección: API-ES, positivo/negativo

Método K:

HPLC preparativa

Instrumento: Gilson system
 Columna: Waters C18 ODB, 5 microm., 50 x 19 mm
 Disolvente: CH3CN (0,1 % de HCO2H); H2O (0,1 % de HCO2H)

10

Método L:

HPLC preparativa

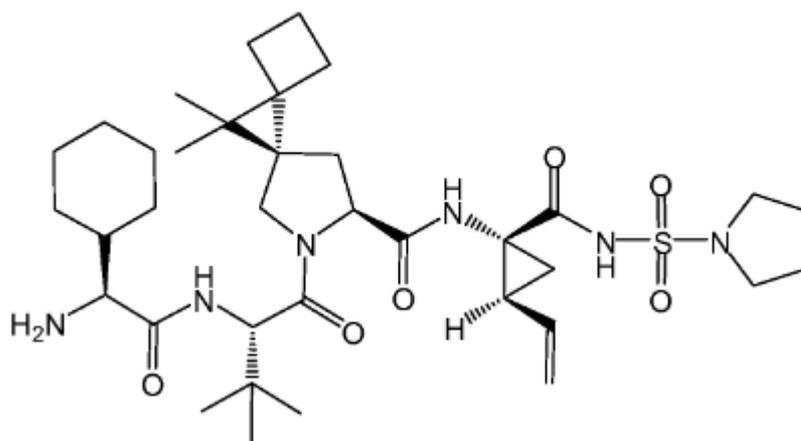
Instrumento: Gilson
 Columna: Sun-Fire prep C18 OBD 5 microm, Columna 19 x 50 mm (caudal 20 ml/min) o columna 30 x 100 mm (caudal 40 ml/min)
 Disolvente: CH₃CN (0,1 % de CF₃CO₂H) y H₂O (0,1 % de CF₃CO₂H)
 Gradiente: 0-20 min: CH₃CN al 5-100 %

Método M:

UPLC-EM

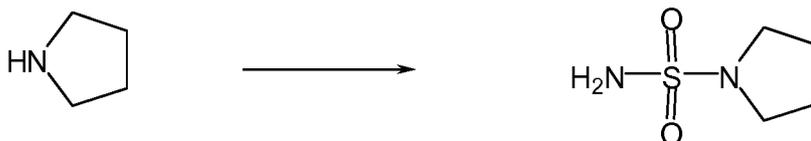
Instrumento: Waters
 Columna: Waters Atlantis, 2,1 x 30 mm, caudal 0,6 ml/min
 Disolvente: CH₃CN (0,1 % de HCO₂H), H₂O (0,1 % de HCO₂H)
 Gradiente: 0-2,5 min: CH₃CN al 20-95 %, 2,5-4,5 min: CH₃CN al 95 %, 4,5-4,55 min CH₃CN del 95 % al 20 %, 4,55-5 min CH₃CN al 20 %

5 Preparación del compuesto intermedio I:



Compuesto intermedio I

Etapa 1a:



10

Compuesto 1a

15

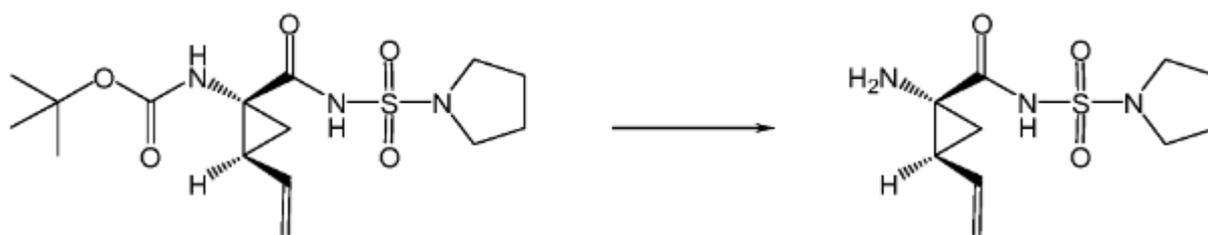
Una suspensión de N-(terc-butoxicarbonil)-N-[4-(dimetilazaniolideno)-1,4-dihidropiridin-1-ilsulfonil]azanida (3 g; 9,955 mmol) preparada de acuerdo con el procedimiento de Winum et al (Organic Letters 2001, 3, 2241) en DCM (24 ml) se trató con pirrolidina (0,864 ml; 10,453 mmol) y se agitó a ta durante 24 h. La mezcla de reacción se sometió a cromatografía mediante FC sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/EtOAc 100:1) para dar la amida del ácido [N-(terc-butoxicarbonil)]-pirrolidina-1-sulfónico. TLC: R_f (DCM/EtOAc 100:1) = 0,40. Una solución de amida del ácido

[N-(terc-butoxicarbonil)]-pirrolidina-1-sulfónico (57,09 g; 223 mmol) en DCM (450 ml) se trató con TFA (120 ml; 1,56 mol) y se agitó a ta durante 7 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el aceite residual se trituró con diisopropiléter. El polvo resultante se lavó con diisopropiléter y se secó con alto vacío para proporcionar el Compuesto 1a. TLC: Rf (DCM/EtOAc 50:1) = 0,10.

5 Etapa 1b:

Una solución de ácido (1R,2S)-1-terc-butoxicarbonilamino-2-vinil-ciclopropanocarboxílico preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 2000/09558 (8,24 g; 36,3 mmol) en THF (160 ml) se trató con CDI (9,09 g; 54,4 mmol) y se calentó a temperatura de reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se enfrió a ta y se trató con el Compuesto 1a (7,62 g; 50,8 mmol) seguido por DBU (8,28 g; 54,4 mmol). Después de 16 h a ta la mezcla de reacción se concentró, el residuo se capturó en DCM y se lavó con una solución acuosa saturada de KHSO₄ (3x). Las fases acuosas se extrajeron con DCM, los extractos orgánicos se combinaron, la combinación se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexano/EtOAc 4:1) para dar el Compuesto 1b. ICMS (método F) Tr = 3,21 min; EM (método J): M/z = 358 [M-1]

Etapa 1c:

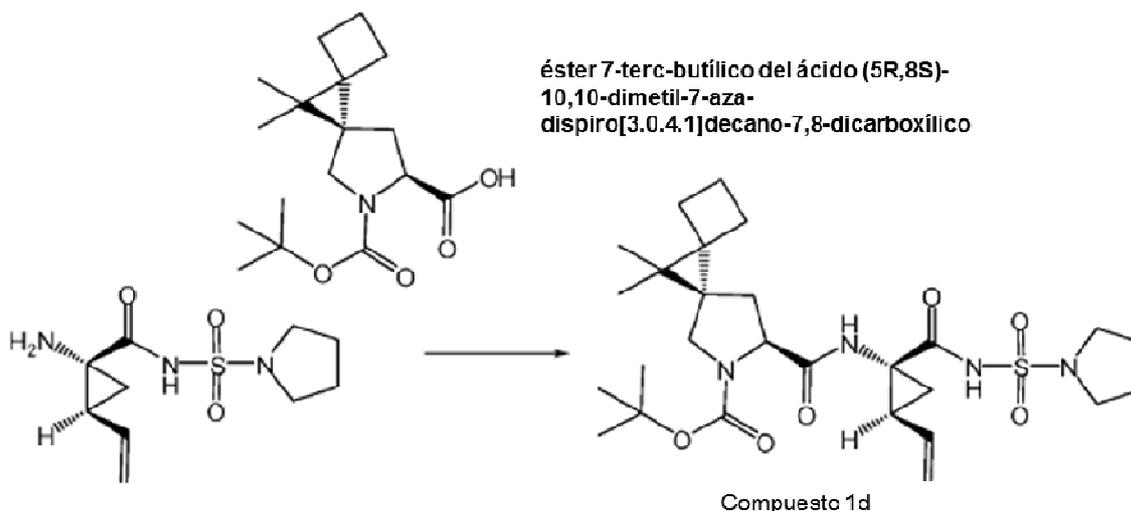


15

Compuesto 1c

El Compuesto 1b (7,84 g; 21.81 mmol) se trató con HCl 4 en dioxano (84 ml) a ta. Tras 1,5 h, la mezcla de reacción se concentró con alto vacío para dar el Compuesto 1c en forma de su sal de clorhidrato. ICMS (método E) Tr = 1,10 min; EM (método J): M/z = 260 [M+1]

20 Etapa 1d:

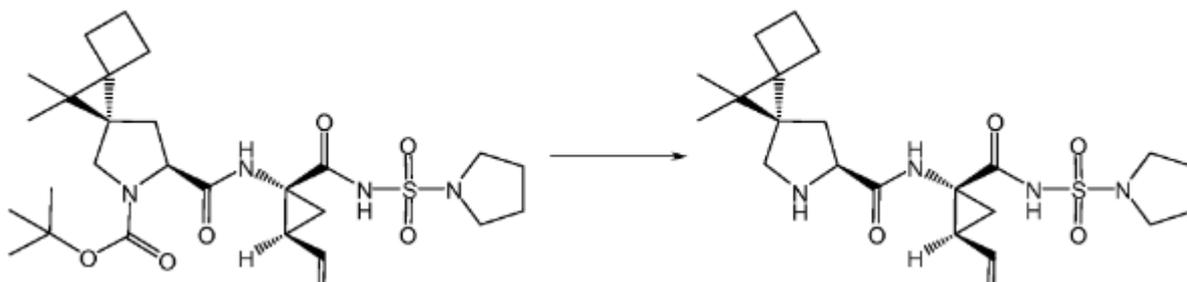


25

El éster 7-terc-butílico del ácido (5R,8S)-10,10-dimetil-7-aza-dispiro[3.0.4.1]decano-7,8-dicarboxílico se preparó mediante el procedimiento proporcionado en la página 113, línea 12 a la página 114, línea 7 de la solicitud de patente internacional pendiente de tramitación con la presente PCT/EP08/063460, cuyo pasaje se ha incorporado como referencia al presente documento de forma específica. Una solución del clorhidrato del Compuesto 1c (1,363 g; 4,01 mmol) y éster 7-terc-butílico del ácido (5R,8S)-10,10-dimetil-7-aza-dispiro[3.0.4.1]decano-7,8-dicarboxílico (1,24 g; 4,01 mmol) en DMF (20 ml) se trató con DIPEA (2,745 ml; 16,03 mmol), se enfrió a 0 °C y se trató con HBTU (1,9 g; 5,01 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y a ta durante 19 h, se repartió

entre agua y EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron sucesivamente con una solución acuosa saturada de KHSO_4 , NaCO_3 y agua, la combinación se secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 50:1) para dar el Compuesto 1d. TIC: R_f (DCM/MeOH 98:2) = 0,28; EM (método J): M/z = 549 [M-1]

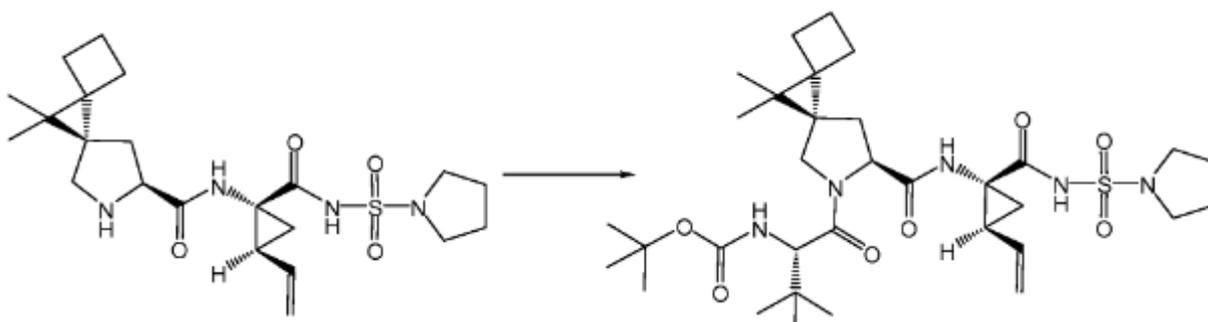
5 Etapa 1e:



Compuesto 1e

El clorhidrato del Compuesto 1e se obtuvo a partir del Compuesto 1d (0,296 g; 0,537 mmol) de acuerdo con el método descrito en la etapa 1c. TLC: R_f (DCM/MeOH 9:1) = 0,48; EM (método J): M/z = 451 [M+1]

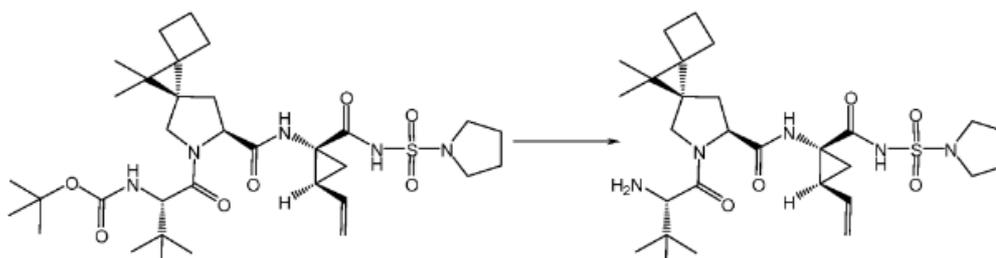
10 Etapa 1f:



Compuesto 1f

Una solución del Compuesto 1e (0,287 g; 0,536 mmol) y BOC-L-terc-leucina (0,248 g; 1,072 mmol) en DCM (15 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con DIPEA (0,46 ml; 2,68 mmol) y HATU (0,611 g; 1,608 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 20 h, se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (método K). Tras la elaboración (Elaboración 2 = las fracciones se trataron con NaHCO_3 y se concentraron; el residuo se repartió entre agua y EtOAc, se extrajo con EtOAc; los extractos orgánicos se combinaron, la combinación se secó con Na_2SO_4 y se concentró). Se obtuvo el Compuesto 1f. TLC: R_f (DCM/MeOH 96:4) = 0,70; EM (método J): M/z = 662 [M-1]

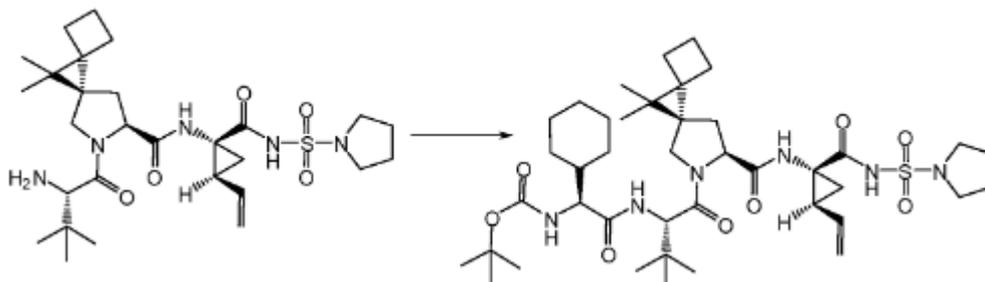
20 Etapa 1g:



Compuesto 1g

El clorhidrato del Compuesto 1g se obtuvo a partir del Compuesto 1f (0,204 g; 0,307 mmol) de acuerdo con el método descrito en la etapa 1c. TLC: R_f (DCM/MeOH 9:1) = 0,39; EM (método J): M/z = 564 [M+1]

Etapa 1h:



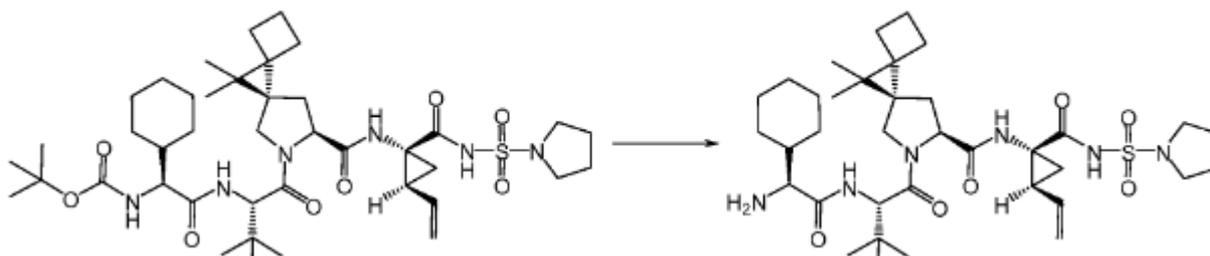
5

Compuesto 1h

Una solución del Compuesto 1g (1,845 g; 3,07 mmol) y BOC-L-ciclohexilglicina (1,582 g; 6,15 mmol) en DCM (65 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con DIPEA (2,68 ml; 15,37 mmol) seguido de HATU (3,51 g; 9,22 mmol). Después de 16 h a ta, la mezcla de reacción se repartió entre DCM y HCl 1 N, las capas orgánicas se extrajeron con una solución acuosa saturada de KHSO₃, la combinación se secó con Na₂SO₄ y se concentró. La purificación por HPLC preparativa (método K) seguido por elaboración (Elaboración 2) da como resultado el Compuesto 1h. CL-EM (método E): T_R = 3,18 min; M/z = 826 [M+Na]

10

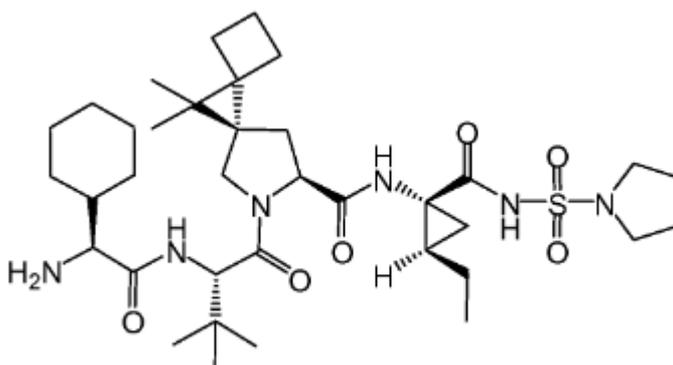
Etapa 1i:



compuesto intermedio I

15 El clorhidrato del compuesto intermedio I se obtuvo a partir del Compuesto 1h (1,64 g; 2,042 mmol) de acuerdo con el método descrito en la etapa 1c. CL-EM (método E): T_R = 1,95 min; M/z = 703 [M+1]

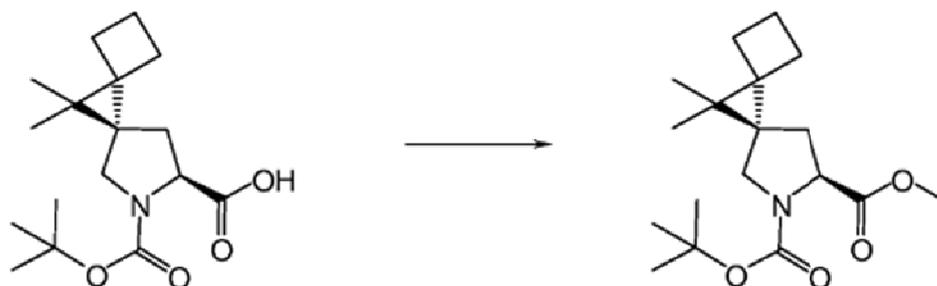
Preparación del compuesto intermedio II:



Compuesto intermedio II

20

Etapa 2a:

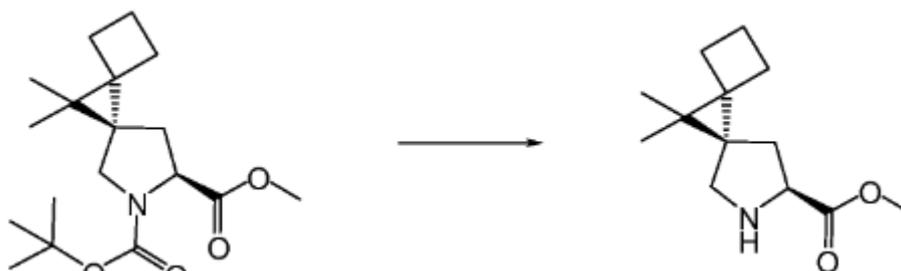


éster 7-terc-butílico del ácido (5R,8S)-
10,10-dimetil-7-aza-
dispiro[3.0.4.1]decano-7,8-dicarboxílico

Compuesto 2a

5 El éster 7-terc-butílico del ácido (5R,8S)-10,10-dimetil-7-aza-dispiro[3.0.4.1]decano-7,8-dicarboxílico (32,84 g; 106 mmol) en DMF (1 l) se trató con K_2CO_3 (22,00 g; 159 mmol) seguido por yoduro de metilo (9,93 ml; 159 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 18 h, se concentraron a vacío. El residuo resultante se repartió entre agua y EtOAc y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavó con salmuera, la combinación se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (eluyente: DCM/éter etílico 120:1) para dar el Compuesto 2a. TIC: Rf (DCM/Éter etílico 120:1) = 0,22; EM (método J): M/z = 346 [M+Na]

Etapa 2b:

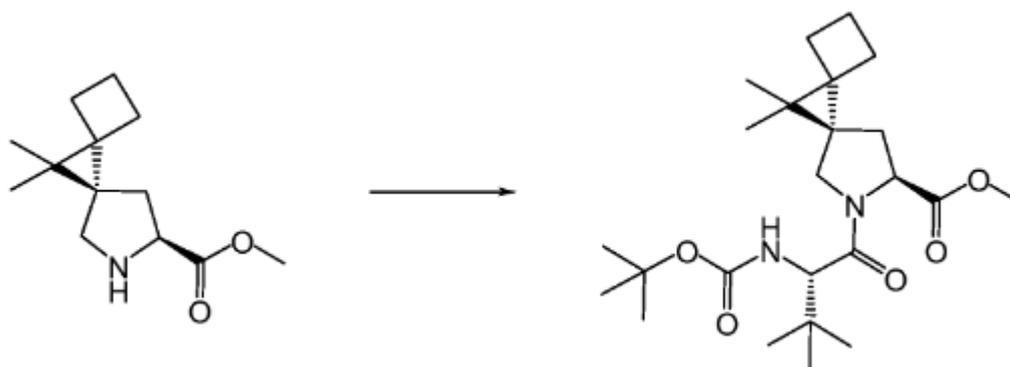


10

Compuesto 2b

El clorhidrato del Compuesto 2b se obtuvo a partir del Compuesto 2a (6,3 g; 19,48 mmol) de acuerdo con el método descrito en la etapa 1c. EM (método J): M/z = 224 [M+1]

Etapa 2c:



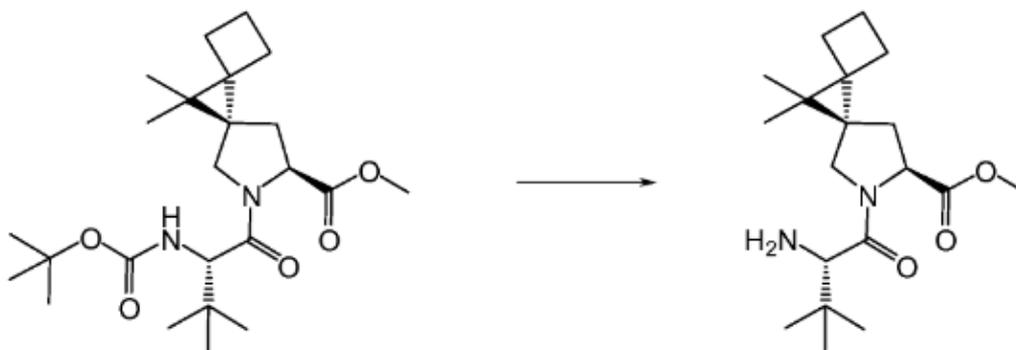
15

Compuesto 2c

El Compuesto 2c se obtuvo a partir del clorhidrato del Compuesto 2b (7,33 g; 27,93 mmol) de acuerdo con el método descrito en la etapa 1f seguido por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/EtOAc 1:1). TLC: Rf

(hexano/EtOAc 4:1) = 0.37; EM (método J): M/z = 437 [M+1]

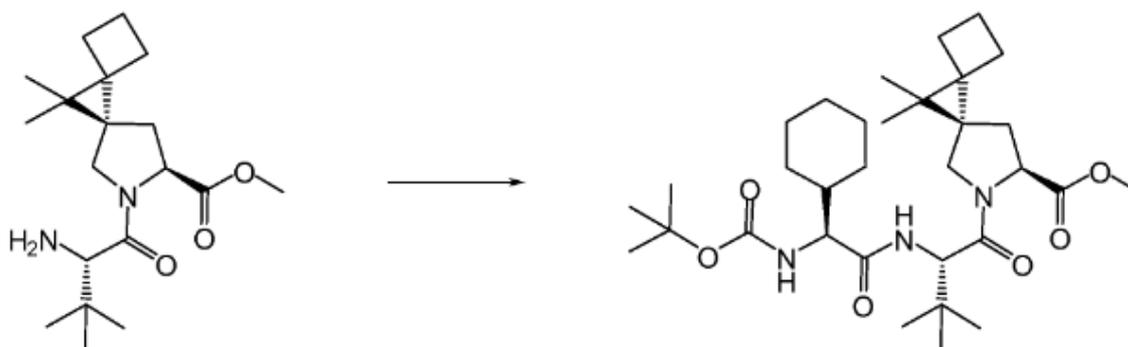
Etapa 2d:



Compuesto 2d

- 5 El clorhidrato del Compuesto 2d se obtuvo a partir del Compuesto 2c (10,55 g; 24,16 mmol) de acuerdo con el método descrito en la etapa 1c. TLC: R_f (DCM/MeOH 95:5) = 0,39; EM (método J): M/z = 337 [M+1]

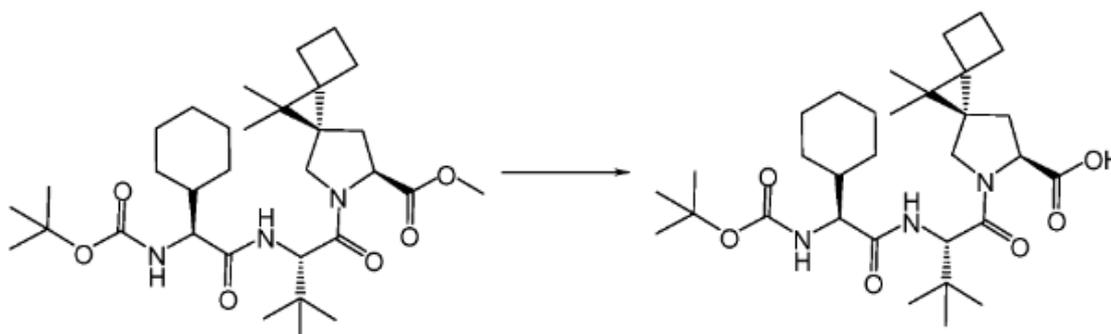
Etapa 2e:



Compuesto 2e

- 10 El Compuesto 2e se obtuvo a partir del Compuesto 2d (0,2 g; 0.456 mmol) de acuerdo con el método descrito en la etapa 1h. CL-EM (método G): T_R = 2,21 min; M/z = 598 [M+Na]

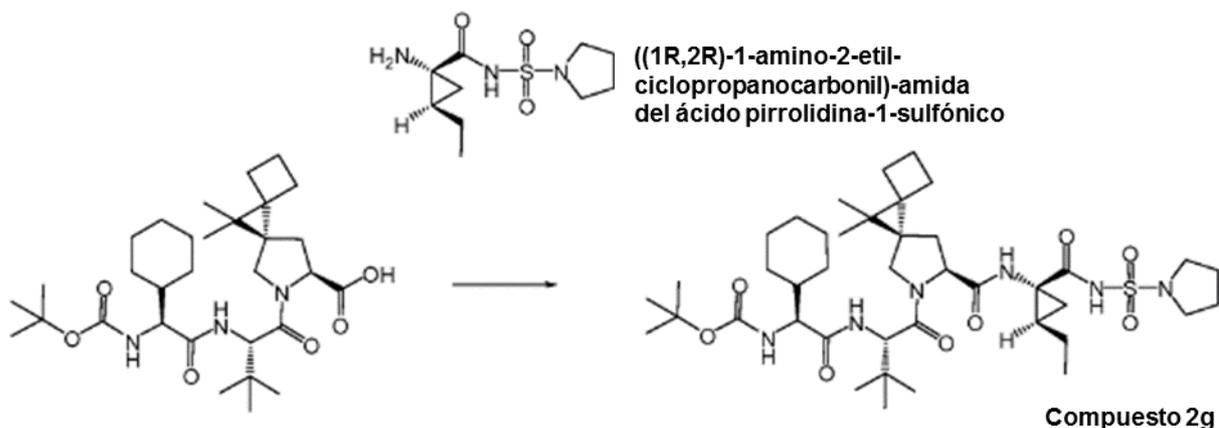
Etapa 2f:



Compuesto 2f

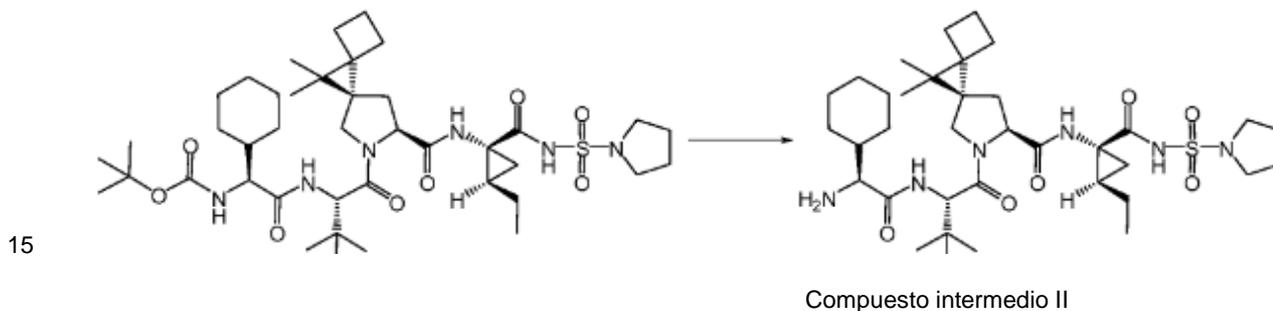
Una mezcla del Compuesto 2e (1,136 g; 1,973 mmol) y LiOH.H₂O (0,09 g; 2,17 mmol) en THF/MeOH/agua (6 ml; 2:1:1) se agitó a t.a. durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc. La fase acuosa se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, la combinación se secó con Na₂SO₄ y se concentró para dar un residuo que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (DCM/MeOH 100 % a 9:1) para dar el Compuesto 2f. CL-EM (método G): T_R = 1,99 min; M/z = 562 [M+1]

Etapa 2g:



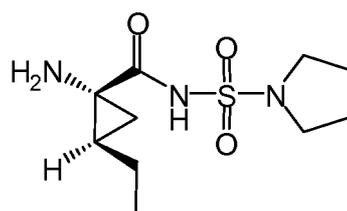
Una solución de Compuesto 2f (0,050 g; 0,089 mmol) y ((1R,2R)-1-amino-2-etil-ciclopropanocarbonil)-amida del ácido pirrolidina-1-sulfónico (0,030 g; 0,093 mmol) en DCM (2 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con DIPEA (0,078 ml; 0,445 mmol) y HATU (0,102 g; 0,267 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h, se repartió entre DCM y HCl 1 N. Las capas orgánicas se lavaron con una solución acuosa saturada de KHSO₃, la combinación se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar un residuo que se purificó mediante HPLC preparativa. Tras la elaboración (Elaboración) 2, se obtuvo el Compuesto 2g. CL-EM (método G): T_R = 2,25 min; M/z = 828 [M+Na]

Etapa 2h:



El clorhidrato del compuesto intermedio II se obtuvo a partir del Compuesto 2g (0,02 g; 0,025 mmol) de acuerdo con el método descrito en la etapa 1c. CL-EM (método G): T_R = 1,59 min; M/z = 706 [M+1]

Preparación del Compuesto intermedio III: ((1R,2R)-1-amino-2-etil-ciclopropanocarbonil)-amida del ácido pirrolidina-1-sulfónico:



Compuesto intermedio III

Etapa 3a:

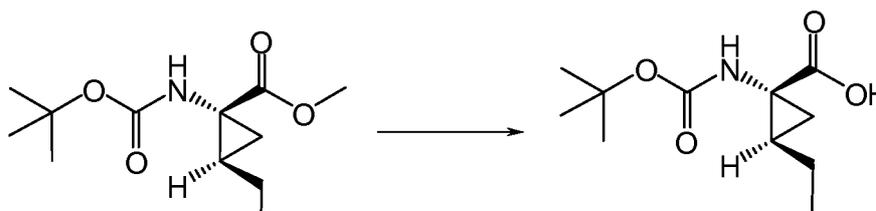


éster metílico del ácido (1R,2S)-1-terc-butoxicarbonilamino-2-vinil-ciclopropanocarboxílico

Compuesto 3a

Una solución de éster metílico del ácido (1R,2S)-1-terc-butoxicarbonilamino-2-vinil-ciclopropanocarboxílico preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 2000/09558 (60,16 g; 249 mmol) en 2 l de EtOH se hidrogenó a TA bajo atmósfera de H₂, catalizado por Rh-Al₂O₃ (5 g). Tras finalizar, el catalizador se eliminó por filtración y la solución se concentró con alto vacío para proporcionar el Compuesto 3a. EM (método J): M/z = 266 [M+Na]

Etapa 3b:

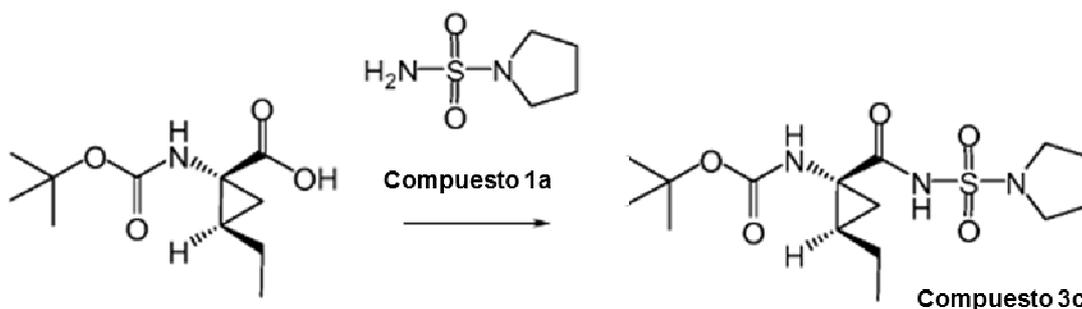


Compuesto 3b

10

Una mezcla del Compuesto 3a (10 g; 41,1 mmol) y LiOH·H₂O (5,17 g; 123 mmol) en THF/MeOH/agua (440 ml; 2:1:1) se agitó a ta durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró. La fase acuosa resultante se lavó con EtOAc, se enfrió a 5 °C, se acidificó con HCl 6 N y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, la combinación se secó con Na₂SO₄ y se concentró para dar un residuo que se cristalizó en ciclohexano para dar el Compuesto 3b. CL-EM (método G): T_R = 1,40 min; M/z = 252 [M+Na]

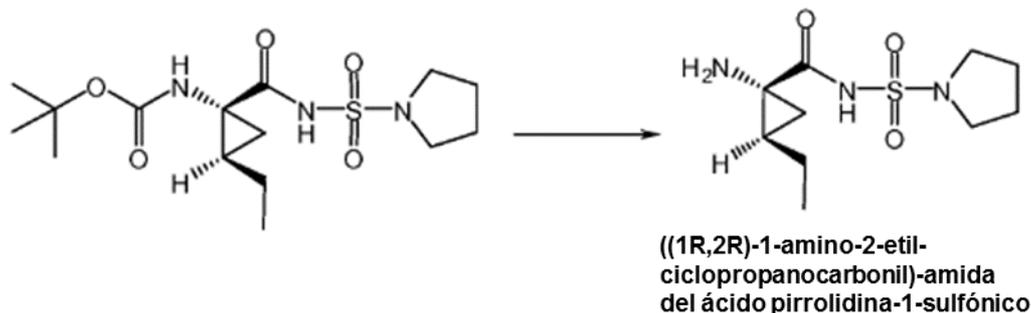
Etapa 3c:



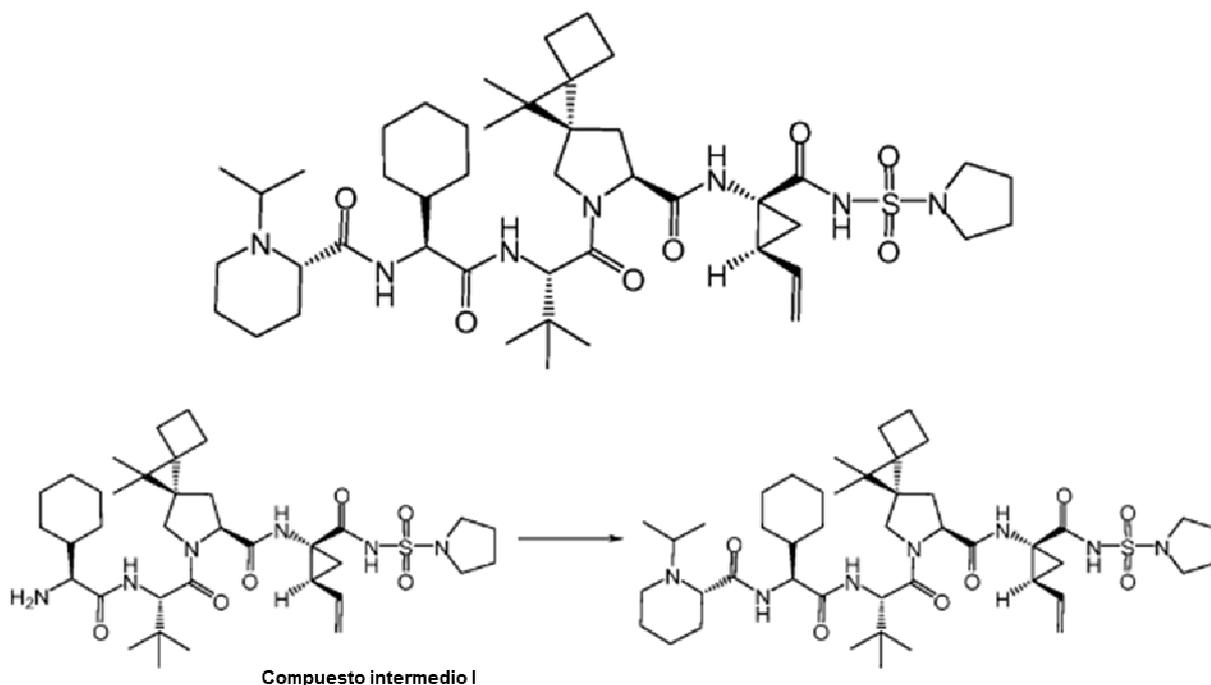
Compuesto 3c

El Compuesto 3c se obtuvo a partir del Compuesto 3b (5 g; 21.81 mmol) de acuerdo con el método descrito en la etapa 1b. CL-EM (método G): T_R = 1,91 min; M/z = 360 [M-1]

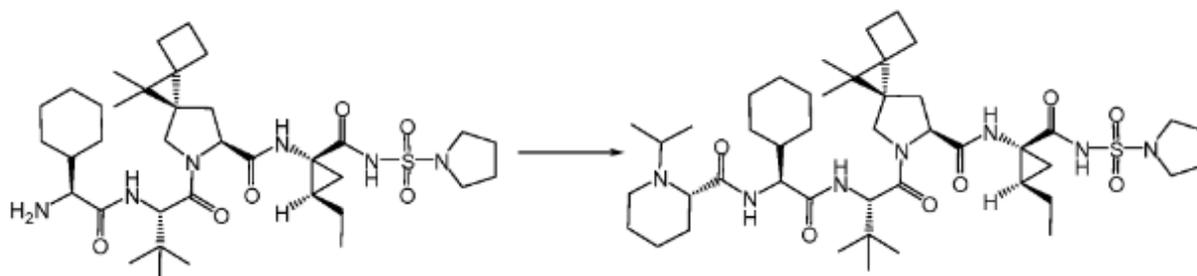
Etapa 3d:



El clorhidrato de la ((1R,2R)-1-amino-2-etil-ciclopropanocarbonil)-amida del ácido pirrolidina-1-sulfónico se obtuvo a partir del Compuesto 3c (4,602 g; 12,73 mmol) de acuerdo con el método descrito en la etapa 1c. CL-EM (método E): $T_R = 1,06$ min; $M/z = 262$ [M+1]

Ejemplo 1: Compuesto 13

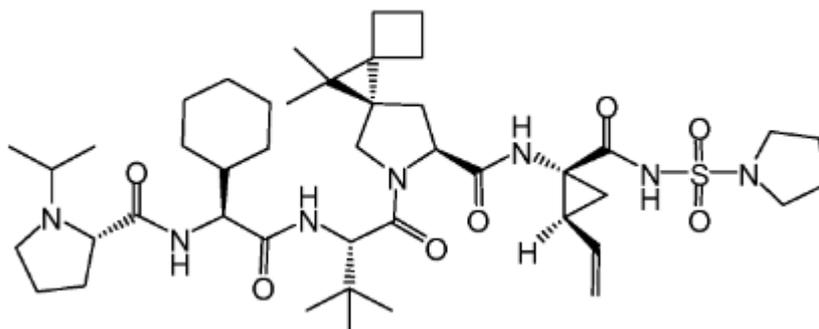
Una suspensión de ácido (S)-1-isopropil-piperidina-2-carboxílico (1,39 g; 8,11 mmol) en DMF (150 ml) se trató con CDI (3,86 g; 10,14 mmol) y DIPEA (3,54 ml; 20,29 mmol) y se agitó a TA. La solución resultante se trató con el clorhidrato del Compuesto intermedio I (5 g; 6,76 mmol) y se agitó a TA bajo atmósfera de argón durante 1 h. La mezcla de reacción se capturó en EtOAc, se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, la combinación se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 , se secó con Na_2SO_4 y se concentró para dar un aceite de color marrón. La purificación mediante FC sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano a ciclohexano/acetona 3:2) dio como resultado el Compuesto 1 en forma de espuma. TLC: R_f (ciclohexano/acetona 3:2) = 0,23; CL-EM (método E): EM m/z 856 [M+1]; HPLC (método D): $T_R = 2,13$ min; RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 10,2 (s, 1H), 9,6 (s a, 1H), 8,9 (d, 1H), 8,8 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 5,5 (dt, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,1 (d, 1H), 4,55 (d, 1H), 4,35 (t, 1H), 4,15 (t, 1H), 4,05 (t, 1H), 3,4-3,65 (m, 5H), 3,3 (m, 4H), 3,1 (m, 2H), 2,85 (s a, 1H), 2,5 (t, 1H), 2,15 (m, 1H), 0,9-2,0 (m, 42H), 0,85 (s, 3H), 0,8 (s, 3H).

Ejemplo 2: Compuesto 34

Compuesto intermedio II

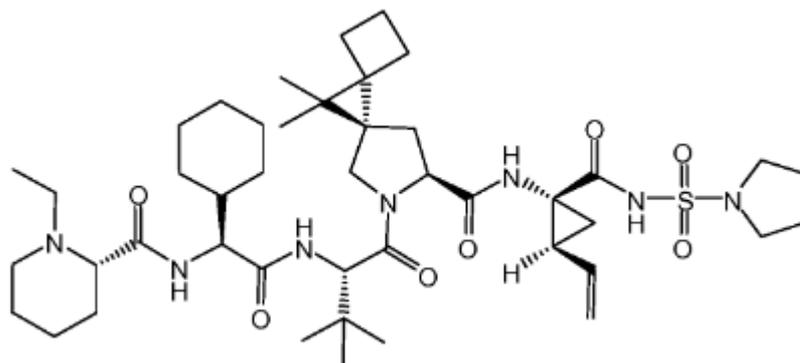
5 El clorhidrato del Compuesto 2 se obtuvo a partir del Compuesto intermedio II (0,28 g; 0,378 mmol) de acuerdo con el método descrito para la preparación del Compuesto 1. HPLC (método B): $T_R = 3,70$ min; EM (método J) $M/z = 858$ $[M+1]$ RMN 1H (400 MHz, metanol- d_4): δ (ppm) = 8,4 (d, 1H), 4,75 (d, 1H), 4,3 (d, 1H), 4,2 (t, 1H), 3,95 (s a, 1H), 3,4-3,7 (m, 9H), 3,0 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,05-2,1 (m, 43H), 1,05 (s, 9H), 0,9 (s, 3H), 0,95 (s, 3H).

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga:

Ejemplo 3: Compuesto 15

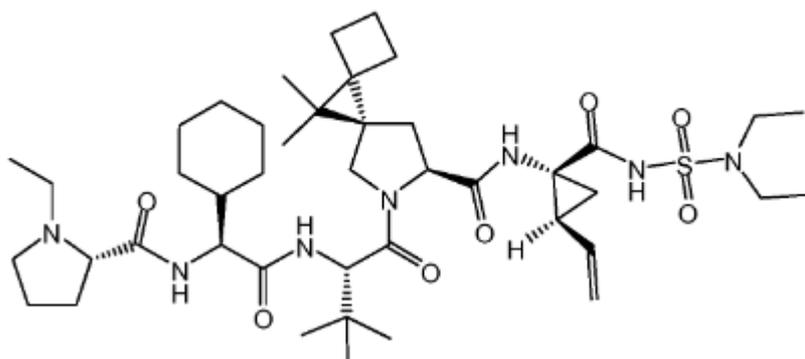
10

RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 10,1 (s, 1H), 9,15 (s a, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 5,5 (m, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,1 (d, 1H), 4,55 (d, 1H), 4,4 (t, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,1 (t, 1H), 3,4-3,6 (m, 4H), 3,2 (m, 1H), 2,3 (m, 1H), 2,1 (m, 1H), 1,2 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 0,9-2,0 (m, 32H), 0,95 (s, 9H), 0,85 (s, 3H), 0,8 (s, 3H).

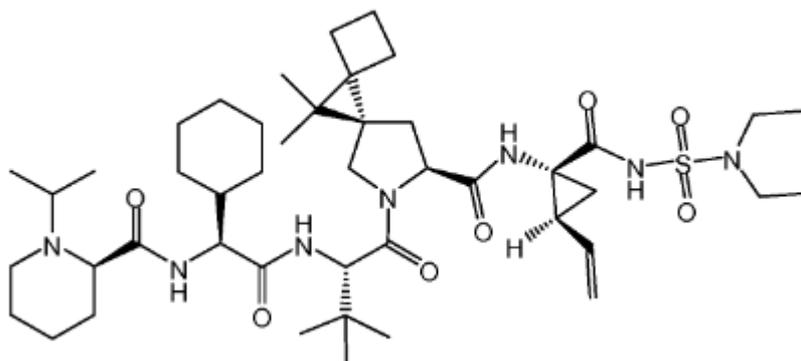
Ejemplo 4: Compuesto 37

15

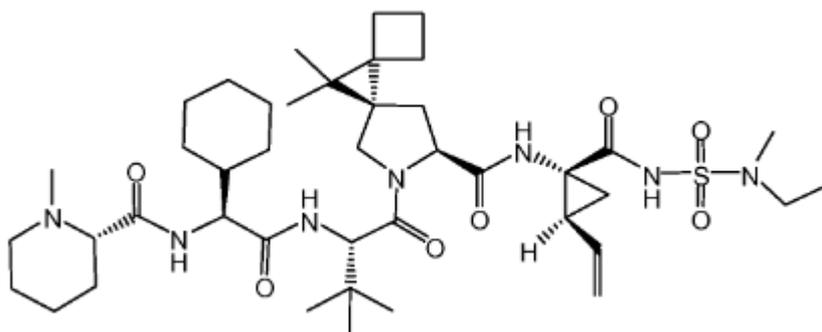
RMN 1H (400 MHz, metanol- d_4): δ (ppm) = 8,4 (d, 1H), 5,75 (dt, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,1 (d, 1H), 4,7 (d, 1H), 4,3 (d, 1H), 4,2 (t, 1H), 3,8 (s a, 1H), 3,35-3,7 (m, 7H), 2,9-3,3 (m, 3H), 2,2 (m, 1H), 1,1-2,1 (m, 35H), 1,05 (s, 9H), 0,9 (s, 3H), 0,95 (s, 3H).

Ejemplo 5: Compuesto 63

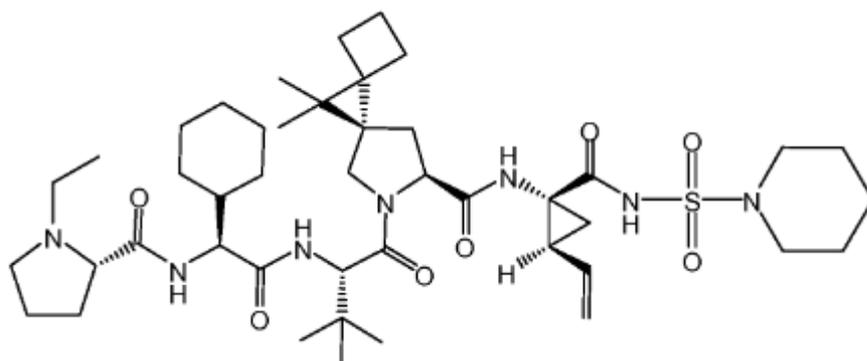
5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 10,2 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 5,55 (m, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,1 (d, 1H), 4,5 (d, 1H), 4,4 (t, 1H), 4,1 (t, 1H), 3,5 (m, 2H), 3,2 (m, 4H), 3,1 (s a, 1H), 2,8 (m, 1H), 2,4 (m, 2H), 2,2 (m, 1H), 2,1 (m, 2H), 1,5-1,95 (m, 17H), 1,25 (t, 1H), 0,9-1,15 (m, 24H), 0,85 (s, 3H), 0,8 (s, 3H).

Ejemplo 6: Compuesto 65

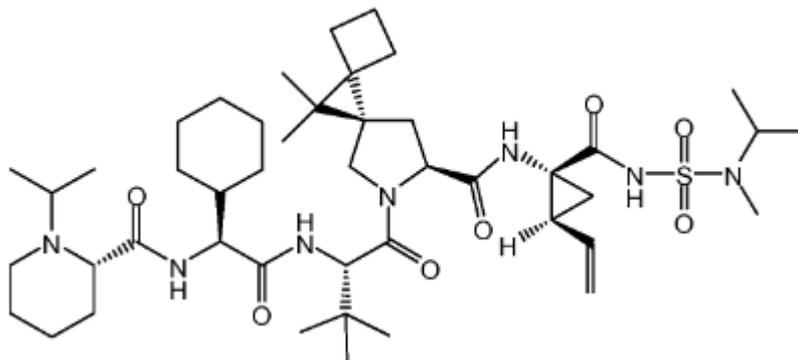
10 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 10,15 (s, 1H), 9,5 (t, 1H), 8,8 (m, 2H), 8,0 (d, 1H), 5,55 (dt, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,1 (d, 1H), 4,55 (d, 1H), 4,35 (t, 1H), 4,1 (t, 1H), 4,0 (m, 1H), 3,6 (d, 1H), 3,5 (d, 1H), 3,3 (m, 5H), 2,9 (s a, 1H), 2,1 (m, 1H), 1,0-2,0 (m, 34H), 1,1 (t, 6H), 1,0 (s, 9H), 0,9 (s, 3H), 0,85 (s, 3H).

Ejemplo 7: Compuesto 93

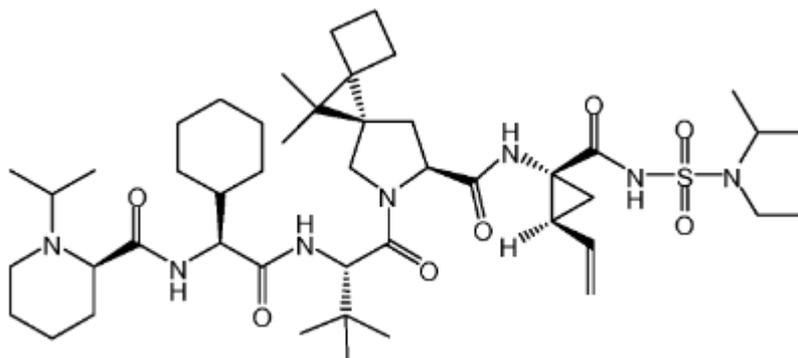
15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 10,2 (s, 1H), 9,5 (s a, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 5,55 (m, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,1 (d, 1H), 4,5 (d, 1H), 4,4 (t, 1H), 4,1 (t, 1H), 3,75 (t, 1H), 3,5 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 3,0 (m, 1H), 2,75 (m, 3H), 2,65 (m, 3H), 2,1 (m, 1H), 1,05-2,0 (m, 28H), 1,05 (t, 3H), 0,9 (s, 9H), 0,85 (s, 3H), 0,8 (s, 3H).

Ejemplo 8: Compuesto 95

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 10,2 (s, 1H), 9,56 (s a, 1H), 8,7 (m, 2H), 8,05 (d, 1H), 5,55 (m, 1H), 5,25 (d, 1H), 5,1 (d, 1H), 4,55 (d, 1H), 4,4 (t, 1H), 4,15 (t, 1H), 3,5 (m, 2H), 3,0-3,5 (m, 8H), 0,75-2,5 (m, 28H), 0,95 (s, 9H), 0,85 (s, 3H), 0,8 (s, 3H).

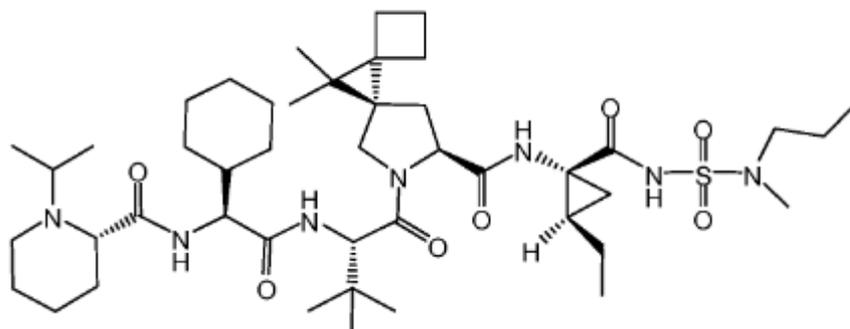
Ejemplo 9: Compuesto 108

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 10,1 (s, 1H), 9,5 (s a, 1H), 8,8 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 6,0 (dt, 1H), 5,25 (d, 1H), 5,1 (d, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,4 (m, 1H), 4,1 (t, 1H), 4,0 (m, 2H), 3,55 (m, 3H), 2,9 (m, 1H), 2,7 (s, 3H), 2,1 (m, 1H), 1,0-2,0 (m, 34H), 1,05 (t, 6H), 1,0 (s, 9H), 0,9 (s, 3H), 0,85 (s, 3H).

Ejemplo 10: Compuesto 120

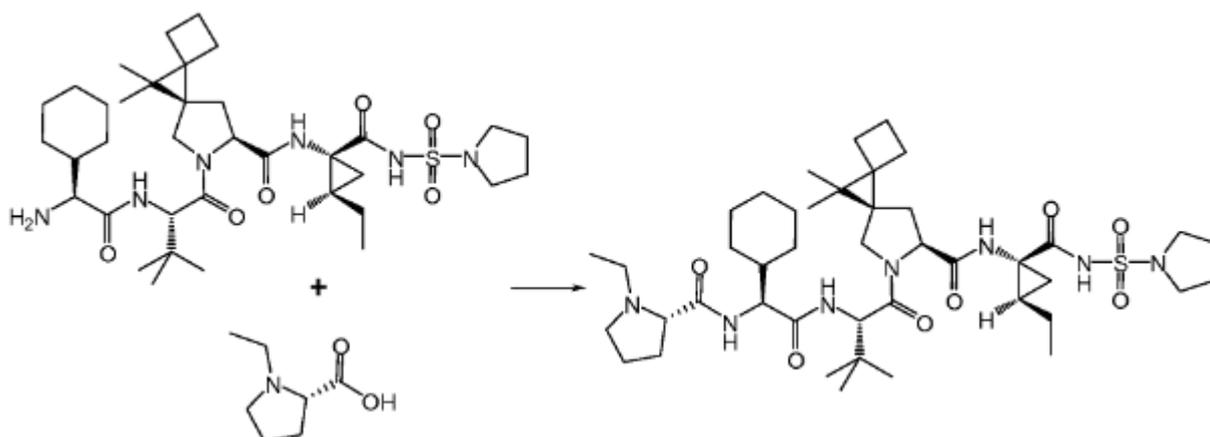
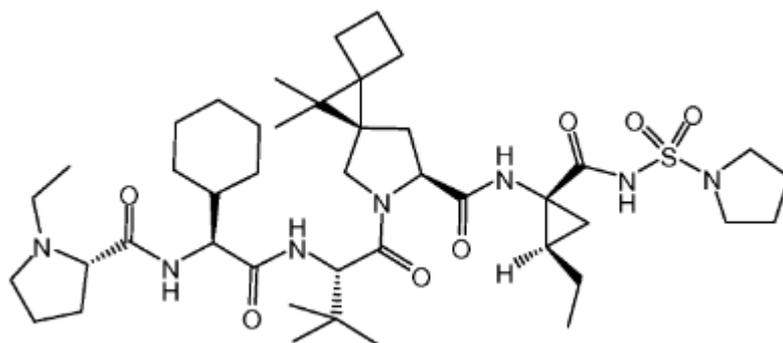
RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 10,1 (s, 1H), 9,4 (s a, 1H), 8,8 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 5,6 (dt, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 4,55 (d, 1H), 4,35 (t, 1H), 4,1 (t, 1H), 3,95 (t, 1H), 3,5 (m, 2H), 3,35-3,4 (m, 4H), 3,2 (m, 2H), 2,85 (s a, 1H), 2,1 (m, 1H), 0,9-2,0 (m, 50H), 0,85 (s, 3H), 0,8 (s, 3H).

Ejemplo 11: Compuesto 142



RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 10,15 (s, 1H), 9,5 (s a, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 4,55 (d, 1H), 4,4 (t, 1H), 4,1 (t, 1H), 4,0 (t, 1H), 3,55 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 0,75-2,0 (m, 45H), 0,95 (s, 9H), 0,85 (s, 3H), 0,8 (s, 3H).

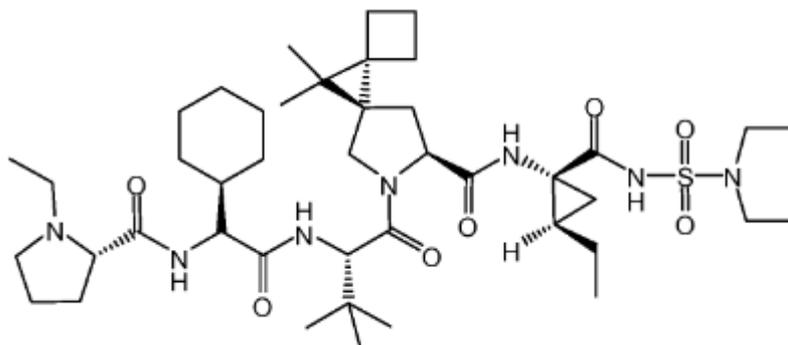
Ejemplo 12: Compuesto 99



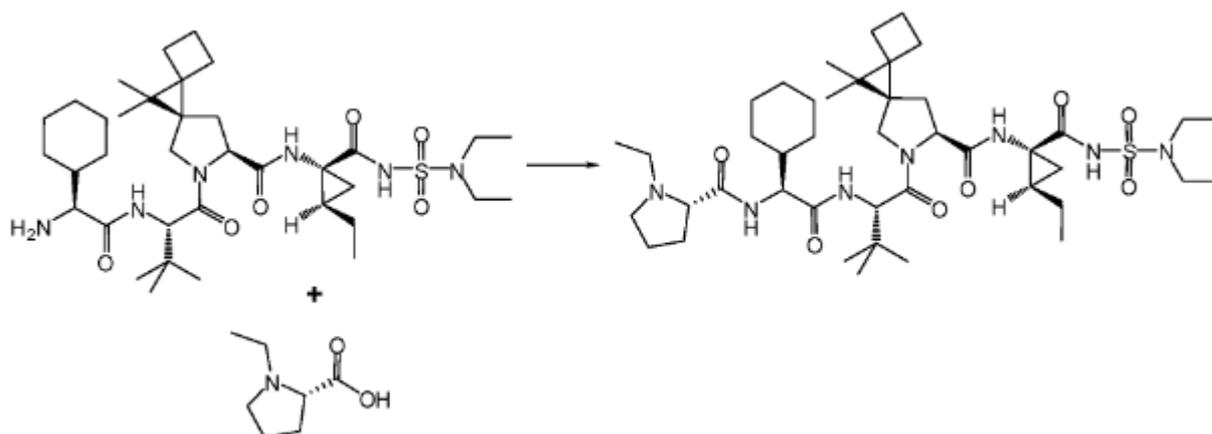
Una mezcla de 100 mg (0,14 mmol) de (5R,8S)-7-[(2S)-2-[[[(2S)-2-amino-2-ciclohexilacetil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-N-((1R,2R)-2-etil-1-[(pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoyl]ciclopropil)-10,10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida (sal de clorhidrato), 20 mg (0,14 mmol) de ácido (S)-1-etil-pirrolidina-2-carboxílico (sal de litio), 77 mg (0,20 mmol) de HATU y 0,1 ml (0,61 mmol) de DIPEA en 4 ml de DMF se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una solución acuosa al 10 % de KH₂SO₄. La capa acuosa se extrajo con DCM (x3) y la combinación de capas orgánicas se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título. CL-EM (método E): T_R = 1,862 min; M/z = 830,5 [M+H]; HPLC (método D): T_R = 2,093 min. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,83 (s, 3 H), 0,86 (s, 3 H), 0,88-0,91 (m, 5 H),

0,93 (s, 9 H), 1,28-1,44 (m, 6 H), 1,52-1,80 (m, 22 H), 1,83-1,90 (m, 5 H), 2,04-2,07 (m, 1 H), 2,23-2,26 (m, 1 H), 2,40-2,47 (m, 2 H), 2,84-2,85 (m, 1 H), 3,11-3,13 (m, 1 H), 3,31-3,34 (m, 4 H), 3,49-3,54 (m, 2 H), 4,11 (dd, 1 H), 4,41 (dd, 1 H), 4,53 (d, 1 H), 7,78 (d, 1 H), 8,04 (d, 1 H), 8,55 (s a, 1H).

Ejemplo 13: Compuesto 100



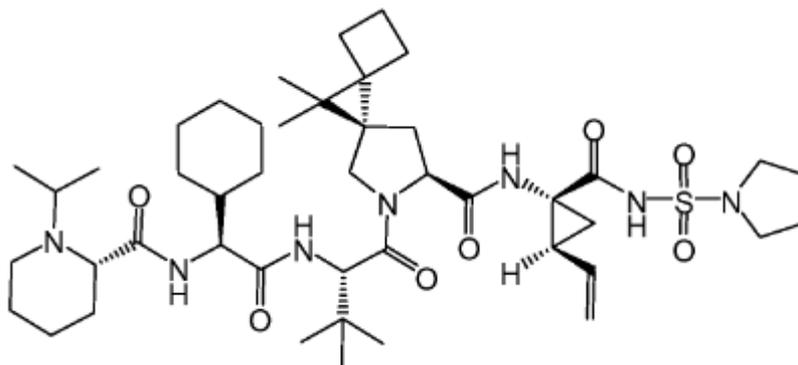
5



Una mezcla de 100 mg (0,14 mmol) de (5R,8S)-7-[(2S)-2-[[[(2S)-2-amino-2-ciclohexilacetil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-N-[(1R,2R)-1-[[[diethylamino]sulfonil]carbamoil]-2-etilciclopropil]-10,10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida (sal de clorhidrato) (preparada de forma análoga a lo que se ha descrito para el compuesto intermedio 1 a partir de dietil amina en lugar de pirrolidina), 29 mg (0,20 mmol) de ácido (S)-1-etilpirrolidina-2-carboxílico (sal de litio), 102 mg (0,27 mmol) de HATU y 0,1 ml (0,60 mmol) de DIPEA en 3 ml de DCM se agitaron durante toda la noche a TA. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título. CL-EM (método E): $T_R = 2,636$ min; $M/z = 830,5$ [M-H]; HPLC (método B): $T_R = 3,813$ min. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0,91$ (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H), 1,00 (t, 3 H), 1,02 (s, 9 H), 1,06-1,13 (m, 7 H), 1,22 (t, 6 H), 1,71-2,00 (m, 15 H), 2,12-2,23 (m, 2 H), 2,32-2,41 (m, 1 H), 2,51-2,58 (m, 1 H), 2,61-2,69 (m, 1 H), 3,10-3,13 (m, 1 H), 3,21-3,24 (m, 1 H), 3,35-3,46 (m, 4 H), 3,52-3,62 (m, 2 H), 4,28-4,35 (m, 2 H), 4,76 (d, 1 H), 7,03 (s a, 1 H), 8,08 (d, 1 H), 9,90 (s a, 1H).

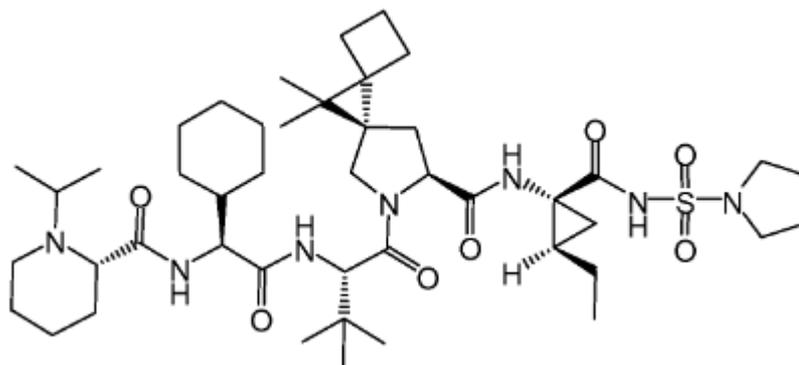
10

15

Ejemplo 14: Compuesto 174

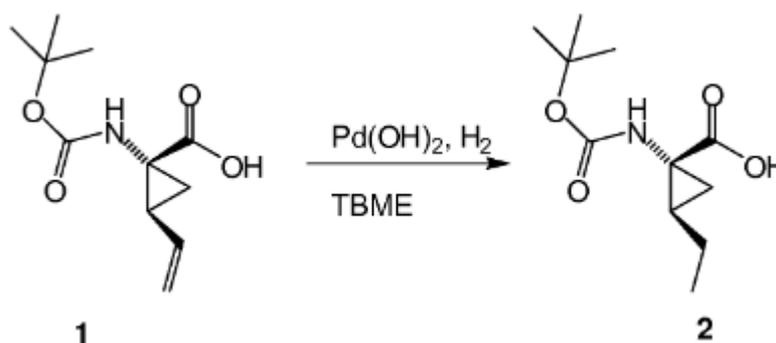
Preparado análogamente al ejemplo 100

5 RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,82 (s, 9 H) 0,88 - 1,03 (m, 7 H) 1,04 - 1,22 (m, 3 H) 1,09 (t, 12 H) 1,26 (a s., 2 H) 1,65 (a s., 8 H) 1,83 (a s., 8 H) 1,97 (a s., 2 H) 2,10 (a s., 2 H) 2,37 (a s., 1 H) 2,55 (a s., 1 H) 2,72 (a s., 1 H) 3,19 - 3,36 (m, 1 H) 3,29 (ddd, 3 H) 3,39 (a s., 1 H) 3,45 (a s., 2 H) 3,58 (s, 1 H) 3,94 (a s., 1 H) 4,20 (a s., 1 H) 4,58 (a s., 1 H) 5,05 (s, 1 H) 5,19 (s, 1 H) 5,61 (s, 1 H) 6,62 (a s., 1 H) 6,94 (d, 1 H) 9,36 (a s., 1 H) 9,74 (a s., 1 H) 11,97 (a s., 1 H)

Ejemplo 15: Compuesto 203

10

Etapa a

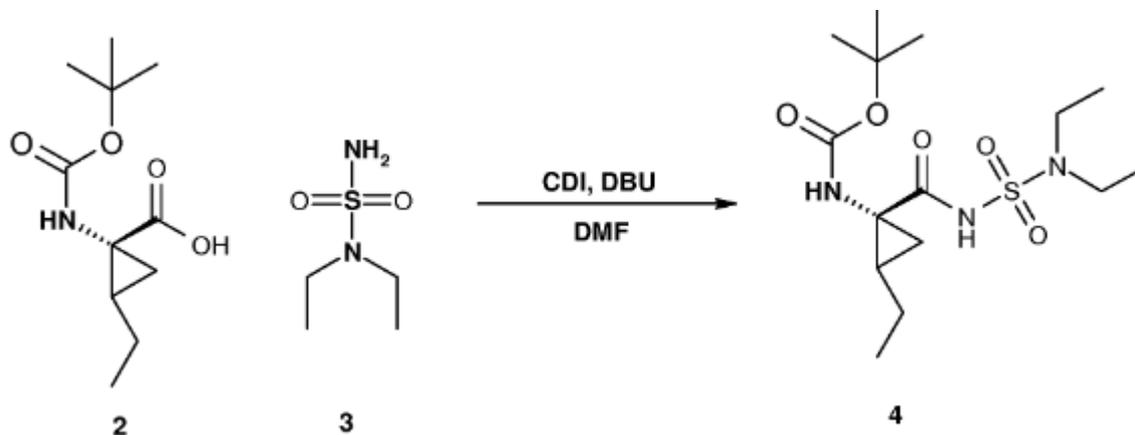


15

2 se preparó mediante una modificación del procedimiento publicado en la bibliografía (J. Org. Chem., 2005, 70, 5869). 1 (1.004 g, 4,40 mmol) se disolvió en TBME (25 ml) y se hidrogenó (1 atm gas hidrógeno) con Pd(OH)₂ al 20 % / C (150 mg) durante 3 horas. La suspensión se filtró a continuación sobre celite y el producto bruto se concentró a presión reducida. El producto bruto se cristalizó en agua-etanol. El producto bruto se capturó en 100 ml de agua y se calentó a 70 °C y el etanol se añadió gota a gota hasta que la solución se volvió trasparente. La

solución se dejó reposar durante la noche para enfriarse, y los sólidos se filtraron para obtener el producto 2 puro (494 mg, 2,155 mmol, rendimiento del 49 %). el producto puro se secó al vacío.

Etapa b



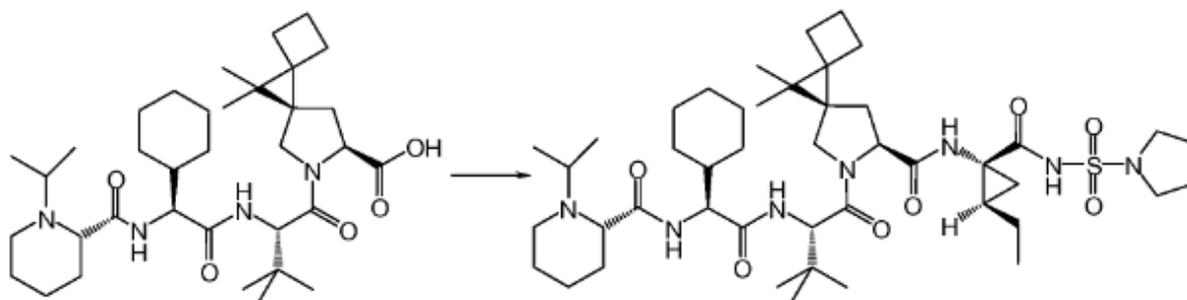
- 5 A 2 (100 mg, 0,436 mmol) en DMF (2 ml), se añadió CDI (150 mg, 0,925 mmol) y se agitó y ase calentó a 100 °C durante 1 hora. A la solución en agitación se añadieron 3 (100 mg, 0,657 mmol) y DBU (0,5 ml, 3,32 mmol), y la agitación continuó a temperatura ambiente durante la noche. El producto bruto se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y se lavó sucesivamente con ácido sulfúrico 1 M (3 x 100 ml) y una solución saturada de salmuera. La capa de acetato de etilo que contenía el producto se concentró a continuación a presión reducida y se purificó en una columna de gel de sílice usando acetato de etilo 0-50 % en heptano como eluyente para obtener el producto puro, 4 (64 mg, 0,176 mmol, 40 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 1,00 (t, J = 7,20 Hz, 3 H) 1,05 - 1,13 (m, 1 H) 1,22 (t, J = 7,20 Hz, 6 H) 1,36 - 1,43 (m, 1 H) 1,48 (s, 9 H) 1,56 (a s., 4 H) 3,42 (dd, 4 H) 4,67 - 5,59 (m, 1 H)

Etapa c



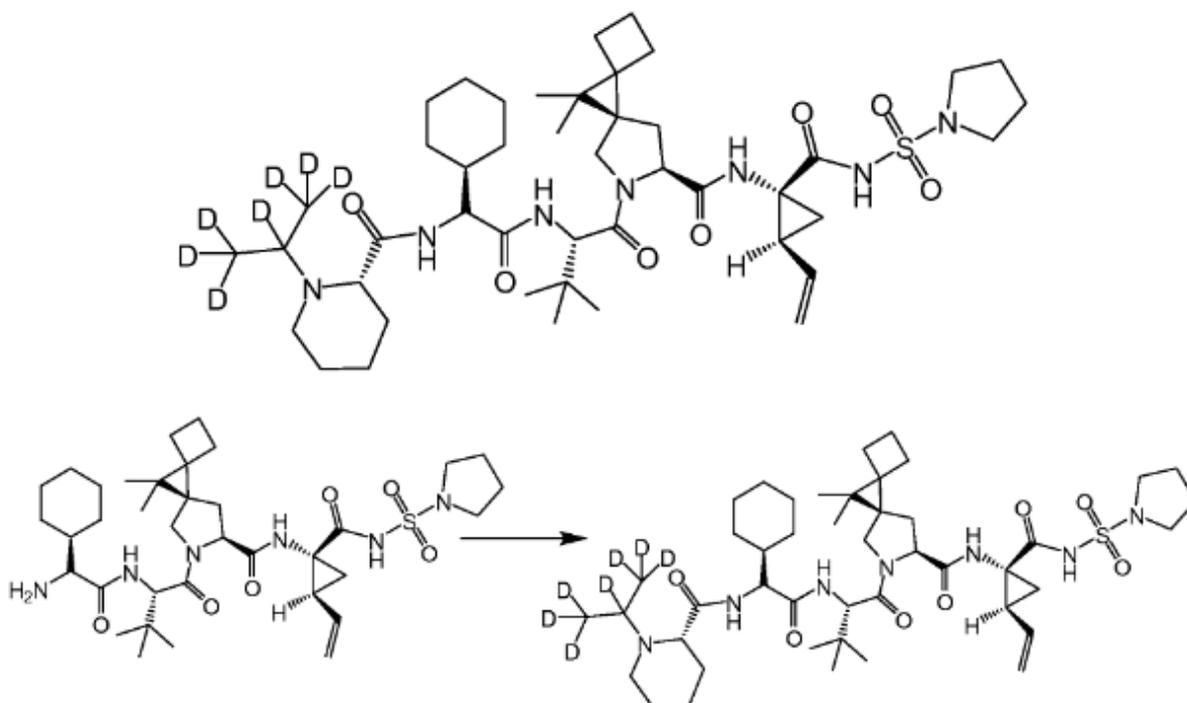
- 15 4 (64 mg, 0,176 mmol) se disolvió en DCM (1 ml) y se añadió HCl 4 N en dioxano (1 ml) y se agitó a 32 °C durante 1 hora hasta que la desprotección fue completa para dar el producto bruto 5. El producto bruto se concentró a presión reducida y se llevó a la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa d



Al ácido (5R,8S)-7-((S)-2-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-1-isopropil-piperidina-2-carbonil)-amino)-acetilamino)-3,3dimetil-butiril]-10,10-dimetil-7-aza-dispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxílico (véase el ejemplo 150 etapa c) (90 mg, 0,146 mmol) y 5 (55 mg, 0,210 mmol) en DMF (1 ml), se añadió DIPEA (0,5 ml, 2,86 mmol) seguido por HATU (80 mg, 0,210 mol) y la reacción se agitó hasta su finalización. El producto bruto se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de salmuera para eliminar el DMF. La capa de acetato de etilo bruta se concentró a presión reducida y se capturó para su purificación. Una purificación con HPLC usando amoníaco (0,1 %) en acetonitrilo-agua proporciona el producto (4 mg, 0,0046 mmol, 3 % de rendimiento) RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,83 (s, 8 H) 0,98 (a s., 1 H) 1,00 (s, 9 H) 1,09 - 1,26 (m, 11 H) 1,54 (d, 10 H) 1,63 (a s., 2 H) 1,68 (a s., 4 H) 1,87 (d, 8 H) 2,09 (a s., 1 H) 2,26 (s, 1 H) 2,40 (a s., 1 H) 2,61 (a s., 1 H) 3,22 (d, 1 H) 3,24 (s, 1 H) 3,33 (s, 1 H) 3,31 (d, 2 H) 3,44 (s, 2 H) 3,53 (s, 2 H) 3,95 (a s., 1 H) 4,23 (s, 2 H) 4,58 (s, 1 H) 6,64 (a s., 1 H) 6,93 (s, 1 H) 9,42 (a s., 1 H) 9,69 (s, 1 H) 12,00 (a s., 1 H)

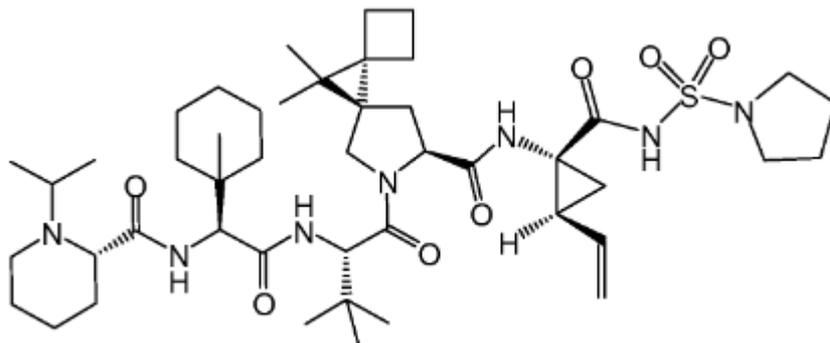
Ejemplo 16: Compuesto 145



Una solución de ácido (S)-1-D₇-isopropil-piperidina-2-carboxílico (0,039 g; 0,108 mmol), DIPEA (0,047 ml; 0,27 mmol) y HATU (0,041 g; 0,108 mmol) en DMF (2 ml) se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Tras adición de la [(1R,2S)-1-(pirrolidina-1-sulfonilaminocarbonil)-2-vinil-ciclopropil]-amida del ácido (5R,8S)-7-[(S)-2-((S)-2-amino-2-ciclohexil-acetilamino)-3,3-dimetil-butiril]-10,10-dimetil-7-aza-dispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxílico (0,040 g; 0,054 mmol) la mezcla de reacción se agitó durante la noche y se purificó sin elaboración mediante HPLC preparativa (método L) para dar el compuesto del título. HPLC (método A3) Tr = 5,69 min; EM (método E): EM m/z 863 [M+1]; RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*₆): 0,84 (s, 3 H), 0,86 (s, 3 H), 0,95 (s, 9 H), 0,96-1,23 (m, 7 H), 1,23 - 1,27 (m, 2 H), 1,35-1,50 (m, 2 H), 1,55-2,00 (m, 19 H), 2,09-2,17 (m, 1 H), 2,81-2,88 (m, 1 H), 3,23-3,36 (m, 6 H), 3,54 (dd, 2 H), 3,99 (dd, 1 H), 4,13 (dd, 1 H), 4,41 (dd, 1 H), 4,55 (d, 1 H), 5,10 (dd, 2 H), 5,51 (ddd, 1 H), 8,04 (d, 1 H),

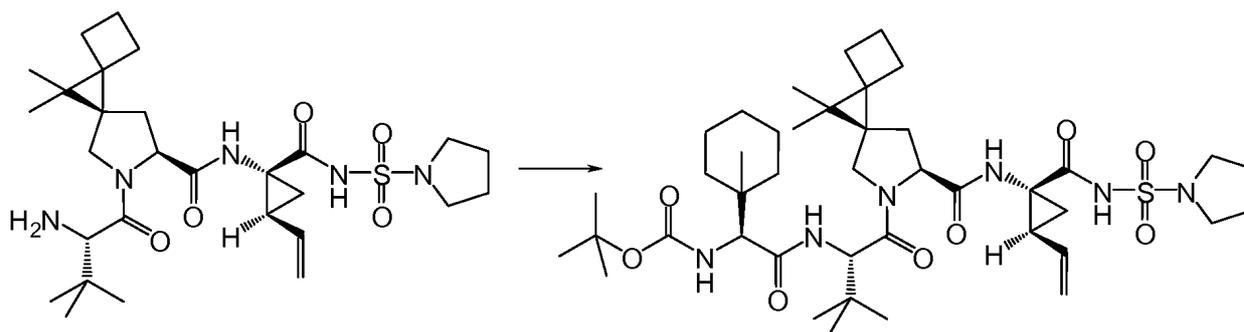
8,72 (d, 1 H), 9,49 (s a, 1 H), 10,17 (s a, 1H).

Ejemplo 17: Compuesto 135



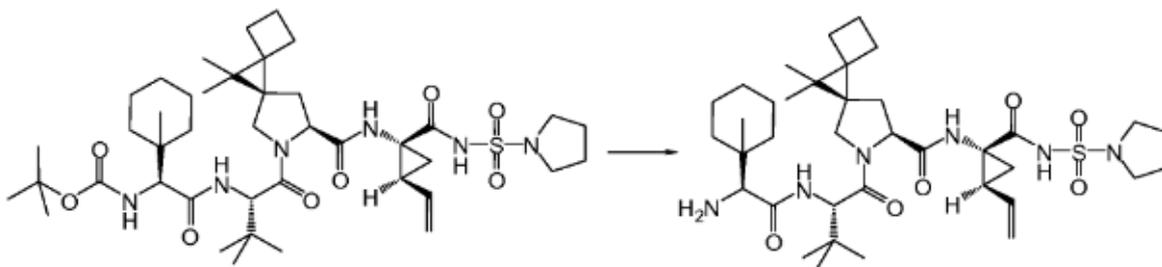
Etapa a

- 5 Terc-butil éster del ácido [(S)-((S)-1-((5R,8S)-10,10-Dimetil-8-[(1R,2S)-1-(pirrolidina-1-sulfonilaminocarbonil)-2-vinil-ciclopropilcarbamoi]-7-aza-dispiro[3.0.4.1]decano-7-carbonil)-2,2-dimetil-propilcarbamoi)-(1-metil-ciclohexil)-metil]-carbámico



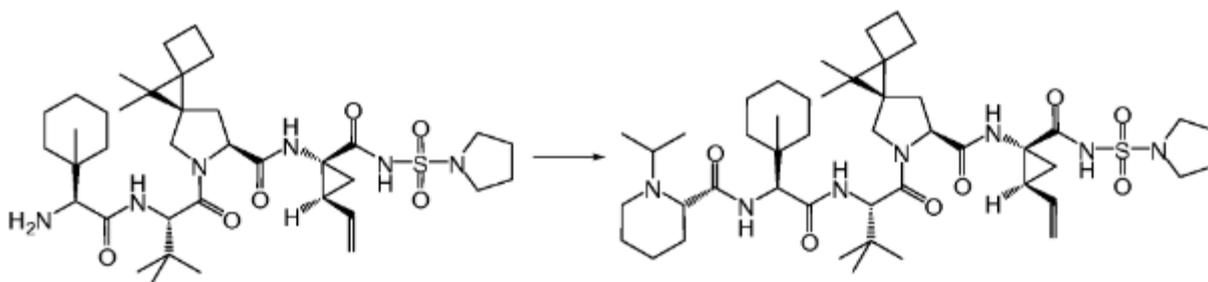
- 10 Una solución del ácido (S)-terc-butoxicarbonilamino-(1-metil-ciclohexil)-acético (0,217 g; 0,80 mmol) (preparado de acuerdo con Tetrahedron Let. 2007, 48, 6343-6347) y HATU (0,38 g; 1,00 mmol) en DCM (10 ml) se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. Tras la adición de DIPEA (0,698 ml; 4,00 mmol) y [(1R,2S)-1-(pirrolidina-1-sulfonilaminocarbonil)-2-vinil-ciclopropil]-amida del ácido (5R,8S)-7-((S)-2-amino-3,3-dimetilbutiril)-10,10-dimetil-7-aza-dispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxílico (0,400 g; 0,67 mmol) en DCM (10 ml) la mezcla de reacción se agitó durante 15 h, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (método I) para dar el compuesto del título. CL-EM (método E): $T_R = 2,91$ min; $M/z = 818$ [M-H], HPLC (método A3) $T_r = 7,18$ min

Etapa b [(1R,2S)-1-(pirro)idina-1-sulfonilaminocarbonil)-2-vinil-ciclopropil]-amida del ácido (5R,8S)-7-((S)-2-[(S)-2-Amino-2-(1-metil-ciclohexil)-acetilamino]-3,3-dimetil-butiril)-10,10-dimetil-7-aza-dispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxílico



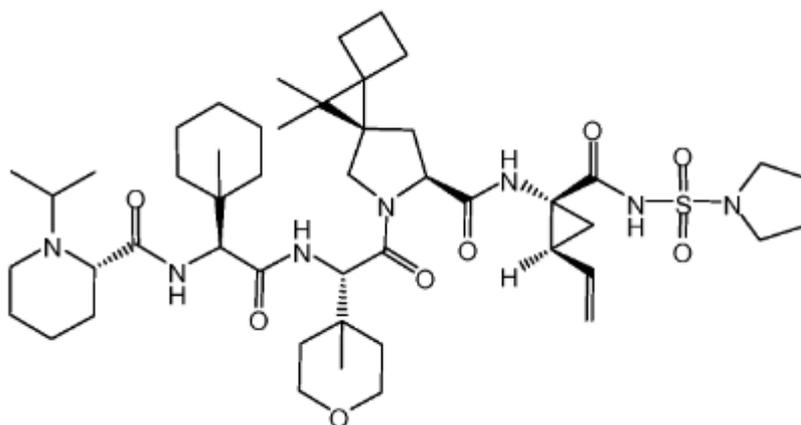
Una mezcla de terc-butil éster del ácido [(S)-((S)-1-((5R,8S)-10,10-Dimetil-8-[(1R,2S)-1-(pirrolidina-1-sulfonilaminocarbonil)-2-vinil-ciclopropilcarbamoil]-7-aza-dispiro[3.0.4.1]decano-7-carbonil)-2,2-dimetil-propilcarbamoil)-(1-metil-ciclohexil)-metil]-carbámico (0,219 g; 0,27 mmol) y 2,0 ml de HCl (4 M en dioxano) en 2 ml de dioxano se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se evaporó
 5 simultáneamente 2 veces con DCM para dar el compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM (método E): $T_R = 1,64$ min; $M/z = 717$ [M+]; HPLC (método A3): $T_R = 4,82$ min

Etapa c



Una solución de ácido (S)-1-isopropil-piperidina-2-carboxílico (0,014 g; 0,080 mmol) y HATU (0,038 g; 0,100 mmol)
 10 en DMF (2 ml) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Tras la adición de DIPEA (0,070 ml; 0,398 mmol) y [(1R,2S)-1-(pirrolidina-1-sulfonil-aminocarbonil)-2-vinil-ciclopropil]-amida del ácido ((5R,8S)-7-((S)-2-[(S)-2-Amino-2-(1-metilciclohexil)-acetilamino]-3,3-dimetil-butiril)-10,10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxílico (0,050 g;
 15 0,066 mmol) la mezcla de reacción se agitó durante 3 h y se purificó sin elaboración mediante HPLC preparativa (método L) para dar el compuesto del título. HPLC (método A3) $T_R = 5,40$ min; EM (método E): $M/z = 870$ [M+]; RMN 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$): 0,82 (s, 3 H), 0,83 (s, 3 H), 0,91 (s, 3 H), 0,94 (s, 9 H), 1,15-1,35 (m, 11 H), 1,39-1,55 (m, 6 H), 1,65-1,85 (m, 12 H), 2,09-2,17 (m, 1 H), 2,79-2,86 (m, 1 H), 3,24-3,36 (m, 6 H), 3,23-3,36 (m, 6 H), 3,40-3,51 (m, 3 H), 3,53-3,55 (m, 2 H), 4,52-4,58 (m, 2 H), 5,15 (dd, 2 H), 5,50 (ddd, 1 H), 8,00 (d, 1 H), 8,62 (d, 1 H), 9,50 (s a, 1 H), 10,19 (s a, 1H).

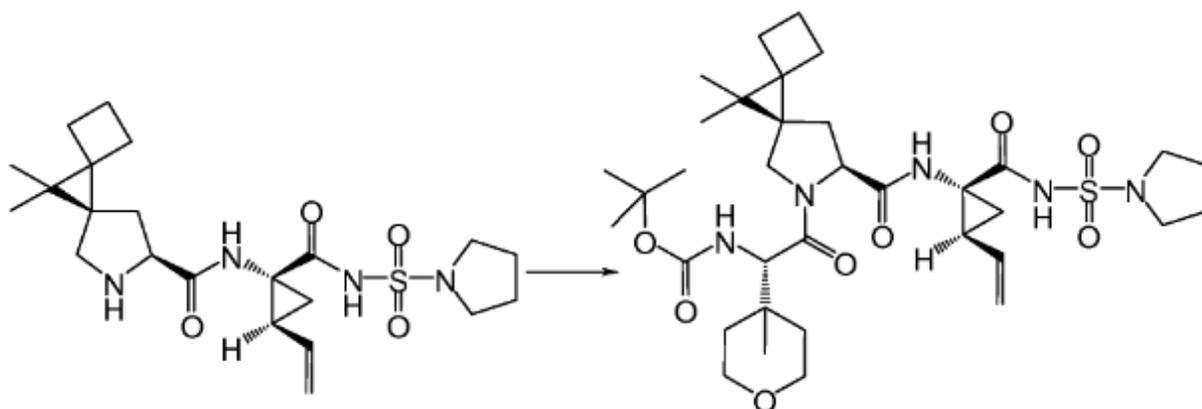
Ejemplo 18: Compuesto 147



20

Etapa a

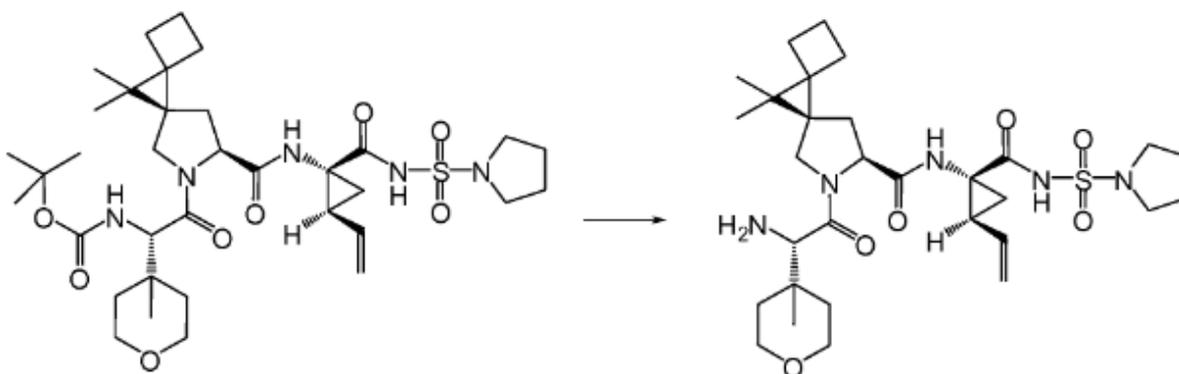
Terc-butil éster del ácido [(S)-2-((5R,8S)-10,10-Dimetil-8-[(1R,2S)-1-(pirrolidina-1-sulfonilaminocarbonil)-2-vinil-ciclopropil-carbamoil]-7-aza-dispiro[3.0.4.1]dec-7-il)-1-(4-metil-tetrahidro-piran-4-il)-2-oxo-etil]-carbámico



- 5 Una solución del ácido (S)-terc-butoxicarbonilamino-(4-metil-tetrahidro-piran-4-il)-acético (0,306 g; 1,12 mmol) (preparado de acuerdo con Tetrahedron Let. 2007, 48, 6343-6347) y HATU (0,581 g; 1,53 mmol) en DCM (20 ml) se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. DIPEA (1,05 ml; 6,11 mmol) y [(1R,2S)-1-(pirrolidina-1-sulfonilaminocarbonil)-2-vinil-ciclopropil]-amida del ácido (5R,8S)-10,10-Dimetil-7-aza-dispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxílico (0,57 g; 1,02 mmol), la mezcla de reacción se agitó durante la noche y se purificó sin elaboración mediante HPLC preparativa (método L) para dar el compuesto del título. CL-EM (método E): $T_R = 2,55$ min; $M/z = 706$ [M⁺]; HPLC (método A3): $Tr = 6,16$ min

Etapa b

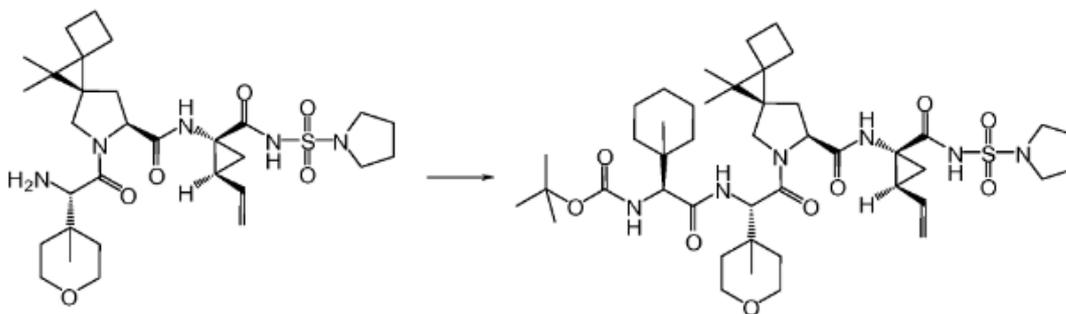
- 10 [(1R,2S)-1-(pirrolidina-1-sulfonilaminocarbonil)-2-vinil-ciclopropil]-amida del ácido (5R,8S)-7-[(S)-2-Amino-2-(4-metil-tetrahidro-piran-4-il)-acetil]-10,10-dimetil-7-aza-dispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxílico



- 15 Una mezcla de terc-butil éster del ácido [(S)-2-[(5R,8S)-10,10-Dimetil-8-[(1R,2S)-1-(pirrolidina-1-sulfonilaminocarbonil)-2-vinil-ciclopropil-carbamoil]-7-aza-dispiro[3.0.4.1]dec-7-il]-1-(4-metil-tetrahidro-piran-4-il)-2-oxo-etil]-carbámico (0,415 g; 0,588 mmol) y 13,0 ml de HCl (4 M en dioxano) en 10 ml de dioxano se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM (método E): $T_R = 1,45$ min; $M/z = 606$ [M⁺]; HPLC (método A3): $Tr = 4,01$ min

Etapa c

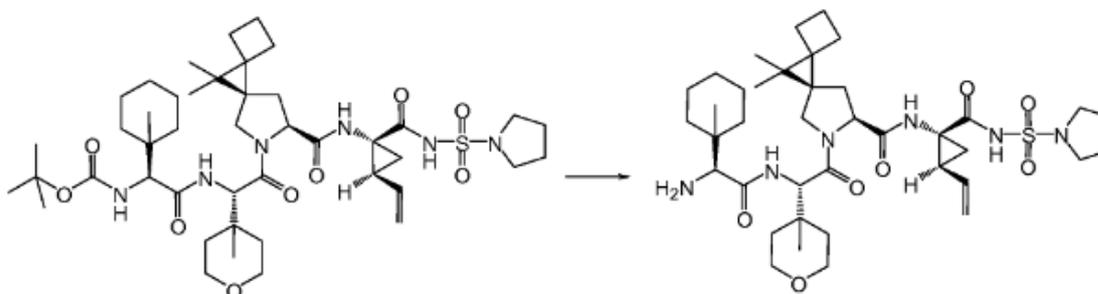
- 20 Terc-butil éster del ácido [(S)-[(S)-2-[(5R,8S)-10,10-dimetil-8-[(1R,2S)-1-(pirrolidina-1-sulfonilaminocarbonil)-2-vinil-ciclopropil-carbamoil]-7-aza-dispiro[3.0.4.1]dec-7-il]-2-oxo-1-(tetrahidro-piran-4-il)-etil-carbamoil]-1-(1-metil-ciclohexil)-metil]-carbámico



- 5 Una solución del ácido (S)-terc-butoxicarbonilamino-(1-metil-ciclohexil)-acético (0,15 g; 0,55 mmol) (preparado de acuerdo con Tetrahedron let. 2007, 48, 6343-6347) y HATU (0,31 g; 0,82 mmol) en DCM (15 ml) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Tras la adición de DIPEA (0,56 ml; 3,27 mmol) y [(1R,2S)-1-(pirrolidina-1-sulfonilaminocarbonil)-2-vinil-ciclopropil]-amida del ácido (5R,8S)-7-[(S)-2-Amino-2-(4-metil-tetrahidro-piran-4-il)-acetil]-10,10-dimetil-7-aza-dispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxílico (0,412 g; 0,55 mmol) en DCM (5 ml) la mezcla de reacción se agitó durante 3 h, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (método I) para dar el compuesto del título. CL-EM (método E): $T_R = 2,78$ min; $M/z = 859$ [M⁺], HPLC (método A3) $Tr = 6,81$ min

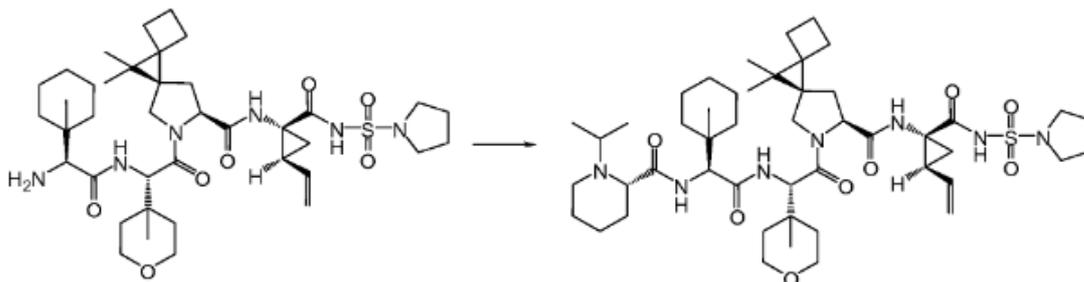
10 Etapa d

[(1R,2S)-1-(pirrolidina-1-sulfonilamina del ácido (5R,8S)-7-[(S)-2-[(S)-2-Amino-2-(1-metil-ciclohexil)-acetilamino]-2-(4-metil-tetrahidro-piran-4-il)-acetil]10,10-dimetil-7-aza-dispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxílico



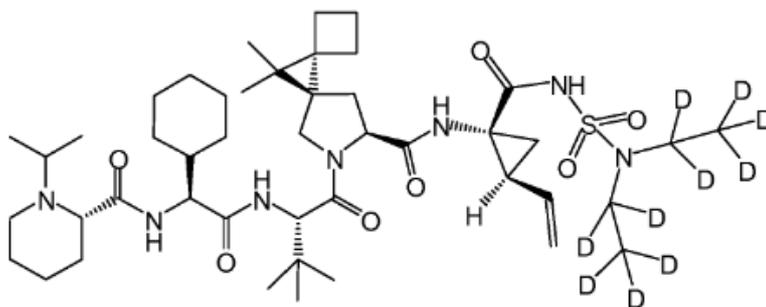
- 15 Una mezcla de terc-butil éster del ácido [(S)-[(S)-2-[(5R,8S)-10,10-dimetil-8-[(1R,2S)-1-(pirrolidina-1-sulfonilaminocarbonil)-2-vinil-ciclopropilcarbamoil]-7-aza-dispiro[3.0.4.1]dec-7-il]-2-oxo-1-(tetrahidro-piran-4-il)-etilcarbamoil]-1-(1-metil-ciclohexil)-metil]-carbámico (0,227 g; 0,264 mmol) y 1,3 ml de HCl (4 M en dioxano) en 2 ml de dioxano se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM (método E): $T_R = 1,59$ min; $M/z = 759$ [M⁺]; HPLC (método A3): $Tr = 4,58$ min

20 Etapa e



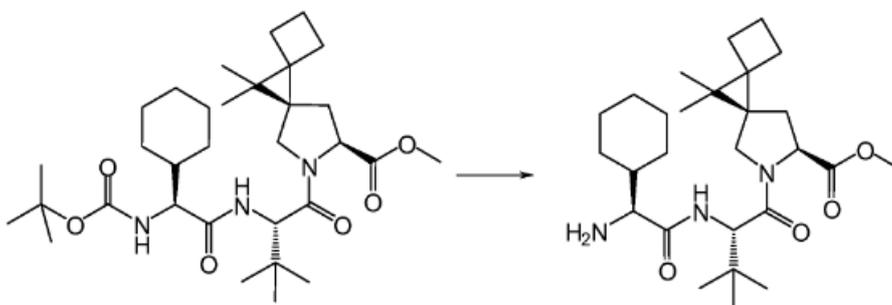
- 5 Una solución de ácido (S)-1-isopropil-piperidina-2-carboxílico (0,011 g; 0,053 mmol) y HATU (0,031 g; 0,080 mmol) en DMF (2 ml) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. DIPEA (0,055 ml; 0,32 mmol) y [(1R,2S)-1-(pirrolidina-1-sulfonylamino-carbonil)-2-vinil-ciclopropil]-amida del ácido (5R,8S)-7-[(S)-2-[(S)-2-amino-2-(1-metil-ciclohexil)-acetilamino]-2-(4-metil-tetrahydro-piran-4-il)-acetil]-10,10-dimetil-7-aza-dispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxílico (0,050 g; 0,053 mmol), la mezcla de reacción se agitó durante la noche y se purificó sin elaboración mediante HPLC preparativa (método L) para dar el compuesto del título. CL-EM (método E): $T_R = 1,71$ min; $M/z = 913$ [M+H]; HPLC (método A3): $T_R = 5,11$ min

Ejemplo 19: Compuesto 149



10 Etapa a

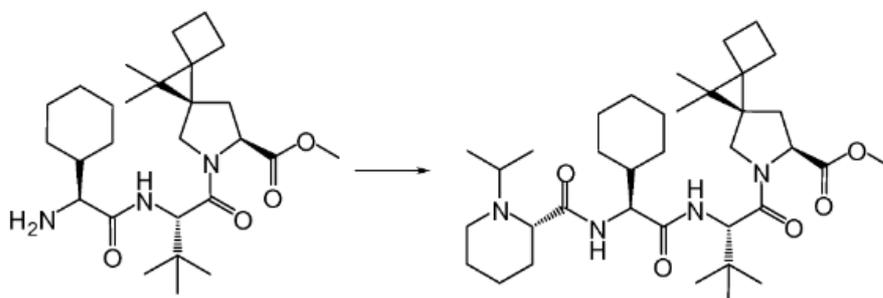
Éster metílico del ácido (5R,8S)-7-[(8)-2-((8)-2-Amino-2-ciclohexil-acetilamino)-3,3-dimetil-butiril]-10,10-dimetil-7-aza-dispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxílico



- 15 Una mezcla de éster metílico del ácido (5R,8S)-7-[(S)-2-((S)-2-tert-Butoxicarbonilamino-2-ciclohexil-acetilamino)-3,3-dimetil-butiril]-10,10-dimetil-7-aza-dispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxílico (0,755 g; 1,31 mmol) y 4,9 ml de HCl (4 M en dioxano) en 10 ml de dioxano se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM (método E): $T_R = 1,47$ min; $M/z = 476$ [M+]; HPLC (método A3): $T_R = 4,27$ min

Etapa b

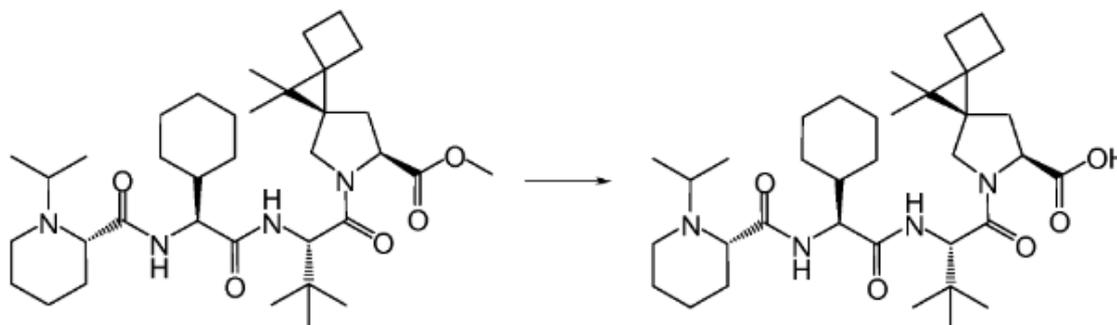
- 20 Éster metílico del ácido (5R,8S)-7-[(S)-2-[(S)-2-ciclohexil]-2-[(S)-1-isopropil-piperidina-2-carbonil]-amino]-acetilamino]-3,3-dimetil-butiril]-10,10-dimetil-7-aza-dispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxílico



- Una solución de ácido (S)-1-isopropil-piperidina-2-carboxílico (0,497 g; 2,90 mmol) y HATU (1,65 g; 4,35 mmol) en DCM (100 ml) se enfrió a 0 °C y se añadieron éster metílico del ácido (5R,8S)-7-[(S)-2-((S)-2-amino-2-ciclohexil-acetilamino)-3,3-dimetil-butiril]10,10-dimetil-7-aza-dispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxílico (1,65 g; 2,90 mmol) y DIPEA (2,98 ml; 17,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato. La fase acuosa se extrajo dos veces con DCM, la combinación de fases orgánicas se secó con Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. El producto se purificó mediante HPLC preparativa (método L) para dar el compuesto del título. CL-EM (método E): T_R = 1,62 min; M/z = 629 [M⁺]; HPLC (método A3): Tr = 5,01 min

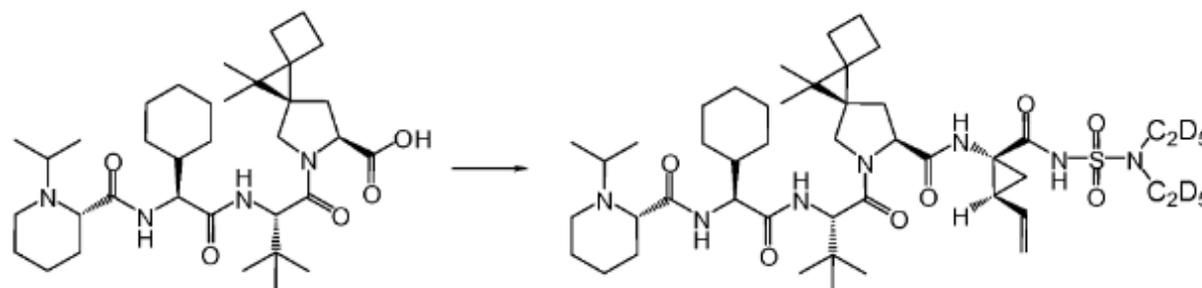
Etapa c

- 10 Ácido (5R,8S)-7-((S)-2-((S)-2-ciclohexil-2-(((S)-1-isopropil-piperidina-2-carbonil)-amino)-acetilamino)-3,3-dimetil-butiril)-10,10-dimetil-7-aza-dispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxílico



- 15 A una solución de éster metílico del ácido (5R,8S)-7-((S)-2-((S)-2-ciclohexil-2-(((S)-1-isopropil-piperidina-2-carbonil)-amino)-acetilamino)-3,3-dimetil-butiril)-10,10-dimetil-7-aza-dispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxílico (0,69 g; 1,10 mmol) en THF:metanol:agua (2:1:1; 20 ml) se añadió LiOH monohidrato (0,138 g; 3,3 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío, se añadió agua, el producto se congeló en nitrógeno líquido y se liofilizó durante la noche para dar el compuesto del título. CL-EM (método E): T_R = 1,50 min; M/z = 615 [M⁺]; HPLC (método A3): Tr = 4,38 min

Etapa d

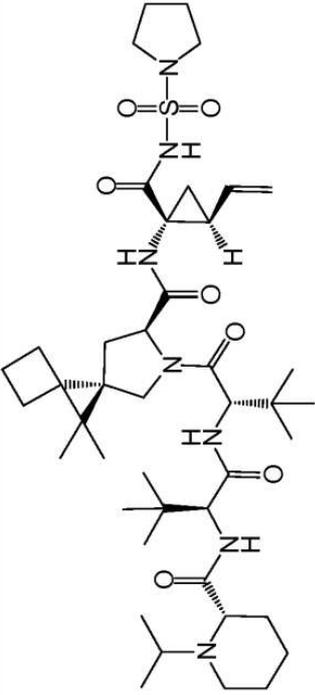
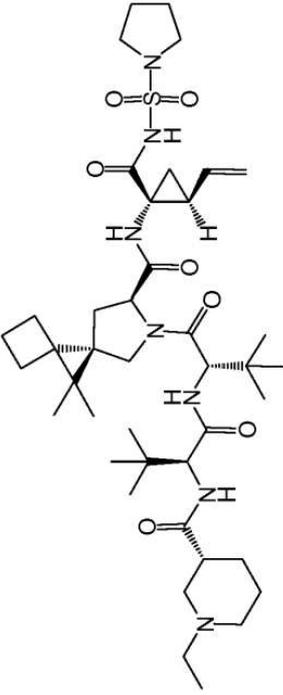
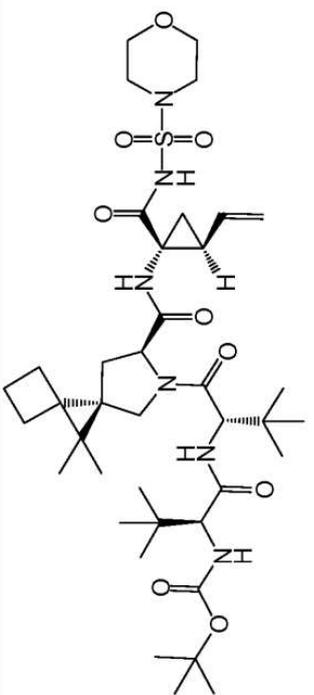


- 20 Una solución de ácido (5R,8S)-7-((S)-2-((S)-2-ciclohexil-2-(((S)-1-isopropil-piperidina-2-carbonil)-amino)-acetilamino)-3,3-dimetil-butiril)-10,10-dimetil-7-aza-dispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxílico (0,040 g; 0,065 mmol) y HATU (0,050 g; 0,130 mmol) en DMF (2 ml) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Tras la adición de DIPEA (0,057 ml; 0,325 mmol) y ((1R,2S)-1-amino-2-vinil-ciclopropanocarbonil)-amida del ácido (D10)-Dietilamino-1-sulfónico (0,040 g; 0,130 mmol) (preparada de forma análoga a como se ha descrito para el Compuesto se purificó III a partir de d10-dietilamina deuterada comercial) en DMF (2 ml); la mezcla de reacción se agitó durante la noche y se purificó sin elaboración mediante HPLC preparativa (método L) para dar el compuesto del título. CL-EM (método E): T_R = 1,76 min; M/z = 869 [M-H], HPLC (método A3) Tr = 5,78 min; RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆): RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆): 0,79-0,87 (m, 9 H), 0,92-0,96 (m, 9 H), 1,00-1,18 (m, 6 H), 1,22-1,29 (m, 1 H), 1,32-1,39 (m, 1 H), 1,43-1,51 (m, 2 H), 1,53-1,73 (m, 11 H), 1,74-1,93 (m, 8 H), 2,05-2,14 (m, 2 H), 2,66-2,74 (m, 1 H), 2,77 (dd, 1 H), 2,66-1,74 (m, 1 H), 2,89 (dd, 1 H), 3,53 (dd, 2 H), 4,11 (dd, 1 H), 4,36 (dd, 1 H), 4,50 (d, 1 H), 5,15 (dd, 2 H), 5,54 (ddd, 1 H), 7,40 (d, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 10,15 (s, 1 H).

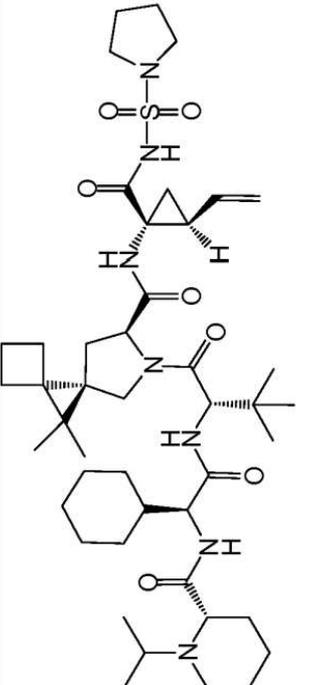
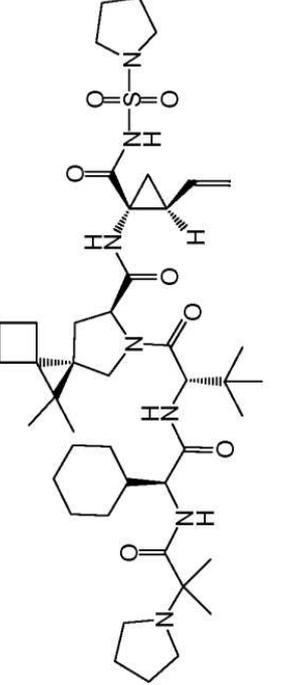
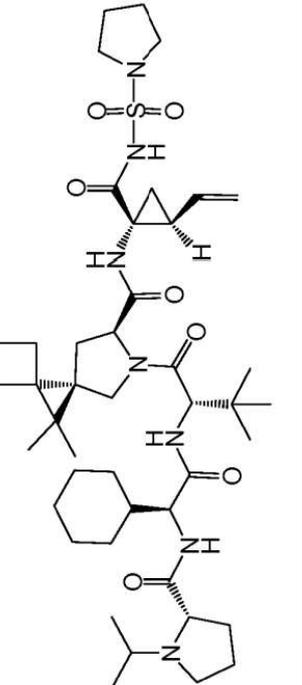
En la Tabla A se proporcionan compuestos adicionales de la invención. Los Compuestos 1-203 se han preparado

según los métodos de los Ejemplos 1 a 19 o mediante procedimientos sintéticos que son análogos a los procedimientos utilizados en los Ejemplos 1 a 19. En la Tabla C se proporcionan los datos físicos y biológicos para caracterizar cada uno de los compuestos de la Tabla A.

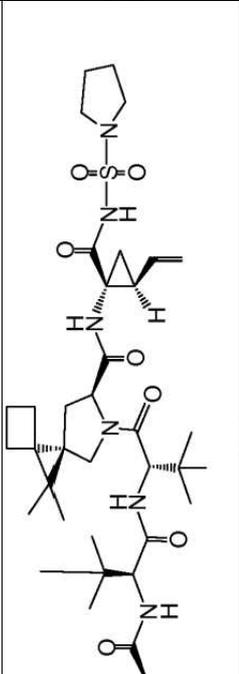
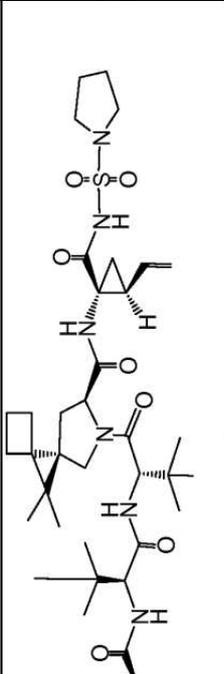
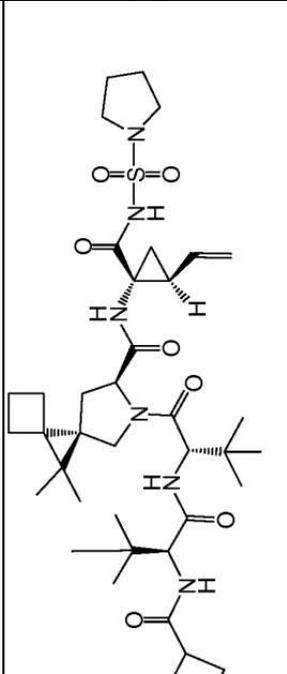
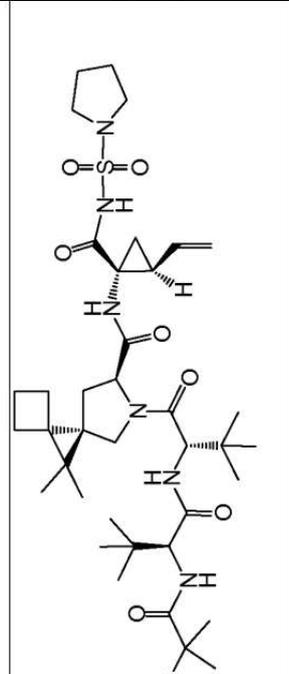
Tabla A

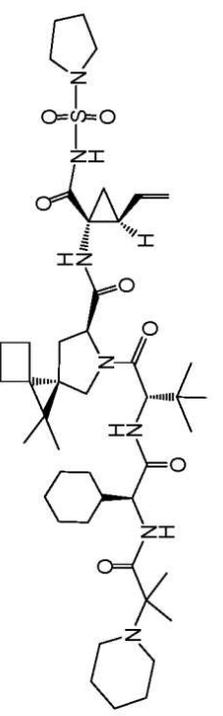
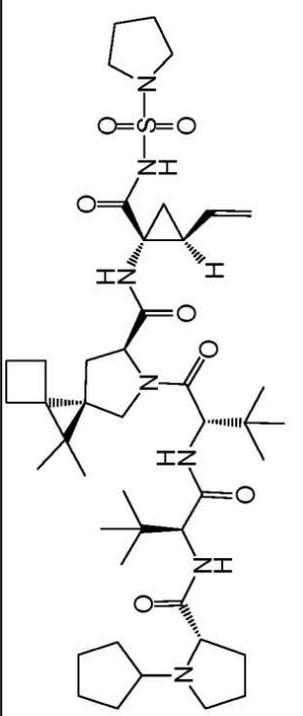
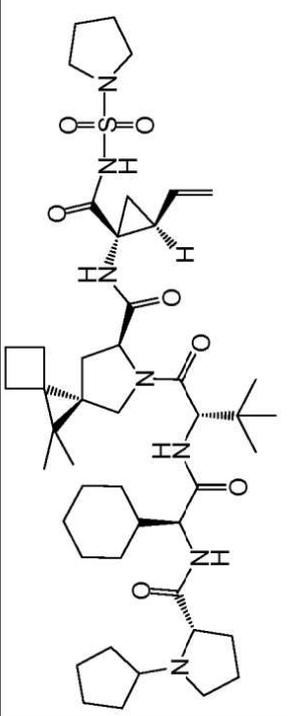
Comp. n.º	Estructura	Nombre
3		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-[(2S)-1-isopropilpiperidin-2-il]carbonil]amino)-3,3-dimetilbutanoil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il]sulfoni)carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida
4		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-[(3R)-1-etilpiperidin-3-il]carbonil]amino)-3,3-dimetilbutanoil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il]sulfoni)carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida
5		[(1S)-1-[(1S)-1-*([(5R,8S)-10,10-dimetil-8-[(1R,2S)-1-[(morfolin-4-il]sulfoni)carbamoil]-2-vinilciclopropil]carbamoil)-7-azadispiro[3.0.4.1]dec-7-il]carbonil]-2,2-dimetilpropil]carbamoil]-2,2-dimetilpropil]carbamato de terc-butilo

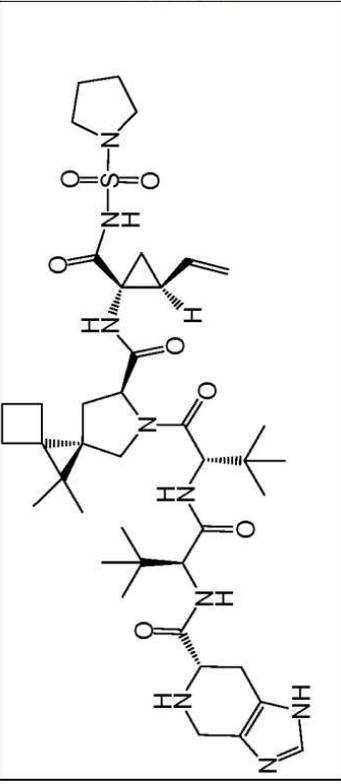
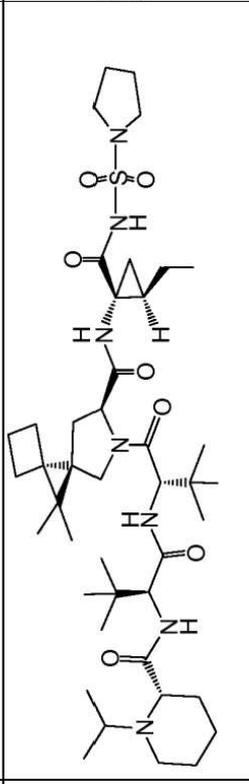
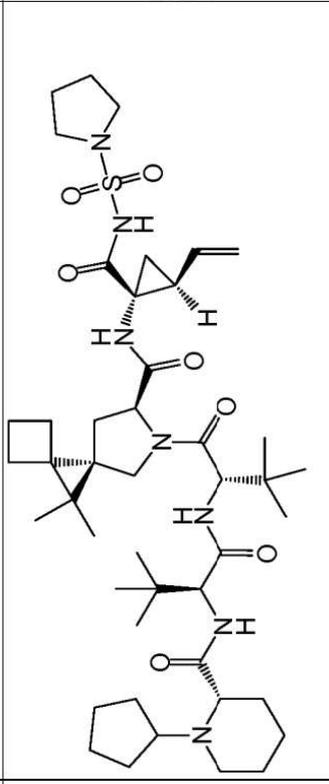
Comp. n.º	Estructura	Nombre
10		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-3,3-dimetil-2-[(2-metil-2-pirrolidin-1-ilpropanoil)amino]butanoil]amino)-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il sulfonil)carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
11		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-[(2S)-1-isopropilpirrolidin-2-il]carbonil]amino)-3,3-dimetilbutanoil]amino)-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il sulfonil)carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
12		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-[(2S)-1-isopropilazetidino-2-il]carbonil]amino)-3,3-dimetilbutanoil]amino)-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il sulfonil)carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>

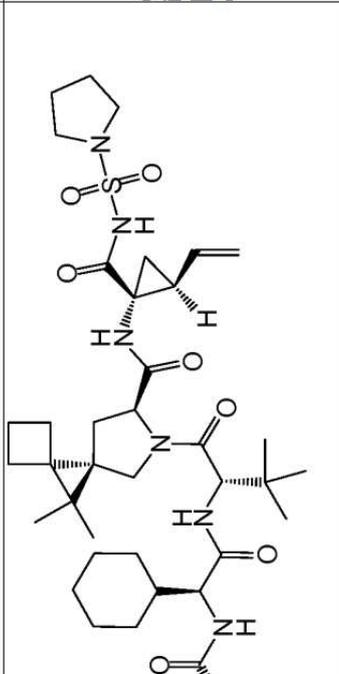
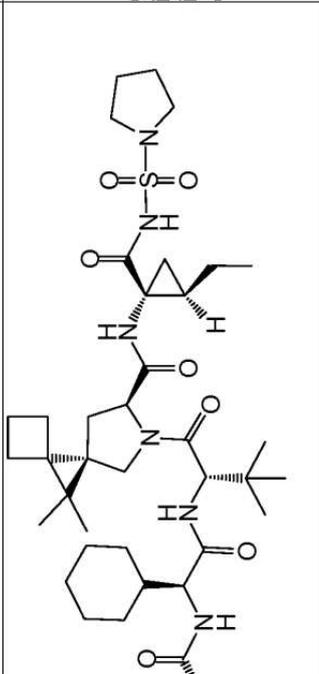
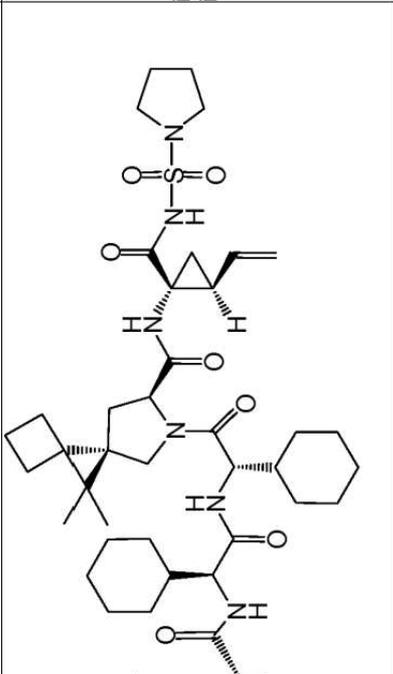
Comp. n.º	Estructura	Nombre
13		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-[(2S)-1-isopropilpiperidin-2-il]carbonil]amino]acetil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)-1-(pirrolidin-1-il)isulfonil]carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
14		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-[(2-metil-2-pirrolidin-1-il]propanoil]amino]acetil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)-1-(pirrolidin-1-il)isulfonil]carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
15		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-[(2S)-1-isopropilpirrolidin-2-il]carbonil]amino]acetil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)-1-(pirrolidin-1-il)isulfonil]carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>

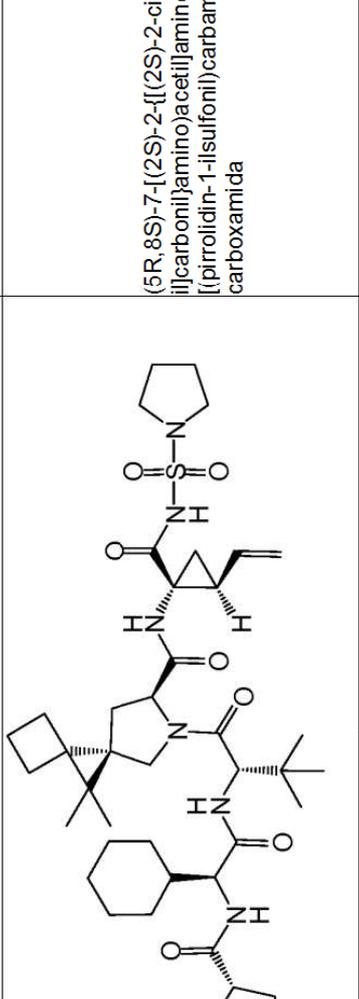
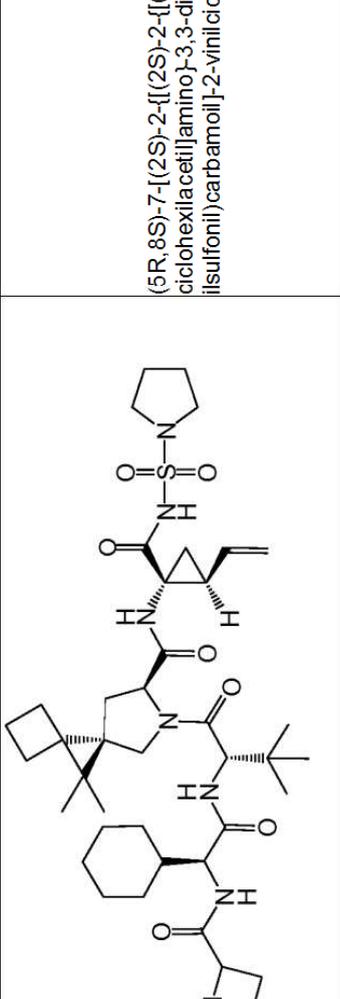
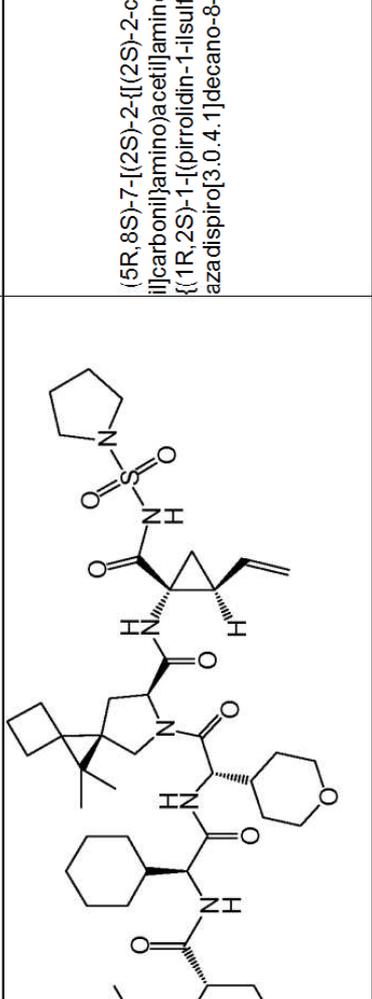
Comp. n.º	Estructura	Nombre
16		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-[[{(2R)-1-isopropilpirrolidin-2-il]carbonyl]amino)acetil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)1-(pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
17		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-[[{(2S)-1-isopropilazetidil-2-il]carbonyl]amino)acetil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)1-(pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
18		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-[[{(2R)-1-isopropilazetidil-2-il]carbonyl]amino)acetil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)1-(pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
19		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-[[{(1-isopropilazetidil-3-il]carbonyl]amino)acetil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)1-(pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>

Comp. n.º	Estructura	Nombre
21		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-[(2R)-1-isopropilpirrolidin-2-il]carbonil]amino)-3,3-dimetilbutanoil]amino}-3,3-dimetilbutanoil}-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il]sulfonil)carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida
22		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-[(2R)-1-isopropilazetidindin-2-il]carbonil]amino)-3,3-dimetilbutanoil]amino}-3,3-dimetilbutanoil}-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il]sulfonil)carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida
23		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-[(1-isopropilazetidindin-3-il]carbonil]amino)-3,3-dimetilbutanoil]amino}-3,3-dimetilbutanoil}-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il]sulfonil)carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida
24		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-3,3-dimetil-2-[(2-metil-2-piperidin-1-il]propanoil)amino]butanoil]amino)-3,3-dimetilbutanoil}-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il]sulfonil)carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida

Comp. n.º	Estructura	Nombre
25		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-((2S)-2-ciclohexil-2-[(2-metil-2-piperidin-1-ilpropanoil)amino]acetil)amino)-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-N-((1R,2S)1-[(pirrolidin-1-il sulfonil)carbamoil]-2-vinilciclopropil)-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
27		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-((2S)-2-(((2S)-1-cicloptilpirrolidin-2-il)carbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoil]amino)-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-N-((1R,2S)1-[(pirrolidin-1-il sulfonil)carbamoil]-2-vinilciclopropil)-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
28		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-((2S)-2-ciclohexil-2-(((2S)-1-cicloptilpirrolidin-2-il)carbonil)amino)acetil]amino)-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-N-((1R,2S)1-[(pirrolidin-1-il sulfonil)carbamoil]-2-vinilciclopropil)-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>

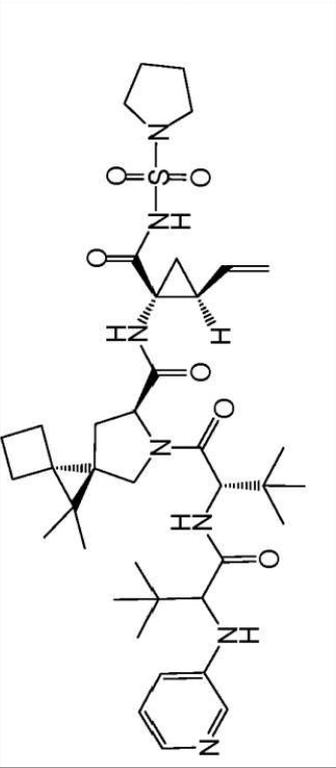
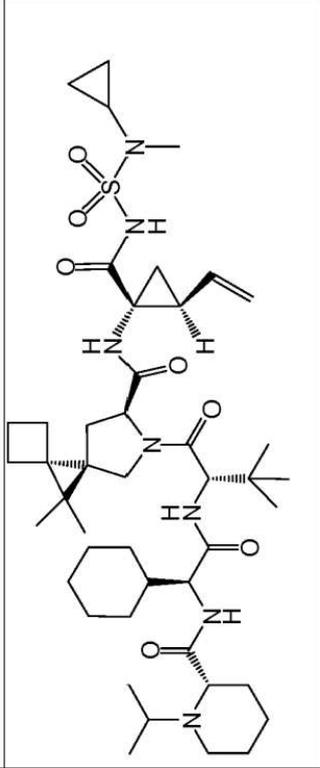
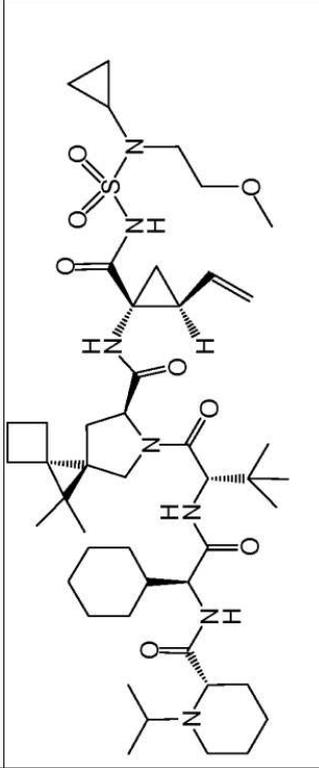
Comp. n.º	Estructura	Nombre
29		<p>(5R,8S)-7-((2S)-2-((1R,2S)-1-(pirrolidin-1-ilsulfoni)butanil)amino)-3,3-dimetil-2-((6S)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-licarbonil)amino)butanoil)amino)-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-N-((1R,2S)-1-(pirrolidin-1-ilsulfoni)carbamoil)-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
30		<p>(5R,8S)-N-((1R,2R)-2-etil-1-(pirrolidin-1-ilsulfoni)carbamoil)ciclopropil]7-((2S)-2-((2S)-2-((1R,2S)-1-isopropilpiperidin-2-il)carbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoil)amino)-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
31		<p>(5R,8S)-7-((2S)-2-((1R,2S)-1-ciclopentilpiperidin-2-il)carbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoil)amino)-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-N-((1R,2S)-1-(pirrolidin-1-ilsulfoni)carbamoil)-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>

Comp. n.º	Estructura	Nombre
32		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-(((2S)-1-ciclopentilpiperidin-2-il)carbonil)amino)acetil]amino)-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-N-((1R,2S)-1-(pirrolidin-1-il)carbonil)carbamoil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
34		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-(((2S)-1-isopropilpiperidin-2-il)carbonil)amino)acetil]amino)-3,3-dimetilbutanoil]-N-((1R,2R)-2-etil-1-(pirrolidin-1-il)carbonil)carbamoil]ciclopropil]-10,10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
35		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-ciclohexil-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-(((2S)-1-isopropilpiperidin-2-il)carbonil)amino)acetil]amino)acetil]-10,10-dimetil-N-((1R,2S)-1-(pirrolidin-1-il)carbonil)carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>

Comp. n.º	Estructura	Nombre
39		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-[[{(2S)-1-etilpirrolidin-2-il]carbonil]amino]acetil]amino]-3,3-dimetilbutanol]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)-1-[[pirrolidin-1-il]sulfonyl]carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
40		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-[(1-tert-butylazetidina-2-il)carbonil]amino)-2-ciclohexilacetil]amino]-3,3-dimetilbutanol]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)-1-[[pirrolidin-1-il]sulfonyl]carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
41		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-[[{(2S)-1-isopropilpiperidin-2-il]carbonil]amino]acetil]amino)-2-(tetrahidro-2H-pirano-4-il)acetil]-10,10-dimetil-N-[[{(1R,2S)-1-[[pirrolidin-1-il]sulfonyl]carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>

Comp. n.º	Estructura	Nombre
42		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-[(pirazin-2-ilcarbonil)amino]acetil]amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il)isulfonil]carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
43		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-3,3-dimetil-2-[(2S)-2-[(pirazin-2-ilcarbonil)amino]2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil]amino]butanoil]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il)isulfonil]carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
44		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-[(2S)-1-isopropilpiperidin-2-il]carbonil]amino]2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il)isulfonil]carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>

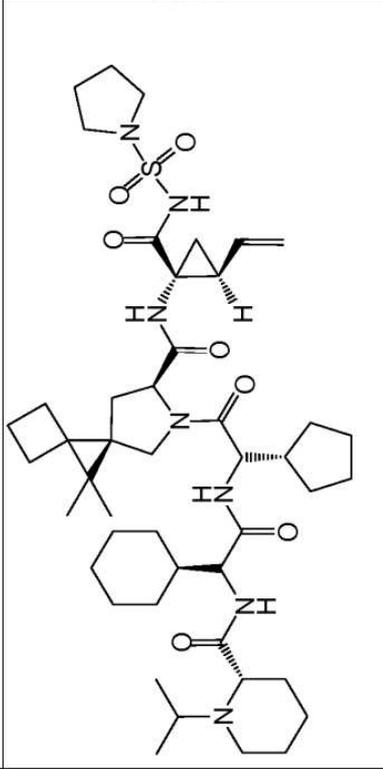
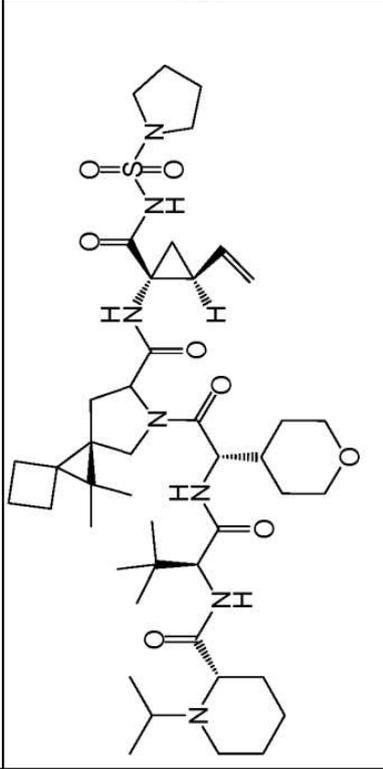
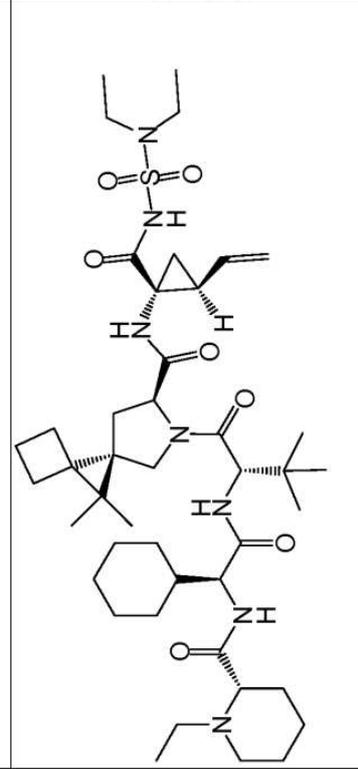
Comp. n.º	Estructura	Nombre
45		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-[(2S)-1-isopropilpiperidin-2-il]carbonil]amino]acetil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-N-[(1R,2S)-1-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]sulfonil]carbamoil}-2-vinilicidopropil]-10,10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
46		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-[(2S)-1-isopropilpiperidin-2-il]carbonil]amino]acetil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-N-[(1R,2S)-1-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]sulfonil]carbamoil}-2-vinilicidopropil]-10,10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
47		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-[(2R)-1-isopropilpiperidin-2-il]carbonil]amino]acetil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il]sulfonil]carbamoil}-2-vinilicidopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>

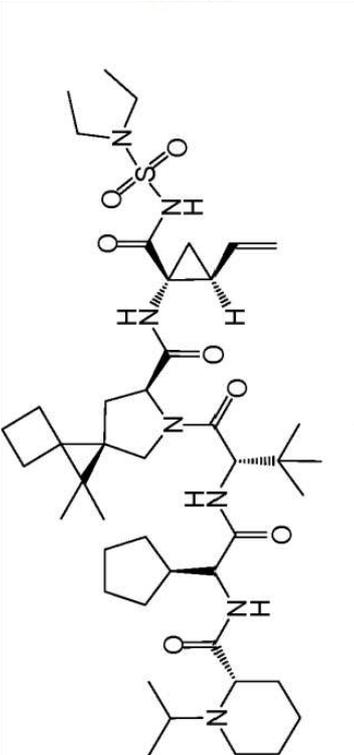
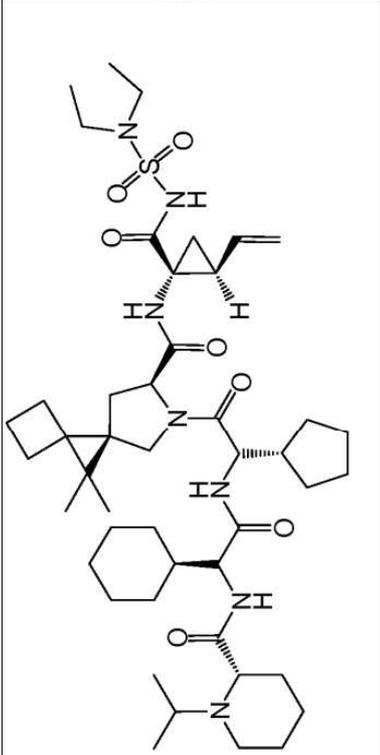
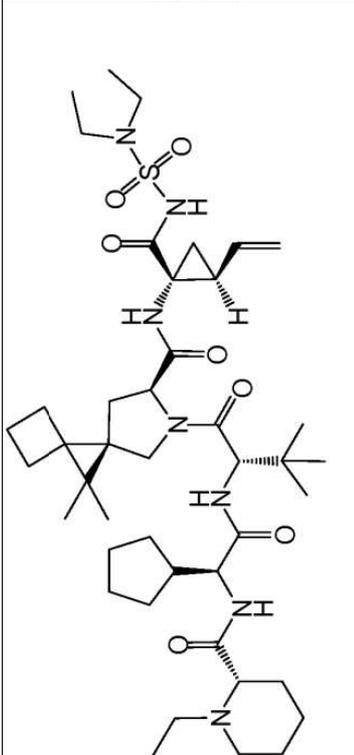
Comp. n.º	Estructura	Nombre
51		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[[3,3-dimetil-2-(piridin-3-ilamino)butanoil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)-1-(pirrolidin-1-il sulfonil)carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
53		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[[{(2S)-2-ciclohexil-2-[[{(2S)-1-isopropilpiperidin-2-il]carbonil]amino]acetil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-N-[(1R,2S)-1-[[ciclopropil(metil)amino]sulfonil]carbamoil]-2-vinilciclopropil]-10,10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
54		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[[{(2S)-2-ciclohexil-2-[[{(2S)-1-isopropilpiperidin-2-il]carbonil]amino]acetil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-N-[(1R,2S)-1-[[ciclopropil(2-metoxietil)amino]sulfonil]carbamoil]-2-vinilciclopropil]-10,10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>

Comp. n.º	Estructura	Nombre
55		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-[[[(2S)-1-isopropilpiperidin-2-il]carbonil]amino]acetil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-N-[(1R,2S)-1-[[metoxil(metil)amino]sulfonil]carbamoil]-2-vinilciclopropil]-10,10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
56		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-[[[(2S)-1-isopropilpiperidin-2-il]carbonil]amino]acetil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-N-[(1R,2S)-1-[[[(2-metoxietil)(metil)amino]sulfonil]carbamoil]-2-vinilciclopropil]-10,10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
57		<p>(5R,8S)-N-[(1R,2S)-1-[[[ciclobutilamino]sulfonil]carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-[(2S)-2-[[[(2S)-2-ciclohexil-2-[[[(2S)-1-isopropilpiperidin-2-il]carbonil]amino]acetil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>

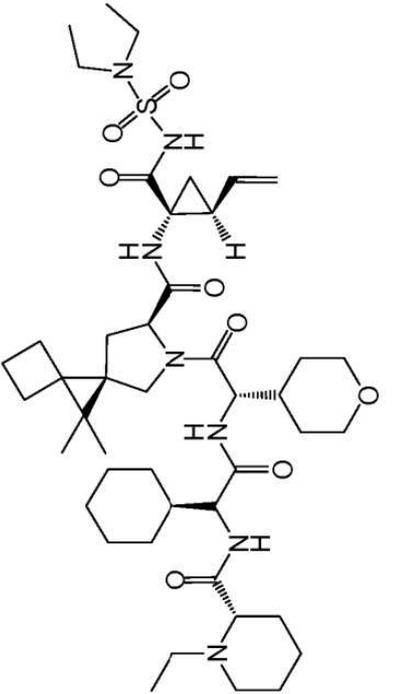
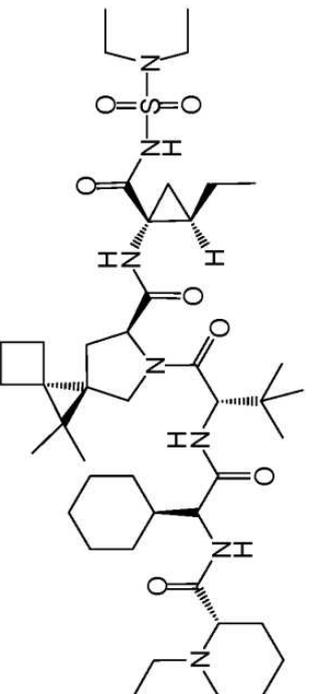
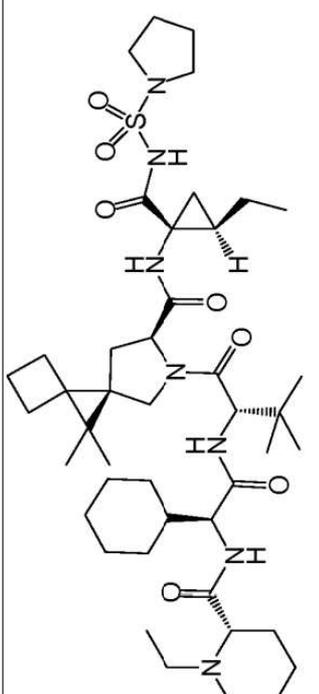
Comp. n.º	Estructura	Nombre
58		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclopentil-2-(((2S)-1-isopropilpiperidin-2-il)carbonyl)amino)acetil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)1-(pirolidin-1-ilsulfoni)carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
59		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclopentil-2-(((2S)-1-isopropilpiperidin-2-il)carbonyl)amino)acetil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)1-(pirolidin-1-ilsulfoni)carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
62		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-(((2S)-1-isopropilpiperidin-2-il)carbonyl)amino)acetil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-N-[(1R,2S)1-(((diethylamino)sulfoni)carbamoil)-2-vinilciclopropil]-10,10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>

Comp. n.º	Estructura	Nombre
63		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-[[{(2S)-1-etilpiperidin-2-il]carbonil]amino)acetil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-N-[(1R,2S)1-[[di(etilamino)sulfonil]carbamoil]-2-vinilciclopropil]-10,10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
64		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-[[{(2S)-1-ciclopentilpiperidin-2-il]carbonil]amino)acetil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-N-[(1R,2S)1-[[di(etilamino)sulfonil]carbamoil]-2-vinilciclopropil]-10,10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
65		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-[[{(2R)-1-isopropilpiperidin-2-il]carbonil]amino)acetil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-N-[(1R,2S)1-[[di(etilamino)sulfonil]carbamoil]-2-vinilciclopropil]-10,10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>

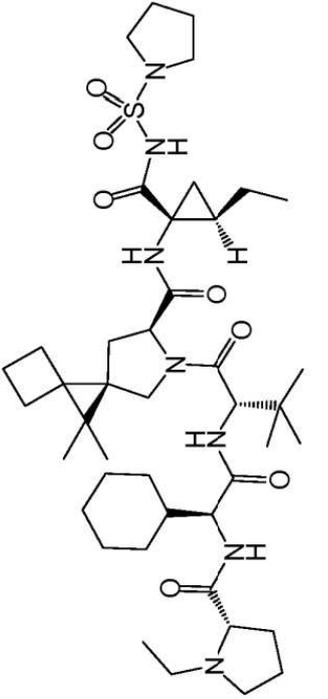
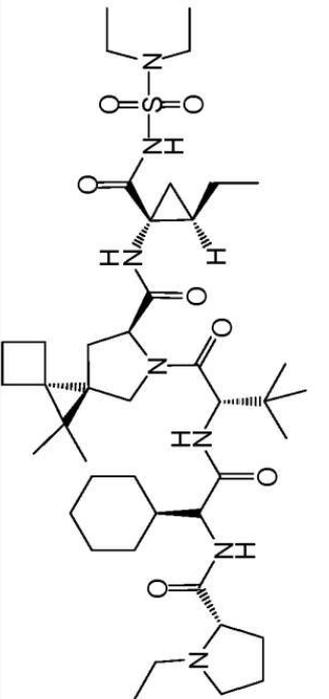
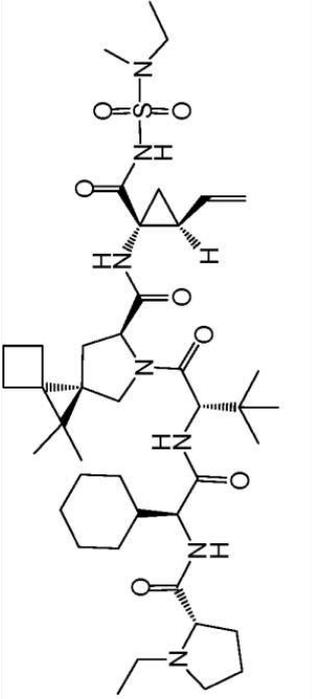
Comp. n.º	Estructura	Nombre
66		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-[[[(2S)-1-isopropilpiperidin-2-il]carbonil]amino]acetil]amino]-2-ciclopentilacetil]-10,10-dim etil-N-[(1R,2S)1-(pirrolidin-1-il sulfoni)carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
67		<p>(5R)-7-[(2S)-2-[(N-[(2S)-1-isopropilpiperidin-2-il]carbonil]-3-m etil-L-valil]amino]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil]-10,10-dim etil-N-[(1R,2S)1-[(pirrolidin-1-il sulfoni)carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
77		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-[[[(2S)-1-etilpiperidin-2-il]carbonil]amino]acetil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-N-[(1R,2S)1-[[[diethylamino]sulfoni]carbamoil]-2-vinilciclopropil]-10,10-dim etil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>

Comp. n.º	Estructura	Nombre
79		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclopentil-2-[[[(2S)-1-isopropilpiperidin-2-il]carbonil]amino]acetil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-N-[(1R,2S)-1-[[[(dietilamino)sulfonil]carbamoil]-2-vinilciclopropil]-10,10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
80		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-[[[(2S)-1-isopropilpiperidin-2-il]carbonil]amino]acetil]amino]-2-ciclopentilacetil]-N-[(1R,2S)-1-[[[(dietilamino)sulfonil]carbamoil]-2-vinilciclopropil]-10,10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
81		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclopentil-2-[[[(2S)-1-etilpiperidin-2-il]carbonil]amino]acetil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-N-[(1R,2S)-1-[[[(dietilamino)sulfonil]carbamoil]-2-vinilciclopropil]-10,10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>

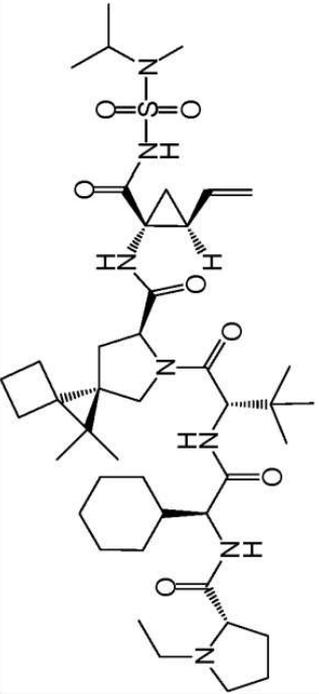
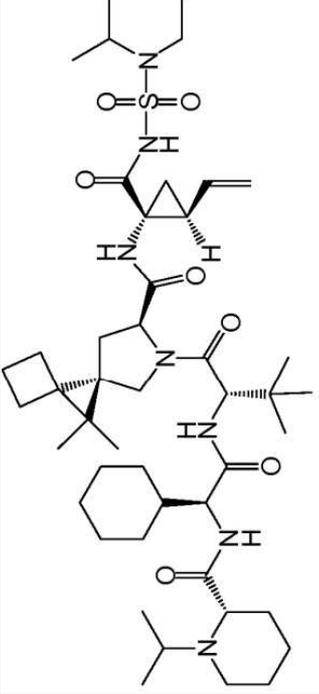
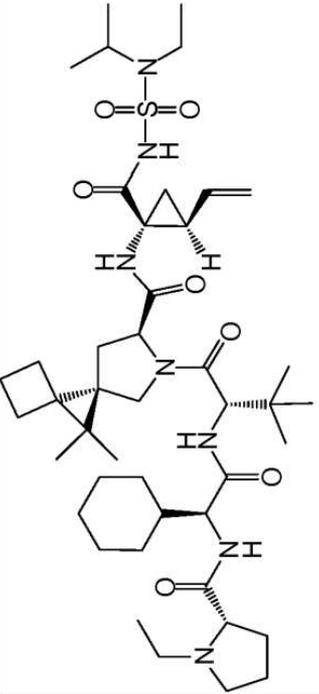
Comp. n.º	Estructura	Nombre
82		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-(((2S)-1-metilpiperidin-2-il)carbonil)amino)acetil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)1-(pirrolidin-1-il)ulfonil]carbamoil}-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
83		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-(((2S)-1-isopropilpiperidin-2-il)carbonil)amino)acetil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-N-[(1R,2S)-1-(((2,2-difluoroetil)(metil)amino)sulfonil)carbamoil}-2-vinilciclopropil]-10,10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
84		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-(((2S)-1-isopropilpiperidin-2-il)carbonil)amino)acetil]amino]-2-(tetrahidro-2H-pirano-4-il)acetil]-N-[(1R,2S)1-(((ciclo)amino)sulfonil)carbamoil}-2-vinilciclopropil]-10,10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>

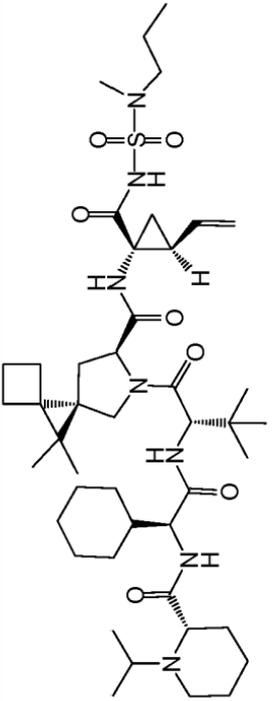
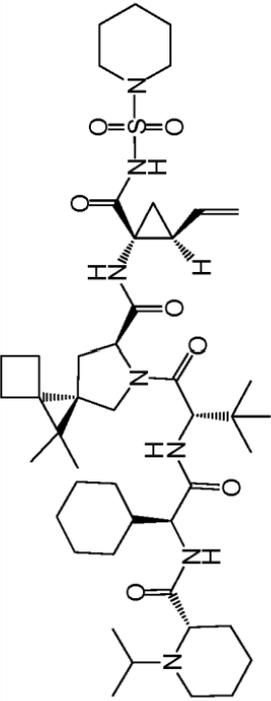
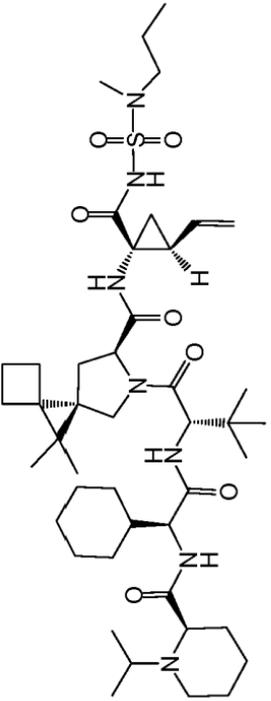
Comp. n.º	Estructura	Nombre
85		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-[[[(2S)-1-etilpiperidin-2-il]carbonil]amino]acetil]amino]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil]-N-[(1R,2S)-1-[[di(1-amino)sulfonil]carbamoil]-2-vinilciclopropil]-10,10-dimetil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
86		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-[[[(2S)-1-etilpiperidin-2-il]carbonil]amino]acetil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-N-[(1R,2R)-1-[[di(1-amino)sulfonil]carbamoil]-2-etilciclopropil]-10,10-dimetil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
87		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-[[[(2S)-1-etilpiperidin-2-il]carbonil]amino]acetil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-N-[(1R,2R)-2-etil-1-[(pirrolidin-1-il)sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-10,10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>

Comp. n.º	Estructura	Nombre
96		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-(((2S)-1-etilpirrolidin-2-il)carbonil)amino)acetil]amino]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil]-N-[(1R,2S)-1-((dietilamino)sulfonil)carbamoil]-2-vinilciclopropil]-10, 10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
97		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-(((2S)-1-etilpirrolidin-2-il)carbonil)amino)acetil]amino)-3,3-dimetilbutanoil]-N-[(1R,2S)-1-((dietilamino)sulfonil)carbamoil]-2-vinilciclopropil]-10, 10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
98		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-(((2S)-1-etilpirrolidin-2-il)carbonil)amino)acetil]amino)-3,3-dimetilbutanoil]-10, 10-dimetil-N-[(1R,2S)-1-((metil)propil)amino)sulfonil]carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>

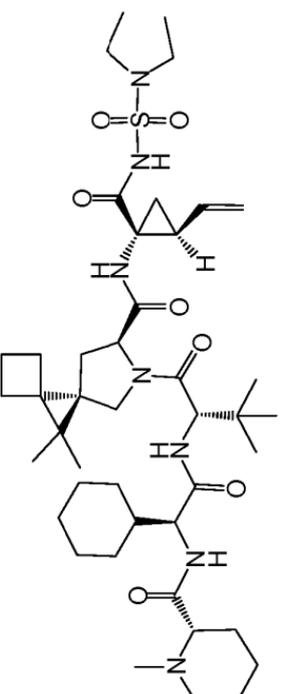
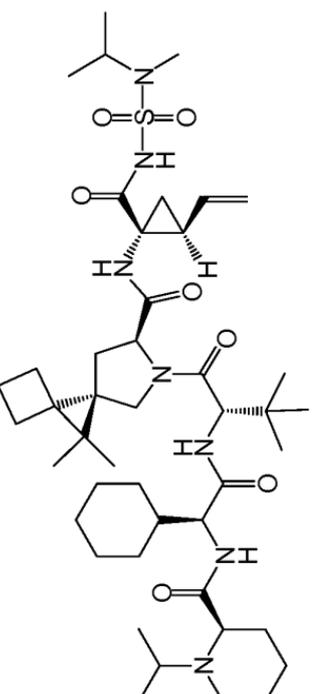
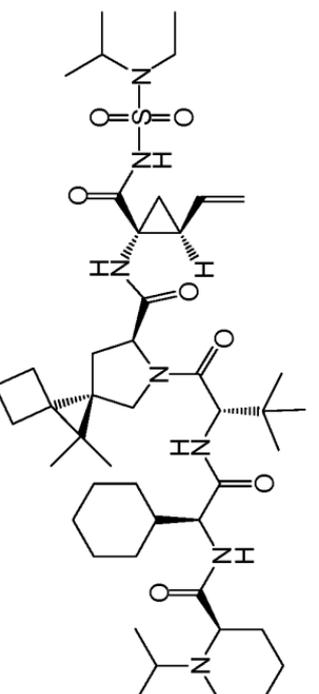
Comp. n.º	Estructura	Nombre
99		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[[2-(2-ciclohexil-2-[[[(2S)-1-etilpirrolidin-2-il]carbonil]amino)acetil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-N-[(1R,2R)-2-etil-1-[(pirrolidin-1-il]sulfonil]carbamol]ciclopropil]-10,10-dimetil-7azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
100		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[[2-(2-ciclohexil-2-[[[(2S)-1-etilpirrolidin-2-il]carbonil]amino)acetil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-N-[(1R,2R)-1-[[diethylamino]sulfonil]carbamol]-2-etilciclopropil]-10,10-dimetil-7azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
101		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[[2-(2-ciclohexil-2-[[[(2S)-1-etilpirrolidin-2-il]carbonil]amino)acetil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-N-[(1R,2S)-1-[[etil(metil)amino]sulfonil]carbamol]-2-vinilciclopropil]-10,10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>

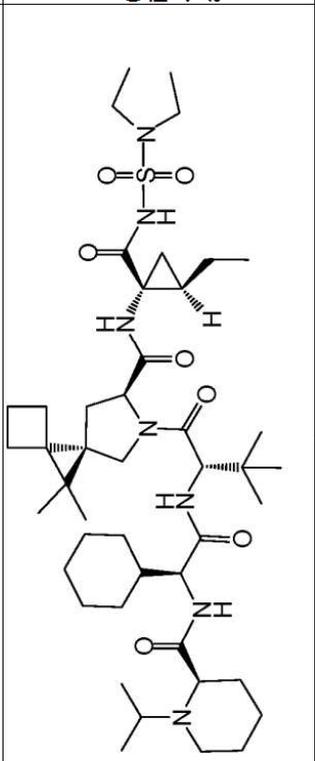
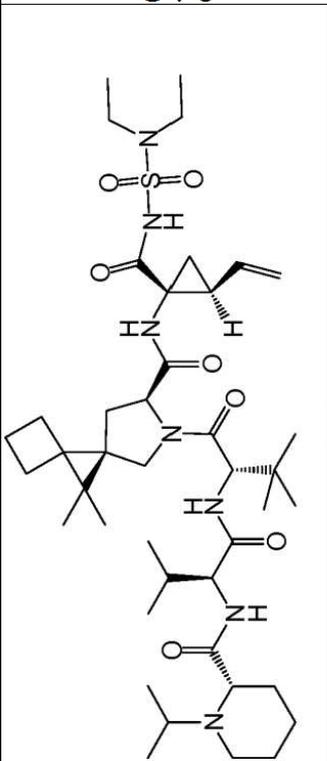
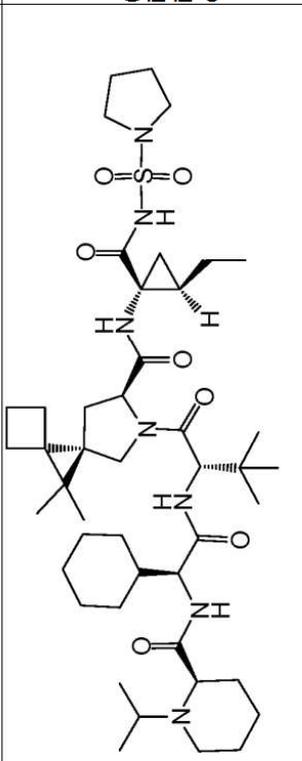
Comp. n.º	Estructura	Nombre
106		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-isopropilpiperidin-2-il]carbonil]amino)acetil]amino)-3,3-dimetilbutanoil]-N-[(1R,2S)1-({[etil(propil)amino]sulfonil}]c azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
107		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-etilpirrolidin-2-il]carbonil]amino)acetil]amino)-3,3-dimetilbutanoil]-N-[(1R,2S)1-({[etil(propil)amino]sulfonil}]c azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
108		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-isopropilpiperidin-2-il]carbonil]amino)acetil]amino)-3,3-dimetilbutanoil]-N-[(1R,2S)1-({[isopropil(metil)amino]sulfonil}]carbamoyl)-2-vinilciclopropil]-10,10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>

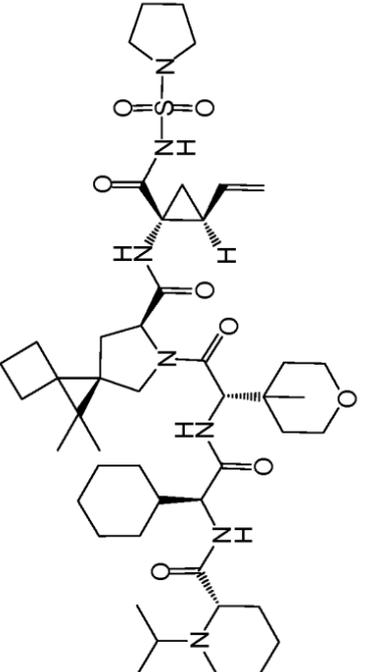
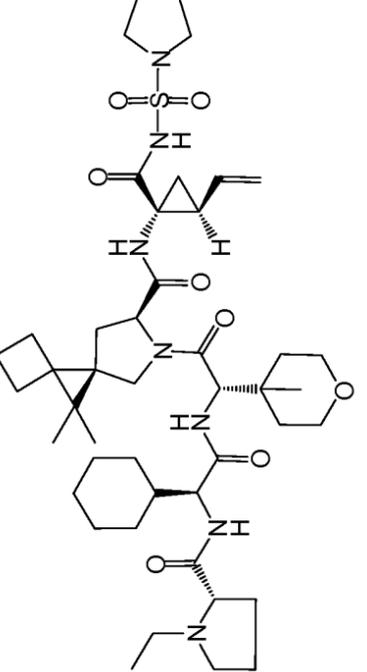
Comp. n.º	Estructura	Nombre
109		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-[(2S)-1-etilpirrolidin-2-il]carbonil]amino)acetil]amino)-3,3-dimetilbutanoil]-N-[(1R,2S)-1-[(1S)-isopropil(metil)amino]sulfonyl]carbamoil]-2-vinilciclopropil]-10,10-dimetil-7-azadiapiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
110		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-[(2S)-1-isopropilpiperidin-2-il]carbonil]amino)acetil]amino)-3,3-dimetilbutanoil]-N-[(1R,2S)-1-[(1S)-fetil(isopropil)amino]sulfonyl]carbamoil]-2-vinilciclopropil]-10,10-dimetil-7-azadiapiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
111		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-[(2S)-1-etilpirrolidin-2-il]carbonil]amino)acetil]amino)-3,3-dimetilbutanoil]-N-[(1R,2S)-1-[(1S)-fetil(isopropil)amino]sulfonyl]carbamoil]-2-vinilciclopropil]-10,10-dimetil-7-azadiapiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>

Comp. n.º	Estructura	Nombre
112		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-[[[(2S)-1-isopropilpiperidin-2-il]carbonil]amino]acetil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)-1-((metil(propil)amino)sulfonil)carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
113		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-[[[(2S)-1-isopropilpiperidin-2-il]carbonil]amino]acetil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)-1-((piperidin-1-il)sulfonil)carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
114		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-[[[(2R)-1-isopropilpiperidin-2-il]carbonil]amino]acetil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)-1-((metil(propil)amino)sulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>

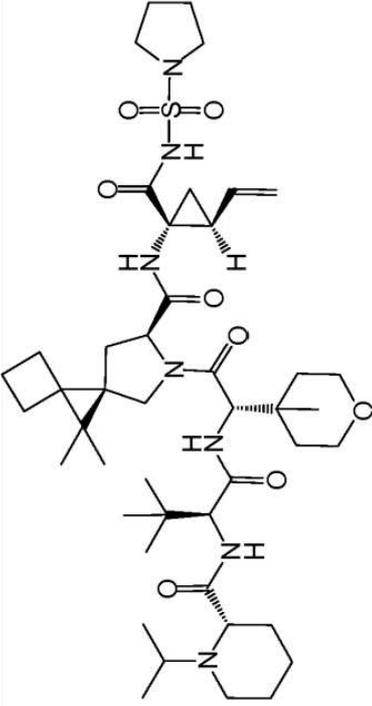
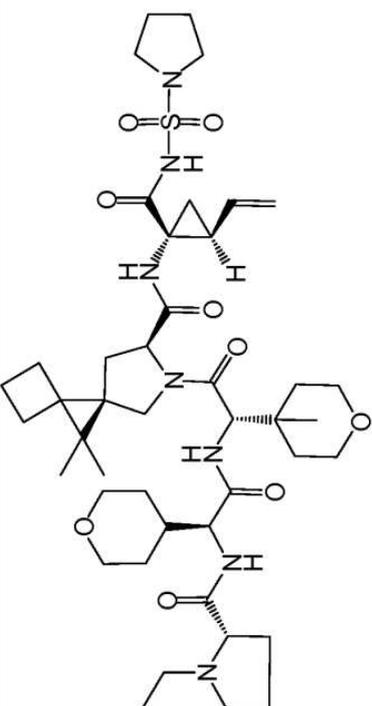
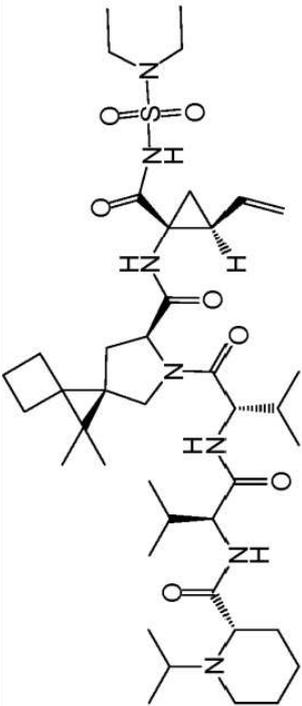
Comp. n.º	Estructura	Nombre
115		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-[[{(2R)-1-isopropilpiperidin-2-il]carbonil}amino]acetil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)-1-(piperidin-1-il)carbonil]carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
116		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-[[{(2S)-1-isopropilpirrolidin-2-il]carbonil}amino]acetil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-N-[(1R,2R)-2-etil-1-[(pirrolidin-1-il)sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-10,10-dim etil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
117		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-[[{(2S)-1-isopropilpirrolidin-2-il]carbonil}amino]acetil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-N-[(1R,2R)-1-[[{di etilamino} sulfonil]carbamoil]-2-etil ciclopropil]-10,10-dimetil-7azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>

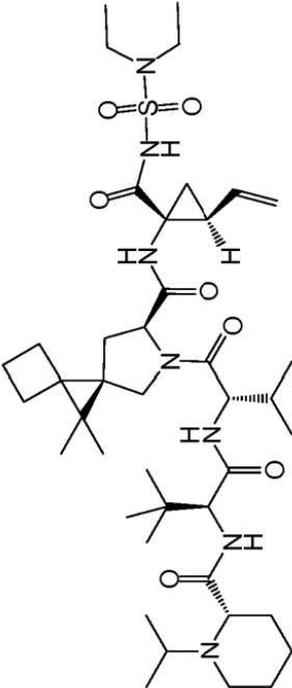
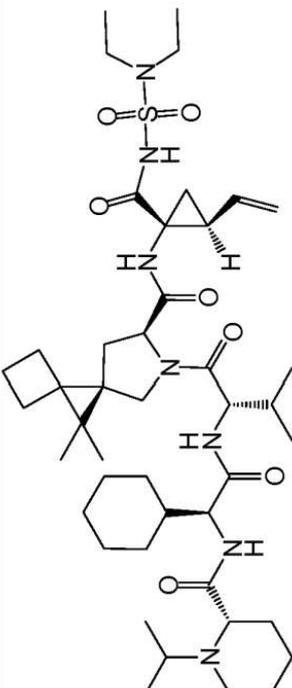
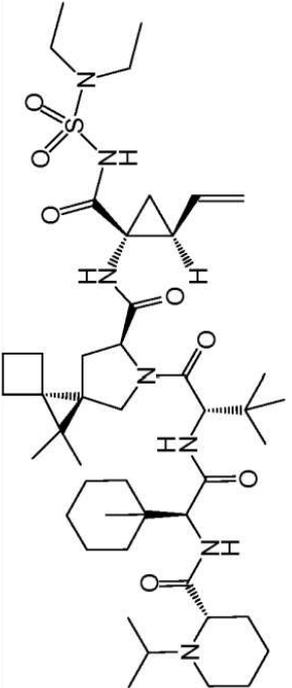
Comp. n.º	Estructura	Nombre
118		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-[(1R,2S)-1-[[carbonil]amino]acetil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-N-[(1R,2S)-1-[[di(eti)amino]sulfonil]carbamoil]-2-vinilciclopropil]-10,10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
119		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-[(2R)-1-isopropilpiperidin-2-[[carbonil]amino]acetil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-N-[(1R,2S)-1-[[isopropil(metil)amino]sulfonil]carbamoil]-2-vinilciclopropil]-10,10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
120		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-[(2R)-1-isopropilpiperidin-2-[[carbonil]amino]acetil]amino)-3,3-dimetilbutanoil]-N-[(1R,2S)-1-[[etil(isopropil)amino]sulfonil]carbamoil]-2-vinilciclopropil]-10,10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>

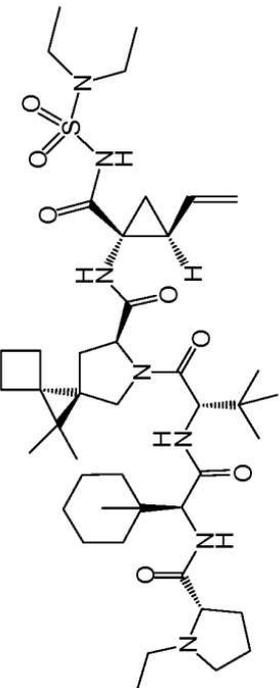
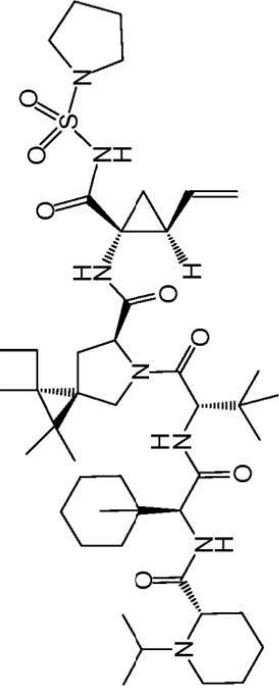
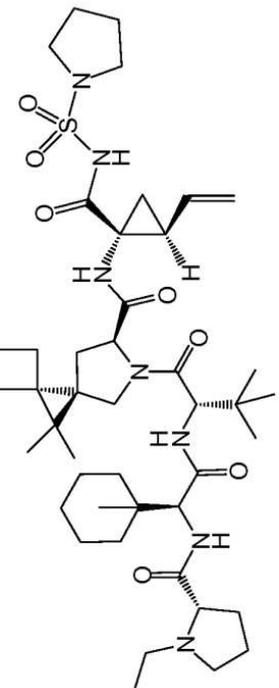
Comp. n.º	Estructura	Nombre
121		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-[(2R)-1-isopropilpiperidin-2-il]carbonil]amino]acetil]amino)-3,3-dimetilbutanoil]-N-[(1R,2R)-1-[(diethylamino)sulfonil]carbamoil]-2-etilciclopropil]-10,10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
122		<p>(5R,8S)-N-[(1R,2S)-1-[(diethylamino)sulfonil]carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-[(2S)-2-[(2S)-2-[(2S)-1-isopropilpiperidin-2-il]carbonil]amino)-3-metilbutanoil]amino)-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
123		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-[(2R)-1-isopropilpiperidin-2-il]carbonil]amino]acetil]amino)-3,3-dimetilbutanoil]-N-[(1R,2R)-2-etil-1-[(pirolidin-1-il]sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-10,10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>

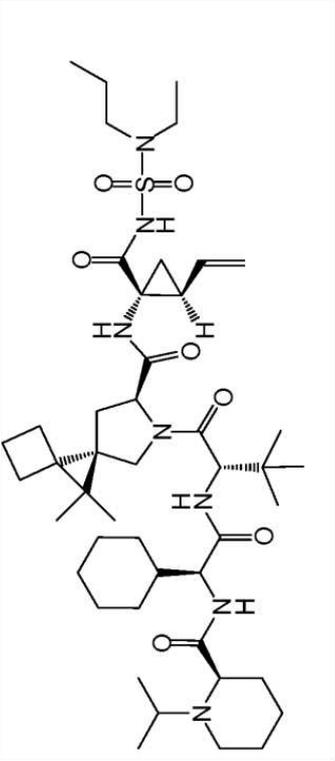
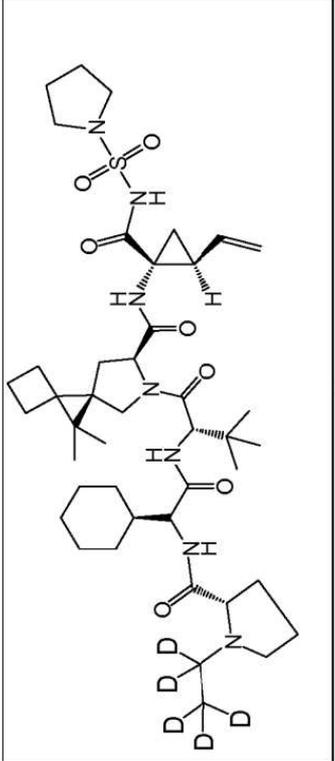
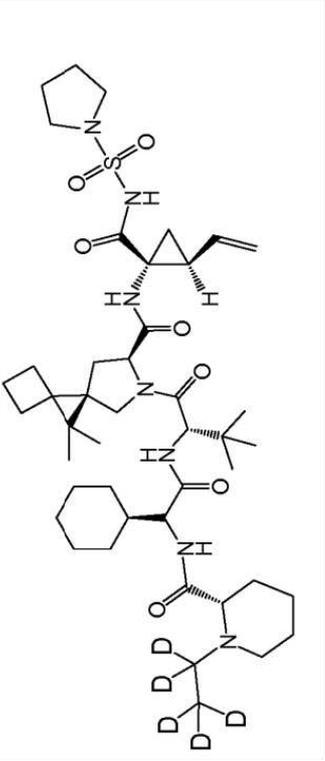
Comp. n.º	Estructura	Nombre
124		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-(((2S)-1-isopropilpiperidin-2-il)carbonil)amino)acetil]amino]-2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)acetil]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-ilsulfoni)carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
125		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-(((2S)-1-etilpirrolidin-2-il)carbonil)amino)acetil]amino]-2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)acetil]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-ilsulfoni)carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>

Comp. n.º	Estructura	Nombre
126		<p>1-etil-L-prolin-N-[(1S)-2-[(5R,8S)-10,10-dimetil-8-{{(1R,2S)-1-[[pirrolidin-1-ilsulfoni]carbamoil]-2-viniliciclopropil}carbamoil]-7-azadispiro[3.0.4.1]dec-7-il]1-(4-metil-tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-oxoetil]-3-metil-L-valinamida</p>
127		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-[(2S)-1-isopropilpiperidin-2-il]carbonyl]amino)2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil]amino)-2-(4-metil-tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)-1-[[pirrolidin-1-ilsulfoni]carbamoil]-2-viniliciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>

Comp. n.º	Estructura	Nombre
128		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(N-[(2S)-1-isopropilpiperidin-2-yl]carbonil)-3-metil-L-valil]amino]-2-(4-metil-tetrahydro-2H-piran-4-yl)acetil]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
129		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-[(2S)-1-etilpirrolidin-2-yl]carbonil]amino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)acetil]amino)-2-(4-metil-tetrahydro-2H-piran-4-yl)acetil]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
130		<p>(5R,8S)-N-[(1R,2S)-1-[(diethylamino)sulfonil]carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-[(2S)-2-[(2S)-2-[(2S)-1-isopropilpiperidin-2-yl]carbonil]amino)-3-metilbutanoil]amino)-3-metilbutanoil]-10,10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>

Comp. n.º	Estructura	Nombre
131		<p>(5R,8S)-N-[(1R,2S)-1-[(diethylamino)sulfonyl]carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-[(2S)-2-[[{(2S)-2-[(1S)-isopropilpiperidin-2-il]carbonil]amino}-3,3-dimetilbutanoil]amino]-3-metilbutanoil]-10,10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
132		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-[[{(2S)-1-isopropilpiperidin-2-il]carbonil]amino]acetil]amino]-3-metilbutanoil]-N-[(1R,2S)-1-[[{(diethylamino)sulfonyl]carbamoil]-2-vinilciclopropil]-10,10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
133		<p>(5R,8S)-N-[(1R,2S)-1-[(diethylamino)sulfonyl]carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-[(2S)-2-[[{(2S)-2-[(1S)-isopropilpiperidin-2-il]carbonil]amino)-2-(1-metilciclohexil)acetil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>

Comp. n.º	Estructura	Nombre
134		<p>(5R,8S)-N-[(1R,2S)-1-[[diethylamino]sulfonil]carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-[(2S)-2-[[2S)-2-[(2S)-1-etilpirrolidin-2-il]carbonil]amino]-2-(1-metilciclohexil)acetil]amino)-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
135		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[[2S)-2-[[2S)-1-isopropilpiperidin-2-il]carbonil]amino)-2-(1-metilciclohexil)acetil]amino)-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)1-(pirrolidin-1-il)isulfonil]carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
136		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[[2S)-2-[[2S)-1-etilpirrolidin-2-il]carbonil]amino)-2-(1-metilciclohexil)acetil]amino)-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)1-(pirrolidin-1-il)isulfonil]carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>

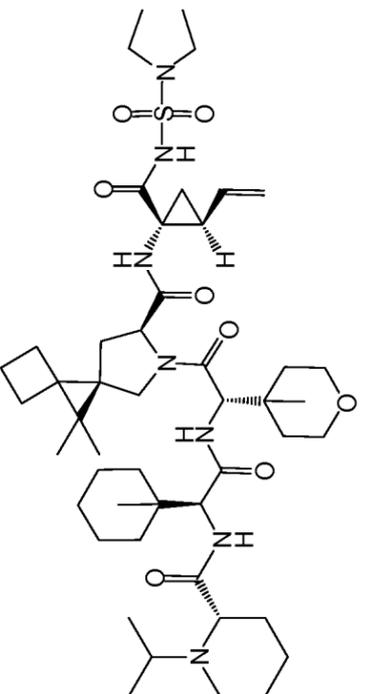
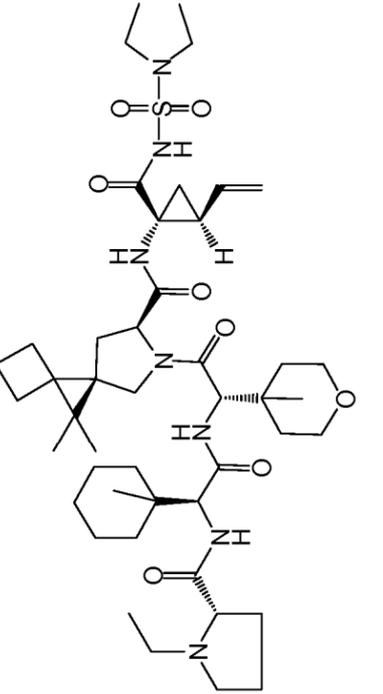
Comp. n.º	Estructura	Nombre
137		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-([(2R)-1-isopropilpiperidin-2-il]carbonil)amino)acetil]amino)-3,3-dimetilbutanoil]-N-[(1R,2S)-1-([etil(propil)amino]sulfonil)]c azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
138		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-([(2S)-1-d5-etilpirrolidin-2-il]carbonil)amino)acetil]amino)-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il]sulfonil)]carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida-d5</p>
139		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-([(2S)-1-d5-etilpiperidin-2-il]carbonil)amino)acetil]amino)-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il]sulfonil)]carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida-d5</p>

Comp. n.º	Estructura	Nombre
140		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-[(2S)-1-d7-isopropilpiperidin-2-il]carbonil]amino]acetil]amino)-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)-1-[(pírrolidin-1-il]sulfonil)carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida-d7</p>
141		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-[(2S)-1-isopropilpiperidin-2-il]carbonil]amino]acetil]amino)-3,3-dimetilbutanoil]-N-[(1R,2R)-2-etil-1-[(isopropil(metil)amino]sulfonil)carbamoil]ciclopropil]-10,10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
142		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-[(2S)-1-isopropilpiperidin-2-il]carbonil]amino]acetil]amino)-3,3-dimetilbutanoil]-N-[(1R,2R)-2-etil-1-[(metil(propil)amino]sulfonil)carbamoil]ciclopropil]-10,10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>

Comp. n.º	Estructura	Nombre
144		<p>(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-[(2S)-3-etil-1,3-tiazolidin-2-il]carbonil]amino]acetil]amino)-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)-1-(pirrolidin-1-il sulfoni)carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-azadiapiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
145		<p>(5R,8S)-7-1[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-[(2S)-1-isopropilpiperidin-2-il]carbonil]amino]acetil]amino)-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)-1-(pirrolidin-1-il sulfoni)carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-azadiapiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida-d7</p>
146		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-[(2S)-1-etilpirrolidin-2-il]carbonil]amino)-2-(1-metilciclohexil)acetil]amino)-2-(4-metil tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)-1-(pirrolidin-1-il sulfoni)carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-azadiapiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>

Comp. n.º	Estructura	Nombre
147		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-[(2S)-1-isopropilpiperidin-2-il]carbonil]amino)-2-(1-metil ciclohexil)acetil]amino)-2-(4-metil tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)-1-(pirrolidin-1-il)carbonil]carbamol]-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
148		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-[(2S)-1-isopropilpiperidin-2-il]carbonil]amino)acetil]amino)-3,3-dimetilbutanoil]-N-[(1R,2S)-1-[(d6)-dimetil amino]sulfonil]carbamol]-2-vinilciclopropil]-10,10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida-d6</p>
149		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-[(2S)-1-isopropilpiperidin-2-il]carbonil]amino)acetil]amino)-3,3-dimetilbutanoil]-N-[(1R,2S)-1-[(d10)-di etil amino]sulfonil]carbamol]-2-vinilciclopropil]-10,10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida-d10</p>

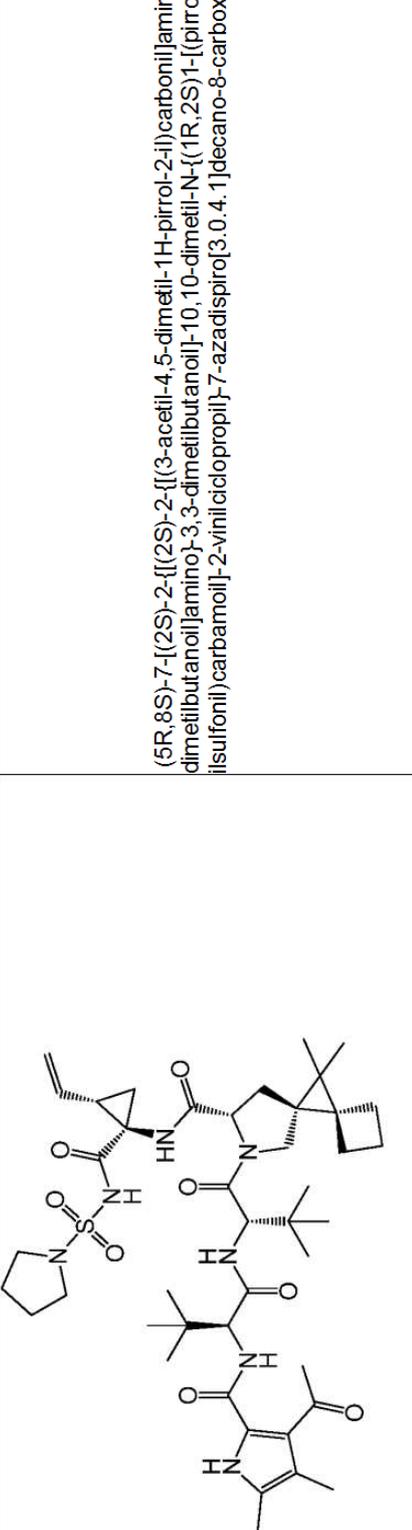
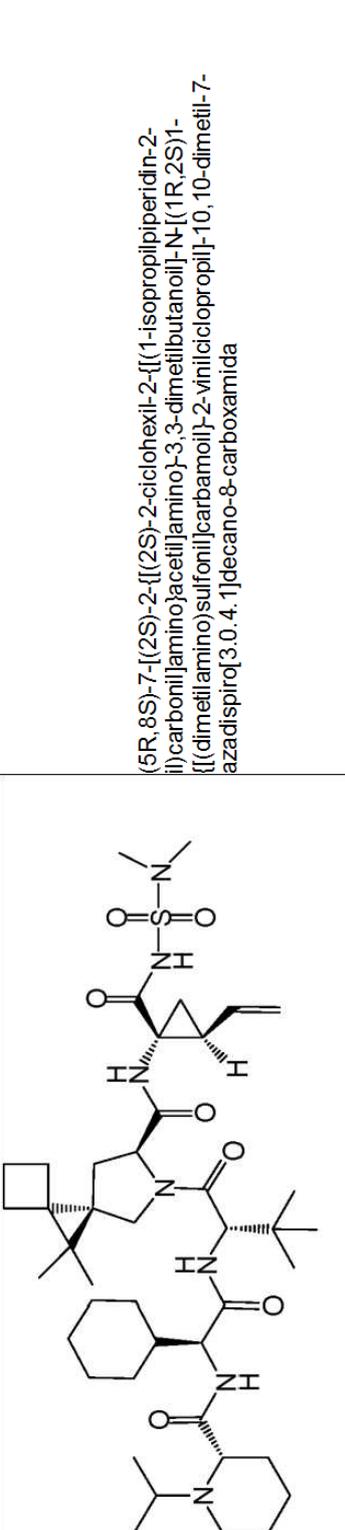
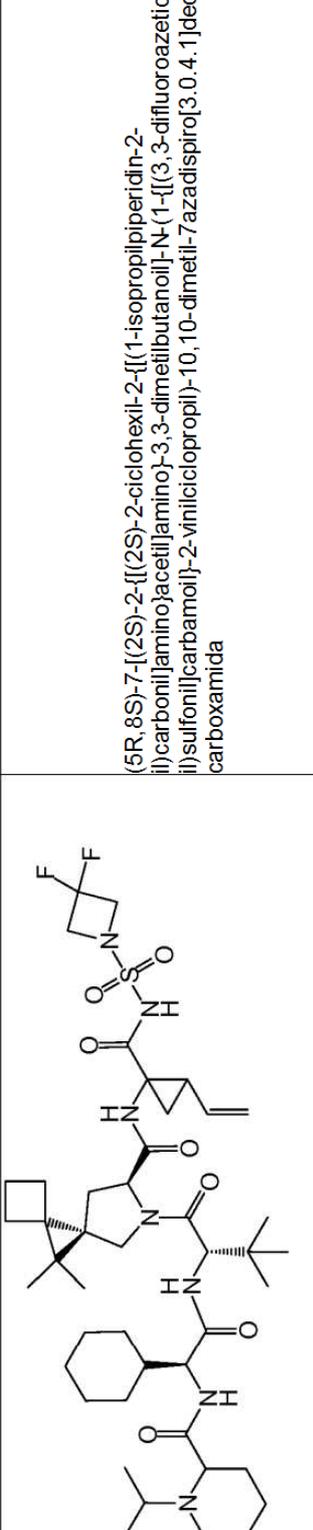
Comp. n.º	Estructura	Nombre
150		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-[[[(2S)-1-isopropilpiperidin-2-il]carbonil]amino]acetil]amino]-2-(4-metil-tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil]-N-[(1R,2S)-1-[[[di-etilamino]sulfonil]carbamoil]-2-vinilciclopropil]-10,10-dimetil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
151		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-[[[(2S)-1-etilpiperidin-2-il]carbonil]amino]acetil]amino]-2-(4-metil-tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil]-N-[(1R,2S)-1-[[[di-etilamino]sulfonil]carbamoil]-2-vinilciclopropil]-10,10-dimetil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>

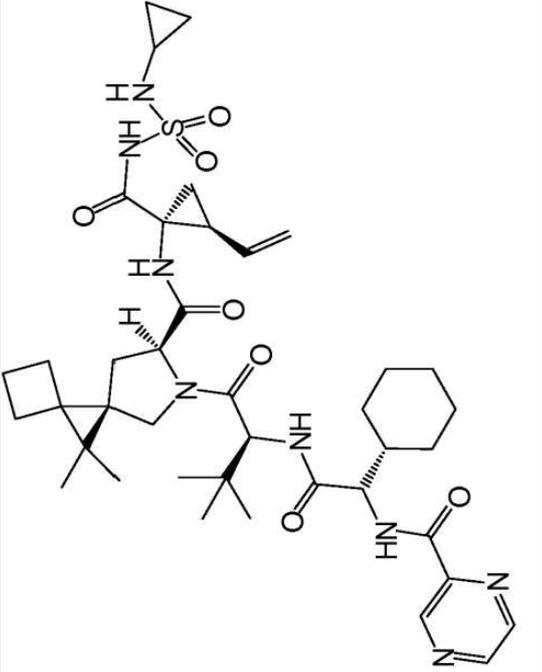
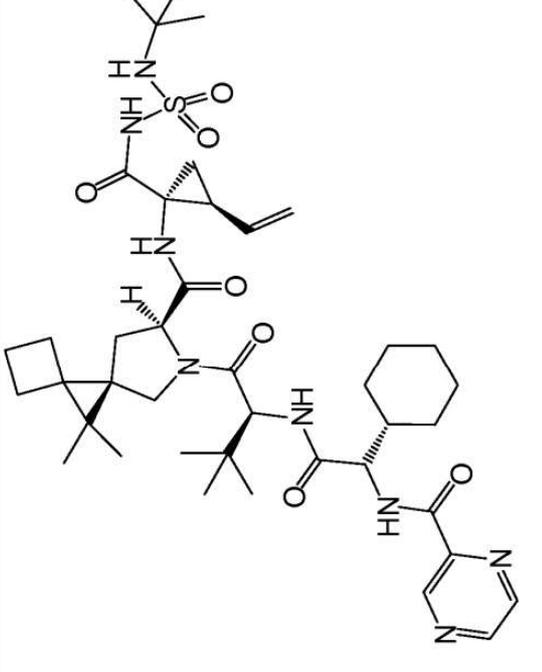
Comp. n.º	Estructura	Nombre
152		<p>(5R,8S)-N-[(1R,2S)-1-[(diethylamino)sulfonil]carbamoil]-2-vinilciclopropil]7-[(2S)-2-[(2S)-2-[(2S)-1-isopropilpiperidin-2-il]carbamil]amino)-2-(1-metilciclohexil)acetil]amino]-2-(4-metil-tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil]-10,10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
153		<p>(5R,8S)-N-[(1R,2S)-1-[(diethylamino)sulfonil]carbamoil]-2-vinilciclopropil]7-[(2S)-2-[(2S)-2-[(2S)-1-etilpirrolidin-2-il]carbamil]amino)-2-(1-metilciclohexil)acetil]amino]-2-(4-metil-tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil]-10,10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>

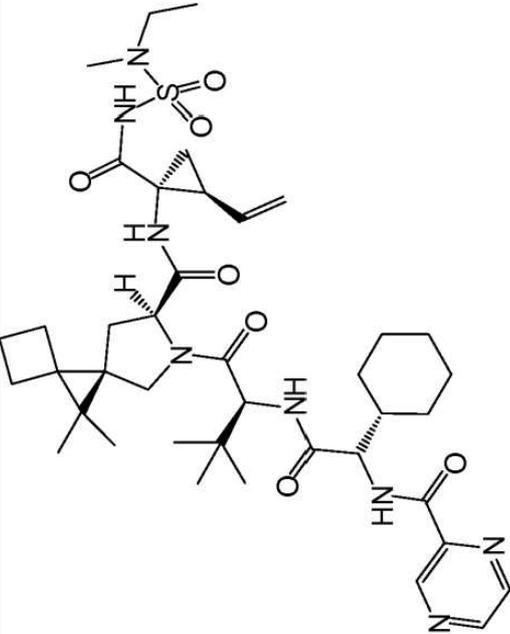
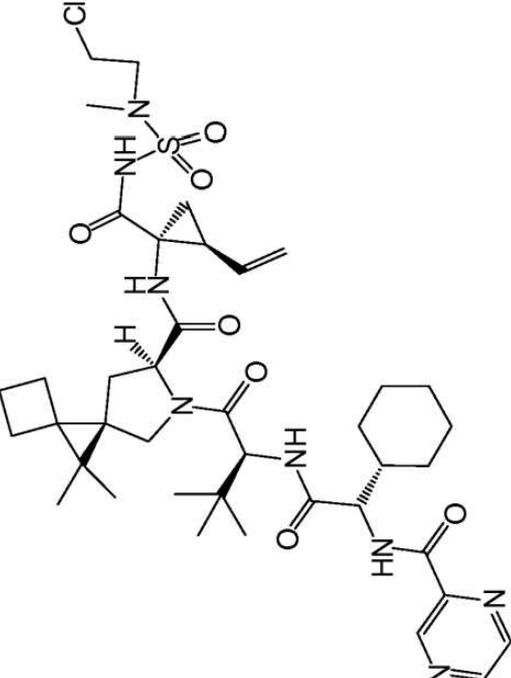
Comp. n.º	Estructura	Nombre
154		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-{{(2S)-1-etilpiperolidin-2-il}carbonil)amino]acetil]amino)-2-(4-metil-tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil]-N-[(1R,2S)-1-{{(dietilamino)sulfonil}carbamoil)-2-vinilciclopropil]-10,10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
155		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-{{(2S)-1-isopropilpiperidin-2-il}carbonil)amino]acetil]amino)-3,3-dimetil-butanoil]-N-[(1R,2S)-1-{{(2,2-difluoroetil)(etil)amino)sulfonil}carbamoil)-2-vinilciclopropil]-10,10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
156		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-{{(2S)-1-isopropilpiperidin-2-il}carbonil)amino]acetil]amino)-3,3-dimetil-butanoil]-N-[(1R,2S)-1-{{(etil(2-fluoroetil)amino)sulfonil}carbamoil)-2-vinilciclopropil]-10,10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>

Comp. n.º	Estructura	Nombre
157		<p>(5R,8S)-N-[(1R,2S)-1-[[diethylamino]sulfonil]carbamoil]-2-vinilciclopropil]7-[(2S)-2-[[2S)-2-[(2S)-1-etilpirrolidin-2-il]carbonyl]amino]-2-(4-metil-tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil]amino]-2-(1-metilciclohexil)acetil]-10,10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
158		<p>(5R,8S)-N-[(1R,2S)-1-[[diethylamino]sulfonil]carbamoil]-2-vinilciclopropil]7-[(2S)-2-[[2S)-2-[(2S)-1-isopropilpiperidin-2-il]carbonyl]amino]-2-(4-metil-tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil]amino]-2-(1-metilciclohexil)acetil]-10,10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>

Comp. n.º	Estructura	Nombre
159		<p>(5R,8S)-N-1-[(1R,2S)-1-[(diethylamino)sulfonil]carbamoyl]-2-vinilciclopropil]-7-[(2S)-2-[[[(2S)-2-[[[(2S)-1-etilpirrolidin-2-il]carbonil]amino]-2-(1-metilciclohexil)]acetil]amino]-2-(1-metilciclohexil)]acetil]-10,10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
160		<p>(5R,8S)-N-1-[(1R,2S)-1-[(diethylamino)sulfonil]carbamoyl]-2-vinilciclopropil]-7-[(2S)-2-[[[(2S)-2-[[[(2S)-1-isopropilpiperidin-2-il]carbonil]amino]-2-(1-metilciclohexil)]acetil]amino]-2-(1-metilciclohexil)]acetil]-10,10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>

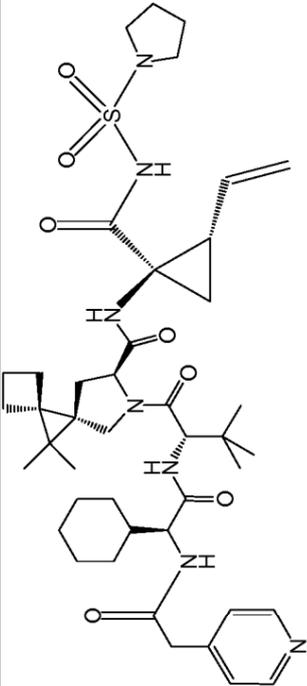
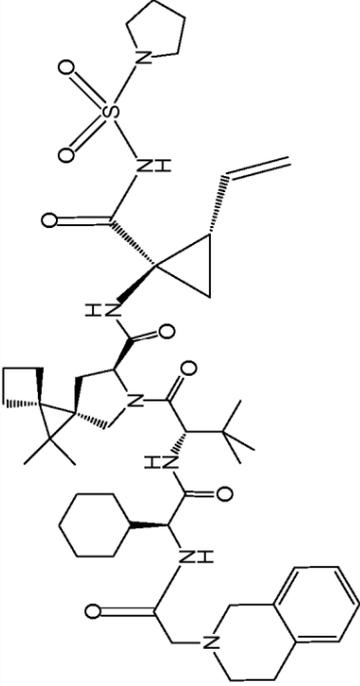
Comp. n.º	Estructura	Nombre
161		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(3-acetil-4,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino}3,3-dimetilbutanoil]amino}-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)-1-[(pirolidin-1-il)sulfonil]carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
162		<p>(5R,8S)-7-(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-[(1-isopropilpiperidin-2-il)carbonil]amino]acetil]amino}-3,3-dimetilbutanoil]-N-[(1R,2S)-1-[(dimetil amino)sulfonil]carbamoil]-2-vinilciclopropil]-10,10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
164		<p>(5R,8S)-7-(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-[(1-isopropilpiperidin-2-il)carbonil]amino]acetil]amino}-3,3-dimetilbutanoil]-N-1-[(3,3-difluoroazetidil-1-il)sulfonil]carbamoil]-2-vinilciclopropil)-10,10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>

Comp. n.º	Estructura	Nombre
165		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-[(pirazin-2-ilcarbonil)amino]acetil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-N-[(1R,2S)-1-[(ciclopropilamino) sulfonil]carbamoil]-2-vinilciclopropil]-10,10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
166		<p>(5R,8S)-N-[(1R,2S)-1-[(tert-butylamino)sulfonil]carbamoil]-2-vinilciclopropil]-[(2S)-2-((2S)-2-ciclohexil-2-[(pirazin-2-ilcarbonil)amino]acetil]amino)-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>

Comp. n.º	Estructura	Nombre
167		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-[(pirazin-2-il carbonil)amino]acetil]amino]-3,3-dimetilbutanol]-N-[(1R,2S)-1-[(etil)(metil)amino]sulfonil]carbamol]-2-vinilciclopropil]-10,10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
168		<p>(5R,8S)-N-[(1R,2S)-1-[(2-cloroetil)(metil)amino]sulfonil]carbamol]-2-vinilciclopropil]-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-[(pirazin-2-il carbonil)amino]acetil]amino]-3,3-dimetilbutanol]-10,10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>

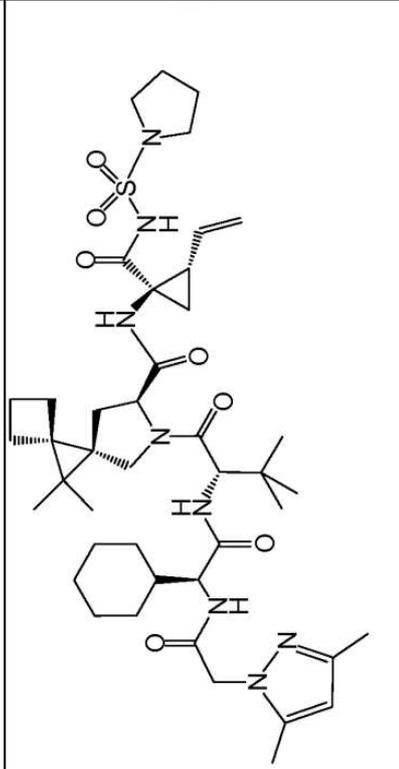
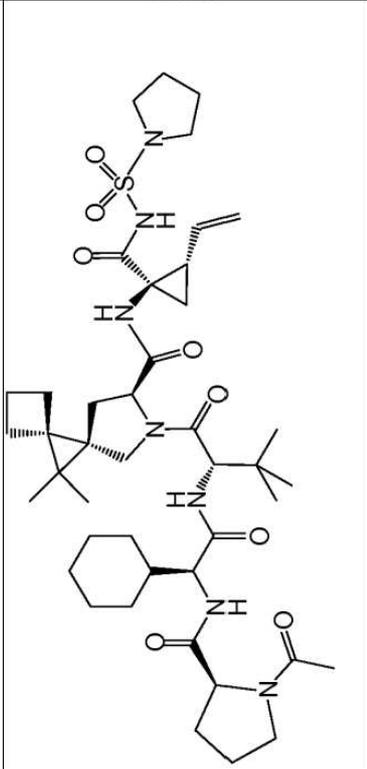
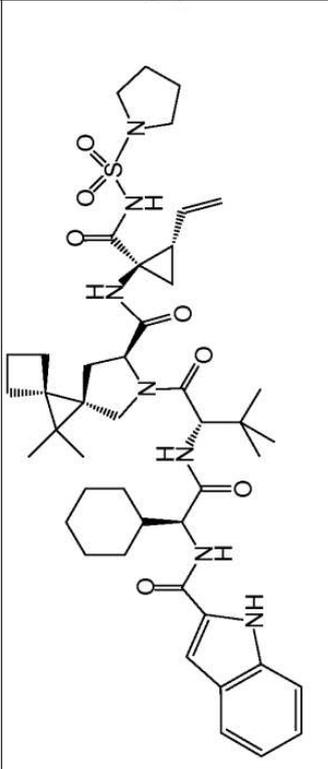
Comp. n.º	Estructura	Nombre
169		<p>(5R,8S)-N-[(1R,2S)-1-[(tert-butylamino)sulfonyl]carbamoyl]-2-vinilciclopropil]-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-[(1R,2S)-1-isopropilpiperidin-2-il]carbonil]amino]acetil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
170		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-[(1R,2S)-1-isopropilpiperidin-2-il]carbonil]amino]acetil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-N-[(1R,2S)-1-[(1R,2S)-1-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>

Comp. n.º	Estructura	Nombre
173		<p>(5R,8S)-7-[2S]-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-[(pirazin-2-il carbonil)amino]acetil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-N-[(1R,2S)-1-[(dietilamino)sulfonil]carbamoil]-2-vinilciclopropil]-10,10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
174		<p>(5R,8S)-7-[2S]-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-[(2S)-1-isopropilpiperidin-2-il carbonil]amino]acetil]amino)-3,3-dimetilbutanoil]-N-[(1R,2S)-1-[(dietilamino)sulfonil]carbamoil]-2-vinilciclopropil]-10,10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>

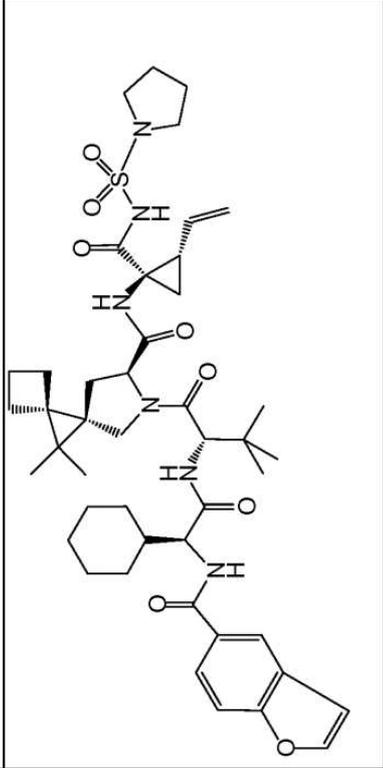
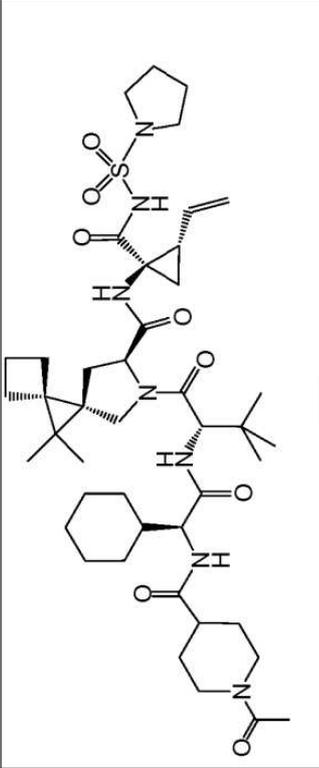
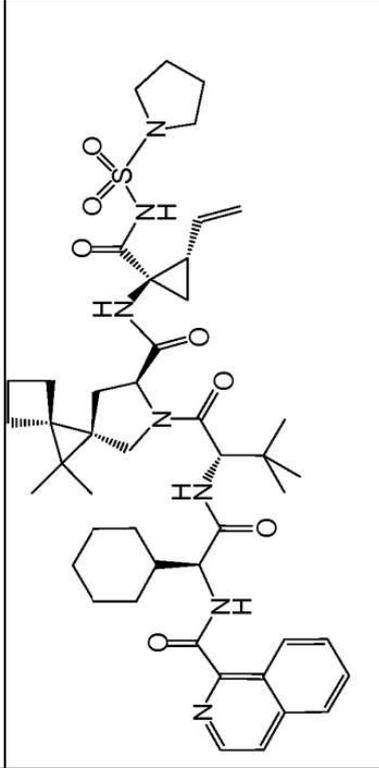
Comp. n.º	Estructura	Nombre
175		(5R,8S)-7-[[2S]-2-{{ciclohexil[[piridin-4-ilacetil]amino]acetil]amino}-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-N-{{(1R,2S)-1-[[pirolidin-1-il sulfoni]carbamoi]]2-vinilciclopropil}-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida
177		(5R,8S)-7-[[2S]-2-{{ciclohexil[[3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilacetil]amino]acetil]amino}-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-N-{{(1R,2S)-1-[[pirolidin-1-il sulfoni]carbamoi]]2-vinilciclopropil}-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida

Comp. n.º	Estructura	Nombre
178		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(ciclohexil){(1-metil-1H-indol-2-il)carbonil]amino]acetil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-ilsulfonyl)carbamoyl]-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
179		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(ciclohexil){(tetrahidro-2H-piran-2-ilacetil)amino]acetil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-ilsulfonyl)carbamoyl]-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
180		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(ciclohexil){(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)carbonil]amino]acetil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-ilsulfonyl)carbamoyl]-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>

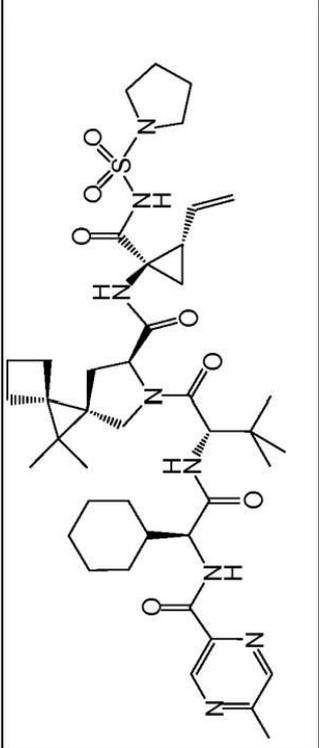
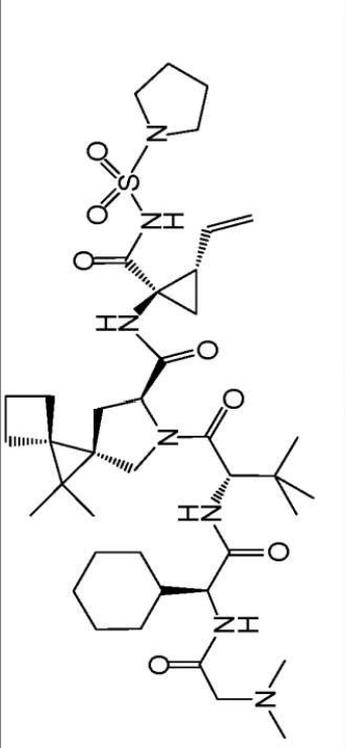
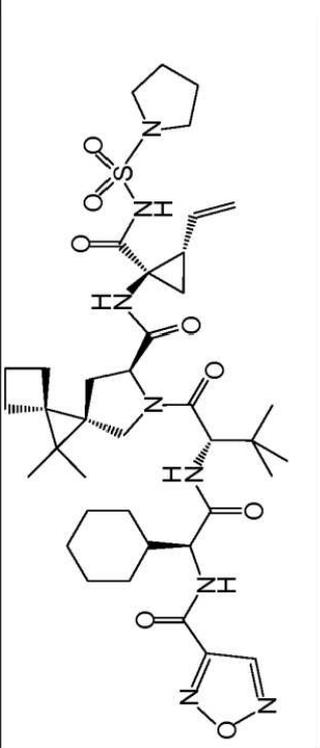
Comp. n.º	Estructura	Nombre
181		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[[[(3-tert-butyl-1-metil-1H-pirazol-5-il)carbonil]amino](ciclohexil)acetil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-N-[[1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il sulfonil)carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
183		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[[[(1-tert-butil-3-metil-1H-pirazol-5-il)carbonil]amino](ciclohexil)acetil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-N-[[1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il sulfonil)carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
185		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[[[(3-etil-1-metil-1H-pirazol-5-il)carbonil]amino](acetil)amino]-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-N-[[1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il sulfonil)carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>

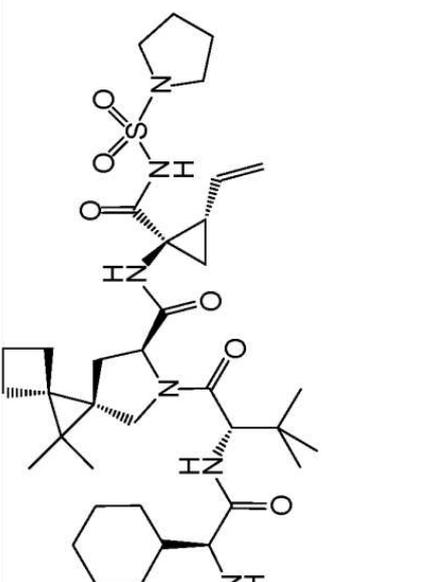
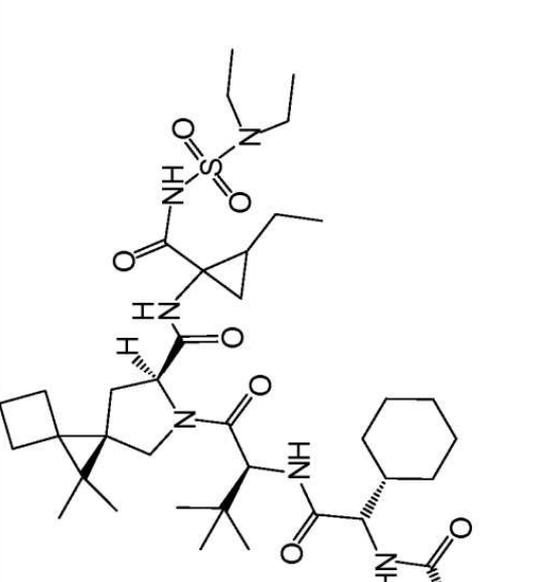
Comp. n.º	Estructura	Nombre
186		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(ciclohexil){[(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)acetil]amino}acetil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il)isulfo]il]carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida
187		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(1R,2S)-1-acetilpirrolidin-2-il]carbonil]amino)(ciclohexil)acetil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il)isulfo]il]carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida
188		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(ciclohexil){[(1H-indol-2-il)carbonil]amino}acetil]amino)-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il)isulfo]il]carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida

Comp. n.º	Estructura	Nombre
189		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-((ciclohexil)((1H-indol-3-ilcarbonil)amino)acetil)amino)-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il sulfoni)carbamoi]2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
190		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-((ciclohexil)((1H-indol-5-ilcarbonil)amino)acetil)amino)-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il sulfoni)carbamoi]2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
191		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-(((1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino)(ciclohexil)acetil)amino)-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il sulfoni)carbamoi]2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>

Comp. n.º	Estructura	Nombre
192		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[[[(1-benzofuran-5-il carbonil)amino](ciclohexil)acetil]amino]-3,3-dimetilbutanol]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il sulfonil)carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
194		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[[[(1-acetilpiperidin-4-il) carbonil]amino](ciclohexil)acetil]amino]-3,3-dimetilbutanol]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il sulfonil)carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
195		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[[[(isoquinolin-1-il carbonil)amino]acetil]amino]-3,3-dimetilbutanol]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il sulfonil)carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>

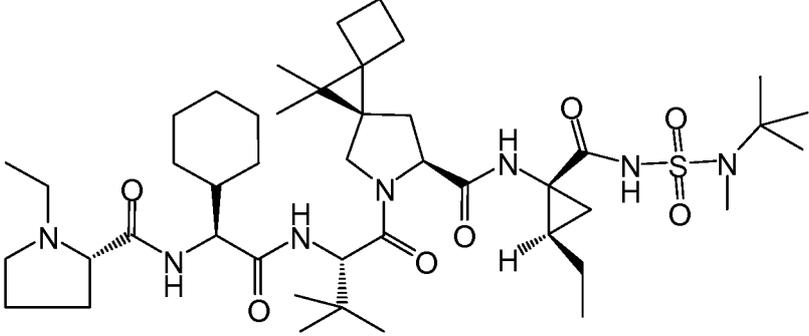
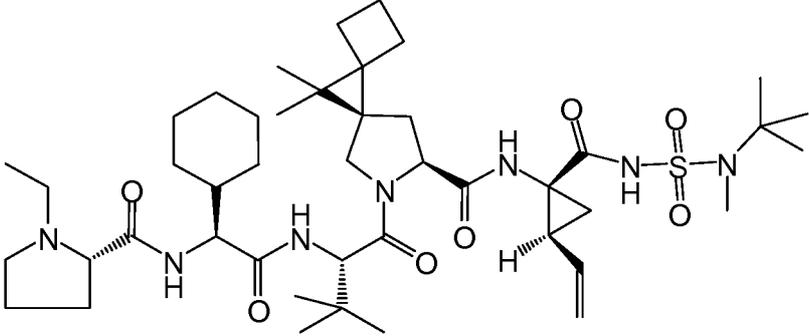
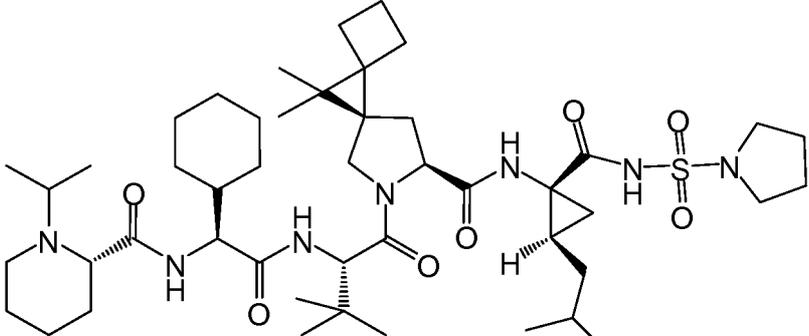
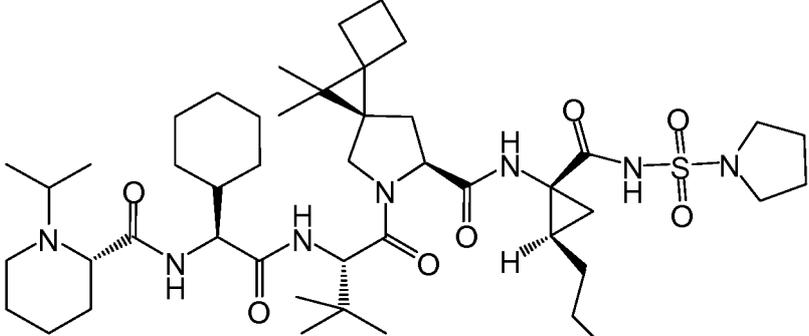
Comp. n.º	Estructura	Nombre
196		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(ciclohexil){(quinolin-3-il carbonil)amino]acetil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il sulfonil)carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-azadiapiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida
197		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(ciclohexil){(quinolin-4-il carbonil)amino]acetil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il sulfonil)carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-azadiapiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida
198		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(ciclohexil){(1-metil-1H-indol-5-il)carbonil]amino]acetil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il sulfonil)carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-azadiapiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida

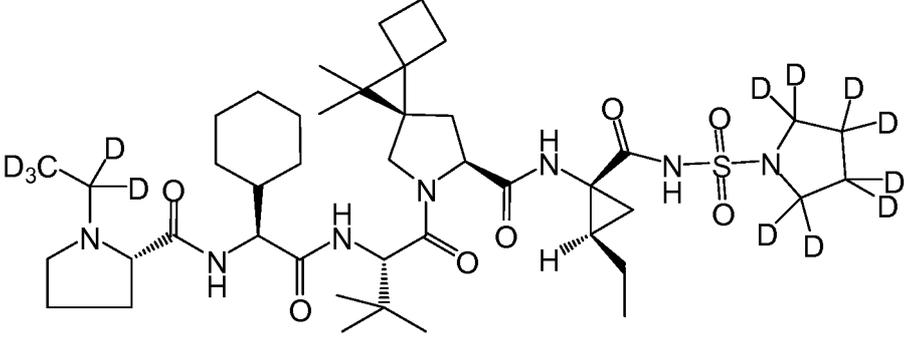
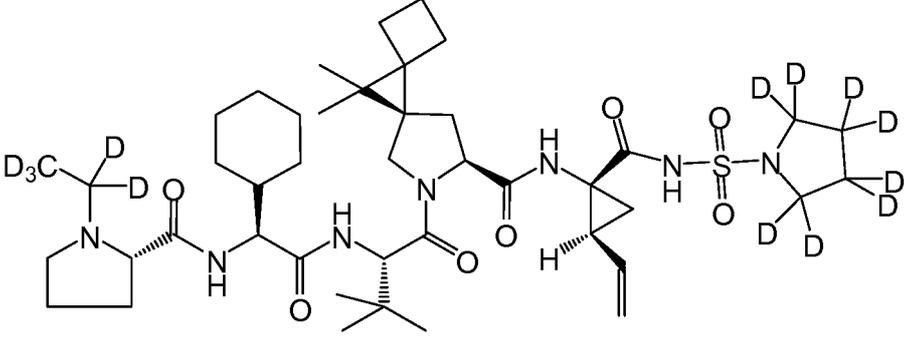
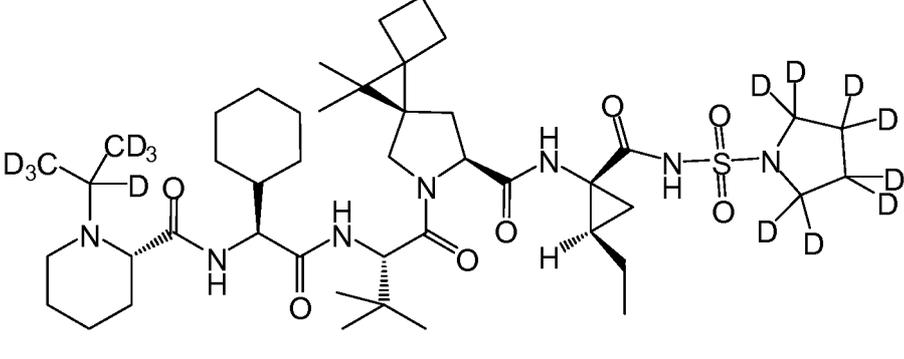
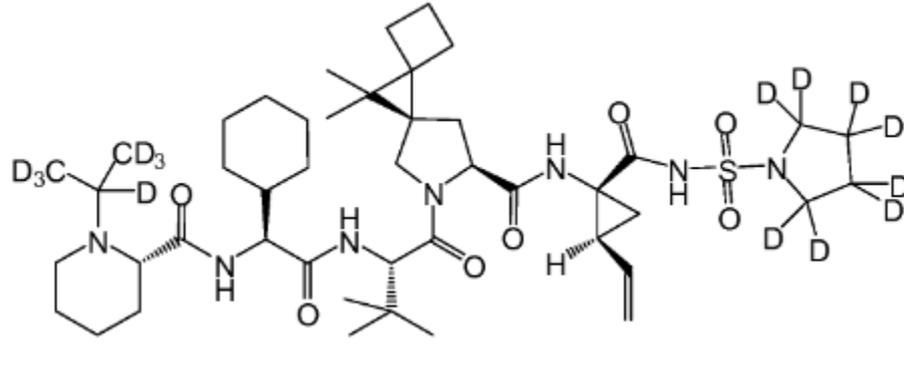
Comp. n.º	Estructura	Nombre
199		<p>(5R,8S)-7-((2S)-2-[(ciclohexil){(5-metilpirazin-2-il)carbonil]amino}acetil)amino]-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil]-2-vinilicoproil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
200		<p>(5R,8S)-7-((2S)-2-[(ciclohexil){(dimetilamino)acetil]amino}acetil)amino]-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil]-2-vinilicoproil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
201		<p>(5R,8S)-7-((2S)-2-[(ciclohexil){(1,2,5-oxadiazol-3-ilcarbonil)amino}acetil]amino)-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil]-2-vinilicoproil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>

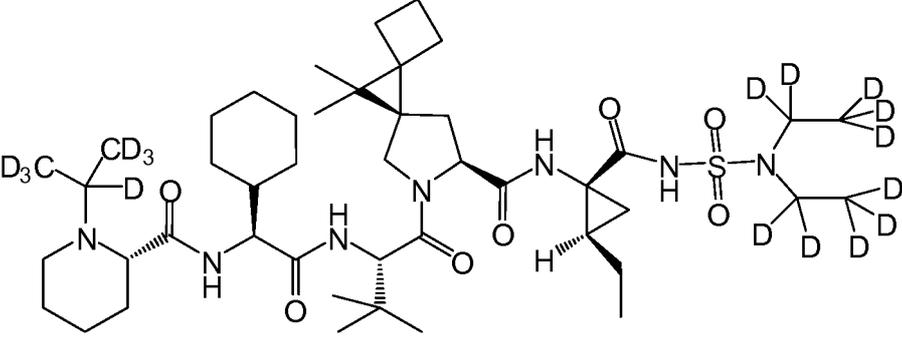
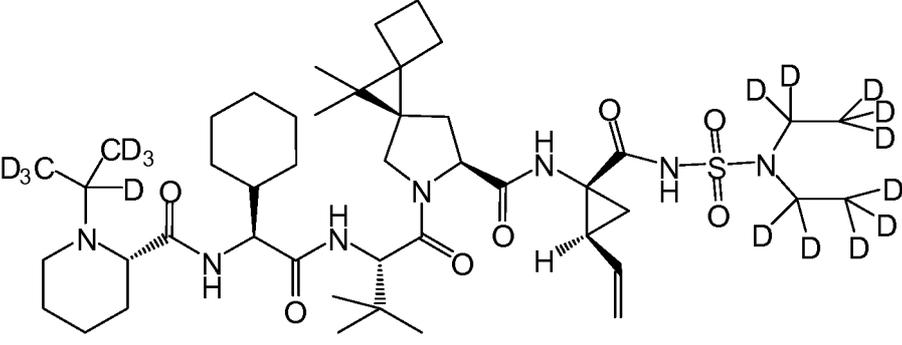
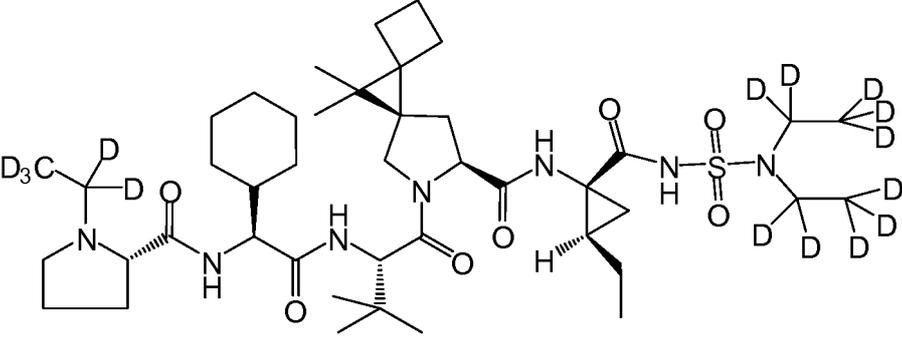
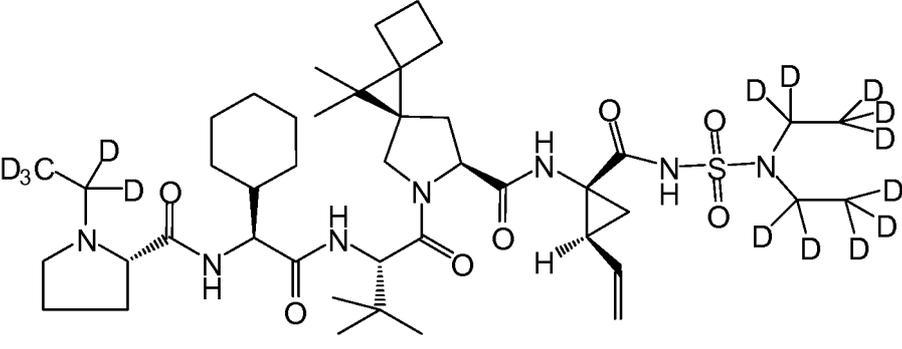
Comp. n.º	Estructura	Nombre
202		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(ciclohexil){(4-metilpiperazin-1-il)acetil]amino}acetil]amino[3,3-dimetilbutanoil]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il) sulfonil]carbamoil]-2-vinilciclopropil]-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>
203		<p>(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-ciclohexil-2-[[[(2S)-1-isopropilpiperidin-2-il]carbonil]amino]acetil]amino)-3,3-dimetilbutanoil]-N-[(1-[(diethylamino)sulfonil]carbamoil]-2-etilciclopropil)10,10-dimetil-7-azadispiro[3.0.4.1]decano-8-carboxamida</p>

Los compuestos relacionados en la Tabla B son también realizaciones de la invención.

TABLA B

Estructura	Compuesto N.º
	204
	205
	206
	207

Estructura	Compuesto N.º
 <p>Chemical structure of compound 208, a complex molecule featuring a piperidine ring substituted with a D₃C group and a D atom, connected via an amide linkage to a cyclohexane ring. This is further linked to a chain containing a quinuclidine system, a cyclopropyl ring, and a sulfonamide group attached to a fully deuterated cyclohexane ring.</p>	208
 <p>Chemical structure of compound 209, similar to 208, but with a vinyl group attached to the cyclopropyl ring instead of an ethyl group.</p>	209
 <p>Chemical structure of compound 210, similar to 208, but with a CD₃ group attached to the piperidine ring instead of a D₃C group.</p>	210
 <p>Chemical structure of compound 211, similar to 209, but with a CD₃ group attached to the piperidine ring instead of a D₃C group.</p>	211

Estructura	Compuesto N.º
	212
	213
	214
	215

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Ejemplo 20: Ensayo de la proteasa NS3-4A del VHC

5 La actividad inhibitora de determinados compuestos de la Tabla A frente a la serina proteasa NS3-4A del VHC se determinó mediante un ensayo homogéneo usando la proteína NS3-4A de longitud completa (genotipo 1a, cepa VHC-1) y un sustrato de péptido fluorogénico desactivado internamente comercialmente disponible tal como

describen Taliani, M., et al. 1996 Anal. Biochem. 240:60-67, que se ha incorporado por referencia en su totalidad.

Ejemplo 21: Ensayo del replicón luciferasa-VHC

5 La actividad antivírica y citotóxica de determinados compuestos de la Tabla A se determinó usando una línea celular subgenómica del replicón de VHC genotipo 1b (Huh-Luc/neo-ET) que contiene un gen indicador de la luciferasa, cuya expresión está bajo el control de la replicación y traducción del ARN del VHC. En resumen, se sembraron 5.000 células del replicón en cada pocillo de una placa de cultivo de tejido de 96 pocillos, y se dejaron adherirse en medio de cultivo completo sin G418 durante la noche. Al día siguiente, el medio de cultivo se sustituyó por medio que contenía un compuesto de la Tabla A diluido en serie en presencia de FBS al 10 % y DMSO al 0,5 %. Después de 48 h de tratamiento con el compuesto de la Tabla A, el resto de la actividad luciferasa de las células se determinó usando el reactivo BriteLite (Perkin Elmer, Wellesley, Massachusetts) con un lector de placas LMaxII (Molecular Probe, Invitrogen). Cada punto de datos representa el promedio de cuatro réplicas del cultivo celular. CI_{50} es la concentración para la cual la actividad luciferasa de las células del replicón se reduce en un 50 %. La citotoxicidad del compuesto de la Tabla A se evaluó usando un ensayo de viabilidad celular basado en MTS.

15 Los compuestos de la Tabla A *supra* se habían sometido a análisis con el ensayo de la proteasa del Ejemplo 20. Los valores de CI_{50} de cada compuesto se proporcionan en la Tabla C. Los compuestos de la Tabla A *supra* pueden haberse también sometido a análisis en el ensayo con replicones del Ejemplo 21 y muestran un valor de CI_{50} menor de aproximadamente 100 nM o inferior.

Tabla C

Número del compuesto	Ensayo proteasa Ej. 12 CI_{50} (μ M)	Método CL	Tiempo de retención	Método EM	Masa observada	Ion
3	0,006	B	3,57	J	830,5	M+H
4	0,035	13	2,92	13	816,5	M+H
5	6,65	13	3,65	13	791,3	M-H
6	0,045	I	2,86	I	846,4	M+H
7	0,45	I	2,76	I	832,5	M+H
9	0,1	I	3,61	I	745,5	M+H
10	0,065	B	3,59	J	816,4	M+H
11	0,02	B	3,59	J	817,5	M+H
12	0,04	B	3,54	J	802,5	M+H
13	0,003	D	2,13	E	856,5	M+H
14	0,003	B	3,65	J	842,5	M+H
15	0,002	B	3,65	J	842,5	M+H
16	0,0023	B	3,62	J	842,5	M+H
17	0,0025	B	3,63	J	828,4	M+H
18	0,01	B	3,63	J	828,4	M+H
19	0,055	B	3,6	J	828,5	M+H
21	0,035	B	3,52	J	816,4	M+H
22	0,095	B	3,46	J	802,4	M+H
23	0,4	B	3,49	J	802,4	M+H
24	0,065	B	3,56	J	830,5	M+H
25	0,008	B	3,64	J	856,5	M+H
27	0,01	B	3,62	J	842,3	M+H
28	0,002	B	3,7	J	868,5	M+H
29	0,04	B	3,11	J	826,3	M+H

ES 2 603 744 T3

Número del compuesto	Ensayo proteasa Ej. 12 Cl ₅₀ (µM)	Método CL	Tiempo de retención	Método EM	Masa observada	Ion
30	0,062	B	3,61	J	832,5	M+H
31	0,008	B	3,65	J	856,6	M+H
32	0,001	B	3,74	J	880,5	M+H
34	0,0045	B	3,7	J	858,5	M+H
35	0,003	B	3,83	G	882,4	M+H
36	0,0035	A3	5,11	E	842,3	M+H
37	0,0033	A3	5,15	E	842,3	M+H
38	0,0035	A3	5,07	E	828,3	M+H
39	0,0025	A3	5,07	E	828,3	M+H
40	0,006	A3	5,16	E	842,3	M+H
41	0,0009	A3	4,82	E	884,18	M+
42	0,04	A3	5,854	E	837,04	M+
43	0,06	A3	5,549	E	811	M+
44	0,015	A3	4,6	E	858,14	M-
45	0,001	A3	5,113	J	874,16	M+H
46	0,002	A3	5,086	J	874,16	M+H
47	0,0048	B	3,65	J	856,5	M+H
48	0,0009	B	3,54	J	828,5	M+H
49	0,0033	A3	5,536	E	870,2	M+
50	0,0038	A3	5,402	E	870,2	M+
51	1,15	B	3,61; 3,67	J	754,5	M+H
53	0,0017	A3	5,257	E	856,17	M+
54	0,0025	A3	5,258	E	900,22	M+
55	0,0014	B	3,61	E	846,4	M+H
56	0,008	A3	5,078	E	874,18	M+
57	0,0065	A3	5,247	E	856,17	M+
58	0,0035	D	2,104	E	842,5	M+H
59	0,0035	D	2,088	E	828,4	M+H
62	0,001	B	3,7	E	844,5	M+H
63	0,0012	B	3,66	E	830,5	M+H
64	0,002	B	3,83	E	884,5	M+H
65	0,0045	B	3,7	E	858,5	M+H
66	0,0055	B	3,8	E	868,3	M+H
67	0,02	A3	4,817	E	858,14	M+
77	0,0009	B	3,72	E	844,3	M+H
79	0,0025	B	4,422	H	842,5	M-H
80	0,002	B	4,503	H	868,5	M-H
81	0,004	B	4,378	H	828,4	M-H

ES 2 603 744 T3

Número del compuesto	Ensayo proteasa Ej. 12 Cl ₅₀ (µM)	Método CL	Tiempo de retención	Método EM	Masa observada	Ion
82	0,0025	B	3,91	J	828,5	M+H
83	0,002	A3	5,25	E	880,14	M+H
84	0,006	B	4,017	H	884,5	M-H
85	0,0045	B	4,013	H	870,4	M-H
86	0,0045	B	4,252	H	844,5	M-H
87	0,007	D	2,267	E	844,5	M+H
90	0,0065	A3	5,319	E	858,18	M+
91	0,005	B	3,61	J	830,5	M+H
92	0,003	B	3,61	J	844,5	M+H
93	0,002	B	3,57	J	816,4	M+H
94	0,0015	B	3,61	J	830,5	M+H
95	0,005	D	2,41	E	842,5	M+H
96	0,007	B	3,664	H	856,5	M-H
97	0,01	B	3,484	H	814,3	M-H
98	0,007	D	2,26	E	830,5	M+H
99	0,02	D	2,093	E	830,5	M+H
100	0,01	B	3,813	H	830,5	M-H
101	0,0025	B	3,72	J	816,4	M+H
106	0,01	B	3,84	B	872,5	M+H
107	0,009	B	3,76	E	844,5	M+H
108	0,006	B	3,69	E	858,4	M+H
109	0,0025	B	3,66	E	830,3	M+H
110	0,008	B	3,8	E	872,5	M+H
111	0,008	B	3,74	E	844,5	M+H
112	0,0014	B	3,72	J	858,5	M+H
113	0,0035	B	3,77	J	870,5	M+H
114	0,0045	B	3,7	J	858,5	M+H
115	0,0045	B	3,7	J	870,5	M+H
116	0,0045	B	3,67	J	844,5	M+H
117	0,0055	B	3,76	J	846,5	M+H
118	0,0045	B	3,66	J	830,5	M+H
119	0,0065	B	3,68	E	858,5	M+H
120	0,01	B	3,75	E	872,5	M+H
121	0,007	B	3,72	J	860,5	M+H
122	0,0014	D	2,07	E	818,5	M+H
123	0,008	B	3,69	E	858,5	M+H
124	0,0015	A3	4,892	E	898,21	M-H
125	< 0,0003	A3	4,761	E	870,15	M+

ES 2 603 744 T3

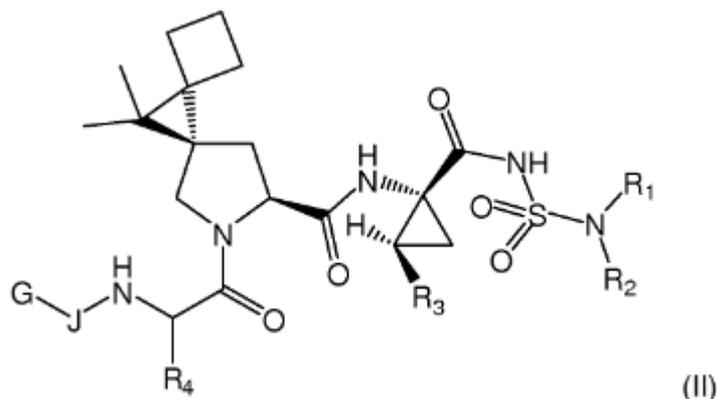
Número del compuesto	Ensayo proteasa Ej. 12 Cl ₅₀ (µM)	Método CL	Tiempo de retención	Método EM	Masa observada	Ion
126	0,006	A3	4,58	E	844,12	M-H
127	0,004	A3	4,327	E	900,18	M-H
128	0,0014	A3	4,742	E	872,17	M-H
129	0,006	A3	4,161	E	872,13	M-H
130	0,008	D	2,002	E	804,4	M+H
131	0,0055	D	2,053	E	818,5	M+H
132	0,0028			E	844,5	M+H
133	0,003	A3	5,574	E	872,21	M+
134	0,005	A3	5,427	E	844,16	M+
135	0,0045	A3	5,401	E	870,2	M+
136	0,007	A3	5,27	E	842,14	M+
137	0,0035	B	3,83	E	872,5	M+H
138	0,003	A3	5,552	E	833,15	M+
139	0,0035	A3	5,589	E	847,17	M+H
140	0,0025	A3	5,592	E	849,19	M+H
141	0,008	B	3,62	E	860,7	M+H
142	0,01	B	3,64	E	860,7	M+H
144	0,009	A3	5,24/5,33	E	846,15	M+
145	0,0059	A3	5,688	E	863,21	M+H
146	0,003	A3	4,944	E	884,18	M+
147	0,0015	A3	5,115	E	912,23	M+
148	0,0008	A3	5,447	E	836,17	M+H
149	0,0015	A3	5,783	E	868,25	M+H
150	0,0024	A3	5,541	E	900,22	M+H
151	0,002	A3	5,446	E	886,19	M+H
152	0,0011	A3	5,624	E	914,25	M+H
153	0,0018	A3	5,496	E	886,19	M+H
154	0,0028	A3	5,365	E	872,17	M+H
155	0,0044	A3	5,394	E	894,17	M-H
156	0,0013	A3	5,246	E	876,18	M-H
157	0,001	A3	5,217	E	886,19	M-H
158	0,022	A3	5,331	E	914,25	M+
159	0,011	A3	5,839	E	884,22	M-H
160	0,003	A3	5,923	E	912,28	M-H
161	0,065	A5	1,63	A5	840,5	M+H
162	0,0009	A4	1,48	A4	830,8	M+H
164	0,008	A6	14,96	A6	879,6	M+H
165	0,0062	A5	1,49	A5	795,4	M+H

ES 2 603 744 T3

Número del compuesto	Ensayo proteasa Ej. 12 CI ₅₀ (µM)	Método CL	Tiempo de retención	Método EM	Masa observada	Ion
166	0,01	A5	1,55	A5	812,8	M+H
167	0,0006	A5	1,51	A5	798,7	M+H
168	0,03	A5	1,51	A5	832,8	M+H
169	0,0015	A5	1,67	A5	860	M+H
170	0,0005	A5	1,66	A5	845	M+H
171	0,001	A5	1,48	A5	879	M+H
172	0,0025	A5	1,42	A5	842,9	M+H
173	0,003	A5	1,55	A5	812,7	M+H
174	0,0006	A4	1,61	A4	858,6	M+H
175	0,01	A6	6,76	A6	822,46	M+H
177	0,025	A6	8,22	A6	876,5	M+H
178	0,08	A6	8,14	A6	860,48	M+H
179	0,025	A6	7,62	A6	829,49	M+H
180	0,03	A6	7,56	A6	839,48	M+H
181	0,09	A6	8,13	A6	867,52	M+H
183	0,095	A6	7,93	A6	867,52	M+H
185	0,04	A6	7,63	A6	839,49	M+H
186	0,065	A6	7,36	A6	839,49	M+H
187	0,025	A6	6,68	A6	842,48	M+H
188	0,02	A6	7,79	A6	846,46	M+H
189	0,025	A6	7,35	A6	846,46	M+H
190	0,02	A6	7,31	A6	846,46	M+H
191	0,055	A6	8,08	A6	847,44	M+H
192	0,025	A6	7,75	A6	847,44	M+H
194	0,01	A6	6,66	A6	856,5	M+H
195	0,075	A6	8,29	A6	858,46	M+H
196	0,02	A6	7,51	A6	858,46	M+H
197	0,04	A6	7,35	A6	858,46	M+H
198	0,04	A6	7,65	A6	860,47	M+H
199	0,014	A6	7,62	A6	823,45	M+H
200	0,008	A6	7,02	A6	788,48	M+H
201	0,035	A6	6,78	A6	799,42	M+H
202	0,02	A6	5,89	A6	843,52	M+H
203	0,008	A6	13,62	A6	860,2	M+H

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula (II):



5 y estereoisómeros del mismo;
en la que

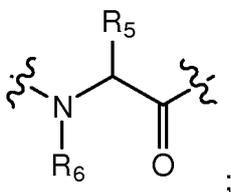
R₃ es alquilo C₁-C₆ o alqueno C₂-C₆

R₁ y R₂ son independientemente hidrógeno o se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y cicloalquil C₃-C₇ alquilo C₀-C₂, cada uno de los cuales está sustituido con 0, 1 o 2 restos seleccionados entre halógeno y alquilo C₁-C₄; o

10 R₁ y R₂, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado, insaturado o aromático que tiene 0, 1 o 2 heteroátomos adicionales en el anillo seleccionados independientemente entre N, O o S y dicho anillo heterocíclico tiene de 4 a 7 átomos totales en el anillo, teniendo dicho heterociclo 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, mono- y dialquil C₁₋₄amino, aminoalquilo C₁-C₄, alcanoil C₁-C₄aminoalquilo C₁-C₄;

R₄ es alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₈ o un anillo heterocíclico de 5 o 6 saturado que tiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre N, O o S, cada uno de los cuales está sustituido con 0-2 grupos alquilo C₁-C₄;

J es un resto divalente de la fórmula:



20

R₅ es alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, o un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre N, O o S, cada uno de los cuales está sustituido con 0-2 grupos alquilo C₁-C₄;

R₆ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

25 G es un grupo de la fórmula -E-R₇;

E es un enlace, CH₂, C(O), S(O)₂, C(R₉)₂C(O) o C(O)C(R₉)₂,

R₇ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquil C₃-C₇alquilo C₀-C₂, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalquil C₃-C₇alcoxi C₀-C₂, mono- y dialquil-C₁-C₆amino, -S(O)₂R₁₀, -N(R₉)S(O)₂R₁₀,

heterociclo monocíclico o bicíclico, y arilo monocíclico o bicíclico, en la que cada resto está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 grupos R_8 , cada uno de los restos R_8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 y alcanóilo C_1-C_6 ; o

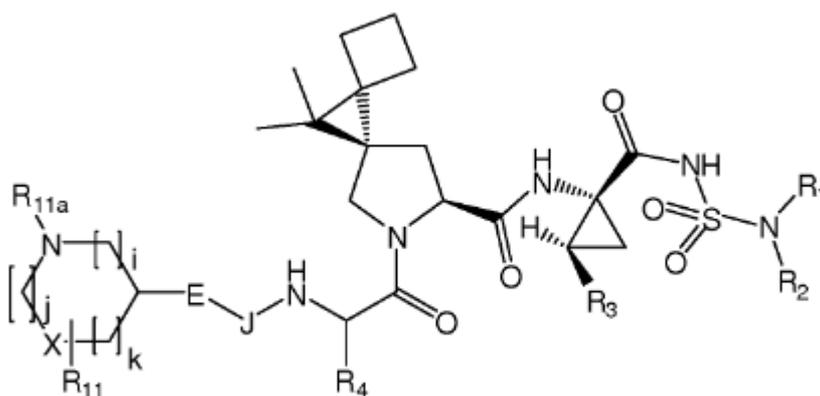
- 5 R_6 y R_7 , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forma un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene 0, 1 o 2 heteroátomos adicionales en el anillo seleccionados entre N, O o S, y dicho anillo está sustituido con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alquenoilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , amino, mono- y dialquil C_{1-4} amino, aminoalquilo C_1-C_4 , alcanóilo C_1-C_4 aminoalquilo C_1-C_4 ;

R_9 se selecciona independientemente en cada caso entre hidrógeno y alquilo C_1-C_4 ;

- 10 R_{10} es alquilo C_1-C_6 , amino o mono- y dialquil- C_1-C_6 amino;

y sales, hidratos y solvatos del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1 de Fórmula (III):



(III)

- 15 y las sales farmacéuticamente aceptables y estereoisómeros del mismo; en la que

X está ausente o se selecciona entre NR^{11a} u oxígeno;

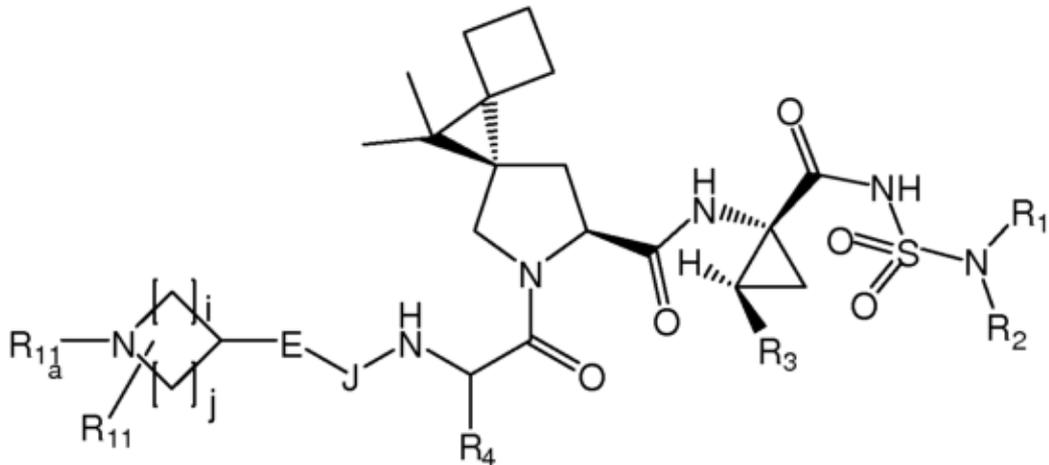
i y k son números enteros seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4;

- 20 j es un número entero seleccionado entre el grupo que consiste en 1, 2, 3 y 4, en el que la suma de i + j + k es menor o igual a 5 y mayor o igual a 2 cuando X está ausente, y la suma de i + j + k es menor o igual a 4 y mayor o igual a 1 cuando X es oxígeno;

R^{11} representa de cero a tres restos, cada uno independientemente seleccionado en cada caso entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-4} , mono- y dialquil C_{1-4} amino, hidroxialquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4} ; y

- 25 R^{11a} se selecciona independientemente en cada caso entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , hidroxialquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4} .

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 de Fórmula (IV):



(IV)

y las sales farmacéuticamente aceptables y estereoisómeros del mismo; en la que

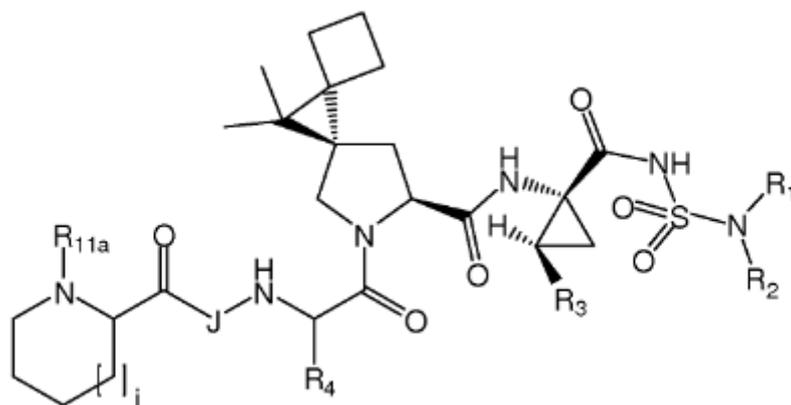
i es un número entero seleccionado entre el grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4;

5 j es un número entero seleccionado entre el grupo que consiste en 1, 2, 3 y 4, en el que la suma de i + j + k es menor o igual a 5 y mayor o igual a 2;

R¹¹ representa de cero a tres restos, cada uno independientemente seleccionado en cada caso entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₄, mono- y dialquilo C₁₋₄amino, hidroxialquilo C₁₋₄, y alcoxi C₁₋₄alquilo C₁₋₄; y

10 R^{11a} se selecciona independientemente en cada caso entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxialquilo C₁₋₄, y alcoxialquilo C₁₋₄alquilo C₁₋₄.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 de la Fórmula (V):



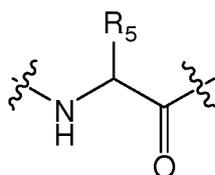
(V)

y las sales farmacéuticamente aceptables y estereoisómeros del mismo; en la que

15 i es 0 o 1; y

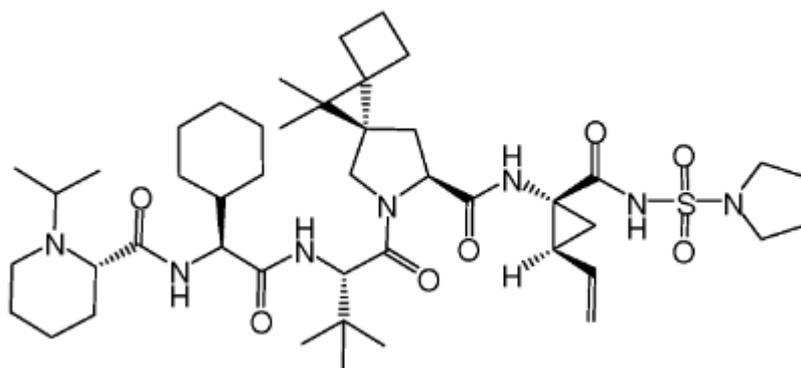
R^{11a} es hidrógeno o alquilo C₁₋₄.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que J es un resto divalente de fórmula:



en la que R_5 es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_4-C_7 , o un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N, O o S, cada uno de los cuales está sustituido con 0-2 grupos alquilo C_1-C_4 .

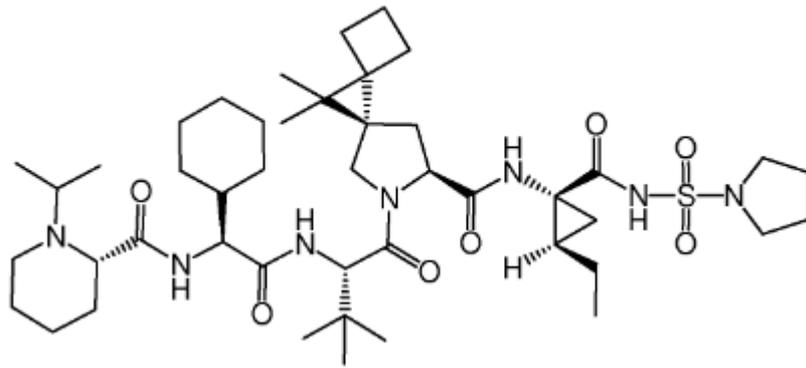
- 5 6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R_4 y R_5 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en *tert*-butilo, ciclohexilo, 1-metil-ciclohexilo, tetrahidropiran-4-ilo y 1-metil-tetrahidropiran-4-ilo.
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , y cicloalquil C_3-C_7 alquilo C_0-C_2 , o R_1 y R_2 , tomados junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado, insaturado o aromático que tiene 0, 1 o 2 heteroátomos adicionales en el anillo seleccionados independientemente entre N, O o S y dicho anillo heterocíclico tiene de 4 a 7 átomos totales en el anillo, teniendo dicho heterociclo 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , amino, mono- y dialquil C_{1-4} amino, aminoalquilo C_1-C_4 , alcanoil C_1-C_4 aminoalquilo C_1-C_4 .
- 10 8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R_1 y R_2 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_4 , alquilo C_1-C_3 sustituido con uno o más átomos de flúor, cicloalquilo C_3-C_6 y ciclopropilmetilo; o R_1 , R_2 y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo pirrolidinilo, un anillo piperidinilo o un anillo morfolinilo.
- 20 9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 2-8, en el que R_{11a} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_4 y perdeuteroalquilo C_1-C_4 .
10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 2-9, en el que R_{11a} se selecciona entre el grupo que consiste en etilo, etil- d_5 , isopropilo e isopropil- d_7 .
11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que es



25

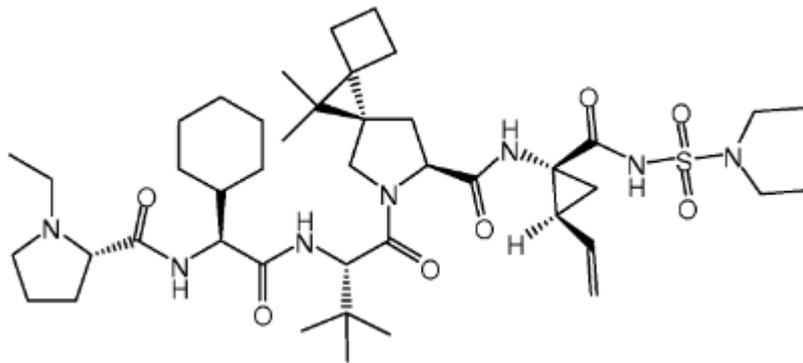
y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que es



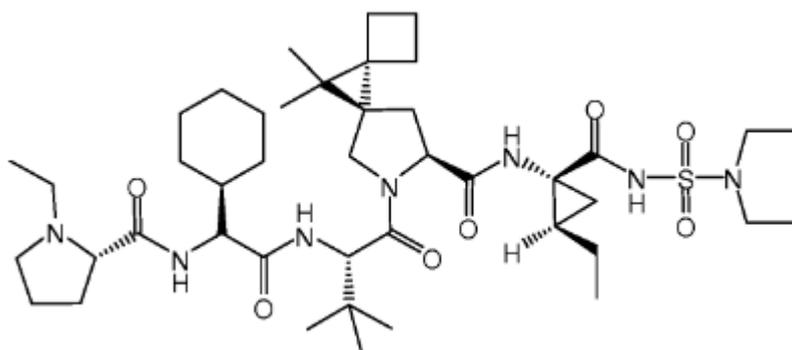
y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que es



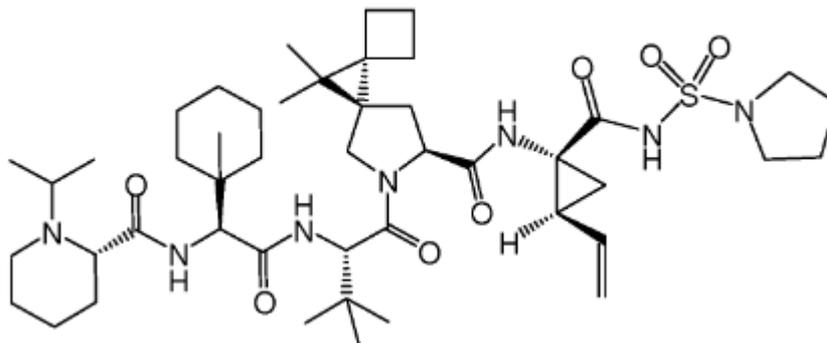
5 y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que es



y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que es



y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para su uso en el tratamiento de un trastorno asociado con el VHC.
- 5 17. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 16, en el que el trastorno asociado con el VHC se selecciona entre el grupo que consiste en infección por VHC, cirrosis hepática, enfermedad hepática crónica, carcinoma hepatocelular, crioglobulinemia, linfoma no de Hodgkin, fibrosis hepática y supresión de la respuesta inmune innata intracelular.
18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para su uso en el tratamiento. 10 inhibición o prevención de la actividad del VHC o el VIH en un sujeto.
19. Una combinación que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto modulador del VHC adicional.
20. La combinación de la reivindicación 19, en la que el compuesto modulador del VHC adicional se selecciona entre el grupo que consiste en NIM811, ITMN191, MK-7009, TMC 435350, Sch 503034 y VX-950.
- 15 21. La combinación de la reivindicación 19, en la que el compuesto modulador del VHC adicional es interferón o interferón derivatizado, seleccionado entre el grupo que consiste en interferón alfa-2B, interferón alfa pegilado, interferón consenso, interferón alfa 2A, interferón linfoblastoide e interferón tau.
22. La combinación de la reivindicación 19, en la que el compuesto modulador del VHC adicional es un inhibidor de la citocromo P450 monooxigenasa seleccionado entre el grupo que consiste en ritonavir, ketoconazol, 20 troleandomicina, 4-metil pirazol, ciclosporina y clometiazol.
23. Una formulación farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de un trastorno asociado con el VHC, comprendiendo la formulación un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.