SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-082861- -00000-0000
Fecha: 2011-07-01 17:26:23 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 413

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 11-82861

54. **TÍTULO** INHIBIDORES DE HCV NS5A

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE** PRESIDIO PHARMACEUTICALS INC

DOMICILIO CALIFORNIA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. **APODERADO** Andres Tobos Mateus

22. **BOGOTÁ, D.C.,** 1 Julio 2011

(FORMA P-10)

03-07-2011

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
ición
No. 11-082861- -00000-0000
Fecha: 2011-07-01 17:26:23 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 413

FORMULARIO ÙNICO DE SOLICITUD DE PATENTES
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

(1) SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I ☐ Capítulo II

(2) SOLICITANTE

Nombre: PRESIDIO PHARMACEUTICALS, INC.
1700 Owens Street, Suite 585
Dirección: San Francisco, California 94158
Estados Unidos de América
Nacionalidad o Domicilio: California, Estados Unidos de América
Lugar de Constitución: Estados Unidos de América
Teléfono: Fax:
E- mail:

IDENTIFICACION
☐ C.C. ☐ NIT
☐ C.E. ☐ Otro
Cúal
Número

(3) REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: Andrea Tobos Mateus
Dirección: Carrera 7C No. 138-19 Of.901
Bogotá, D.C. Colombia
Teléfono: 8123335 Fax: 8123335
E- mail: andrea.tobos@tobos.com.co

IDENTIFICACIÓN
☒ C.C. ☐ NIT
☐ C.E. ☐ Otro
Cúal
Número 52.223.325 TP 148648

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el numero de radicación (del poder).

(4) INVENTOR (ES) (72)

Nombre: ZHONG, Min y LI, Leping
Dirección: 1700 Owens Street, Suite 585 San Francisco, California 94158 Estados Unidos de América
Nacionalidad o Domicilio: Estadounidenses

(5) PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2009/066459 Fecha 02 diciembre 2009
Publicación internacional No. WO/2010/065674 Fecha 10 junio 2010

(6) Título (54) INHIBIDORES DE HCV NS5A

(7) Clasificación internacional (51)

(8) Prioridad

☒ SI ☐ NO

(33)País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	03 diciembre 2008	61/119,723
US	28 abril 2009	61/173,590
US	28 abril 2009	61/214,881
US	01 junio 2009	61/182,952
US	01 junio 2009	61/182,958

(9) Comprobante de pago No. 11-6436 **Fecha** 1 julio 2011

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

10 Anexos

- [X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal de la persona jurídica peticionaria, en cuanto no estén inscritas en alguna Cámara de Comercio Colombiana.
- [ ] Poderes, si fuere el caso.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [X] Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- [ ] Traducción de examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- [ ] Arte final 12x12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [X] Otros Tarjeta de archivo temático y tarjeta de extracto para publicación

11 FIGURA CARACTERISTICA:

12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE Andrea Tobos Mateus

FIRMA

C.C. 52.223.325 **TP** 148648

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0064560

Bogotá D.C., Julio 01 de 2011 - 16:42:53

RECIBIDO DE : TOBOS ABOGADOS SAS NI 900.367.556

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	406586880	01/07/2011	1.154.200.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	571.000.00	571.000.00
				$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-082861- -00000-0000
Fecha: 2011-07-01 17:26:23 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 413

INHIBIDORES DE LA PROTEÍNA NO ESTRUCTURAL 5A DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

DECLARACIÓN DE LAS SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reclama el beneficio de las solicitudes provisionales de los Estados Unidos 61/119,723, presentada en Diciembre 3 del 2008; 61/173,590 y 61/214,881 presentadas en Abril 28 del 2009 y 61/182,958 y 61/182,952, presentadas en Junio 1 del 2009.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La invención se relaciona con compuesto útiles para inhibir la replicación del virus de la hepatitis C ("HCV"), particularmente las funciones de la proteína no estructural 5A ("NS5A") del HCV.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El HCV es un ARN virus de una sola hebra, que es un miembro de la familia *Flaviviridae*. El virus muestra una heterogeneidad genética extensa, puesto que hay actualmente siete genotipos identificados y más de 50 subtipos identificados. En las células infectadas con HCV, el ARN viral se traduce en una poliproteína que se escinde en diez proteínas individuales. En el término amino están las proteínas estructurales: la proteína del núcleo (C) y

las glucoproteínas de envoltura, E1 y E2. p7, una proteína de la membrana integral, sigue a E1 y E2. Además, hay seis proteínas no estructurales, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B, que juegan un papel funcional en el ciclo de vida del HCV. (Véase, por ejemplo, Lindenbach, B.D. y C.M. Rice, *Nature*. 436:933-938, 2005).

La infección con HCV es un asunto serio de la salud. Se estima que 170 millones de personas están infectadas crónicamente con HCV. La infección con HCV puede conducir a hepatitis crónica, cirrosis, falla del hígado y carcinoma hepatocelular. La infección crónica con HCV es, por lo tanto, una causa mundial de mortalidad prematura relacionada con el hígado.

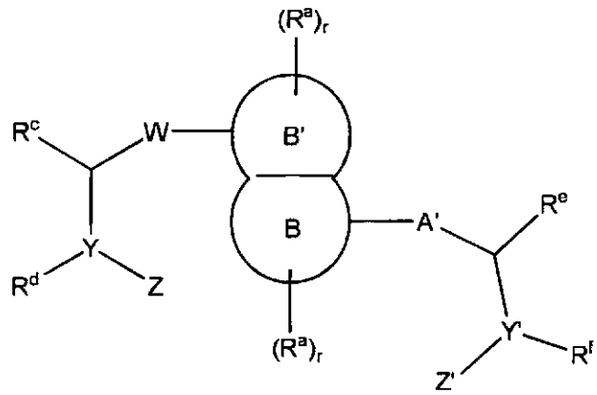
El presente estándar del régimen de tratamiento de cuidado para la infección con HCV involucra interferón alfa, solo o en combinación con ribavirina. El tratamiento es problemático y algunas veces tiene efectos secundarios debilitantes y severos, y muchos pacientes no responden de manera durable al tratamiento. Se necesitan urgentemente métodos nuevos y efectivos para tratar la infección con HCV.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

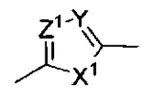
Las características esenciales de la proteína NS5A del HCV, la hacen un objetivo ideal para los

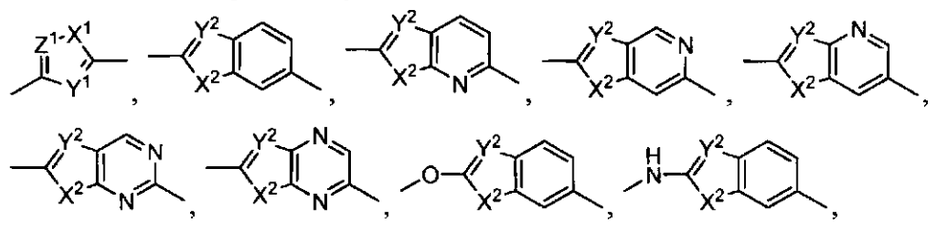
inhibidores. La presente descripción, describe una clase de compuestos dirigidos a la proteína NS5A y métodos para su uso para tratar la infección con HCV en humanos.

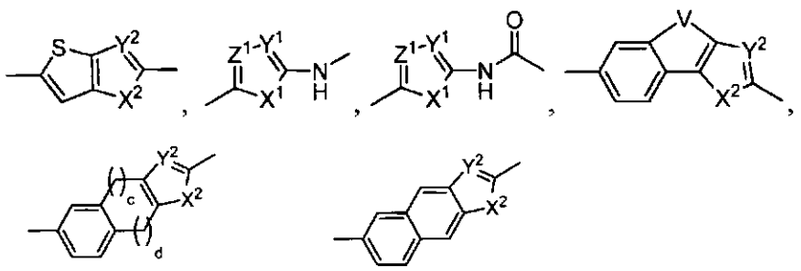
En un primer aspecto, se proporcionan los compuestos de fórmula I:



en donde:

A' se selecciona del grupo que consiste de un enlace sencillo, $-(CR_2)_n-C(O)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-N(R^N)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-S(O)_k-N(R^N)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-C(O)-N(R^N)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-N(R^N)-C(O)-N(R^N)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-C(O)-O-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-N(R^N)-S(O)_k-N(R^N)-(CR_2)_p-$ y $-(CR_2)_n-N(R^N)-C(O)-O-(CR_2)_p-$ y un grupo heteroarilo seleccionado del grupo que consiste de  ,





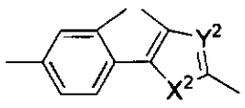
y en donde:

X^1 es CH_2, NH, O o S,

Y^1, Y^2 y Z^1 son cada uno de manera independiente CH o N,

X^2 es NH, O o S,

V es $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-N=CH-$, $-(CH_2)_a-N(R^N)-(CH_2)_b-$ o $-(CH_2)_a-O-(CH_2)_b-$, en donde a y b son de manera independiente 0, 1, 2 ó 3, con la condición de que a y b no son ambos 0,



incluye opcionalmente 1 ó 2 nitrógenos como heteroátomos en el residuo de fenilo,

los carbonos del grupo heteroarilo están cada uno, de manera independiente, sustituidos opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino,

los nitrógenos, si están presentes, del grupo

heteroarilo, están cada uno, de manera independiente, sustituidos opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de -OH, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida,

a y b son de manera independiente 1, 2 ó 3.

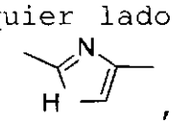
c y d son de manera independiente 1 ó 2,

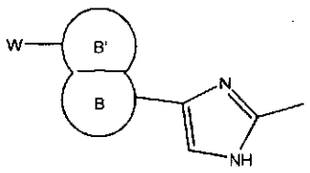
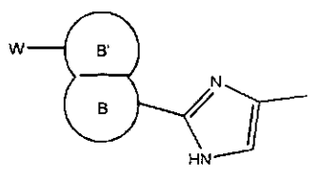
n y p son de manera independiente 0, 1, 2 ó 3,

k es 0, 1 ó 2,

cada R se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino,

cada R^N se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de hidrógeno, -OH, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida, y

en donde B puede unirse a cualquier lado de A', de manera que en el ejemplo de A' siendo  , W-B-A'

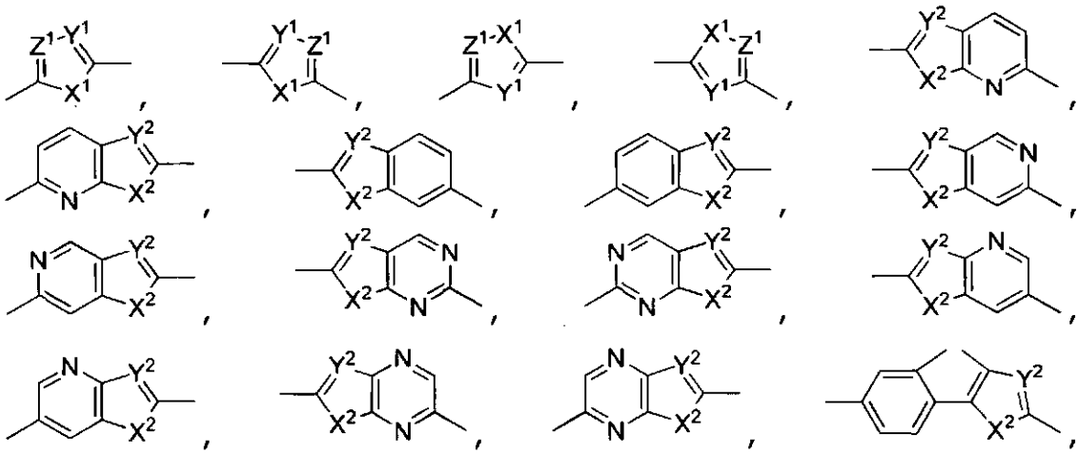
puede ser  o  ;

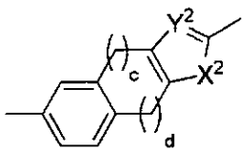
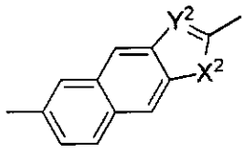
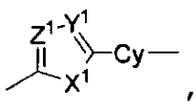
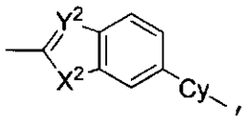
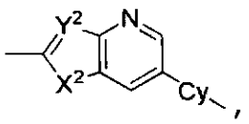
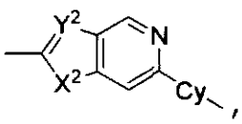
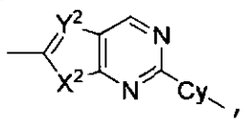
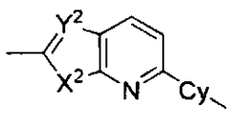
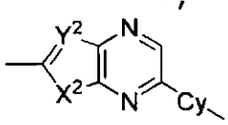
B y B' son cada uno, de manera independiente, un anillo de 4 a 8 miembros que es un arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclo, en donde cada heteroátomo, si está presente, es de manera independiente N, O o S, y en donde al menos uno de B o B' es aromático;

cada R^a se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino; y si B o B' no es aromático, también puede sustituirse con uno o más oxo;

cada r es de manera independiente 0, 1, 2 ó 3;

W se selecciona de manera independiente de



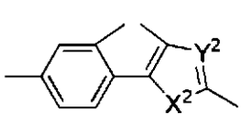
y en donde:

X^1 es CH_2, NH, O o S,

Y^1, Y^2 y Z^1 son cada uno, de manera independiente, CH o N,

X^2 es NH, O o S,

V es $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-N=CH-$, $-(CH_2)_a-N(R^N)-(CH_2)_b-$ o $-(CH_2)_a-O-(CH_2)_b-$, en donde a y b son de manera independiente 0, 1, 2 ó 3, con la condición de que a y b no son ambos 0,


incluye opcionalmente 1 ó 2 nitrógenos como heteroátomos en el residuo de fenilo,

W está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de -OH, $-CN$, $-NO_2$, halógeno, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino,

W y el anillo B' pueden conectarse ya sea a

través de un átomo de carbono o nitrógeno en B', y

Cy es un grupo cicloalquilo, heterociclo, arilo o un grupo heteroarilo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 5 a 12 miembros, en donde hasta tres heteroátomos son de manera independiente N, S u O, y que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino;

cada R^c, R^d, R^e y R^f se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de: hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, aralquilo y un anillo de 4 a 8 miembros que puede ser cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo o arilo, en donde,

cada heteroátomo, si está presente, es de manera independiente N, O o S,

cada uno de R^c, R^d, R^e y R^f puede sustituirse opcionalmente con alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, aralquilo, o un anillo de 4 a 8 miembros que puede ser cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo o arilo y en donde cada heteroátomo, si está presente, es de manera independiente N, O o S,

R^c y R^d están unidos opcionalmente para formar un

heterociclo de 4 a 8 miembros que está fusionado opcionalmente a otro anillo de heterociclo o heteroarilo de 3 a 5 miembros, y

R^e y R^f están unidos opcionalmente para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, que está fusionado opcionalmente a otro anillo de heterociclo o heteroarilo de 3 a 5 miembros;

Y y Y' son cada uno, de manera independiente carbono o nitrógeno; y

Z y Z' se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, 1-3 aminoácidos, $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-C(R^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$, $-U-(CR^4_2)_t-R^8$, y $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$, en donde,

U se selecciona del grupo que consiste de $-C(O)-$, $-C(S)-$ y $-S(O)_2-$,

cada R^4, R^5 y R^7 se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo y aralquilo,

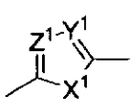
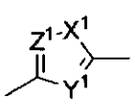
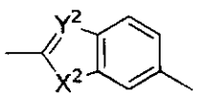
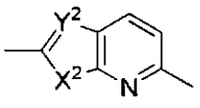
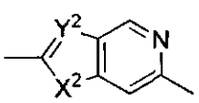
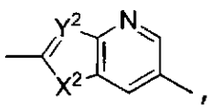
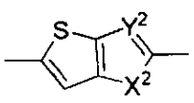
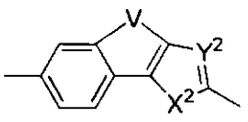
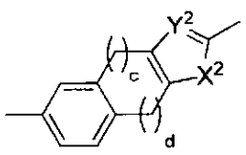
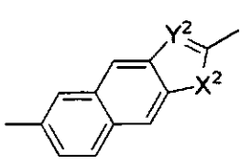
R^8 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, $-C(O)-R^{81}$, $-C(S)-R^{81}$, $-C(O)-O-R^{81}$, $-C(O)-N-R^{81}_2$, $-S(O)_2-R^{81}$ y

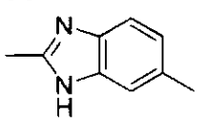
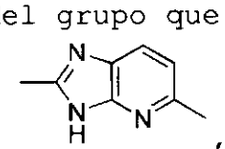
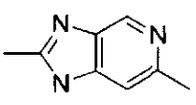
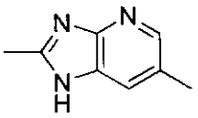
$-S(O)_2-N-R^{81}{}_2$, en donde cada R^{81} se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo y aralquilo,

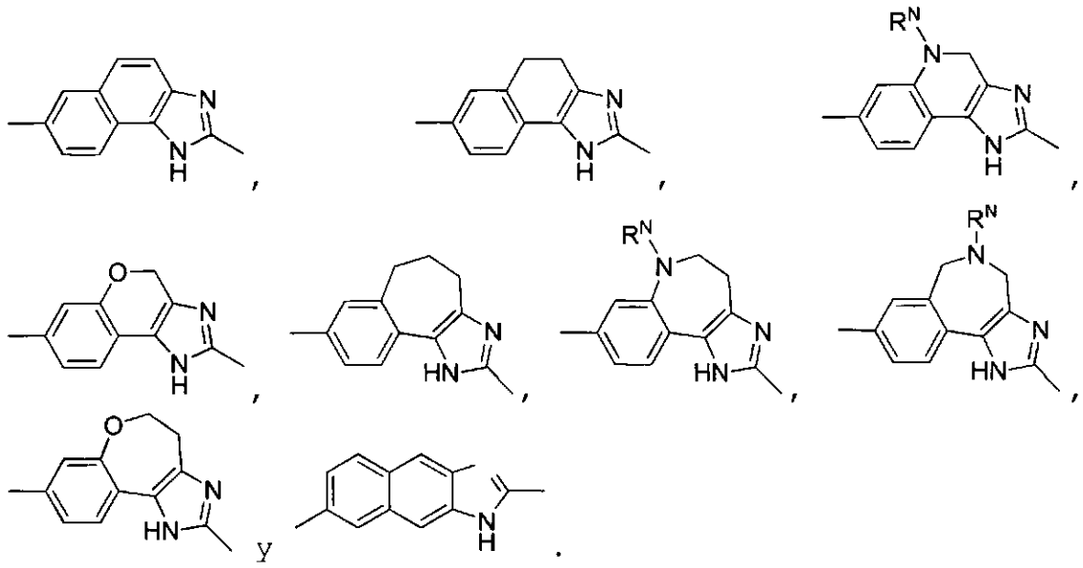
opcionalmente, R^7 y R^8 forman juntos un anillo de 4-7 miembros,

cada t es de manera independiente 0, 1, 2, 3 ó 4, y

u es 0, 1 ó 2.

En una primera modalidad del primer aspecto, A' se selecciona del grupo que consiste de un enlace sencillo, $-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-N(R^N)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-C(O)-N(R^N)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-N(R^N)-C(O)-N(R^N)-(CR_2)_p-$ y $-(CR_2)_n-N(R^N)-C(O)-O-(CR_2)_p-$ y un grupo heteroarilo seleccionado del grupo que consiste de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  y  .

En una segunda modalidad del primer aspecto, A' se selecciona del grupo que consiste de un enlace sencillo,  ,  ,  ,  ,



En una tercera modalidad del primer aspecto, R^c, R^d, R^e y R^f se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de: hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8 y heteroalquilo de C_1 a C_8, en donde,

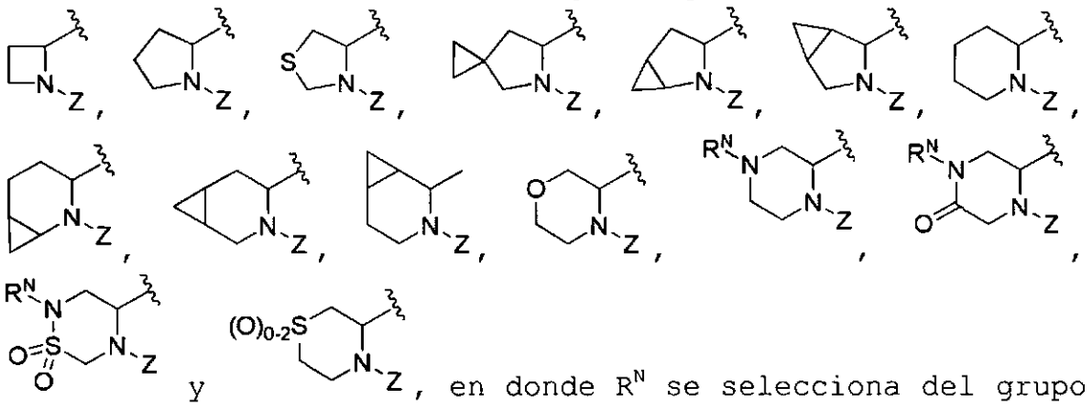
cada heteroátomo, si está presente, es de manera independiente N, O o S,

R^c y R^d están unidos opcionalmente para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, que está fusionado opcionalmente a otro heterociclo de 3 a 6 miembros, y

R^e y R^f están unidos opcionalmente para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, que está fusionado opcionalmente a otro heterociclo de 3 a 6 miembros.

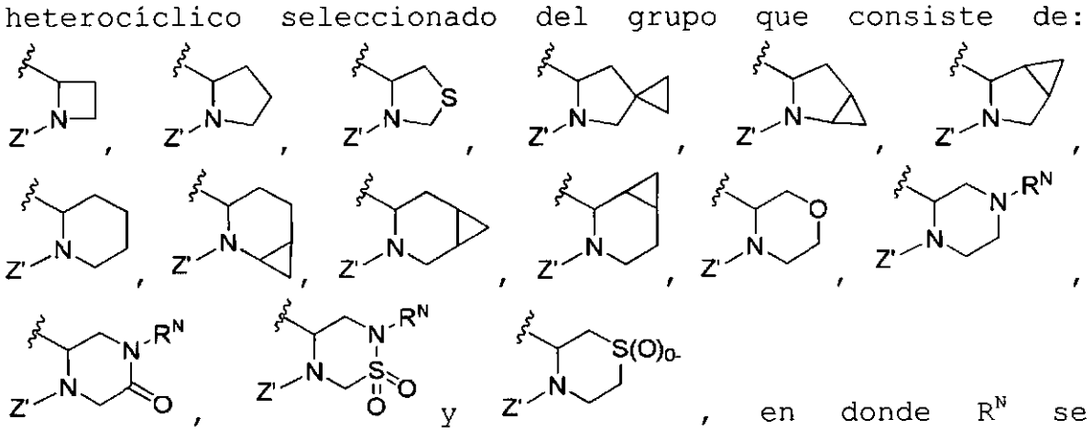
En una cuarta modalidad del primer aspecto, R^c y R^d o R^e y R^f están unidos opcionalmente para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, que está fusionado opcionalmente a otro heterociclo de 3 a 6 miembros.

En una quinta modalidad del primer aspecto, R^c y R^d están unidos y forman un sistema anular fusionado heterocíclico seleccionado del grupo que consiste de:



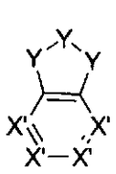
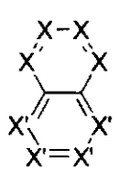
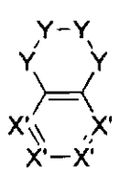
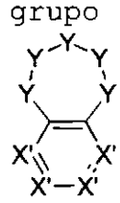
y , en donde R^N se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -OH, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida.

En una sexta modalidad del primer aspecto, R^e y R^f están unidos y forman un sistema anular fusionado heterocíclico seleccionado del grupo que consiste de:



y , en donde R^N se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -OH, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo,

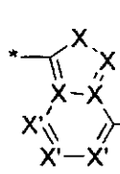
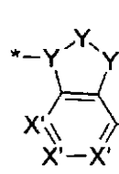
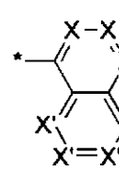
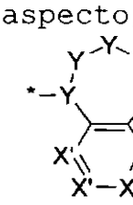
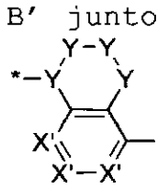
heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida.

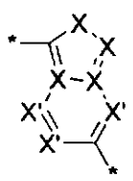
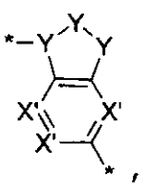
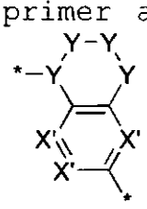
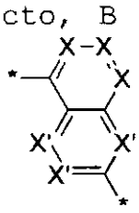
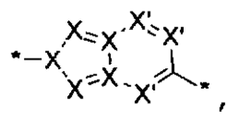
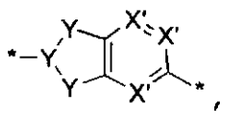
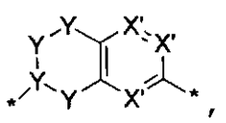
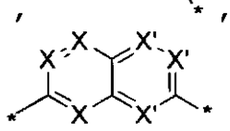
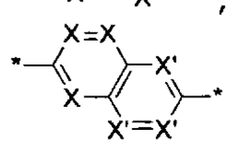
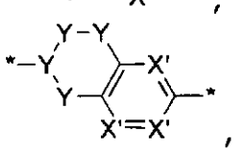
En una séptima modalidad del primer aspecto, B y B' juntos, se seleccionan del grupo que consiste de  ,  ,  ,  y  , en donde cada X es de manera independiente N o C, y si es C, puede incluir un hidrógeno conforme sea necesario para completar la cubierta de la valencia;

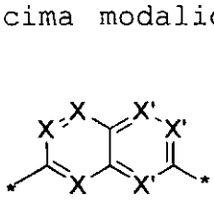
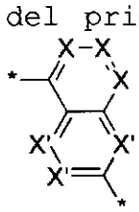
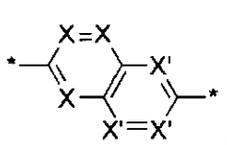
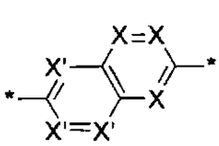
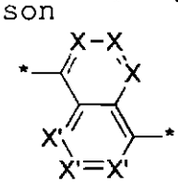
cada X' es de manera independiente -N- o -CH-, con la condición de que no más de dos X' sean -N-;

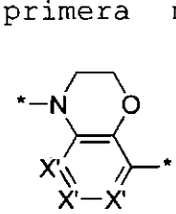
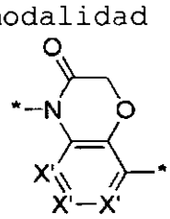
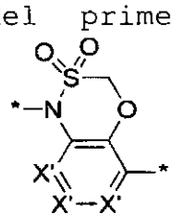
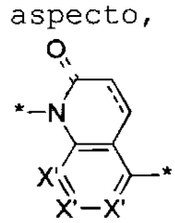
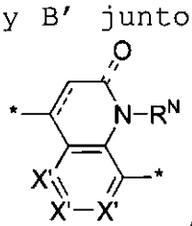
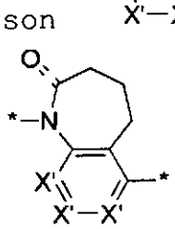
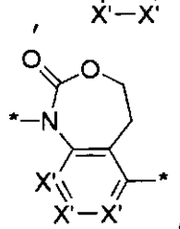
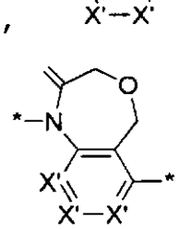
cada Y se selecciona de manera independiente de $-CH_2-$, -NH-, -O-, -S-, $-C(O)_2-$ o $-S(O)_{1-2}-$; y

B y B' se unen al resto del compuesto en cualquier punto de unión disponible en la molécula.

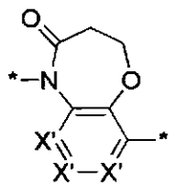
En una octava modalidad del primer aspecto, B y B' juntos son  ,  ,   o  , en donde * indica los puntos de unión al resto del compuesto.

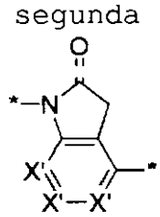
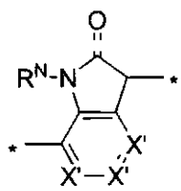
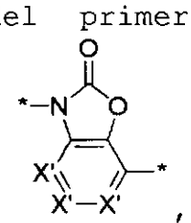
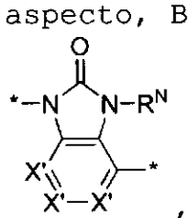
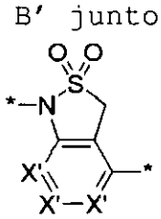
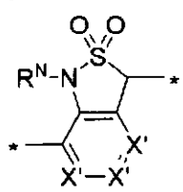
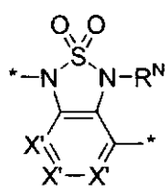
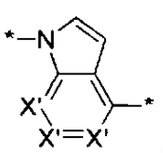
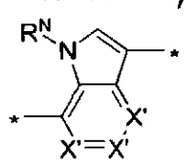
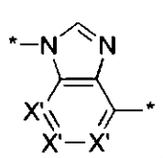
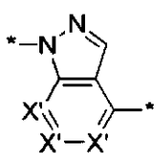
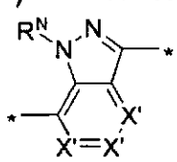
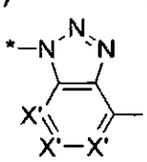
En una novena modalidad del primer aspecto, B y B' juntos son  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  o  , en donde * indica los puntos de unión al resto del compuesto.

En una décima modalidad del primer aspecto, B y B' juntos son  ,  ,  ,  o  , en donde * indica los puntos de unión al resto del compuesto, en donde no más de 2 de X son nitrógeno.

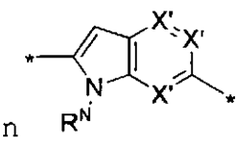
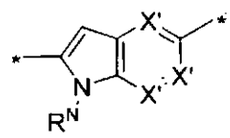
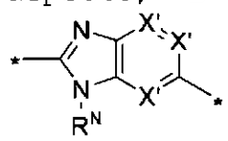
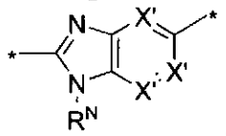
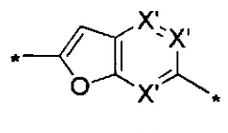
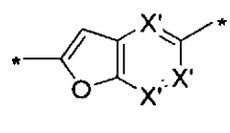
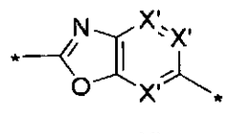
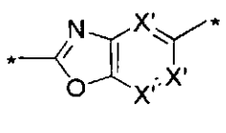
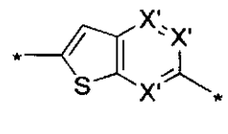
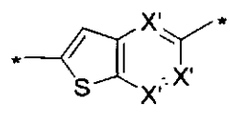
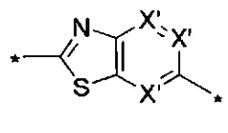
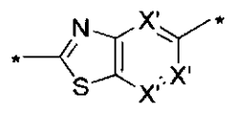
En una décimo primera modalidad del primer aspecto, B y B' juntos son  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  o

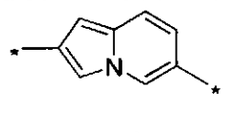
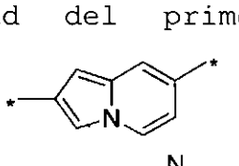
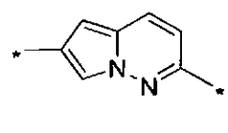
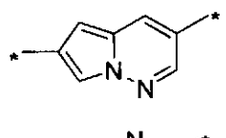
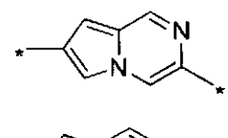
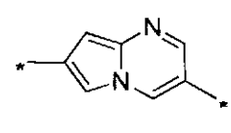
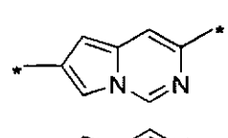
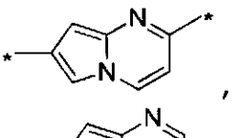
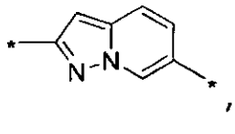
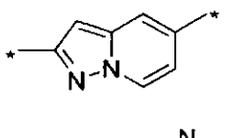
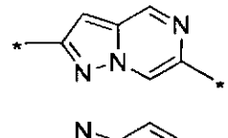
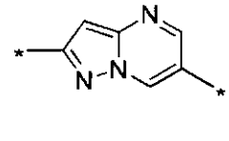
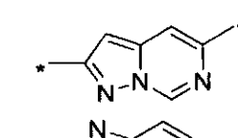
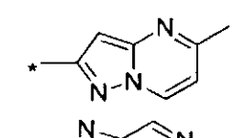
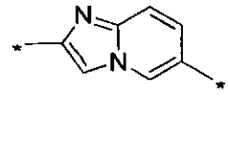
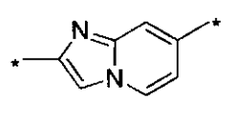
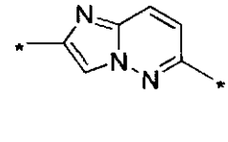
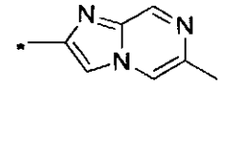
25

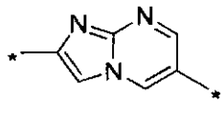
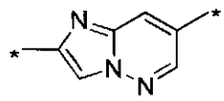
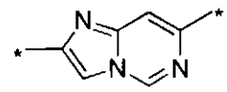
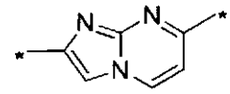
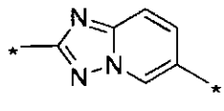
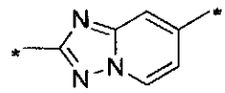
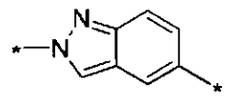
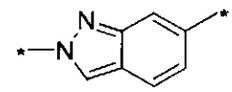
 , en donde * indica los puntos de unión al resto del compuesto, y R^N se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -OH, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida.

En una décimo segunda modalidad del primer aspecto, B y B' juntos son  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  o , en donde * indica los puntos de unión al resto del compuesto y R^N se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -OH, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida.

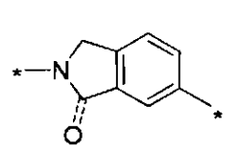
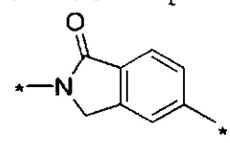
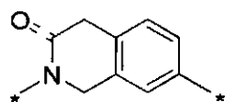
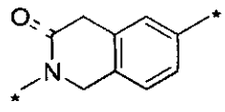
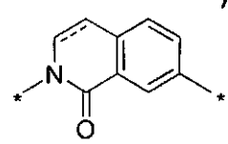
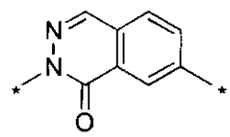
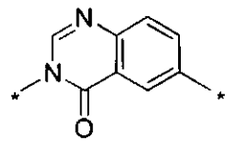
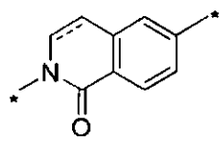
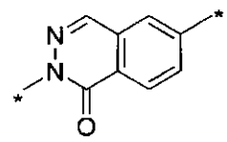
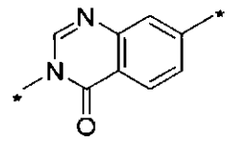
En una décimo tercera modalidad del primer

aspecto, B y B' juntos son  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  o , en donde * indica los puntos de unión al resto del compuesto y R^N se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -OH, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida.

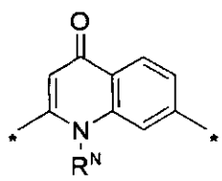
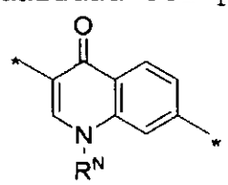
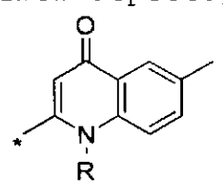
En una décimo cuarta modalidad del primer aspecto, B y B' juntos son  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

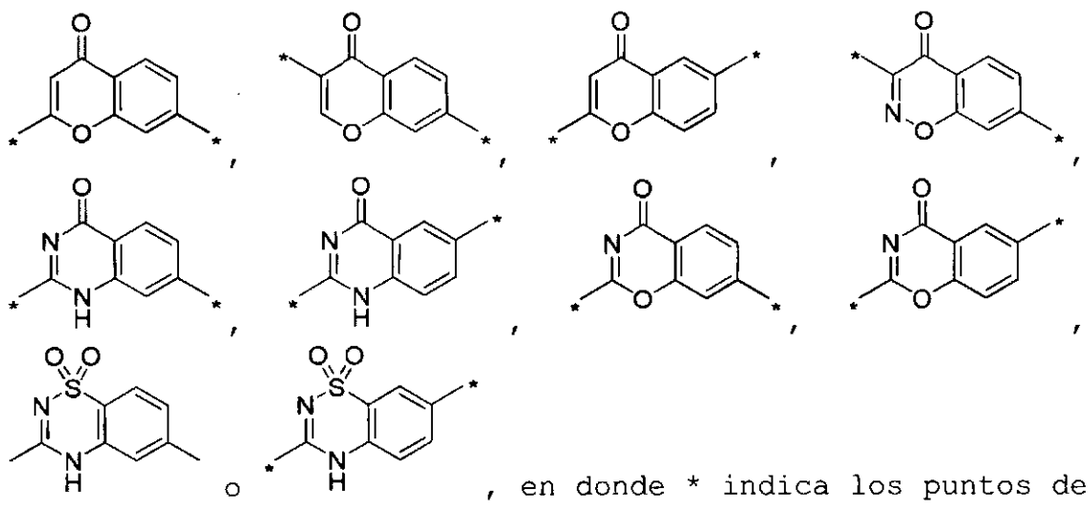
 ,  ,  ,  ,
 ,  ,  , o  ,

en donde * indica los puntos de unión al resto del compuesto y el anillo de seis miembros contiene opcionalmente uno o dos nitrógenos adicionales como heteroátomos, con la condición de que el número total de nitrógenos en el anillo de seis miembros no exceda de dos.

En una décimo quinta modalidad del primer aspecto, B y B' juntos son  ,  ,
 ,  ,  ,  ,
 ,  ,  , o  ,

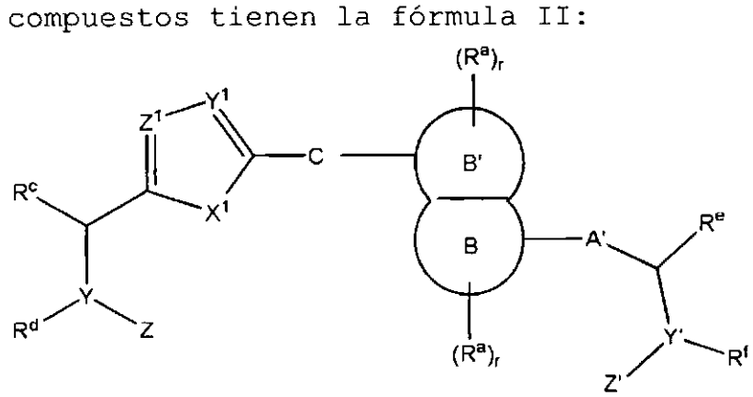
en donde * indica los puntos de unión al resto del compuesto y la porción fenilo contiene opcionalmente uno o dos nitrógenos como heteroátomos.

En una décimo sexta modalidad del primer aspecto, B y B' juntos son  ,  ,  ,

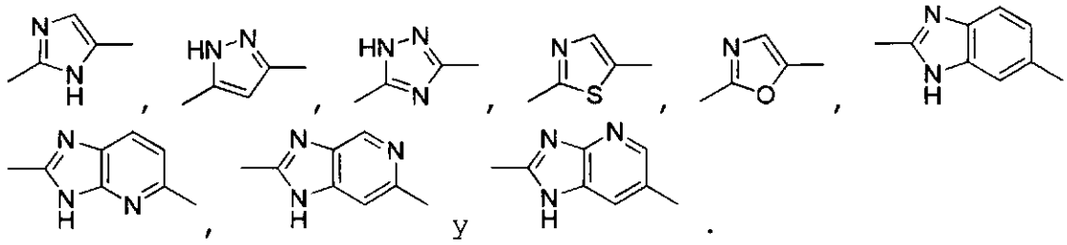


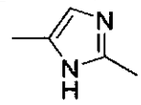
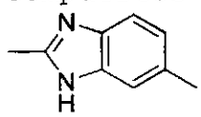
, en donde * indica los puntos de unión al resto del compuesto; la porción fenilo contiene opcionalmente uno o dos nitrógenos como heteroátomos; y R^N se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -OH, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida.

En un segundo aspecto de la invención, los compuestos tienen la fórmula II:

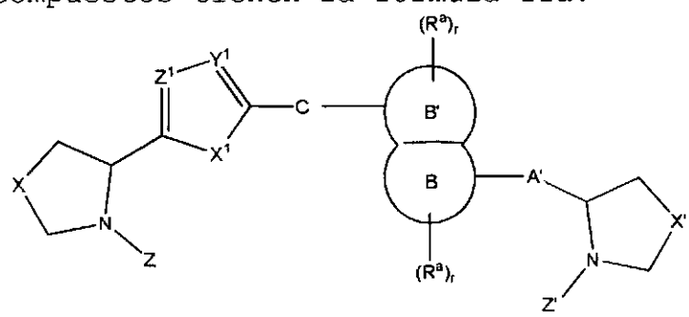


, en donde A' se selecciona del grupo que consiste de un enlace sencillo,



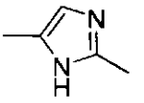
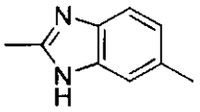
En una primera modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula II, en donde A' es  o  .

En una segunda modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIa:

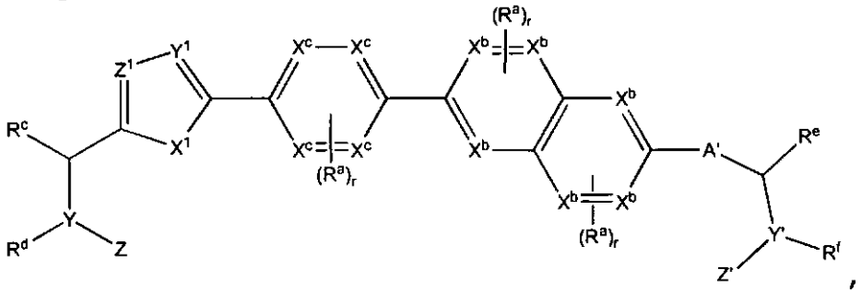


, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

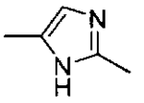
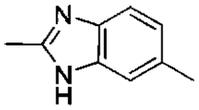
En una tercera modalidad del segundo aspecto, los

compuestos tienen la fórmula IIa, en donde A' es  o  .

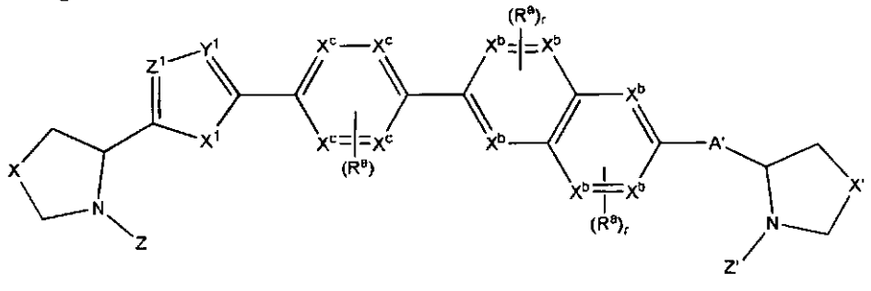
En una cuarta modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIb:



, en donde cada X^b y X^c es de manera independiente C o N.

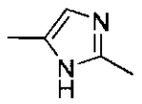
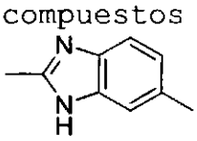
En una quinta modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIb, en donde A' es  o  .

En una sexta modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIc:

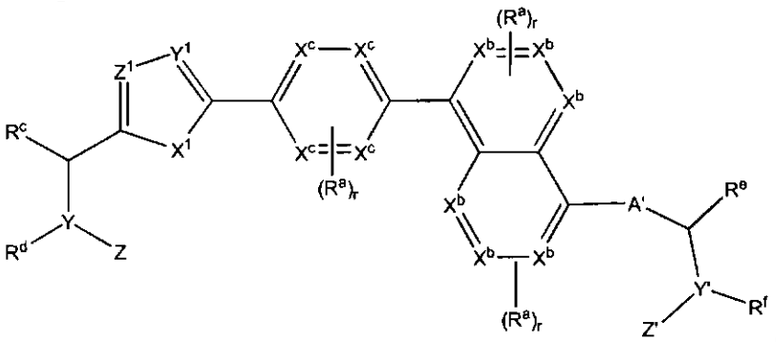


, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$,

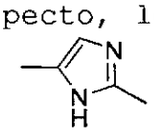
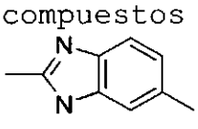
-O-, -S-, -S(O)$_{1-2}$-, -CH_2O-, -CH_2S-, -CH_2S(O)$_{1-2}$- y -CH_2N(R^1)-, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

En una séptima modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIc, en donde A' es  o  .

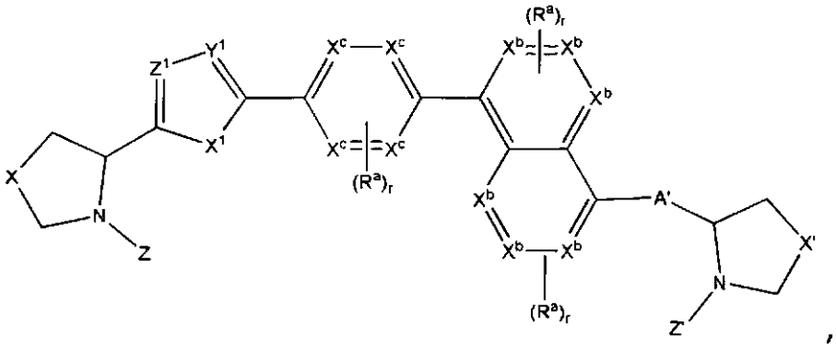
En una octava modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IId:



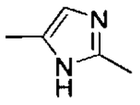
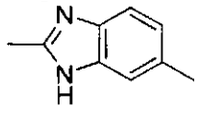
, en donde cada X^b y X^c es de manera independiente C o N.

En una novena modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IId, en donde A' es  o  .

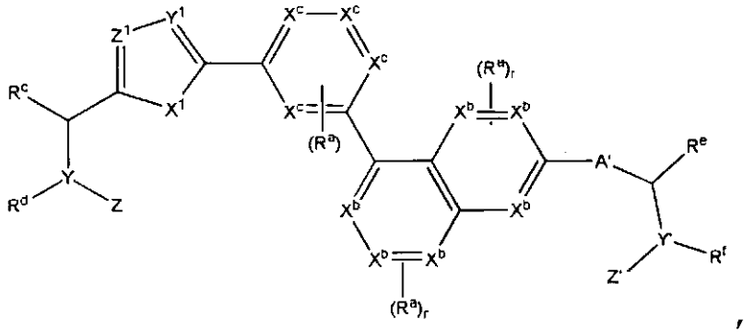
En una décima modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIe:



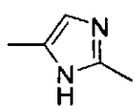
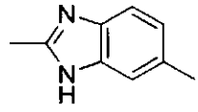
, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

En una décimo primera modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIe, en donde A' es  o  .

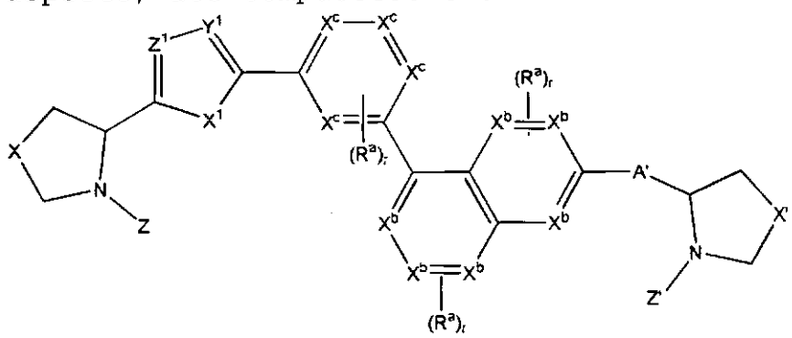
En una décimo segunda modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIf:



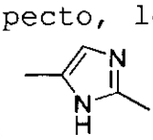
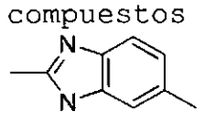
, en donde cada X^b y X^c es de manera independiente C o N.

En una décimo tercera modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIf, en donde A' es  o  .

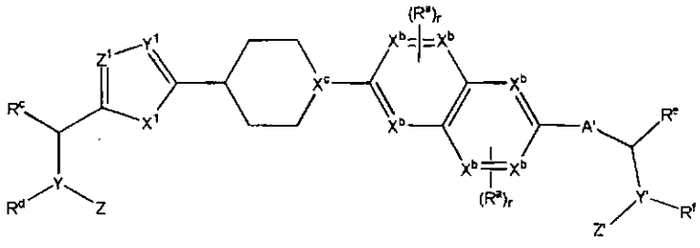
En una décimo cuarta modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIg:



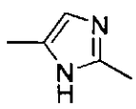
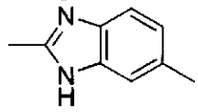
, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

En una décimo quinta modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIg, en donde A' es  o  .

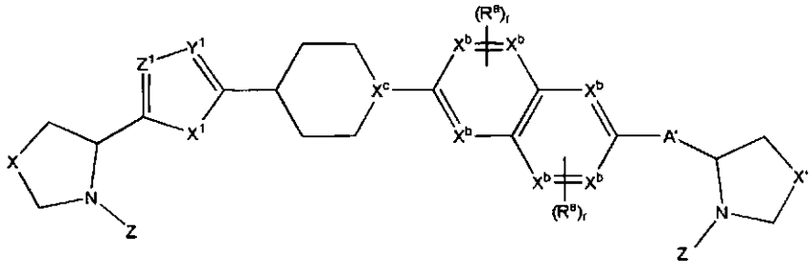
En una décimo sexta modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIh:



, en donde X^c y cada X^b es de manera independiente C o N.

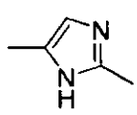
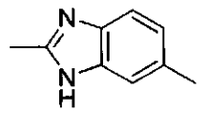
En una décimo séptima modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIh, en donde A' es  o  .

En una décimo octava modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIi:



, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

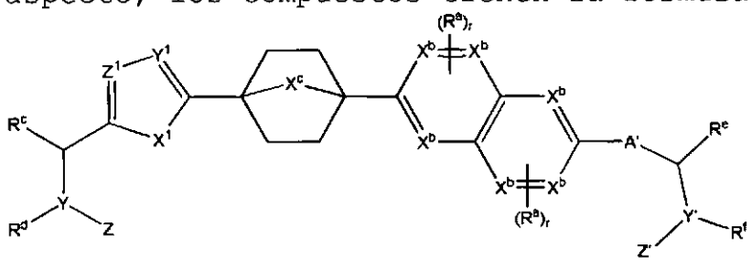
En una décimo novena modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIi, en donde A'

es  o  .

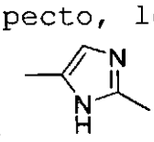
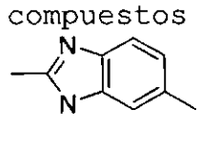
En una vigésima modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIh o IIi, en donde X^c es C.

En una vigésimo primera modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIh o IIi, en donde X^c es N.

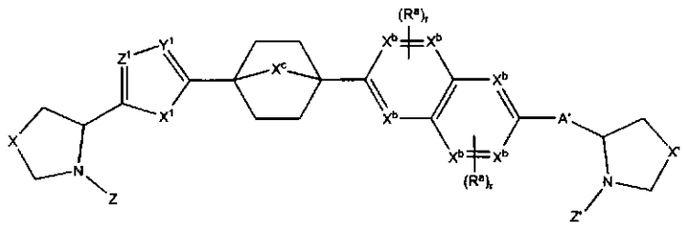
En una vigésimo segunda modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIj:



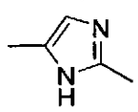
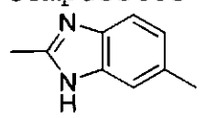
, en donde X^c es $-CH_2-$, $-NH-$ o $-CH_2-CH_2-$; y cada X^b es de manera independiente C o N.

En una vigésimo tercera modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIj, en donde A' es  o  .

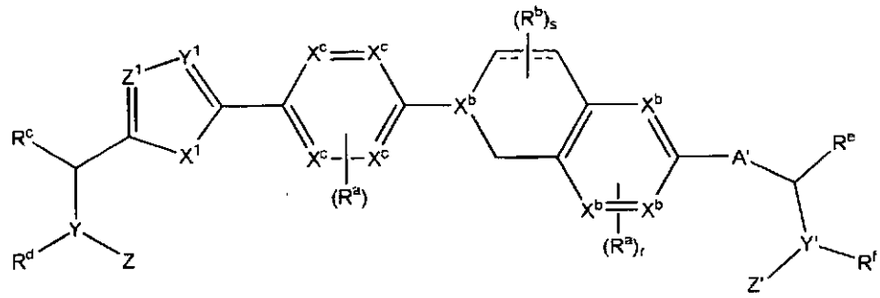
En una vigésimo cuarta modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIk:



, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

En una vigésimo quinta modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIk, en donde A' es  o  .

En una vigésimo sexta modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIl:



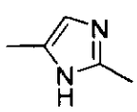
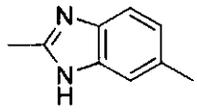
en donde:

cada X^b y X^c es de manera independiente C o N;

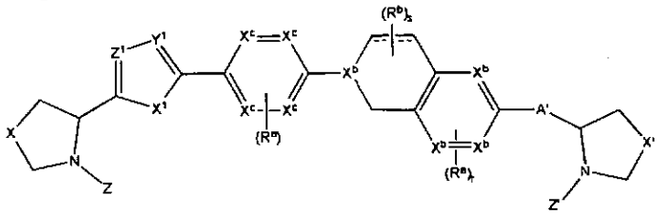
cada R^b se selecciona del grupo que consiste de

oxo, -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino; y

s es 0, 1, 2 ó 3.

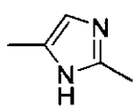
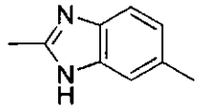
En una vigésimo séptima modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIl, en donde A' es  o  .

En una vigésimo octava modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIm:

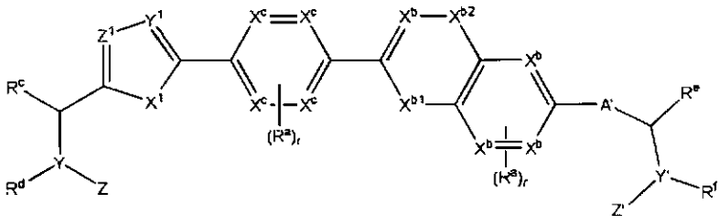


, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, -CH=CH-, -O-, -S-, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

En una vigésimo novena modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIm, en donde A'

es  o  .

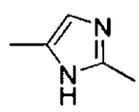
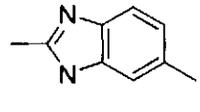
En una trigésima modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIn:

 , en donde:

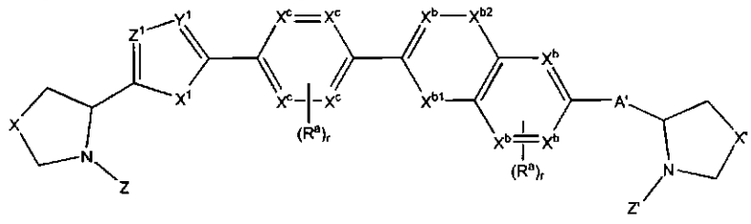
cada X^b y X^c es de manera independiente C o N;

X^{b1} es N u O; y

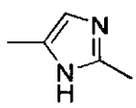
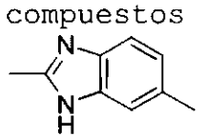
X^{b2} es $S(O)_2$ o C(O).

En una trigésimo primera modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIn, en donde A' es  o  .

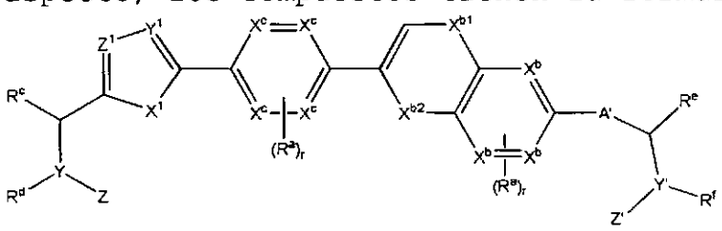
En una trigésimo segunda modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIo:

 , en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, -CH=CH-, -O-, -S-, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo,

heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

En una trigésimo tercera modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIo, en donde A' es  o  .

En una trigésimo cuarta modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIp:

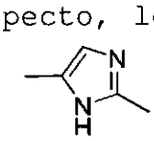
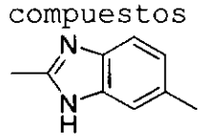


, en donde:

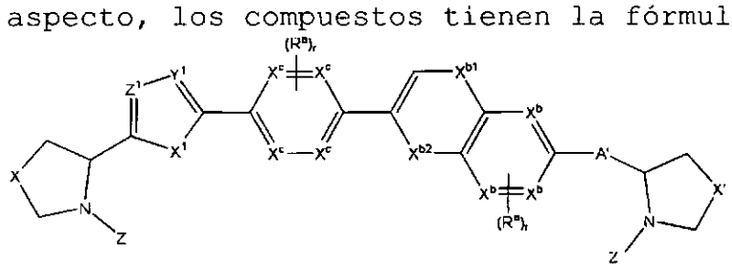
cada X^b y X^c es de manera independiente C o N;

X^{b1} es N u O; y

X^{b2} es $S(O)_2$ o C(O).

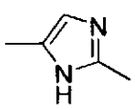
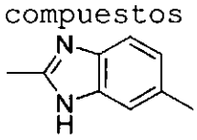
En una trigésimo quinta modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIp, en donde A' es  o  .

En una trigésimo sexta modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIq:

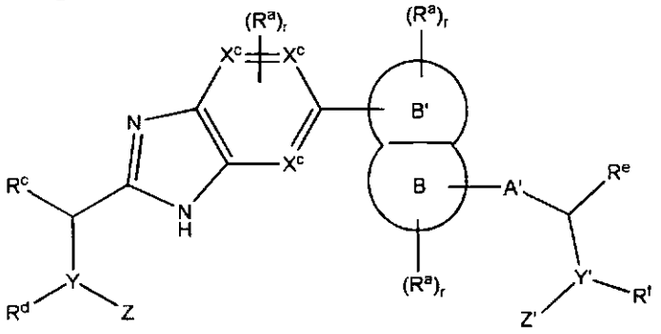


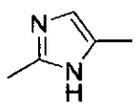
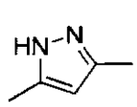
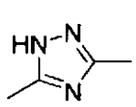
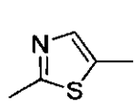
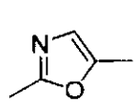
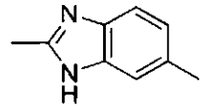
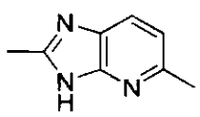
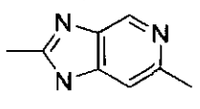
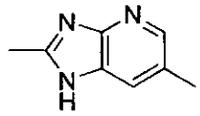
, en donde X y X'

se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

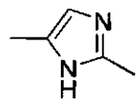
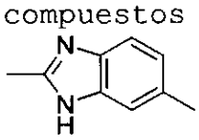
En una trigésimo séptima modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIq, en donde A' es  o  .

En un tercer aspecto de la invención, los compuestos tienen la fórmula III:

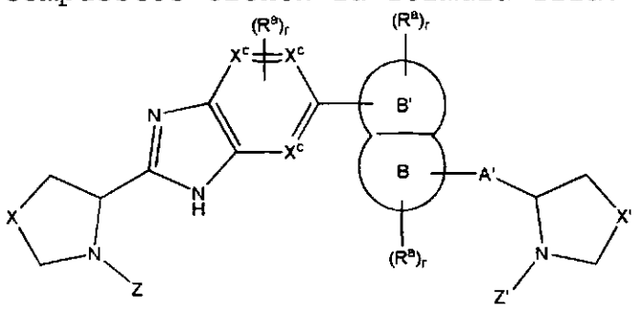


, en donde A' se selecciona del grupo que consiste de un enlace sencillo,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  ; y

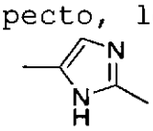
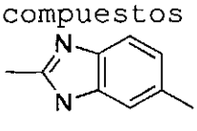
cada X^c es de manera independiente C o N.

En una primera modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula III, en donde A' es  o  .

En una segunda modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIa:

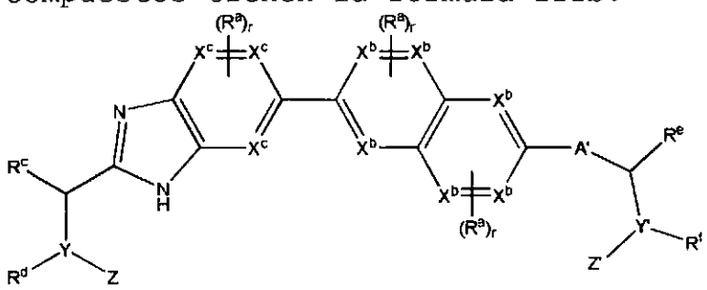


, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

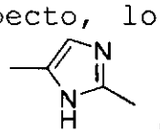
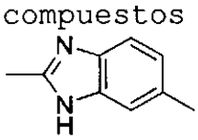
En una tercera modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIa, en donde A' es  o  .

En una cuarta modalidad del tercer aspecto, los

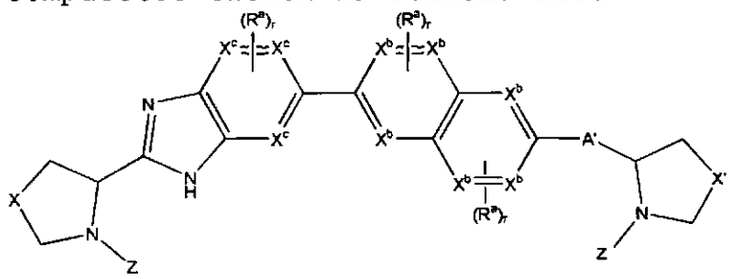
compuestos tienen la fórmula IIIb:



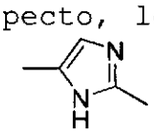
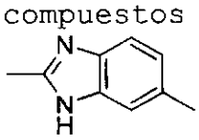
, en donde cada X^b es de manera independiente C o N.

En una quinta modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIb, en donde A' es  o  .

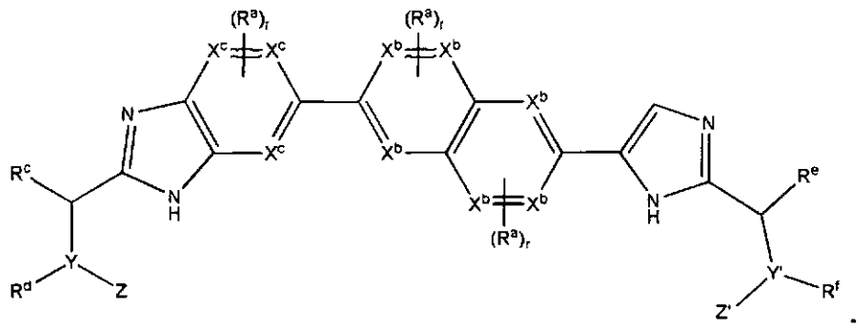
En una sexta modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIc:



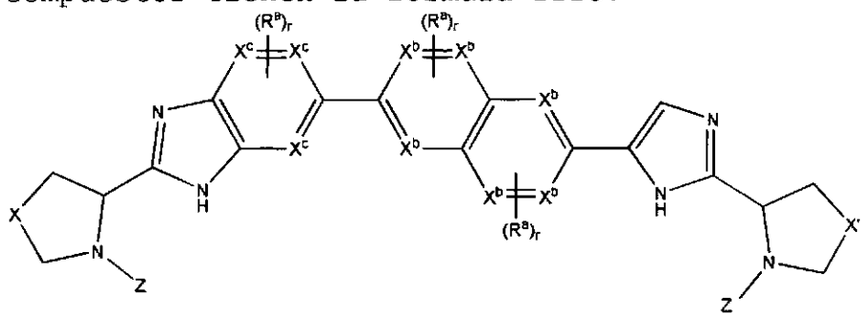
, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

En una séptima modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIc, en donde A' es  o  .

En una octava modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIId:



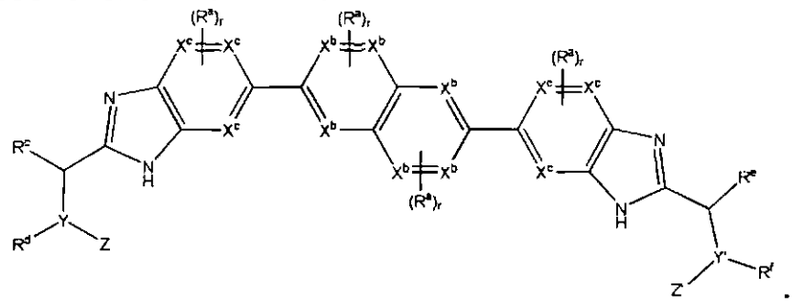
En una novena modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIe:



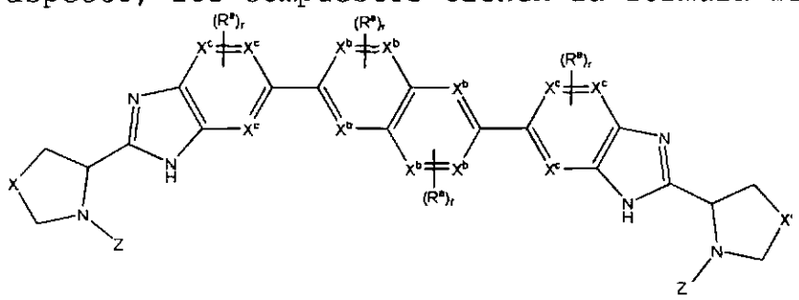
, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo,

alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

En una décima modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIf:

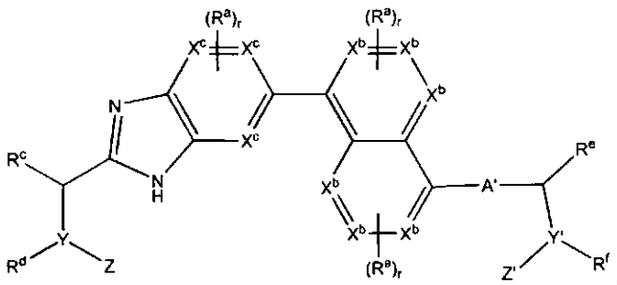


En una décimo primera modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIg:

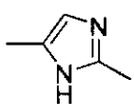
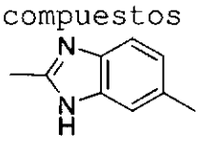


, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

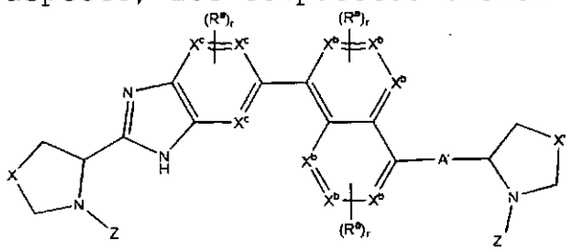
En una décimo segunda modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIh:



, en donde cada X^b es de manera independiente C o N.

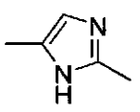
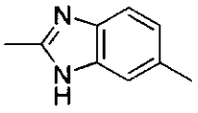
En una décimo tercera modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIh, en donde A' es  o  .

En una décimo cuarta modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIi:

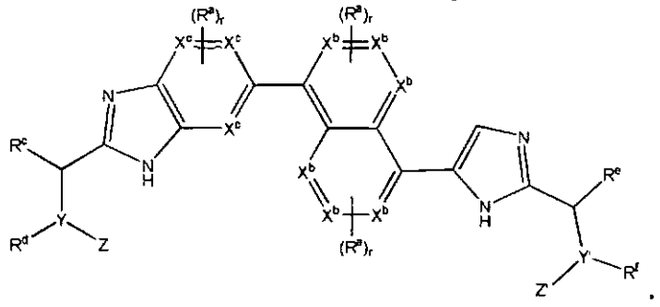


, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

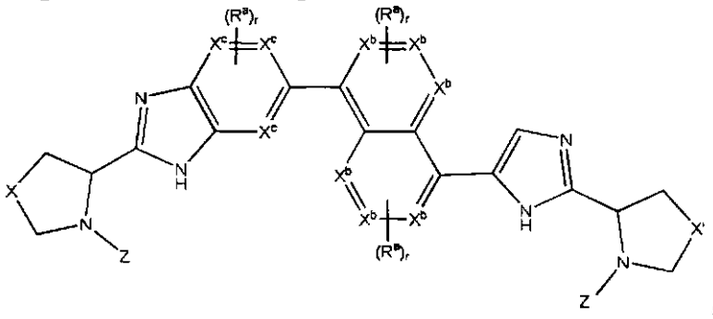
En una décimo quinta modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIi, en donde A'

es  o  .

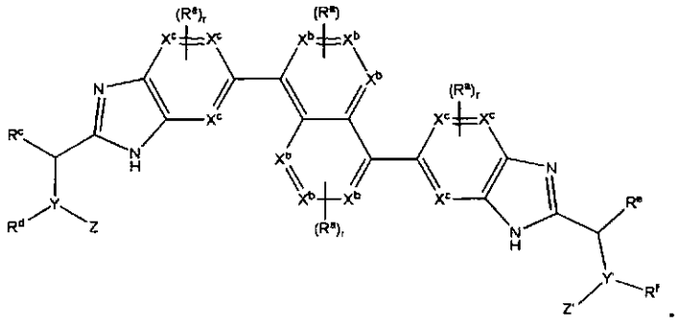
En una décimo sexta modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIj:



En una décimo séptima modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIk:

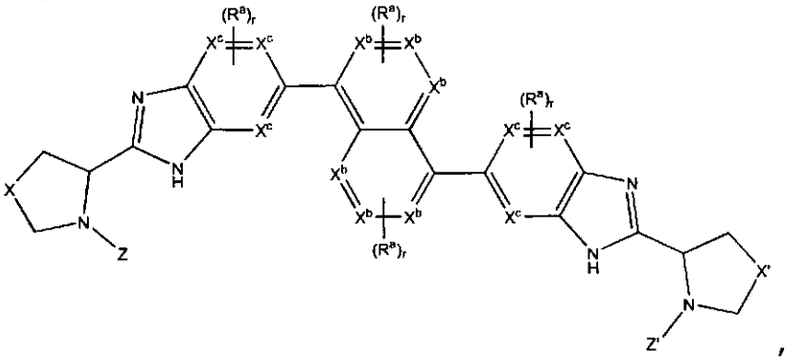
 , en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

En una décimo octava modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIl:



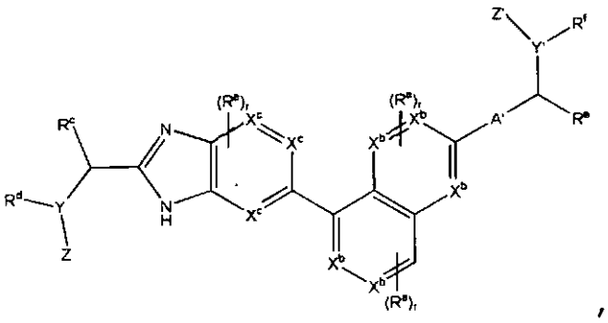
.

En una décimo novena modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIm:

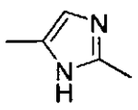
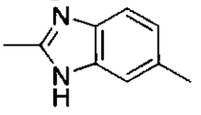


, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

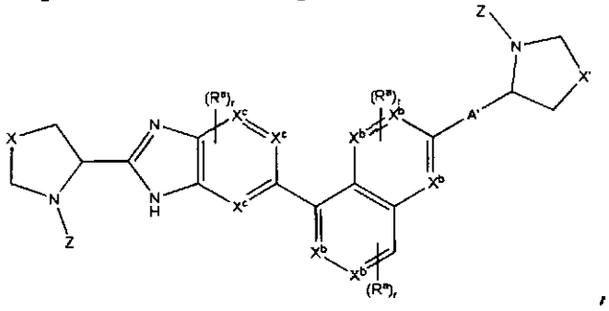
En una vigésima modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIn:



, en donde cada X^b es de manera independiente C o N.

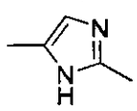
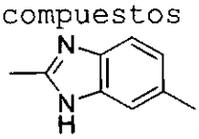
En una vigésimo primera modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIn, en donde A' es  o  .

En una vigésimo segunda modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIo:

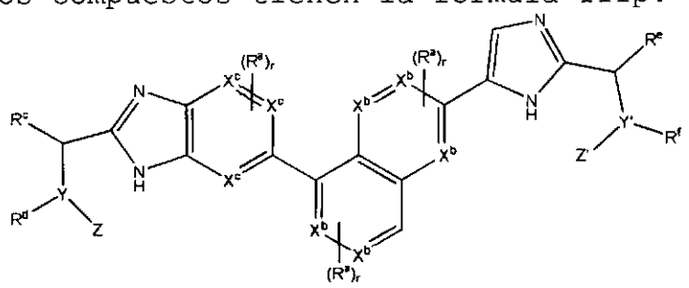


, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

En una vigésimo tercera modalidad del tercer

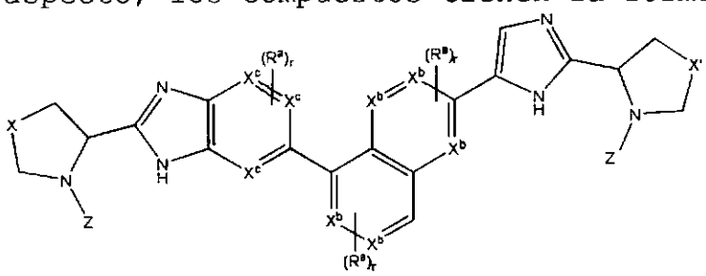
aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIo, en donde A' es  o  .

En una vigésimo cuarta modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIp:



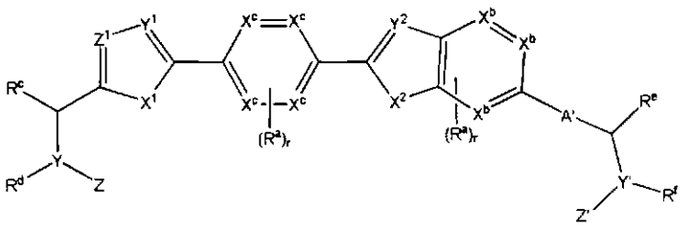
.

En una vigésimo quinta modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIq:

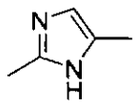
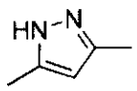
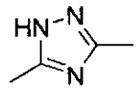
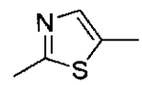
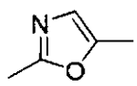
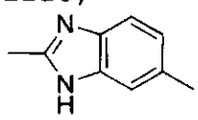
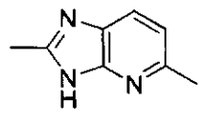
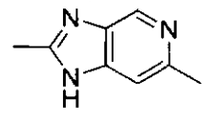
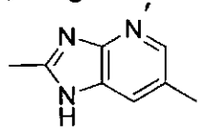


, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

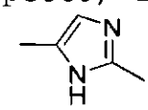
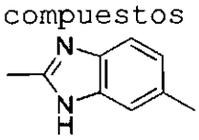
En un cuarto aspecto de la invención, los compuestos tienen la fórmula IV:



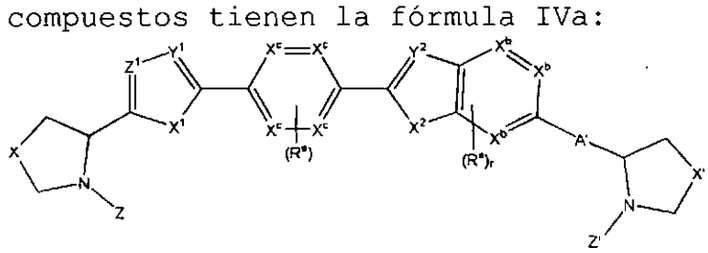
, en donde:

A' se selecciona del grupo que consiste de un enlace sencillo,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  ; y

cada X^b y X^c es de manera independiente C o N.

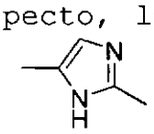
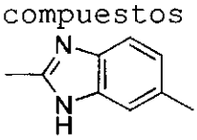
En una primera modalidad del cuarto aspecto, los compuestos tienen la fórmula IV, en donde A' es  o  .

En una segunda modalidad del cuarto aspecto, los compuestos tienen la fórmula IVa:

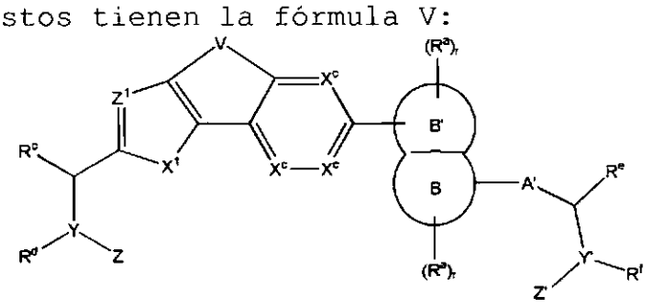


, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde

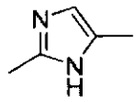
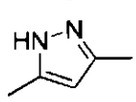
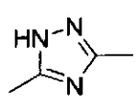
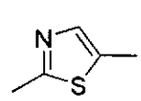
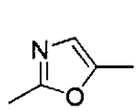
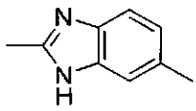
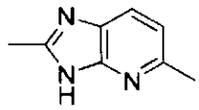
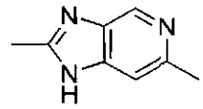
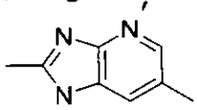
R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

En una tercera modalidad del cuarto aspecto, los compuestos tienen la fórmula IVa, en donde A' es  o  .

En un quinto aspecto de la invención, los compuestos tienen la fórmula V:

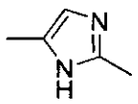
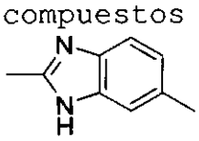


, en donde:

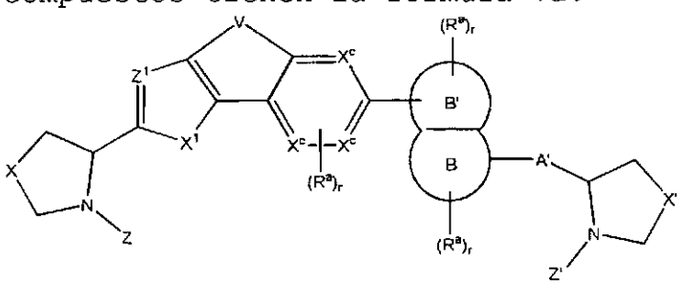
A' se selecciona del grupo que consiste de un enlace sencillo,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  ; y

cada X^c es de manera independiente C o N con la condición de que no más de dos X^c son N.

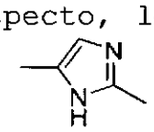
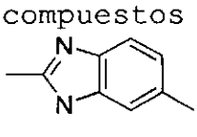
En una primera modalidad del quinto aspecto, los

compuestos tienen la fórmula V, en donde A' es  o  .

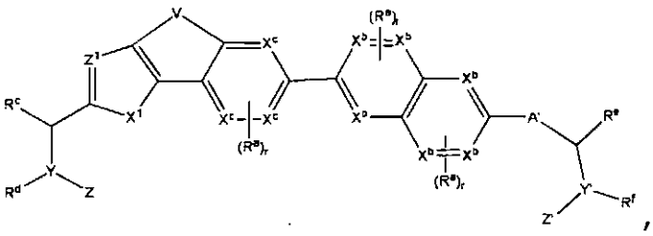
En una segunda modalidad del quinto aspecto, los compuestos tienen la fórmula Va:



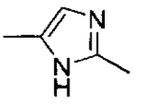
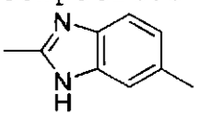
, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

En una tercera modalidad del quinto aspecto, los compuestos tienen la fórmula Va, en donde A' es  o  .

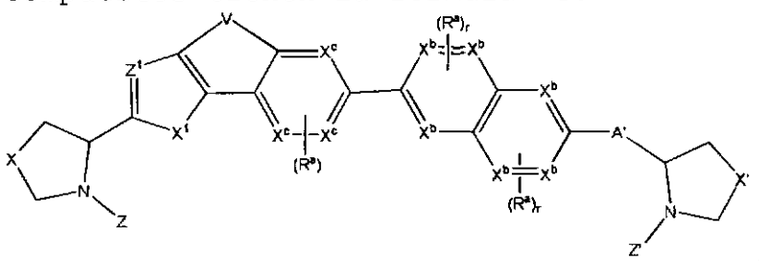
En una cuarta modalidad del quinto aspecto, los compuestos tienen la fórmula Vb:



, en donde cada X^b es de manera independiente C o N.

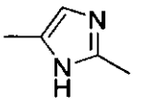
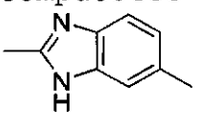
En una quinta modalidad del quinto aspecto, los compuestos tienen la fórmula Vb, en donde A' es  o  .

En una sexta modalidad del quinto aspecto, los compuestos tienen la fórmula Vc:

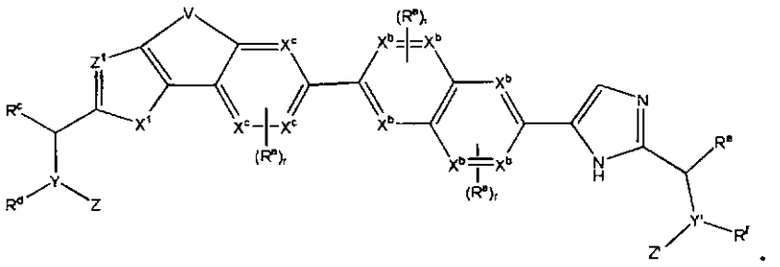


, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

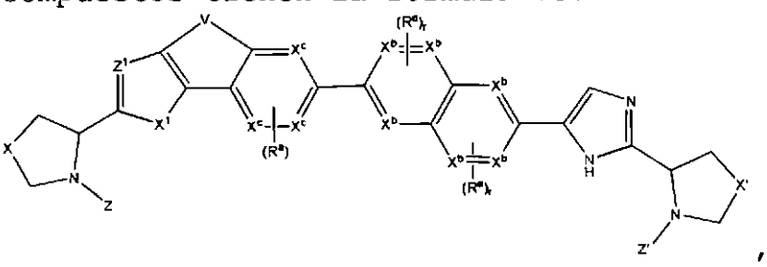
En una séptima modalidad del quinto aspecto, los

compuestos tienen la fórmula Vc, en donde A' es  o  .

En una octava modalidad del quinto aspecto, los compuestos tienen la fórmula Vd:



En una novena modalidad del quinto aspecto, los compuestos tienen la fórmula Ve:



, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

En un sexto aspecto de la invención, en cualquier compuesto de cualquiera del segundo hasta el quinto

aspectos, R^c, R^d, R^e y R^f se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de: hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8 y heteroalquilo de C_1 a C_8, en donde,

cada heteroátomo, si está presente, es de manera independiente N, O o S,

R^c y R^d están unidos opcionalmente para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, que está fusionado opcionalmente a otro heterociclo de 3 a 6 miembros, y

R^e y R^f están unidos opcionalmente para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, que está fusionado opcionalmente a otro heterociclo de 3 a 6 miembros.

En una primera modalidad del sexto aspecto, R^c y R^d o R^e y R^f están unidos para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, que está fusionado opcionalmente a otro heterociclo de 3 a 6 miembros.

En una segunda modalidad del sexto aspecto, ambos de R^c y R^d y R^e y R^f están unidos para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, que está fusionado opcionalmente a otro heterociclo de 3 a 6 miembros.

En un séptimo aspecto de la invención, cada R^a, si está presente en cualquiera de los otros aspectos de la invención, es de manera independiente -CN, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-CF_3$ o -F.

En un octavo aspecto de la invención, si está presente en cualquier compuesto de cualquiera de los otros

aspectos, uno de Y y Y' es N.

En una primera modalidad del octavo aspecto, ambos de Y y Y' son N.

En una noveno aspecto de la invención, Z y Z' en cualquiera de los aspectos previos son cada uno, 1-3 aminoácidos.

En una primera modalidad del noveno aspecto, los aminoácidos están en la configuración D.

En una décimo aspecto de la invención, Z y Z' en cualquiera de los aspectos previos, se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$, $-U-(CR^4_2)_t-R^8$ y $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$.

En una primera modalidad del décimo aspecto, ambos de Z y Z' son $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$.

En una segunda modalidad del décimo aspecto, uno o ambos de Z y Z' son $-U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$.

En una tercera modalidad del décimo aspecto, uno o ambos de Z y Z' son $-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$.

En una cuarta modalidad del décimo aspecto, uno o ambos de Z y Z' son $-[C(O)-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$.

En una quinta modalidad del décimo aspecto, uno o

ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$.

En una sexta modalidad del décimo aspecto, uno o ambos de Z y Z' son $-[C(O)-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-C(O)-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$.

En una séptima modalidad del décimo aspecto, uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t-C(O)-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$.

En una octava modalidad del décimo aspecto, uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$.

En una novena modalidad del décimo aspecto, uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4_2)_n-NR^7-(CR^4_2)_n-C(O)-R^{81}$.

En una décima modalidad del décimo aspecto, uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4_2)_n-NR^7-C(O)-R^{81}$.

En una décimo primera modalidad del décimo aspecto, uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4_2)_n-NR^7-(CR^4_2)_n-C(O)-O-R^{81}$.

En una décimo segunda modalidad del décimo aspecto, uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4_2)_n-NR^7-C(O)-O-R^{81}$.

En una décimo tercera modalidad del décimo aspecto, uno o ambos de Z y Z' son $-U-(CR^4_2)_t-R^8$.

En una décimo cuarta modalidad del décimo aspecto, uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4_2)_t-R^8$.

En una décimo quinta modalidad del décimo

aspecto, uno o ambos de Z y Z' son $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$.

En una décimo sexta modalidad del décimo aspecto, uno o ambos de Z y Z' son $-U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t-U-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$.

En una décimo séptima modalidad del décimo aspecto, uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t-C(O)-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$.

En una décimo octava modalidad del décimo aspecto, uno o ambos de Z y Z' son $-U-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$.

Un décimo primer aspecto de la invención, proporciona una composición farmacéutica que comprende los compuestos de la invención.

Un décimo segundo aspecto de la invención, proporciona el uso de los compuestos de la invención en la fabricación de un medicamento.

En una primera modalidad del décimo segundo aspecto, el medicamento es para el tratamiento de la hepatitis C.

Un décimo tercer aspecto de la invención, proporciona un método para tratar la hepatitis C, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los compuestos de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

A menos que se indique de otra manera, los siguientes términos utilizados en esta solicitud, incluyendo la especificación y las reivindicaciones, tienen las definiciones proporcionadas a continuación. Debe notarse que, como se utiliza en la especificación en las reivindicaciones anexas, las formas singulares "un, una" y "el, la", incluyen las referencias en plural a menos que el contexto lo dicte claramente de otra manera. La definición de los términos de química estándar puede encontrarse en los trabajos de referencia, incluyendo Carey y Sundberg (2007) "Advanced Organic Chemistry 5ª Ed." Volúmenes A y B, Springer Science+Business Media LLC, New York. La práctica de la presente invención empleará, a menos que se indique de otra manera, los métodos convencionales de química orgánica sintética, espectroscopía de masas, métodos preparativos y analíticos de cromatografía, química de proteínas, bioquímica, técnicas de ADN recombinante y farmacología.

El término "alcanoilo" como se utiliza en la presente, contempla un grupo carbonilo con un grupo alquilo inferior como un sustituyente.

El término "alquenilo" como se utiliza en la presente, contempla radicales alqueno sustituidos o no sustituidos, de cadena lineal y ramificada, incluyendo las

formas E y Z, que contienen de dos a ocho átomos de carbono. El grupo alquenilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, -CN, $-NO_2$, CO_2R, C(O)R, -O-R, $-N(R^N)_2$, $-N(R^N)C(O)R$, $-N(R^N)S(O)_2R$, -SR, $-C(O)N(R^N)_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)N(R^N)_2$, S(O)R, SO_2R, $-SO_3R$, $-S(O)_2N(R^N)_2$, fosfato, fosfonato, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo y heteroarilo.

El término "alcoxi" como se utiliza en la presente, contempla un oxígeno con un grupo alquilo inferior como un sustituyente e incluye metoxi, etoxi, butoxi, triflurometoxi y lo similar. También incluye sustituyentes divalentes enlazados a dos átomos de oxígeno separados, tales como, de manera no exclusiva, $-O-(CH_2)_{1-4}-O-$, $-O-CF_2-O-$, $-O-(CH_2)_{1-4}-O-(CH_2CH_2-O)_{1-4}-$ y $-(O-CH_2CH_2-O)_{1-4}-$.

El término "alcoxicarbonilo" como se utiliza en la presente, contempla un grupo carbonilo con un grupo alcoxi como un sustituyente.

El término "alquilo" como se utiliza en la presente, contempla radicales alquilo sustituidos o no sustituidos, de cadena lineal y ramificada, que contienen de dos a quince átomos de carbono. El término "alquilo inferior", como se utiliza en la presente, contempla radicales alquilo de cadena lineal y ramificada que

contienen de uno a seis átomos de carbono, y que incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *ter*-butilo y lo similar. El grupo alquilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)_2R$, $-C(O)R$, $-O-R$, $-N(R^N)_2$, $-N(R^N)C(O)R$, $-N(R^N)S(O)_2R$, $-SR$, $-C(O)N(R^N)_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)N(R^N)_2$, $-SOR$, $-SO_2R$, $-SO_3R$, $-S(O)_2N(R^N)_2$, fosfato, fosfonato, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo y heteroarilo.

El término "alquileno", "alquenileno" y "alquinileno", como se utiliza en la presente, se refiere a los grupos "alquilo", "alquenilo" y "alquinilo", respectivamente, cuando son divalentes, es decir, están unidos a dos átomos.

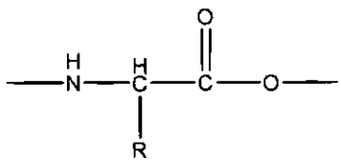
El término "alquilsulfonilo" como se utiliza en la presente, contempla un grupo sulfonilo que tiene un grupo alquilo inferior como un sustituyente.

El término "alquinilo" como se utiliza en la presente, contempla una cadena de carbono sustituida o no sustituida, lineal y ramificada, que contiene de dos a ocho átomos de carbono y que tiene al menos un enlace triple carbono-carbono. El término alquinilo incluye, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 3-metil-1-butinilo y lo similar. El grupo alquinilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes

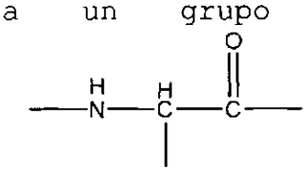
seleccionados de halo, -CN, NO_2, CO_2R, C(O)R, -O-R, $-N(R^N)_2$, $-N(R^N)C(O)R$, $-N(R^N)S(O)_2R$, -SR, $-C(O)N(R^N)_2$, -OC(O)R, $-OC(O)N(R^N)_2$, -SOR, $-SO_2R$, $-SO_3R$, $-S(O)_2N(R^N)_2$, fosfato, fosfonato, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo y heteroarilo.

El término "amino" como se utiliza en la presente, contempla un grupo de la estructura $-NR^N_2$.

El término "aminoácido" como se utiliza en la presente, contempla un grupo de la estructura



o



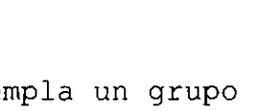
en la configuración D o L, e incluye de manera no exclusiva los veinte aminoácidos "estándar": isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano, valina, alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina e histidina. La presente invención también incluye, de manera no exclusiva, aminoácidos de configuración D, beta-aminoácidos, aminoácidos que tienen cadenas laterales, así como todos los aminoácidos no naturales conocidos por aquellos con experiencia en la técnica.

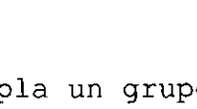
El término "aralquilo" como se utiliza en la presente, contempla un grupo alquilo inferior que tiene como un sustituyente un grupo aromático, grupo aromático el

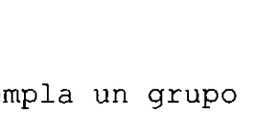
cual puede estar sustituido o no sustituido. El grupo aralquilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-CO_2R$, $-C(O)R$, $-O-R$, $-N(R^N)_2$, $-N(R^N)C(O)R$, $-N(R^N)S(O)_2R$, $-SR$, $-C(O)N(R^N)_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)N(R^N)_2$, $-SOR$, $-SO_2R$, $-SO_3R$, $-S(O)_2N(R^N)_2$, fosfato, fosfonato, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo y heteroarilo.

Los términos "arilo", "grupo aromático" o "anillo aromático" como se utiliza en la presente, contempla grupos aromáticos de un solo anillo y de múltiples anillos sustituidos o no sustituidos (por ejemplo, fenilo, piridilo y pirazol, etc.) y sistemas anulares policíclicos (naftilo y quinolinilo, etc.). Los anillos policíclicos pueden tener dos o más anillos, en los cuales dos átomos son comunes a dos anillos adyacentes (los anillos están "fusionados"), en donde al menos uno de los anillos es aromático, por ejemplo, los otros anillos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, arilo, heterociclos y/o heteroarilos. El grupo arilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo, $-CN$, $-NO_2$, $-CO_2R$, $-C(O)R$, $-O-R$, $-N(R^N)_2$, $-N(R^N)C(O)R$, $-N(R^N)S(O)_2R$, $-SR$, $-C(O)N(R^N)_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)N(R^N)_2$, $-SOR$, $-SO_2R$, $-SO_3R$, $-S(O)_2N(R^N)_2$, $-SiR_3$, $-P(O)R$, fosfato, fosfonato, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo y heteroarilo.

El término "arilsulfonilo" como se utiliza en la presente, contempla un grupo sulfonilo que tiene como un sustituyente un grupo arilo. El término pretende incluir, de manera no exclusiva, arilos monovalentes, así como con múltiples valencias (por ejemplo, arilos divalentes).

El término "carbamoilo" como se utiliza en la presente, contempla un grupo de la estructura  .

El término "carbonilo" como se utiliza en la presente, contempla un grupo de la estructura  .

El término "carboxilo" como se utiliza en la presente, contempla un grupo de la estructura  .

El término "cicloalquilo" como se utiliza en la presente, contempla radicales alquilo cíclicos sustituidos o no sustituidos, que contienen de tres a doce átomos de carbono y que incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y lo similar. El término "cicloalquilo" también incluye sistemas policíclicos que tienen dos anillos, en los cuales dos o más átomos son comunes a dos anillos adyacentes (los anillos están "fusionados"). El grupo cicloalquilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, $-CN$, $-NO_2$, $-CO_2R$, $-C(O)R$, $-O-R$, $-N(R^N)_2$, $-N(R^N)C(O)R$, $-N(R^N)S(O)_2R$, $-SR$, $-C(O)N(R^N)_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)N(R^N)_2$, $-SOR$, $-SO_2R$, $-S(O)_2N(R^N)_2$,

fosfato, fosfonato, alquilo, cicloalquenilo, arilo y heteroarilo.

El término "cicloalquenilo" como se utiliza en la presente, contempla radicales alquenilo cíclicos sustituidos o no sustituidos que contienen de cuatro a doce átomos de carbono, en los cuales hay al menos un enlace doble entre dos de los carbonos del anillo, e incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo y lo similar. El término "cicloalquenilo" también incluye sistemas policíclicos que tienen dos anillos, en los cuales dos o más átomos son comunes a dos anillos adyacentes (los anillos están "fusionados"). El grupo cicloalquenilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, -CN, $-NO_2$, $-CO_2R$, -C(O)R, -O-R, $-N(R^N)_2$, $-N(R^N)C(O)R$, $-N(R^N)S(O)_2R$, -SR, $-C(O)N(R^N)_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)N(R^N)_2$, -SOR, $-SO_2R$, $-S(O)_2N(R^N)_2$, fosfato, fosfonato, alquilo, cicloalquenilo, arilo y heteroarilo.

El término "halo" o "halógeno" como se utiliza en la presente, incluye flúor, cloro bromo y yodo.

El término "heteroalquilo" como se utiliza en la presente, contempla un alquilo con uno o más heteroátomos.

El término "heteroátomo", particularmente dentro de un sistema anular, se refiere a N, O y S.

El término "grupo heterocíclico", "heterociclo" o "anillo heterocíclico" como se utiliza en la presente,

contempla radicales cíclicos aromáticos y no aromáticos sustituidos o no sustituidos, que tienen al menos un heteroátomo como un miembro del anillo. Los grupos heterocíclicos preferidos son aquéllos que contienen cinco o seis átomos en el anillo, que incluyen al menos un heteroátomo e incluyen aminas cíclicas tales como morfolino, piperidino, pirrolidino y lo similar, y éteres cíclicos tales como tetrahidrofurano, tetrahidropirano y lo similar. Los grupos heterocíclicos aromáticos, también denominados grupos "heteroarilo", contemplan grupos heteroaromáticos de un solo anillo, que pueden incluir de uno a tres heteroátomos, por ejemplo, pirrolo, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, triazol, pirazol, oxodiazol, tiadiazol, puridina, piracina, piridacina, pirimidina y lo similar. El término heteroarilo también incluye sistemas heteroaromáticos policíclicos que tienen dos o más anillos, en los cuales dos o más átomos son comunes a dos anillos adyacentes (los anillos están "fusionados"), en donde al menos uno de los anillos es un heteroarilo, por ejemplo, los otros anillos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, arilo, heterociclos y/o heteroarilos. Los ejemplos de sistemas heteroaromáticos policíclicos incluyen quinolina, isoquinolina, cinolina, tetrahidroisoquinolina, quinoxalina, quinazolina, bencimidazol, benzofurano, benzotiofeno, benzoxazol,

benzotiazol, indazol, purina, benzotriazol, pirrolopiridina, pirrazolopiridina y lo similar. El grupo heterocíclico puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, alquilo, -CN, $-NO_2$, $-CO_2R$, -C(O)R, -O-R, $-N(R^N)_2$, $-N(R^N)C(O)R$, $-N(R^N)S(O)_2R$, -SR, $-C(O)N(R^N)_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)N(R^N)_2$, -SOR, $-SO_2R$, $-SO_3R$, $-S(O)_2N(R^N)_2$, $-SiR_3$, -P(O)R, fosfato, fosfonato, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo y heteroarilo.

El término "oxo" como se utiliza en la presente, contempla un átomo de oxígeno unido con un enlace doble.

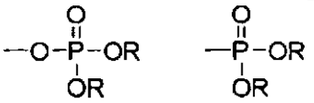
Por "farmacéuticamente aceptable" o "farmacológicamente aceptable", se quiere decir un material que no es biológicamente indeseable o indeseable de otra manera, es decir, el material puede administrarse a un individuo sin causar ningún efecto biológico indeseado o interactuar de una manera dañina con cualquiera de los componentes de la composición en la cual está contenido.

"Sal farmacéuticamente aceptable", se refiere a una sal de un compuesto de la invención, que está hecha con contraiones, entendida en la técnica como generalmente aceptable para usos farmacéuticos, y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Tales sales incluyen: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido

bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y lo similar; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanpropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido 1,2-etan-disulfónico, ácido 2-hidroxietansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido 4-clorobencensulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido 4-toluensulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido 4-metilbiciclo[2.2.2]-oct-2-en-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y lo similar; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina, morfolina, piperidina, dimetilamina, dietilamina y lo similar. También están incluidas sales de

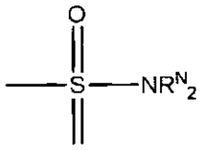
aminoácidos tales como arginatos y lo similar y sales de ácidos orgánicos, tales como ácidos glucúrmico o galactunírico y lo similar (véase, por ejemplo, Berge *et al.*, 1977, *J. Pharm. Sci.* 66:1-19).

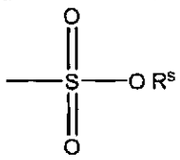
Los términos "fosfato" y "fosfonato", como se utilizan en la presente, se refieren a las porciones que tienen las siguientes estructuras, respectivamente:

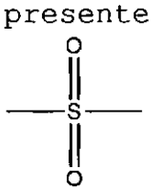


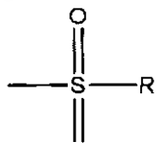
Los términos "sales" e "hidratos", se refieren a las formas hidratadas del compuesto que afectarían de manera favorable las propiedades físicas o farmacocinéticas del compuesto, tales como solubilidad, sabor agradable, absorción, distribución, metabolismo y excreción. Otros factores, de naturaleza más práctica, que aquellos con experiencia en la técnica pueden tomar en cuenta en la selección, incluyen el costo de las materias primas, facilidad de cristalización, rendimiento, estabilidad, solubilidad, higroscopicidad, capacidad de flujo y manufacturabilidad del fármaco a granel resultante.

El término sulfonamida como se utiliza en la presente, contempla un grupo que tiene la estructura



El término "sulfonato" como se utiliza en la presente, contempla un grupo que tiene la estructura  , en donde R^s se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1-C_{10}, alquenilo de C_2-C_{10}, alquinilo de C_2-C_{10}, alcanoilo de C_1-C_{10} o alcoxicarbonilo de C_1-C_{10}.

El término "sulfonilo" como se utiliza en la presente, contempla un grupo que tiene la estructura  .

"Sulfonilo sustituido" como se utiliza en la presente, contempla un grupo que tiene la estructura  incluyendo, de manera no exclusiva, alquilsulfonilo y arilsulfonilo.

El término "tiocarbonilo", como se utiliza en la presente, significa un carbonilo, en donde un átomo de oxígeno se ha reemplazado con un azufre.

Cada R se selecciona de manera independiente de hidrógeno, -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, alquenilo, alquinilo,

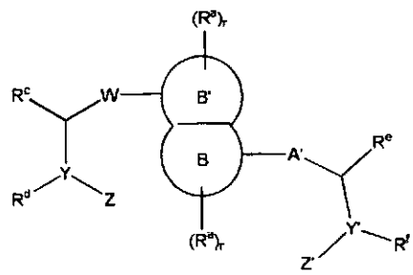
cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoílo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida, amino y oxo.

Cada R^N se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de hidrógeno, -OH, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida. Dos R^N pueden tomarse juntos con C, O, N o S a los cuales están unidos, para formar un anillo de cinco a siete miembros, que puede contener opcionalmente un heteroátomo adicional.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para inhibir o reducir la actividad del HCV, particularmente la proteína NS5A del HCV. En estos contextos, la inhibición y reducción de la actividad de la proteína NS5A se refiere a un nivel menor de la actividad medida con relación a un experimento de control, en el cual las células o el sujeto no se tratan con el compuesto de prueba. En los aspectos particulares, la inhibición o reducción en la actividad medida es al menos una reducción o inhibición del 10%. Alguien con experiencia en la técnica apreciará que la reducción o inhibición de la actividad medida de al menos 20%, 50%, 75%, 90% o 100%, o cualquier número entre ellos, puede preferirse para

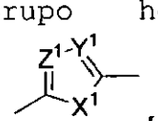
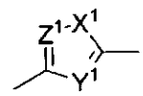
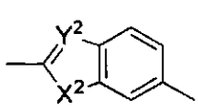
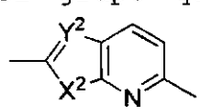
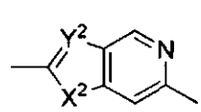
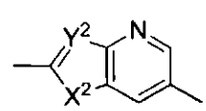
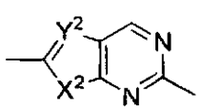
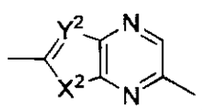
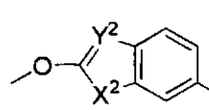
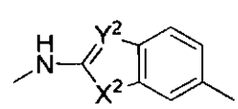
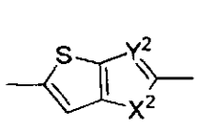
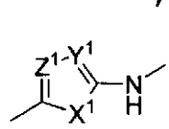
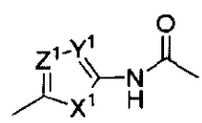
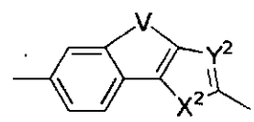
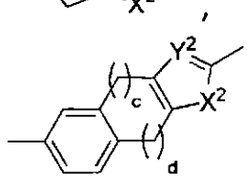
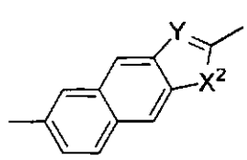
aplicaciones particulares.

En un primer aspecto, se proporcionan compuestos de fórmula I:



, en donde:

A' se selecciona del grupo que consiste de un enlace sencillo, $-(CR_2)_n-C(O)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-N(R^N)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-S(O)_k-N(R^N)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-C(O)-N(R^N)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-N(R^N)-C(O)-N(R^N)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-C(O)-O-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-N(R^N)-S(O)_k-N(R^N)-(CR_2)_p-$ y $-(CR_2)_n-N(R^N)-C(O)-O-(CR_2)_p-$ y un grupo heteroarilo seleccionado del grupo que consiste de

y

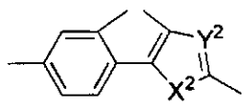
, en donde:

X^1 es CH_2, NH, O o S,

Y^1, Y^2 y Z^1 son cada uno, de manera independiente CH o N,

X^2 es NH, O o S,

V es $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-N=CH-$, $(CH_2)_a-N(R^N)-(CH_2)_b-$ o $-(CH_2)_a-O-(CH_2)_b-$, en donde a y b son de manera independiente 0, 1, 2 ó 3, con la condición de que a y b no son ambos 0,



incluye opcionalmente 1 ó 2 nitrógenos como heteroátomos en el residuo de fenilo,

los carbonos del grupo heteroarilo están cada uno, de manera independiente, sustituidos opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino,

los nitrógenos, si están presentes, del grupo heteroarilo están cada uno, de manera independiente, sustituidos opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de -OH, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida,

a y b son de manera independiente 1, 2 ó 3.

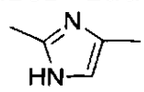
c y d son de manera independiente 1 ó 2,

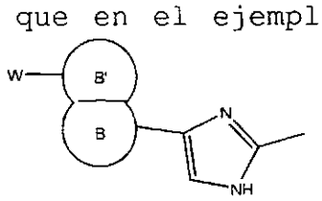
n y p son de manera independiente 0, 1, 2 ó 3,

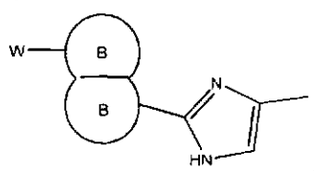
k es 0, 1 ó 2,

cada R se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino,

cada R^N se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de hidrógeno, -OH, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida y

en donde B puede unirse a cualquier lado de A', de manera que en el ejemplo de A' siendo 

, W-B-A' puede ser 

o 

;

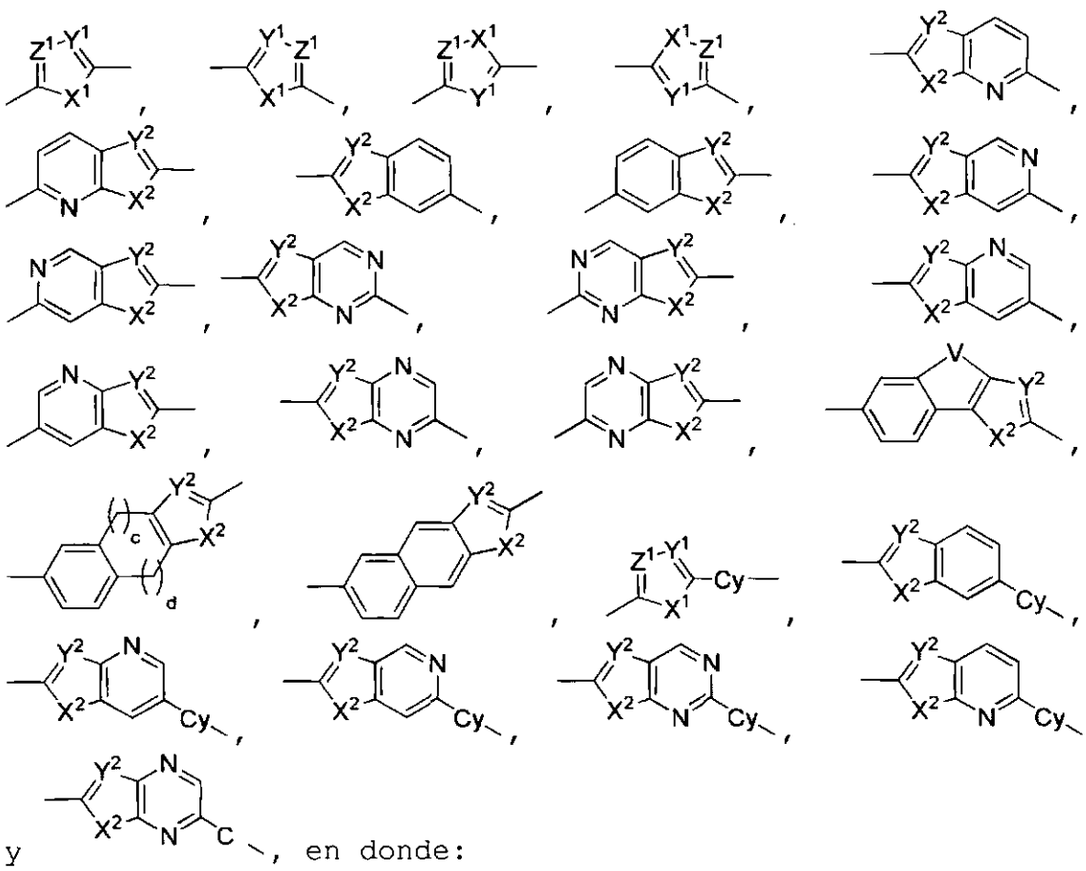
B y B' son cada uno, de manera independiente un anillo de 4 a 8 miembros que es un arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclo, en donde cada heteroátomo, si está presente, es de manera independiente N, O o S, y en

donde al menos uno de B o B' es aromático;

cada R^a se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino; y si B o B' no es aromático, también puede sustituirse con uno o más oxo;

cada r es de manera independiente 0, 1, 2 ó 3;

W se selecciona de manera independiente de



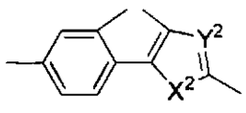
y , en donde:

X^1 es CH_2, NH, O o S,

Y^1, Y^2 y Z^1 son cada uno, de manera independiente CH o N,

X^2 es NH, O o S,

V es $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-N=CH-$, $(CH_2)_a-N(R^N)-(CH_2)_b-$ o $-(CH_2)_a-O-(CH_2)_b-$, en donde a y b son de manera independiente 0, 1, 2 ó 3, con la condición de que a y b no son ambos 0,



incluye opcionalmente 1 ó 2 nitrógenos como heteroátomos en el residuo de fenilo,

W está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino,

W y el anillo B' pueden conectarse ya sea a través de un átomo de carbono o nitrógeno en B', y

Cy es un grupo cicloalquilo, heterociclo, arilo o un grupo heteroarilo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 5 a 12 miembros, en donde hasta tres heteroátomos son de manera independiente N, S u O, y que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo,

heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino;

cada R^c, R^d, R^e y R^f se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de: hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, aralquilo y un anillo de 4 a 8 miembros que puede ser cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo o arilo, en donde,

cada heteroátomo, si está presente, es de manera independiente N, O o S,

cada uno de R^c, R^d, R^e y R^f puede sustituirse opcionalmente con alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, aralquilo, o un anillo de 4 a 8 miembros que puede ser cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo o arilo y en donde cada heteroátomo, si está presente, es de manera independiente N, O o S,

R^c y R^d están unidos opcionalmente para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros que está fusionado opcionalmente a otro anillo de heterociclo o heteroarilo de 3 a 5 miembros, y

R^e y R^f están unidos opcionalmente para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, que está fusionado opcionalmente a otro anillo de heterociclo o heteroarilo de 3 a 5 miembros;

Y y Y' son cada uno, de manera independiente

carbono o nitrógeno; y

Z y Z' se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, 1-3 aminoácidos, $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-C(R^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$, $-U-(CR^4_2)_t-R^8$, y $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$, en donde,

U se selecciona del grupo que consiste de $-C(O)-$, $-C(S)-$ y $-S(O)_2-$,

cada R^4, R^5 y R^7 se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo y aralquilo,

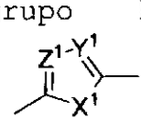
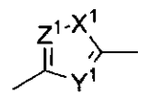
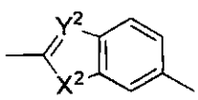
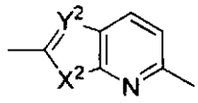
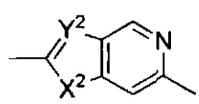
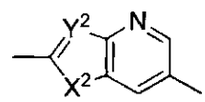
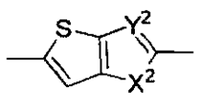
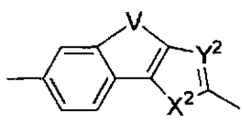
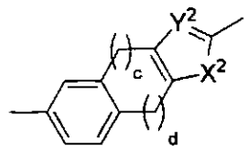
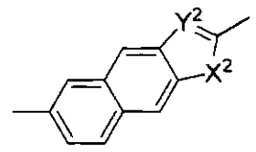
R^8 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, $-C(O)-R^{81}$, $-C(S)-R^{81}$, $-C(O)-O-R^{81}$, $-C(O)-N-R^{81}_2$, $-S(O)_2-R^{81}$ y $-S(O)_2-N-R^{81}_2$, en donde cada R^{81} se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo y aralquilo,

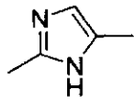
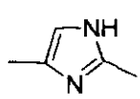
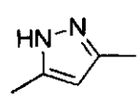
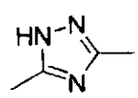
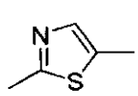
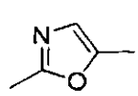
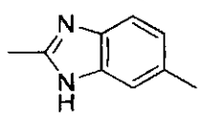
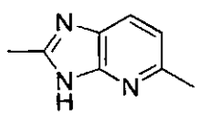
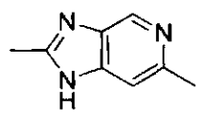
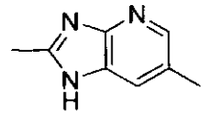
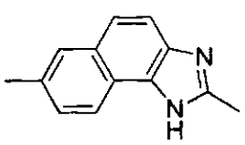
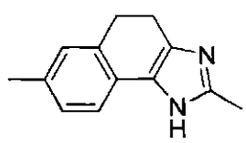
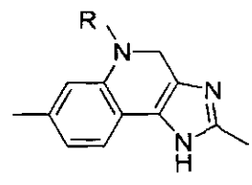
opcionalmente, R^7 y R^8 forman juntos un anillo de 4-7 miembros,

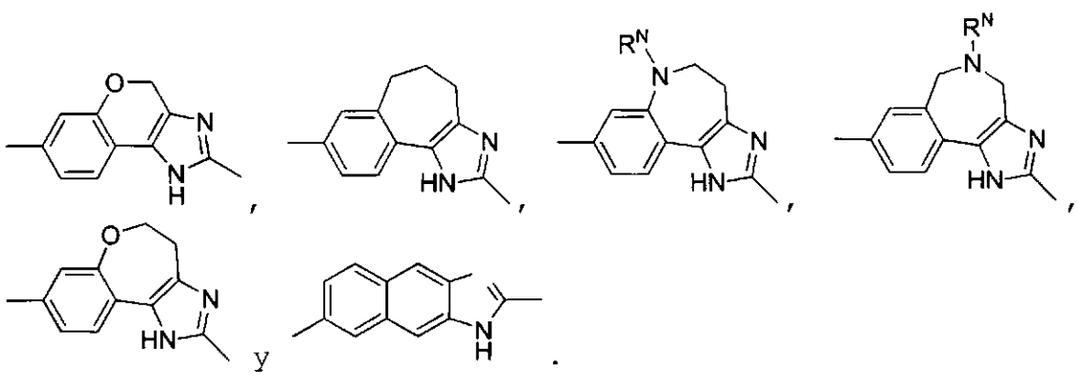
cada t es de manera independiente 0, 1, 2, 3 ó 4, y

u es 0, 1 ó 2.

Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de I, así como un enantiómero ópticamente puro, racemato o mezclas diastereoméricas de los mismos.

En una primera modalidad del primer aspecto, A' se selecciona del grupo que consiste de un enlace sencillo, $-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-N(R^N)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-C(O)-N(R^N)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-N(R^N)-C(O)-N(R^N)-(CR_2)_p-$ y $-(CR_2)_n-N(R^N)-C(O)-O-(CR_2)_p-$ y un grupo heteroarilo seleccionado del grupo que consiste de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

En una segunda modalidad del primer aspecto, A' se selecciona del grupo que consiste de un enlace sencillo,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,



En una tercera modalidad del primer aspecto, R^c, R^d, R^e y R^f se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de: hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8 y heteroalquilo de C_1 a C_8, en donde,

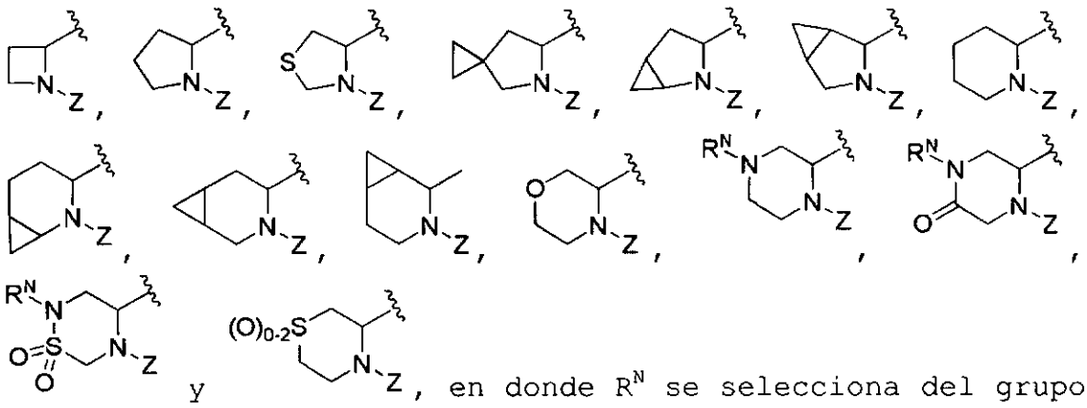
cada heteroátomo, si está presente, es de manera independiente N, O o S,

R^c y R^d están unidos opcionalmente para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, que está fusionado opcionalmente a otro heterociclo de 3 a 6 miembros, y

R^e y R^f están unidos opcionalmente para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, que está fusionado opcionalmente a otro heterociclo de 3 a 6 miembros.

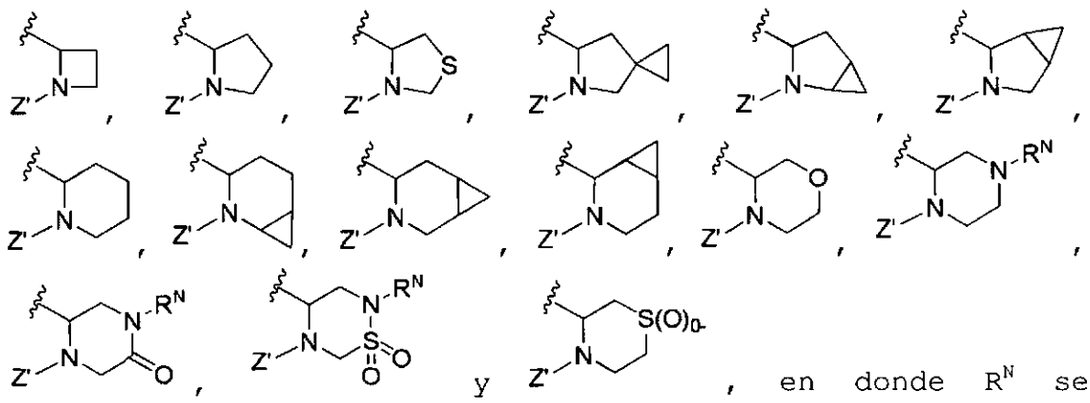
En una cuarta modalidad del primer aspecto, R^c y R^d o R^e y R^f están unidos opcionalmente para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, que está fusionado opcionalmente a otro heterociclo de 3 a 6 miembros.

En una quinta modalidad del primer aspecto, R^c y R^d están unidos y forman un sistema anular fusionado heterocíclico seleccionado del grupo que consiste de:

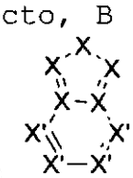
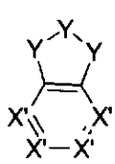
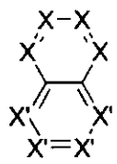
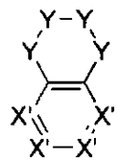
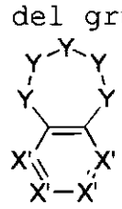


y , en donde R^N se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -OH, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida.

En una sexta modalidad del primer aspecto, R^e y R^f están unidos y forman un sistema anular fusionado heterocíclico seleccionado del grupo que consiste de:



y , en donde R^N se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -OH, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida.

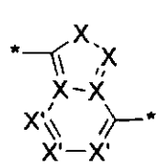
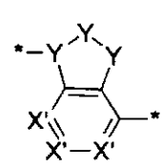
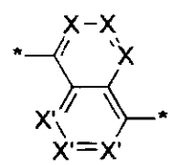
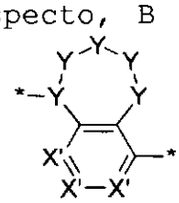
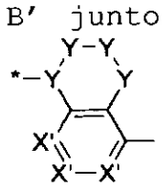
En una séptima modalidad del primer aspecto, B y B' juntos, se seleccionan del grupo que consiste de  ,  ,  ,  , y  , en donde

cada X es de manera independiente N o C, y si es C, puede incluir un hidrógeno conforme sea necesario para completar la cubierta de la valencia;

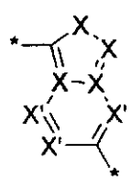
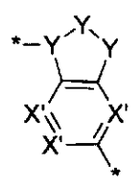
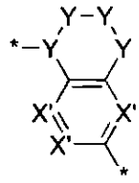
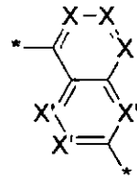
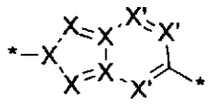
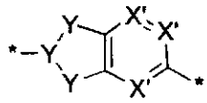
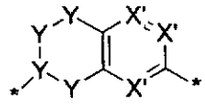
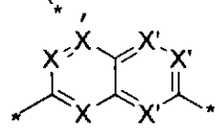
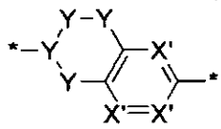
cada X' es de manera independiente -N- o -CH-, con la condición de que no más de dos X' son -N-;

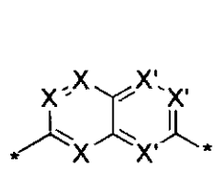
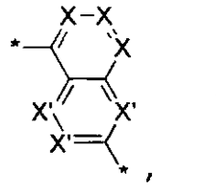
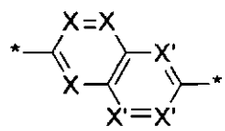
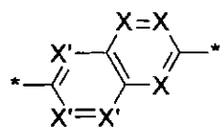
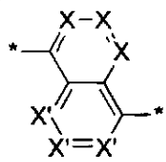
cada Y se selecciona de manera independiente de $-CH_2-$, -NH- , -O-, -S-, $-C(O)_2-$ o $-S(O)_{1-2}-$; y

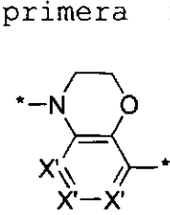
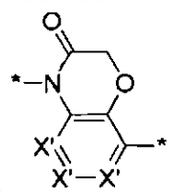
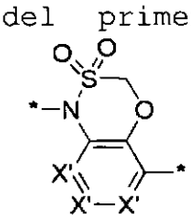
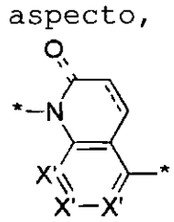
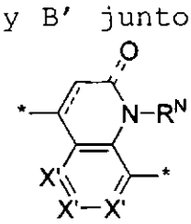
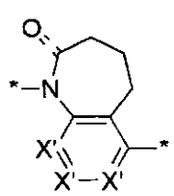
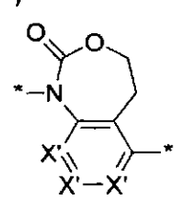
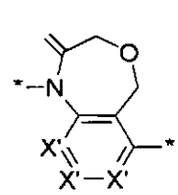
B y B' se unen al resto del compuesto en cualquier punto de unión disponible en la molécula.

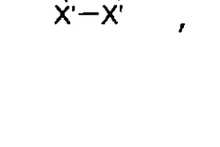
En una octava modalidad del primer aspecto, B y B' juntos son  ,  ,  ,  o  , en donde * indica los puntos de unión al resto del compuesto.

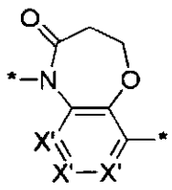
En una novena modalidad del primer aspecto, B y

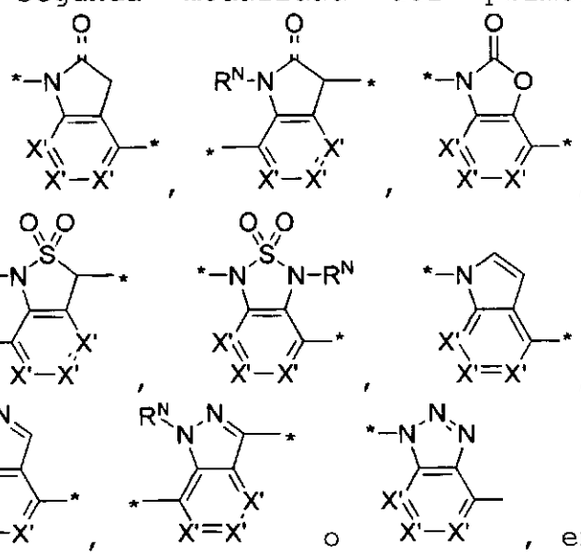
B' juntos son  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  , en donde * indica los puntos de unión al resto del compuesto.

En una décima modalidad del primer aspecto, B y B' juntos son  ,  ,  ,  o  , en donde * indica los puntos de unión al resto del compuesto, en donde no más de 2 de X son nitrógeno.

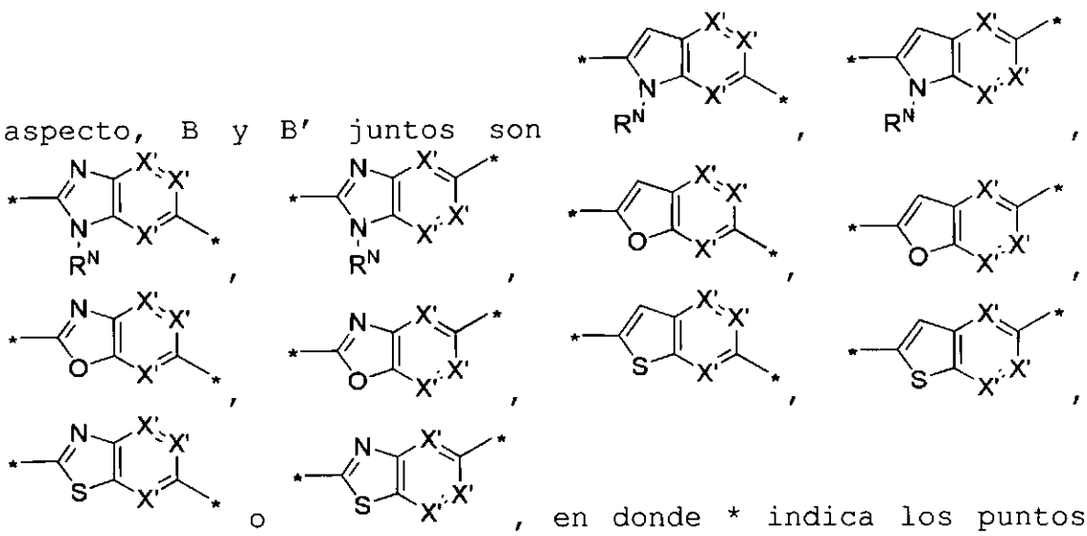
En una décimo primera modalidad del primer aspecto, B y B' juntos son  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  o

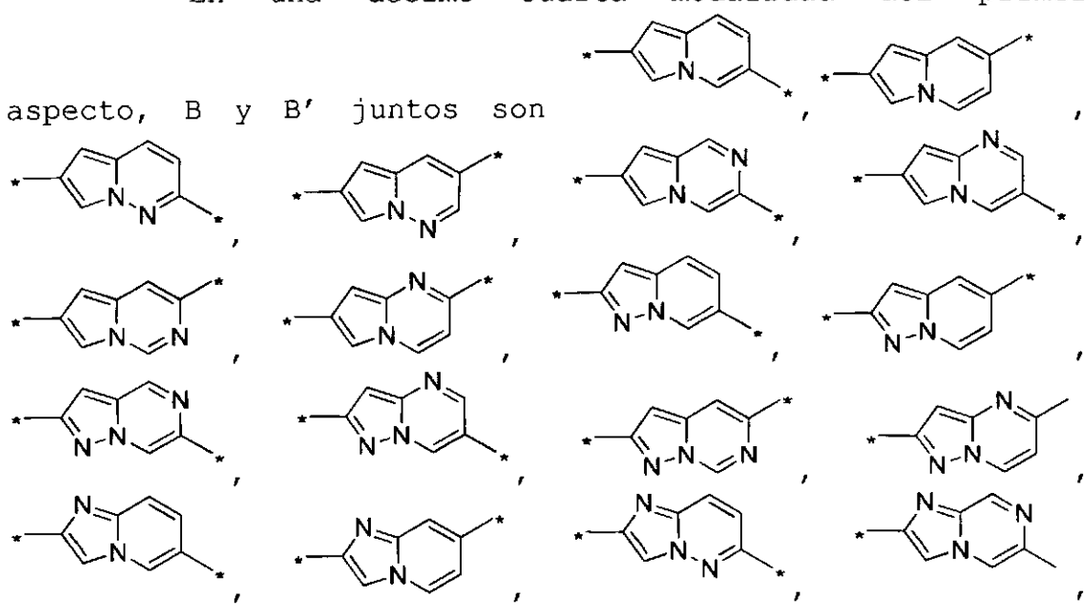
 , en donde * indica los puntos de unión al resto del compuesto.

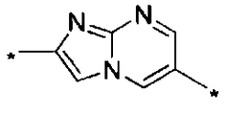
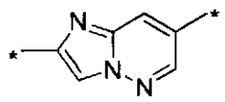
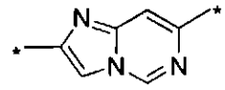
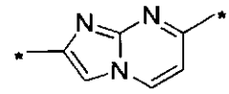
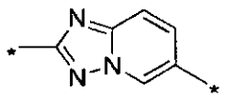
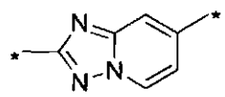
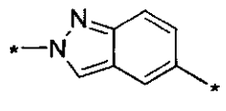
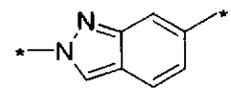

, en donde * indica los puntos de unión al resto del compuesto y R^N se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -OH, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida.

En una décimo segunda modalidad del primer aspecto, B y B' juntos son 
, en donde * indica los puntos de unión al resto del compuesto y R^N se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -OH, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida.

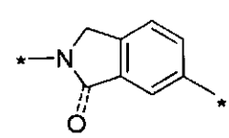
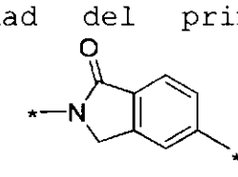
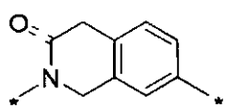
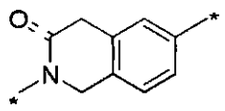
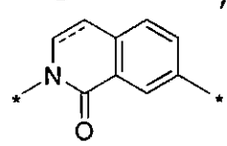
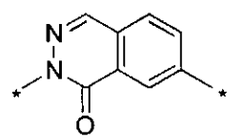
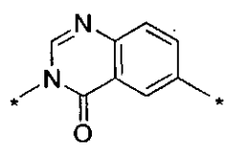
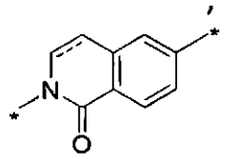
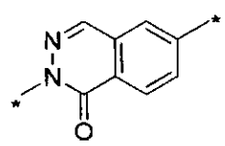
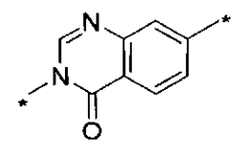
En una décimo tercera modalidad del primer

aspecto, B y B' juntos son  , en donde * indica los puntos de unión al resto del compuesto y R^N se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -OH, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida.

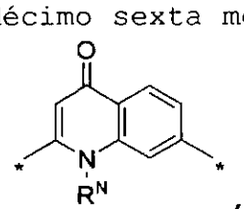
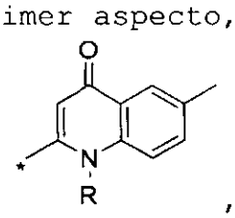
En una décimo cuarta modalidad del primer aspecto, B y B' juntos son  .

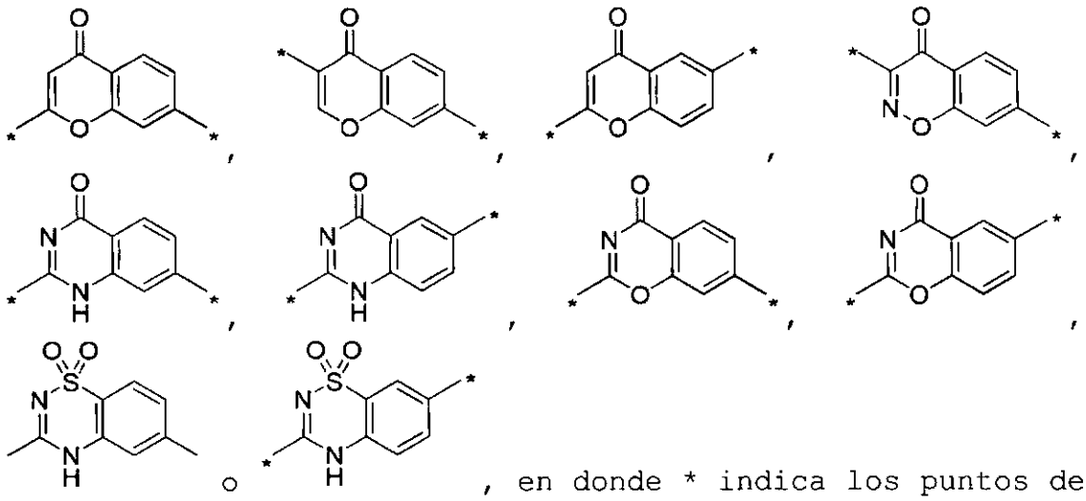
 ,  ,  ,  ,
 ,  ,  o  ,

en donde * indica los puntos de unión al resto del compuesto y el anillo de seis miembros contiene opcionalmente uno o dos nitrógenos adicionales como heteroátomos, con la condición de que el número total de nitrógenos en el anillo de seis miembros no exceda de dos.

En una décimo quinta modalidad del primer aspecto, B y B' juntos son  ,  ,
 ,  ,  ,  ,
 ,  ,  o  ,

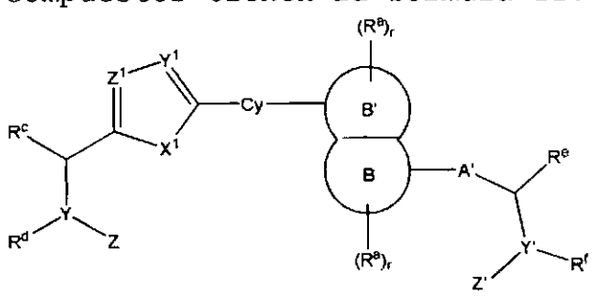
en donde * indica los puntos de unión al resto del compuesto y la porción fenilo contiene opcionalmente uno o dos nitrógenos como heteroátomos.

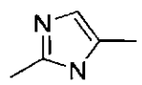
En una décimo sexta modalidad del primer aspecto, B y B' juntos son  ,  ,  ,

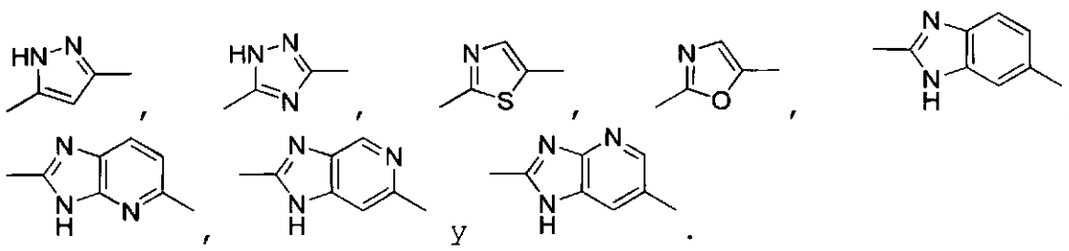


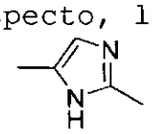
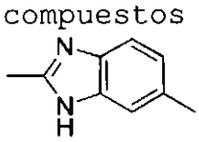
o , en donde * indica los puntos de unión al resto del compuesto; la porción fenilo contiene opcionalmente uno o dos nitrógenos como heteroátomos; y R^N se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -OH, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida.

En un segundo aspecto de la invención, los compuestos tienen la fórmula II:

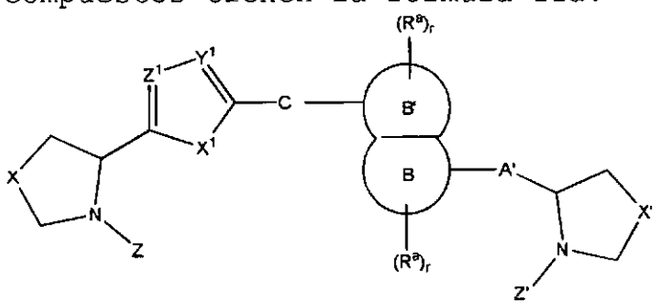


, en donde A' se selecciona del grupo que consiste de un enlace sencillo,  ,



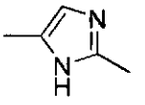
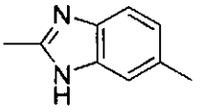
En una primera modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula II, en donde A' es  o  .

En una segunda modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIa:

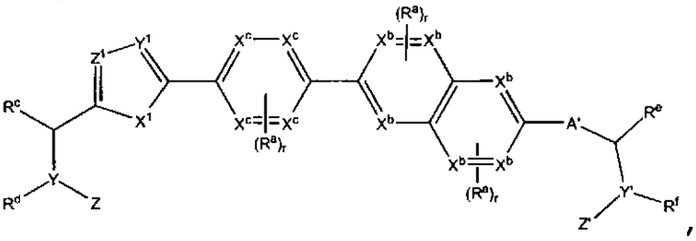
 , en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de IIa, así como un

enantiómero ópticamente puro, racemato o mezclas diastereoméricas de los mismos.

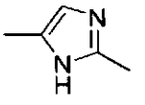
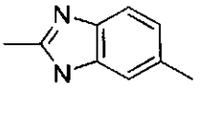
En una tercera modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIa, en donde A' es  o  .

En una cuarta modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIb:

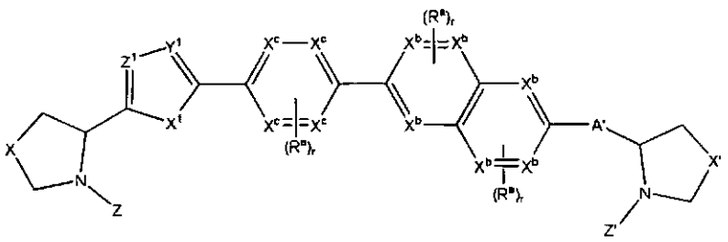


, en donde cada X^b y X^c es de manera independiente C o N.

Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de IIb, así como un enantiómero ópticamente puro, racemato o mezclas diastereoméricas de los mismos.

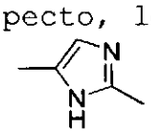
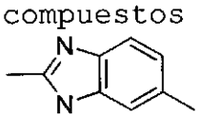
En una quinta modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIb, en donde A' es  o  .

En una sexta modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIc:

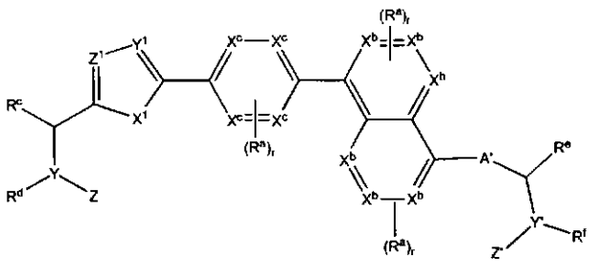


, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de IIc, así como un enantiómero ópticamente puro, racemato o mezclas diastereoméricas de los mismos.

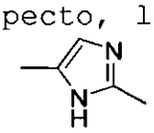
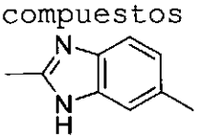
En una séptima modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIc, en donde A' es  o  .

En una octava modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IId:

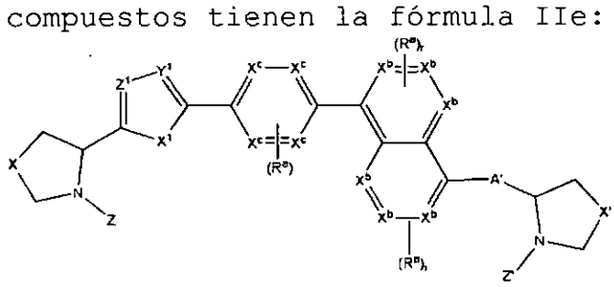


, en donde cada X^b y X^c es de manera independiente C o N.

Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de IId, así como un enantiómero ópticamente puro, racemato o mezclas diastereoméricas de los mismos.

En una novena modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IId, en donde A' es  o  .

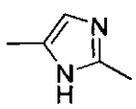
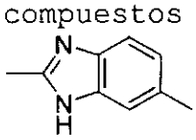
En una décima modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIe:



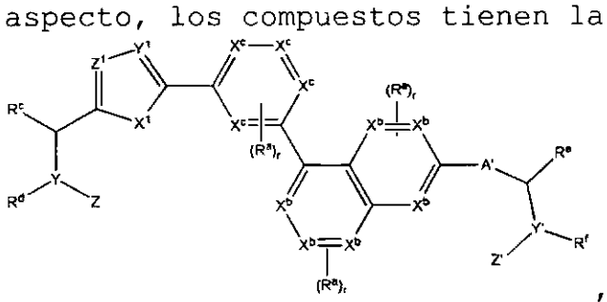
, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo,

heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de IIe, así como un enantiómero ópticamente puro, racemato o mezclas diastereoméricas de los mismos.

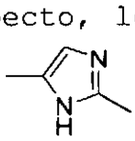
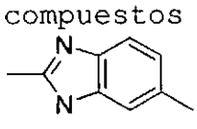
En una décimo primera modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIe, en donde A' es  o  .

En una décimo segunda modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIf:

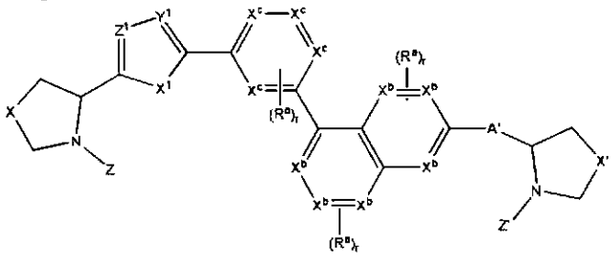


, en donde cada X^b y X^c es de manera independiente C o N.

Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de IIf, así como un enantiómero ópticamente puro, racemato o mezclas diastereoméricas de los mismos.

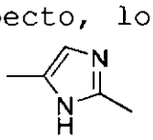
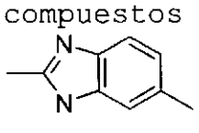
En una décimo tercera modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIf, en donde A' es  o  .

En una décimo cuarta modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIg:

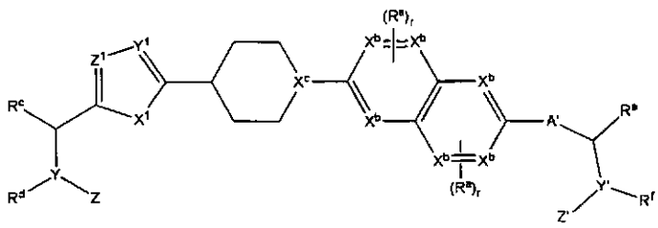


, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de IIg, así como un enantiómero ópticamente puro, racemato o mezclas diastereoméricas de los mismos.

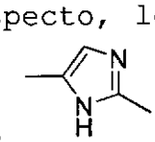
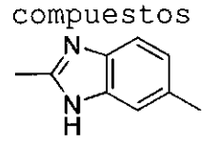
En una décimo quinta modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIg, en donde A' es  o  .

En una décimo sexta modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIh:

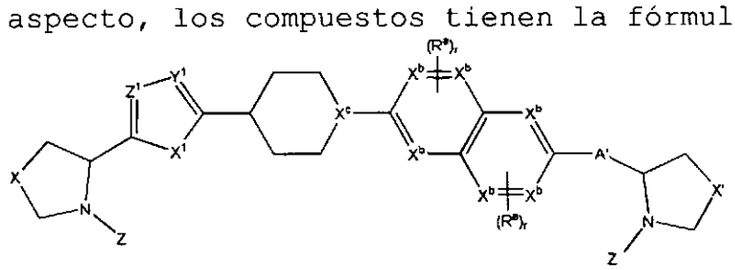


, en donde X^c y cada X^b es de manera independiente C o N.

Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de IIh, así como un enantiómero ópticamente puro, racemato o mezclas diastereoméricas de los mismos.

En una décimo séptima modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIh, en donde A' es  o  .

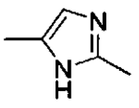
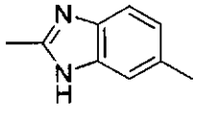
En una décimo octava modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIi:



, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo,

alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

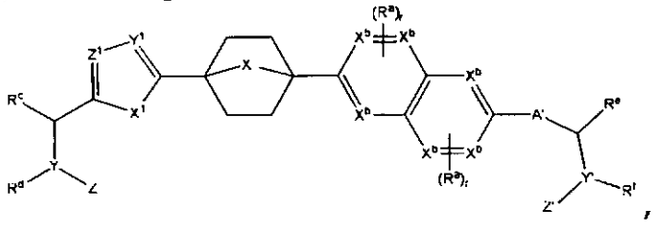
Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de IIi, así como un enantiómero ópticamente puro, racemato o mezclas diastereoméricas de los mismos.

En una décimo novena modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIi, en donde A' es  o  .

En una vigésima modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIh o IIi, en donde X^c es C.

En una vigésima primera modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIh o IIi, en donde X^c es N.

En una vigésimo segunda modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIj:



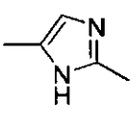
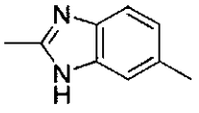
, en donde

X^c es $-CH_2-$, $-NH-$ o $-CH_2-CH_2-$; y

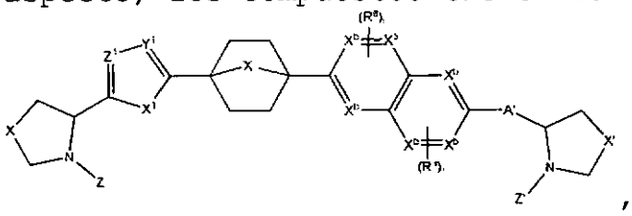
cada X^b es de manera independiente C o N.

Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de IIj, así como un

enantiómero ópticamente puro, racemato o mezclas diastereoméricas de los mismos.

En una vigésimo tercera modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIj, en donde A' es  o  .

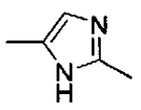
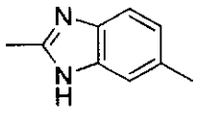
En una vigésimo cuarta modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIk:



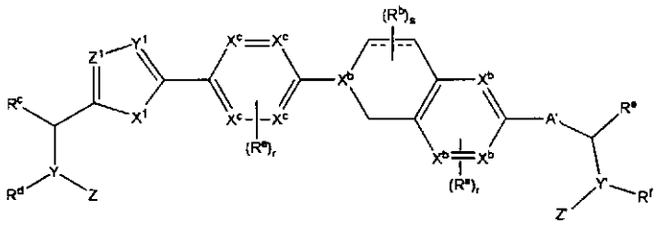
, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de IIk, así como un enantiómero ópticamente puro, racemato o mezclas diastereoméricas de los mismos.

En una vigésimo quinta modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIk, en donde A'

es  o  .

En una vigésimo sexta modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula III:



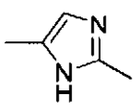
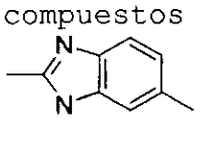
en donde:

cada X^b y X^c es de manera independiente C o N;

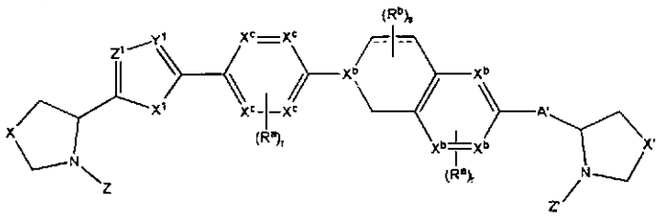
cada R^b se selecciona del grupo que consiste de oxo, -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino; y

s es 0, 1, 2 ó 3.

Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de III, así como un enantiómero ópticamente puro, racemato o mezclas diastereoméricas de los mismos.

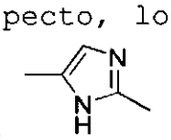
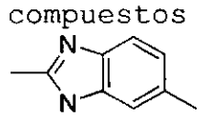
En una vigésimo séptima modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula III, en donde A' es  o  .

En una vigésimo octava modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIm:

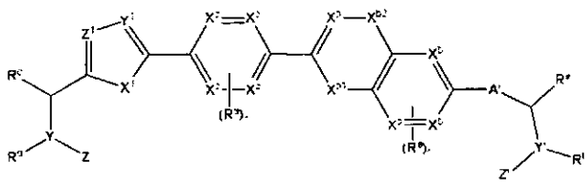


, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de IIm, así como un enantiómero ópticamente puro, racemato o mezclas diastereoméricas de los mismos.

En una vigésimo novena modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIm, en donde A' es  o  .

En una trigésima modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIn:



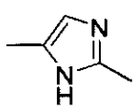
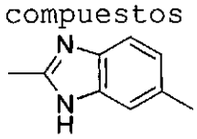
, en donde:

cada X^b y X^c es de manera independiente C o N;

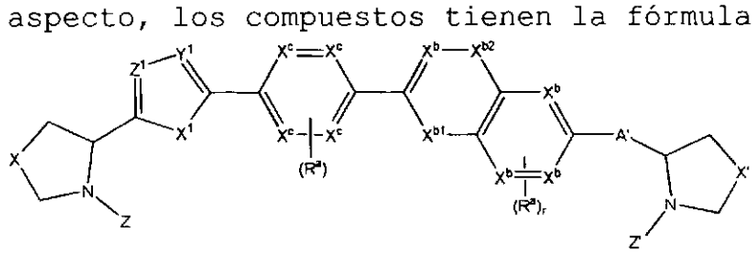
X^{b1} es N u O; y

X^{b2} es $S(O)_2$ o C(O).

Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de IIn, así como un enantiómero ópticamente puro, racemato o mezclas diastereoméricas de los mismos.

En una trigésimo primera modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIn, en donde A' es  o  .

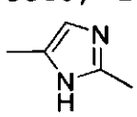
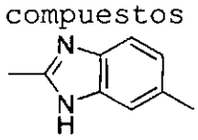
En una trigésimo segunda modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIo:



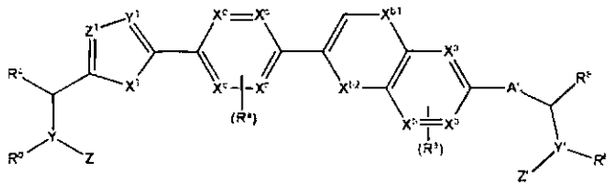
, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo,

heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de IIo, así como un enantiómero ópticamente puro, racemato o mezclas diastereoméricas de los mismos.

En una trigésimo tercera modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIo, en donde A' es  o  .

En una trigésimo cuarta modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIp:



, en donde:

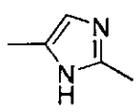
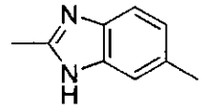
cada X^b y X^c es de manera independiente C o N;

X^{b1} es N u O; y

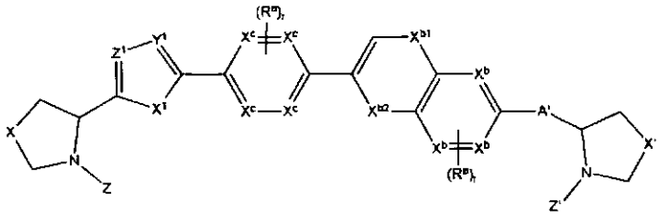
X^{b2} es $S(O)_2$ o C(O).

Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de IIp, así como un enantiómero ópticamente puro, racemato o mezclas diastereoméricas de los mismos.

En una trigésimo quinta modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIp, en donde A'

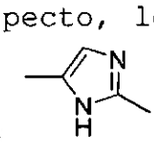
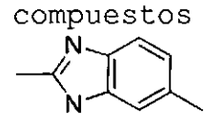
es  o  .

En una trigésimo sexta modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIq:

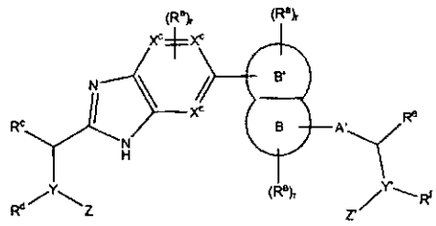


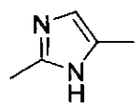
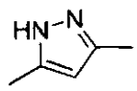
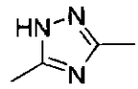
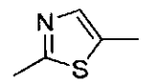
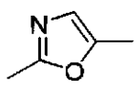
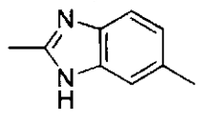
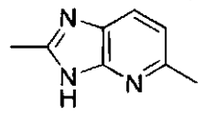
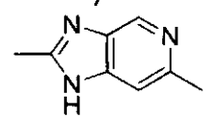
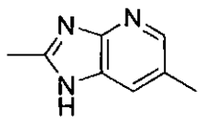
, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de IIq, así como un enantiómero ópticamente puro, racemato o mezclas diastereoméricas de los mismos.

En una trigésimo séptima modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIq, en donde A' es  o  .

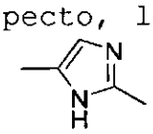
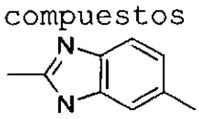
En un tercer aspecto de la invención, los compuestos tienen la fórmula III:

 , en donde

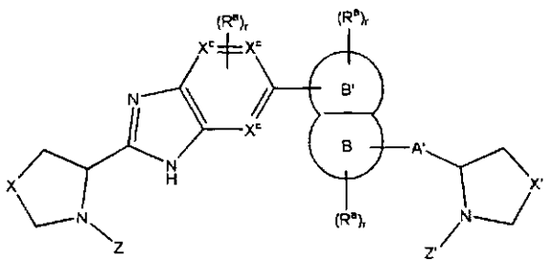
A' se selecciona del grupo que consiste de un enlace sencillo,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  ; y

cada X^c es de manera independiente C o N.

Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de III, así como un enantiómero ópticamente puro, racemato o mezclas diastereoméricas de los mismos.

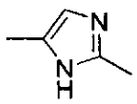
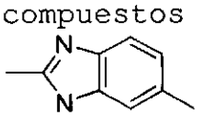
En una primera modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula III, en donde A' es  o  .

En una segunda modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIa:

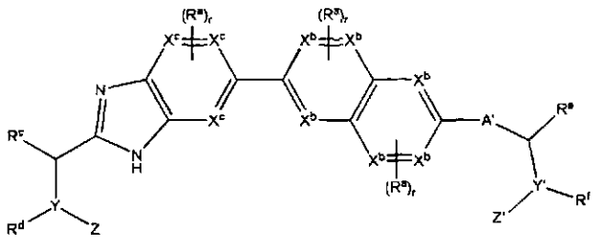


, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de IIIa, así como un enantiómero ópticamente puro, racemato o mezclas diastereoméricas de los mismos.

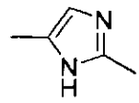
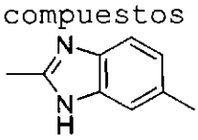
En una tercera modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIa, en donde A' es  o  .

En una cuarta modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIb:

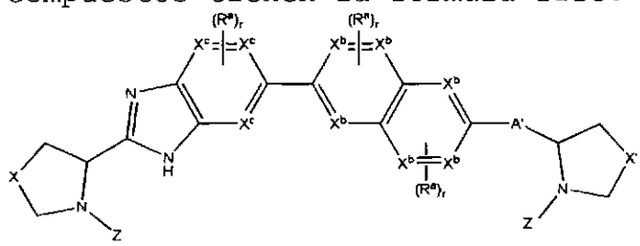


, en donde cada X^b es de manera independiente C o N.

Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de IIIb, así como un enantiómero ópticamente puro, racemato o mezclas diastereoméricas de los mismos.

En una quinta modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIb, en donde A' es  o  .

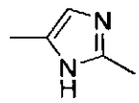
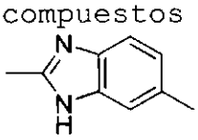
En una sexta modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIc:



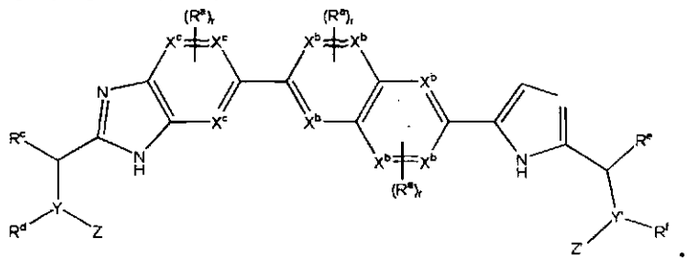
, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo,

heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de IIIc, así como un enantiómero ópticamente puro, racemato o mezclas diastereoméricas de los mismos.

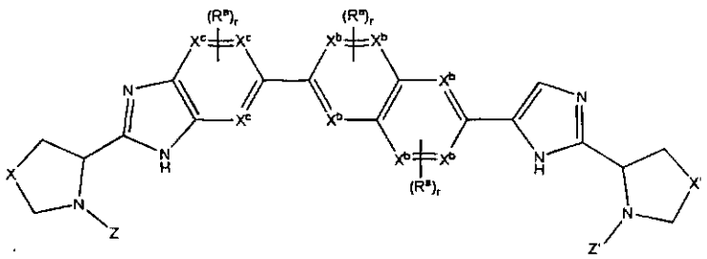
En una séptima modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIc, en donde A' es  o  .

En una octava modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIId:



Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de IIId, así como un enantiómero ópticamente puro, racemato o mezclas diastereoméricas de los mismos.

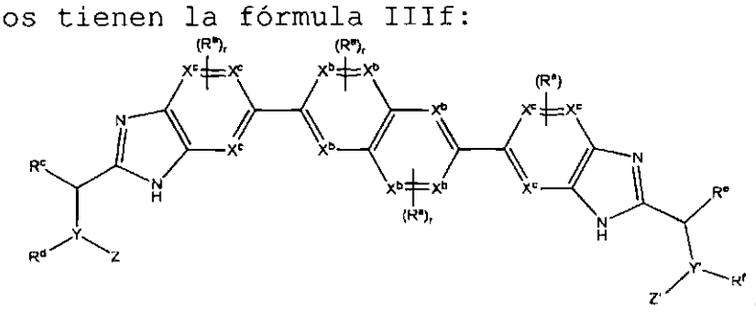
En una novena modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIe:



, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de IIIe, así como un enantiómero ópticamente puro, racemato o mezclas diastereoméricas de los mismos.

En una décima modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIf:

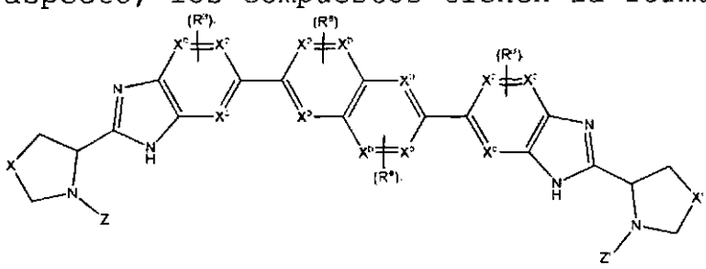


.

Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de IIIf, así como un enantiómero ópticamente puro, racemato o mezclas

diastereoméricas de los mismos.

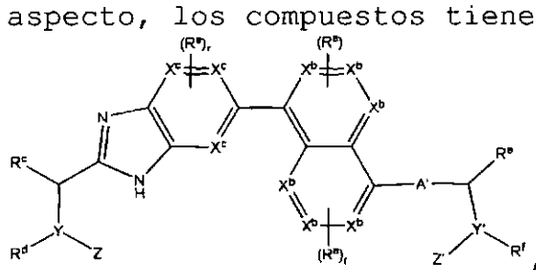
En una décimo primera modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIg:



, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

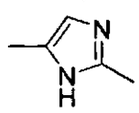
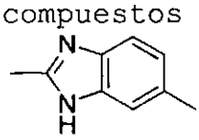
Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de IIIg, así como un enantiómero ópticamente puro, racemato o mezclas diastereoméricas de los mismos.

En una décimo segunda modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIh:

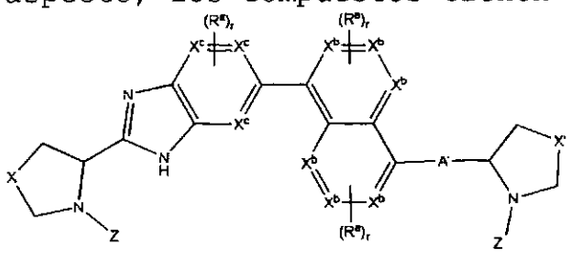


, en donde cada X^b es de manera independiente C o N.

Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de IIIh, así como un enantiómero ópticamente puro, racemato o mezclas diastereoméricas de los mismos.

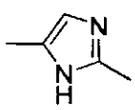
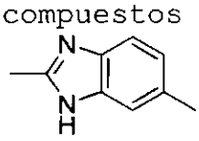
En una décimo tercera modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIh, en donde A' es  o  .

En una décimo cuarta modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIi:

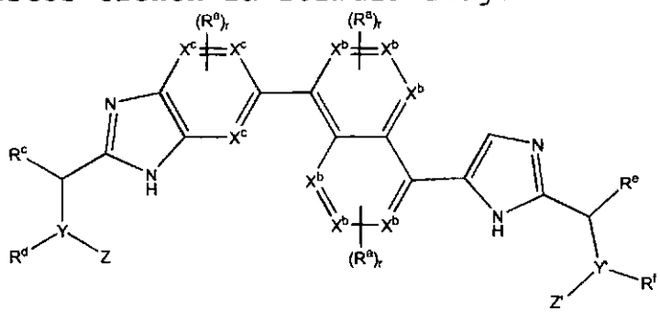


, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de IIIi, así como un enantiómero ópticamente puro, racemato o mezclas diastereoméricas de los mismos.

En una décimo quinta modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIi, en donde A' es  o  .

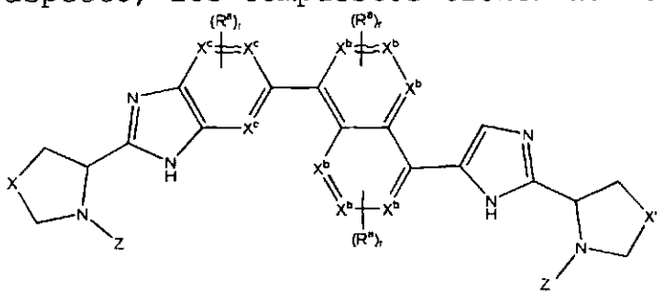
En una décimo sexta modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIj:



.

Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de IIIj, así como un enantiómero ópticamente puro, racemato o mezclas diastereoméricas de los mismos.

En una décimo séptima modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIk:

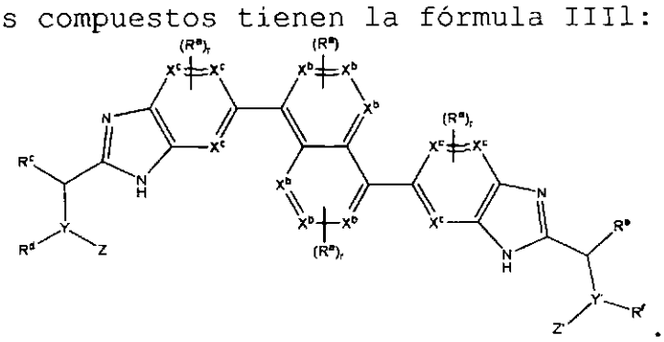


, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde

R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

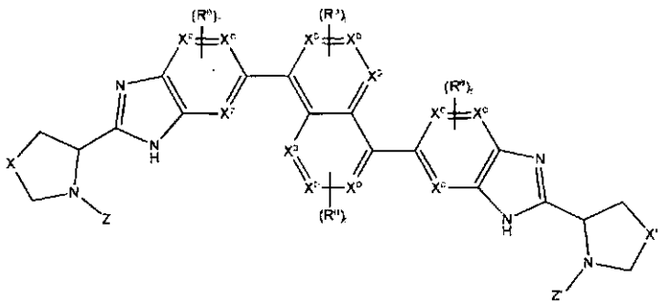
Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de IIIk, así como un enantiómero ópticamente puro, racemato o mezclas diastereoméricas de los mismos.

En una décimo octava modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIl:



Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de IIIl, así como un enantiómero ópticamente puro, racemato o mezclas diastereoméricas de los mismos.

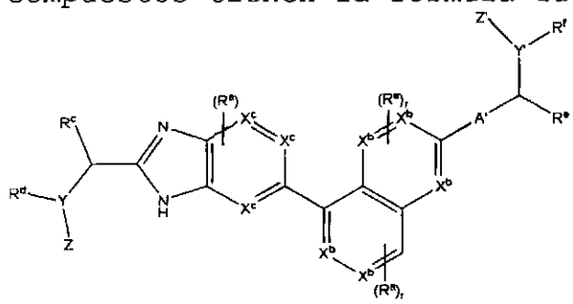
En una décimo novena modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIm:



, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de IIIm, así como un enantiómero ópticamente puro, racemato o mezclas diastereoméricas de los mismos.

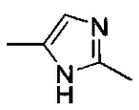
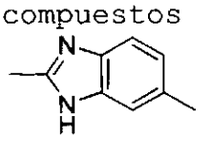
En una vigésima modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIn:



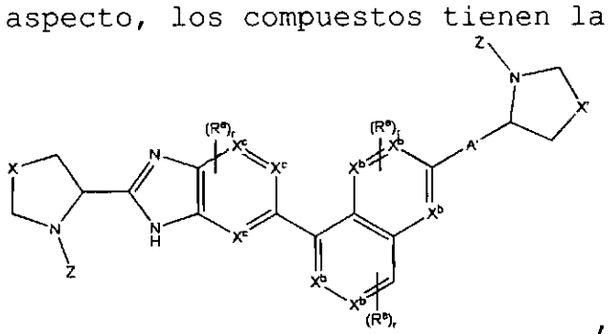
, en donde cada X^b es de manera independiente C o N.

Los compuestos de la presente invención incluyen

sales farmacéuticamente aceptables de IIIn, así como un enantiómero ópticamente puro, racemato o mezclas diastereoméricas de los mismos.

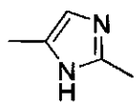
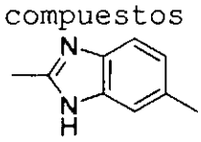
En una vigésimo primera modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIn, en donde A' es  o  .

En una vigésimo segunda modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIo:

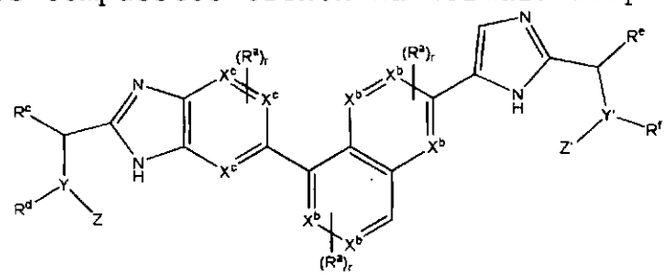


, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de IIIo, así como un enantiómero ópticamente puro, racemato o mezclas diastereoméricas de los mismos.

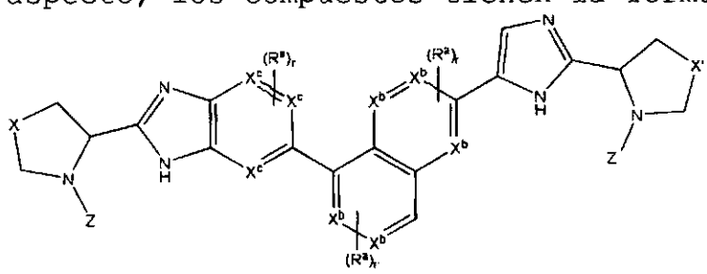
En una vigésimo tercera modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIo, en donde A' es  o  .

En una vigésimo cuarta modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIp:



Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de IIIp, así como un enantiómero ópticamente puro, racemato o mezclas diastereoméricas de los mismos.

En una vigésimo quinta modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIq:

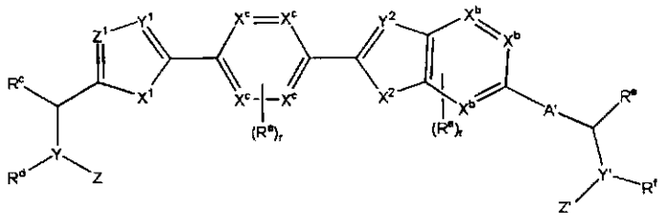


, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de

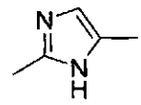
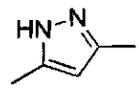
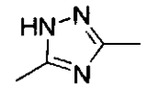
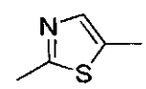
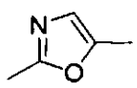
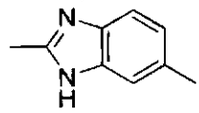
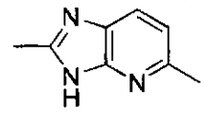
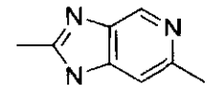
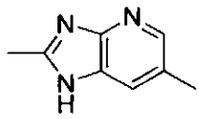
C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de IIIq, así como un enantiómero ópticamente puro, racemato o mezclas diastereoméricas de los mismos.

En un cuarto aspecto de la invención, los compuestos tienen la fórmula IV:

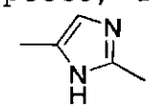
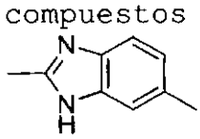


, en donde:

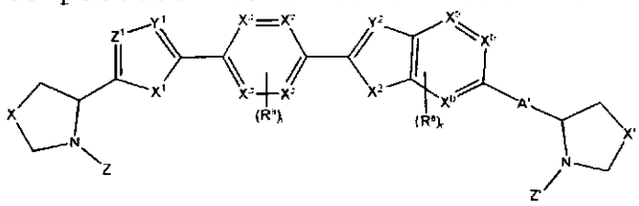
A' se selecciona del grupo que consiste de un enlace sencillo,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  ; y

cada X^b y X^c es de manera independiente C o N.

Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de IV, así como un enantiómero ópticamente puro, racemato o mezclas diastereoméricas de los mismos.

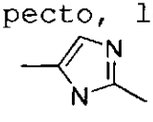
En una primera modalidad del cuarto aspecto, los compuestos tienen la fórmula IV, en donde A' es  o  .

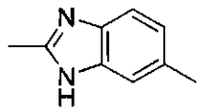
En una segunda modalidad del cuarto aspecto, los compuestos tienen la fórmula IVa:



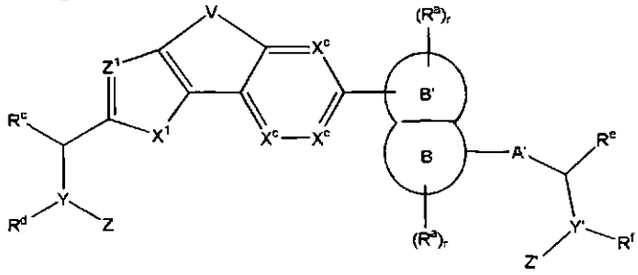
, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de IVa, así como un enantiómero ópticamente puro, racemato o mezclas diastereoméricas de los mismos.

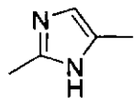
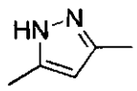
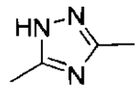
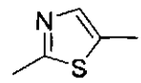
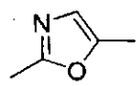
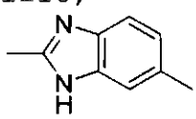
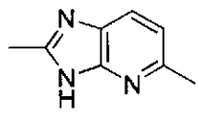
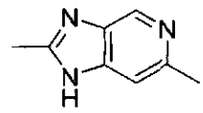
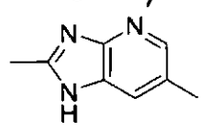
En una tercera modalidad del cuarto aspecto, los compuestos tienen la fórmula IVa, en donde A' es  o



En un quinto aspecto de la invención, los compuestos tienen la fórmula V:

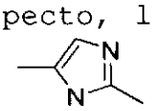


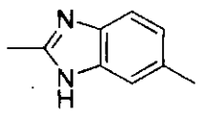
, en donde:

A' se selecciona del grupo que consiste de un enlace sencillo,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  ; y

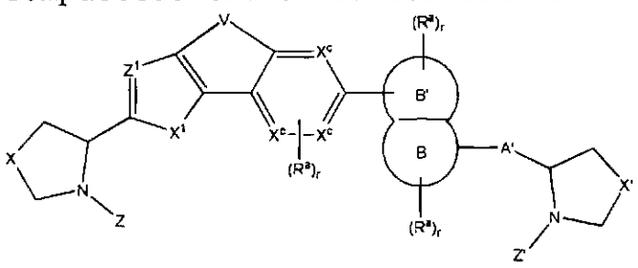
cada X^c es de manera independiente C o N con la condición de que no más de dos X^c son N.

Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de V, así como un enantiómero ópticamente puro, racemato o mezclas diastereoméricas de los mismos.

En una primera modalidad del quinto aspecto, los compuestos tienen la fórmula V, en donde A' es  o

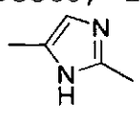
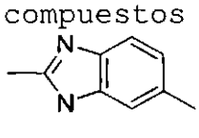


En una segunda modalidad del quinto aspecto, los compuestos tienen la fórmula Va:



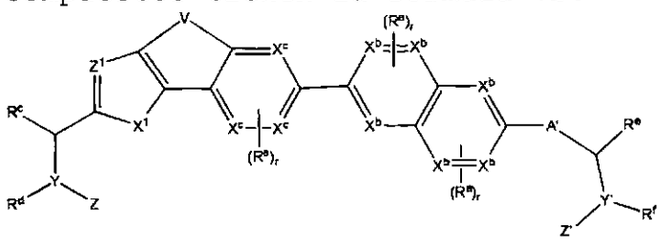
, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de Va, así como un enantiómero ópticamente puro, racemato o mezclas diastereoméricas de los mismos.

En una tercera modalidad del quinto aspecto, los compuestos tienen la fórmula Va, en donde A' es  o  .

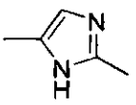
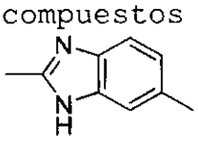
En una cuarta modalidad del quinto aspecto, los

compuestos tienen la fórmula Vb:

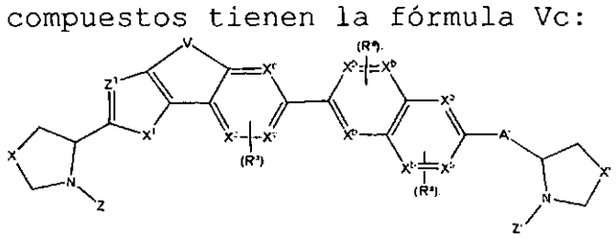


, en donde cada X^b es de manera independiente C o N.

Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de Vb, así como un enantiómero ópticamente puro, racemato o mezclas diastereoméricas de los mismos.

En una quinta modalidad del quinto aspecto, los compuestos tienen la fórmula Vb, en donde A' es  o  .

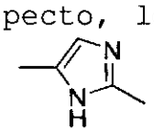
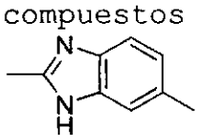
En una sexta modalidad del quinto aspecto, los compuestos tienen la fórmula Vc:



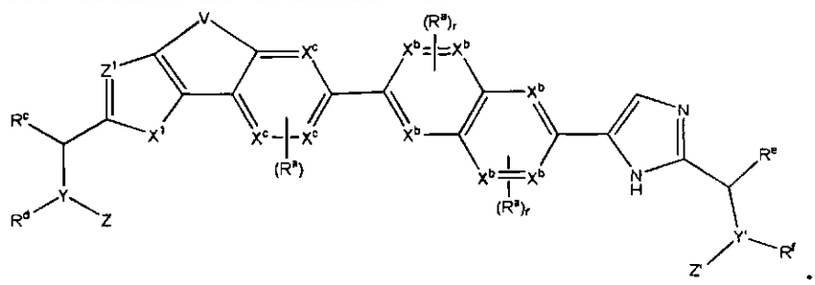
, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo,

heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de Vc, así como un enantiómero ópticamente puro, racemato o mezclas diastereoméricas de los mismos.

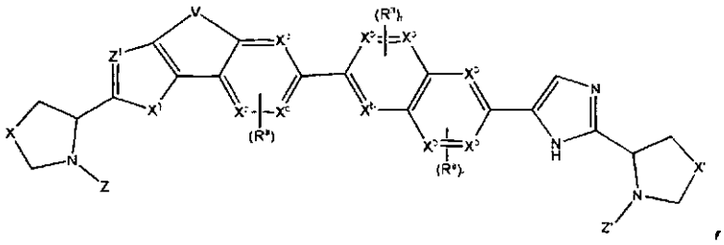
En una séptima modalidad del quinto aspecto, los compuestos tienen la fórmula Vc, en donde A' es  o  .

En una octava modalidad del quinto aspecto, los compuestos tienen la fórmula Vd:



Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de Vd, así como un enantiómero ópticamente puro, racemato o mezclas diastereoméricas de los mismos.

En una novena modalidad del quinto aspecto, los compuestos tienen la fórmula Ve:



, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de Ve, así como un enantiómero ópticamente puro, racemato o mezclas diastereoméricas de los mismos.

En un sexto aspecto de la invención, en cualquier compuesto de cualquiera del segundo hasta el quinto aspectos, R^c, R^d, R^e y R^f se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de: hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8 y heteroalquilo de C_1 a C_8, en donde,

cada heteroátomo, si está presente, es de manera independiente N, O o S,

R^c y R^d están unidos opcionalmente para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, que está fusionado opcionalmente a otro heterociclo de 3 a 6 miembros, y

R^e y R^f están unidos opcionalmente para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, que está fusionado opcionalmente a otro heterociclo de 3 a 6 miembros.

En una primera modalidad del sexto aspecto, R^c y R^d o R^e y R^f están unidos para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, que está fusionado opcionalmente a otro heterociclo de 3 a 6 miembros.

En una segunda modalidad del sexto aspecto, ambos de R^c y R^d y R^e y R^f están unidos para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, que está fusionado opcionalmente a otro heterociclo de 3 a 6 miembros.

En un séptimo aspecto de la invención, cada R^a, si está presente en cualquiera de los otros aspectos de la invención, es de manera independiente -CN, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-CF_3$ o -F.

En un octavo aspecto de la invención, si está presente en cualquier compuesto de cualquiera de los otros aspectos, uno de Y y Y' es N.

En una primera modalidad del octavo aspecto, ambos de Y y Y' son N.

En una noveno aspecto de la invención, Z y Z' en cualquiera de los aspectos previos son cada uno, 1-3 aminoácidos.

En una primera modalidad del noveno aspecto, los aminoácidos están en la configuración D.

En una décimo aspecto de la invención, Z y Z' en cualquiera de los aspectos previos se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$, $-U-(CR^4_2)_t-R^8$ y $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$.

En una primera modalidad del décimo aspecto, ambos de Z y Z' son $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$.

En una segunda modalidad del décimo aspecto, uno o ambos de Z y Z' son $-U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$.

En una tercera modalidad del décimo aspecto, uno o ambos de Z y Z' son $-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$.

En una cuarta modalidad del décimo aspecto, uno o ambos de Z y Z' son $-[C(O)-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$.

En una quinta modalidad del décimo aspecto, uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$.

En una sexta modalidad del décimo aspecto, uno o ambos de Z y Z' son $-[C(O)-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-C(O)-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$.

En una séptima modalidad del décimo aspecto, uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t-C(O)-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$.

En una octava modalidad del décimo aspecto, uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$.

En una novena modalidad del décimo aspecto, uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4_2)_n-NR^7-(CR^4_2)_n-C(O)-R^{81}$.

En una décima modalidad del décimo aspecto, uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4_2)_n-NR^7-C(O)-R^{81}$.

En una décimo primera modalidad del décimo aspecto, uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4_2)_n-NR^7-(CR^4_2)_n-C(O)-O-R^{81}$.

En una décimo segunda modalidad del décimo aspecto, uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4_2)_n-NR^7-C(O)-O-R^{81}$.

En una décimo tercera modalidad del décimo aspecto, uno o ambos de Z y Z' son $-U-(CR^4_2)_t-R^8$.

En una décimo cuarta modalidad del décimo aspecto, uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4_2)_t-R^8$.

En una décimo quinta modalidad del décimo aspecto, uno o ambos de Z y Z' son $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$.

En una décimo sexta modalidad del décimo aspecto, uno o ambos de Z y Z' son $-U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t-U-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$.

En una décimo séptima modalidad del décimo aspecto, uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t-C(O)-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$.

En una décimo octava modalidad del décimo aspecto, uno o ambos de Z y Z' son $-U-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$.

Síntesis General

Los siguientes esquemas de reacción ejemplifican algunas de las rutas sintéticas que se utilizan para las preparaciones de los compuestos y sus análogos incluidos en esta invención. Aquellos con experiencia en la técnica entenderán que también pueden utilizarse rutas alternas para llegar a intermediarios iguales y funcionalizados de manera similar y a las moléculas objetivo. Los reactivos alternos para una transformación dada también son posibles.

Las siguientes abreviaturas se utilizan a través de esta solicitud:

ACN	Acetonitrilo
ac	Acuoso
Bn	Bencilo
BnOH	Alcohol bencílico
Boc	*t*-butoxicarbonilo
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DIEA(DIPEA)	Diisopropiletilamina
DMA	*N,N*-Dimetilacetamida
DME	1,2-Dimetoxietano
DMF	*N,N*-Dimetilformamida

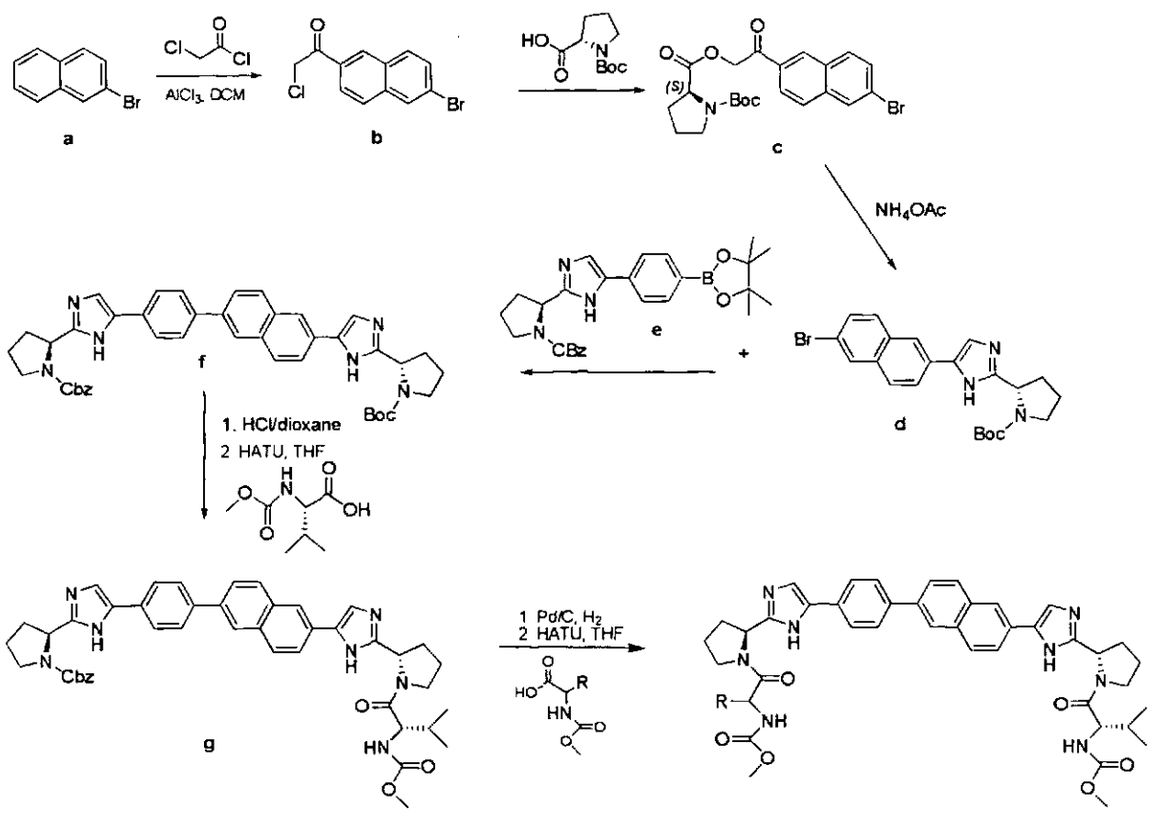
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
DMTMM	Cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triacin-2-il)-4-metilmorfolinio
DPPA	Difenilfosforil azida
DTT	Ditiotreitol
EDC	Clorhidrato de etilcarbodiimida
EDCl	Clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida
EDTA	Ácido etilen diamin tetraacético
ESI	Ionización con Electrorrocío
Et_3N, TEA	Trietilamina
EtOAc, EtAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
g	Gramos
h	Horas
HBTU	Hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HOBt	1-Hiroxienzotriazol
CI_{50}	La concentración de un inhibidor que causa una reducción del 50% en una actividad medida
LAH	Hidruro de litio y aluminio
LDA	Diisopropilamida de litio
LCMS	Cromatografía de Líquidos-Espectrometría de Masas
MeI	Yoduro de Metilo

MeOH	Metanol
min	Minutos
mmol	Milimoles
NMM	4-Metilmorfolina
NMP	N-metilpirrolidinona
PG	Grupo Protector
PTT	Tribromuro de tetrametil fenilo
Py	Piridina
ta	Temperatura ambiente
TEA	Trietilamina
Tf	Trifluorometansulfonato
TFA	Ácido trifluoroacético
TFAA	Anhídrido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía de Capa Fina

Los reactivos y solventes utilizados a continuación pueden obtenerse de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, EUA). Los espectros de 1H-RMN se registraron en un espectrómetro de RMN Bruker a 400 MHz o 500 MHz. Los picos significativos se tabularon en el orden: multiplicidad (s, singulete; d, doblete; t, triplete; c, cuarteto; m, multiplete; s a, singulete amplio), las constantes de acoplamiento en Hertz (Hz) y el número de protones. El análisis de

espectrometría de masas con ionización con electrorrocío (ESI), se realizó en un espectrómetro de masas con electrorrocío Hewlett-Packard 1100 MSD, utilizando una HPLC HP1 100 HPLC para el suministro de la muestra. Los resultados de la espectrometría de masas se reportaron como el radio de masa con la carga, seguido por la abundancia relativa de cada ion (en paréntesis), o un solo valor de m/z para el ion M+H (o, como se indica, M-H), que contienen los isótopos atómicos más comunes. Los patrones del isótopo que corresponden a la fórmula esperada en todos los casos. Normalmente el analito se disolvió en metanol a 0.1 mg/mL y 5 microlitros se infundieron con el solvente de suministro en el espectrómetro de masas, que exploró de 100 a 1500 daltons. Todos los compuestos pudieron analizarse en el modo ESI positivo, utilizando un gradiente de acetonitrilo/H_2O (10%-90%) de acetonitrilo en H_2O con ácido fórmico al 0.1% como el solvente de suministro. Los compuestos proporcionados a continuación también pudieron analizarse en el modo ESI negativo, utilizando NH_4OAc 2 mM en acetonitrilo/H_2O como el solvente de suministro. La pureza enantiomérica se determinó utilizando un sistema Hewlett-Packard Serie 1050 equipado con una columna para HPLC quiral (ChiralPak AD, 4.6 mm x 150 mm), y una elución isocrática utilizando 5:95 de isopropanol-hexano como una fase móvil.

Los compuestos se nombraron utilizando el programa ChemDraw de Cambridge Soft Inc.



Esquema 1-1

EJEMPLO 1 - Síntesis de los compuestos de Fórmula IIc

El Esquema de Reacción 1-1 describe la preparación de las moléculas objetivo y sus análogos con extremos funcionalizados simétricos y no simétricos.

Paso a. A una solución de 2-bromonaftano **a** (62.0 g, 300 mmoles) en DCM (1 L), se le agregó a $AlCl_3$ (44.0 g, 330 mmoles) y cloruro de 2-cloroacetilo (34.0 g, 330 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y a continuación se agregó H_2O (500 mL) y se extrajo. La capa orgánica se lavó con H_2O, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se evaporó bajo presión reducida para proporcionar 80 g del producto crudo, que se purificó mediante recristalización a partir de EtOAc-hexano al 10% (volumen/volumen) para proporcionar **b** (28 g, 36% de rendimiento) como un sólido blanco: ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.04 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H) ppm; LCMS (ESI) m/z 282.9 $(M + H)^+$.

Paso b. A una solución de **b** (28.0 g, 100 mmoles) en DCM (500 mL), se le agregó N-Boc-L-Pro-OH (24.7 g, 115 mmoles) y Et_3N (70.0 mL, 500 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida para proporcionar a **c** crudo, que se utilizó para el siguiente paso sin

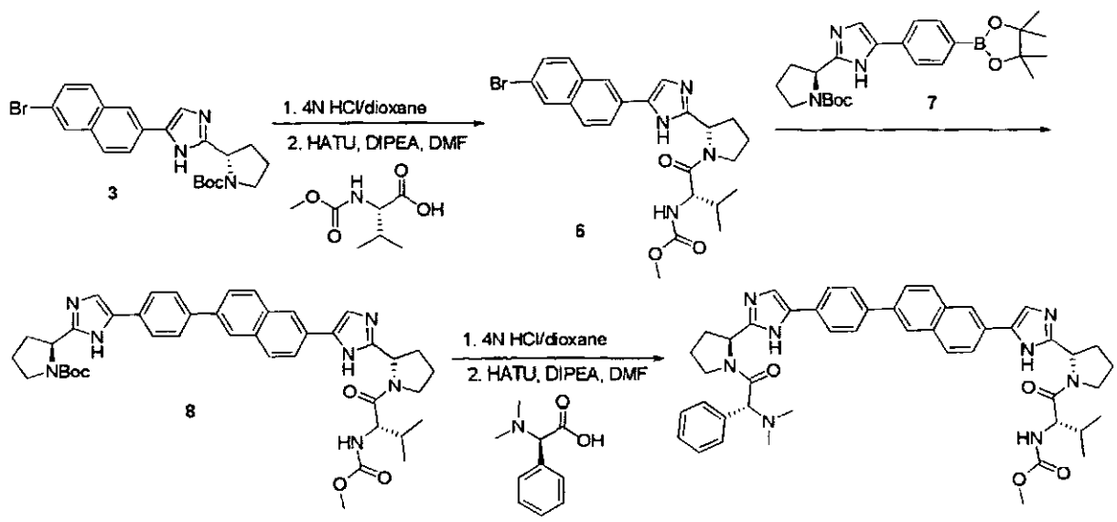
purificación adicional. LC-MS (ESI) *m/z* 462.1 $(M + H)^+$.

Paso c. A una solución de **c** (46.0 g, 100 mmoles) en tolueno (500 mL), se le agregó NH_4OAc (77 g, 1.0 mol), y la mezcla se agitó a 110°C durante la noche, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc 1:1 (volumen/volumen)), para proporcionar a **d** (30 g, 68% de rendimiento) como un sólido amarillo: LC-MS (ESI) *m/z* 442.1 $(M + H)^+$.

Paso d. A una solución de **d** (10.0 g, 23.0 mmoles) en DME anhidro (200 mL) y una molaridad igual de boronato **e** se le agregó PPh_3 (1.2 g, 4.6 mmoles), $Pd(PPh_3)_4$ (1.6 g, 2.3 mmoles) y una solución de Na_2CO_3 2.0 M. La mezcla se sometió a reflujo bajo argón durante la noche. El solvente orgánico se eliminó bajo presión reducida y el residuo se trató con H_2O, se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). La fase orgánica combinada se secó, se filtró y se concentró *in vacuo* para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc 3:1 (volumen/volumen)), para proporcionar a **f** (10 g, 96% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI): *m/z* 709.3 $(M+H)^+$.

Paso e. A una solución agitada de **f** (150 mg, 0.29 mmoles) en dioxano (3 mL), se le agregó HCl 4.0 N en dioxano (3 mL) gota a gota. La mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 4 horas, y a continuación se concentró para proporcionar un sólido amarillento (134 mg), que se utilizó directamente para el siguiente paso. El residuo (134 mg, 0.290 mmoles), se suspendió en THF (5 mL) y DIPEA (0.32 mL), se agregó, seguido por la adición de N-metoxicarbonil-L-Val-OH (151 mg, 0.860 mmoles). Después de agitar durante 15 minutos, se agregó HATU (328 mg, 0.860 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 2 horas y a continuación se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener **g** (40 mg, 19% de rendimiento).



Esquema 1-2

Paso a. Refiriéndose al Esquema de Reacción 1-2, a una solución del compuesto 3 (2.0 g, 4.5 mmoles) en dioxano (25 mL), se le agregó HCl 4.0 N en dioxano (25 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó *in vacuo* para proporcionar un sólido amarillento (2.1 g), que se utilizó directamente para el siguiente paso sin purificación adicional.

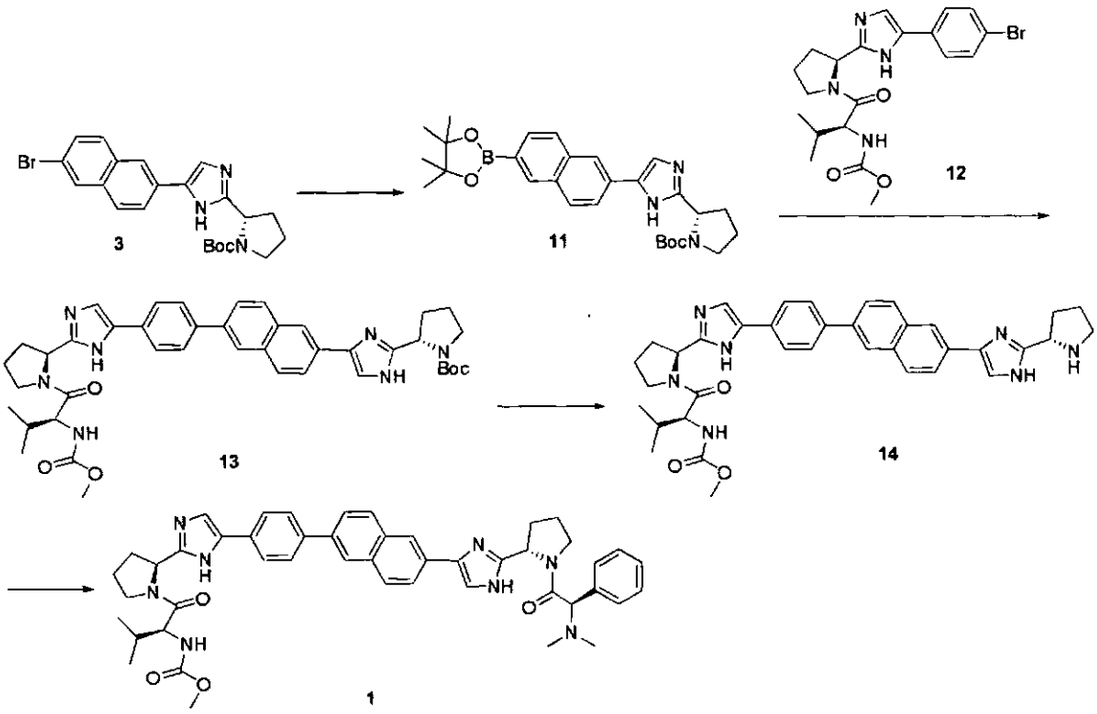
Paso b. Al residuo del paso a (4.5 mmoles), se le agregó DMF (25 mL), seguido por la adición de DIPEA (3.7 mL, 22.5 mmoles) y carbamato-L-valina de N-metilo (945 mg, 5.4 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos, la mezcla de reacción se agregó lentamente a H_2O (400 mL). Un sólido blanco precipitado se filtró y secó para proporcionar el compuesto 6 (2.2 g, 98% de rendimiento). LC-MS (ESI): *m/z* 499.1 $(M+H)^+$.

Paso c. A una mezcla del compuesto 6 (800 mg, 1.6 mmoles), el compuesto 7 (718 mg, 1.6 mmoles) y $NaHCO_3$ (480 mg, 5.7 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (15 mL) y H_2O (5 mL), se le agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (59 mg, 0.08 mmoles). Después de agitar a 80°C durante la noche bajo una atmósfera de N_2, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se dividió entre metanol al 20%/$CHCl_3$ (100 mL) y H_2O (100 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con metanol al 20%/$CHCl_3$ (100 mL) nuevamente. la

fase orgánica combinada se lavó posteriormente con salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 15:1 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 8 (1.0 g, 85% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI): *m/z* 732.4 $(M+H)^+$.

Paso d. A una solución del compuesto 8 (200 mg, 0.27 mmoles) en dioxano (3.0 mL), se le agregó HCl 4 N en dioxano (3.0 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó *in vacuo* para proporcionar una sal de HCl en un rendimiento cuantitativo, que se utilizó directamente para el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso e. A una solución de la sal (0.27 mmoles) en DMF (5.0 mL), se le agregó DIPEA (0.47 mL, 2.7 mmoles), seguido por la adición de N,N-dimetil-D-fenil glicina (59 mg, 0.33 mmoles) y HATU (125 mg, 0.33 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se repartió entre H_2O y DCM. La fase orgánica se lavó de manera sucesiva con H_2O y salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto 9. LC-MS (ESI): *m/z* 793.4 $(M+H)^+$.



Esquema 1-3

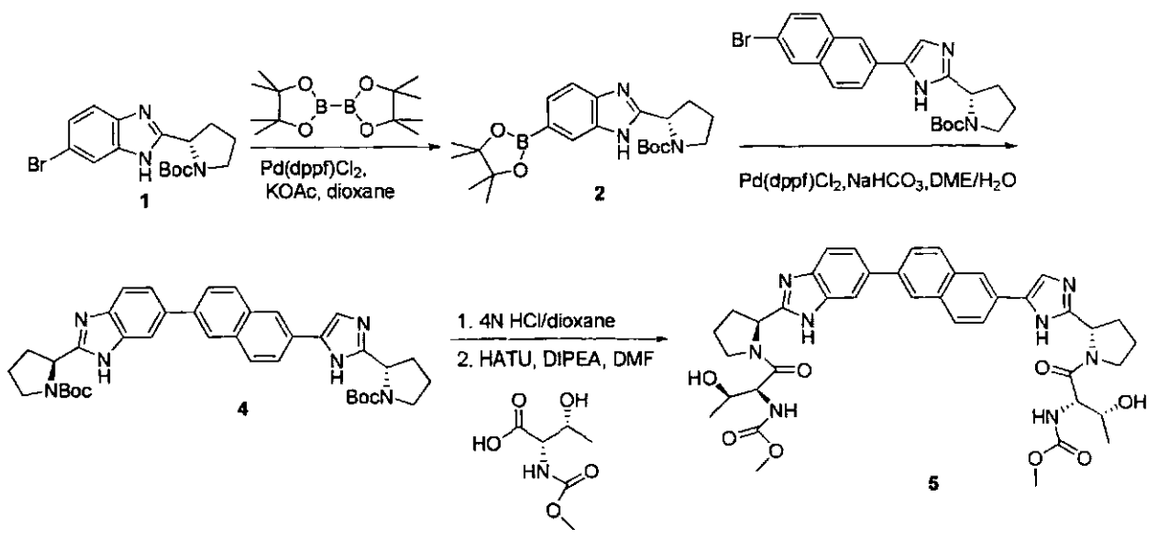
Paso a. A una mezcla del compuesto 3 (3.2 g, 7.2 mmoles), bis(pinacolato)diboro (3.86 g, 15.2 mmoles), y KOAc (1.85 g, 18.8 mmoles) en 1,4-dioxano (100 mL) se le agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (440 mg, 0.6 mmoles). Después de agitar a 80°C durante 3 horas bajo una atmósfera de N_2, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 2/1 (volumen/volumen)), para proporcionar

el compuesto 11 (2.8 g, 80% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI): *m/z* 490.3 $(M+H)^+$.

Paso b. A una mezcla del compuesto 11 (626 mg, 1.27 mmoles), el compuesto 12 (570 mg, 1.27 mmoles), y $NaHCO_3$ (420 mg, 4.99 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (30 mL) y H_2O (10 mL), se le agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (139 mg, 0.19 mmoles). Después de agitar a 80°C durante la noche bajo una atmósfera de N_2, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se dividió entre metanol al 20%/$CHCl_3$ (100 mL) y H_2O (100 mL). La fase acuosa se extrajo con metanol al 20%/$CHCl_3$ (100 mL) nuevamente. La fase orgánica combinada se lavó posteriormente con salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 2/1 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 13 (635 mg, 68% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI): *m/z* 732.4 $(M+H)^+$.

Paso c. A una solución del compuesto 13 (200 mg, 0.27 mmoles) en dioxano (3.0 mL), se le agregó HCl 4 N en dioxano (3.0 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó *in vacuo* para proporcionar la sal de HCl del compuesto 14 en un rendimiento cuantitativo, que se utilizó directamente para el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso d. A una solución de la sal (0.27 mmoles) en DMF (5.0 mL), se le agregó DIPEA (0.47 mL, 2.7 mmoles), seguido por la adición de N,N-dimetil-D-fenil glicina (59 mg, 0.33 mmoles) y HATU (125 mg, 0.33 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se repartió entre H_2O y DCM. La fase orgánica se lavó posteriormente con H_2O y salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto 15. LC-MS (ESI): *m/z* 793.4 $(M+H)^+$.



Esquema 2-1

EJEMPLO 2 - Síntesis de los compuestos de Fórmula IIIe

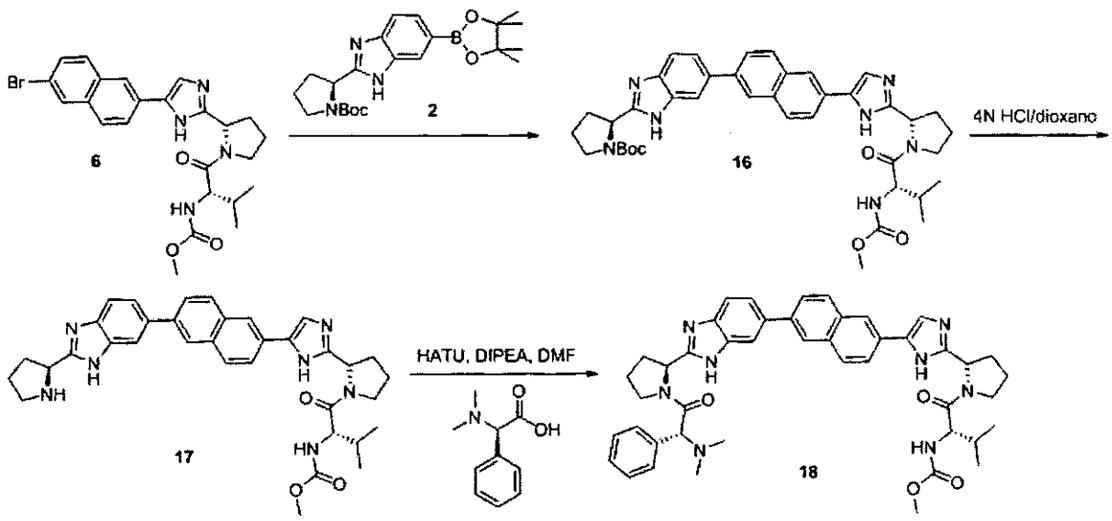
Paso a. Refiriéndose al Esquema de Reacción 2-1, a una mezcla del compuesto 1 (5.05 g, 13.8 mmoles), bis(pinacolato)diboro (7.1 g, 27.9 mmoles) y KOAc (3.2 g, 32.5 mmoles) en 1,4-dioxano (100 mL), se le agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (400 mg, 0.5 mmoles). Después de agitar a 80°C durante 3 horas bajo una atmósfera de N_2, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc= 2/1 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 2 (3.0 g, 53% de rendimiento) como un sólido gris. LC-MS (ESI): *m/z* 414.2 $(M+H)^+$.

Paso b. A una mezcla del compuesto 2 (522 mg, 1.26 mmoles), el compuesto 3 (500 mg, 1.13 mmoles) y $NaHCO_3$ (333 mg, 3.96 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (30 mL) y H_2O (10 mL), se le agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (74 mg, 0.1 mmoles). Después de agitar a 80°C durante la noche bajo una atmósfera de N_2, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se dividió entre metanol al 20%/$CHCl_3$ (100 mL) y H_2O (100 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con metanol al 20%/$CHCl_3$ (100 mL), nuevamente. La fase orgánica combinada se lavó posteriormente con salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 50:1

(volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 4 (450 mg, 55% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI): *m/z* 649.3 $(M+H)^+$.

Paso c. A una solución agitada del compuesto 4 (160 mg, 0.25 mmoles) en dioxano (2.0 mL), se le agregó HCl 4N en dioxano (2.0 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó *in vacuo* para proporcionar una sal de HCl en un rendimiento cuantitativo, que se utilizó directamente para el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso d. A una solución de la sal anterior (0.25 mmoles) en DMF (4.0 mL), se le agregó DIPEA (0.44 mL, 2.5 mmoles), seguido por la adición de carbamato-L-treonina de N-metilo (110 mg, 0.62 mmoles) y HATU (240 mg, 0.63 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se repartió entre H_2O y DCM. La fase orgánica se lavó posteriormente con H_2O y salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto 5, como un polvo blanco. LC-MS (ESI): *m/z* 767.3 $(M+H)^+$.



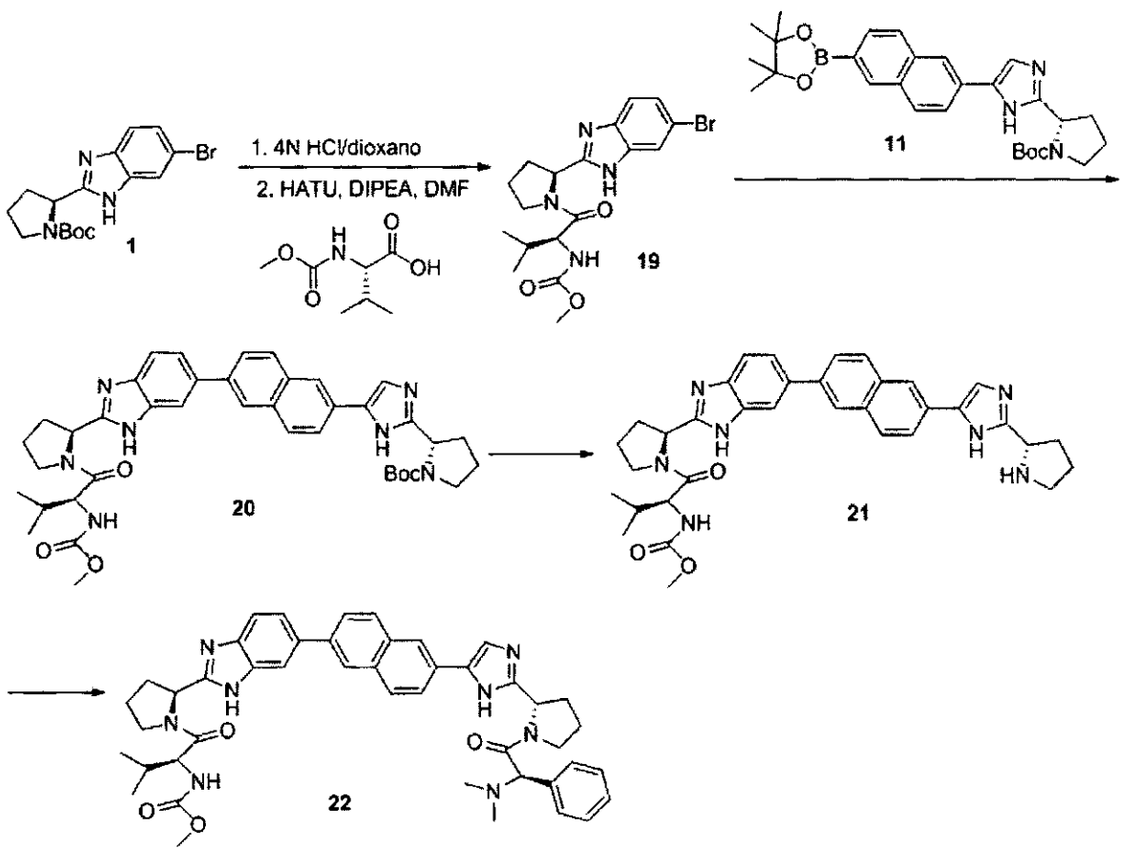
Esquema de Reacción 2-2

Paso a. Refiriéndose al Esquema de Reacción 2-2, a una mezcla del compuesto 2 (1.16 g, 2.32 mmoles), el compuesto 6 (1.40 g, 3.39 mmoles) y $NaHCO_3$ (823 mg, 9.8 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (30 mL) y H_2O (10 mL), se le agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (103 mg, 0.14 mmoles). Después de agitar a 80°C durante la noche bajo una atmósfera de N_2, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se dividió entre metanol al 20%/$CHCl_3$ (150 mL) y H_2O (150 mL). La fase acuosa se extrajo con metanol al 20%/$CHCl_3$ (150 mL), nuevamente. La fase orgánica combinada se lavó posteriormente con salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetona = 1.5/1 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 16 (1.32 g, 80% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI): *m/z* 706.4 $(M + H)^+$.

Paso b. A una solución del compuesto 16 (200 mg, 0.28 mmoles) en dioxano (3.0 mL), se le agregó HCl 4 N en dioxano (3.0 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó *in vacuo* para proporcionar la sal de HCl del compuesto 17 en un rendimiento cuantitativo, que se utilizó directamente para el siguiente paso.

Paso c. A una solución de la sal (0.28 mmoles) en DMF (5.0 mL), se le agregó DIPEA (0.49 mL, 2.8 mmoles),

seguido por la adición de N,N-dimetil-D-fenil glicina (61 mg, 0.34 mmoles) y HATU (129 mg, 0.34 mmoles). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se dividió entre H_2O y DCM. La fase orgánica se lavó posteriormente con H_2O y salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto 18. LC-MS (ESI): *m/z* 767.4 $(M+H)^+$.



Esquema de Reacción 2-3

Paso a. Refiriéndose al Esquema de Reacción 2-3, a una solución del compuesto 1 (4.0 g, 10.9 mmoles) en dioxano (40 mL), se le agregó HCl 4 N en dioxano (40 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se lavó con DCM, se filtró y se secó *in vacuo* para proporcionar una sal de clorhidrato en un rendimiento cuantitativo, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso b. A una solución de la sal (10.9 mmoles) en DMF (30 mL), se le agregó DIPEA (5.8 mL, 33.0 mmoles), seguido por la adición de N-metoxicarbonil-L-valina (2.1 g, 12.1 mmoles) y HATU (4.6 g, 12.1 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se repartió entre H_2O y DCM. La fase orgánica se lavó posteriormente con H_2O y salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/éter de petróleo = 4/1 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 19 (3.0 g, 65% de rendimiento). LC-MS (ESI): *m/z* 423.1 $(M+H)^+$.

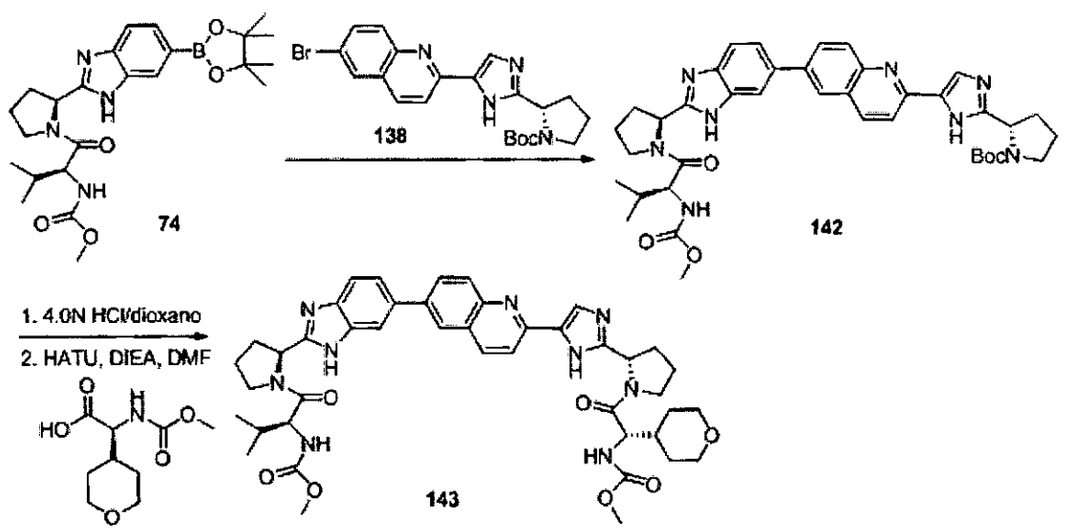
Paso c. A una mezcla del compuesto 11 (800 mg, 1.9 mmoles), el compuesto 19 (700 mg, 1.7 mmoles), y $NaHCO_3$ (561 mg, 6.6 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (60 mL) y H_2O (20 mL), se le agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (183 mg, 0.25 mmoles). Después de agitar a 80°C durante la noche bajo una

atmósfera de N_2, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se dividió a continuación entre metanol al 20%/$CHCl_3$ (100 mL) y H_2O (100 mL). La fase acuosa se extrajo con metanol al 20%/$CHCl_3$ (100 mL), nuevamente. La fase orgánica combinada se lavó posteriormente con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 2/1 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 20 (600 mg, 52% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI): *m/z* 706.4 $(M+H)^+$.

Paso d. A una solución del compuesto 20 (200 mg, 0.28 mmoles) en dioxano (3.0 mL), se le agregó HCl 4N en dioxano (3.0 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó *in vacuo* para proporcionar la sal de HCl del compuesto 21 en un rendimiento cuantitativo, que se utilizó directamente para el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso e. A una solución del compuesto 21 (0.28 mmoles) en DMF (5.0 mL), se le agregó DIPEA (0.49 mL, 2.8 mmoles), seguido por N,N-dimetil-D-fenil glicina (64 mg, 0.36 mmoles) y HATU (129 mg, 0.34 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se dividió entre H_2O y DCM. La fase orgánica se

lavó de manera sucesiva con H_2O y salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto 22. LC-MS (ESI): m/z 767.4 $(M+H)^+$.



Esquema de Reacción 2-4

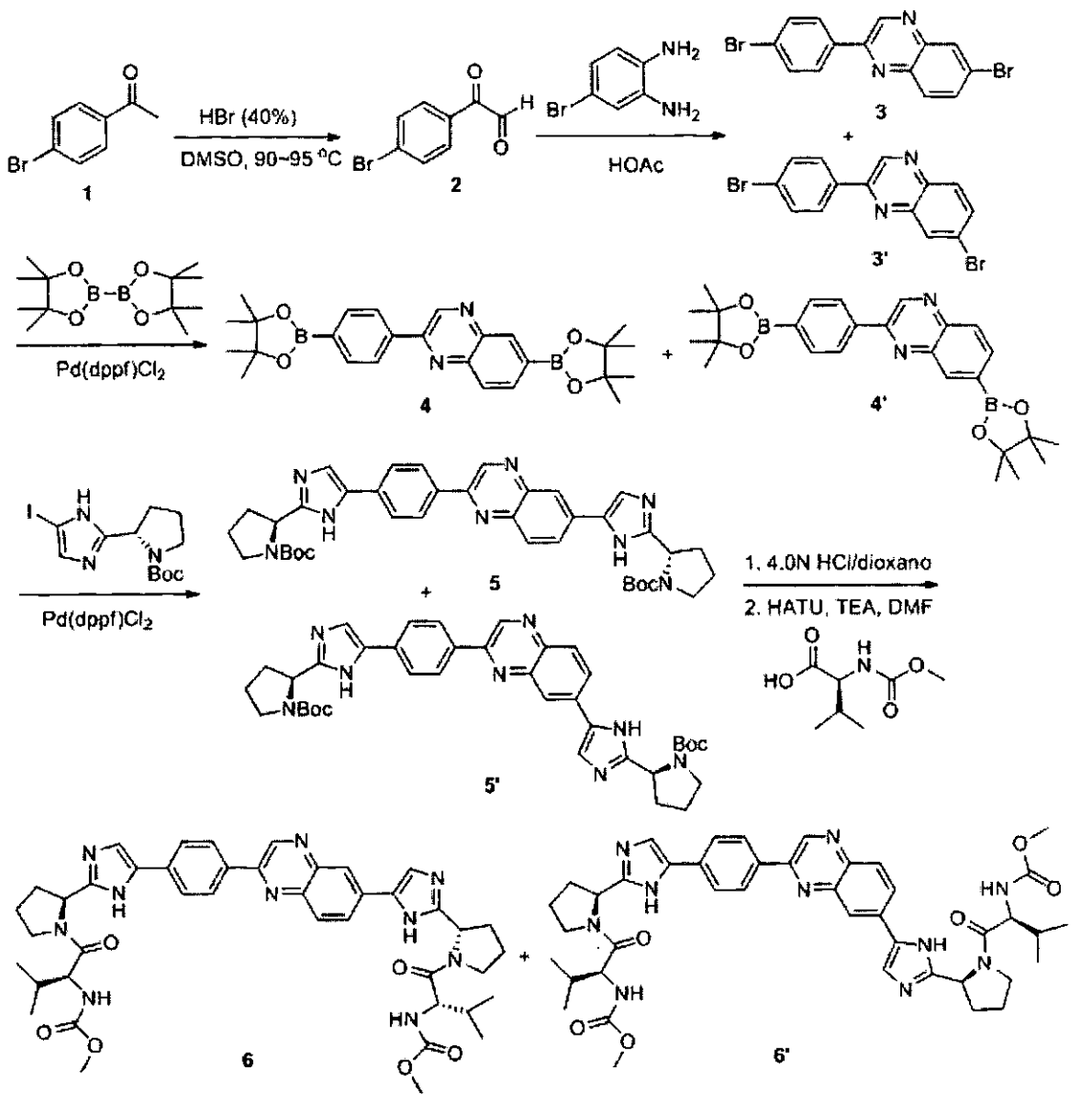
Paso a. A una mezcla del compuesto 74 (510 mg, 1.09 mmoles), el compuesto 138 (300 mg, 0.68 mmoles), $NaHCO_3$ (228 mg, 2.72 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (20 mL) y H_2O (5 mL), se le agregó $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (111 mg, 0.140 mmoles) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N_2. Después de agitar a 80°C durante la noche bajo una atmósfera de N_2, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc (100 mL) y H_2O (25 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con Na_2SO_4

anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 1/2 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 142 (360 mg, 75% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI): *m/z* 707.4 $(M+H)^+$.

Paso b. A una solución del compuesto 142 (115 mg, 0.16 mmoles) en dioxano (2.0 mL), se le agregó HCl 4 N en dioxano (2.0 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó *in vacuo* para proporcionar una sal de HCl, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z 607.3 $(M + H)^+$.

Paso c. Posteriormente, la sal de HCl se disolvió en DMF (2 mL), y a la mezcla resultante se le agregó DIEA (0.28 mL, 1.6 mmoles), N-Moc-L-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)glicina (41 mg, 0.19 mmoles) y HATU (73 mg, 0.19 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto 143. LC-MS: (ESI) *m/z* 806.4 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 3 - Síntesis de los compuestos adicionales de Fórmula IIc



Esquema de Reacción 3-1

Paso a. Refiriéndose al Esquema de Reacción 3-1, a una solución del compuesto 1 (49.7 g, 0.25 moles) en DMSO se le agregó HBr acuoso al 40% (0.50 moles) gota a gota a temperatura ambiente. Después de agitar a 90°C durante 3 horas, la mezcla de reacción se vertió en H_2O y la mezcla

resultante se mantuvo a 50~60°C. El sólido amarillo se recolectó mediante filtración y se recristalizó en acetona/H_2O (1/19 (volumen/volumen) dos veces, para proporcionar el compuesto 2 (50 g, 87% de rendimiento). LC-MS (ESI): *m/z* 212.9 $(M+H)^+$.

Paso b. Una mezcla de 2 (19.0 g, 80.0 mmoles) y 4-bromobencen-1,2-diamina (15.0 g, 80.0 mmoles) en HOAc (180 mL) se sometió a reflujo durante la noche. Posteriormente, la mezcla de reacción se vertió en H_2O con hielo. El sólido se recolectó mediante filtración y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar los compuestos 3 y 3' (2.8 g, 10% de rendimiento), como un par de regioisómeros. LC-MS (ESI): *m/z* 362.9 $(M+H)^+$.

Paso c. Una mezcla del compuesto 3 (4.8 g, 5.4 mmoles), bis(pinacolato)diboro (9.6 g, 38 mmoles), acetato de potasio (3.8 g, 38 mmoles) y $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (524 mg, 0.54 mmoles) en dioxano (100 mL), se agitó a 80°C durante 17 horas bajo una atmósfera de Ar. Posteriormente, la mezcla de reacción se filtró. La torta filtrada se lavó con EtOAc (50 mL x 3) varias veces. El filtrado se lavó con H_2O y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/acetona = 10:1 (volumen/volumen)), para proporcionar los compuestos 4 y 4'

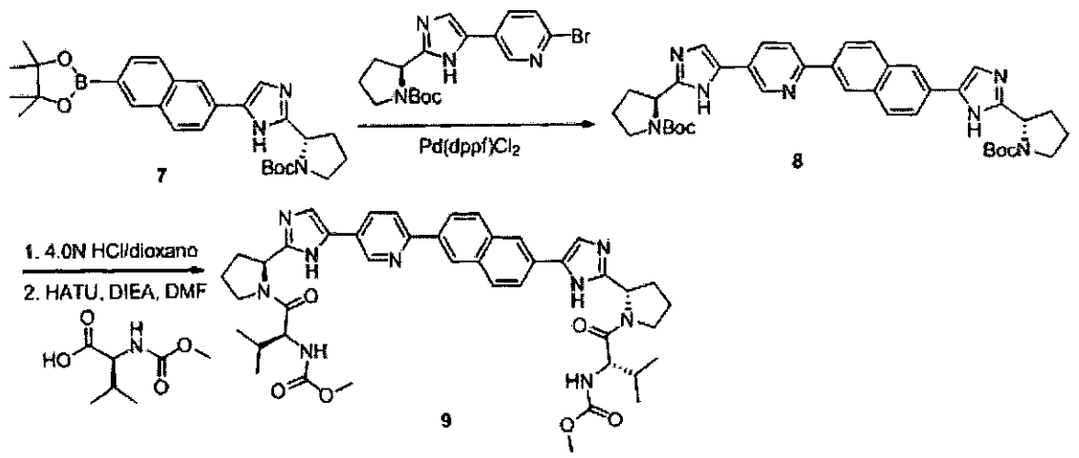
(2.2 g, 89% de rendimiento), como un par de regioisómeros. LC-MS (ESI): *m/z* 459.3 $(M+H)^+$. (El ácido borónico correspondiente también se aisló y utilizó como un intermediario activo para el siguiente paso).

Paso d. Una mezcla de los compuestos 4 y 4' (1.0 g, 2.2 mmoles), 2-(5-yodo-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*ter*-butilo (2.0 g, 5.4 mmoles), bicarbonato de sodio (1.5 g, 18 mmoles) y $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (427 mg, 0.44 mmoles) en DME/H_2O (3/1 (volumen/volumen) (80 mL), se agitó a 80°C durante 17 horas bajo una atmósfera de Ar. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/acetona = 10:1 (volumen/volumen)), para proporcionar los compuestos 5 y 5' (590 mg, 40% de rendimiento) como un par de regioisómeros. LC-MS (ESI): *m/z* 677.3 $(M+H)^+$.

Paso e. Una mezcla de los compuestos 5 y 5' (200 mg, 0.3 mmoles) en HCl 4.0 N en dioxano (10 mL), se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó y el residuo se secó *in vacuo* para proporcionar una sal de HCl, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ESI): *m/z* 477.2 $(M+H)^+$.

Paso f. Posteriormente, la sal de HCl se

disolvió en DMF (3 mL), y a la mezcla resultante se le agregó secuencialmente Et_3N (304 mg, 3.0 mmoles), N-Moc-L-Val-OH (116 mg, 0.66 mmoles) y HATU (251 mg, 0.66 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se vertió en H_2O (50 mL) y la suspensión resultante se extrajo con DCM varias veces (20 mL x 3). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera, y se secaron con $MgSO_4$ anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa, y para proporcionar los compuestos 6 y 6' como un par de regioisómeros. LC-MS (ESI): *m/z* 791.4 $(M+H)^+$.



Esquema de Reacción 3-2

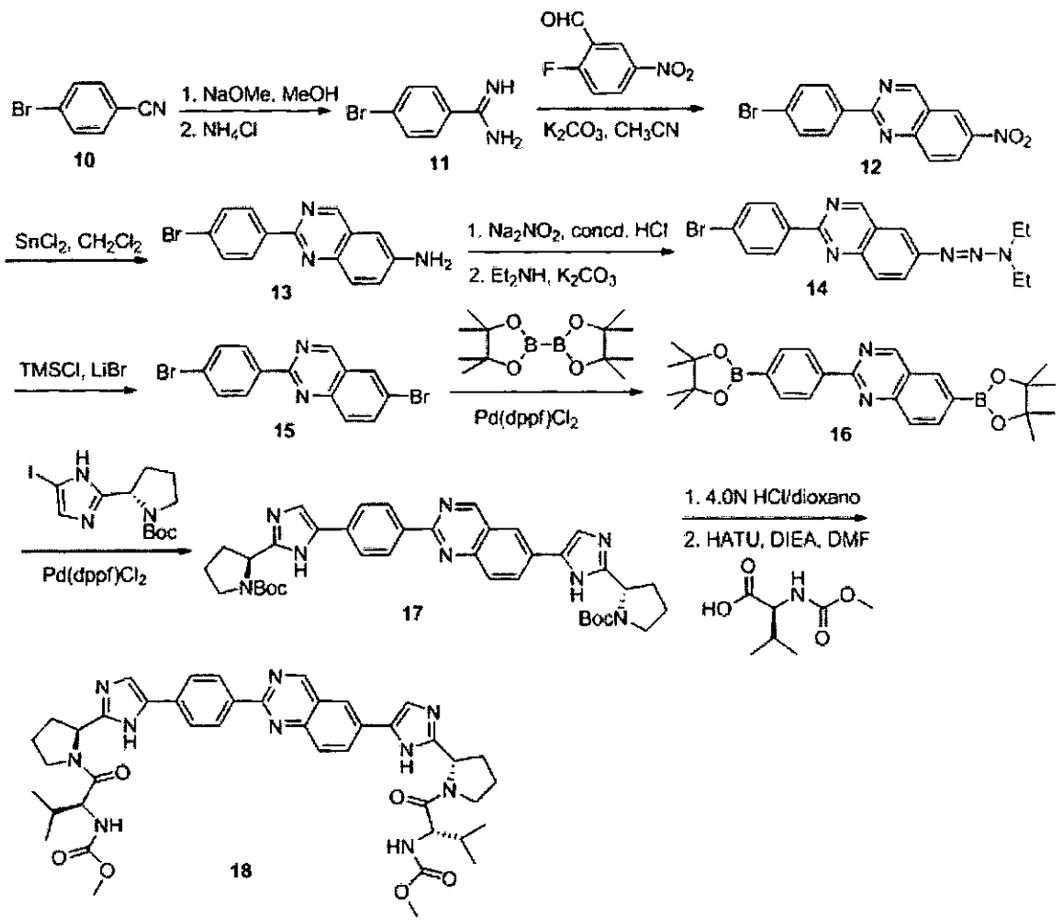
Paso a. Refiriéndose al Esquema de Reacción 3-2, a una solución del compuesto 7 (909 mg, 1.86 mmoles), 2-(5-(6-bromopiridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-ter-

butilo (800 mg, 2.04 mmoles) y $NaHCO_3$ (625 mg, 7.44 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (100 mL) y H_2O (30 mL), se le agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (152 mg, 0.186 mmoles) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de Ar. Después de agitar a 80°C durante la noche bajo una atmósfera de Ar, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se diluyó con CH_2Cl_2 (200 mL). La capa orgánica se lavó con H_2O y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 50:1 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 8 (700 mg, 55% de rendimiento). LC-MS (ESI) *m/z*: 676.4 $(M+H)^+$.

Paso b. A una solución agitada del compuesto 8 (200 mg, 0.296 mmoles) en dioxano (3 mL), se le agregó HCl 4 N en dioxano (3 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó *in vacuo* para proporcionar una sal de HCl, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ESI) *m/z*: 476.2 $(M+H)^+$.

Paso c. Posteriormente, la sal de HCl se disolvió en DMF (3 mL) y a la mezcla resultante se le agregó secuencialmente DIEA (388 mg, 3.0 mmoles), N-Moc-L-Val-OH (116 mg, 0.66 mmoles) y HATU (251 mg, 0.66 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se vertió en H_2O (50 mL) y la

suspensión resultante se extrajo con DCM varias veces (20 mL x 3). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera, y se secó con $MgSO_4$ anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa, y para proporcionar el compuesto 9. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.31-8.34 (m, 3H), 8.27-8.29 (m, 1H), 8.17-8.19 (m, 1H), 8.11-8.13 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.90-7.91 (m, 1H), 5.29-5.31 (m, 2H), 4.26-4.27 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.93-3.95 (m, 2H), 3.68 (s, 6H), 2.60-2.62 (m, 3H), 2.32-2.33 (m, 2H), 2.15-2.28 (m, 5H), 2.10-2.11 (m, 3H), 1.00-1.02 (m, 2H), 0.96-0.98 (m, 6H), 0.92-0.93 (m, 6H) ppm. LC-MS (ESI): *m/z* 790.4 $(M+H)^+$.



Esquema de Reacción 3-3

Paso a. Refiriéndose al Esquema de Reacción 3-3, a una solución de 10 (45.0 g, 247 mmoles) en MeOH (500 mL), se le agregó NaOMe (1.4 g, 25 mmoles) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 48 horas, a la mezcla de reacción se le agregó NH_4Cl (13.4 g, 250 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante otras 24 horas. El solvente se eliminó y el residuo se secó *in vacuo* para proporcionar el compuesto 11, que se

utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS: (ESI) *m/z* = 199.0 $(M+H)^+$.

Paso b. A una solución de 11 (15 g, 75 mmoles) en CH_3CN (500 mL), se le agregó K_2CO_3 (11.4 g, 83.0 mmoles), seguido por 2-fluoro-5-nitrobenzaldehído (12.7 g, 75.0 mmoles). Después de someter a reflujo durante 12 horas, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con MeOH para proporcionar el compuesto crudo 12 (12 g), que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS: (ESI) *m/z* = 330.0 $(M+H)^+$.

Paso c. Una solución de 12 (5.0 g, 15 mmoles) en MeOH (500 mL), se le agregó cloruro de estaño (II) (14.3 g, 75.0 mmoles) y ácido clorhídrico concentrado (17 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3.5 horas, a la mezcla de reacción se le agregó cuidadosamente una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (470 mL). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 3). Los extractos se combinaron y lavaron con salmuera y se secaron con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se secó *in vacuo* para proporcionar el compuesto crudo 13 (2.5 g). LC-MS: (ESI) m/z = 300.0 $(M+H)^+$.

Paso d. A una solución de 13 (300 mg, 1.0 mmoles) en HCl concentrado (0.25 mL), se le agregó una solución de $NaNO_2$ (76 mg, 1.1 mmoles) en H_2O (1 mL) gota a gota a 0°C. Después de agitar a 0°C durante 30 minutos, la

mezcla de reacción se agregó a una solución de K_2CO_3 (207 mg, 1.5 mmoles) y Et_2NH (0.11 g, 1.5 mmoles) en H_2O con hielo (1 mL). Posteriormente, se agregó éter (100 mL) a la mezcla. La capa orgánica se separó, se lavó con H_2O (15 mL) y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se secó *in vacuo* para proporcionar el compuesto crudo 14 (350 mg), que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ESI): *m/z* 384.1 $(M+H)^+$.

Paso e. A una solución del compuesto 14 (1.8 g, 4.7 mmoles) y LiBr (834 mg, 9.6 mmoles) en acetonitrilo (10 mL), se le agregó TMSCl (782 mg, 7.2 mmoles) a temperatura ambiente. Después de agitar a 60°C durante 15 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se trató con una solución acuosa de $NaHCO_3$ al 5% (30 mL). La mezcla se concentró y el residuo se extrajo con CH_2Cl_2 (50 mL x 3). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera, y se secaron con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Pentano/éter = 1/19 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 15 (1.0 g, 59% de rendimiento). LC-MS: (ESI) m/z = 362.9 $(M+H)^+$.

Paso f. A una solución de 15 (300 mg, 0.82 mmoles) en dioxano (20 mL), se le agregó secuencialmente bis(pinacolato)diboro (915 mg, 3.63 mmoles), acetato de potasio (403 mg, 4.12 mmoles) y $Pd(dppf)Cl_2$ (134 mg, 0.160

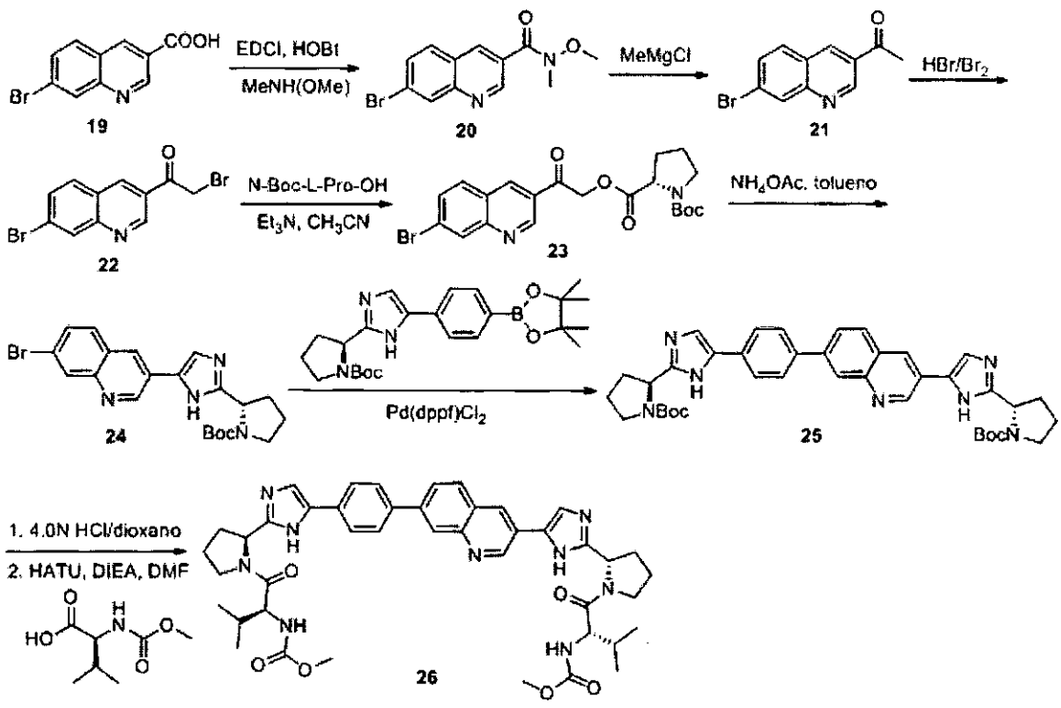
mmoles) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de Ar. Después de agitar a 80°C durante 17 horas bajo una atmósfera de Ar, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL). La mezcla resultante se lavó con H_2O y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/acetona = 3/1 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 16 (227 mg, 60% de rendimiento) LC-MS (ESI): m/z 459.3 $(M+H)^+$. (El ácido borónico correspondiente también se aisló y utilizó como un intermediario activo para el siguiente paso).

Paso g. A una solución de 16 (300 mg, 0.65 mmoles) en DME/H_2O (3/1 (volumen/volumen); 30 mL) se le agregó secuencialmente 2-(5-yodo-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*ter*-butilo (595 mg, 1.64 mmoles), $NaHCO_3$ (443 mg, 5.28 mmoles) y $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (126 mg, 0.13 mmoles) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de Ar. Después de agitar a 80°C durante 17 horas bajo una atmósfera de Ar, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (150 mL). La capa orgánica se aisló, se lavó con salmuera, y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/acetona = 2/1 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 17 (151 mg, 34% de rendimiento) como un sólido amarillento. LC-MS

(ESI): m/z 677.3 $(M+H)^+$.

Paso h. A una solución del compuesto 17 (100 mg, 0.15 mmoles) en dioxano (2 mL), se le agregó HCl 4 N en dioxano (2 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se eliminó y el residuo se secó *in vacuo* para proporcionar una sal de HCl, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ESI): m/z 477.2 $(M+H)^+$.

Paso i. A una solución de la sal de HCl en DMF (2 mL), se le agregó DIPEA (0.24 mL, 1.5 mmoles), seguido por N-Moc-L-Val-OH (65 mg, 0.37 mmoles) y HATU (141 mg, 0.37 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la solución de reacción se vertió en H_2O (50 mL). La suspensión se filtró y el sólido se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto 18. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 9.69 (s, 1H), 8.80 (d, 2H, J = 7.5), 8.49 (s, 1H), 8.35 (d, 2H, J = 8.0), 8.24 (d, 2H, J = 8.5), 8.15 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.93 (d, 2H, J = 8.5), 5.30-5.26 (m, 2H), 4.25 (d, 2H, J = 6.5), 4.12 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.67 (s, 6H), 2.61-2.60 (m, 2H), 2.31-2.17 (m, 6H), 2.08-2.05 (m, 2H), 1.02-0.91 (m, 12H) ppm; LC-MS (ESI) *m/z*: 791.4 $(M + H)^+$.



Esquema de Reacción 3-4

Paso a. Refiriéndose al Esquema de Reacción 3-4, a una solución de 19 (5.00 g, 19.8 mmoles) en CH_3CN (200 mL), se le agregó respectivamente EDCI (9.10 g, 47.6 mmoles), HOBt (1.34 g, 5.95 mmoles), MeNH(OMe)·HCl (2.93 g, 30 mmoles) y Et_3N (6.6 g, 65.3 mmoles) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 5/1 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 20 (5.1 g, 87% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI): *m/z* 295.0

$(M + H)^+$.

Paso b. A una solución del compuesto 20 (2.0 g, 6.8 mmoles) en THF (200 mL) se le agregó lentamente MeMgCl 3M en THF (4.5 mL) a 0°C bajo una atmósfera de N_2. Después de agitar a 0°C durante 1 hora y a continuación a temperatura ambiente durante 1 hora, la reacción se extinguió agregando varias gotas de NH_4Cl acuoso. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso (5 mL) y EtOAc (100 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/AcOEt = 10:1 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 21 (1.0 g, 59%) como un sólido blanco. LC-MS (ESI): *m/z* 250.0 $(M + H)^+$.

Paso c. A una solución del compuesto 21 (500 mg, 2.0 mmoles) en HOAc (20 mL) y HBr acuoso al 48% (0.5 mL), se le agregó lentamente Br_2 (320 mg, 2.0 mmoles) en HBr acuoso al 48% (0.5 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con H_2O (100 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Los extractos se combinaron y se lavaron con $NaHCO_3$ saturado (30 mL x 3) y se secaron con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se secó *in vacuo* para proporcionar el

compuesto crudo 22 (440 mg) como un sólido blanco, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ESI): *m/z* 327.9 $(M + H)^+$.

Paso d. A una solución del compuesto 22 (415 mg, 1.26 mmoles) en CH_3CN (15 mL), se le agregó respectivamente N-Boc-L-Pro-OH (300 mg, 1.36 moles) y Et_3N (382 mg, 3.78 mmoles) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó *in vacuo* para proporcionar el compuesto crudo 23 (580 mg), que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional; LC-MS (ESI): *m/z* 463.1 $(M + H)^+$.

Paso e. Una *mezcla del compuesto* 23 (580 mg, 1.25 mmoles) y NH_4OAc (962 mg, 12.5 mmoles) en tolueno (25 mL), se agitó a 110°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 9/1 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 24 (400 mg, 72%) como un sólido blanco. LC-MS (ESI): *m/z* 443.1 $(M + H)^+$.

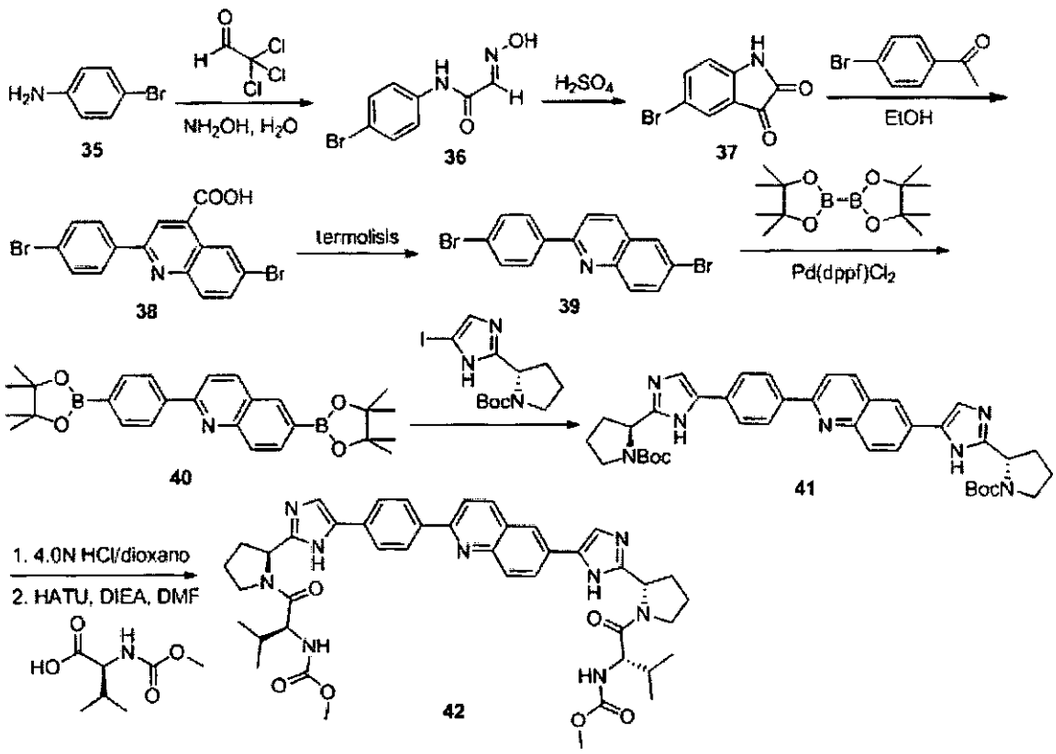
Paso f. A una mezcla del compuesto 24 (380 mg, 0.86 mmoles), 2-(5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-imidazol-2-il)pirolidin-1-carboxilato de (*S*)-ter-butilo (378 mg, 0.860 mmoles) y $NaHCO_3$ (253 mg, 3.01 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (15 mL) y H_2O (5 mL), se

le agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (35 mg, 0.04 mmoles) bajo una atmósfera de N_2. Después de agitar a 80°C durante la noche bajo una atmósfera de N_2, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se diluyó con H_2O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Los extractos se combinaron y se lavaron con salmuera y se secaron con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo /EtOAc = 5/2 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 25 (550 mg, 95% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI): *m/z* 676.4 $(M + H)^+$.

Paso g. A una solución del compuesto 26 (150 mg, 0.22 mmoles) en dioxano (2 mL), se le agregó HCl 4N en dioxano (2 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se eliminó y el residuo se secó *in vacuo* para proporcionar una sal de HCl, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ESI): m/z 476.2 $(M+H)^+$.

Paso h. A una mezcla de la sal de HCl en DMF (2 mL), se le agregó DIPEA (0.37 mL, 2.3 mmoles), seguido por N-Moc-L-Val-OH (101 mg, 0.58 mmoles) y HATU (218 mg, 0.58 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto 26. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ7.96 (d, 2H, *J* =11.5

), 7.83-7.78 (m, 4H), 7.72 (d, 2H, *J* = 8.0), 5.56 (m, 1H), 5.38-5.32 (m, 2H), 4.46-4.42 (m, 1H), 4.27-4.26 (m, 1H), 4.21-4.13 (m, 2H), 3.97-3.94 (m, 1H), 3.66 (s, 6H), 2.89-2.86 (m, 1H), 2.64-2.62 (m, 2H), 2.34-2.25 (m, 3H), 2.01-1.96 (m, 2H), 0.94-0.87 (m, 12H) ppm; LC-MS (ESI): *m/z* 790.4 $(M + H)^+$.



Esquema de Reacción 3-5

Paso a. Refiriéndose al Esquema de Reacción 3-5, a una mezcla de tricloroacetaldehído (7.2 g, 48 mmoles) en agua (120 mL), se le agregó Na_2SO_4 (104 g), seguido por 4-bromobencenamina (35) en HCl acuoso concentrado (10 mL) y

$NH_2OH \cdot HCl$ (8.8 g, 0.13 moles) en H_2O (100 mL). Después de someter a reflujo durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El sólido se recolectó mediante filtración y se secó *in vacuo* para proporcionar el compuesto 36 (8.0 g, 91%) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI) *m/z*: 243.0 $(M + H)^+$.

Paso b. Un matraz de fondo redondo se cargó con 20 mL de H_2SO_4 (98%) y la solución se calentó a 50°C. Posteriormente, el compuesto 36 (4.8 g, 20 mmoles), se agregó a una velocidad tal, para mantener la temperatura entre 60 y 70°C. Después de la terminación de la adición del compuesto 36, la mezcla resultante se calentó a 80°C y se agitó durante otros 10 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre hielo (200 g). El sólido se recolectó mediante filtración, se lavó con agua varias veces, y se secó *in vacuo* para proporcionar el compuesto 37 (3.6 g, 80% de rendimiento) como un sólido anaranjado. LC-MS (ESI) *m/z*: 225.9 $(M + H)^+$.

Paso c. Una mezcla del compuesto 37 (1.35 g, 6.0 mmoles), 1-(4-bromofenil)etanona (1.14 g, 5.7 mmoles) e hidróxido de potasio (1.02 g, 18.3 mmoles) en etanol (50 mL) se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con éter de petróleo (100 mL) y agua (200 mL). La fase acuosa se aisló, se acidificó mediante la adición de HCl 1N, y a

continuación se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se secó *in vacuo* para proporcionar el compuesto crudo 38 (1.2 g) como un sólido rojo, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ESI) *m/z*: 405.9 $(M + H)^+$.

Paso d. Un matraz cargado con el compuesto 5 (1.2 g, 2.95 mmoles), se calentó a 300°C durante 30 minutos bajo una atmósfera de Ar. El sólido se purificó a continuación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 19:1 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 39 (160 mg, 15% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI) *m/z*: 361.9 $(M + H)^+$.

Paso e. Una mezcla del compuesto 39 (0.11 g, 0.30 mmoles), bis(pinacolato)diboro (0.34 g, 1.3 mmoles), acetato de potasio (0.15 g, 1.5 mmoles) y $Pd(dppf)Cl_2$ (50 mg, 0.06 mmoles) y dioxano (20 mL), se agitó a 80°C durante la noche bajo una atmósfera de Ar. Posteriormente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL). La mezcla resultante se lavó con H_2O (50 mL) y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetona = 10/1 (volumen/volumen)), para

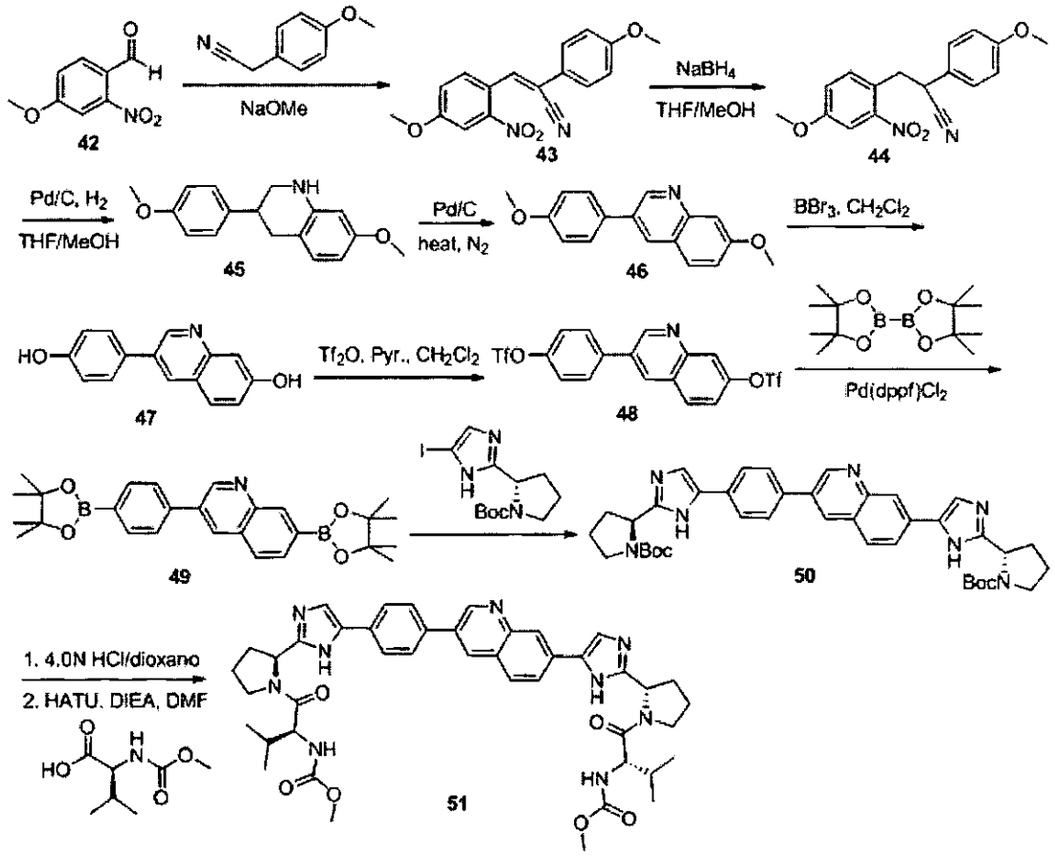
proporcionar el compuesto 40 (0.12 g, 86% de rendimiento). LC-MS (ESI) *m/z*: 458.3 $(M + H)^+$. (El ácido borónico correspondiente también se aisló y utilizó como un intermediario activo para el siguiente paso).

Paso f. A una solución del compuesto 40 (120 mg, 0.26 mmoles) en DME/H_2O (3/1 (volumen/volumen); 24 mL), se le agregó secuencialmente 2-(5-yodo-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*ter*-butilo (290 mg, 0.80 mmoles), $NaHCO_3$ (220 mg, 2.6 mmoles) y $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (62 mg, 0.064 mmoles) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de Ar. Después de agitar a 80°C durante la noche bajo una atmósfera de Ar, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL). La capa orgánica se aisló, se lavó con salmuera, y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/acetona = 2/1 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 17 (151 mg, 86% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI): m/z 676.4 $(M+H)^+$.

Paso g. A una solución agitada del compuesto 41 (120 mg, 0.18 mmoles) en dioxano (2 mL), se le agregó HCl 4N/dioxano (2 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó *in vacuo* para proporcionar una sal de HCl, que se utilizó para el siguiente paso sin

purificación adicional. LC-MS (ESI): m/z 476.2 $(M+H)^+$.

Paso h. A una mezcla de la sal de HCl en DMF (2 mL), se le agregó DIPEA (0.3 mL, 1.8 mmoles), seguido por N-Moc-L-Val-OH (79 mg, 0.45 mmoles) y HATU (169 mg, 0.45 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla de reacción se vertió lentamente en H_2O. El sólido se recolectó mediante filtración y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto 42. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8.96 (d, 2H, J = 9.5 Hz), 8.63 (s, 1H), 8.53 (d, 2H, J = 10.0 Hz), 8.40-8.39 (m, 3H), 8.18 (s, 1H), 8.08 (d, 2H, J = 13 Hz), 5.29-5.28 (m, 2H), 4.26-4.24 (m, 2H), 4.11-4.10 (m, 2H), 3.99-3.97 (m, 2H), 3.66 (s, 6H), 2.60 (m, 2H), 2.30-2.24 (m, 3H), 2.21-2.19 (m, 3H), 2.14-2.09 (m, 2H), 1.00-0.83 (m, 12H) ppm; LC-MS (ESI) *m/z*: 790.4 $(M + H)^+$.



Esquema de Reacción 3-6

Paso a. Refiriéndose al Esquema de Reacción 3-6, a una mezcla de 4-metoxi-2-nitrobenzaldehído (42) (1.4 g, 7.7 mmoles) y 4-metoxifenil acetonitrilo (1.13 g, 7.7 mmoles), se le agregó una solución de metilato de sodio (0.4 g, 7.7 mmoles) en metanol (10 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 horas, la mezcla de reacción se filtró. El sólido se lavó con agua y etanol al 95%, respectivamente, y se secó *in vacuo* para proporcionar el compuesto 43 (1.82 g, 77% de

rendimiento) como un polvo amarillo. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.28 (m, 1H), 6.98 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.87 (s, 3H) ppm. LC-MS (ESI): *m/z* 311.1 $(M + H)^+$.

Paso b. A una solución del compuesto 43 (15.5 g, 50 mmoles) en THF/metanol (5/1 (volumen/volumen), 240 mL), se le agregó $NaBH_4$ (2.8 g, 75 mmoles) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se trató con HCl acuoso 1 N. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera, y se secaron con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se secó *in vacuo* para proporcionar el compuesto crudo 44 (9.8 g), que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ESI): *m/z* 335.1 $(M + Na)^+$.

Paso c. Una mezcla del compuesto 44 (9.0 g, 29 mmoles) y Pd/C al 10% (4.5 g) en THF (240 mL) y MeOH (60 mL) se agitó a 45°C durante 48 horas bajo una atmósfera de H_2. La mezcla resultante se filtró a través de CELITE™545; la torta filtrada se lavó con MeOH (50 mL x 3). El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 9:1), para proporcionar el

compuesto 45 (5.5 g, 71% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.16 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.91-6.87 (m, 3H), 6.25 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.41 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.27 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 3.11-3.05 (m, 1H), 2.90 (d, J = 8.0 Hz, 2H) ppm; LC-MS (ESI): m/z 270.1 $(M + H)^+$.

Paso d. Una mezcla del compuesto 45 (2.7 g, 10 mmoles) y Pd/C al 10% (1.4 g), se agitó a 270~280°C durante 30 minutos bajo una atmósfera de Ar. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 6/1 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 46 (1.8 g, 68%) como un sólido blanco. LC-MS (ESI): m/z 266.1 $(M + H)^+$.

Paso e. A una solución del compuesto 46 (0.80 g, 3.0 mmoles) en CH_2Cl_2 (30 mL), se le agregó BBr_3 4 N/CH_2Cl_2 (4.5 mL, 18 mmoles) a -40°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL). La mezcla resultante se trató con una solución acuosa de NaOH 1 N para ajustar el pH a 8, y se extrajo con EtOAc (60 mL x 2). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera, y se secaron con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 2/1 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 47 (0.7 g, 99%) como un

sólido blanco. LC-MS (ESI): *m/z* 238.1 $(M + H)^+$.

Paso f. A una solución del compuesto 47 (0.82 g, 3.5 mmoles) y piridina (1.3 g, 16 mmoles) en CH_2Cl_2 (45 mL), se le agregó Tf_2O (3.6 g, 13 mmoles) a 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 10/1 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 48 (0.40 g, 23%) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI): *m/z* 502.1 $(M + H)^+$.

Paso g. Una mezcla del compuesto 48 (0.40 g, 0.80 mmoles), bis(pinacolato)diboro (1.0 g, 4.0 mmoles), acetato de potasio (0.55 g, 5.6 mmoles) y $Pd(dppf)Cl_2$ (200 mg, 0.24 mmoles) y dioxano (20 mL), se agitó a 80°C durante la noche bajo una atmósfera de Ar. Posteriormente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL). La mezcla resultante se lavó con H_2O (50 mL) y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetona = 10/1 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 49 (0.20 g, 54% de rendimiento). LC-MS (ESI) *m/z*: 458.3 $(M + H)^+$. (El ácido borónico correspondiente también se aisló y utilizó como un intermediario activo para el siguiente paso).

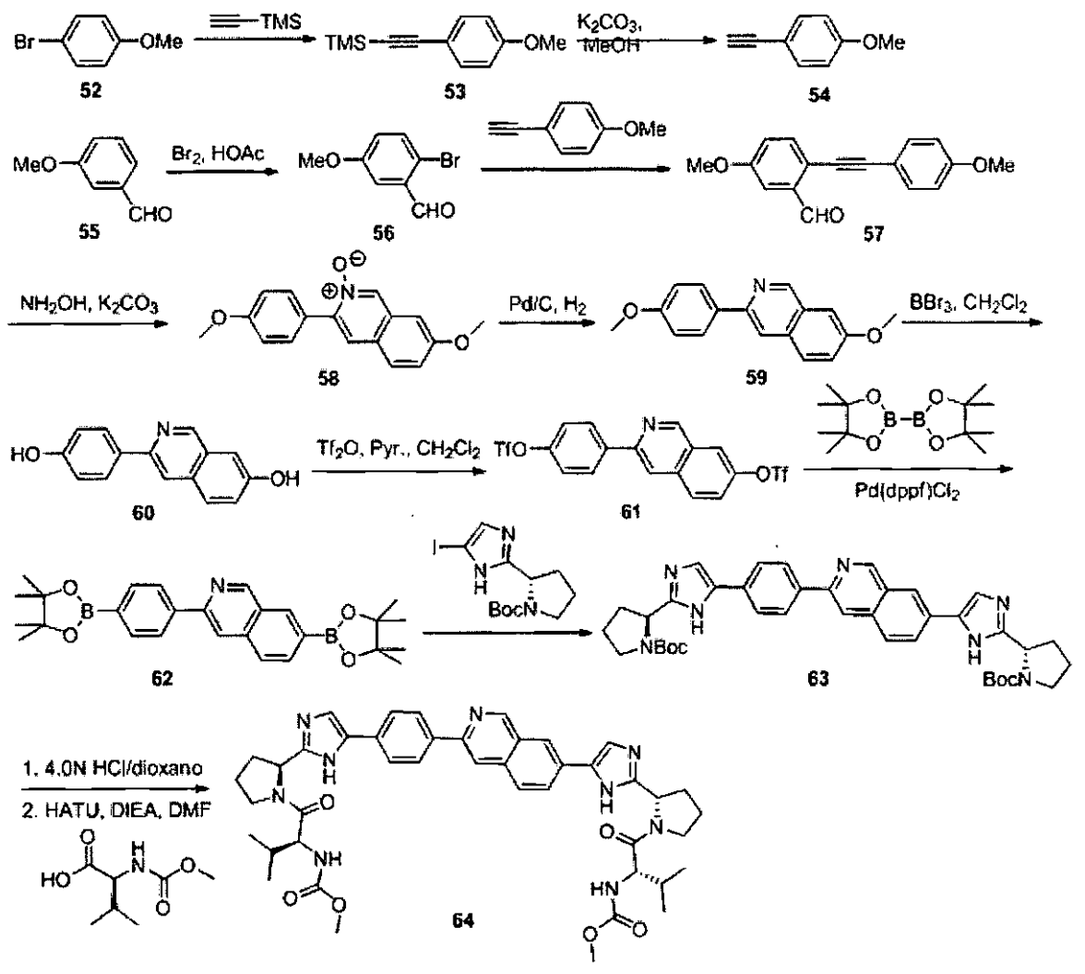
Paso h. A una solución del compuesto 49 (160 mg,

0.35 mmoles) en DME/H_2O (3/1 (volumen/volumen); 40 mL), se le agregó secuencialmente 2-(5-yodo-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*ter*-butilo (388 mg, 1.07 mmoles), $NaHCO_3$ (289 mg, 3.44 mmoles) y $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (71 mg, 0.090 mmoles) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de Ar. Después de agitar a 80°C durante la noche bajo una atmósfera de Ar, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL). La capa orgánica se aisló, se lavó con salmuera, y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetona = 2/1 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 50 (151 mg, 64% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI): *m/z* 676.4 $(M+H)^+$.

Paso i. A una solución agitada del compuesto 50 (140 mg, 0.21 mmoles) en dioxano (2 mL), se le agregó HCl 4N en dioxano (2 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó *in vacuo* para proporcionar una sal de HCl, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ESI): *m/z* 476.2 $(M+H)^+$.

Paso j. A una mezcla de la sal de HCl en DMF (2 mL), se le agregó DIPEA (0.35 mL, 2.1 mmoles), seguido por N-Boc-L-Val-OH (92 mg, 0.53 mmoles) y HATU (200 mg, 0.530

mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla de reacción se vertió en agua. El sólido se recolectó mediante filtración y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto 51. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 9.29 (amplio, 1H), 8.67-8.63 (m, 1H), 8.44-8.41 (m, 1H), 8.29-8.21 (m, 2H), 8.13 (s, 2H), 8.01 (s, 2H), 5.31-5.25(m, 2H), 4.26-4.23 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.05-3.91 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.60 (m, 2H), 2.31-1.95 (m, 7H), 1.01-0.86 (m, 12H) ppm; LC-MS (ESI): *m/z* 790.4 $(M + H)^+$.



Esquema de Reacción 3-7

Paso a. Refiriéndose al Esquema de Reacción 3-7, una mezcla del compuesto 52 (9.35 g, 50 mmoles), TMS-acetileno (7.35 g, 75 mmoles), DIEA (21.0 mL, 150 mmoles), CuI (475 mg, 2.50 mmoles), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (3.51 g, 5.0 mmoles) y PPh_3 (2.62 g, 10.0 mmoles) en THF anhidro (100 mL), se sometió a reflujo durante la noche bajo una atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se concentró y el

residuo se diluyó con agua (50 mL) y EtOAc (150 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 10/1 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 53 (10.0 g, 98%) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI): *m/z* 205.1 $(M+H)^+$.

Paso b. Una mezcla del compuesto 53 (2.4 g, 11.7 mmoles) y K_2CO_3 (4.9 g, 35.3 mmoles) en THF (20 mL) y MeOH (20 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se eliminó y el residuo se diluyó con EtOAc (150 mL), se lavó con salmuera, y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetona = 10/1 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 54 (1.3 g, 84%) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI): *m/z* 133.1 $(M+H)^+$.

Paso c. A una solución del compuesto 55 (25.0 g, 184 mmoles) en AcOH (125 mL), se le agregó Br_2 (11.0 mL, 220 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, la mezcla de reacción se filtró. El sólido se lavó con H_2O y se secó *in vacuo* para proporcionar el compuesto 56 (38 g, 96%) como un sólido blanco. LC-MS (ESI): *m/z* 215.0 $(M+H)^+$.

Paso d. Una mezcla del compuesto 54 (17.9 g,

83.3 mmoles), el compuesto 56 (11.0 g, 83.3 mmoles), CuI (1.59 g, 0.25 mmoles), Et_3N (23.00 mL, 166.6 mmoles), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (2.95 g, 4.20 mmoles) y PPh_3 (4.40 g, 16.7 mmoles) en DMF (100 mL), se agitó a 40°C durante la noche bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc (500 mL). La mezcla resultante se lavó con salmuera y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 10/1 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 57 (9.8 g, 45%). LC-MS (ESI): *m/z* 267.1 $(M+H)^+$.

Paso e. A una solución del compuesto 57 (5.5 g, 21 mmoles) en EtOH (100 mL), se le agregó clorhidrato de hidroxilamina (1.73 g, 25.0 mmoles) y NaOAc (2.05 g, 25.0 mmoles), respectivamente. Después de agitar a 60°C durante 2 horas, a la mezcla de reacción se le agregó K_2CO_3 (4.3 g, 31 mmoles) y H_2O (15 mL). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 12 horas y a continuación se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc y la mezcla resultante se lavó con salmuera y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se secó *in vacuo* para proporcionar el compuesto crudo 58 (5.8 g). LC-MS (ESI): *m/z* 282.1 $(M+H)^+$.

Paso f. Una mezcla del compuesto 58 (100 mg, 0.36 mmoles) y Pd/C al 5% (75 mg) en EtOH (25 mL) se agitó

a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de H_2. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE™545. La torta filtrada se lavó con MeOH (25 mL x 3). El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto 59 (50 mg, 53%). LC-MS (ESI): *m/z* 266.1 $(M+H)^+$.

Paso g. A una solución del compuesto 59 (2.0 g, 7.5 mmoles) en CH_2Cl_2 (75 mL), se le agregó BBr_3 4N en CH_2Cl_2 (12 mL, 45 mmoles) a -40°C bajo una atmósfera de N_2. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la reacción se extinguió mediante la adición de agua (10 mL). Posteriormente, la mezcla se trató con $NaHCO_3$ saturado acuoso para ajustar el valor del pH a 8. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 2/1 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 60 (1.36 g, 76%) como un sólido blanco. LC-MS (ESI): *m/z* 238.1 $(M+H)^+$.

Paso h. A una solución del sustrato 7 (1.36 g, 5.7 mmoles) y piridina (2.03 g, 25.7 mmoles) en CH_2Cl_2 (120 mL), se le agregó Tf_2O (5.84 g, 20.7 mmoles) en CH_2Cl_2 (30 mL) a 0°C. Después de agitar a 0°C durante 30 minutos, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó

mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 10/1 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 61 (2.4 g, 84%) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI): *m/z* 502.0 $(M+H)^+$.

Paso i. Una mezcla del compuesto 61 (2.0 g, 4.0 mmoles), bis(pinacolato)diboro (5.1 g, 20 mmoles), acetato de potasio (2.7 g, 28 mmoles) y Pd(dppf)Cl_2 (0.98 g, 1.2 mmoles) y dioxano (80 mL), se agitó a 80°C durante la noche bajo una atmósfera de Ar. Posteriormente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL). La mezcla resultante se lavó con H_2O (50 mL) y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetona = 10/1 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 62 (986 mg, 54% de rendimiento). LC-MS (ESI) *m/z*: 458.3 $(M + H)^+$. (El ácido borónico correspondiente también se aisló y utilizó como un intermediario activo para el siguiente paso).

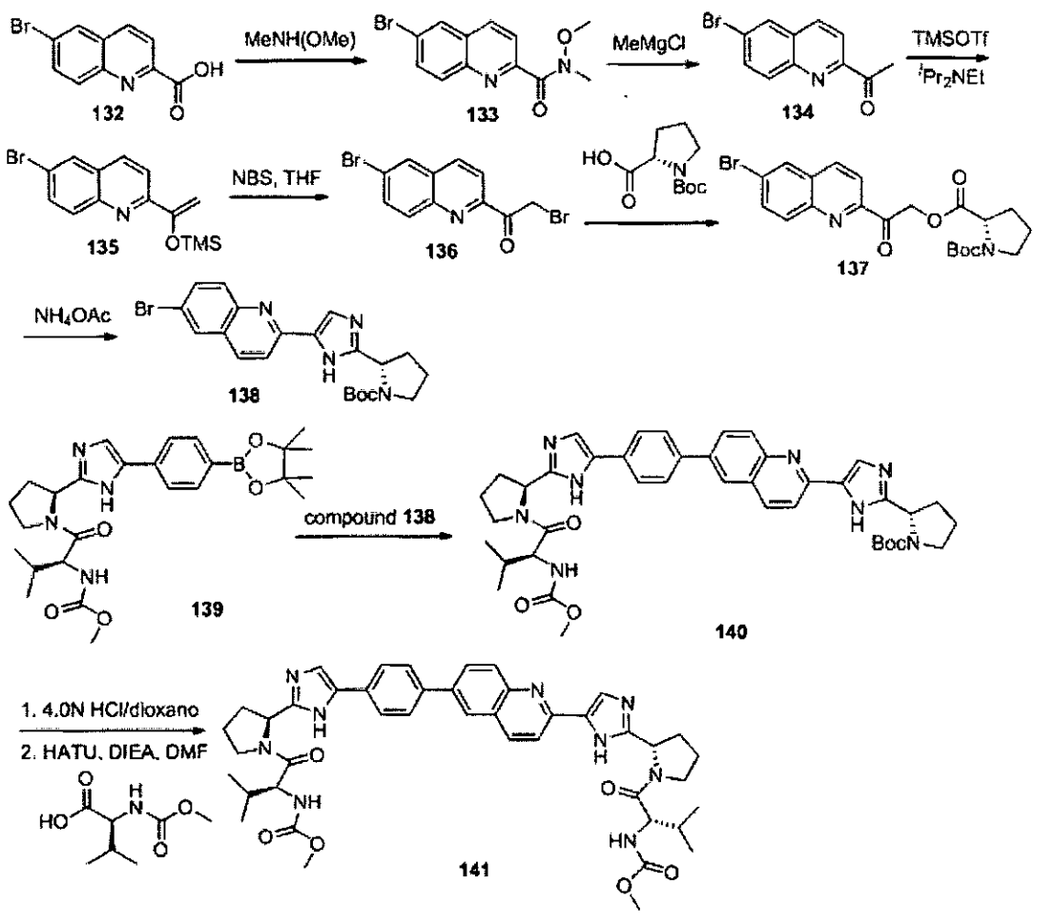
Paso j. A una solución del compuesto 62 (1.7 g, 3.7 mmoles) en DME/H_2O (3/1 (volumen/volumen); 40 mL), se le agregó secuencialmente 2-(5-yodo-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*ter*-butilo (3.70 g, 10.0 mmoles), $NaHCO_3$ (2.7 g, 32 mmoles) y Pd(dppf)Cl_2 (0.65 mg, 0.80 mmoles) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de Ar. Después de agitar a 80°C durante la noche bajo una

atmósfera de Ar, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (150 mL). La capa orgánica se aisló, se lavó con salmuera, y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetona = 2/1 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 63 (650 mg, 26%) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI): *m/z* 676.4 $(M+H)^+$.

Paso k. A una solución agitada del compuesto 63 (200 mg, 0.3 mmoles) en dioxano (3 mL), se le agregó HCl 4N en dioxano (3 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó *in vacuo* para proporcionar una sal de HCl, la cual se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ESI): *m/z* 476.2 $(M+H)^+$.

Paso l. Posteriormente, a una mezcla de la sal de HCl en DMF (3 mL), se le agregó DIPEA (0.5 mL, 3.0 mmoles), seguido por N-Moc-L-Val-OH (130 mg, 0.740 mmoles), y HATU (281 mg, 0.740 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla de reacción se vertió en H_2O. El sólido se recolectó mediante filtración y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto 64. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.80 (s, 1H), 8.87-8.71 (m, 2H), 8.41-8.18 (m, 6H),

8.05-7.80 (m, 3H), 5.30-5.27 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.03-3.90 (m, 2H), 3.66 (s, 6H), 2.61 (s, 2H), 2.31-2.08 (m, 8H), 1.09-0.90 (m, 12H); LCMS (ESI): *m/z* 790.4 $(M + H)^+$.



Esquema de Reacción 3-8

Paso a. Refiriéndose al Esquema de Reacción 3-8, a una solución de 132 (3.70 g, 14.7 mmoles) en DMF (50 mL) a temperatura ambiente, se le agregó clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (1.46 g, 15.0 mmoles), HATU (6.15

g, 16.2 mmoles) y Et_3N (2.22 g, 22.0 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 horas, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con DCM (150 mL). La mezcla se lavó con NH_4Cl saturado acuoso y salmuera, respectivamente, y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 4/1 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 133 (3.78 g, 87% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI): *m/z* 295.0 $(M + H)^+$.

Paso b. A una solución del compuesto 133 (3.53 g, 12.0 mmoles) en THF (80 mL), se le agregó lentamente MeMgCl 3M en THF (6 mL) a 0°C. Después de agitar a 0°C durante 1 hora y a continuación a temperatura ambiente durante 1 hora adicional, la reacción se extinguió mediante la adición de NH_4Cl saturado acuoso. La mezcla de reacción se concentró y al residuo se le agregó $NaHCO_3$ saturado acuoso (25 mL) y EtOAc (100 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se secó *in vacuo* para proporcionar el compuesto 134 (3.0 g, 100%) como un sólido blanco. LC-MS (ESI): *m/z* 250.0 $(M+H)^+$.

Paso c. A una solución del compuesto 134 (2.80 g, 11.2 mmoles) en DCM (80 mL), se le agregó $^iPr_2NEt$ (5.79 g, 44.8 mmoles). La mezcla se enfrió a 0°C y se le agregó

gota a gota TMSOTf (7.47 g, 33.6 mmoles). Después de agitar a 0°C durante 30 minutos y a continuación a temperatura ambiente durante 1 hora adicional, la mezcla de reacción se lavó con $NaHCO_3$ saturado acuoso y salmuera, respectivamente, y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se secó *in vacuo* para proporcionar el compuesto crudo 135 (3.6 g), que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ESI): *m/z* 322.0 $(M+H)^+$.

Paso d. A una solución del compuesto 135 (3.60 g, 11.2 mmoles) en THF (60 mL), se le agregó gota a gota una solución de NBS (1.79 g, 10.1 mmoles) en THF (20 mL) a 0°C. Después de agitar a 10°C durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con DCM (150 mL). La mezcla se lavó con salmuera y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se secó *in vacuo* para proporcionar el compuesto crudo 136 (3.6 g), que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ESI): *m/z* 327.9 $(M+H)^+$.

Paso e. A una solución del compuesto 136 (3.6 g, 10.9 mmoles) en EtOAc (100 mL) a temperatura ambiente, se le agregó (*S*)-N-Boc-Pro-OH (2.47 g, 11.5 mmoles) y Et_3N (3.31 g, 32.7 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 horas, la mezcla de reacción se lavó con $NaHCO_3$ saturado acuoso y salmuera, respectivamente, y se

secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se secó *in vacuo* para proporcionar el compuesto crudo 137 (5.0 g), que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ESI): *m/z* 463.1 $(M+H)^+$.

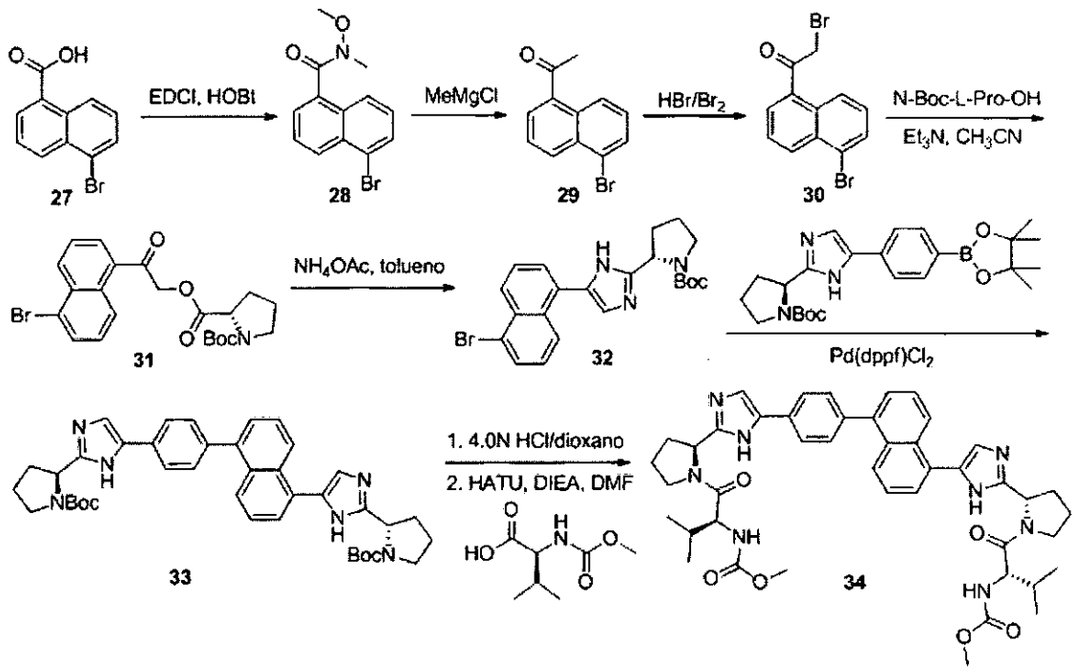
Paso f. Una mezcla del compuesto crudo 137 (5.0 g) y NH_4OAc (8.39 g, 109 mmoles) en tolueno (100 mL), se agitó a 115°C durante la noche. El solvente se eliminó y el residuo se diluyó con EtOAc (200 mL). La mezcla se lavó con agua y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 3/1 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 138 (1.2 g, 25%) como un sólido blanco. LC-MS (ESI): *m/z* 443.1 $(M+H)^+$.

Paso g. A una mezcla del compuesto 138 (442 mg, 1.00 mmoles), el compuesto 139 (546 mg, 1.10 mmoles), y $NaHCO_3$ (336 mg, 4.00 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (8 mL) y H_2O (2 mL), se le agregó $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (163 mg, 0.20 mmoles) bajo una atmósfera de N_2. Después de agitar a 80°C durante la noche, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc (50 mL) y H_2O (10 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 1/2 (volumen/volumen)), para proporcionar

el compuesto 140 (500 mg, 68% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI): *m/z* 733.4 $(M+H)^+$.

Paso h. A una solución del compuesto 140 (139 mg, 0.19 mmoles) en dioxano (2 mL), se le agregó HCl 4N en dioxano (2.0 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en agua (5 mL) y se le agregó $NaHCO_3$ saturado acuoso para ajustar el valor del pH a 8. La mezcla resultante se saturó con NaCl y se extrajo con DCM (15 mL x 5). Los extractos se combinaron y se secaron con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se secó *in vacuo* para proporcionar una base libre, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ESI): *m/z* 633.3 $(M + H)^+$.

Paso i. Posteriormente, la base libre se disolvió en DCM (5 mL) y a la mezcla se le agregó N-Moc-L-Val-OH (40 mg, 0.23 mmoles) y DIC (29 mg, 0.23 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 minutos, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto 141. LC-MS (ESI): *m/z* 790.4 $(M+H)^+$.



Esquema de Reacción 4-1

EJEMPLO 4 - Síntesis de los compuestos de Fórmula IIe

Paso a. Refiriéndose al Esquema de Reacción 4-1, a una solución del compuesto 27 (5.0 g, 20 mmoles) en CH_3CN (200 mL), se le agregó EDCI (5.8 g, 30 mmoles), HOBt (675 mg, 30 mmoles), MeNH(OMe)·HCl (2.93 g, 30 mmoles), y Et_3N (6.1 g, 60 mmoles) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 5/1 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 28 (5.4 g, 92% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI): *m/z* 294.0 $(M + H)^+$.

Paso b. A una solución del compuesto 28 (2.9 g, 10 mmoles) en THF (100 mL), se le agregó lentamente MeMgCl 3M en THF (20 mmoles) a 0°C bajo una atmósfera de N_2. Después de agitar a 0°C durante 1 hora y a continuación a temperatura ambiente durante 1 hora, la reacción se extinguió mediante la adición de varias gotas de NH_4Cl acuoso. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc (100 mL). La fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado acuoso y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/AcOEt = 10:1 (volumen/volumen)), para proporcionar

el compuesto 29 (2.3 g, 92% de rendimiento). LC-MS (ESI): *m/z* 249.0 $(M + H)^+$.

Paso c. A una solución de 29 (1.84 g, 7.4 mmoles) en DCM (100 mL), se le agregó gota a gota Br_2 (18.8 g, 14.7 mmoles) a 0°C. Después de agitar a 0°C durante 30 minutos, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante otras 2 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se lavó respectivamente con agua, y $NaHCO_3$ saturado acuoso, y la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se secó *in vacuo* para proporcionar el compuesto crudo 30 (2.0 g) como un sólido amarillo, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ESI): *m/z* 326.9 $(M+H)^+$.

Paso d. A una solución del compuesto 30 (1.95 g, 5.9 mmoles) en DCM (50 mL), se le agregó N-Boc-L-Pro-OH (1.6 g, 7.3 mmoles) y Et_3N (1.7 mL, 12.2 mmoles) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente st durante 2 horas, la mezcla de reacción se lavó con NH_4Cl saturado y salmuera, respectivamente; la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se secó *in vacuo* para proporcionar el compuesto crudo 31 (2.4 g), que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ESI): *m/z* 462.1 $(M+H)^+$.

Paso e. Una mezcla del compuesto 31 (2.4 g, 5.2

mmoles) y NH_4OAc (4.0 g, 52 mmoles) en tolueno (52 mL), se agitó a 110°C durante la noche. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (100 mL). La mezcla se lavó con Na_2CO_3 saturado acuoso (50 mL x 2) y salmuera, respectivamente; la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 1/1 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 32 (1.4 g, 62%) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI): *m/z* 442.1 $(M+H)^+$.

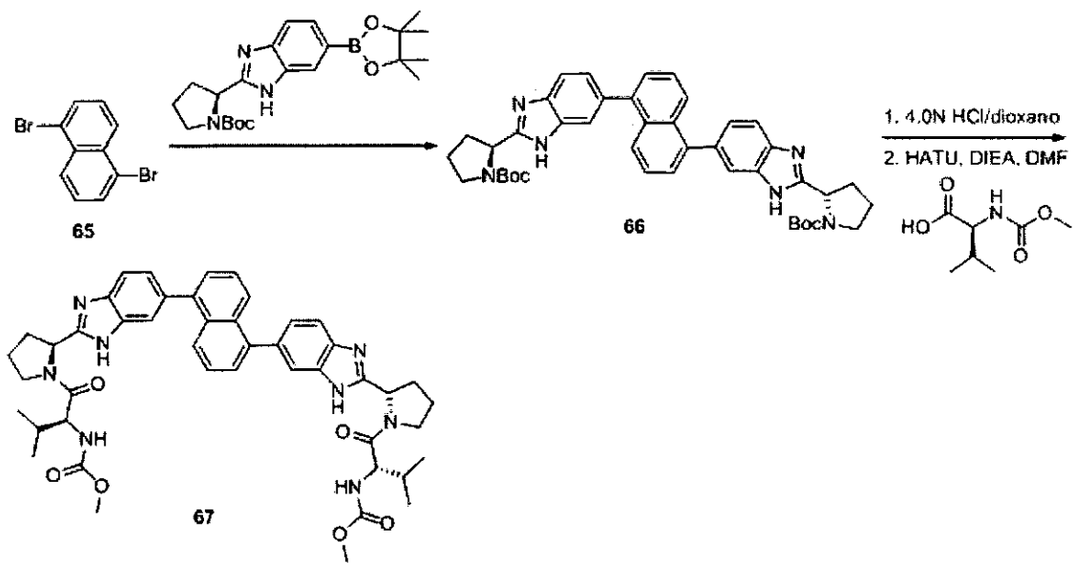
Paso f. A una mezcla del compuesto 32 (1.0 g, 2.3 mmoles), 2-(5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*ter*-butilo (1.0 g, 2.3 mmoles) y $NaHCO_3$ (0.76 g, 9.0 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (30 mL) y H_2O (10 mL), se le agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (277 mg, 0.34 mmoles) bajo una atmósfera de N_2. Después de agitar a 80°C durante la noche bajo una atmósfera de N_2, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se diluyó con H_2O (50 mL) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Los extractos se combinaron y se lavaron con salmuera y se secaron con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 5/2 (volumen/volumen)), para

proporcionar el compuesto 33 (1.0 g, 78% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI): *m/z* 675.4 $(M + H)^+$.

Paso g. A una solución agitada del compuesto 33 (250 mg, 0.37 mmoles) en dioxano (3 mL), se le agregó gota a gota HCl 4.0 N en dioxano (3 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó *in vacuo* para proporcionar una sal de HCl, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ESI): *m/z* 475.3 $(M + H)^+$.

Paso h. Posteriormente, la sal de HCl se suspendió en THF (5 mL) y DIPEA (0.35 mL) y N-Moc-L-Val-OH (130 mg, 0.74 mmoles) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos, se le agregó HATU (340 mg, 0.89 mmoles), y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante otras 2 horas. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto 34. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04-8.06 (m, 1H), 7.96-7.99 (m, 2H), 7.91-7.92 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.70-7.71 (m, 2H), 7.66-7.67 (m, 2H), 7.60-7.61 (m, 2H), 5.29-5.31 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.68 (s, 6H), 2.63 (s, 2H), 2.17-2.32 (m, 6H), 2.12 (s, 2H), 0.93-0.97 (m, 12H) ppm; LC-MS (ESI): *m/z* 789.4 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 5 - Síntesis de los compuestos de Fórmula IIIl



Esquema de Reacción 5-1

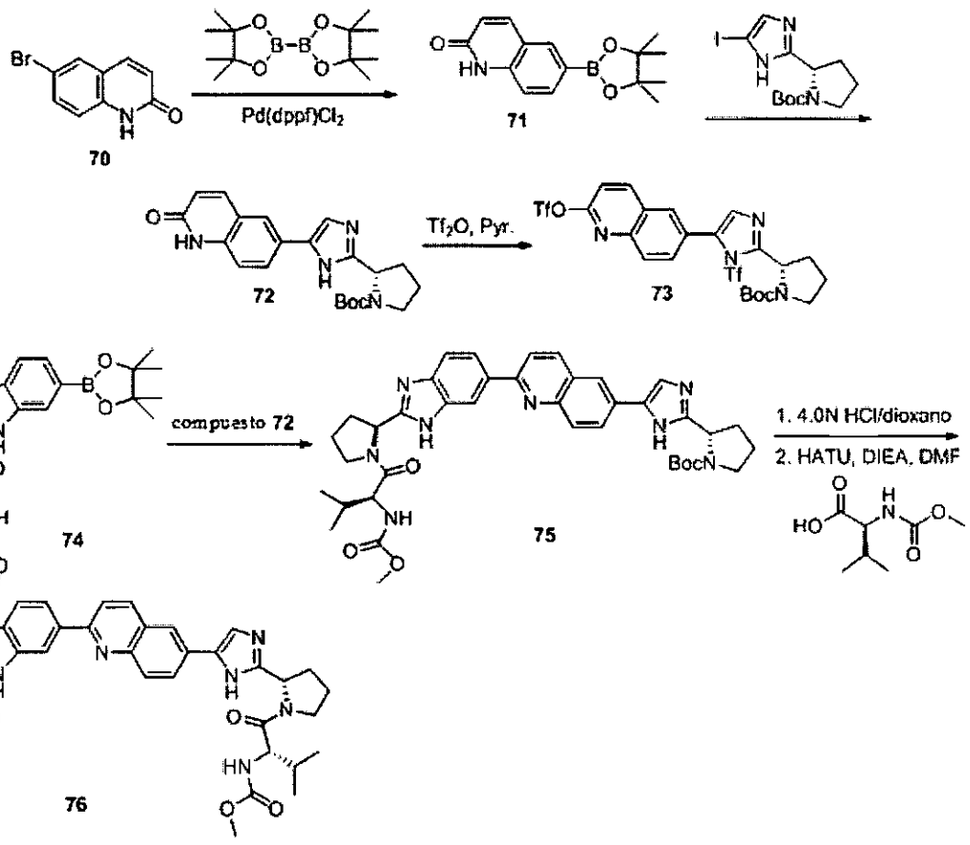
Paso a. Refiriéndose al Esquema de Reacción 5-1, una mezcla del compuesto 65 (300 mg, 1.05 mmoles), 2-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-terbutilo (1.14 g, 2.75 mmoles) y $NaHCO_3$ (740 mg, 8.80 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (30 mL) y agua (10 mL), se le agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (179 mg, 0.220 mmoles) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N_2. Después de agitar a 80°C durante la noche, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se diluyó con DCM (100 mL) y agua (25 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con Na_2SO_4 anhidro.

El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetona = 2/1 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 66 (650 mg, 86%). LC-MS (ESI): *m/z* 699.4 $(M+H)^+$.

Paso b. A una solución del compuesto 66 (110 mg, 0.16 mmoles) en dioxano (2 mL), se le agregó HCl 4.0 N en dioxano (2 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó *in vacuo* para proporcionar una sal de HCl, que se utilizó directamente para el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ESI): *m/z* 499.3 $(M+H)^+$.

Paso c. Posteriormente, la sal de HCl se disolvió en DMF (2 mL), seguido por la adición de DIPEA (207 mg, 16 mmoles), N-Moc-L-Val-OH (68 mg, 0.39 mmoles) y HATU (148 mg, 0.39 mmoles) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos, la mezcla de reacción se agregó a agua. El sólido se recolectó mediante filtración y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto 67. LC-MS (ESI) *m/z* 813.4 $(M + H)^+$.

EJEMPLO 6 - Síntesis de los compuestos de Fórmula IIId



Esquema de Reacción 6-1

Paso a. Refiriéndose al Esquema de Reacción 6-1, a una mezcla del compuesto 70 (8.00 g, 35.7 mmoles, comprada de Aldrich Chemicals, Milwaukee, Wisconsin, EUA), bis(pinacolato)diboro (10.9 g, 42.8 mmoles), K_2CO_3 (10.50 g, 107.1 mmoles) en 1,4-dioxano (600 mL), se le agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (2.9 g, 3.6 mmoles) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N_2. Después de agitar a 80°C durante 3 horas bajo una atmósfera de N_2, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de

Celiirt®545. La torta filtrada se lavó con EtOAct (100 mL x 3). El filtrado se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc (500 mL). La mezcla resultante se lavó con salmuera y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/Acetona = 1/1 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 71 (8.28 g, 86% de rendimiento) como un sólido marrón claro. LC-MS (ESI) *m/z* 272.1 $(M + H)^+$.

Paso b. A una mezcla del compuesto 71 (5.90 g, 21.8 mmoles), 2-(5-yodo-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*ter*-butilo (9.50 g, 26.2 mmoles), $NaHCO_3$ (7.30 g, 87.2 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (500 mL) y agua (150 mL), se le agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (3.6 g, 4.4 mmoles) bajo una atmósfera de N_2. Después de agitar a 80°C durante la noche, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc (250 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 5/1 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 72 (5.30 g, 64% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI) *m/z* 381.2 $(M + H)^+$.

Paso c. A una solución del compuesto 72 (2.0 g, 5.26 mmoles) en 40 mL de piridina, se le agregó gota a gota

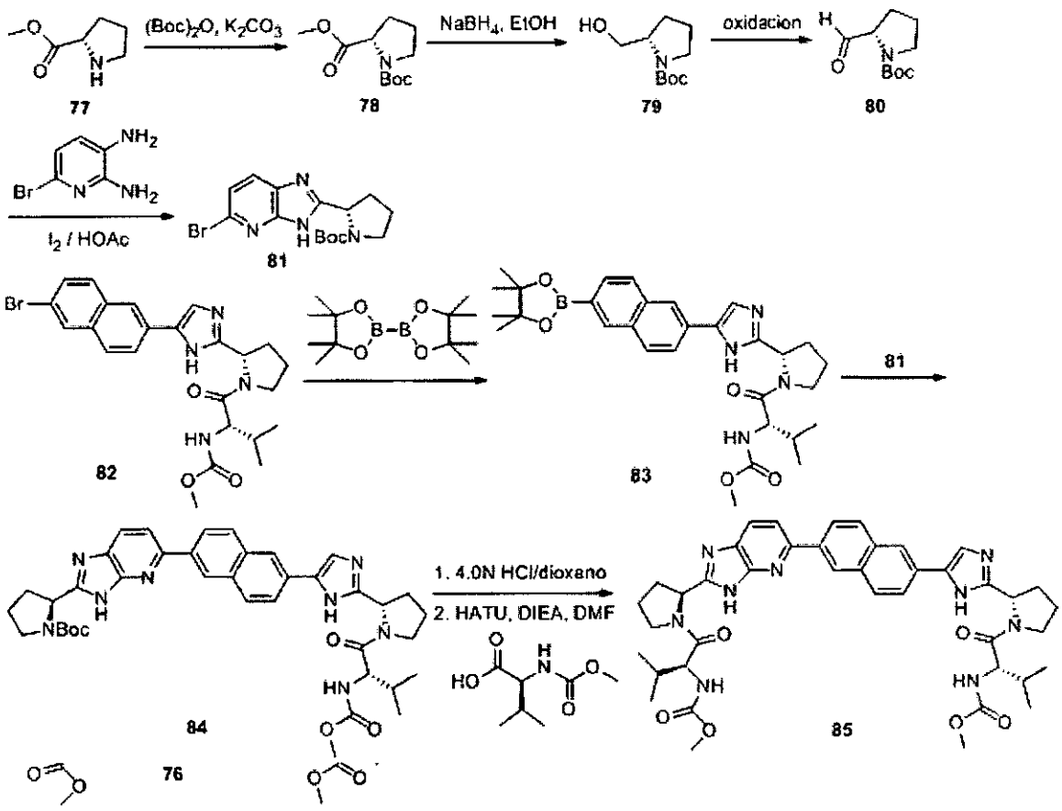
Tf_2O (3.71 g, 13.1 mmoles) a 0°C. Después de agitar a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetona = 4/1 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 73 (2.04 g, 60% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI) *m/z* 645.1 $(M + H)^+$.

Paso d. A una mezcla del compuesto 73 (500 mg, 0.78 mmoles), (*S*)-3-metil-1-oxo-1-((*S*)-2-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)butan-2-ilcarbamato de metilo (74) (419 mg, 0.89 mmoles) y $NaHCO_3$ (299 g, 3.56 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (60 mL) y agua (20 mL), se le agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (147 mg, 0.18 mmoles) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N_2. Después de agitar a 80°C durante la noche bajo una atmósfera de N_2, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc (100 mL) y agua (25 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetona = 1:1 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 75 (0.40 g, 64% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI) *m/z* 707.4 $(M + H)^+$.

Paso e. A una solución del compuesto 75 (114 mg, 0.161 mmoles) en dioxano (2 mL), se le agregó HCl 4N en

dioxano (2 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó *in vacuo* para proporcionar una sal de HCl, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ESI) *m/z* 607.3 $(M + H)^+$.

Paso f. Posteriormente, la sal de HCl se disolvió en DMF (2 mL), seguido por la adición de Et_3N (0.11 mL, 0.81 mmoles), N-Moc-L-Val-OH (32 mg, 0.18 mmoles) y HATU (69 mg, 0.18 mmoles) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto 76. LC-MS (ESI): *m/z* 764.4 $(M + H)^+$.



Esquema de Reacción 6-2

Paso a. Refiriéndose al Esquema de Reacción 6-2, a una solución del compuesto 78 (50.0 g, 0.30 moles) en THF (500 mL) y H_2O (500 mL), se le agregó K_2CO_3 (83 g, 0.60 moles) y $(Boc)_2O$ (73.0 g, 0.330 moles). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se extrajo con EtOAc (250 mL x 3). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera, y se secaron con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se secó *in vacuo* para proporcionar el compuesto crudo 78 (62 g), que se utilizó para el siguiente

paso sin purificación adicional. LC-MS (ESI) *m/z* 230.1 $(M + H)^+$.

Paso b. A una solución del compuesto 78 (60.0 g, 260 mmoles) en EtOH (1 L) se le agregó lentamente $NaBH_4$ (50.0 g, 1.30 moles) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la reacción se extinguió mediante la adición de acetona (10 mL). La mezcla resultante se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc (500 mL). La mezcla se lavó con salmuera y se secó *in vacuo*. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 1/1 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 79 (42.0 g, 80% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI) *m/z* 202.1 $(M + H)^+$.

Paso c. A una solución del compuesto 79 (30.0 g, 150 mmoles) y DMSO (35.0 g, 450 mmoles) en DCM (1 L), se le agregó cloruro de oxalilo (28.0 g, 220 mmoles) a -78°C. Después de agitar a -78°C durante 4 horas, a la mezcla de reacción se le agregó Et_3N (60.0 g, 600 moles), y la mezcla resultante se agitó durante otra hora a -78°C. Posteriormente, la reacción se extinguió mediante la adición de H_2O. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (200 mL x 2). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera, y se secaron con Na_2SO_4. El solvente se eliminó y el residuo se secó *in*

vacuo para proporcionar el compuesto crudo 80 (22.0 g) como un aceite incoloro, que se utilizó inmediatamente sin purificación adicional. LC-MS (ESI) *m/z* 200.1 $(M + H)^+$.

Paso d. Una mezcla del compuesto 80 (7.7 g, 38.5 mmoles), 6-bromopiridin-2,3-diamina (8.0 g, 42.8 mmoles) (Solicitud Internacional del PCT WO 2008021851), y yodo (1.08 g, 4.28 mmoles) en AcOH (30 mL), se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de $NaHCO_3$ saturado acuoso. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (200 mL x 3). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera, y se secaron con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 80/1 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 81 (7.8 g, 55% de rendimiento). LC-MS (ESI) *m/z* 367.1 $(M + H)^+$.

Paso e. Una mezcla del compuesto 82 (10.0 g, 20.1 mmoles), bis(pinacolato)diboro (7.65 g, 30.1 mmoles), acetato de potasio (6.89 g, 70.3 mmoles) y $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (886 mg, 1.0 mmoles) en 1,4-dioxano (200 mL), se agitó a 80°C durante 3 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE™ 545, y la torta filtrada se lavó con EtOAc (200 mL x 3). El filtrado se lavó con salmuera y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se purificó

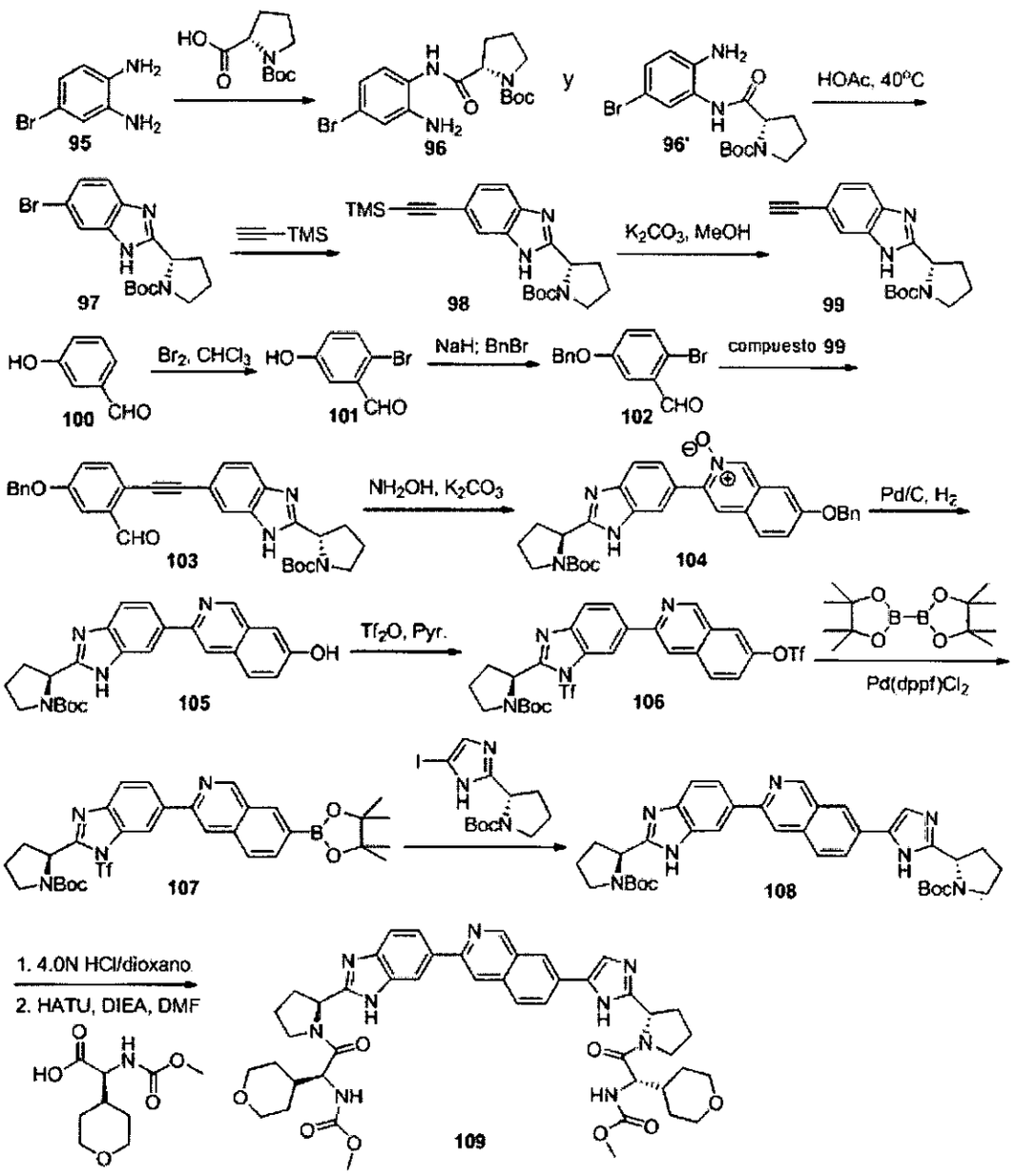
mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 50/1 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 83 (9.8 g, 89% de rendimiento) como un sólido blanco: LC-MS (ESI) *m/z* 547.3 $(M + H)^+$.

Paso f. Una mezcla del compuesto 81 (2.0 g, 5.4 mmoles), el compuesto 83 (2.9 g, 5.4 mmoles), $NaHCO_3$ (1.60 g, 18.9 mmoles) y $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (239 mg, 0.27 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (90 mL) y agua (30 mL), se agitó a 80°C durante la noche bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y al residuo se le agregó DCM (200 mL) y agua (50 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 80/1 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 84 (1.5 g, 40% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI) *m/z* 707.4 $(M + H)^+$.

Paso g. A una solución del compuesto 84 (200 mg, 0.28 mmoles) en 3 mL de dioxano, se le agregó HCl 4N en dioxano (3 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó *in vacuo* para proporcionar una sal de HCl, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ESI) *m/z* 607.3 $(M + H)^+$.

Paso h. Posteriormente, la sal de HCl se disolvió en DMF (3 mL), y a la mezcla resultante se le

agregó Et_3N (0.20 mL, 1.4 mmoles), N-Moc-L-Val-OH (55 mg, 0.31 mmoles) y HATU (118 mg, 0.31 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto 85. LC-MS (ESI): *m/z* 764.4 $(M + H)^+$.



Esquema de Reacción 6-3

Paso a. Refiriéndose al Esquema de Reacción 6-3, a una solución de N-Boc-L-Pro-OH (29 g, 135 mmoles) y DIPEA (29 g, 225 mmoles) en THF (500 mL), se le agregó HATU (51

g, 135 mmoles) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, se le agregó 4-bromobencen-1,2-diamina (95) (25 g, 135 mmoles), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante varias horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc (500 mL). La mezcla resultante se lavó con agua varias veces (100 mL x 3) y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se secó *in vacuo* para proporcionar una mezcla de los compuestos 96 y 96' crudos, que se utilizaron para el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ESI): *m/z* 384.1 $(M+H)^+$.

Paso b. Una mezcla de los compuestos 96 y 96' crudos obtenidos de la reacción anterior en AcOH (1000 mL), se agitó a 40°C durante 12 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se neutralizó cuidadosamente mediante la adición de una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio para ajustar el valor del pH a 8. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc varias veces (250 mL x 3). Los extractos se combinaron, se lavaron con agua y se secaron con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 4/1 (volumen/volumen)), para proporcionar 97 (35 g, 71% de rendimiento, dos pasos a partir de 95) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI): *m/z*

366.1 $(M+H)^+$.

Paso c. Una mezcla del compuesto 97 (10.0 g, 27.3 mmoles), trimetilsililacetileno (4.0 g, 41.0 mmoles), DIPEA (3.5 g, 27.3 mmoles), CuI (220 mg, 1.15 mmoles), PPh_3 (1.2 g, 4.6 mmoles) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1.6 g, 2.3 mmoles) en THF anhidro (200 mL), se sometió a reflujo durante la noche bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc (250 mL). La mezcla se lavó con salmuera y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 3/1 (volumen/volumen)) al compuesto 98 (7.8 g, 85% de rendimiento). LC-MS (ESI): *m/z* 384.2 $(M+H)^+$.

Paso d. Una mezcla del compuesto 98 (7.7 g, 20 mmoles) y K_2CO_3 (27.6 g, 0.2 moles) en THF (150 mL) y MeOH (150 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE™ 545 y la torta filtrada se lavó con EtOAc (100 mL x 3). El filtrado se concentró y el residuo se diluyó con DCM (250 mL). La mezcla se lavó con salmuera y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetona = 2/1 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 99 (4.7 g, 75% de rendimiento).

LC-MS (ESI): *m/z* 312.2 $(M+H)^+$.

Paso e. A una solución de *m*-hidroxibenzaldehído (100) (30.0 g, 0.24 moles) en $CHCl_3$ seco (245 mL), se le agregó lentamente bromo (12.36 mL, 0.24 moles) durante 40-45 minutos a temperatura ambiente. Después de la terminación de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Posteriormente, se agregó cuidadosamente $NaHCO_3$ saturado acuoso para neutralizar la mezcla. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con Na_2SO_4. El solvente se eliminó y el residuo se secó *in vacuo* para proporcionar el compuesto crudo 101 (37 g) como un sólido marrón. LC-MS (ESI): *m/z* 200.9 $(M + H)^+$.

Paso f. A una solución del compuesto 101 (10 g, 49.8 moles) en THF/DMF anhidro (5/1 (volumen/volumen), 120 mL), se le agregó NaH (2.0 g, 51 mmoles, dispersión al 60% en aceite mineral) a 0°C bajo una atmósfera de N_2. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, a la mezcla se le agregó bromuro de bencilo (8.7 mL, 73 mmoles) durante 20-25 minutos. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y la reacción se extinguió mediante la adición de NH_4Cl saturado acuoso (50 mL). La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc (150 mL) y agua (50 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El

solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 10/1 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 102 (11 g, 77% de rendimiento). LC-MS (ESI): *m/z* 291.0 $(M + H)^+$.

Paso g. Una mezcla del compuesto 99 (2.80 g, 9.0 mmoles), el compuesto 102 (2.6 g, 9.0 mmoles), $Pd(PPh)_2Cl_2$ (6.3 g, 0.9 mmoles), CuI (2.55 g, 1.34 mmoles), Et_3N (2.5 mL, 18 mmoles) y PPh_3 (4.7 g, 1.8 mmoles) en DMF (100 mL), se agitó a 60°C durante 12 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc (150 mL) y agua (50 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 10/1 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 103 (4.0 g, 86% de rendimiento). LC-MS (ESI): *m/z* 522.2 $(M + H)^+$.

Paso h. A una solución del compuesto 103 (4.1 g, 7.9 mmoles) en EtOH (100 mL), se le agregó clorhidrato de hidroxilamina (650 mg, 9.4 mmoles) y NaOAc (770 mg, 9.4 mmoles), respectivamente, a temperatura ambiente. Después de agitar a 60°C durante 2 horas, a la mezcla de reacción se le agregó K_2CO_3 (1.64 g, 11.85 mmoles) y agua (20 mL). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 12 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró y el

residuo se diluyó con EtOAc (200 mL) y agua (20 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/Acetona = 5/1 (volumen/volumen) a DCM/MeOH = 5/1 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 104 (1.5 g, 36% de rendimiento). LC-MS (ESI): *m/z* 537.2 $(M + H)^+$.

Paso i. Una mezcla del compuesto 104 y Pd/C al 10% (1.5 g) en MeOH (50 mL), se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de H_2. Posteriormente, la mezcla de reacción se filtró a través de CELITE™545 y la torta filtrada se lavó con MeOH (50 mL x 3). El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto 105 (670 mg, 56% de rendimiento). LC-MS (ESI): *m/z* 431.2 $(M + H)^+$.

Paso j. A una solución del compuesto 105 (650 mg, 1.5 mmoles) en piridina anhidra (711 mg, 9.0 mmoles), se le agregó Tf_2O (1.07 g, 3.8 mmoles) a 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc (100 mL). La mezcla se lavó con salmuera y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de

sílice (éter de petróleo/EtOAc = 5/1 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 106 (720 mg, 69% de rendimiento). LC-MS (ESI): *m/z* 695.1 $(M + H)^+$.

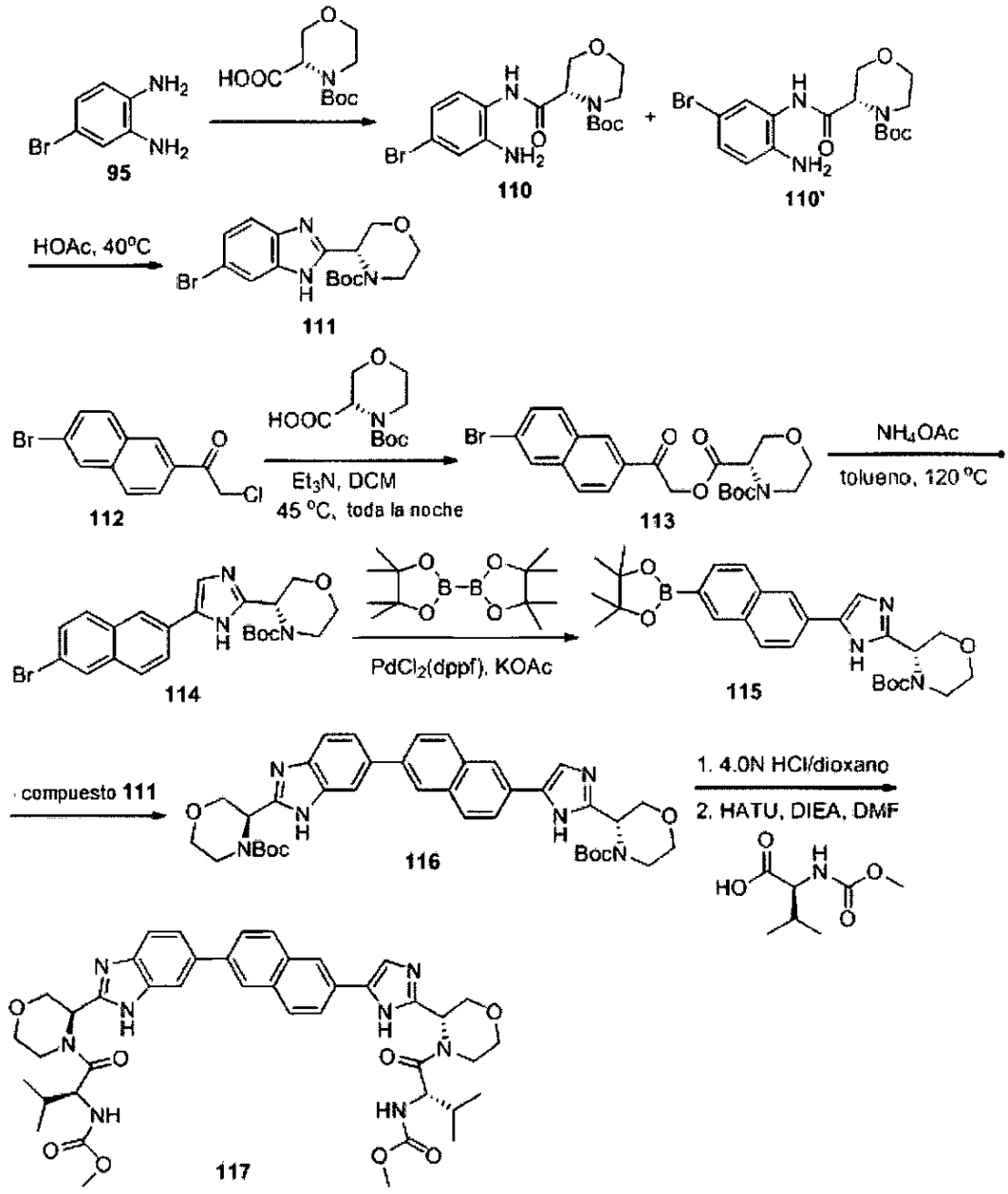
Paso k. Una mezcla del compuesto 106 (410 mg, 0.6 mmoles), bis(pinacolato)diboro (227 mg, 0.9 mmoles), $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ (100 mg, 0.12 mmoles) y KOAc (235 mg, 2.4 mmoles) en dioxano (15 mL), se agitó a 80°C durante 1 hora bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se utilizó para el siguiente paso sin ningún tratamiento. LC-MS (ESI): *m/z* 673.2 $(M + H)^+$.

Paso l. A la mezcla de reacción anterior se le agregó 2-(5-yodo-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*ter*-butilo (370 mg, 1.02 mmoles), seguido por $NaHCO_3$ (201 mg, 2.4 mmoles), 1,2-dimetoxietano (4 mL), agua (2 mL) y $Pd(dppf)Cl_2\cdot CH_2Cl_2$ (100 mg, 0.12 mmoles) bajo una atmósfera de N_2. Después de agitar a 80°C durante 2 horas bajo una atmósfera de N_2, a la mezcla de reacción se le agregó K_2CO_3 (691 mg, 5 mmoles) y MeOH (20 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc (150 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 5/1 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 108 (140

mg, 36% de rendimiento; dos pasos a partir del compuesto 107). LC-MS (ESI) *m/z* 650.3 $(M + H)^+$.

Paso m. A una solución del compuesto 108 (135 mg, 0.2 mmoles) en dioxano (2 mL), se le agregó HCl 4 N en dioxano (2 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó *in vacuo* para proporcionar una sal de HCl, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS (ESI): *m/z* 450.2 $(M + H)^+$.

Paso n. Posteriormente, la sal de HCl se disolvió en DMF (2 mL), y a la mezcla resultante se le agregó DIPEA (0.33 mL, 2.0 mmoles), N-THPoc-L-Val-OH (108 mg, 0.50 mmoles) y HATU (190 mg, 0.50 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos, la mezcla de reacción se agregó a agua con hielo. El sólido se recolectó mediante filtración y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto 109. LC-MS (ESI): *m/z* 848.4 $(M + H)^+$.



Esquema de Reacción 6-4

Paso a. Refiriéndose al Esquema de Reacción 6-4, a una solución del ácido (*S*)-4-(*ter*-butoxicarbonil)morfin-

3-carboxílico (4.1 g, 22.0 mmoles) y DIPEA (4.3g, 33.0 mmoles) en THF (100 mL), se le agregó el compuesto 95 (4.6 g, 20.0 mmoles) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 5 minutos, a la mezcla de reacción se le agregó HATU (7.6 g, 20.0 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc (200 mL) y agua (50 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se secó *in vacuo* para proporcionar una mezcla cruda de los compuestos 110 y 110' (10 g), que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ESI) *m/z* 400.1 $(M + H)^+$.

Paso b. Una mezcla de los compuestos 110 y 110' (10 g) en AcOH (50 mL), se agitó a 40°C durante 16 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se agregó a agua con hielo (200 mL), y se neutralizó mediante la adición de Na_2CO_3 saturado acuoso para ajustar el valor del pH a pH 8. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (100 mL x 3) y los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 1/3 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 111 (4.5 g, 60% de rendimiento; dos pasos a partir de 95) como un

sólido amarillo. LC-MS (ESI) *m/z* 382.1 $(M + H)^+$.

Paso c. A una solución de 1-(6-bromonaftalen-2-il)-2-cloroetanona (112) (27.0 g, 95.2 mmoles) en DCM (200 mL), se le agregó ácido (*S*)-4-(*ter*-butoxicarbonil)morfin-3-carboxílico (20.0 g, 86.6 mmoles) y Et_3N (60.0 mL, 433 mmoles), respectivamente. Después de agitar a 45°C durante la noche, la mezcla de reacción se lavó con $NaHCO_3$ saturado acuoso (50 mL), NH_4Cl saturado acuoso (50 mL) y salmuera, respectivamente, y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se secó *in vacuo* para proporcionar el compuesto crudo 113 (41.4 g), que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ESI) *m/z* 478.1 $(M + H)^+$.

Paso d. Una mezcla del compuesto crudo 113 (41.4 g) y NH_4OAc (100g, 1.30 moles) en tolueno (300 mL), se agitó a 120°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc (500 mL). La mezcla se lavó con agua y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetona = 6/1 a 1/1 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 114 (24 g, 61% de rendimiento; dos pasos a partir de 112) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI): *m/z* 458.1 $(M + H)^+$.

Paso e. A una mezcla del compuesto 114 (3 g,

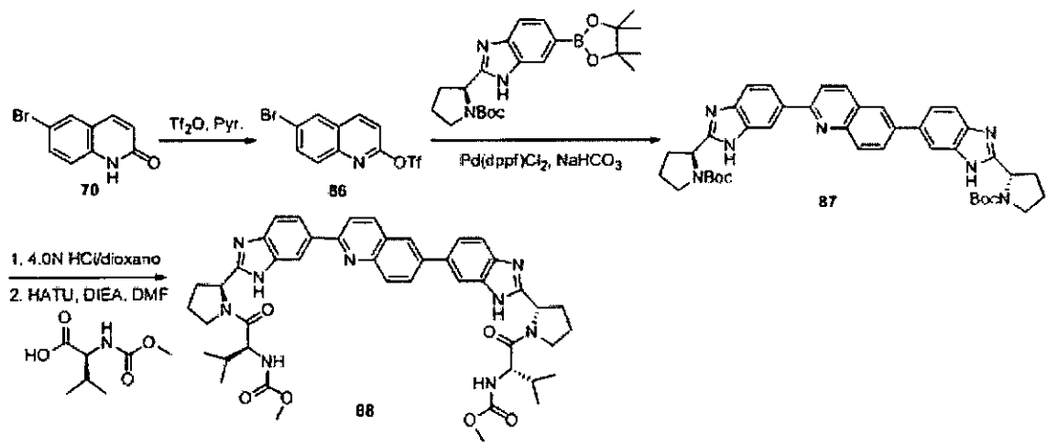
6.55 mmoles), bis(pinacolato)diboro (1.83 g, 7.2 mmoles) y K_2CO_3 (1.67 g, 17.03 mmoles) en 1,4-dioxano (100 mL), se le agregó Pd(dppf)Cl_2·DCM (0.8 g, 0.98 mmoles) bajo una atmósfera de N_2. Después de agitar a 80°C durante la noche bajo una atmósfera de N_2, la mezcla de reacción se filtró a través de CELITE™545, y la torta filtrada se lavó con EtOAc (100 mL x 3). El filtrado se lavó con salmuera y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 50/1 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 115 (2.0 g, 61% de rendimiento). LC-MS (ESI): *m/z* 506.3 $(M + H)^+$.

Paso f. A una mezcla del compuesto 111 (500 mg, 1.3 mmoles), el compuesto 115 (900 mg, 1.78 mmoles) y $NaHCO_3$ (328 mg, 3.9 mmoles) en DME (15 mL) y agua (5 mL), se le agregó Pd(dppf)Cl_2·DCM (106 mg, 0.13 mmoles) bajo una atmósfera de N_2. Después de agitar a 80°C durante la noche bajo una atmósfera de N_2, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc (100 mL) y agua (25 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetona = 4/1 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 116 (310 mg, 35% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI): *m/z* 703.3 $(M + Na)^+$.

Paso g. A una solución agitada del compuesto 116 (150 mg, 0.31 mmoles) en dioxano (3.0 mL), se le agregó HCl 4 N en dioxano (3.0 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó *in vacuo* para proporcionar una sal de HCl, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso h. Posteriormente, la sal de HCl se disolvió en DMF (3.0 mL), y a la mezcla resultante se le agregó DIPEA (0.43 mL, 2.5 mmoles), N-Moc-L-Val-OH (136 mg, 0.78 mmoles) y HATU (353 mg, 0.93 mmoles), respectivamente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto 117. LC-MS (ESI): *m/z* 795.4 $(M + H)^+$.

EJEMPLO 7 - Síntesis de los compuestos de Fórmula IIIg



Esquema de Reacción 7-1

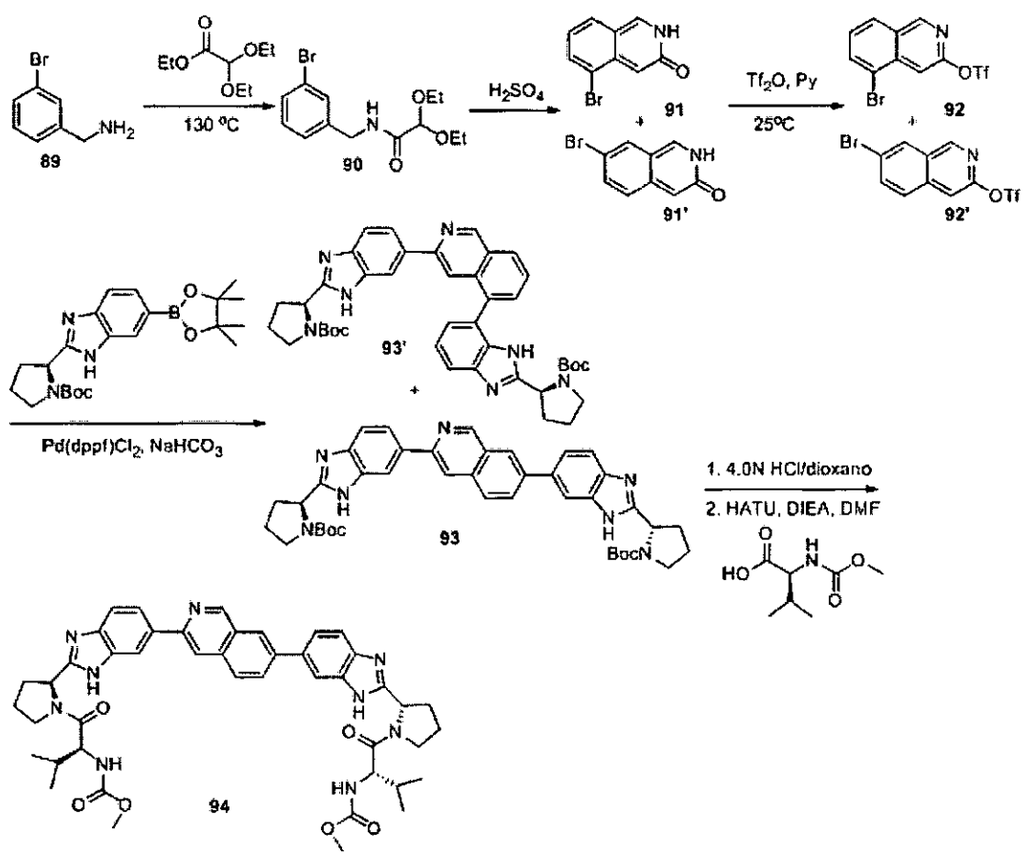
Paso a. Refiriéndose al Esquema de Reacción 7-1, a una solución de 6-bromoquinolin-2(1*H*)-ona (70) (0.40 g, 1.8 mmoles) en piridina anhidra (12 mL), se le agregó gota a gota Tf_2O (0.81 g, 2.9 mmoles) a 0°C. Después de agitar a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en DCM (100 mL); la mezcla resultante se lavó con agua (25 mL x3) y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetona = 2/1 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 86 (0.54 g, 84% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI) *m/z* 355.9 $(M + H)^+$.

Paso b. A una mezcla del compuesto 86 (0.54 g, 1.5 mmoles), 2-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-ter-butilo (1.24 g, 3.0 mmoles) y $NaHCO_3$ (1.01 g, 12.0 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (30 mL) y agua (10 mL), se le agregó $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (0.27 g, 0.3 mmoles) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N_2. Después de agitar a 80°C durante la noche, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc (100 mL) y agua (25 mL). La fase orgánica se aisló, se lavó con salmuera y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 1/1 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 87 (1.0 g, 95% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI) *m/z* 700.4 $(M + H)^+$.

Paso c. A una solución del compuesto 87 (100 mg, 0.14 mmoles) en dioxano (2 mL), se le agregó HCl 4N en dioxano (2 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó *in vacuo* para proporcionar una sal de HCl, que se utilizó directamente para el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ESI) *m/z* 500.2 $(M + H)^+$.

Paso d. Posteriormente, la sal de HCl se

disolvió en DMF (2 mL), y a la mezcla resultante se le agregó Et_3N (0.20 mL, 1.4 mmoles), N-Moc-L-Val-OH (55 mg, 0.32 mmoles) y HATU (122 mg, 0.32 mmoles), respectivamente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto 88. LC-MS (ESI): *m/z* 814.3 $(M + H)^+$.



Esquema de Reacción 7-2

Paso a. Refiriéndose al Esquema de Reacción 7-2,

una mezcla del compuesto 89 (7.44 g, 40.0 mmoles) y 2,2-dietoxiacetato de etilo (9.15 g, 52.0 mmoles) se agitó a 130°C durante 7 horas. La mezcla de reacción se disolvió en éter de petróleo (250 mL). La mezcla resultante se lavó con NH_4Cl saturado acuoso y salmuera, respectivamente, y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se secó *in vacuo* para proporcionar el compuesto crudo 90 (11.4 g) como un aceite amarillo, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ESI) *m/z* 316.0 $(M + H)^+$.

Paso b. Una mezcla del compuesto 90 (12.4 g, 40 mmoles) en H_2SO_4 concentrado (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo. La suspensión se filtró y el filtrado se neutralizó con NH_4OH al 10%. El sólido se recolectó mediante filtración, se lavó con agua, y se seco *in vacuo* para proporcionar una mezcla de los compuestos 91 y 91'. LCMS (ESI) *m/z* 224.0 $(M + H)^+$.

Paso c. A una mezcla de los compuestos 92 y 92' (222 mg, 1.0 mmoles) en piridina anhidra (5 mL), se le agregó Tf_2O (0.5 mL) a 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 8 horas, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en DCM (50 mL). La mezcla se lavó con agua (25 mL x 3) y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se purificó

con cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo = 5/1 (volumen/volumen)), para proporcionar una mezcla de los compuestos 92 y 92' (160 mg, 45% de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI) *m/z* 355.9 $(M + H)^+$.

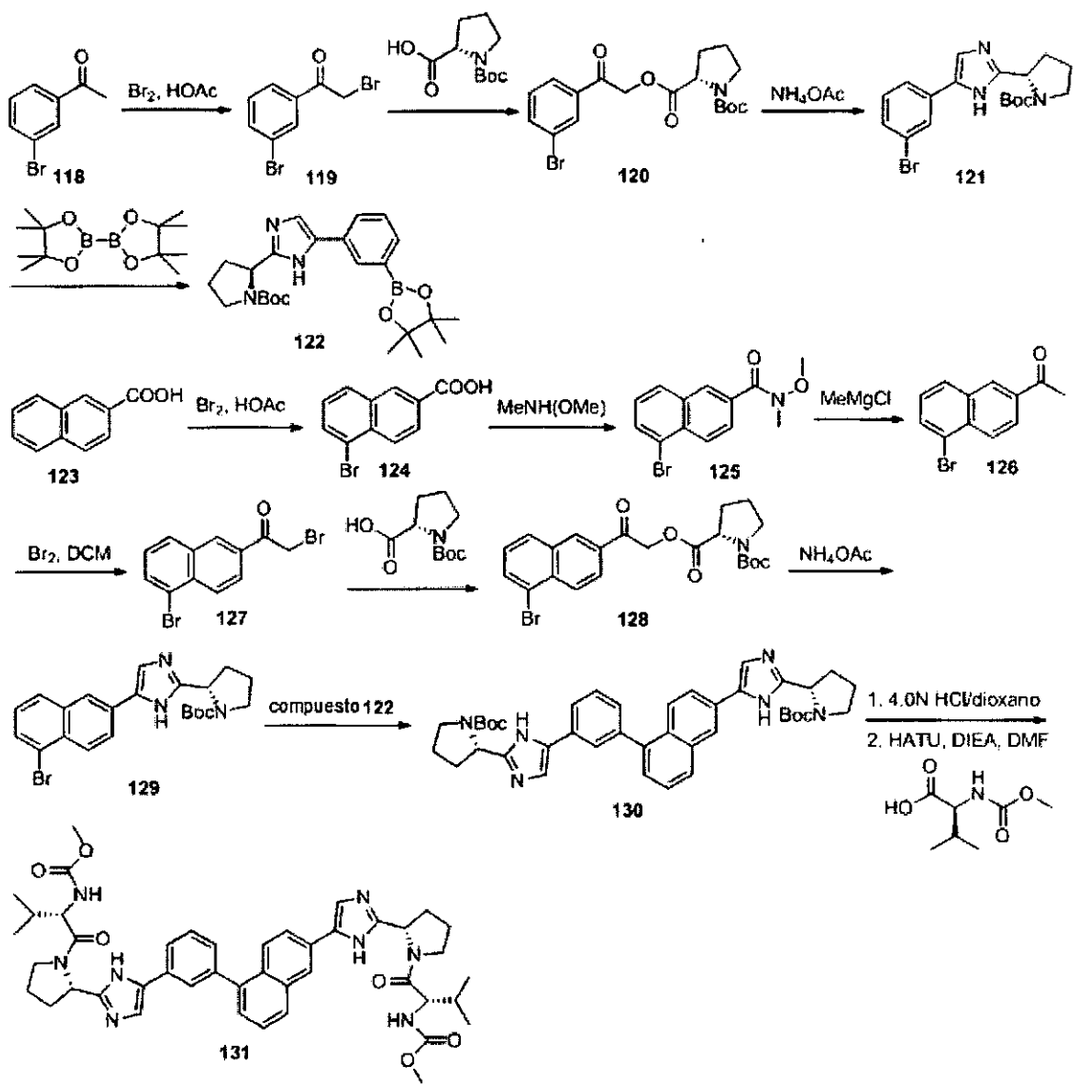
Paso d. A una mezcla de los compuestos 92 y 92' (160 mg, 0.45 mmoles), 2-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-ter-butilo (463 mg, 1.12 mmoles) y $NaHCO_3$ (227 mg, 2.7 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (30 mL) y agua (10 mL), se le agregó $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (80 mg, 0.09 mmoles) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N_2. Después de agitar a 80°C durante la noche, la mezcla de reacción se concentró y al residuo se le agregó EtOAc (100 mL) y agua (20 mL). La fase orgánica se aisló, se lavó con salmuera y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 1/1 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 93 (180 mg, 57% de rendimiento) y el compuesto 93' (60 mg, 19% de rendimiento). LC-MS (ESI) *m/z* 700.4 $(M + H)^+$.

Paso e. A una solución del compuesto 93 (100 mg, 0.14 mmoles) en dioxano (2 mL), se le agregó HCl 4N en dioxano (2 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de reacción se concentró y el

residuo se secó *in vacuo* para proporcionar una sal de HCl, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ESI) *m/z* 500.2 $(M + H)^+$.

Paso f. Posteriormente, la sal de HCl se disolvió en DMF (2 mL), y a la mezcla se le agregó Et_3N (0.2 mL, 1.4 mmoles), N-Moc-L-Val-OH (55 mg, 0.32 mmoles) y HATU (122 mg, 0.32 mmoles), respectivamente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto 94. LC-MS (ESI): *m/z* 814.4 $(M + H)^+$.

EJEMPLO 8 - Síntesis de los compuestos de Fórmula IIg



Esquema de Reacción 8-1

Paso a. Refiriéndose al Esquema de Reacción 8-1, a una solución del compuesto 118 (57.5 g, 290 mmoles) en

HOAc (100 mL), se le agregó lentamente Br_2 (49.0 g, 290 mmoles) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, a la mezcla de reacción se le agregó lentamente $NaHCO_3$ saturado acuoso. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se secó *in vacuo* para proporcionar el compuesto crudo 119 (60 g), que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ESI): *m/z* 276.9 $(M+ H)^+$.

Paso b. A una solución del compuesto 119 (25.0 g, 89.9 mmoles) en CH_3CN (100 mL), se le agregó (*S*)-N-Boc-Pro-OH (19.4 g, 89.9 mmoles), seguido por Et_3N (37.35 mL, 269.7 mmoles) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con DCM (250 mL). La mezcla se lavó con agua y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se secó *in vacuo* para proporcionar el compuesto 120 (37 g), que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ESI): *m/z* 313.2 $(M-100 + H)^+$.

Paso c. Una mezcla del compuesto crudo 120 (37 g) y NH_4OAc (69.2 g, 899 moles) en xileno (100 mL) se agitó a 140°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con DCM (500 mL). La mezcla se lavó con salmuera y se secó con Na_2SO_4 anhidro.

El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetona = 10/1 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 121 (12 g, 40% de rendimiento; tres pasos a partir del compuesto 119) como un sólido blanco. LC-MS (ESI): *m/z* 392.1 $(M + H)^+$.

Paso d. A una mezcla del compuesto 121 (3 g, 7.65 mmoles), bis(pinacolato)diboro (4.24 g, 16.8 mmoles), KOAc (1.87 g, 19.1 mmoles) en 1,4-dioxano (200 mL), se le agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (624 mg, 0.765 mmoles) bajo una atmósfera de N_2. Después de agitar a 80°C durante la noche bajo una atmósfera de N_2, la mezcla de reacción se filtró a través de CELITE™545 y la torta de filtración se lavó con EtOAc (100 mL x 3). El filtrado se lavó con salmuera y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetona = 8/1 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 122 (2.9 g, 86% de rendimiento) como un sólido gris. LC-MS (ESI) *m/z* 440.3 $(M + H)^+$.

Paso e. A una solución en ebullición de ácido 2-naftoico (123) (50.0 g, 290 mmoles) en HOAc (100 mL), se le agregó lentamente una mezcla de Br_2 (46.3 g, 290 mmoles) e I_2 (1.25 g, 43.5 mmoles). Después de completar la adición, la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 30

minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con HOAc y se secó *in vacuo* para proporcionar el compuesto crudo 124 (50 g), que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ESI): *m/z* 251.0 $(M + H)^+$.

Paso f. A una mezcla del compuesto 124 (10.0 g, 39.8 mmoles) en CH_3CN (200 mL), se le agregó EDCI (18.3 g, 95.5 mmoles), Et_3N (16.08 mL, 159.2 mmoles) y clorhidrato de *N,O*-Dimetilhidroxilamina (4.8 g, 50 mmoles) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con DCM (250 mL). La mezcla se lavó con NH_4Cl saturado acuoso, $NaHCO_3$ saturado acuoso y salmuera, respectivamente, y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 8/1 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 125 (3.6 g, 31% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI): *m/z* 294.0 $(M + H)^+$.

Paso g. A una solución del compuesto 125 (3.60 g, 12.2 mmoles) en THF (150 mL), se le agregó lentamente MeMgCl 3M en THF (8.31 mL) a 0°C. Después de agitar a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 1 hora, la reacción se extinguió mediante la adición de NH_4Cl saturado acuoso (5 mL). El solvente se eliminó y el residuo se

diluyó con DCM. La mezcla se lavó con agua y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/AcOEt = 10/1 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 126 (3.05 g, 100% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI): *m/z* 249.0 $(M + H)^+$.

Paso h. A una solución del compuesto 126 (3.05 g, 12.2 mmoles) en DCM (100 mL), se le agregó lentamente Br_2 (1.93 g, 12.2 mmoles) en DCM (10 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la reacción se extinguió mediante la adición de $NaHCO_3$ saturado acuoso (10 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se secó *in vacuo* para proporcionar el compuesto crudo 127 (4.0 g), que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ESI): *m/z* 326.9 $(M + H)^+$.

Paso i. A una solución del compuesto crudo 127 (4.0 g) en CH_3CN (15 mL), se le agregó (*S*)-N-Boc-Pro-OH (3.14 g, 14.6 mmoles) y Et_3N (3.70 g, 36.6 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con DCM (200 mL). Posteriormente, la mezcla se lavó con NH_4Cl saturado acuoso y agua, respectivamente, y se secó

con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se secó *in vacuo* para proporcionar el compuesto crudo 128 (5.6 g), que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ESI): *m/z* 462.1 $(M + H)^+$.

Paso j. Una mezcla del compuesto crudo 128 (5.6 g) y NH_4OAc (9.36 g, 122 mmoles) en tolueno (80 mL) se agitó a 110°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con DCM (250 mL). La mezcla se lavó con agua y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 5/1 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 129 (3.0 g, 56% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI): *m/z* 442.1 $(M + H)^+$.

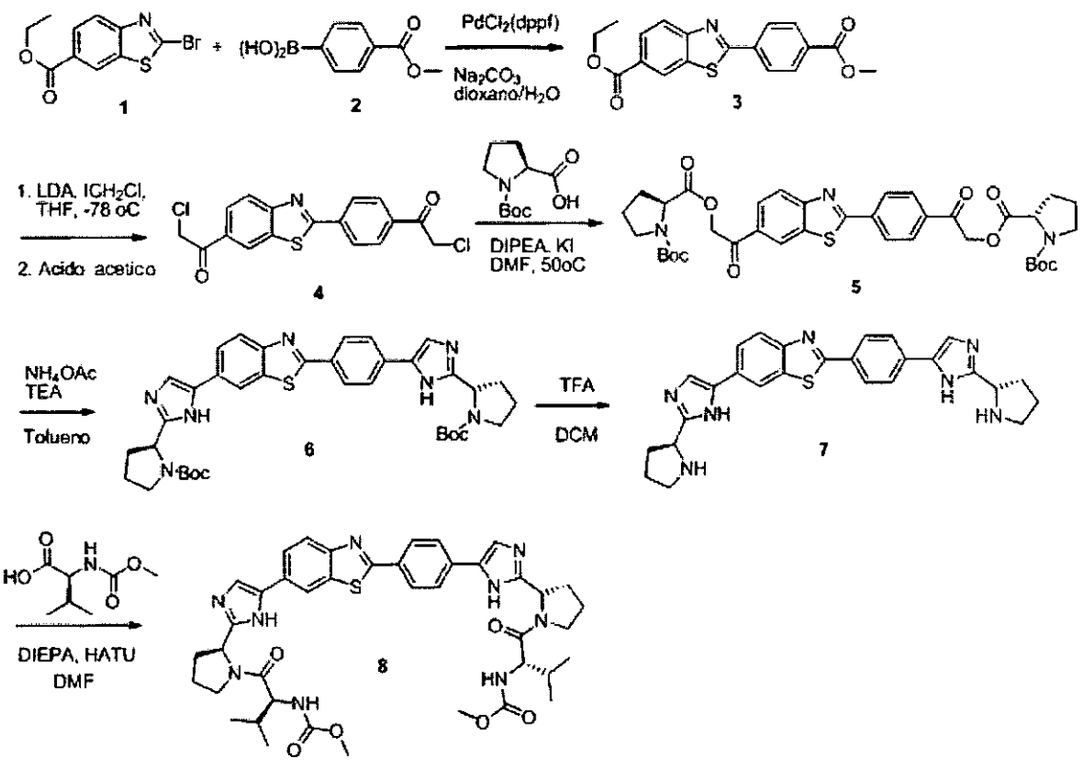
Paso k. A una mezcla del compuesto 122 (633 mg, 1.44 mmoles), el compuesto 129 (500 mg, 1.31 mmoles) y $NaHCO_3$ (330 mg, 3.01 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (15 mL) y agua (5 mL), se le agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (107 mg, 0.131 mmoles) bajo una atmósfera de N_2. Después de agitar a 80°C durante la noche, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc (50 mL) y agua (20 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 10/1 (volumen/volumen)), para

proporcionar el compuesto 130 (400 mg, 45% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI): *m/z* 675.4 $(M + H)^+$.

Paso l. A una solución del compuesto 130 (150 mg, 0.22 mmoles) en dioxano (2.0 mL), se le agregó HCl 4N en dioxano (2.0 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó *in vacuo* para proporcionar una sal de HCl, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ESI): *m/z* 475.3 $(M + H)^+$.

Paso m. Posteriormente, la sal de HCl se disolvió en DMF (2.0 mL) y a la mezcla se le agregó DIPEA (0.36 mL, 2.2 mmoles), N-Moc-L-Val-OH (86 mg, 0.49 mmoles) y HATU (202 mg, 0.49 mmoles) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto 131. LC-MS (ESI): *m/z* 789.4 $(M + H)^+$.

EJEMPLO 9 - Síntesis de los compuestos de Fórmula IVa



Esquema de Reacción 9-1

Paso a. Refiriéndose al Esquema de Reacción 9-1, una mezcla del 2-bromobenzotiazol 1 (2.72 g, 9.5 mmoles), ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico (2) (1.80 g, 10 mmoles), $Pd(dppf)Cl_2$ (388 mg, 0.475 mmoles) en Na_2CO_3 2 M (10 mL) y dioxano (20 mL), se trató mediante un proceso repetido de desgasificación y rellenado con nitrógeno tres veces. La mezcla de reacción se agitó a continuación a 95°C en una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas.

Después de enfriarla, la mezcla se diluyó con THF, y a continuación se filtró a través de una almohadilla de CELITE™545. El filtrado se concentró y el producto crudo se purificó directamente mediante cromatografía instantánea (utilizando cloruro de metileno como eluyente), para proporcionar el compuesto 3 (1.96 g, 60% de rendimiento) como un sólido blanco.

Paso b. Una solución de *n*-butillitio (2.5 M en hexano, 25.3 mL, 63.1 mmoles) se agregó lentamente en una solución de diisopropilamina (6.97 g, 68.8 mmoles) en THF (20 mL) a -78°C durante 15 minutos. Después de la adición, la solución se dejó agitar durante 30 minutos a -78°C y a continuación se calentó a 0°C. La solución de LDA se enfrió a -78°C durante el siguiente paso.

Paso c. Una solución de 3 (1.96 g, 5.74 mmoles) y cloroyodometano (7.30 g, 41.2 mmoles) en THF (15 mL) se enfrió a -78°C. La solución de LDA preparada anteriormente se canuló lentamente en esta solución durante 20 minutos. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora adicional. La reacción se extinguió mediante la adición lenta de una solución de ácido acético en THF (1/1 (volumen/volumen), 40 mL) a -78°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y a continuación se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Una capa orgánica combinada se secó sobre sulfato

de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo 4 (1.80 g) se secó *in vacuo* y el residuo se utilizó directamente para la siguiente reacción de condensación.

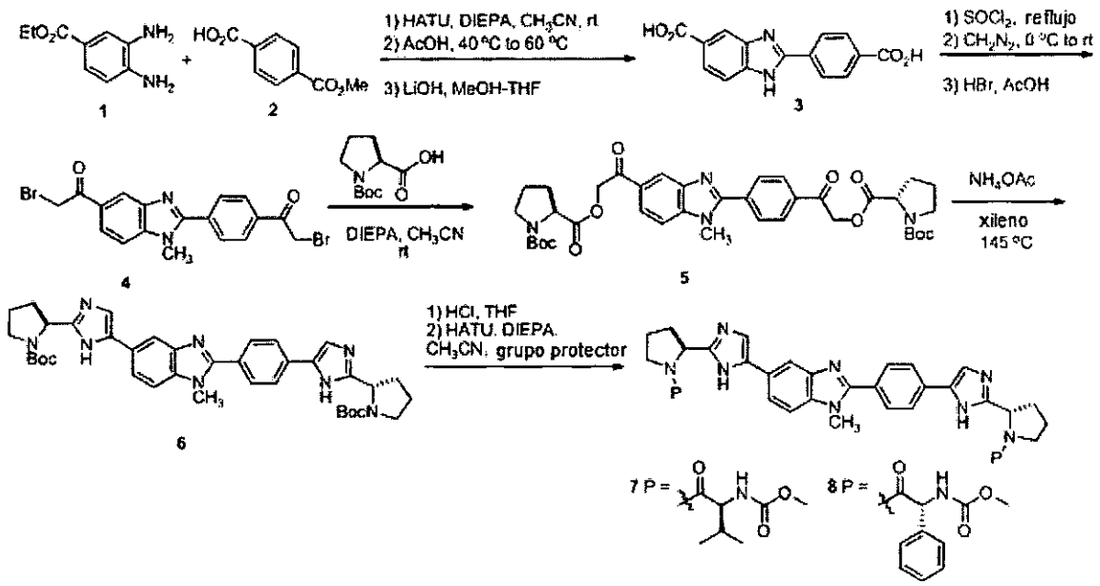
Paso d. Una mezcla de 4 (0.59 g, 1.61 mmoles), N-Boc-L-Prolina (0.83 g, 3.85 mmoles), KI (0.64 g, 3.85 mmoles) y diisopropiletilamina (0.64 g, 3.85 mmoles) en DMF (40 mL), se agitó a 50°C durante 4 horas. El solvente se evaporó y el residuo se trató con agua. El sólido se recolectó mediante filtración y se lavó con agua dos veces. Después de secarlo a vacío, el producto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea (acetato de etilo/hexanos = 1/9 a 1/5 (volumen/volumen)), para proporcionar a 5 (0.92 g, 67% de rendimiento) como un sólido blanco.

Paso e. Una mezcla del diéster 5 (0.81 g, 1.12 mmoles), acetato de amonio (2.59 g, 33.5 mmoles) y trietilamina (3.39 g, 33.5 mmoles) en tolueno (100 mL) en un tubo sellado, se agitó a 140°C durante 90 minutos. Después de enfriarla, la mezcla de reacción se transfirió en un matraz y se concentró hasta sequedad. El residuo se dividió entre cloroformo y agua, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea (NH_4OH/acetona/acetato de etilo = 1/2/100 (volumen/volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto

6 (0.51 g, 67% de rendimiento) como un sólido blanco.

Paso f. Se agregó lentamente ácido trifluoroacético (3 mL) en una solución de 6 en cloruro de metileno (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a la temperatura durante 1 hora, y se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en agua, y la solución acuosa se hizo básica a pH 11. El producto se extrajo con cloroformo 5 veces. Después de la eliminación del solvente, 7 (274 mg, 76%), se obtuvo como una sal de TFA.

Paso g. Una mezcla de N-metoxicarbonil-L-valina (40 mg, 0.23 mmoles), DIPEA (98 mg, 0.76 mmoles) y HATU (87 mg, 0.23 mmoles) en DMF, se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se le agregó 7 (80 mg, 0.076 mmoles) como un sólido. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y a continuación se vertió en agua. Se formó el precipitado y se recolectó mediante filtración. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto 8 (16 mg). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.8-7.6 (4H, m), 7.5-7.3 (3H, m), 7.08 (2H, s), 5.5-5.4 (2H, d), 5.3-5.2 (2H, m), 5.05 (1H, s), 4.5-4.3 (2H, m), 4.2-4.1 (1H, m), 3.8-4.0 (4H, m), 3.74 (6H, s), 2.6-2.0 (10H, m), 1.10 (6H, d), 1.95 (6H, d) ppm. LC-MS (ESI): *m/z* 796.4 $(M+H)^+$.



Esquema de Reacción 9-2

Paso a. Refiriéndose al Esquema de Reacción 9-2, a una mezcla del compuesto 2 (6.31 g, 35 mmoles) y HATU (14.63 g, 38.5 mmoles) en CH_3CN (150 mL), se le agregó lentamente DIEPA (9.05 g, 11.35 mL, 70 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la mezcla se le agregó el éster etílico del ácido 3,4-diamino-benzoico 1 (6.31 g, 35 mmoles) a temperatura ambiente, y se continuo agitando a temperatura ambiente durante 17 horas. La reacción se extinguió con una solución saturada de $NaHCO_3$, y se extrajo con EtOAc (3 x 150 mL). Las fase orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (2 x 200 mL) y salmuera (200 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron en un evaporador

giratorio. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con hexano/EtOAc = 3/1 a 2/1 (volumen/volumen), para proporcionar una amida (11.2 g, 94%) como un sólido amarillo-marrón. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+H)^+$: 343, $(M-H)^-$: 341.

Paso b. Una mezcla del producto (11.2 g, 33 mmoles) de la reacción anterior en AcOH (100 mL), se calentó a 40°C durante 18 horas. La temperatura se dejó aumentar a 60°C, y se calentó adicionalmente la mezcla durante 24 horas. Toda la materia prima se consumió basándose en el análisis de LC-MS. El exceso de solvente se eliminó en un evaporador giratorio para proporcionar una mezcla cruda, que se sometió a purificación mediante cromatografía en columna, eluyendo con hexano/EtOAc = 3/1 (volumen/volumen), para proporcionar un bencimidazol funcionalizado (10.2 g, 96% de rendimiento). LC-MS (ESI): *m/z* 325.1 $(M+H)^+$.

Paso c. Una mezcla del producto (10.2 g, 31 mmoles) de la reacción anterior y LiOH (7.54 g, 0.31 moles) en MeOH (200 mL), se calentó bajo condición de reflujo durante 60 horas. La mezcla lechosa se acidificó con una solución de HCl al 10% para ajustar el pH a 1, para proporcionar precipitados blancos. El precipitado se recolectó mediante filtración, y a continuación se secó *in vacuo* para proporcionar el compuesto 3 (8.9 g, rendimiento

cuantitativo), que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ESI): *m/z* 283.1 $(M+H)^+$.

Paso d. Una mezcla de 3 (8.9 g, 31 mmoles) e cloruro de tionilo (60 mL), se sometió a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó *in vacuo* para proporcionar el cloruro ácido, que se suspendió en una mezcla de éter dietílico seco (200 mL)/THF (50 mL). A la suspensión se le agregó gota a gota una solución de diazometano generada instantáneamente (aproximadamente 166 mmoles de solución de diazometano generada a partir de 251 mmoles de 4-N,N-trimetil-bencensulfonamida) a 0°C, y a continuación se agitó de 0°C a temperatura ambiente durante la noche (20 horas). Todos los volátiles se eliminaron en un evaporador giratorio para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con hexanos/EtOAc = 3/1 (volumen/volumen), para proporcionar un sólido amarillo (1.89 g, 17% de rendimiento).

Paso e. A una mezcla de la 2-diazo-1-{2-[4-(2-diazo-acetil)-fenil]-1-metil-1H-benzoimidazol-5-il}-etanona obtenida de lo anterior (1.89 g, 5.49 mmoles) en AcOH (50 mL), se le agregó lentamente HBr (48% en AcOH, 1.62 mL, 14.31 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas, y a continuación todos los volátiles se eliminaron en un

evaporador giratorio para proporcionar una mezcla cruda. La mezcla cruda se secó adicionalmente con tolueno en un evaporador giratorio (2 x 25 mL), para proporcionar el compuesto 4 como un sólido amarillo, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ESI): *m/z* 448.9 $(M+H)^+$.

Paso f. A una mezcla cruda del compuesto 4 (~5.49 mmoles) en CH_3CN (50 mL), se le agregó N-Boc-L-Prolina (2.59 g, 12.01 mmoles), seguido por la adición de DIEPA (3.71 mL, 22.9 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, y se extinguió con H_2O. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (50 mL) y salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron en un evaporador giratorio. La mezcla cruda se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ESI): *m/z* 719.3 $(M+H)^+$.

Paso g. A una solución cruda de 5 (~5.72 mmoles) en xileno (50 mL), se le agregó NH_4OAc (6.61 g, 85.8 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 145°C durante 1.5 horas, y a continuación todo el solvente se eliminó en un evaporador giratorio para proporcionar una mezcla cruda, que se sometió a cromatografía en columna eluyendo con hexano:EtOAc = 1:3 a EtOAc únicamente. Se obtuvo un sólido

amarillo-marrón como el compuesto 6 (717 mg). LC-MS (ESI): *m/z* 679.4 $(M+H)^+$.

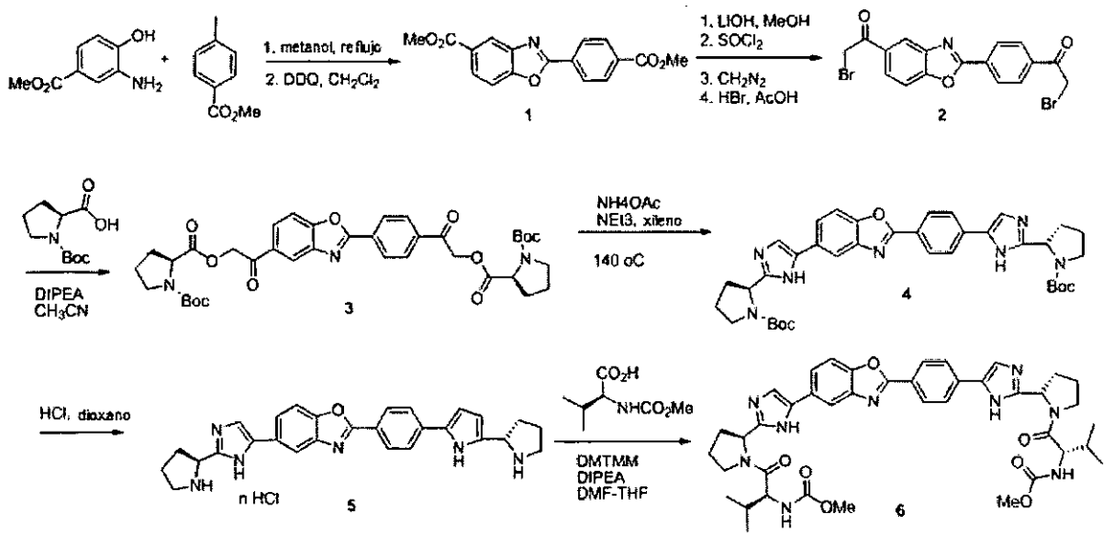
Paso h. A una solución cruda de 6 (717 mg, 1.06 mmoles) en THF (7.5 mL), se le agregó HCl (4.0 M en dioxano, 10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, y a continuación todos los volátiles se eliminaron en un evaporador giratorio, para proporcionar un sólido amarillo. El sólido amarillo se lavó con éter dietílico (2 x 10 mL), y a continuación se secó adicionalmente *in vacuo* para proporcionar una sal de HCl, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ESI): *m/z* 479.3. El espectro de ^1H RMN mostró que el producto crudo era una mezcla de dos regioisómeros con una relación de 1:1. $(M+H)^+$.

Paso i. A una solución cruda de la sal de HCl (48 mg, ~0.1 mmoles), N-Boc-L-Val-OH (35 mg, 0.2 mmoles) y HATU (76 mg, 0.2 mmoles) en CH_3CN (1.0 mL), se le agregó DIEPA (65 µL, 0.4 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas, y a continuación todo el solvente se eliminó en un evaporador giratorio para proporcionar una mezcla cruda. La mezcla cruda se purificó mediante HPLC preparativa, eluyendo con H_2O a CH_3CN. Se obtuvieron dos regioisómeros como 10.0 mg (sólido amarillo, 7) y 8.7 mg (sólido amarillo, 7'), respectivamente.

Caracterización de 7: ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (s amplio, 1H), 7.19-7.92 (m, 8H), 5.39-5.86 (m, 2H), 5.21-5.34 (m, 2H), 4.30-4.42 (m, 2H), 3.60-3.78 (m, 12H), 2.76 (s amplio, 1H), 2.20-2.44 (m, 4H), 1.98-2.18 (m, 4H), 0.89-1.12 (m, 12H) ppm. LC-MS (ESI): m/z $(M+2)/2^+$: 397, $(M+1)^+$: 794.

Caracterización del compuesto 7'. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (s amplio, 1H), 7.10-7.84 (m, 8H), 5.44-5.64 (m, 2H), 5.22-5.32 (m, 2H), 4.39 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.63-4.00 (m, 12H), 2.68 (s amplio, 1H), 2.21-2.38 (m, 4H), 2.00-2.16 (m, 4H), 0.87-1.07 (m, 12H). LC-MS (ESI): *m/z* 793.4 $(M+H)^+$.

El análogo coronado 8 de N-Moc-D-Phg-OH se obtuvo siguiendo el mismo procedimiento que aquél utilizado para sintetizar los compuestos 7 y 7', y utilizando N-Moc-D-Phg-OH en lugar de N-Moc-L-Val-OH como un reactivo de amida. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (s amplio, 1H), 7.23-8.00 (m, 18H), 5.42-5.60 (m, 2H), 5.24-5.40 (m, 2H), 3.86 (s amplio, 4H), 3.56-3.74 (m, 6H), 2.64-2.86 (m, 2H), 2.00-2.36 (m, 4H), 1.91 (s amplio, 2H) ppm. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+2)/2^+$: 431, $(M+1)^+$: 860.



Esquema de Reacción 9-3

Paso a. Una mezcla de 3-amino-4-hidroxibenzoato de metilo (2.5 g, 15 mmoles) y 4-formilbenzoato de metilo (2.46 g, 15 mmoles) en metanol (75 mL), se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo restante se disolvió en diclorometano (150 mL). Se agregó DDQ (3.5 g, 15.4 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó $NaHCO_3$ saturado (200 mL). La suspensión se filtró, el sólido resultante se lavó con $NaHCO_3$ saturado (50 mL), agua (50 mL) y acetato de etilo (100 mL) y se secó *in vacuo* para proporcionar el compuesto 1 (4 g, 86% de rendimiento) como un sólido amarillo.

Paso b. Una mezcla del diéster 1 (4 g, 12.8 mmoles) y monohidrato de hidróxido de litio (2.7 g, 64 mmoles) en una mezcla de solventes de metanol y agua (60 mL, metanol/agua = 1/5), se sometió a reflujo durante 6 horas. El metanol se evaporó y la solución acuosa restante se neutralizó con HCl (concentrado). La solución de la suspensión resultante se filtró, el sólido se lavó con agua (50 mL) y se secó *in vacuo* para proporcionar el ácido dicarboxílico correspondiente (3.3 g, 95% de rendimiento) como un sólido amarillo.

Paso c. Una muestra del ácido dicarboxílico

(2.88 g, 10.2 mmoles), se suspendió en cloruro de tionilo (30 mL), la mezcla se sometió a reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida y se secó *in vacuo* para proporcionar el cloruro de diacilo correspondiente (3.25 g) como un sólido amarillo.

Paso d. Una suspensión del cloruro de diacilo obtenido (1.5 g, 4.7 mmoles) en éter, se trató con diazometano (71 mL, 0.33 N en éter, 23 mmoles) a 0°C durante 2 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida y se secó *in vacuo* para proporcionar la diazocetona correspondiente (1.55 g) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI): *m/z* 332.1 $[M+H]^+$.

Paso e. La diazocetona obtenida (1.55 g, 4.7 mmoles), se suspendió en ácido acético (10 mL), y a la mezcla se le agregó gota a gota HBr al 48% en AcOH (3.93 g, 23.3 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a continuación a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se agregó lentamente Na_2CO_3 saturado a la mezcla de reacción para neutralizar el ácido. La solución de la suspensión resultante se filtró y el sólido se lavó con agua y se secó *in vacuo* para proporcionar la bromocetona 2 (1.38 g, 69% de rendimiento) como un sólido amarillo.

Paso f. Una solución de la bromocetona 2 (1.38 g, 3.2 mmoles), N-Boc-L-Prolina (2.7 g, 12.6 mmoles) y DIPEA (2.2 mL, 12.6 mmoles) en acetonitrilo (3 mL), se

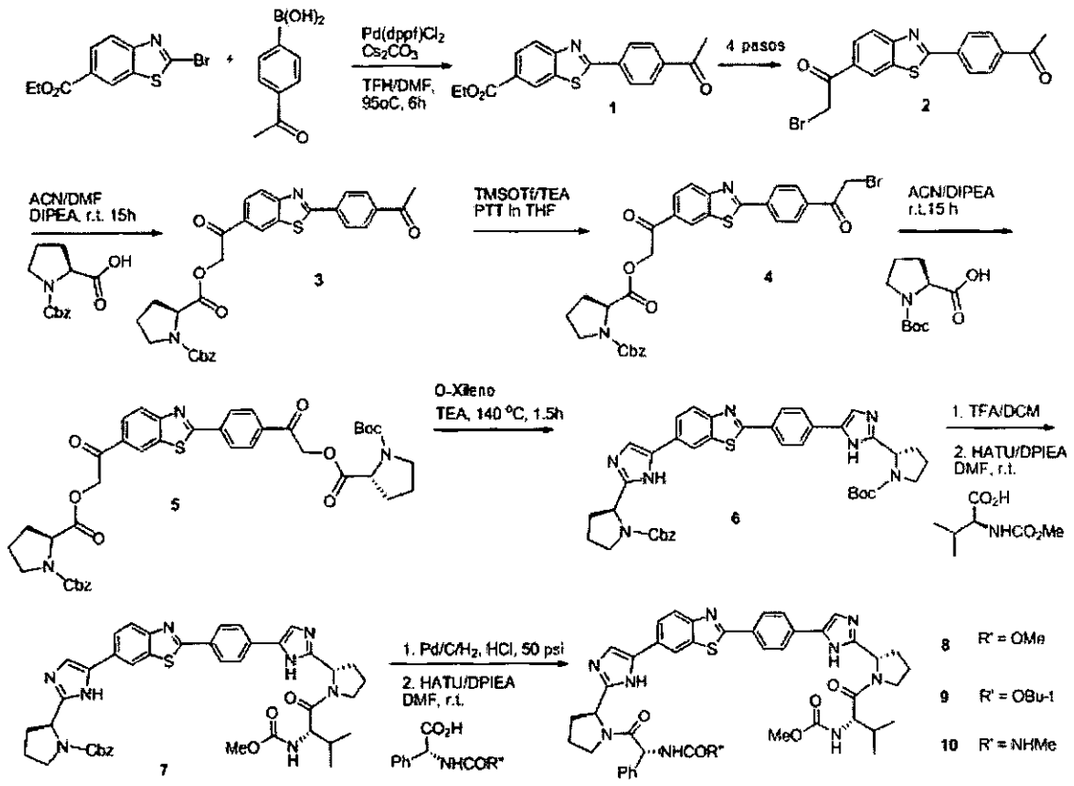
agitó a temperatura ambiente durante la noche. El acetonitrilo se evaporó y el residuo restante se repartió entre acetato de etilo (50 mL) y agua (25 mL). La fase orgánica se recolectó a continuación y se secó sobre Na_2SO_4. Después de la concentración bajo presión reducida, el producto crudo se purificó sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 35/65) para proporcionar el éster 3 (0.56 g, 25% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI): *m/z* 706.3 $[M+H]^+$.

Paso g. Una mezcla del éster 3 (560 mg, 0.8 mmoles) y acetato de amonio (1.84 g, 24 mmoles) en xileno desgasificado (3.3 mL) en una botella parr sellada, se agitó a 140°C durante 90 minutos. Tras la eliminación de los solventes volátiles, el material residual se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 100%, a continuación acetato de etilo/metanol = 90/10 (volumen/volumen)), para proporcionar el bisimidazol 4 (474 mg, 89% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI): *m/z* 666.3 $[M+H]^+$.

Paso h. A una solución del bisimidazol 4 (474 mg, 0.71 mmoles) en THF (20 mL), se le agregó HCl 4N en dioxano (3.6 mL, 14 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se evaporó y el residuo se secó *in vacuo* para proporcionar 5 (aproximadamente 330 mg) como una

sal de HCl amarilla, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ESI): m/z 465.2 $[M+H]^+$.

Paso i. A una solución de 5 (135 mg, 0.29 mmoles), N-Moc-L-Val-OH (152.6 mg, 0.87 mmoles) y DMTMM (240.5 mg, 0.87 mmoles) en una mezcla de solventes de DMF-THF (2 mL, DMF/THF = 1/3 (volumen/volumen)), se le agregó DIPEA (0.5 mL, 2.9 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El THF se evaporó y la mezcla de reacción restante se purificó vía HPLC preparativa para proporcionar el compuesto 6 como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 0.92 (m, 12 H), 2.05 (m, 4 H). 2.26 (m, 4 H), 3.65 (s, 6 H), 3.9 (m, 2 H), 3.99 (m, 2 H), 4.22 (m, 2H), 5.18 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.88 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.99 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.7 Hz, 2H) ppm. LC-MS (ESI): *m/z* 780.4 $(M+H)^+$.



Esquema de Reacción 9-4

Paso a. Refiriéndose al Esquema de Reacción 9-4, se disolvió 2-bromo-6-benotiazolcarboxilato de etilo (100 mg, 0.35 mmoles), ácido 4-acetilfenilborónico (69 mg, 0.42 mmoles), $Pd(dppf)Cl_2$ (14 mg, 0.05 mmoles) y Cs_2CO_3 (228 mg, 0.70 mmoles) en una mezcla de solventes (THF/DMF = 3:2, 5 mL) en un matraz Schlenk. La mezcla de reacción se desgasificó y se rellenó con nitrógeno tres veces. El matraz se calentó a 95°C bajo nitrógeno 6 horas, se enfrió

a temperatura ambiente. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se disolvió nuevamente en diclorometano (DCM). La solución de DCM se lavó con $NaHCO_3$ saturado, salmuera y se secó con Na_2SO_4, se concentró, se purificó mediante columna sobe gel de sílice (DCM/MeOH = 9.8/0.2 (volumen/volumen)), para proporcionar 1 como un sólido ligeramente amarillo (70 mg, 62% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (s, 1H), 8.17-8.21 (m, 3H), 8.06-8.13 (m, 3H), 4.43 (c, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.44 (t, 3H) ppm. LC-MS (ESI): *m/z* 326.1 $(M+H)^+$.

Paso b. A una suspensión de 1 (4.0 g, 12.3 mmoles) en la mezcla de solventes de THF/MeOH/H_2O (100 mL), se le agregó $LiOH.H_2O$ (2.58 g, 61.5 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los volátiles se eliminaron, y se agregó agua (50 mL), y el pH se ajustó a 1-2 con HCl 2N. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar un ácido libre (3.6 g, 100%) como un sólido blanco. LC-MS (ESI) *m/z*: 298.0 $(M+H)^+$.

Paso c. Una muestra del ácido (3 g, 10 mmoles), se suspendió en cloruro de tionilo (50 mL), se calentó a reflujo durante 2 horas. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el residuo (3.2 g) se secó *in vacuo* para proporcionar el cloruro de acilo correspondiente.

Paso d. A la suspensión del cloruro de acilo anterior (3 g, 9.5 mmoles) en el solvente mezclado de

DCM/THF (7/3 (volumen/volumen), 100 mL) a 0°C, se le agregó diazometano hecho recientemente (5.0 equivalentes) en éter dietílico. La mezcla de reacción se agitó de 0°C a temperatura ambiente 1 hora. La LC-MS y el ^{1}H RMN mostraron que la reacción se había completado. El solvente se eliminó para proporcionar el producto crudo de diazocetona. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43 (s, 1H), 8.20-8.23 (d, J = 7.5, 2H), 8.08-8.15 (m, 3H), 7.86 (d, J = 7.8, 1H), 6.0 (s, 1H), 2.68 (s, 3H) ppm.

Paso e. La diazocetona se disolvió en ácido acético (50 mL) y se le agregó HBr (1.1 equivalentes, solución acuosa al 48%), se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se concentró para proporcionar el compuesto 2 (4.5 g).

Paso f. A una solución de la N-Cbz-L-Prolina (3.59 g, 14.4 mmoles) en acetonitrilo (100 mL) y DMF (50 mL), se le agregó diisopropiletilamina (6.0 mL, 36 mmoles) y 2 (4.5 g, 12 mmoles) en acetonitrilo (50 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó y el producto se extrajo con diclorometano (3x), se lavó con $NaHCO_3$ (200 mL) y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4. Después de la eliminación del solvente, el producto crudo se purificó sobre una columna sobre sílice (Hexano/EtOAc = 1/1 (volumen/volumen)), para proporcionar 3 (1.2 g). LC-MS (ESI): m/z 543.2 $(M+H)^+$.

Paso g. A una solución de 3 (1.2 g, 2.2 mmoles) y TEA (2.18 mL, 13.2 mmoles) en DCM, se le agregó TMS-OTf (0.8 mL, 4.4 mmoles) a -78°C. Después de que la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se le agregó PTT (910 mg, 2.42 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se extinguió con una solución de $NaHCO_3$. La mezcla se repartió entre agua y CH_2Cl_2 (3x), y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró *in vacuo* para proporcionar el compuesto crudo 4 (1.37 g).

Paso h. A una solución de N-Boc-L-Prolina (568 mg, 2.6 mmoles) en acetonitrilo (10 mL), se le agregó DIPEA (0.54 mL, 3.3 mmoles) y 4 (1.37 g, 2.2 mmoles) en acetonitrilo (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó y el producto se extrajo con diclorometano (3x), se lavó con $NaHCO_3$ (200 mL) y salmuera, se secó con Na_2SO_4. Después de la eliminación del solvente, el producto crudo se purificó sobre una columna sobre sílice (Hexanos/EtOAc = 1/1 (volumen/volumen)), para proporcionar 5 (900 mg, 54% de rendimiento). LC-MS (ESI): *m/z* 756.3 $(M+H)^+$.

Paso i. A una solución de 5 (900 mg, 1.19 mmoles) en *o*-xileno (20 mL) en un tubo a presión, se le agregó acetato de amonio (2.75 g, 35.7 mmoles) y trietilamina (5 mL, 35.7 mmoles). El tubo se selló y se

calentó a 140°C durante 1.5 horas, se enfrió a temperatura ambiente. El componente volátil se eliminó a vacío, y el residuo se repartió entre agua y CH_2Cl_2, y la fase orgánica se secó, se filtró y se concentró a vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía instantánea (Hex:EA:MeOH = 5:5:1), para proporcionar 6 como un residuo amarillo (630 mg, 74% de rendimiento). LC-MS (ESI): *m/z* 716.3 $(M+H)^+$.

Paso j. A una solución de 6 (630 mg, 0.88 mmoles) en DCM (20 mL), se le agregó TFA (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas; el TFA se eliminó para proporcionar una sal de TFA, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso k. A una solución de la sal de TFA (550 mg, 0.88 mmoles) en DMF (10 mL), se le agregó N-Moc-L-Val-OH (308 mg, 1.76 mmoles), HATU (502 mg, 1.32 mmoles) y DIPEA (871 µL, 5.28 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó en columna sobre gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH = 9.8/0.2 (volumen/volumen)), para proporcionar 7 (500 mg, 74% de rendimiento). LC-MS (ESI): *m/z* 773.3 $(M+H)^+$.

Paso l. A una solución de 7 (500 mg, 0.647 mmoles) en MeOH (20 mL), se le agregó Pd/C (50 mg) y varias

gotas de HCl concentrado, se purgó con H_2. La mezcla de reacción se agitó en el agitador bajo 4.2184 kg_f/cm^2 (60 psi) durante 48 horas. La mezcla se filtró sobre CELITE™ y se concentró; el residuo se purificó en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 8/2 (volumen/volumen)), para proporcionar una amina libre (300 mg).

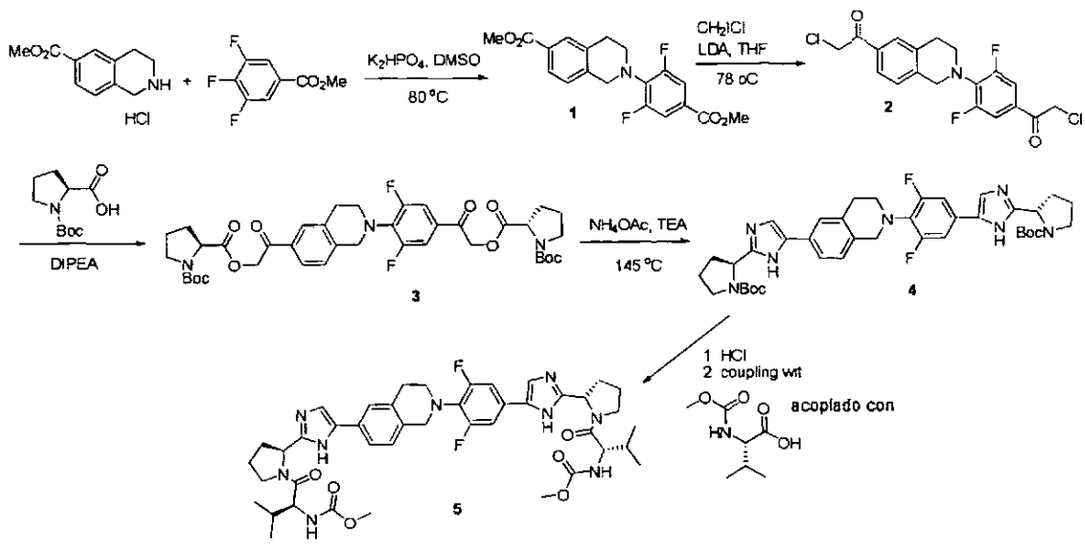
Paso m. A una solución de la amina libre del Paso 8a (100 mg, 0.16 mmoles) en DMF (5 mL), se le agregó N-Moc-D-Phg-OH (43 mg, 0.204 mmoles), HATU (60 mg, 0.157 mmoles) y DIPEA (155 µL, 0.942 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó en HPLC preparativa para proporcionar 8 (33 mg), en el cual R" es un grupo metilo. LC-MS (ESI): *m/z* 830.3 $(M+H)^+$.

Ejemplos Adicionales. De manera similar, tomando una muestra de la amina libre del Paso 8a y sustituyendo N-Boc-D-Phg-OH por N-Moc-D-Phg-OH en el Paso b anterior, se obtuvo el análogo 9 de N-Boc correspondiente (75 mg). LC-MS (ESI) *m/z*: 872.4 $(M+H)]^+$.

Tomar una muestra de 9 (70 mg, 0.08 mmoles) en DCM (15 mL) y tratarlo con TFA (4 mL). El producto de Boc correspondiente se obtuvo como una sal de TFA.

A una solución de la sal de TFA en THF (10 mL), se le agregó DIPEA (132 µL, 0.8 mmoles) y CDI (39 mg, 0.24

mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó (verificado mediante LC-MS). A la solución se le agregó clorhidrato de metil amina (54 mg, 0.8 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto 10 (12 mg) LC-MS (ESI): *m/z* 829.4 $(M+H)^+$.



Esquema de Reacción 10-1

EJEMPLO 10 - Síntesis de los compuestos de Fórmula IIm

Paso a. Refiriéndose al Esquema de Reacción 10-1, una mezcla del clorhidrato de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-carboxilato de metilo (4.28 g, 18.8 mmoles), éster metílico del ácido 3,4,5-trifluorobenzoico (3.8 g, 20 mmoles) y K_2HPO_4 (17.0 g, 98 mmoles) en 60 mL de DMSO se agitó a 80°C durante 8 horas. Después de enfriar, la mezcla resultante se repartió en 800 mL de EtOAc y 800 mL de H_2O. La capa orgánica se lavó con H_2O, seguido por salmuera y se secó (Na_2SO_4). Después de la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo (volumen/volumen), 3/1 a 1/1), para proporcionar el compuesto 1 (4.1 g, 60% de rendimiento) como un sólido ligeramente amarillo. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80-7.88 (m, 2H), 7.48-7.62 (m, 2H), 7.13 (d, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.58 (t, 2H), 3.04 (t, 2H) ppm.

Paso b. A una solución de 1 (2.0 g, 5.53 mmoles) y cloroyodometano (5.86 g, 33.2 mmoles) en THF (40 mL), se le agregó LDA (preenfriado a -78°C, hecho recientemente a partir de 10 mL de diisoproilamina y 26.5 mL de *n*-BuLi 2.5 M en hexanos en 40 mL de THF) a -78°C vía una cánula durante 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante dos horas a -78°C antes de la extinción mediante la adición

gota a gota de 12 mL de AcOH/THF (volumen/volumen, 1/1). La mezcla resultante se calentó y se repartió en EtOAc y $NaHCO_3$ saturado. La capa orgánica se lavó con H_2O y se secó sobre Na_2SO_4. Después de la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice, hexanos/acetato de etilo, volumen/volumen, 4/1), para proporcionar el compuesto 2 (1.19 g, 54% de rendimiento) como un sólido marrón. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76-7.81 (m, 2H), 7.42-7.56 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.64 (t, 2H), 3.07 (t, 2H) ppm.

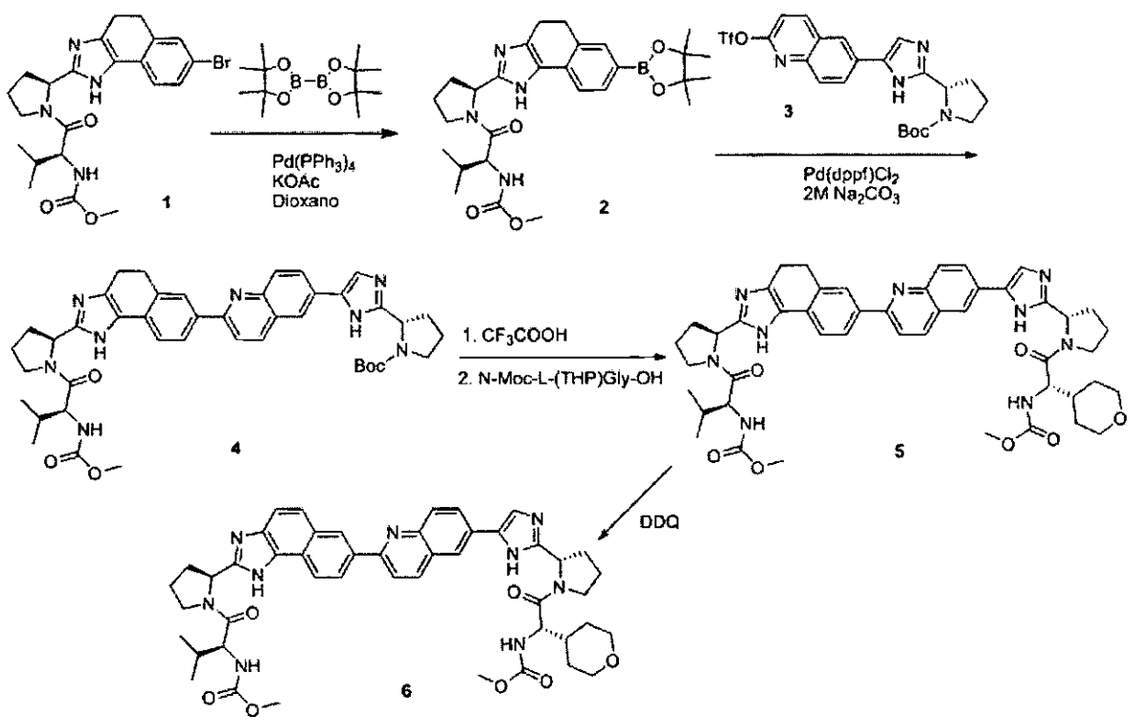
Paso c. El compuesto 2 (1.19 g, 2.99 mmoles), N-Boc-L-Prolina (1.65 g, 7.64 mmoles), KI (1.27 g, 7.65 mmoles) y DIPEA (1.32 mL, 7.63 mmoles), se disolvieron en CH_3CN (15.3 mL). La mezcla de reacción se calentó a continuación a 50°C en un baño de aceite durante 4 horas y se enfrió a temperatura ambiente. El solvente se eliminó bajo vacío, y el material crudo se repartió en EtOAc (20 mL) y H_2O (10 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas de EtOAc combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna eluyendo con hexanos/acetato de etilo (2/1 a 1/1 (volumen/volumen)), para proporcionar a 3 como un sólido amarillo (1.1 g, 49%

de rendimiento).

Paso d. El compuesto 3 (1.0 g, 1.32 mmoles), NH_4OAc (2.89 g, 39.6 mmoles), TEA (5.52 mL, 96.6 mL) se disolvieron en xileno (6.6 mL). La mezcla de reacción en un tubo sellado se calentó a continuación a 140°C en un baño de aceite durante 2 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó EtOAc y H_2O y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas combinadas de EtOAc se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1/2 a 0/1 (volumen/volumen)), para proporcionar a 4 como un sólido amarillo (0.7 g, 74% de rendimiento).

Paso 5. Una muestra del compuesto 4 (0.50 g, 0.70 mmoles), disuelto en dioxano (2 mL) con agitación, se trató con HCl 4M en dioxano (14.3 mL, 57.3 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó *in vacuo* para proporcionar una sal de HCl, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional a temperatura ambiente. La sal de HCl (50 mg, 0.097 mmoles) y N-Moc-L-Valina (34 mg, 0.194 mmoles) se disolvieron en DMF (2 mL). Se le agregó DIPEA (0.2 mL, 1.16 mmoles) y DMTMM (53.6 mg, 0.19 mmoles) a la mezcla. Después de agitar a temperatura

ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar compuesto 5 (9.3 mg) a temperatura ambiente como un sólido ligeramente amarillo. ^{1}H RMN (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.18 (1H, s), 7.52-6.99 (7H, m), 5.35-5.27 (1H, m), 5.19-5.11 (2H, m), 4.33 (2H, s), 4.25-4.19 (2H,m), 4.03-3.95 (3H, m), 3.90-3.80 (2H, m), 3.70-3.65 (6H, s), 3.50-3.45 (2H, m), 3.00-2.95 (2H, m), 2.40-1.98 (12H, m), 0.99-0.88 (12H, m) ppm. LC-MS (ESI): *m/z* 830.4 $(M+H)^+$.



Esquema de Reacción 11-1

EJEMPLO 11 - Síntesis de los compuestos de Fórmula Vc

Paso a. Refiriéndose al Esquema de Reacción 11-1, a una solución del bromuro 1 (2.0 g, 4.2 mmoles, preparado de acuerdo con las condiciones publicadas) en dioxano (60 mL), se le agregó bis(pinacolato)diboro (4.32 g, 17 mmoles), $Pd(PPh_3)_4$ (0.49 g, 0.42 mmoles) y acetato de potasio (2.06 g, 21 mmoles) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 5 horas, y a continuación se diluyó con acetato de etilo (150 mL). La fase orgánica se lavó con H_2O (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo = 1/4 a 0/1 (volumen/volumen)), para proporcionar 2 (1.73 g, 79% de rendimiento). LC-MS (ESI): *m/z* 523.3 $(M+H)^+$.

Paso b. Una mezcla del triflato de 2-quinolinol 3 (0.72 g, 1.4 mmoles), el éster borónico 2 (0.73 g, 1.4 mmoles), $Pd(dppf)Cl_2$-DCM (114 mg, 0.14 mmoles) en Na_2CO_3 2 M (2.8 mL) y dioxano (5.6 mL), se trató mediante un proceso de desgasificación y relleno con nitrógeno tres veces. La mezcla de reacción se agitó a continuación a 90°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. Después de enfriarla, la mezcla se diluyó con THF, y a continuación se filtró a través de una almohadilla de CELITE™. El filtrado se concentró y el producto crudo se purificó mediante

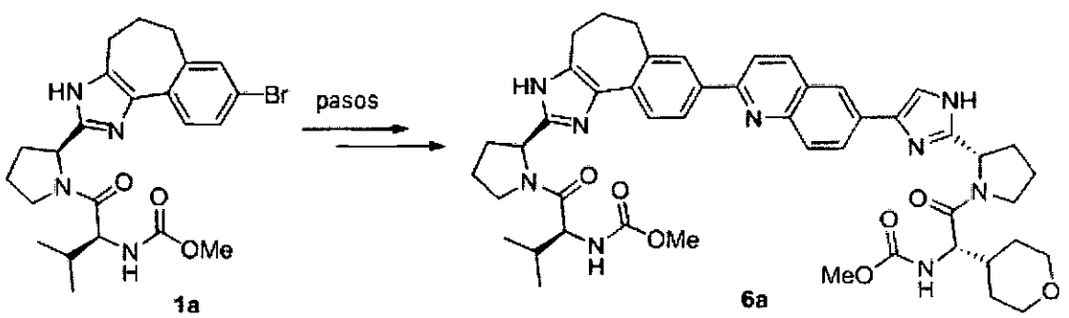
cromatografía instantánea (NH_4OH/acetonitrilo/acetato de etilo, 1:8:100), proporcionando el producto puro 4 (0.80 g, 75% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI): *m/z* 759.4 $(M+H)^+$.

Paso c. Se agregó lentamente ácido trifluoroacético (2.5 mL) en una solución de 4 (0.80 g, 1.5 mmoles) en CH_2Cl_2 (5.0 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y a continuación se concentró hasta sequedad. El producto crudo se secó *in vacuo* para proporcionar una sal de TFA, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS (ESI): *m/z* 659.3 $(M+H)^+$.

Paso d. A una mezcla de la sal de TFA (69.1 mg, 0.11 mmoles) obtenida de la reacción anterior en DMF (3 mL), se le agregó DIPEA (0.23 mL, 1.4 mmoles), seguido por L-N-metoxicarbonil-(4-tetrahidro-2*H*-piran-4-il)glicina (30 mg, 0.14 mmoles) y HATU (52 g, 0.14 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se goteó lentamente en H_2O mientras se agitaba. El precipitado resultante se recolectó mediante filtración. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto 5 (34.5 mg). ^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.90 (m, 1H), 7.80-7.60 (m, 4H), 7.5 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.10 (s amplio, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 5.28 (m, 2H), 4.54 (t, 1H), 4.42 (t, 1H), 4.10-3.93

(m, 7H), 3.68 (m, 7H), 3.42 (m, 2H), 3.00-2.22 (m, 8H), 2.08 (m, 5H), 1.80-1.40 (4H), 1.10-0.90 (m, 6H) ppm LC-MS (ESI): *m/z* 858.4 $(M+H)^+$.

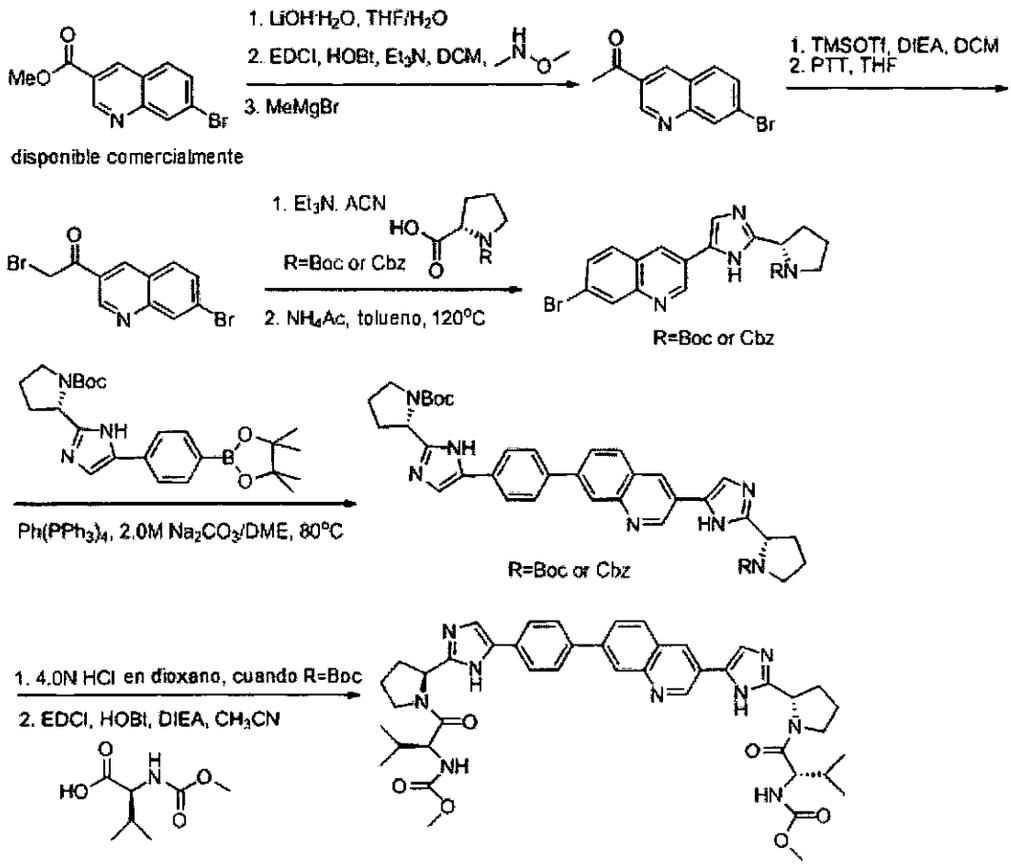
Paso e. Una solución del compuesto 5 (37.7 mg, 0.044 mmoles), DDQ (10.0 mg, 0.044 mmoles) en 6 mL de benceno se sometió a reflujo durante 2.5 horas. Después de la eliminación del solvente, el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 6 (23 mg) como un polvo amarillo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.40-7.40 (m, 10H), 7.22 (s, 1H), 5.60-5.40 (m, 3H), 5.30 (m, 2H), 4.60-4.40 (m, 2H), 4.20-3.80 (m, 6H), 3.70 (m, 7H), 3.44 (m, 3H), 2.50-2.00 (m, 13H), 1.10-0.92 (m, 6H) ppm. LC-MS (ESI): *m/z* 856.4 $(M+H)^+$.



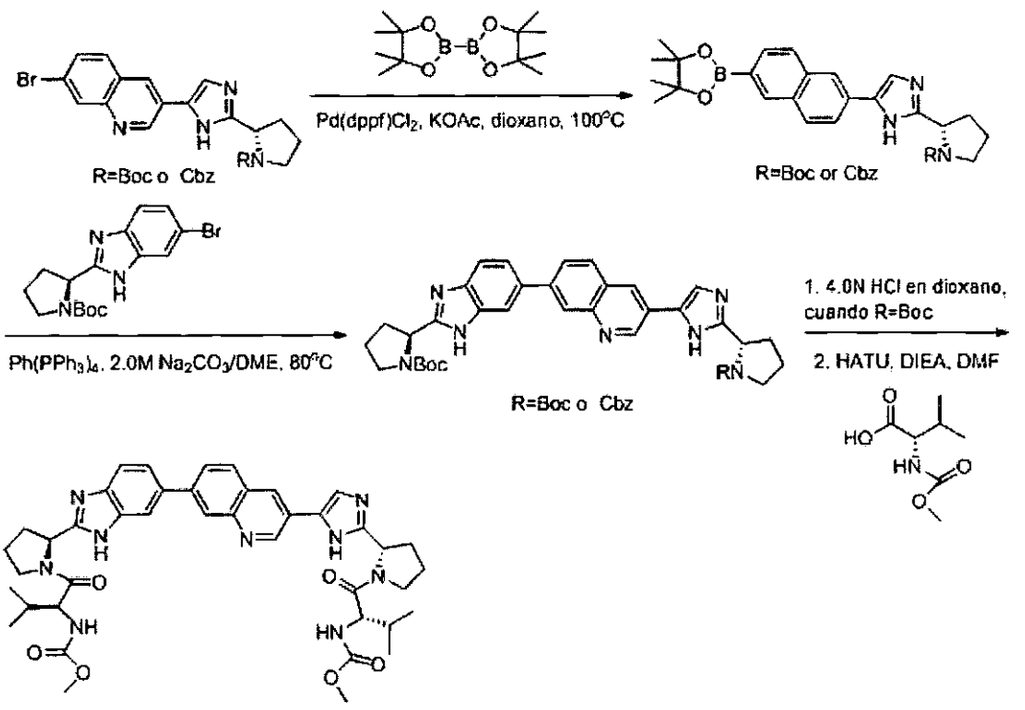
Siguiendo los procedimientos y condiciones descritos en el Esquema de Reacción 11-1 y sustituyendo el compuesto 1a por el compuesto 1, se preparó el compuesto 6a. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 9.21-9.18 (m, 1H), 8.79 (s,

1H), 8.56-8.50 (m, 3H), 8.26-8.19 (m, 3H), 8.10-8.07 (m, 1H), 5.32-5.25 (m, 2H), 4.34-4.24 (m, 2H), 4.13-4.06 (m, 2H), 3.95-3.89 (m, 4H), 3.67 (s, 6H), 3.24-3.09 (m, 6H), 2.65-2.10 (m, 12H), 1.60-1.30 (m, 4H), 1.01-0.91 (m, 6H) ppm; LC-MS (ESI): *m/z* 872.4 $(M+H)^+$.

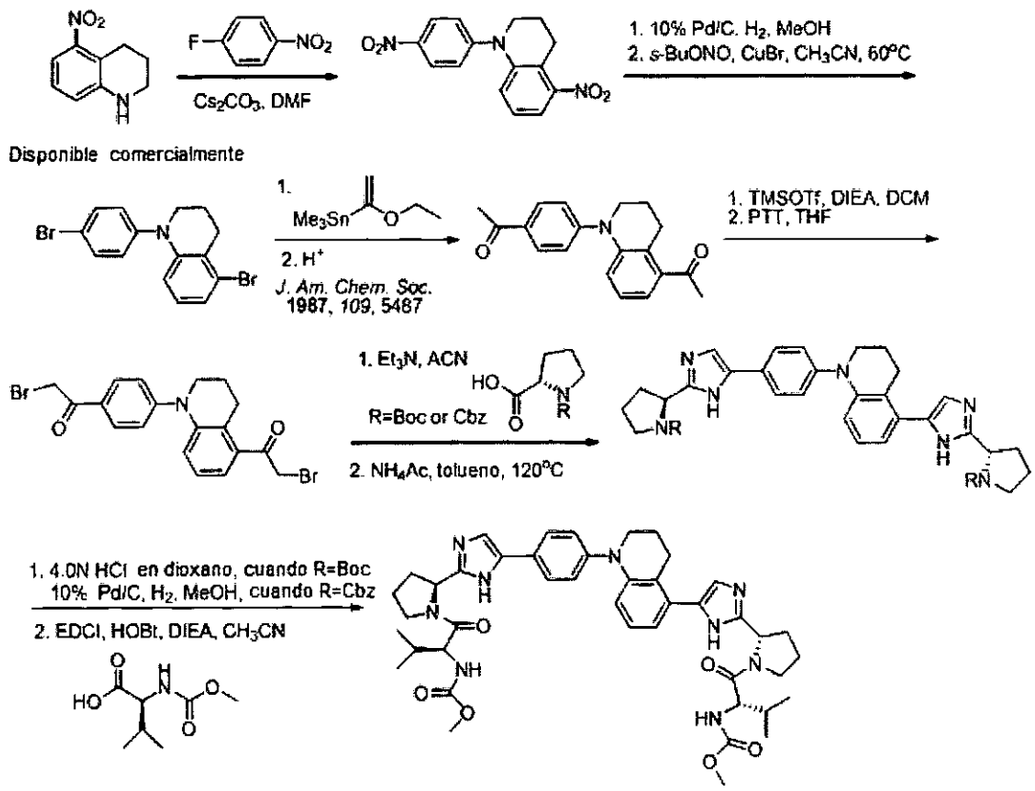
EJEMPLO 12 - Esquemas de Reacción Sintéticos Adicionales para los Compuestos de la Invención



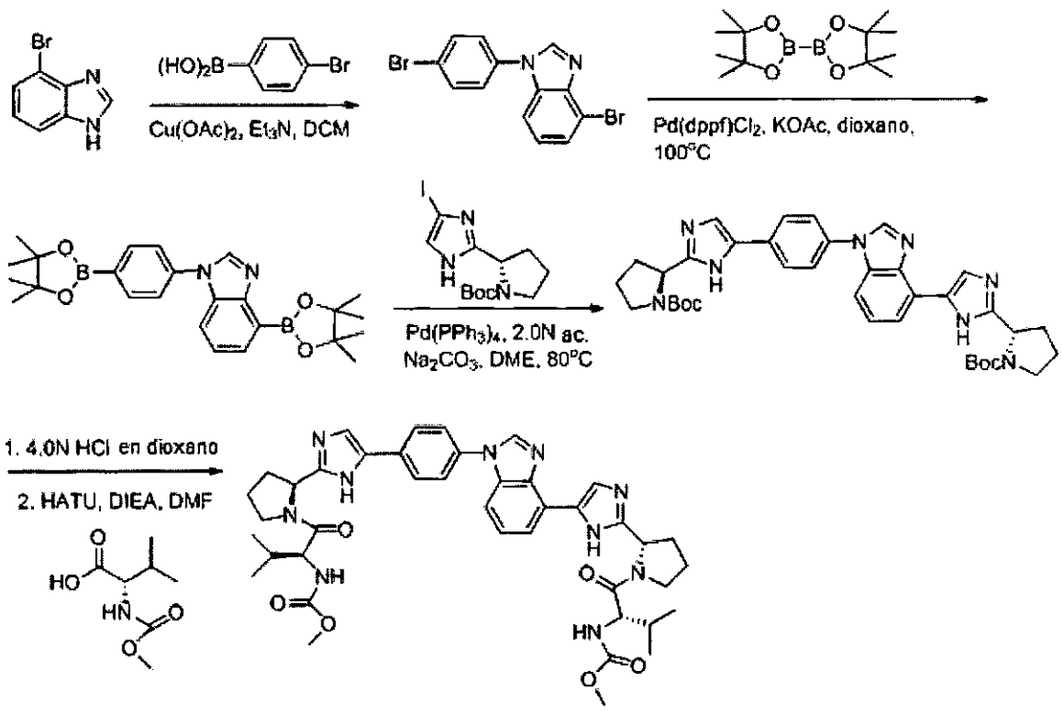
Esquema de Reacción 12-1



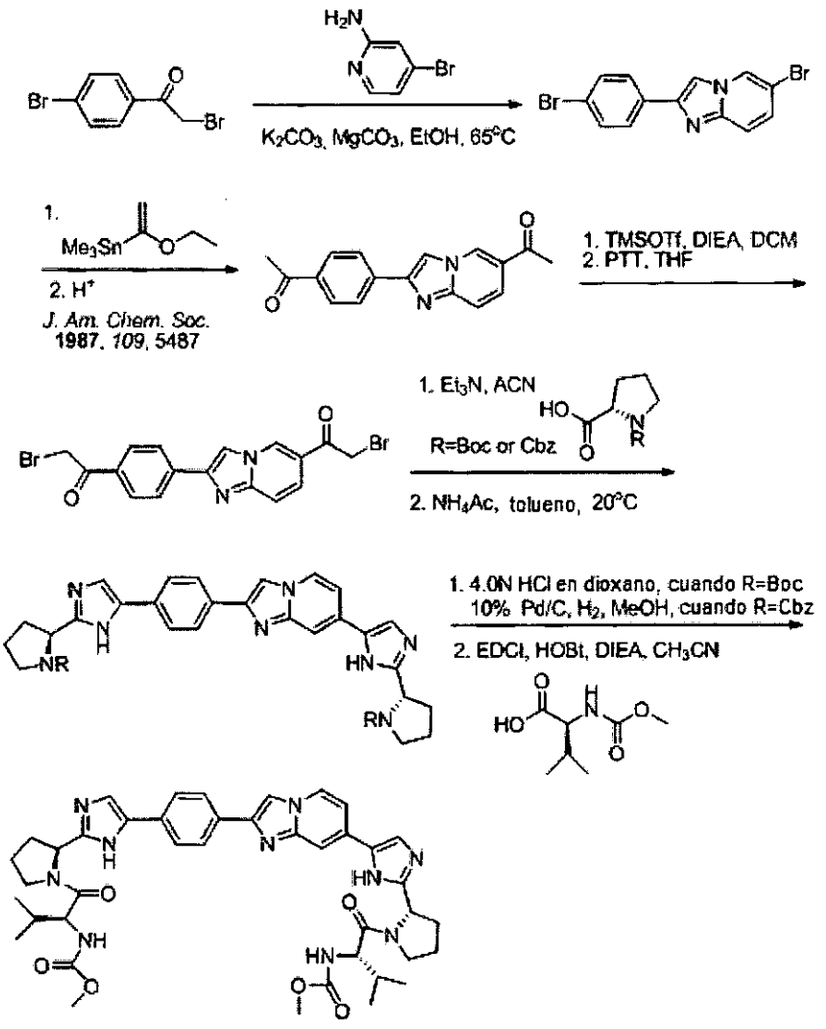
Esquema de Reacción 12-2



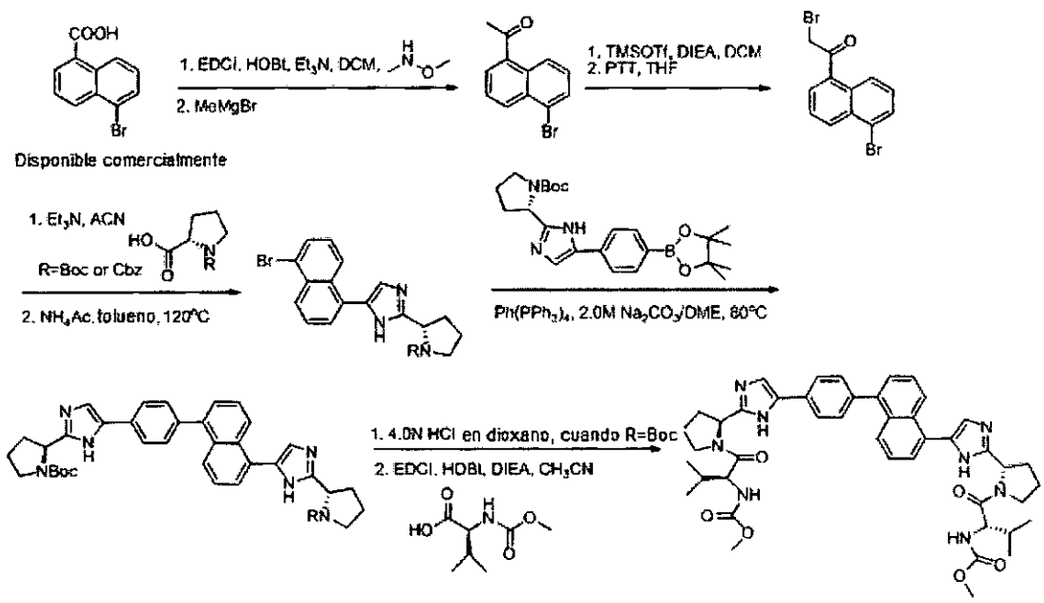
Esquema de Reacción 12-3



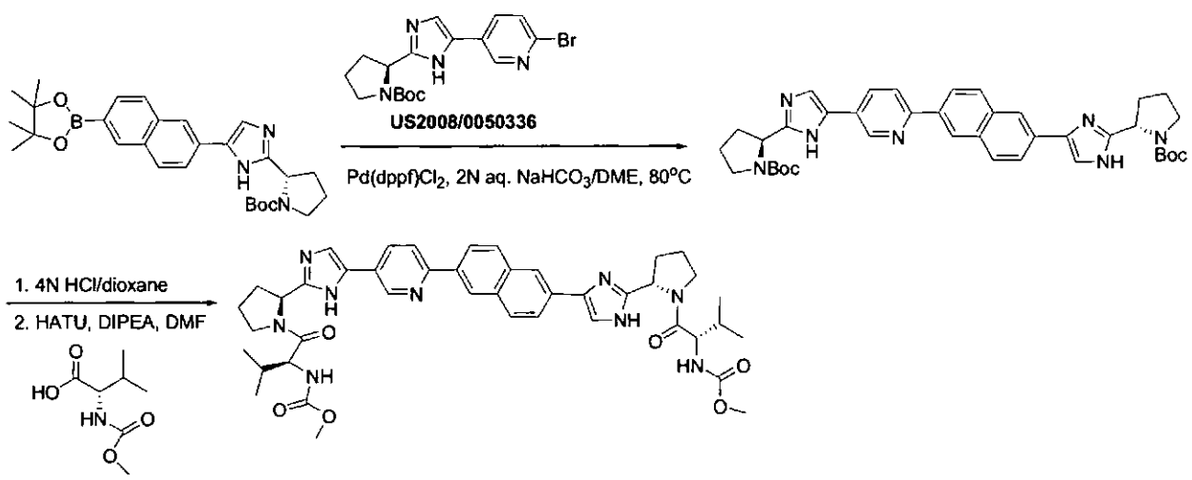
Esquema de Reacción 12-4



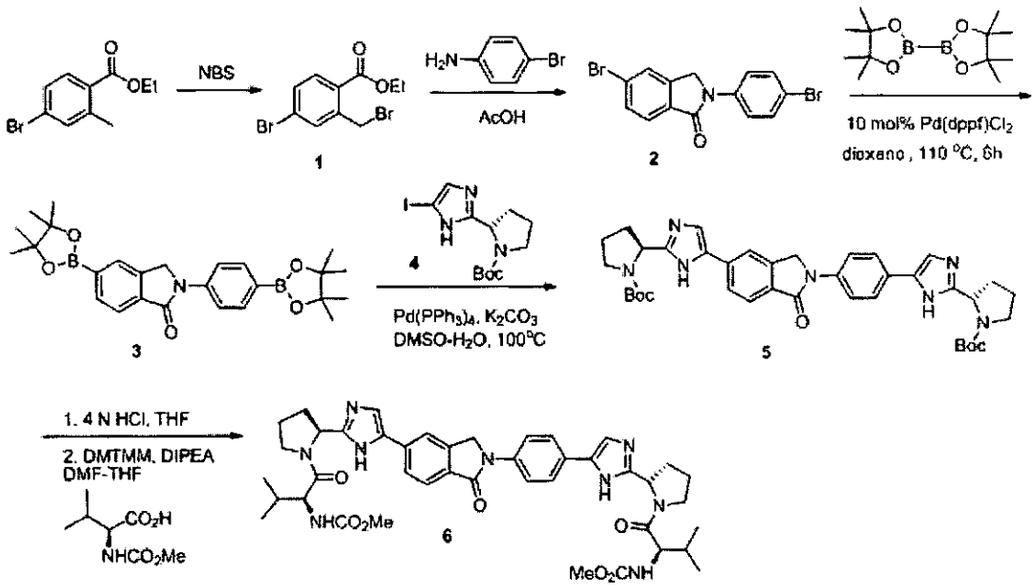
Esquema de Reacción 12-5



Esquema de Reacción 12-6



Esquema de Reacción 12-7



Esquema de Reacción 12-8

Paso a. Refiriéndose al Esquema de Reacción 12-8, una mezcla de 4-bromo-2-metilbenzoato de etilo (1.0 g, 4.11 mmoles) y NBS (1.15 g, 6.46 mmoles) en CCl_4 (13.7 mL), se calentó a reflujo durante 6 horas. El precipitado blanco se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener un aceite amarillo 1 (1.47 g), que contenía aproximadamente 25% de materia prima sin reaccionar mediante LC/MS. El material crudo se utilizó sin purificación adicional.

Paso b. El éster crudo 1 (4.11 mmoles) se disolvió en ácido acético glacial (13.7 mL), y se le agregó 4-bromoanilina (0.85 g, 4.93 mmoles) a la solución. La mezcla de reacción se calentó a continuación a reflujo

durante 12 horas y se enfrió a temperatura ambiente. H_2O (150 mL), se le agregó y se neutralizó con Na_2CO_3 sólido a pH 7. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL), y las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna eluyendo con hexanos/acetato de etilo (12/1 a 10/1) para eliminar el subproducto, y a continuación con acetato de etilo puro para proporcionar un sólido marrón 2 (0.54 g, 36% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79-7.69 (m, 3H), 7.68-7.67 (m, 2H), 7.65-7.52 (m, 2H), 4.82 (m, 2H) ppm.

Paso c. Una mezcla del compuesto 2 (0.54 g, 1.46 mmoles), pinacol diborano (0.82 g, 3.22 mmoles), KOAc (0.86 g 8.76 mmoles) y catalizador de Pd (0.12 g, 0.15 mmoles) en dioxano (28 mL), se calentó a 110°C durante 30 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con H_2O. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna eluyendo con acetato de etilo para proporcionar un sólido amarillo oscuro 3 (0.49 g, 73% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90-7.70 (m, 7H), 4.81 (s, 2H), 1.40-1.20 (m, 24H) ppm.

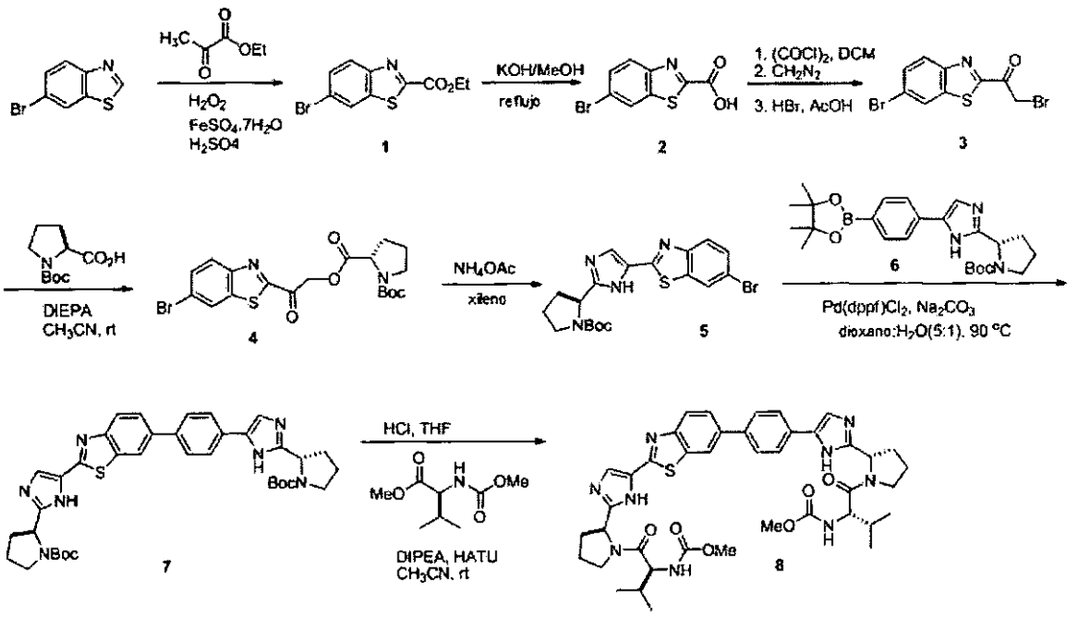
Paso d. Una mezcla de 3 (400 mg, 0.87 mmoles), el compuesto de yodoimidazol 4 (630 mg, 1.73 mmoles) y $Pd(PPh_3)_4$ (200 mg, 0.17 mmoles) y carbonato de potasio (311 mg, 2.25 mmoles) en DMSO (10 mL) y H_2O (3.5 mL), se calentó a 100°C durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con H_2O y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (acetato de etilo/metanol = 97/3 (volumen/volumen)), para proporcionar a 5 (357 mg, 61% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.95-6.90 (m, 9H), 4.95(m, 2H), 3.41 (m, 4H), 2.95 (m, 2H), 2.28-1.85 (m, 6H), 1.50 (s, 9H), 1.48 (s, 9H) ppm.

Paso e. A una suspensión agitada de 5 (40 mg, 0.059 mmoles) en THF (0.6 mL) a temperatura ambiente, se le agregó una solución de HCl 4 N en 1,4-dioxano (0.6 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para proporcionar una sal de HCl (37 mg, 100% de rendimiento), que se utilizó sin purificación en el siguiente paso. LC-MS (ESI) *m/z*: $[(M+2H)/2]^+$ 478.5.

Paso f. A una solución agitada de la sal de HCl de lo anterior (37 mg, 0.059 mmoles) y N-metoxicarbonil-L-

valina (22.6 mg, 0.13 mmoles) en DMF (2 mL), se le agregó HATU (49 mg, 0.13 mmoles), seguido por diisopropiletil amina (0.1 mL, 0.59 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo vacío para proporcionar el producto crudo, que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 6 (6.4 mg, 14% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.95-7.20 (m, 9H), 5.20 (m, 2H), 4.40-3.61 (m, 6H), 3.34 (s, 6H), 3.20-1.90 (m, 12H), 0.95 (dd, 6H), 0.90 (dd, 6H). LC-MS (ESI) *m/z*: $[M-H]^-$ 793.

Paso g. De manera similar, los análogos de seis miembros (2a, 2b, 2c) del compuesto 2, se prepararon siguiendo los procedimientos publicados. Los compuestos 2a, 2b y 2c se transformaron adicionalmente siguiendo las mismas secuencias sintéticas y condiciones descritas anteriormente, proporcionando sus análogos respectivos del compuesto 6.



Esquema de Reacción 12-9

Paso a. Refiriéndose al Esquema de Reacción 12-9, al piruvato de etilo (24.4 g, 23.4 mL, 210 mmoles), se le agregó gota a gota H_2O_2 (35%, 13.6 g, 13.6 mL, 140 mmoles) a 0°C, seguido por agitación durante 5 minutos. A una mezcla de 6-bromo-benzotiazol (10.0 g, 46.7 mmoles) en H_2O (45 mL) y H_2SO_4 (13.7 g, 7.5 mL, 140 mmoles), se le agregó de manera simultánea la mezcla de piruvato de etilo preparada recientemente y $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ (38.9 g, 140 mmoles) en H_2O (90 mL) a 0°C. La mezcla resultante se mantuvo a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se le agregó H_2SO_4 adicional (27.4 g, 15.0 mL, 280 mmoles), seguido por la mezcla de piruvato de etilo preparada recientemente (28.8 g de piruvato de etilo, 46.8 mL, 420 mmoles y H_2O_2 35%, 27.2 g, 27.2 mL, 280 mmoles) y $FeSO_4$ $7H_2O$ (77.8 g, 280 mmoles) en H_2O (180 mL) a 0°C. Después de agitar a 0°C durante 7.5 horas, se agregó un exceso de hielo a la mezcla de reacción, y el pH se ajustó a 10-11 con una solución de KOH 2.0 M. La mezcla básica se extrajo con EtOAc (5 x 300 mL), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron en un evaporador giratorio para proporcionar un aceite amarillo. El producto crudo 1 se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z: $(M+1)^+$ 288.

Paso b. A una mezcla cruda de 1 (~46.7 mmoles)

en MeOH (250 mL), se le agregó KOH (25.2 g, 450 mmoles). Después, la mezcla se calentó bajo condición de reflujo durante 3 horas, todos los volátiles se eliminaron en un evaporador giratorio para proporcionar un sólido marrón. El sólido marrón se disolvió en H_2O (200 mL) y a continuación se extrajo con EtOAc (3x200 mL). El pH de la fase acuosa se ajustó a 3-4 con una solución de HCl al 10% y se extrajo con EtOAc (5 x 200 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró en un evaporador giratorio para proporcionar 2 como un sólido amarillo (9.66 g, 80% de rendimiento). LC-MS (ESI) m/z $(M+1)^+$ 260.

Paso c. A una mezcla de 2 (1.43 g, 5.5 mmoles) en DCM (50 mL), se le agregó lentamente cloruro de oxalilo (14.0 g, 9.5 mL, 110 mmoles), seguido por una gota de DMF a temperatura ambiente. Después, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche (15 horas), todos los volátiles se eliminaron en un evaporador giratorio. La mezcla cruda se utilizó para el siguiente paso sin purificación.

Paso d. A una solución del cloruro de 6-bromo-benzotiazol-2-carbonilo 2 (~5.5 mmoles) en THF (50 mL), se le agregó gota a gota una solución de diazometano generada de manera instantánea (aproximadamente 16.6 mmoles de la solución de diazometano generada a partir de 25.1 mmoles de

4-N,N-trimetil-bencensulfonamida) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos y a continuación la temperatura se dejo calentar a temperatura ambiente. Después de que se continuó agitando a temperatura ambiente durante 2.5 horas, todos los volátiles se eliminaron en un evaporador giratorio. La mezcla cruda se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso e. A una mezcla de la 1-(6-bromo-benzotiazol-2-il)-2-diazo-etanona obtenida de lo anterior (~5.5 moles) en AcOH (30 mL), se le agregó lentamente HBr acuoso (48%, 0.69 mL, 6.1 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas adicionales. Todos los volátiles se eliminaron en un evaporador giratorio para proporcionar un sólido oscuro. La mezcla cruda se secó adicionalmente mediante evaporación azeotrópica con tolueno en un evaporador giratorio (15 mL X 2). El compuesto 3 se obtuvo como un sólido marrón oscuro, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso f. A una mezcla cruda de la 2-bromo-1-(6-bromo-benzotiazol-2-il)-etanona A7 (~5.5 mmoles) en CH_3CN (50 mL), se le agregó el éster 1-ter-butílico del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico (1.31 g, 6.1 mmoles), seguido por la adición de DIPEA (2.14 g, 2.69 mL, 16.6 mmoles) a

temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, y a continuación se extinguió con H_2O. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL), y a continuación las fases orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (50 mL) y salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron en un evaporador giratorio. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con hexanos/EtOAc = 6:1 a 4:1 (volumen/volumen), para proporcionar los compuestos del título como sólidos marrón (297 mg, 12% para 4 pasos totales a partir de 2). LC-MS (ESI) *m/z*: $(M+H)^+$ 493.

Paso g. A una solución del 1-ter-butil pirrolidin-1,2-dicarboxilato de (S)-2-(2-(6-bromobenzo[d]tiazol-2-il)-2-oxoetilo) 4 (297 mg, 0.63 mmoles) en xileno (5.0 mL), se le agregó NH_4OAc (488 mg, 6.32 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 145°C durante 2 horas, y a continuación todo el solvente se eliminó en un evaporador giratorio, para proporcionar una mezcla cruda, que se sometió a cromatografía en columna eluyendo con hexanos:EtOAc (relación 1:1 a 0:1). El compuesto 5 se obtuvo como un sólido marrón (65 mg, 23%). LC-MS (ESI) *m/z*: $(M+H)^+$ 451.

Paso h. Una mezcla de 5 (43 mg, 0.1 mmoles), 6 (44 mg, 0.1 mmoles, preparado como se describió previamente), $Pd(dppf)Cl_2$ (4 mg, 5 µmoles) y Na_2CO_3 (35 mg,

0.33 mmoles) en dioxano/H_2O (2.0 mL/0.4 mL), se purgó con N_2. La mezcla resultante se agitó a 90°C durante 8 horas, y a continuación se diluyó con H_2O. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, y los orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron en un evaporador giratorio. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con hexanos:EtOAc = 1:3 (volumen/volumen), para proporcionar 7, un sólido amarillo (60 mg, 60% de rendimiento). LC-MS (ESI) *m/z*: $(M+H)^+$ 683; $(M-H)^-$ 681.

Paso i. A una solución cruda del compuesto 7 (717 mg, 1.056 mmoles) en THF (7.5 mL), se le agregó HCl (4.0 M en dioxano, 10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, y a continuación todos los volátiles se eliminaron en un evaporador giratorio para proporcionar un sólido amarillo. El sólido amarillo se lavó con éter dietílico (2 x 10 mL), y a continuación se secó adicionalmente en un evaporador giratorio, para proporcionar un sólido amarillo. El sólido crudo se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. La amina libre desprotegida de lo anterior (48 mg, ~0.1 mmoles), se disolvió en CH_3CN (1.0 mL), se trató con N-metoxicarbonil-L-valina (35 mg, 0.2 mmoles), HATU (76 mg, 0.2 mmoles) y DIEPA (52 mg, 65 µL, 0.4 mmoles). La mezcla

resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas, y a continuación todos los solventes se eliminaron en un evaporador giratorio para proporcionar una mezcla cruda. La mezcla cruda se purificó mediante HPLC preparativa eluyendo con H_2O a CH_3CN, y el compuesto aislado fue de ~80% de pureza. El producto se purificó adicionalmente mediante TLC preparativa, eluyendo con EtOAc con NH_4OH al 5% para proporcionar el producto 8 (4.5 mg) como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 (s amplio, 1H), 7.58-7.84 (m, 5H), 7.28-7.46 (m, 4H), 5.38-5.58 (m, 4H), 4.36-4.42 (m, 2H), 3.87-3.98 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.10-2.40 (m, 2H), 1.20-1.40 (m, 8H), 0.81-0.91 (m, 12H). LC-MS (ESI) *m/z*: $(M+H)^+$ 795.

Actividad Biológica

La actividad biológica de los compuestos de la invención se determinó utilizando un ensayo del replicón del HCV. La línea celular 1b_Huh-Luc/Neo-ET, que expresa de manera persistente un replicón del genotipo 1b bicistrónico en las células Huh 7, se obtuvo de ReBLikon GMBH. Esta línea celular se utilizó para probar la inhibición del compuesto utilizando la lectura de la actividad de la enzima luciferasa como una medida de la inhibición del compuesto de los niveles del replicón.

En el Día 1 (el día después del emplacado), cada

compuesto se agregó por triplicado a las células. Las placas se incubaron durante 72 horas antes de correr el ensayo con luciferasa. La actividad de la enzima se midió utilizando un Equipo Bright-Glo (número de catálogo E2620), fabricado por Promega Corporation. La siguiente ecuación se utilizó para generar un valor del por ciento de control para cada compuesto.

% de Control = (Valor Promedio del Compuesto/Control Promedio) * 100

El valor de EC_{50} se determinó utilizando GraphPad Prism y la siguiente ecuación:

Y = Inferior + (Superior-Inferior)/ (1+10^ ((Log CI50-X)*Pendiente de Hill))

Los valores de EC_{50} de los compuestos se repitieron varias veces en el ensayo del replicón.

Los compuestos del Ejemplo de la invención descrita se ilustran en las Tablas 1 y 2. La Tabla 1 incluye la actividad inhibidora para muchos de los compuestos con respecto al HCV 1b. Además, se proporcionan los resultados de la espectrometría de masas. La Tabla 2 proporciona los compuestos del ejemplo adicionales de la invención. La actividad biológica se indica como *, **, *** o ****, que corresponden a intervalos de EC_{50} de >1000 nM, 999 nM a 10 nM, 9.9 nM a 1 nM, o <1 nM, respectivamente.

Composiciones Farmacéuticas

Un décimo primer aspecto de la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende los compuestos de la invención. En una primera modalidad, la composición farmacéutica comprende además uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos. Tales excipientes son conocidos por aquellos con experiencia en la técnica. Los compuestos de la presente invención incluyen, de manera no exclusiva, compuestos básicos tales como bases libres. Una discusión completa de los excipientes y sales farmacéuticamente aceptables está disponible en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18a Edición (Easton, Pensilvania: Mack Publishing Company, 1990).

Dependiendo del modo de administración pretendido, las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de formas de dosificación sólidas, semisólidas o líquidas, tales como, por ejemplo, tabletas, supositorios, píldoras, cápsulas, polvos, líquidos, suspensiones, cremas, ungüentos, lociones o lo similar, de manera preferida en una forma de dosificación unitaria adecuada para una sola administración de una dosificación precisa. Las composiciones incluirán una cantidad efectiva del fármaco seleccionado en combinación con un portador

farmacéuticamente aceptable, y además, pueden incluir otros agentes farmacéuticos, adyuvantes, diluyentes, amortiguadores, etc.

La invención incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, incluyendo isómeros, mezclas racémicas o no racémicas de los isómeros o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables y opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos.

Para las composiciones sólidas, los portadores sólidos no tóxicos convencionales incluyen, por ejemplo, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio y lo similar.

Para la administración oral, la composición tomará generalmente la forma de una tableta, cápsula, una cápsula de gelatina suave, solución no acuosa, suspensión o jarabe. Las tabletas y cápsulas son las formas de administración oral preferidas. Las tabletas y cápsulas para uso oral generalmente incluirán uno o más de los portadores utilizados comúnmente, tales como lactosa y almidón de maíz. Los agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, también se agregan de manera típica. Cuando se utilizan suspensiones líquidas, el agente activo

puede combinarse con agentes emulsificantes y de suspensión. Si se desea, pueden agregarse también agentes saborizantes, colorantes y/o edulcorantes. Otros componentes opcionales para la incorporación en una formulación oral en la presente incluyen, de manera no exclusiva, conservadores, agentes de suspensión, agentes espesantes y lo similar.

Un décimo segundo aspecto de la invención, proporciona el uso de los compuestos de la invención en la fabricación de un medicamento.

En una primera modalidad del décimo segundo aspecto, el medicamento es para el tratamiento de la hepatitis C.

Un décimo tercer aspecto de la invención, proporciona un método para tratar la hepatitis C, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, opcionalmente en una composición farmacéutica. Una cantidad farmacéutica o terapéuticamente efectiva de la composición se suministrará al sujeto. La cantidad efectiva precisa variará de sujeto a sujeto, y dependerá de la especie, edad, el tamaño y salud del sujeto, la naturaleza y grado de la condición siendo tratada, las recomendaciones del médico tratante y los agentes terapéuticos o combinación de agentes terapéuticos

seleccionados para la administración. Así, la cantidad efectiva para una situación dada, puede determinarse mediante experimentación de rutina. Pueden administrarse al sujeto tantas dosis como se requiera para reducir y/o aliviar los signos, síntomas o causas del trastorno en cuestión, o provocar cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Alguien con experiencia ordinaria en la técnica para tratar tales enfermedades, será capaz, sin experimentación indebida y basándose en el conocimiento personal y la descripción de esta solicitud, de determinar una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos de esta invención para una enfermedad dada.

Terapia de Combinación

Los compuestos de la presente invención y sus formas isoméricas y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son útiles para el tratamiento y prevención de la infección con HCV, solos o cuando se utilizan en combinación con otros compuestos dirigidos a los elementos o funciones virales o celulares involucrados en el ciclo de vida del HCV. Las clases de compuestos útiles en la invención pueden incluir, de manera no exclusiva, todas las clases de antivirales de HCV. Para las terapias de combinación, las clases mecanísticas de agentes que pueden ser útiles cuando se combinen con los compuestos de la

presente invención incluyen, por ejemplo, inhibidores nucleosídicos y no nucleosídicos de la polimerasa del HCV, inhibidores de la proteasa, inhibidores de la helicasa, inhibidores de NS4B y agentes medicinales que inhiben funcionalmente el sitio de entrada ribosomal interna (IRES) y otras medicaciones que inhiben la unión de las células del HCV o la entrada del virus, traducción del ARN del HCV, transcripción del ARN del HCV, replicación o maduración del HCV, montaje o liberación del virus. Los compuestos específicos en estas clases y útiles en la invención incluyen, de manera no exclusiva, inhibidores de la proteasa del HCV macrocíclicos, heterocíclicos y lineales, tales como telaprevir (VX-950), boceprevir (SCH-503034), narlaprevir (SCH-900518), ITMN-191 (R-7227), TMC-435350 (también conocido como TMC-435), MK-7009, BI-201335, BI-2061 (ciluprevir), BMS-650032, ACH-1625, ACH-1095 (inhibidor del cofactor de la proteasa NS4A de HCV), VX-500, VX-813, PHX-1766, PHX2054, IDX-136, IDX-316, ABT-450 EP-013420 (y congéneres) y VBY-376; los inhibidores de la polimerasa nucleosídica del HCV (replicasa) útiles en la invención incluyen, de manera no exclusiva, R7128, PSI-7851, IDX-184, IDX-102, R1479, UNX-08189, PSI-6130, PSI-938 y PSI-879 y varios otros análogos de nucleósidos y nucleótidos e inhibidores de HCV incluyendo (de manera no exclusiva), aquéllos derivados como nucleótidos modificados

de 2'-C-metilo, nucleótidos modificados de 4'-aza, y nucleótidos modificados de 7'-desaza. Los inhibidores de la polimerasa no nucleosídica del HCV (replicasa) útiles en la invención incluyen, de manera no exclusiva, HCV-796, HCV-371, VCH-759, VCH-916, VCH-222, ANA-598, MK-3281, ABT-333, ABT-072, PF-00868554, BI-207127, GS-9190, A-837093, JKT-109, GL-59728 y GL-60667.

Además, los inhibidores NS5A de la presente invención pueden utilizarse en combinación con antagonistas de ciclofilina e inmunofilina (por ejemplo, de manera no exclusiva, compuestos DEBIO, NM-811 así como ciclosporina y sus derivados), inhibidores de la cinasa, inhibidores de las proteínas del choque por calor (por ejemplo, HSP90 y HSP70), otros agentes inmunomoduladores que pueden incluir, de manera no exclusiva, interferones (-alfa, -beta, -omega, -gamma, -lambda o sintéticos), tales como el Intron A™, Roferon-A™, Canferon-A300™, Advaferon™, Infergen™, Humoferon™, Sumiferon MP™, Alfaferone™, IFN-β™, Feron™ y lo similar; compuestos de interferón derivados de polietilenglicol (pegilados), tales como PEG interferón-α-2a (Pegasys™), PEG interferón-α-2b (PEGIntron™), IFN-α-con1 pegilado y lo similar; formulaciones de larga acción y derivaciones de compuestos de interferón, tales como el interferón fusionado a albúmina, Albuferon™, Locteron ™ y lo similar; interferones con varios tipos de sistemas de

suministro controlado (por ejemplo, ITCA-638, omega-interferón suministrado por el sistema de suministro subcutáneo DUROS™); compuestos que estimulan la síntesis del interferón en las células, tales como resiquimod y lo similar; interleucinas; compuestos que mejoran el desarrollo de las respuestas de los linfocitos T auxiliares del tipo 1, tales como SCV-07 y lo similar; agonistas del receptor similar a TOLL tal como CpG-10101 (actilon), isotorabina, ANA773 y lo similar; timosin α-1; ANA-245 y ANA-246; diclorhidrato de histamina; propagermanio; tetraclorodecaóxido; ampligen; IMP-321; KRN-7000; anticuerpos, tales como civacir, XTL-6865 y lo similar y vacunas profilácticas y terapéuticas tales como InnoVac C, HCV E1E2/MF59 y lo similar. Además, cualquiera de los métodos descritos anteriormente que involucran la administración de un inhibidor de NS5A, un agonista del receptor del interferón del Tipo I (por ejemplo, un IFN-α) y un agonista del receptor del interferón del Tipo II (por ejemplo, un IFN-γ), puede aumentarse mediante la administración de una cantidad efectiva de un antagonista del TNF-α. Los antagonistas de TNF-α ejemplares, no limitantes, que son adecuados para utilizarse en tales terapias de combinación incluyen ENBREL ™, REMICADE™ y HUMIRA ™.

Además, los inhibidores de NS5A de la presente

invención pueden utilizarse en combinación con antiprotozoarios y otros antivirales que se piensan que son efectivos en el tratamiento de la infección con HCV, tal como, de manera no exclusiva, el profármacos nitazoxanida. La nitazoxanida puede utilizarse como un agente en combinación con los compuestos descritos en esta invención, así como en combinación con otros agentes útiles para tratar la infección por HCV, tales como el peginterferón alfa-2a y ribavarina (véase, por ejemplo, Rossignol, JF y Keeffe, EB, *Future Microbiol*. 3:539-545, 2008).

Los inhibidores de NS5A de la presente invención pueden utilizarse con formas alternas de interferones e interferones pegilados, ribavirina o sus análogos (por ejemplo, tarabavarina, levoviron), microARN, compuestos de ARN interfiriente pequeños (por ejemplo, SIRPLEX-140-N y lo similar), análogos nucleotídicos o nucleosídicos, inmunoglobulinas, hepatoprotectores, agentes antiinflamatorios y otros inhibidores de NS5A. Los inhibidores de otros objetivos en el ciclo de vida del HCV incluyen inhibidores de la helicasa NS3; inhibidores del cofactor NS4A; inhibidores oligonucleotídicos antisentido, tales como ISIS-14803, AVI-4065 y lo similar; ARN en horquilla corta codificado por el vector (ARNsh); ribozimas específicas del HCV tales como heptazima, RPI, 13919 y lo similar; inhibidores de la entrada, tales como HepeX-C,

HuMax-HepC y lo similar; inhibidores de la alfa glucosidasa tales como celgosivir, UT-231B y lo similar; KPE-02003002 y BIVN 401 e inhibidores de IMPDH. Otros compuestos inhibidores del HCV ilustrativos incluyen aquéllos descritos en las siguientes publicaciones: Patente de los Estados Unidos No. 5,807,876; Patente de los Estados Unidos No. 6,498,178; Patente de los Estados Unidos No. 6,344,465; Patente de los Estados Unidos No. 6,054,472; WO97/40028; WO98/40381; WO00/56331, WO 02/04425; WO 03/007945; WO 03/010141; WO 03/000254; WO 01/32153; WO 00/06529; WO 00/18231; WO 00/10573; WO 00/13708; WO 01/85172; WO 03/037893; WO 03/037894; WO 03/037895; WO 02/100851; WO 02/100846; EP 1256628; WO 99/01582; WO 00/09543; WO02/18369; WO98/17679, WO00/056331; WO 98/22496; WO 99/07734; WO 05/073216, WO 05/073195 y WO 08/021927.

Además, las combinaciones de, por ejemplo, ribavirina e interferón, pueden administrarse como una terapia de combinación múltiple con al menos uno de los compuestos de la presente invención. La presente invención no está limitada a las clases o compuestos mencionados anteriormente, y contempla compuestos conocidos y novedosos, y combinaciones de los agentes biológicamente activos (véase, Strader, D.B., Wright, T., Thomas, D.L. y Seeff, L.B., *AASLD Practice Guidelines*. 1-22, 2009 y Manns, M.P., Foster, G.R., Rockstroh, J.K., Zeuzem, S., Zoulim, F.

y Houghton, M., *Nature Reviews Drug Discovery*. 6:991-1000, 2007, Pawlotsky, J-M., Chevaliez, S. y McHutchinson, J.G., *Gastroenterology*. 132:179-1998, 2007, Lindenbach, B.D. y Rice, C.M., *Nature* 436:933-938, 2005, Klebl, B.M., Kurtenbach, A., Salassidis, K., Daub, H. y Herget, T., *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*. 16:69-90, 2005, Beaulieu, P.L., *Current Opinion in Investigational Drugs*. 8:614-634, 2007, Kim, S-J., Kim, J-H., Kim, Y-G., Lim, H-S. y Oh, W-J., *The Journal of Biological Chemistry*. 48:50031-50041, 2004, Okamoto, T., Nishimura, Y., Ichimura, T., Suzuki, K., Miyamura, T., Suzuki, T., Moriishi, K. y Matsuura, Y., *The EMBO Journal*. 1-11, 2006, Soriano, V., Peters, M.G. y Zeuzem, S. *Clinical Infectious Diseases*. 48:313-320, 2009, Huang, Z., Murray, M.G. y Secrist, J.A., *Antiviral Research*. 71:351-362, 2006 y Neyts, J., *Antiviral Research*. 71:363-371, 2006, cada una de las cuales se incorpora como referencia en su totalidad en la presente). Se pretende que las terapias de combinación de la presente invención incluyan cualquier combinación químicamente compatible de un compuesto de este grupo inventivo con otros compuestos del grupo inventivo u otros compuestos fuera del grupo inventivo, siempre que la combinación no elimine la actividad antiviral del compuesto de este grupo inventivo o la actividad antiviral de la composición farmacéutica misma.

La terapia de combinación puede ser secuencial, esto es, el tratamiento con un agente primero, y a continuación un segundo agente (por ejemplo, en donde cada tratamiento comprende un compuesto diferente de la invención, o en donde un tratamiento comprende un compuesto de la invención y el otro comprende uno o más agentes biológicamente activos), o puede ser el tratamiento con ambos agentes al mismo tiempo (de manera concurrente). La terapia secuencial puede incluir un tiempo razonable después de la terminación de la primera terapia, antes de empezar la segunda terapia. El tratamiento con ambos agentes al mismo tiempo, puede ser en la misma dosis diaria o en dosis separadas. La terapia de combinación no necesita limitarse a dos agentes, y puede incluir tres o más agentes. Las dosificaciones de la terapia de combinación concurrente y secuencial dependerán de la absorción, distribución, metabolismo y velocidades de excreción de los componentes de la terapia de combinación, así como otros factores conocidos por alguien con experiencia en la técnica. Los valores de la dosificación también variarán con la severidad de la condición a ser aliviada. Se entiende además que, para cualquier sujeto particular, los regimenes y programas de dosificación específicos pueden ajustarse con el tiempo, de acuerdo con la necesidad individual y el juicio profesional de la

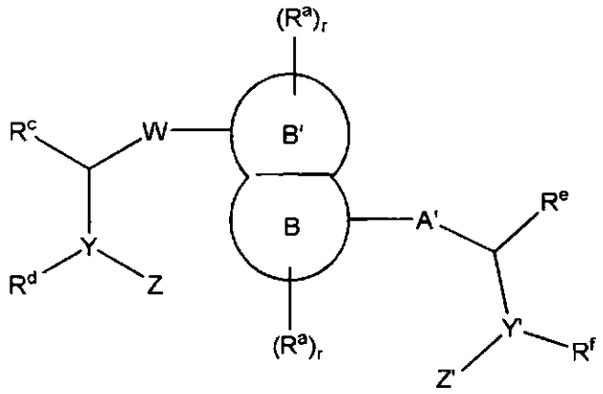
persona que administra o supervisa la administración de la terapia de combinación.

Todas las publicaciones y solicitudes de patente citadas en esta especificación, se incorporan en la presente como referencia, como si cada publicación individual o solicitud de patente estuviera indicada de manera específica e individual como incorporada por referencia.

Aunque la invención anterior se ha descrito con algún detalle a manera de ilustración y ejemplo para los propósitos de claridad del entendimiento, será fácilmente evidente para alguien con experiencia en la técnica ordinaria en la técnica, a la luz de las enseñanzas de esta invención, que ciertos cambios y modificaciones pueden hacerse a la misma, sin apartarse del espíritu o alcance de la invención, como se define en las reivindicaciones anexas.

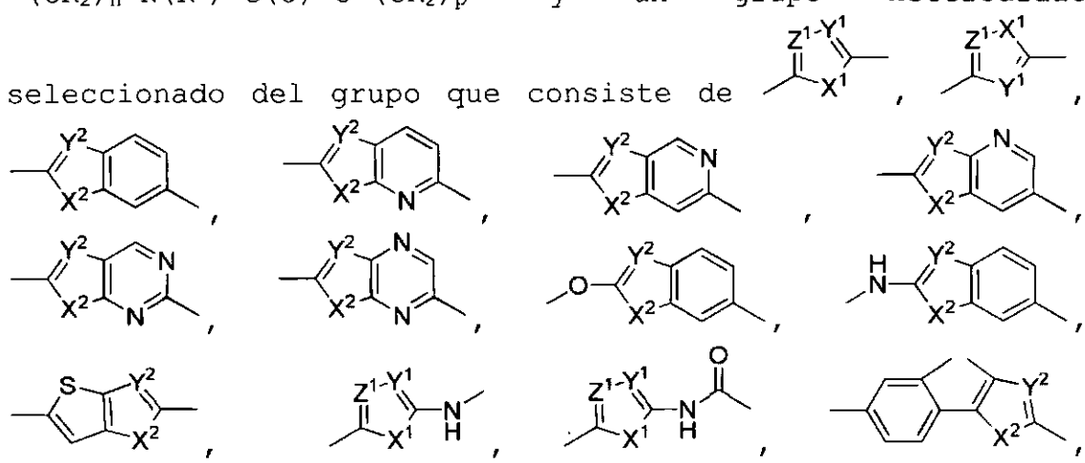
REIVINDICACIONES:

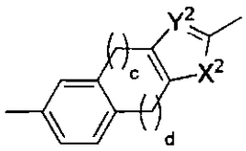
1. Un compuesto que tiene la fórmula I:

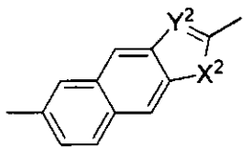


, en donde:

A' se selecciona del grupo que consiste de un enlace sencillo, $-(CR_2)_n-C(O)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-N(R^N)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-S(O)_k-N(R^N)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-C(O)-N(R^N)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-N(R^N)-C(O)-N(R^N)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-C(O)-O-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-N(R^N)-S(O)_k-N(R^N)-(CR_2)_p-$ y $-(CR_2)_n-N(R^N)-C(O)-O-(CR_2)_p-$ y un grupo heteroarilo seleccionado del grupo que consiste de





y


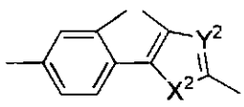
en donde:

X^1 es CH_2, NH, O o S,

Y^1, Y^2 y Z^1 son cada uno, de manera independiente CH o N,

X^2 es NH, O o S,

V es $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-N=CH-$, $(CH_2)_a-N(R^N)-(CH_2)_b-$ o $-(CH_2)_a-O-(CH_2)_b-$, en donde a y b son de manera independiente 0, 1, 2 ó 3, con la condición de que a y b no son ambos 0,



incluye opcionalmente 1 ó 2 nitrógenos como heteroátomos en el residuo de fenilo,

los carbonos del grupo heteroarilo están cada uno, de manera independiente, sustituidos opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino,

los nitrógenos, si están presentes, del grupo heteroarilo, están cada uno, de manera independiente, sustituidos opcionalmente con un sustituyente seleccionado

del grupo que consiste de -OH, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida,

a y b son de manera independiente 1, 2 ó 3.

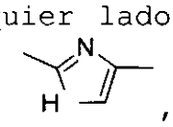
c y d son de manera independiente 1 ó 2,

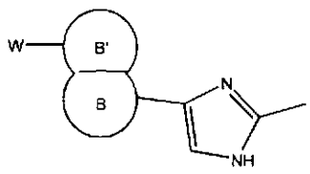
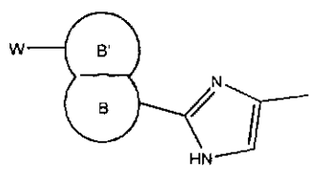
n y p son de manera independiente 0, 1, 2 ó 3,

k es 0, 1 ó 2,

cada R se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino,

cada R^N se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de hidrógeno, -OH, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida, y

en donde B puede unirse a cualquier lado de A', de manera que en el ejemplo de A' siendo  , W-B-A'

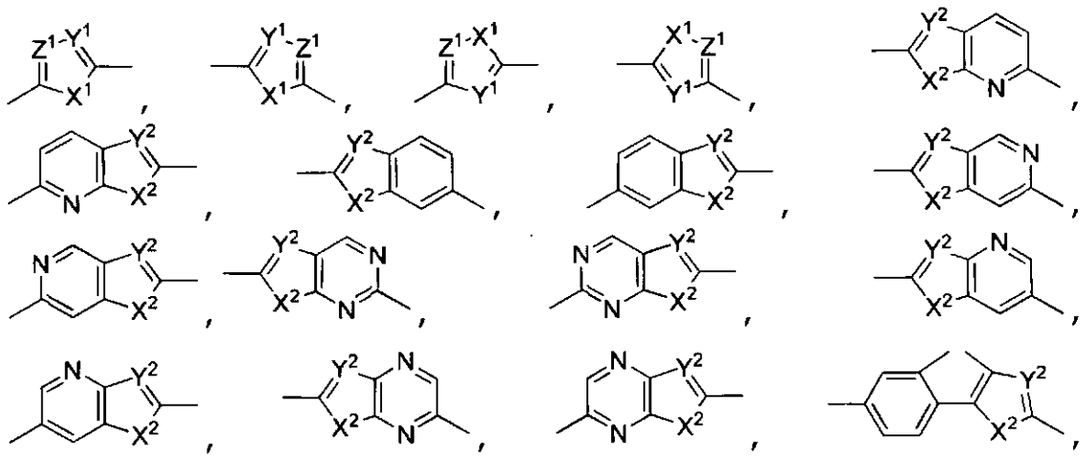
puede ser  o  ;

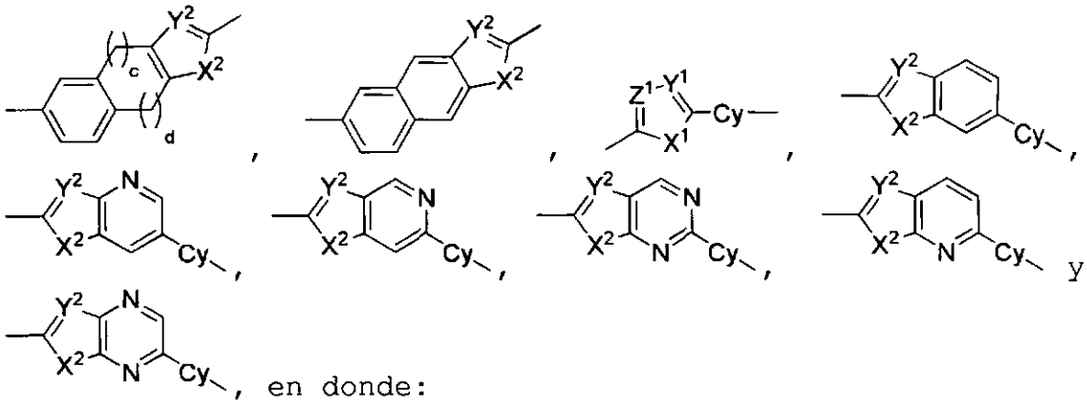
B y B' son cada uno, de manera independiente, un anillo de 4 a 8 miembros que es un arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclo, en donde cada heteroátomo, si está presente, es de manera independiente N, O o S, y en donde al menos uno de B o B' es aromático;

cada R^a se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino; y si B o B' no es aromático, también puede sustituirse con uno o más oxo;

cada r es de manera independiente 0, 1, 2 ó 3;

W se selecciona de manera independiente de





y

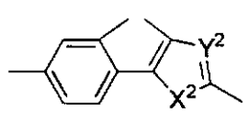
, en donde:

X^1 es CH_2, NH, O o S,

Y^1, Y^2 y Z^1 son cada uno, de manera independiente, CH o N,

X^2 es NH, O o S,

V es $-CH_2-CH_2-$, -CH=CH-, -N=CH-, $-(CH_2)_a-N(R^N)-(CH_2)_b-$ o $-(CH_2)_a-O-(CH_2)_b-$, en donde a y b son de manera independiente 0, 1, 2 ó 3, con la condición de que a y b no son ambos 0,



incluye opcionalmente 1 ó 2 nitrógenos como heteroátomos en el residuo de fenilo,

W está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino,

W y el anillo B' pueden conectarse ya sea a

través de un átomo de carbono o nitrógeno en B', y

Cy es un grupo cicloalquilo, heterociclo, arilo o un grupo heteroarilo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 5 a 12 miembros, en donde hasta tres heteroátomos son de manera independiente N, S u O, y que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino;

cada R^c, R^d, R^e y R^f se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de: hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, aralquilo y un anillo de 4 a 8 miembros que puede ser cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo o arilo, en donde,

cada heteroátomo, si está presente, es de manera independiente N, O o S,

cada uno de R^c, R^d, R^e y R^f puede sustituirse opcionalmente con alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, aralquilo, o un anillo de 4 a 8 miembros que puede ser cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo o arilo y en donde cada heteroátomo, si está presente, es de manera independiente N, O o S,

R^c y R^d están unidos opcionalmente para formar un

heterociclo de 4 a 8 miembros que está fusionado opcionalmente a otro anillo de heterociclo o heteroarilo de 3 a 5 miembros, y

R^e y R^f están unidos opcionalmente para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, que está fusionado opcionalmente a otro anillo de heterociclo o heteroarilo de 3 a 5 miembros;

Y y Y' son cada uno, de manera independiente carbono o nitrógeno; y

Z y Z' se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, 1-3 aminoácidos, $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-C(R^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$, $-U-(CR^4_2)_t-R^8$, y $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$, en donde,

U se selecciona del grupo que consiste de $-C(O)-$, $-C(S)-$ y $-S(O)_2-$,

cada R^4, R^5 y R^7 se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo y aralquilo,

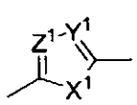
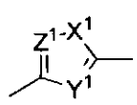
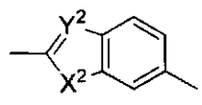
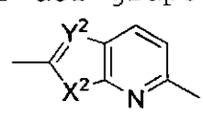
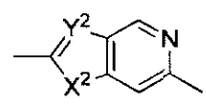
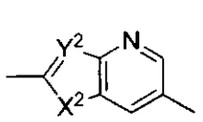
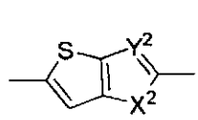
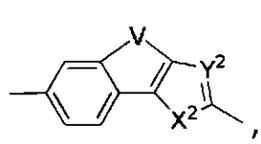
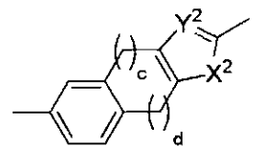
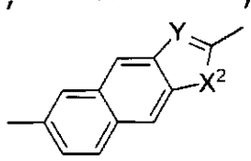
R^8 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, $-C(O)-R^{81}$, $-C(S)-R^{81}$, $-C(O)-O-R^{81}$, $-C(O)-N-R^{81}_2$, $-S(O)_2-R^{81}$ y

$-S(O)_2-N-R^{81}{}_2$, en donde cada R^{81} se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo y aralquilo,

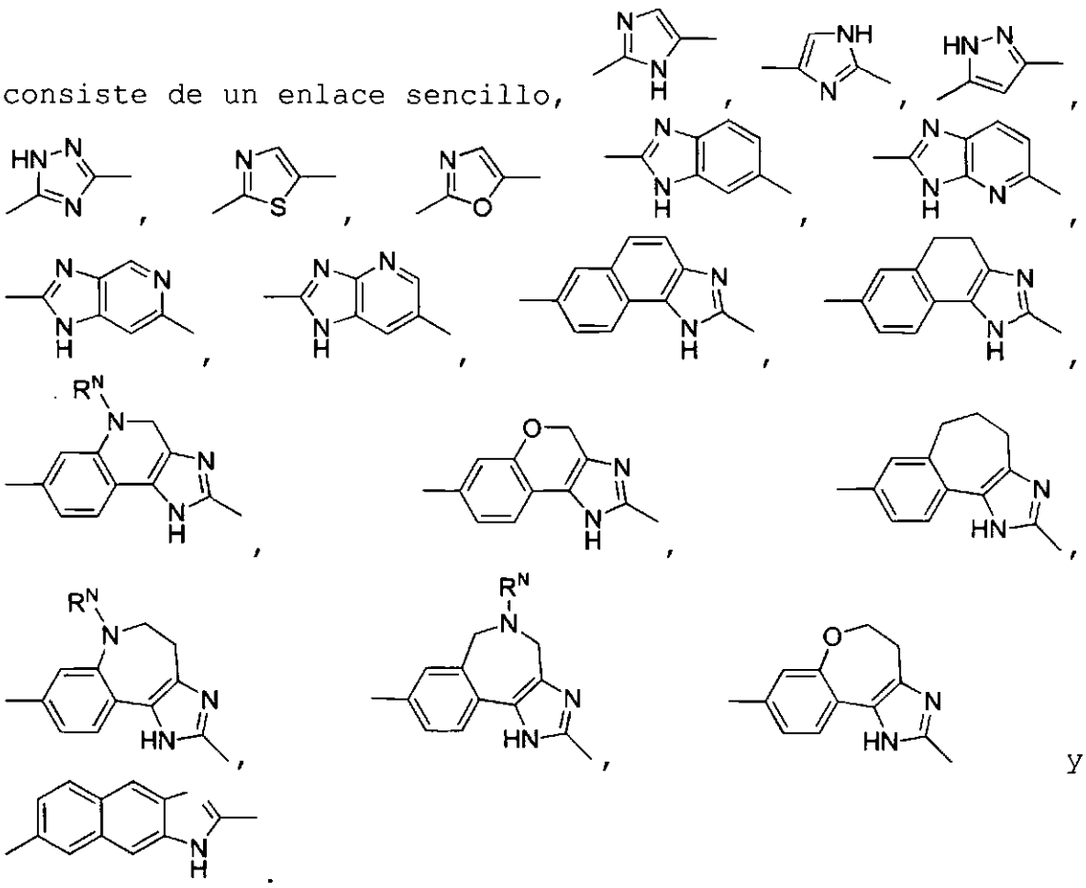
opcionalmente, R^7 y R^8 forman juntos un anillo de 4-7 miembros,

cada t es de manera independiente 0, 1, 2, 3 ó 4, y

u es 0, 1 ó 2.

2. El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque A' se selecciona del grupo que consiste de un enlace sencillo, $-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-N(R^N)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-C(O)-N(R^N)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-N(R^N)-C(O)-N(R^N)-(CR_2)_p-$ y $-(CR_2)_n-N(R^N)-C(O)-O-(CR_2)_p-$ y un grupo heteroarilo seleccionado del grupo que consiste de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  y  .

3. El compuesto según la reivindicación 2, caracterizado porque A' se selecciona del grupo que

consiste de un enlace sencillo, 

y

4. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque

R^c, R^d, R^e y R^f se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de: hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8 y heteroalquilo de C_1 a C_8, en donde,

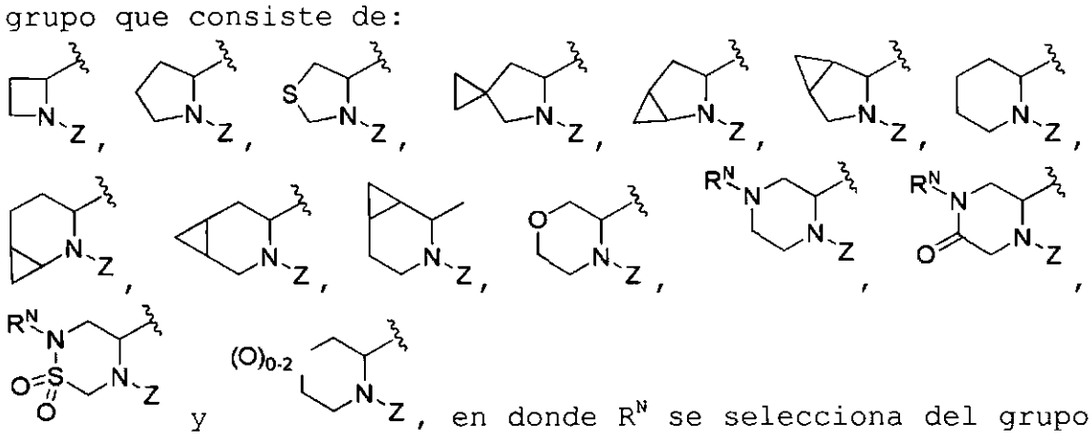
cada heteroátomo, si está presente, es de manera independiente N, O o S,

R^c y R^d están unidos opcionalmente para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, que está fusionado opcionalmente a otro heterociclo de 3 a 6 miembros, y

R^e y R^f están unidos opcionalmente para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, que está fusionado opcionalmente a otro heterociclo de 3 a 6 miembros.

5. El compuesto según la reivindicación 4, caracterizado porque uno o ambos de R^c y R^d o R^e y R^f están unidos opcionalmente para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, que está fusionado opcionalmente a otro heterociclo de 3 a 6 miembros.

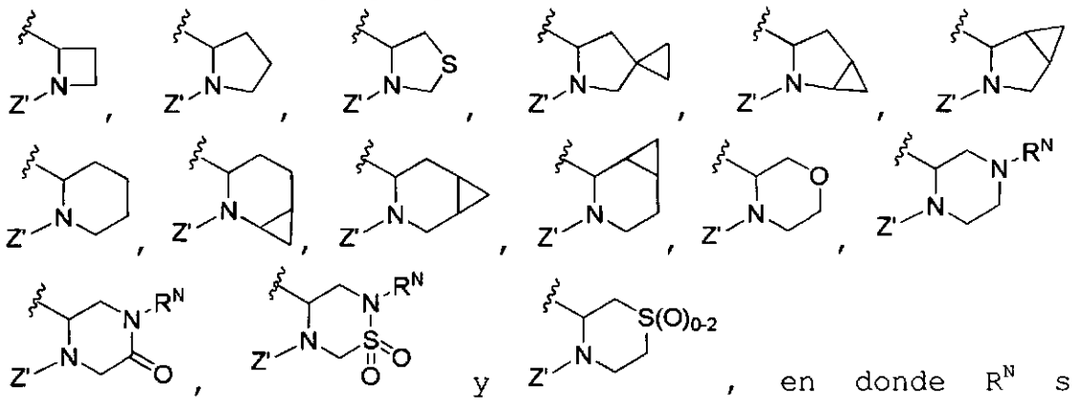
6. El compuesto según la reivindicación 4, caracterizado porque R^c y R^d están unidos y forman un sistema anular fusionado heterocíclico seleccionado del grupo que consiste de:



y , en donde R^N se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -OH, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida.

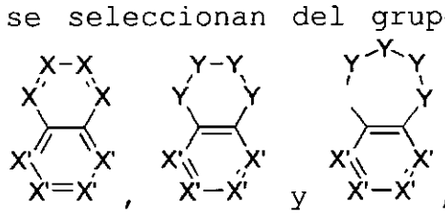
7. El compuesto según la reivindicación 4 o la reivindicación 6, caracterizado porque R^e y R^f están unidos

y forman un sistema anular fusionado heterocíclico seleccionado del grupo que consiste de:



, en donde R^N se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -OH, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida.

8. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque B y B' juntos, se seleccionan del grupo que consiste de



, en donde

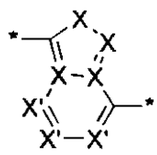
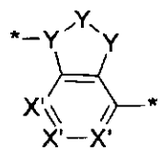
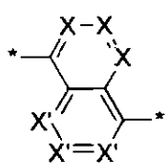
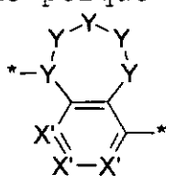
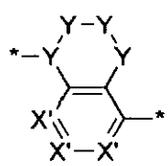
cada X es de manera independiente N o C, y si es C, puede incluir un hidrógeno conforme sea necesario para completar la cubierta de la valencia;

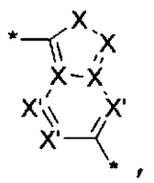
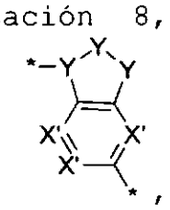
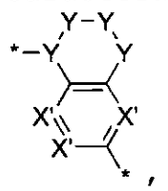
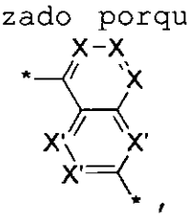
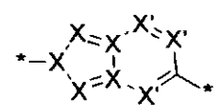
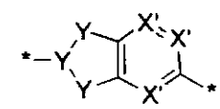
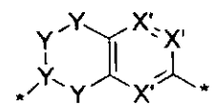
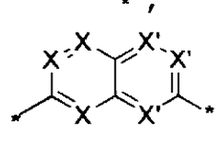
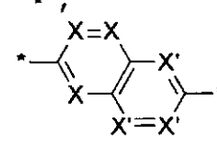
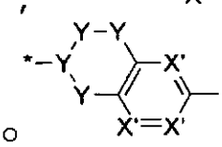
cada X' es de manera independiente -N- o -CH-,

con la condición de que no más de dos X' son -N-;

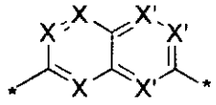
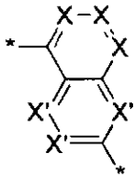
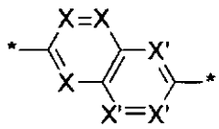
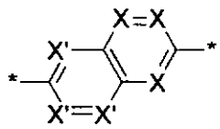
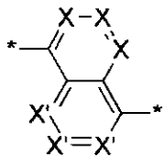
cada Y se selecciona de manera independiente de $-CH_2-$, -NH-, -O-, -S-, $-C(O)_2-$ o $-S(O)_{1-2}-$; y

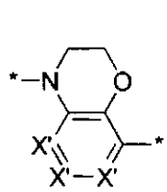
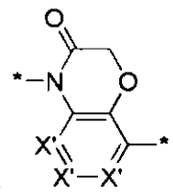
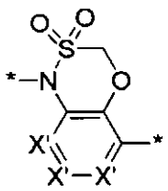
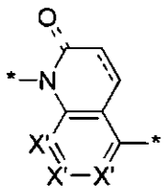
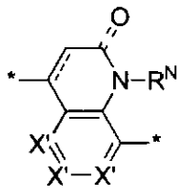
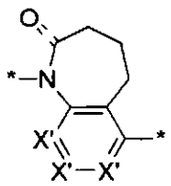
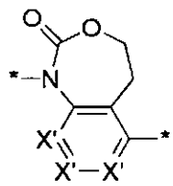
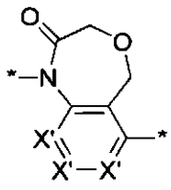
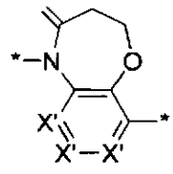
B y B' se unen al resto del compuesto en cualquier punto de unión disponible en la molécula.

9. El compuesto según la reivindicación 8, caracterizado porque B y B' juntos son  ,  ,  ,  ,  o , en donde * indica los puntos de unión al resto del compuesto.

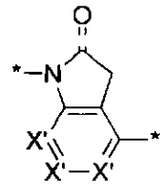
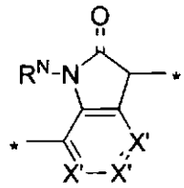
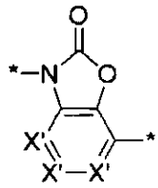
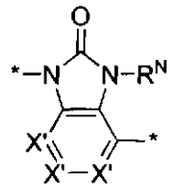
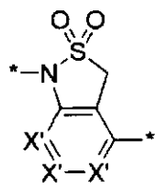
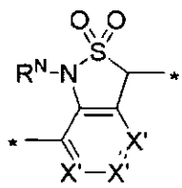
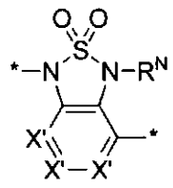
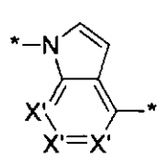
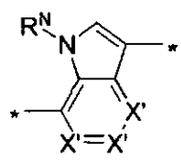
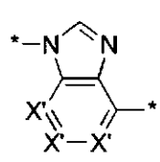
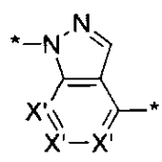
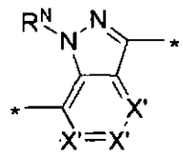
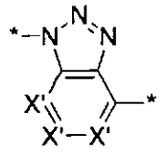
10. El compuesto según la reivindicación 8, caracterizado porque B y B' juntos son  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  , en donde * indica los puntos de unión al resto del compuesto.

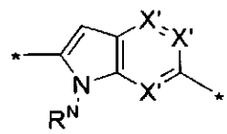
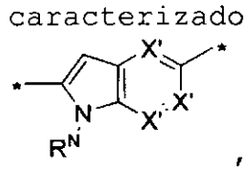
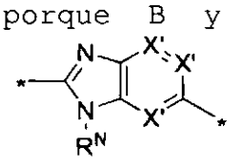
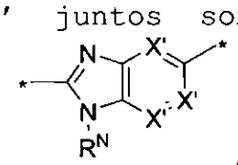
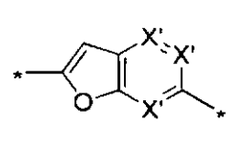
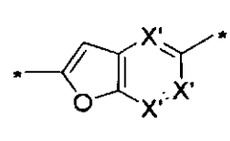
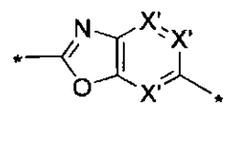
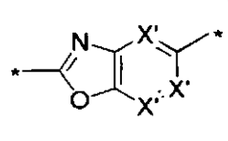
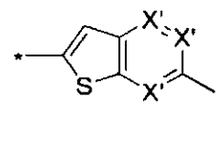
11. El compuesto según la reivindicación 8,

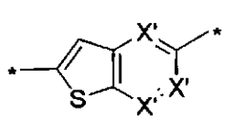
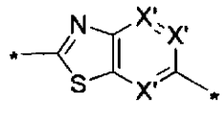
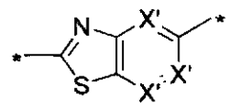
caracterizado porque B y B' juntos son  ,  ,  ,  , o  , en donde * indica los puntos de unión al resto del compuesto, en donde no más de 2 de X son nitrógeno.

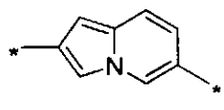
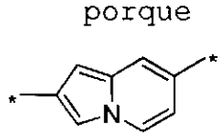
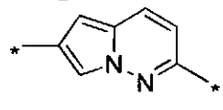
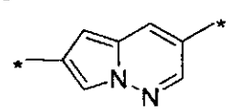
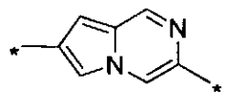
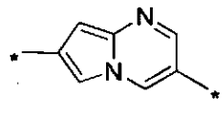
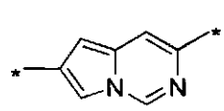
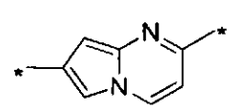
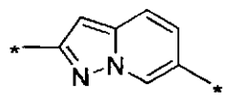
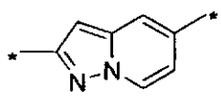
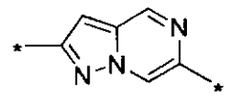
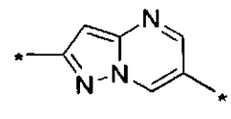
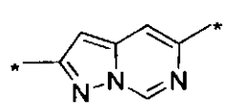
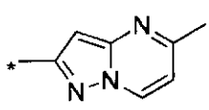
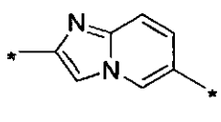
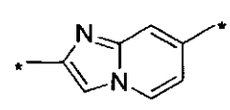
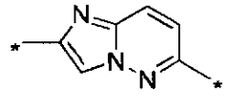
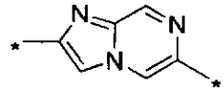
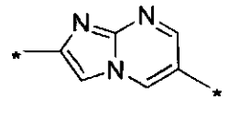
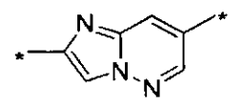
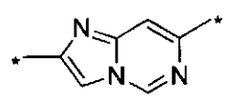
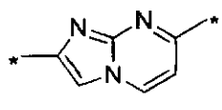
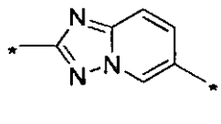
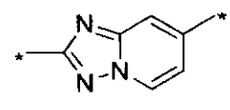
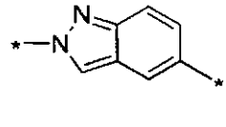
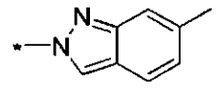
12. El compuesto según la reivindicación 8, caracterizado porque B y B' juntos son  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  , en donde * indica los puntos de unión al resto del compuesto y R^N se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -OH, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida.

13. El compuesto según la reivindicación 8,

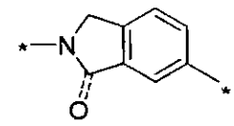
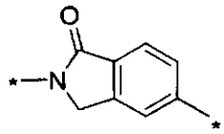
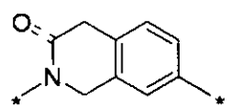
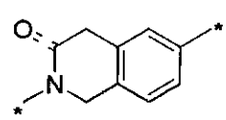
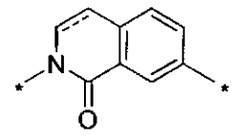
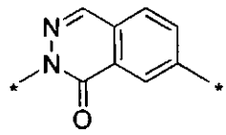
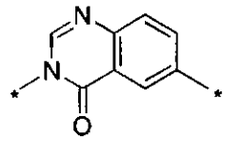
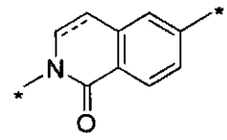
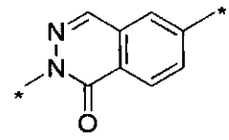
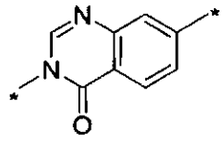
caracterizado porque B y B' juntos son  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o , en donde * indica los puntos de unión al resto del compuesto y R^N se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -OH, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida.

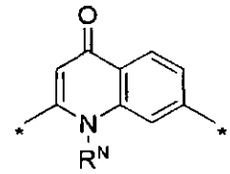
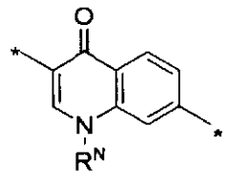
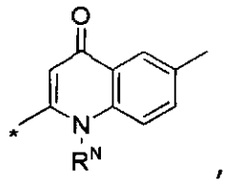
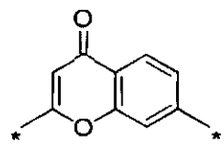
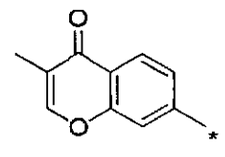
14. El compuesto según la reivindicación 8, caracterizado porque B y B' juntos son  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

 ,  , o  , en donde * indica los puntos de unión al resto del compuesto y R^N se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -OH, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida.

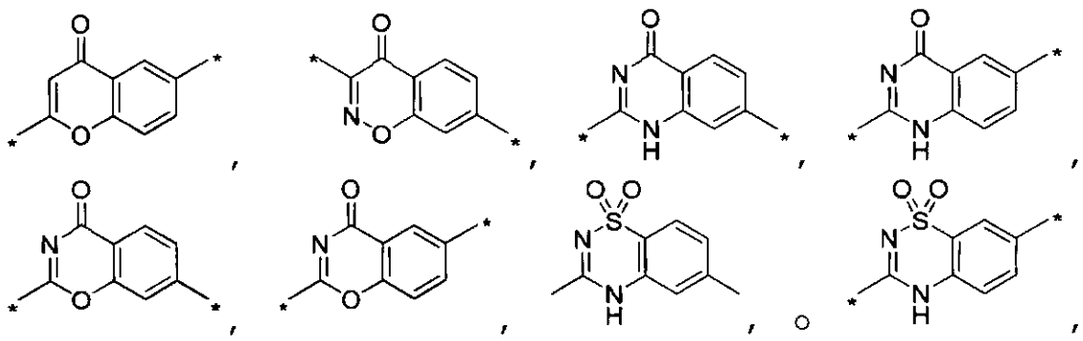
15. El compuesto según la reivindicación 8, caracterizado porque B y B' juntos son  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  , en donde * indica los puntos de unión al resto del compuesto y el anillo de seis

miembros contiene opcionalmente uno o dos nitrógenos adicionales como heteroátomos, con la condición de que el número total de nitrógenos en el anillo de seis miembros no exceda de dos.

16. El compuesto según la reivindicación 8, caracterizado porque B y B' juntos son  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o , en donde * indica los puntos de unión al resto del compuesto y la porción fenilo contiene opcionalmente uno o dos nitrógenos como heteroátomos.

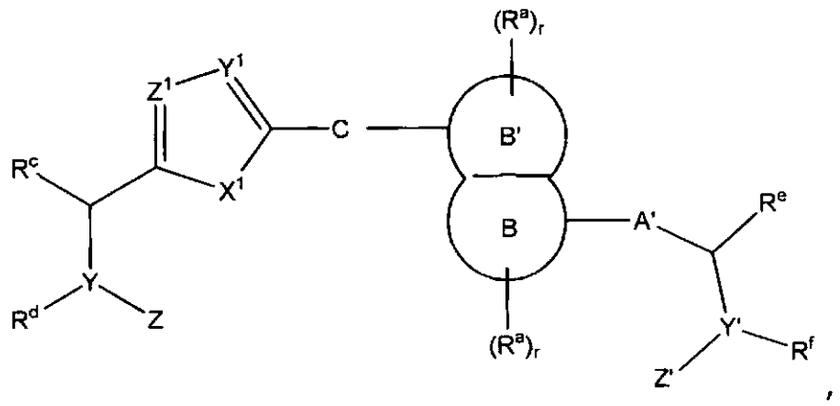
17. El compuesto según la reivindicación 8, caracterizado porque B y B' juntos son  ,  ,  ,  ,  ,

25

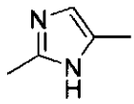
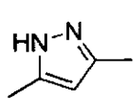
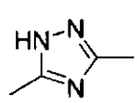
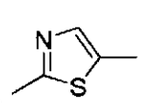
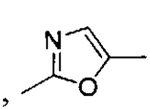
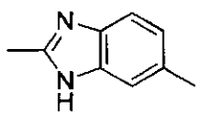
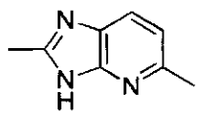
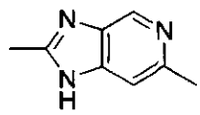
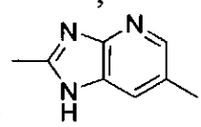


en donde * indica los puntos de unión al resto del compuesto; la porción fenilo contiene opcionalmente uno o dos nitrógenos como heteroátomos; y R^N se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -OH, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida.

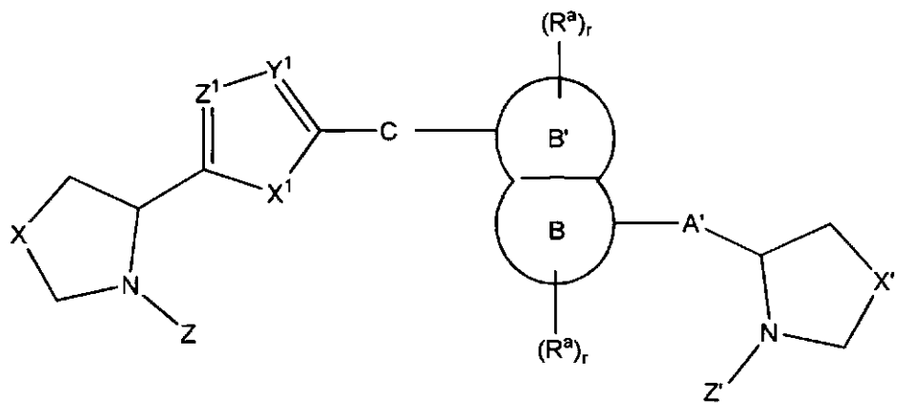
18. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula II:



en donde A' se selecciona del grupo que consiste de un

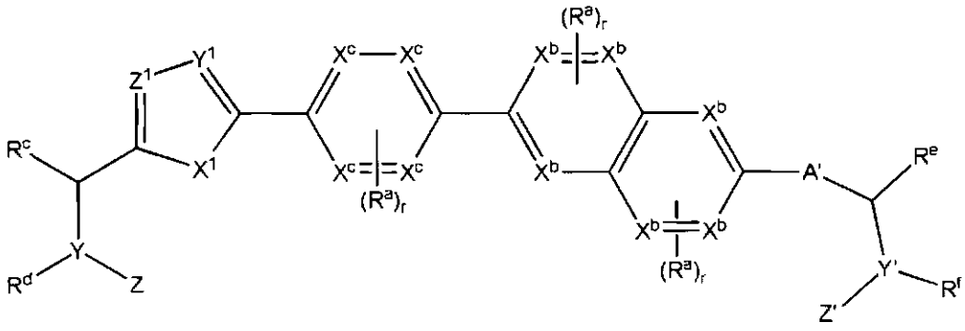
enlace sencillo,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  y  .

19. El compuesto según la reivindicación 18, que tiene la fórmula IIa:



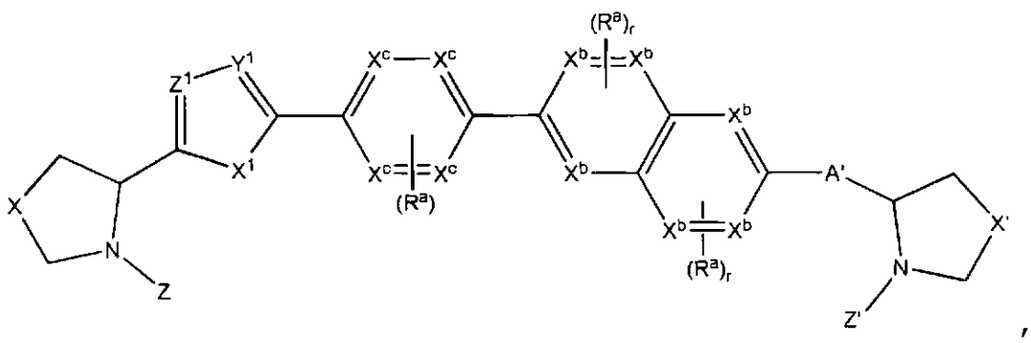
, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

20. El compuesto según la reivindicación 18, que tiene la fórmula IIb:



, en donde cada X^b y X^c es de manera independiente C o N.

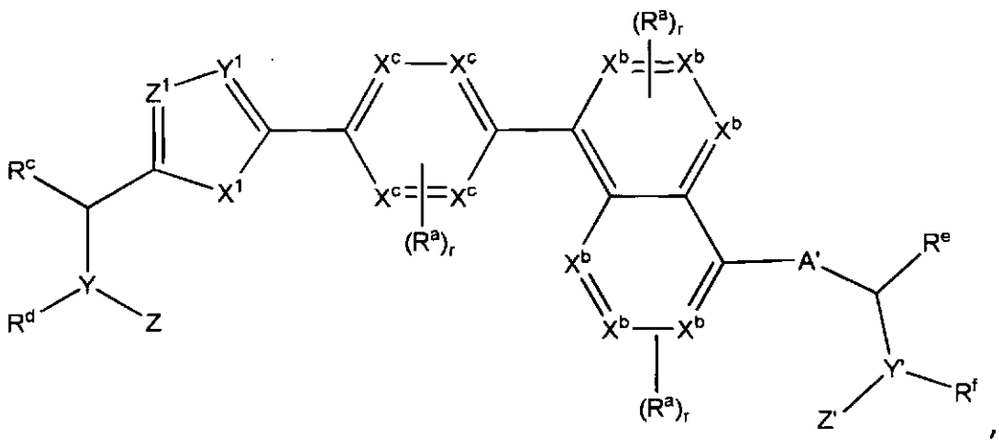
21. El compuesto según la reivindicación 20, que tiene la fórmula IIc:



,

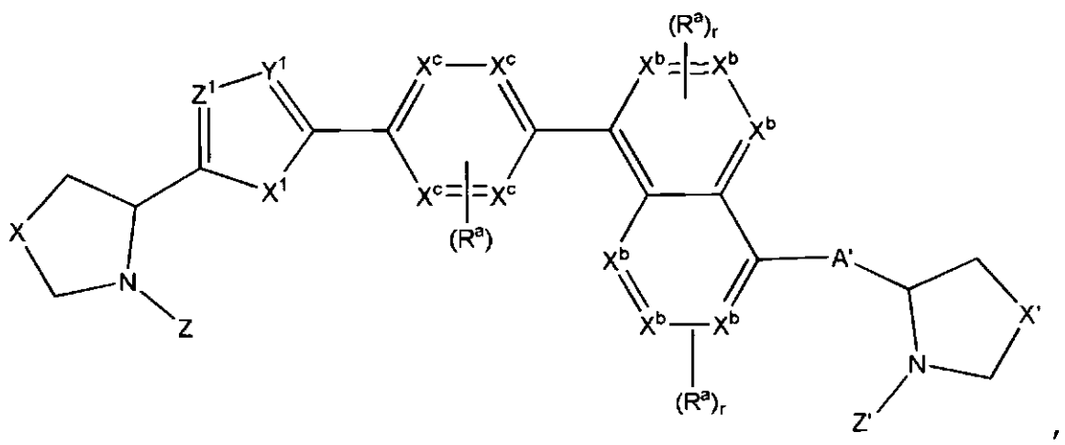
en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

22. El compuesto según la reivindicación 18, que tiene la fórmula IId:



, en donde cada X^b y X^c es de manera independiente C o N.

23. El compuesto según la reivindicación 22, que tiene la fórmula IIe:

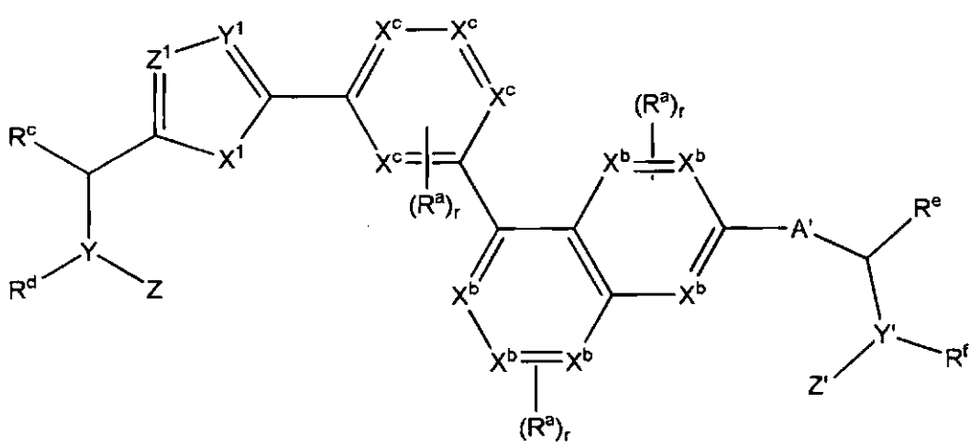


,

en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo,

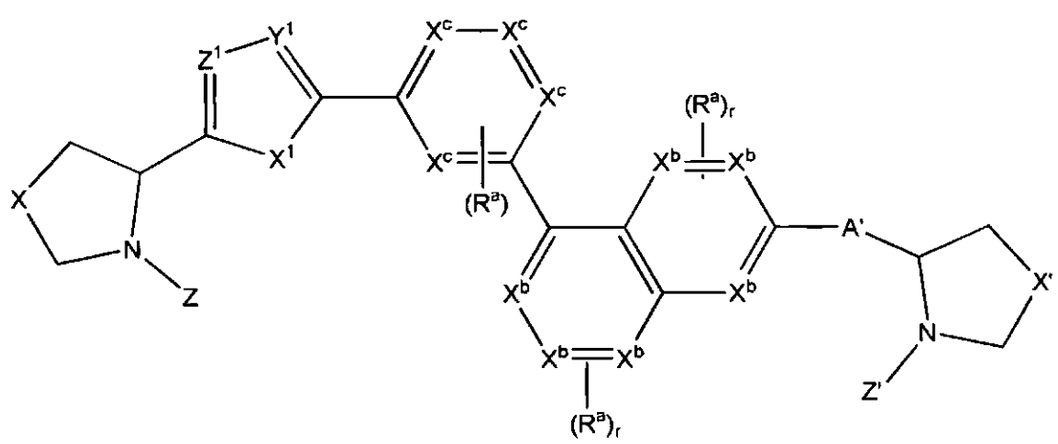
aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

24. El compuesto según la reivindicación 18, que tiene la fórmula IIf:



, en donde cada X^b y X^c es de manera independiente C o N.

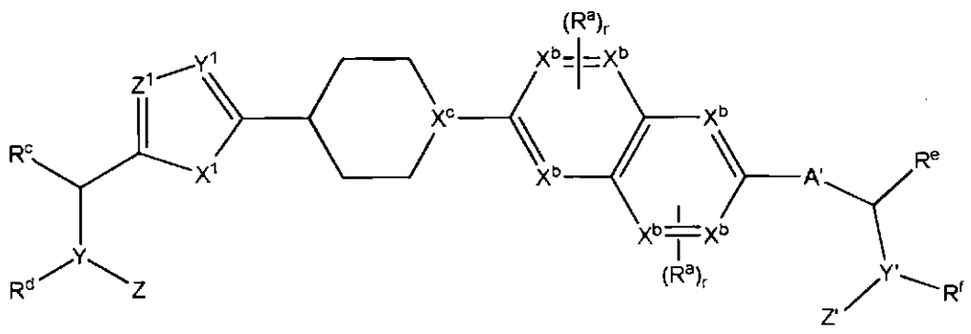
25. El compuesto según la reivindicación 24, que tiene la fórmula IIg:



, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera

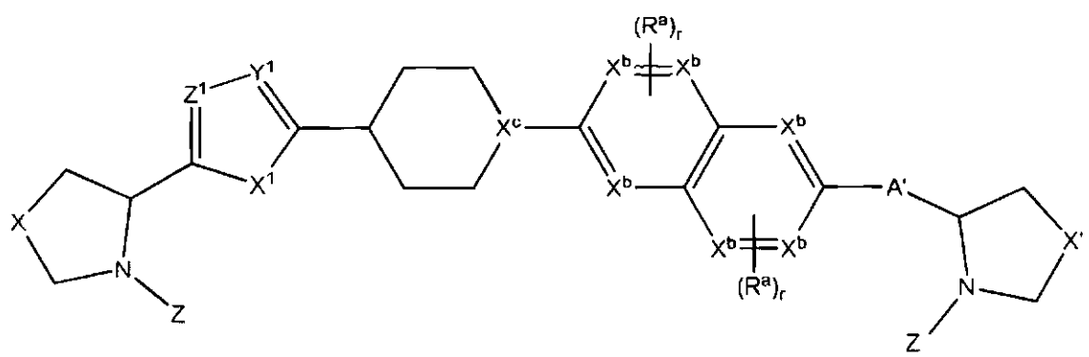
independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

26. El compuesto según la reivindicación 18, que tiene la fórmula IIh:



, en donde X^c y cada X^b es de manera independiente C o N.

27. El compuesto según la reivindicación 26, que tiene la fórmula IIi:

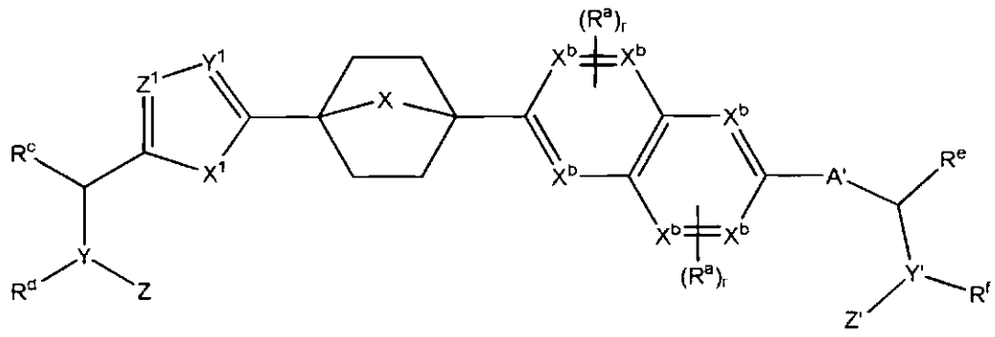


, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

28. El compuesto según la reivindicación 26 o la reivindicación 27, caracterizado porque X^c es C.

29. El compuesto según la reivindicación 26 *o la reivindicación* 27, caracterizado porque X^c es N.

30. El compuesto según la reivindicación 18, que tiene la fórmula IIj:



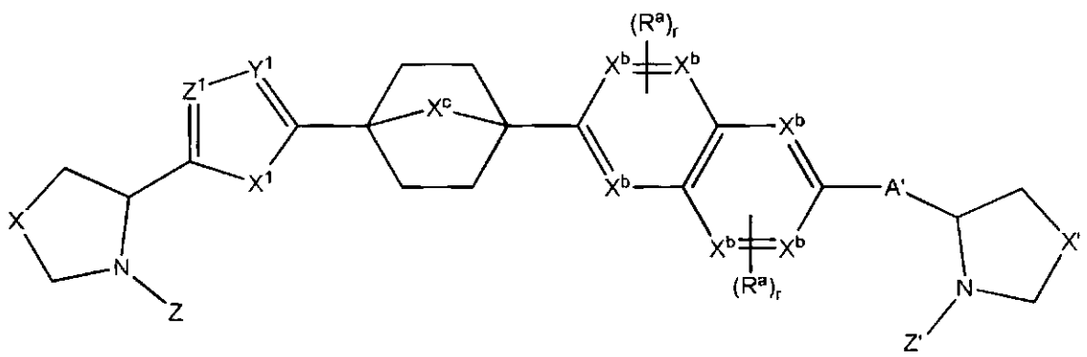
, en donde

X^c es $-CH_2-$, $-NH-$ o $-CH_2-CH_2-$; y

cada X^b es de manera independiente C o N.

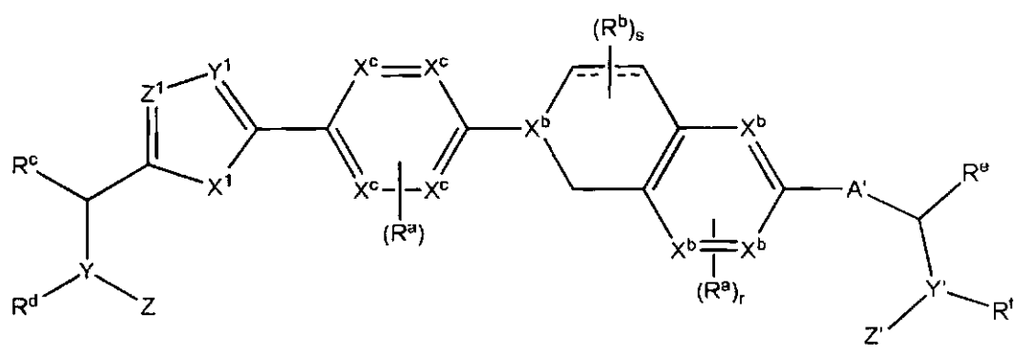
31. El compuesto según la reivindicación 30, que

tiene la fórmula IIk:



, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

32. El compuesto según la reivindicación 18, que tiene la fórmula III:



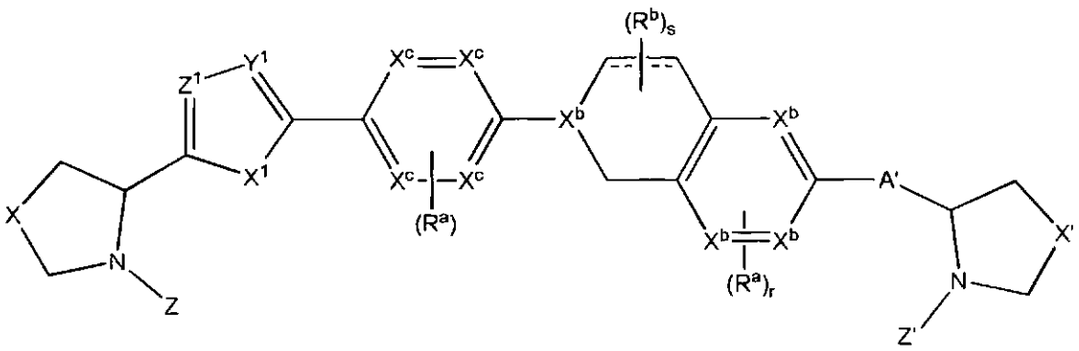
en donde:

cada X^b y X^c es de manera independiente C o N;

cada R^b se selecciona del grupo que consiste de oxo, -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino; y

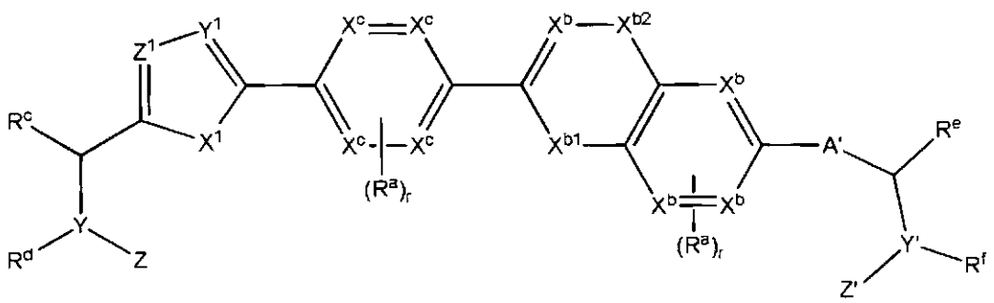
s es 0, 1, 2 ó 3.

33. El compuesto según la reivindicación 32, que tiene la fórmula IIm:



, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

34. El compuesto según la reivindicación 18, que tiene la fórmula IIn:



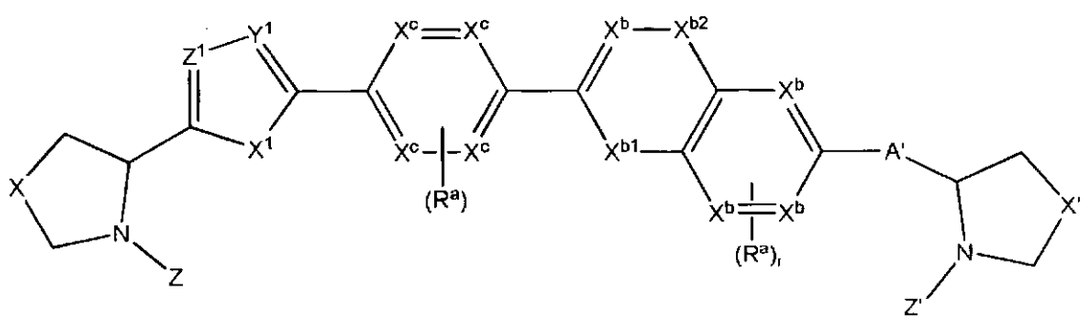
en donde:

cada X^b y X^c es de manera independiente C o N;

X^{b1} es N u O; y

X^{b2} es $S(O)_2$ o C(O).

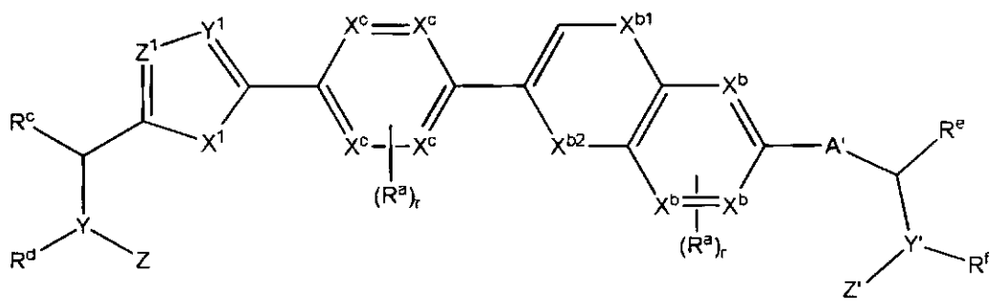
35. El compuesto según la reivindicación 34, que tiene la fórmula IIo:



, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de

C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

36. El compuesto según la reivindicación 18, que tiene la fórmula IIp:



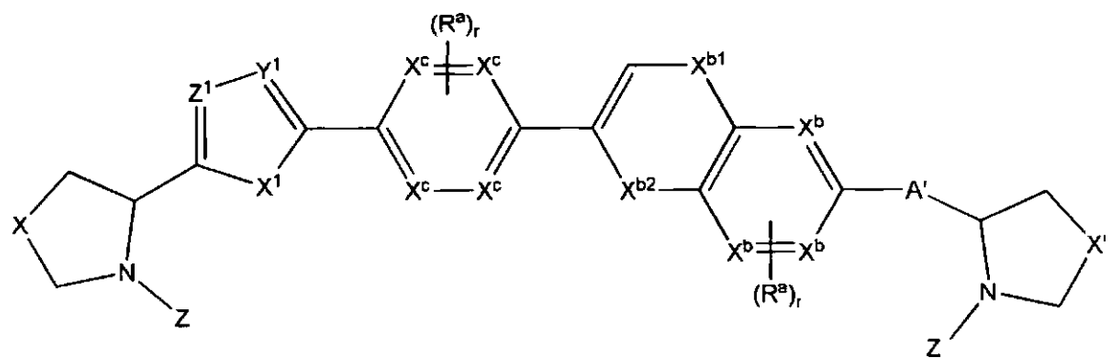
en donde:

cada X^b y X^c es de manera independiente C o N;

X^{b1} es N u O; y

X^{b2} es $S(O)_2$ o C(O).

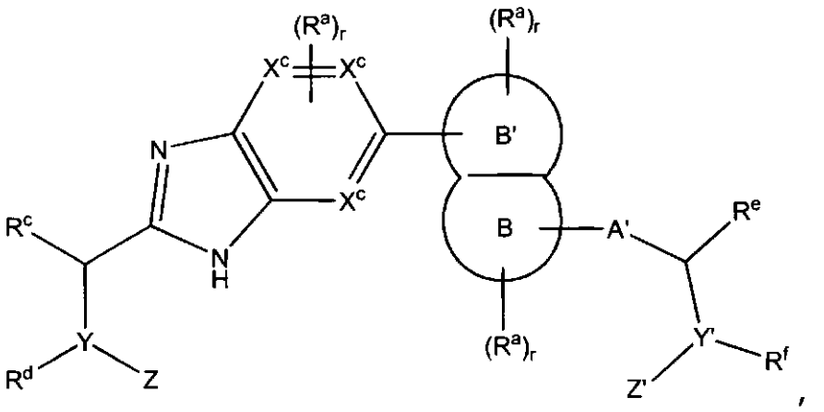
37. El compuesto según la reivindicación 36, que tiene la fórmula IIq:



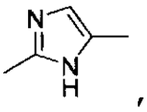
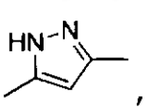
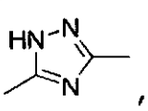
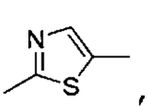
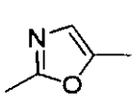
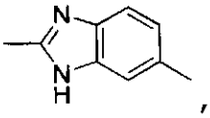
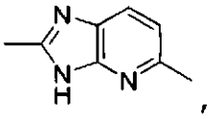
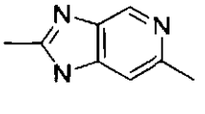
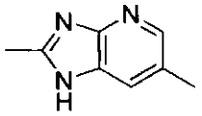
, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera

independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

38. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula III:

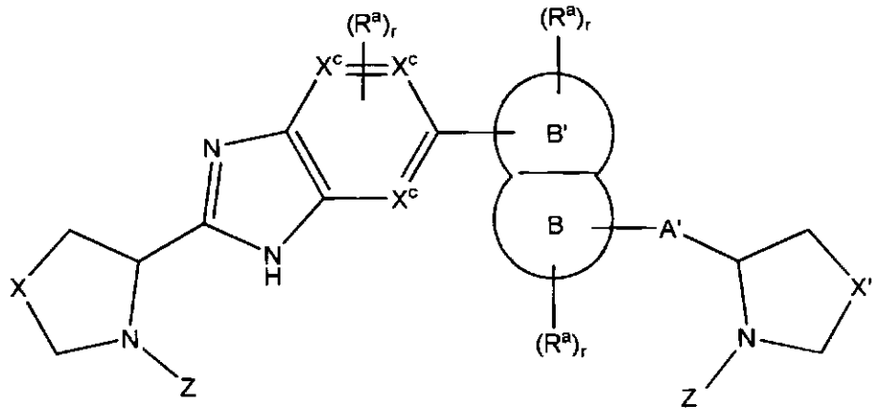


en donde

A' se selecciona del grupo que consiste de un enlace sencillo,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  ; y

cada X^c es de manera independiente C o N.

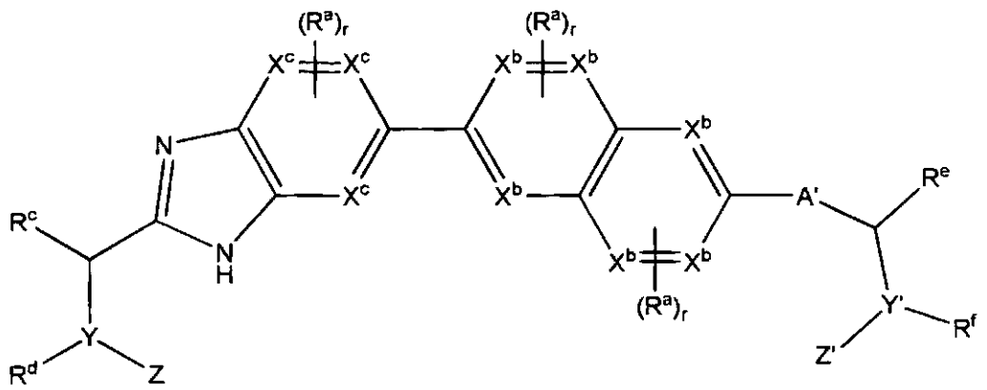
39. El compuesto según la reivindicación 38, que tiene la fórmula IIIa:



,

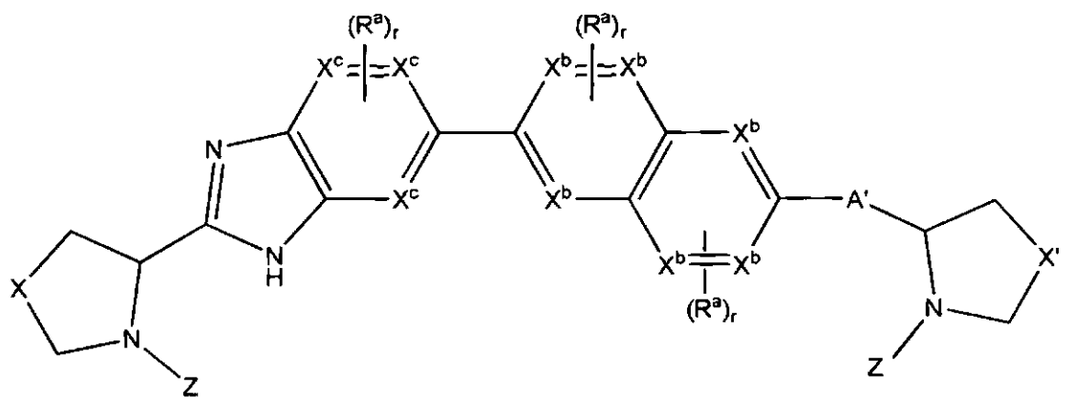
en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

40. El compuesto según la reivindicación 38, que tiene la fórmula IIIb:



, en donde cada X^b es de manera independiente C o N.

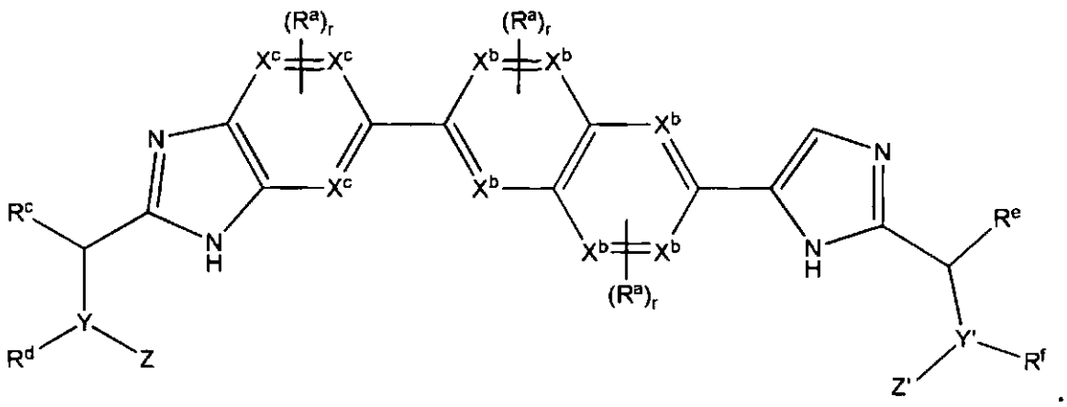
41. El compuesto según la reivindicación 40, que tiene la fórmula IIIc:



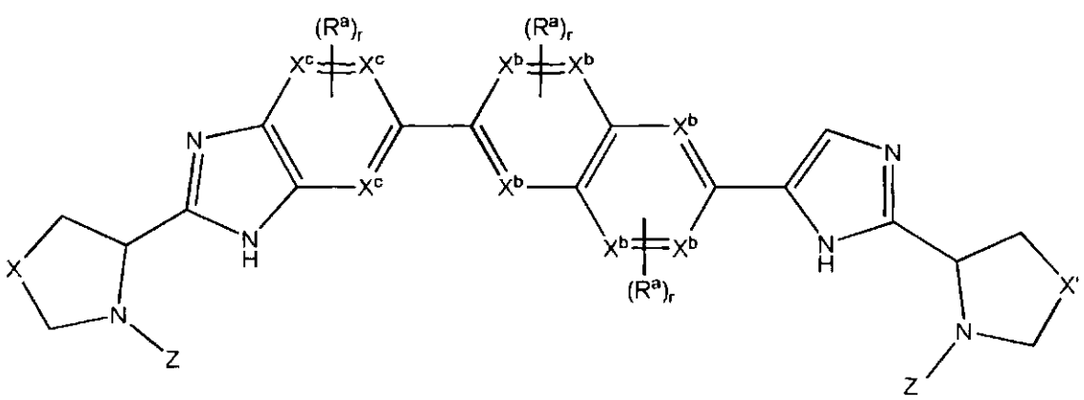
,

en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

42. El compuesto según la reivindicación 40, que tiene la fórmula IIId:



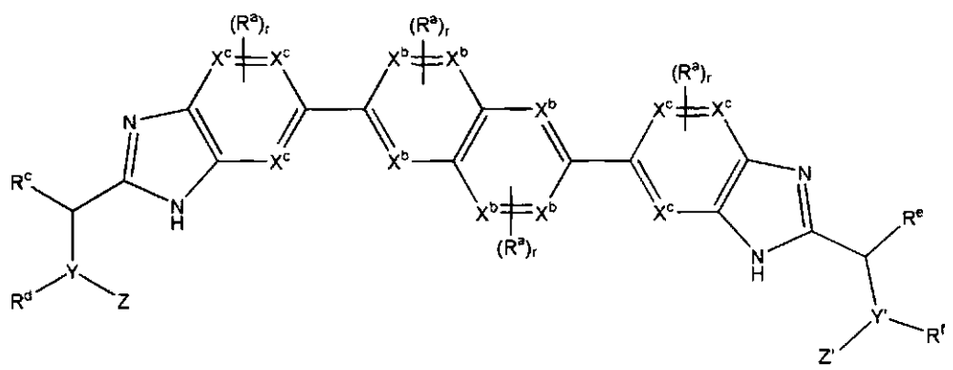
43. El compuesto según la reivindicación 42, que tiene la fórmula IIIe:



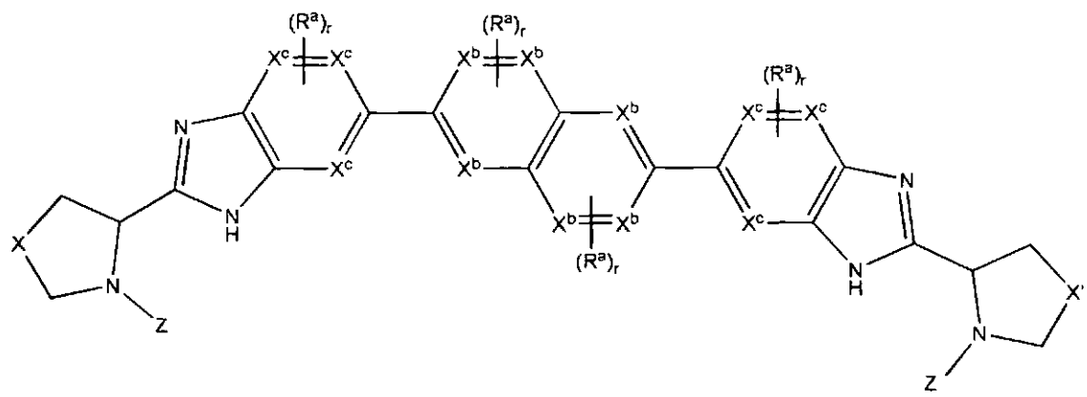
, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo,

aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

44. El compuesto según la reivindicación 40, que tiene la fórmula IIIf:



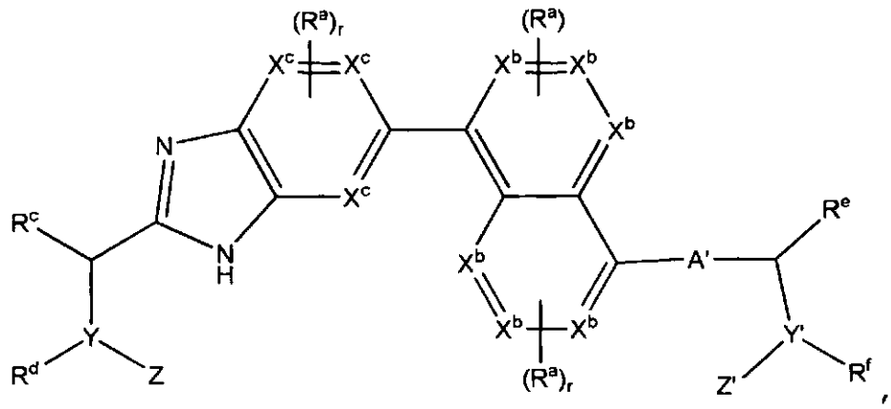
45. El compuesto según la reivindicación 44, que tiene la fórmula IIIg:



, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que

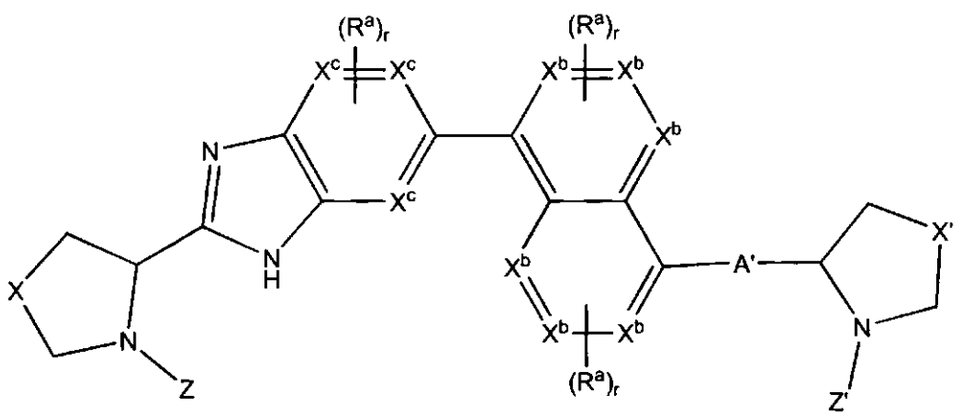
consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

46. El compuesto según la reivindicación 38, que tiene la fórmula IIIh:



en donde cada X^b es de manera independiente C o N.

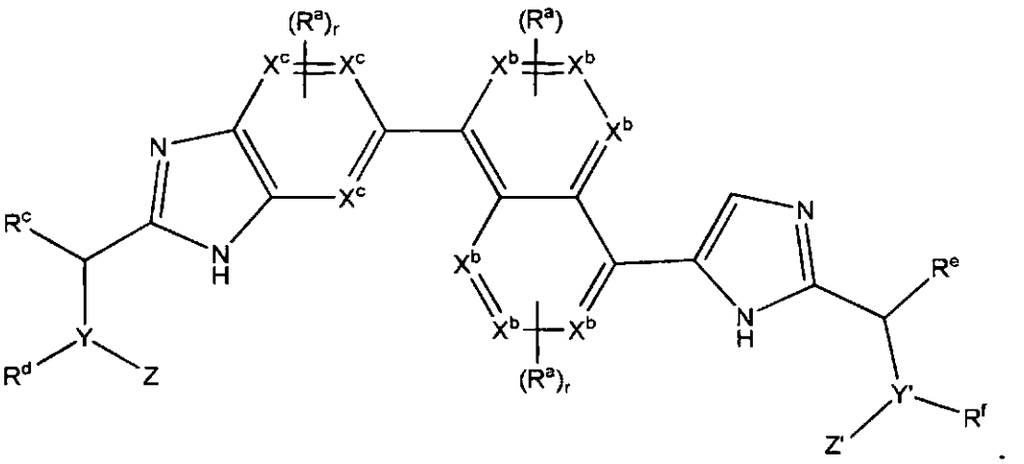
47. El compuesto según la reivindicación 46, que tiene la fórmula IIIi:



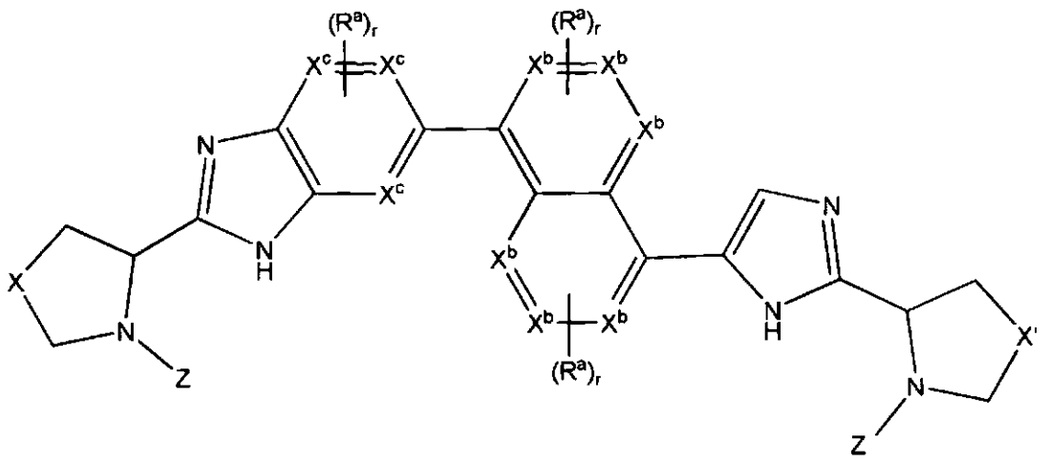
, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera

independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

48. El compuesto según la reivindicación 46, que tiene la fórmula IIIj:

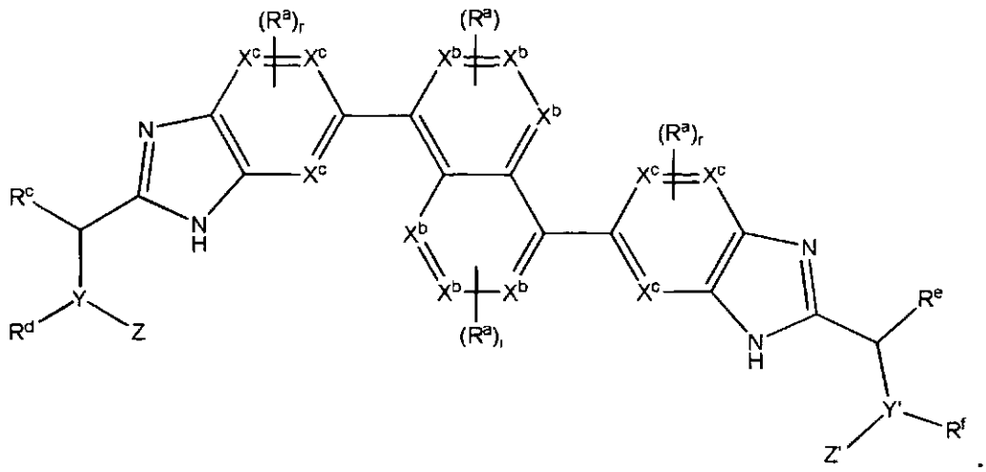


49. El compuesto según la reivindicación 48, que tiene la fórmula IIIk:

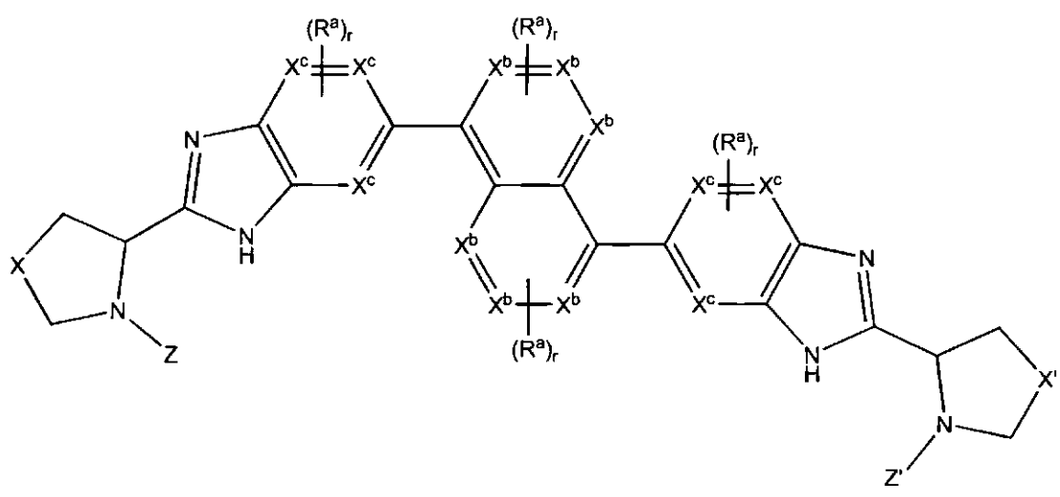


en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

50. El compuesto según la reivindicación 46, que tiene la fórmula IIIl:



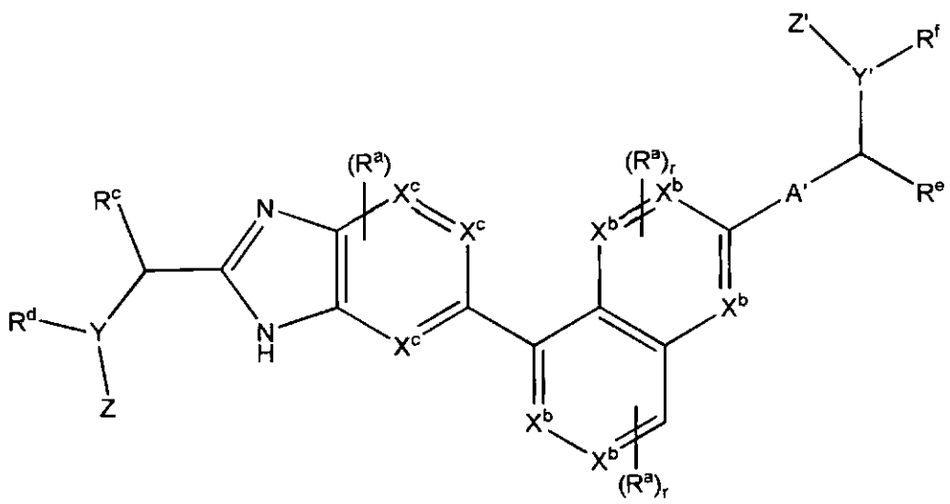
51. El compuesto según la reivindicación 50, que tiene la fórmula IIIm:



en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo,

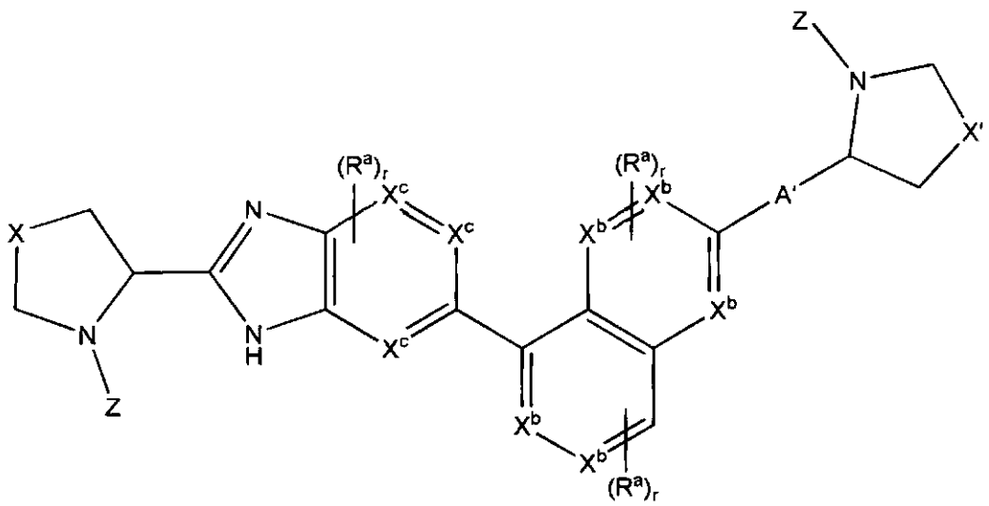
aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

52. El compuesto según la reivindicación 38, que tiene la fórmula IIIn:



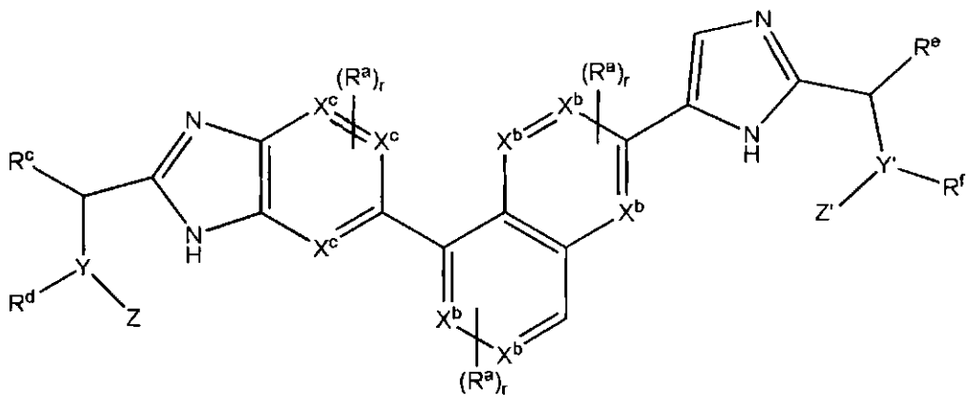
, en donde cada X^b es de manera independiente C o N.

53. El compuesto según la reivindicación 52, que tiene la fórmula IIIo:

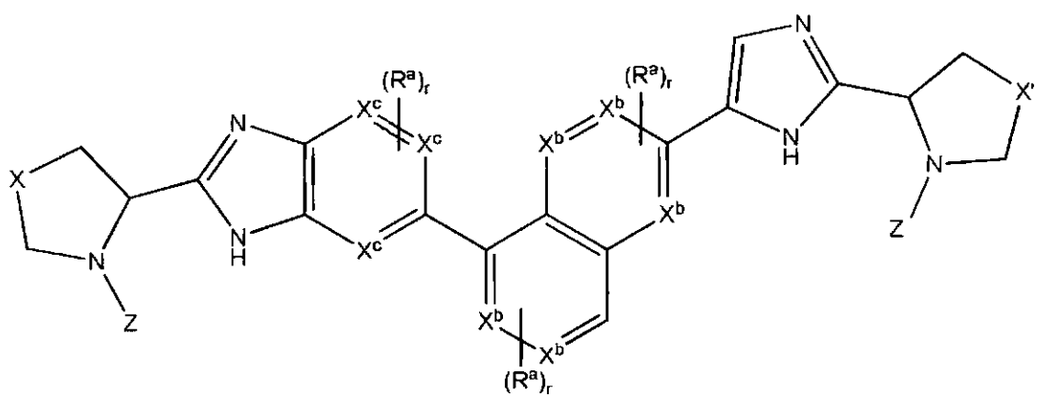


, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

54. El compuesto según la reivindicación 52, que tiene la fórmula IIIp:



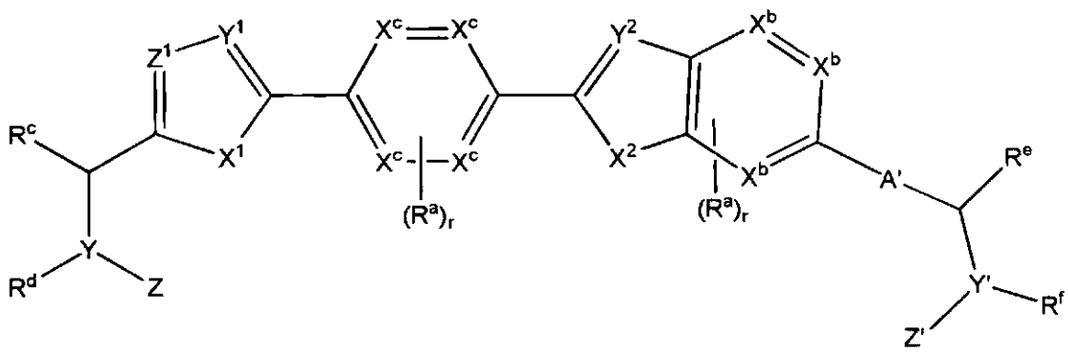
55. El compuesto según la reivindicación 54, que tiene la fórmula IIIq:



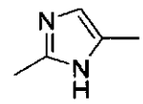
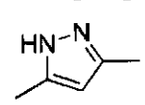
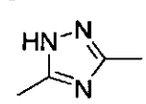
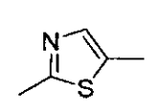
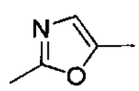
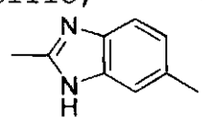
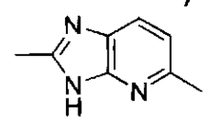
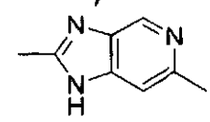
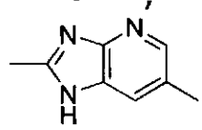
en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

56. El compuesto según la reivindicación 1, que

tiene la fórmula IV:

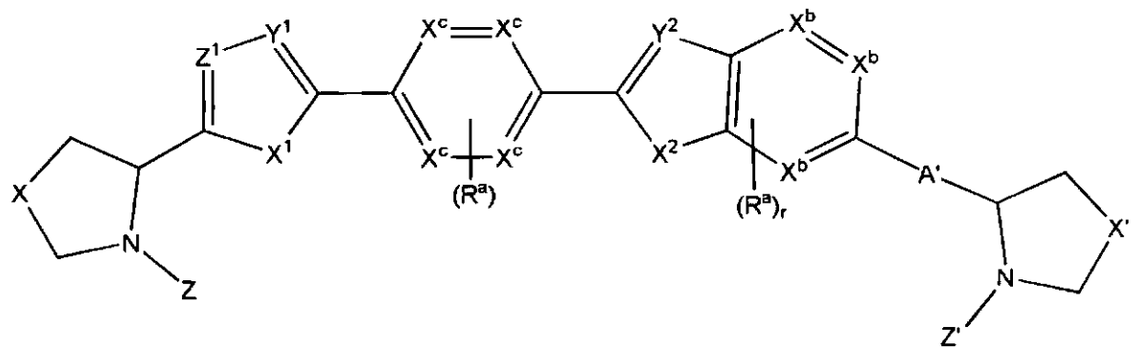


en donde:

A' se selecciona del grupo que consiste de un enlace sencillo,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  ; y

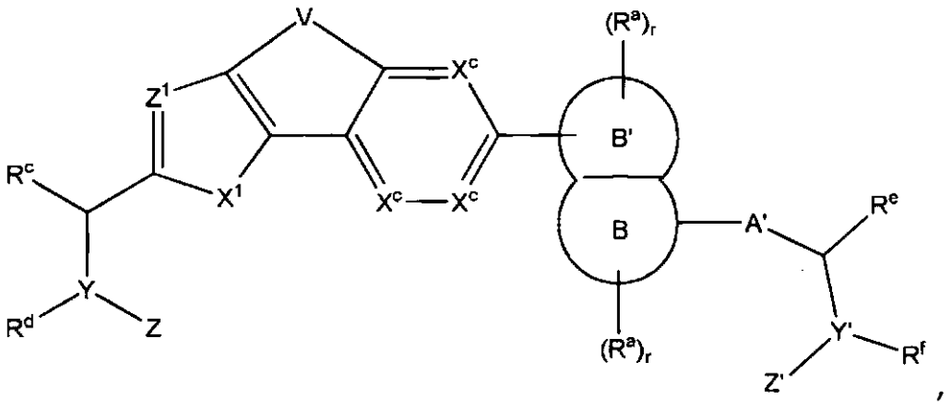
cada X^b y X^c es de manera independiente C o N.

57. El compuesto según la reivindicación 55, que tiene la fórmula IVa:

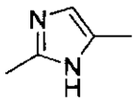
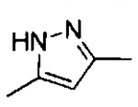
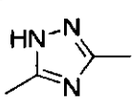
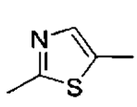
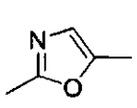
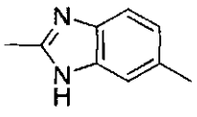
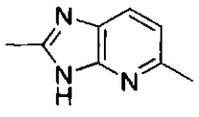
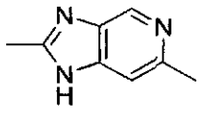
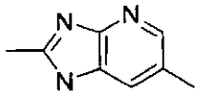


, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

58. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula V:

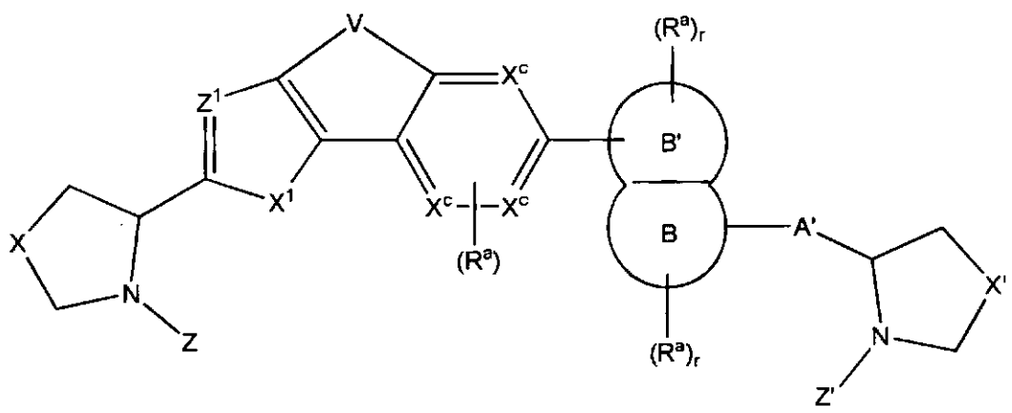


, en donde:

A' se selecciona del grupo que consiste de un enlace sencillo,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  ; y

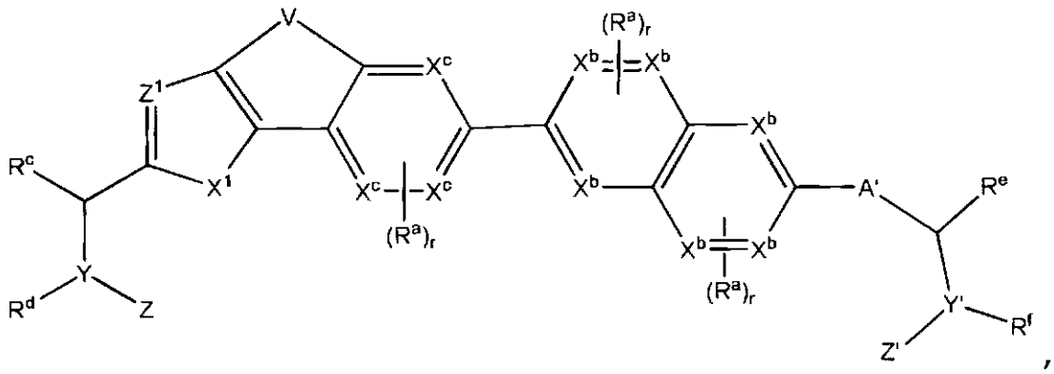
cada X^c es de manera independiente C o N con la condición de que no más de dos X^c son N.

59. El compuesto según la reivindicación 57, que tiene la fórmula Va:



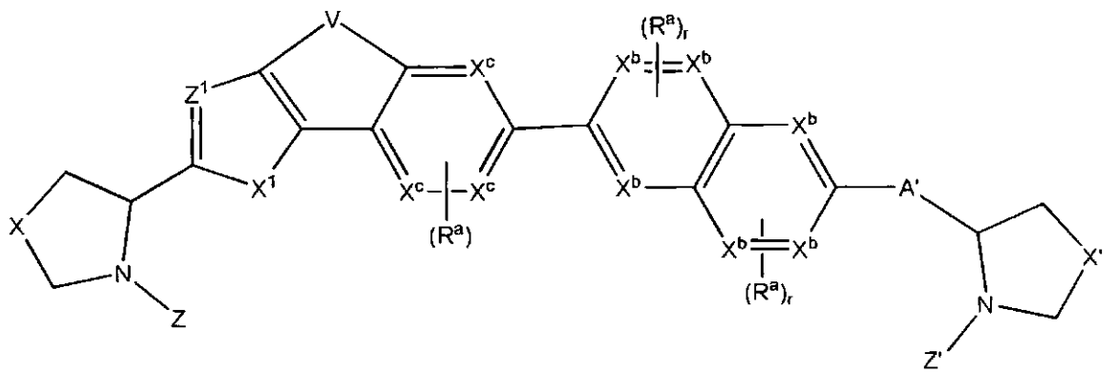
, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

60. El compuesto según la reivindicación 57, que tiene la fórmula Vb:



en donde cada X^b es de manera independiente C o N.

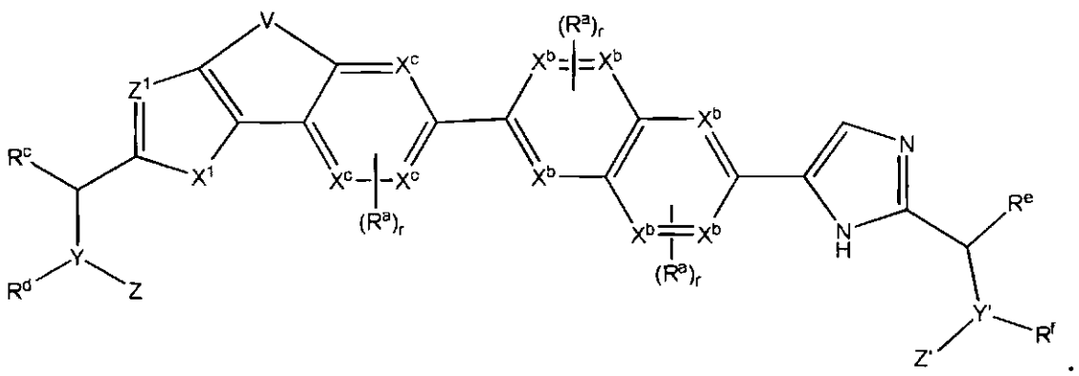
61. El compuesto según la reivindicación 59, que tiene la fórmula Vc:



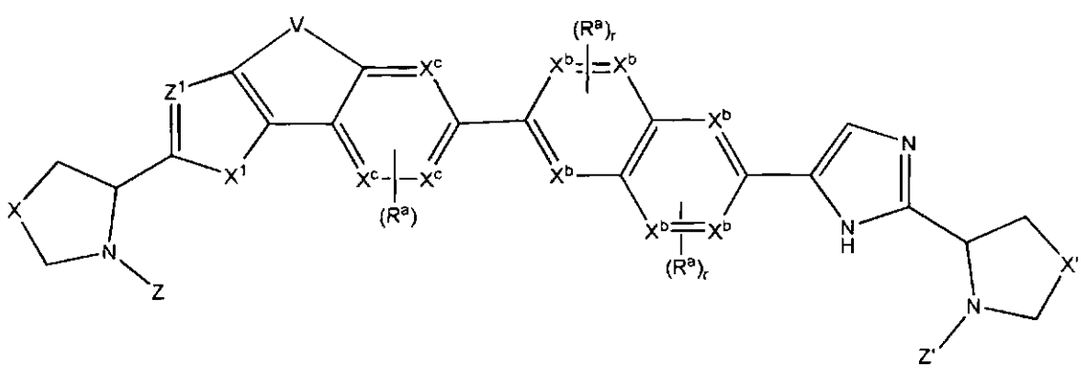
, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

62. El compuesto según la reivindicación 59, que

tiene la fórmula Vd:



63. El compuesto según la reivindicación 61, que tiene la fórmula Ve:



, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

64. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 18, 20, 22, 24, 26, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60 y 62, caracterizado porque R^c, R^d, R^e y R^f se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de: hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8 y heteroalquilo de C_1 a C_8, en donde,

cada heteroátomo, si está presente, es de manera independiente N, O o S,

R^c y R^d están unidos opcionalmente para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, que está fusionado opcionalmente a otro heterociclo de 3 a 6 miembros, y

R^e y R^f están unidos opcionalmente para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, que está fusionado opcionalmente a otro heterociclo de 3 a 6 miembros.

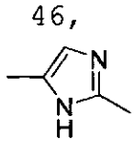
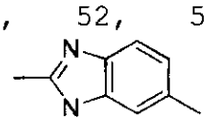
65. El compuesto según la reivindicación 64, caracterizado porque uno de R^c y R^d o R^e y R^f están unidos para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, que está fusionado opcionalmente a otro heterociclo de 3 a 6 miembros.

66. El compuesto según la reivindicación 64, caracterizado porque ambos de R^c y R^d y R^e y R^f están unidos para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, que está fusionado opcionalmente a otro heterociclo de 3 a 6 miembros.

67. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 18-63, caracterizado porque cada R^a es de manera independiente -CN,-$OCHF_2$, -OCF_3, -CF_3 o -F.

68. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 20, 22, 24, 26, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60 y 62, caracterizado porque uno de Y y Y' es N.

69. El compuesto según la reivindicación 68, caracterizado porque ambos de Y y Y' son N.

70. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 18-41, 46, 47, 52, 53, 56-61, caracterizado porque A' es  o  .

71. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-70, caracterizado porque Z y Z' son cada uno 1-3 aminoácidos.

72. El compuesto según la reivindicación 71, caracterizado porque los aminoácidos están en la configuración D.

73. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-70, caracterizado porque Z y Z' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$, $-U-(CR^4_2)_t-R^8$ y $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$.

74. El compuesto según la reivindicación 73,

caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-[U-(CR^4{}_2)_t-NR^5-(CR^4{}_2)_t]_u-U-(CR^4{}_2)_t-NR^7-(CR^4{}_2)_t-R^8$.

75. El compuesto según la reivindicación 74, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-U-(CR^4{}_2)_t-NR^5-(CR^4{}_2)_t-U-(CR^4{}_2)_t-NR^7-(CR^4{}_2)_t-R^8$.

76. El compuesto según la reivindicación 74, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-U-(CR^4{}_2)_t-NR^7-(CR^4{}_2)_t-R^8$.

77. El compuesto según la reivindicación 74, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-[C(O)-(CR^4{}_2)_t-NR^5-(CR^4{}_2)_t]_u-U-(CR^4{}_2)_t-NR^7-(CR^4{}_2)_t-R^8$.

78. El compuesto según la reivindicación 77, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4{}_2)_t-NR^5-(CR^4{}_2)_t-U-(CR^4{}_2)_t-NR^7-(CR^4{}_2)_t-R^8$.

79. El compuesto según la reivindicación 77, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-[C(O)-(CR^4{}_2)_t-NR^5-(CR^4{}_2)_t]_u-C(O)-(CR^4{}_2)_t-NR^7-(CR^4{}_2)_t-R^8$.

80. El compuesto según la reivindicación 79, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4{}_2)_t-NR^5-(CR^4{}_2)_t-C(O)-(CR^4{}_2)_t-NR^7-(CR^4{}_2)_t-R^8$.

81. El compuesto según la reivindicación 77, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4{}_2)_t-NR^7-(CR^4{}_2)_t-R^8$.

82. El compuesto según la reivindicación 81, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son

$-C(O)-(CR^4_2)_n-NR^7-(CR^4_2)_n-C(O)-R^{81}$.

83. El compuesto según la reivindicación 82, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4_2)_n-NR^7-C(O)-R^{81}$.

84. El compuesto según la reivindicación 81, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4_2)_n-NR^7-(CR^4_2)_n-C(O)-O-R^{81}$.

85. El compuesto según la reivindicación 84, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4_2)_n-NR^7-C(O)-O-R^{81}$.

86. El compuesto según la reivindicación 73, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-U-(CR^4_2)_t-R^8$.

87. El compuesto según la reivindicación 86, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4_2)_t-R^8$.

88. El compuesto según la reivindicación 73, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$.

89. El compuesto según la reivindicación 88, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t-U-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$.

90. El compuesto según la reivindicación 89, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t-C(O)-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$.

91. El compuesto según la reivindicación 88, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-U-(CR^4{}_2)_t-O-(CR^4{}_2)_t-R^8$.

92. Una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos de las reivindicaciones 1-55.

93. El uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-92, en la fabricación de un medicamento.

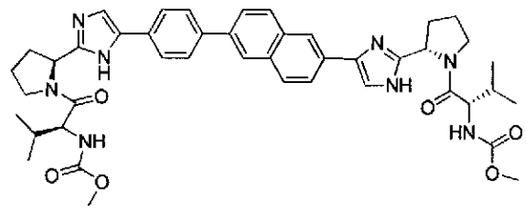
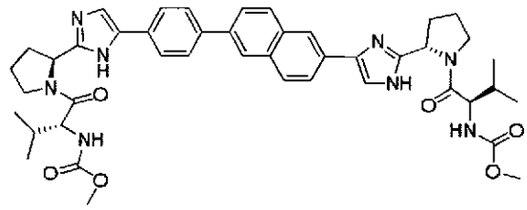
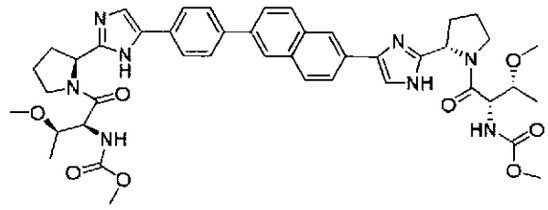
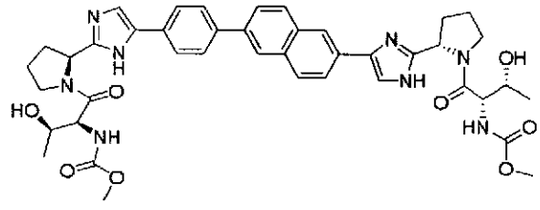
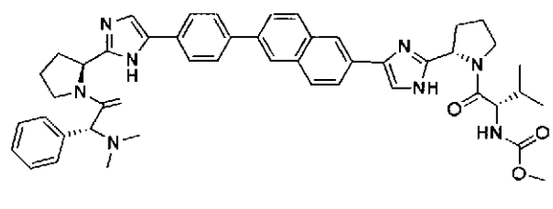
94. El uso del compuesto según la reivindicación 93, caracterizado porque el medicamento es para el tratamiento de la hepatitis C.

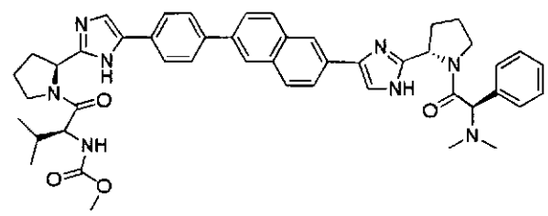
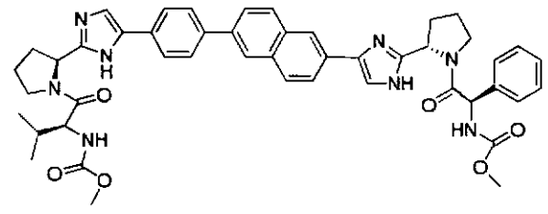
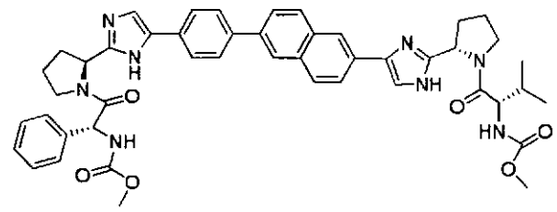
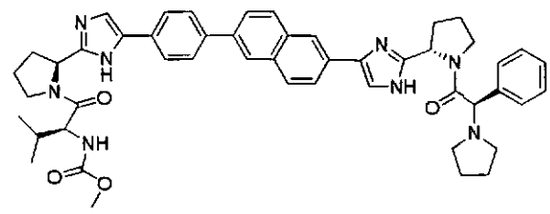
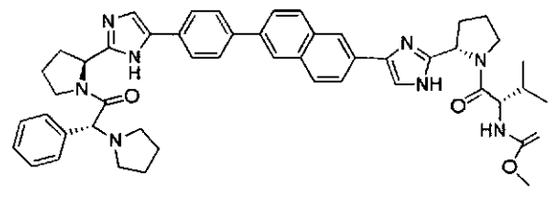
95. Un método para tratar la hepatitis C, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los compuestos según las reivindicaciones 1-92.

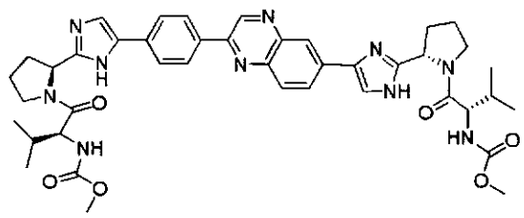
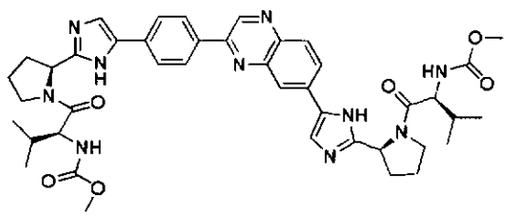
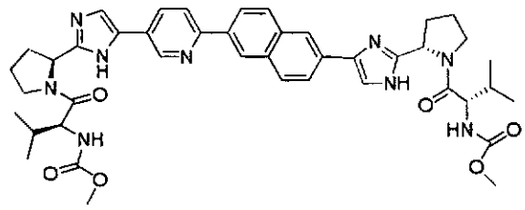
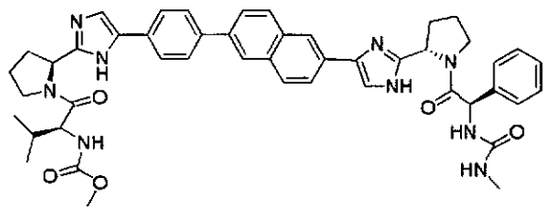
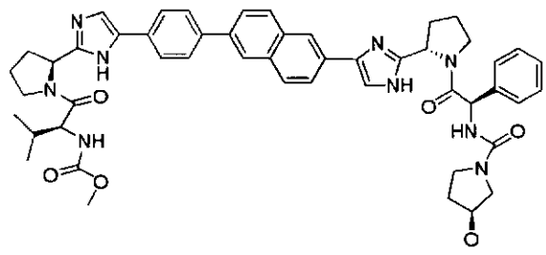
RESUMEN DE LA INVENCIÓN

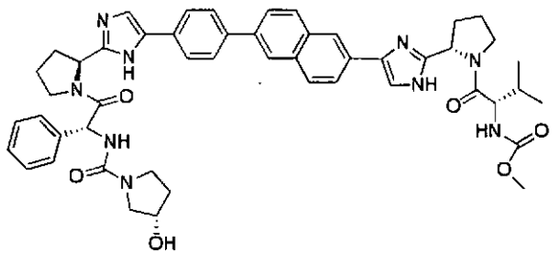
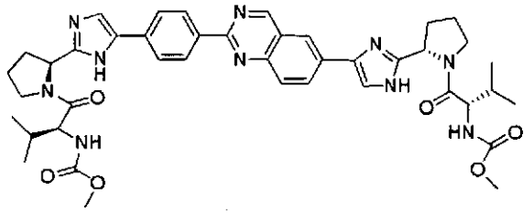
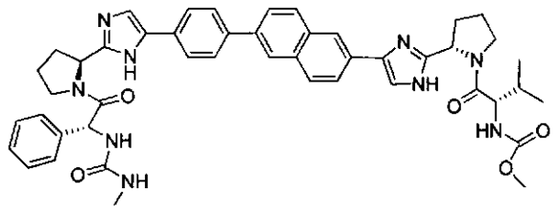
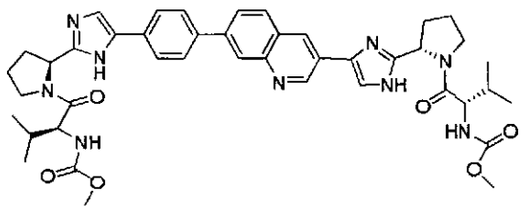
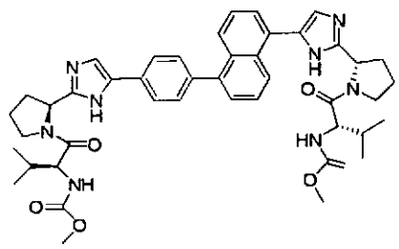
Se proporcionan en la presente compuestos, composiciones farmacéuticas y terapias de combinación para la inhibición de la hepatitis C.

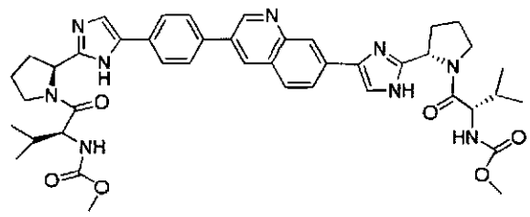
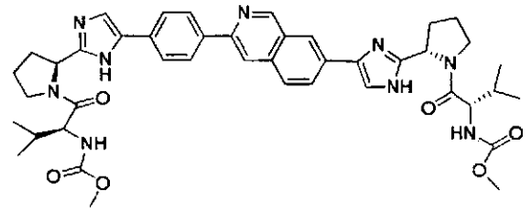
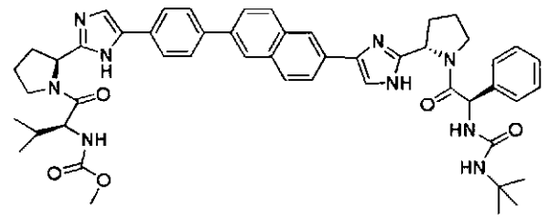
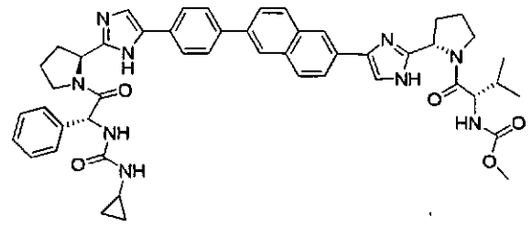
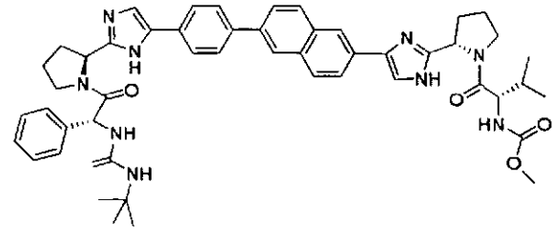
Tabla 1

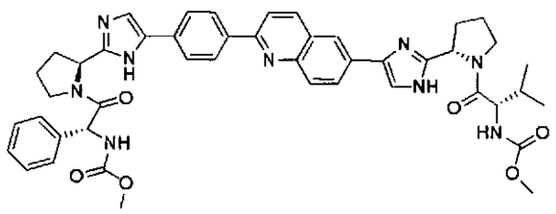
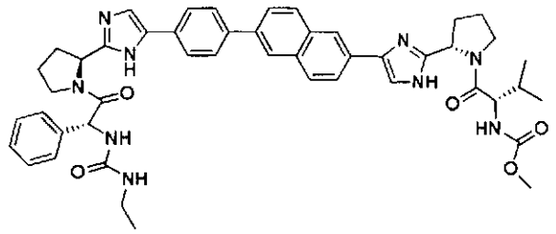
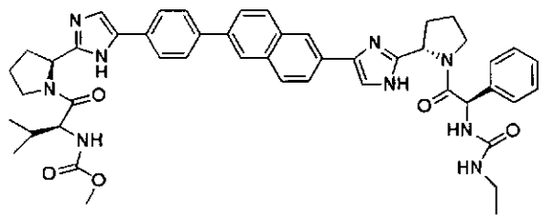
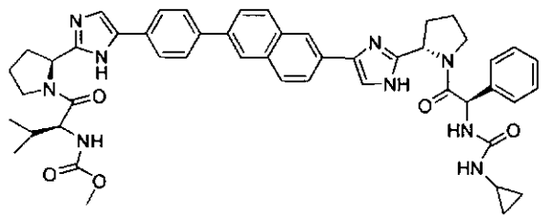
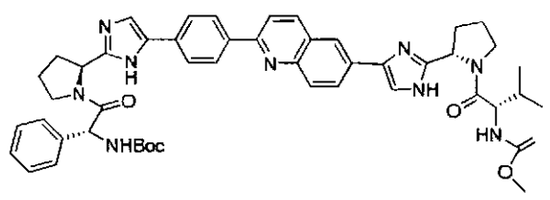
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
1		****	789.4
2		***	789.4
3		****	821.4
4		****	793.4
5		****	793.4

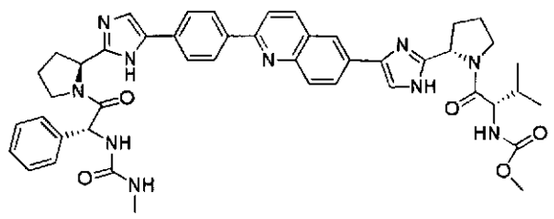
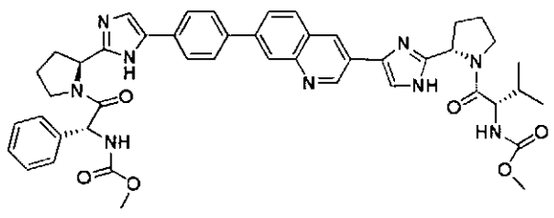
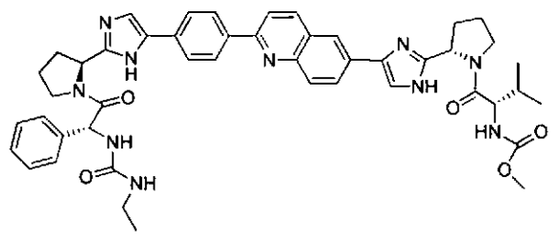
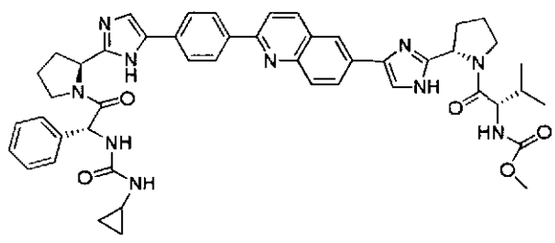
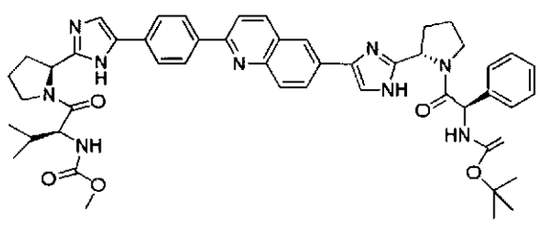
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
6		****	793.4
7		****	823.4
8		****	823.4
9		****	819.4
10		****	819.4

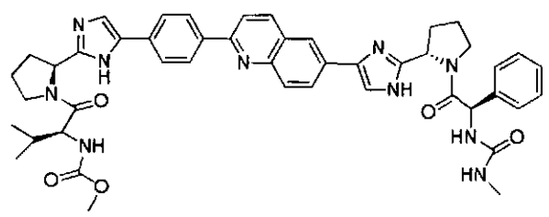
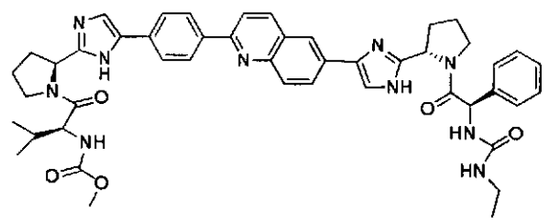
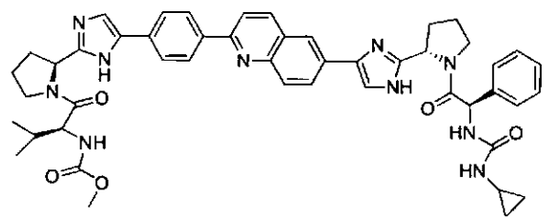
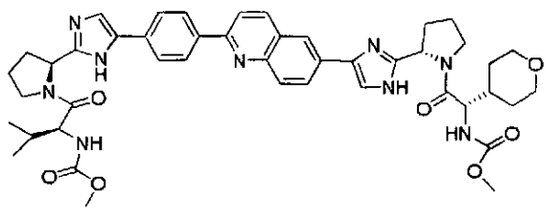
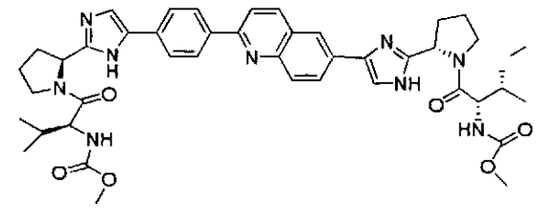
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
11		****	791.4
12		***	791.4
13		****	790.4
14s		****	822.4
15		****	878.4

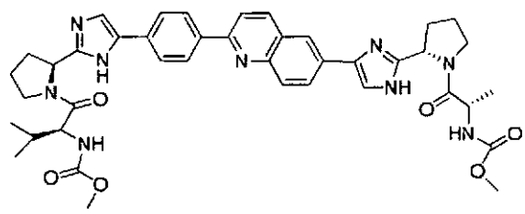
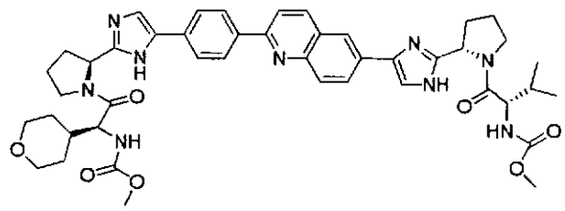
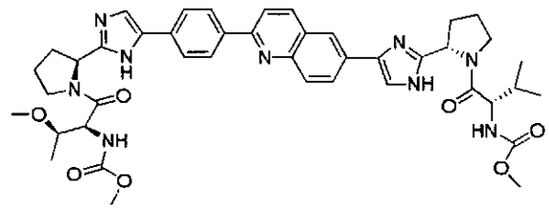
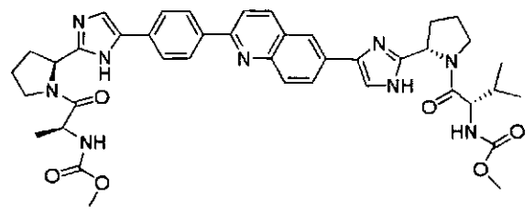
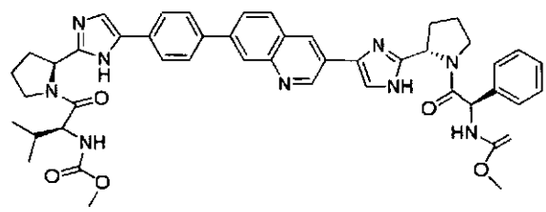
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
16		****	878.4
17		****	791.4
18		****	822.4
19		****	790.4
20		****	789.4

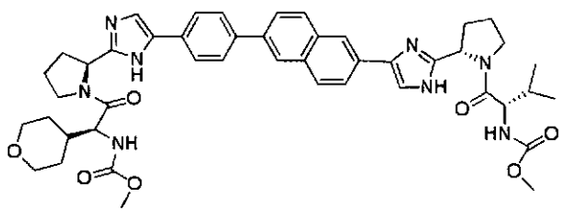
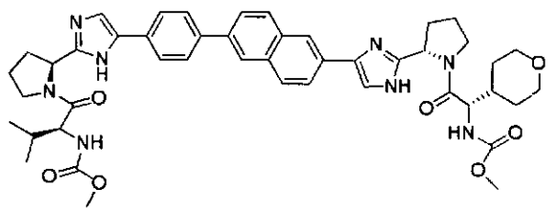
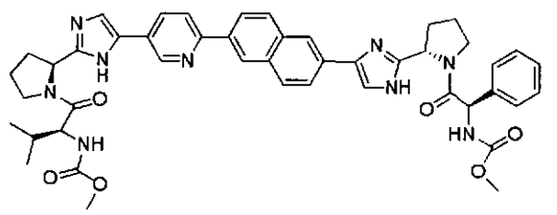
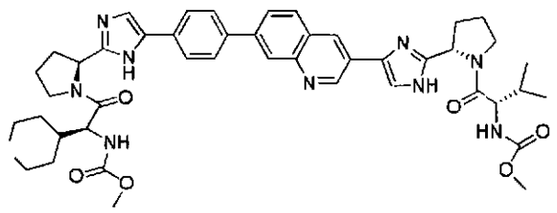
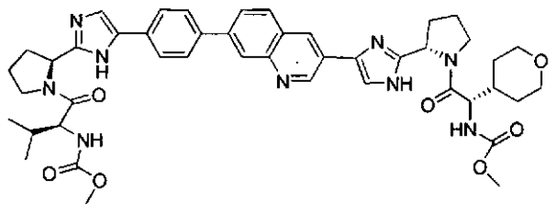
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
21		****	790.4
22		****	790.4
23		****	864.4
24		****	848.4
25		****	864.4

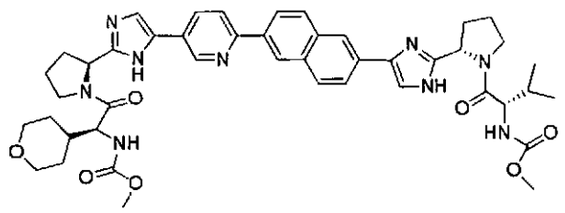
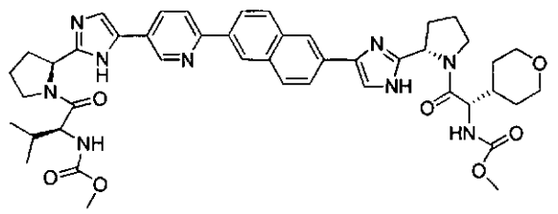
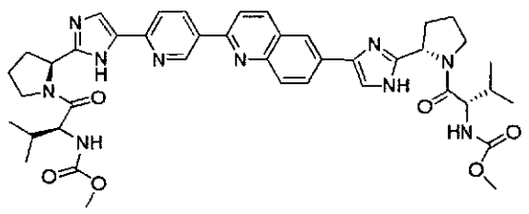
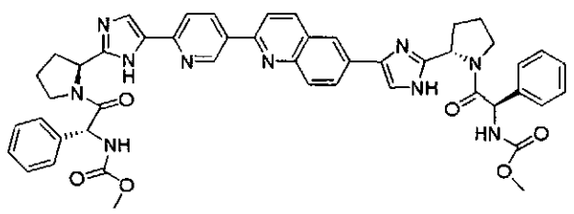
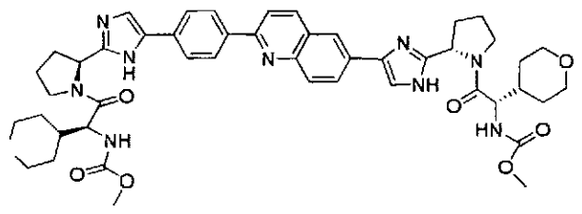
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
26		****	824.4
27		****	836.4
28		****	836.4
29		****	848.4
30		****	866.4

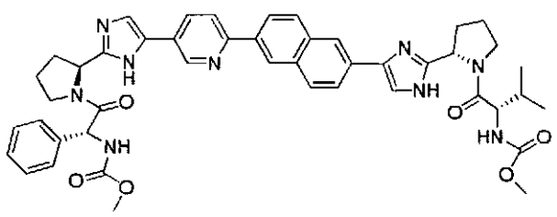
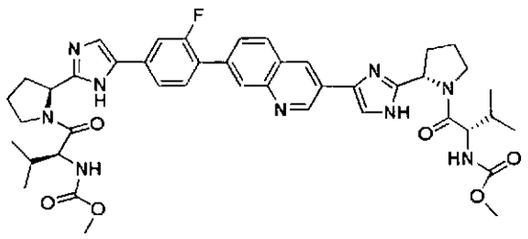
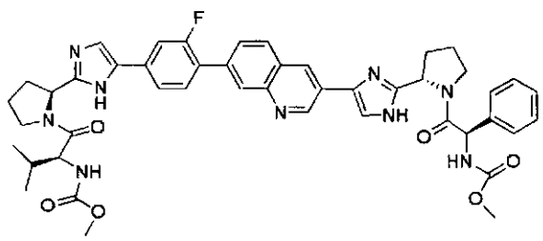
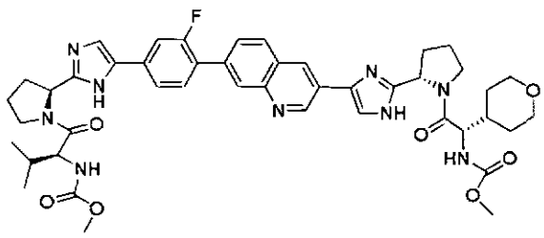
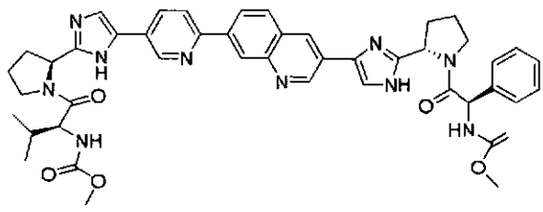
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
31		****	823.4
32		****	824.4
33		****	837.4
34		****	849.4
35		****	866.4

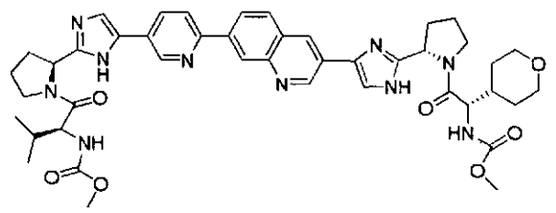
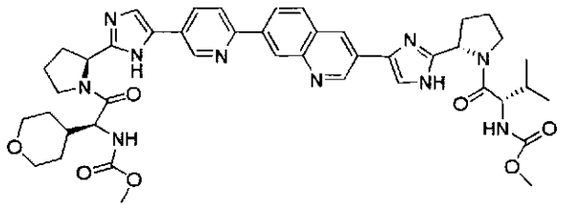
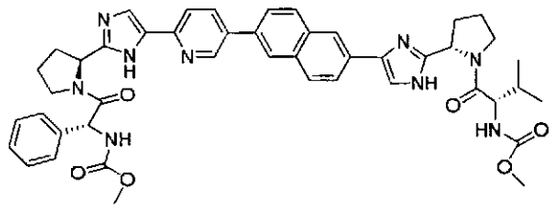
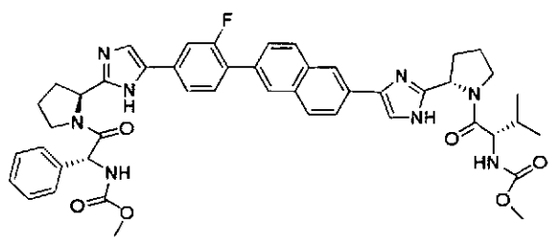
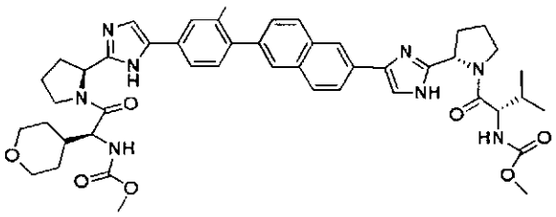
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
36		****	823.4
37		****	837.4
38		****	849.4
39		****	832.4
40		****	806.4

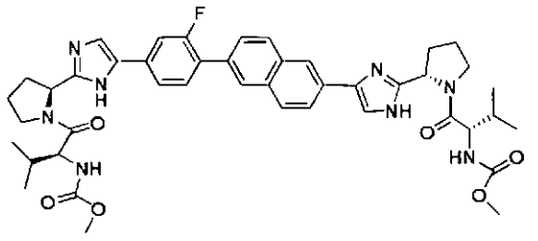
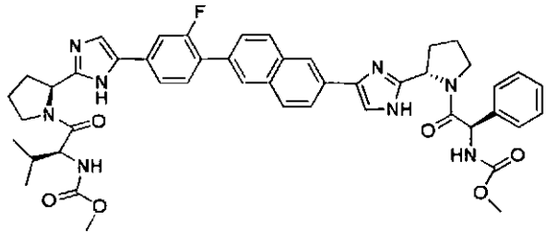
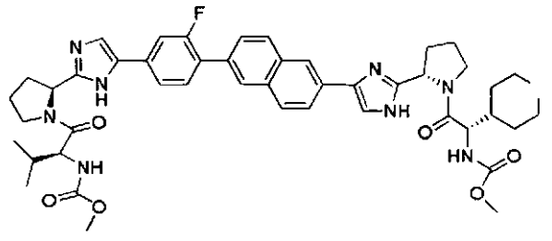
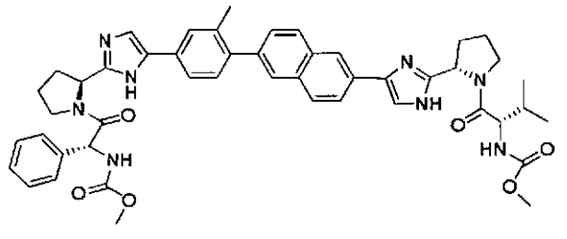
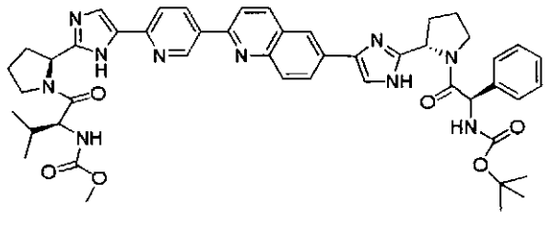
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
41		****	762.4
42		****	832.4
43		****	806.4
44		****	762.4
45		****	824.4

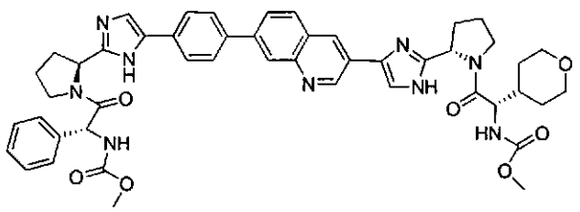
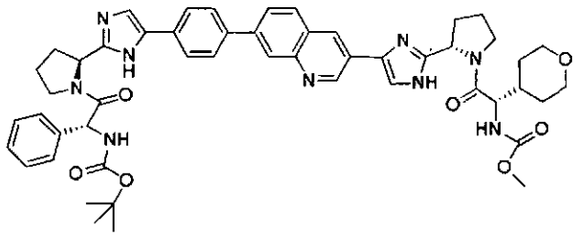
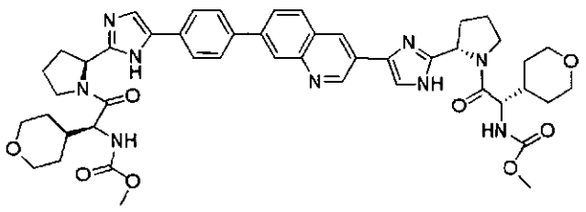
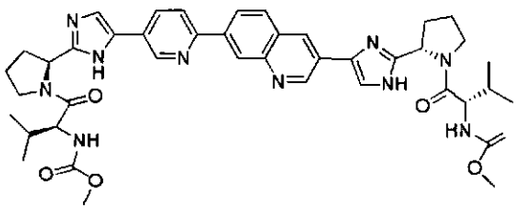
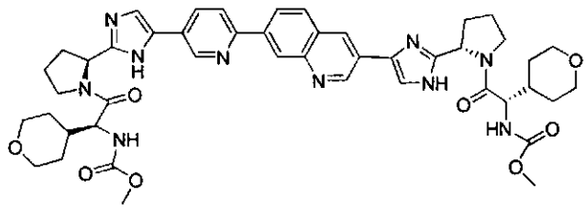
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
46		****	831.4
47		****	831.4
48		****	824.4
49		****	832.4
50		****	832.4

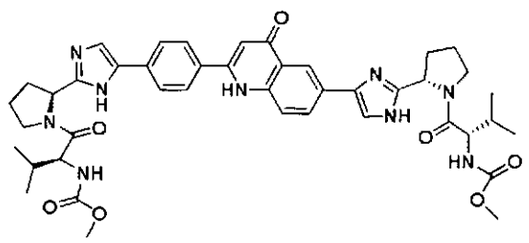
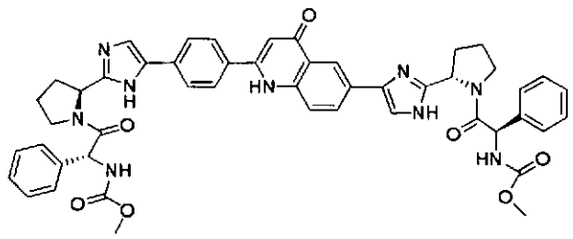
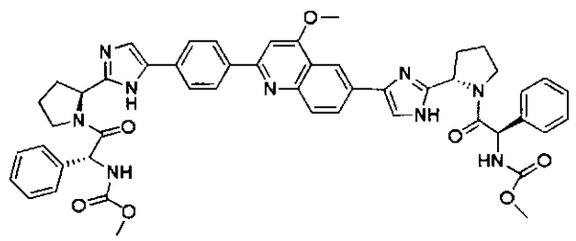
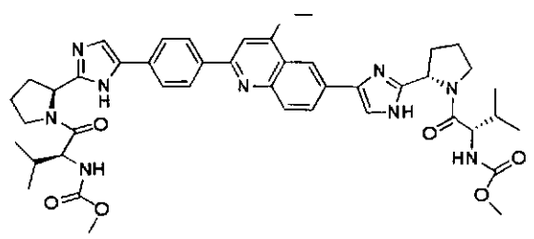
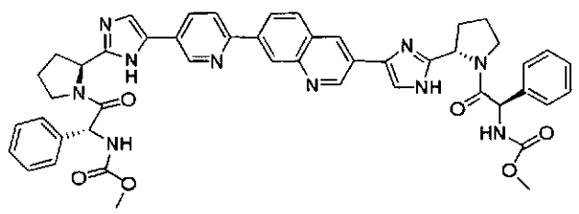
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
51		****	832.4
52		****	832.4
53		****	791.4
54		****	859.4
55		****	877.4

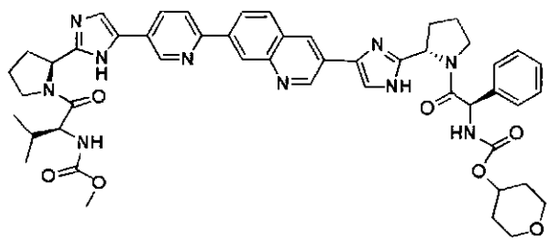
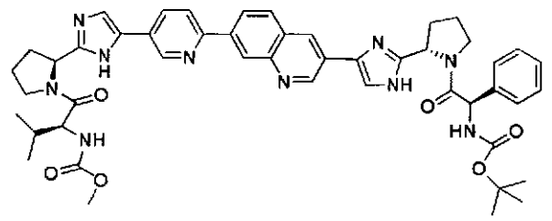
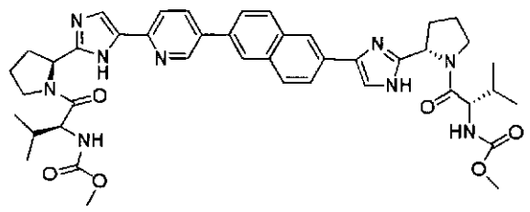
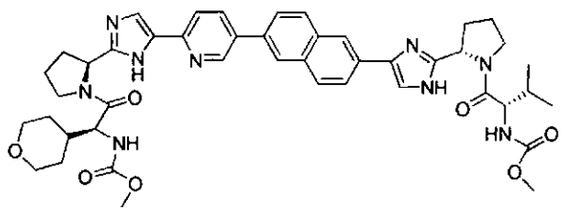
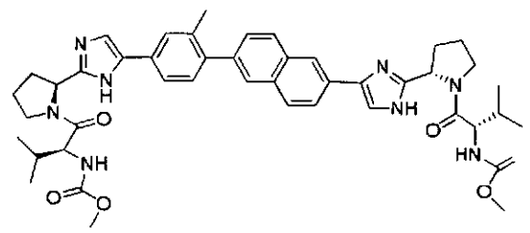
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
56		****	824.4
57		****	808.4
58		****	842.4
59		****	850.4
60		****	825.4

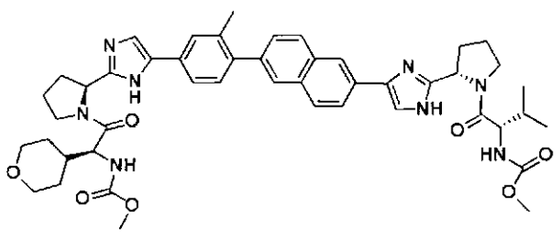
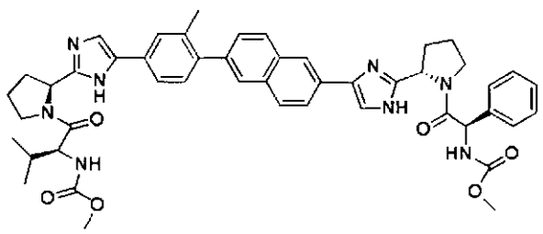
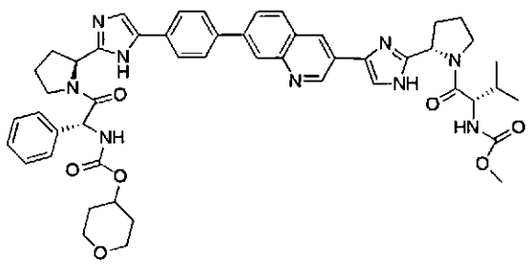
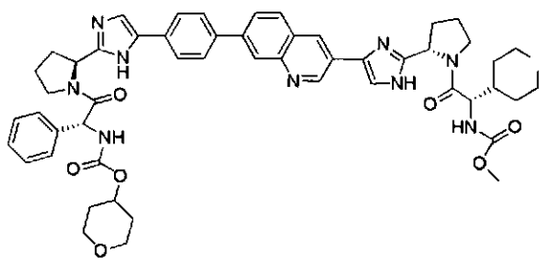
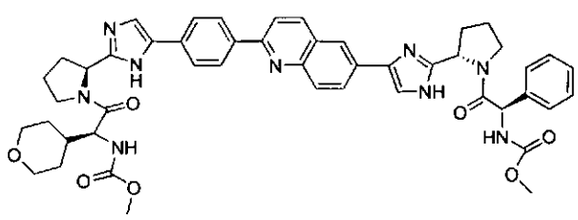
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
61		****	833.4
62		****	833.4
63		****	824.4
64		****	841.4
65		****	849.4

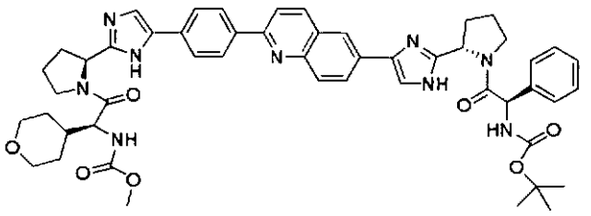
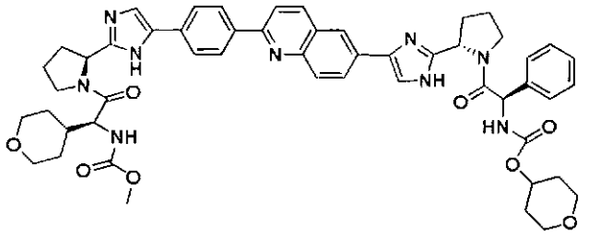
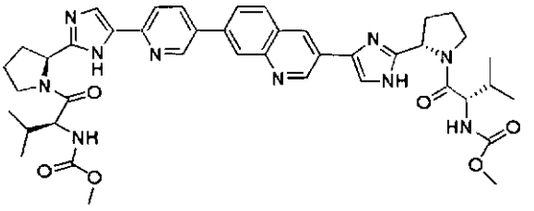
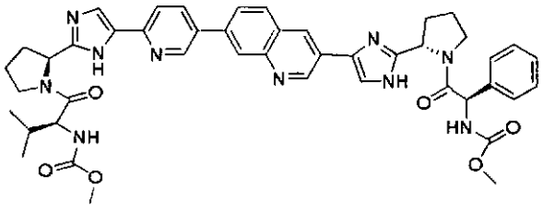
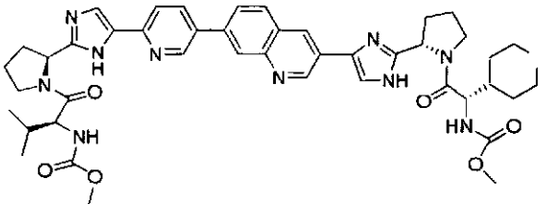
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
66		****	807.4
67		****	841.4
68		****	849.4
69		****	837.4
70		****	867.4

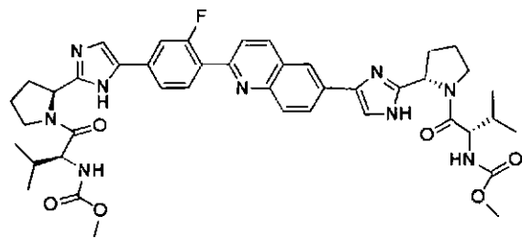
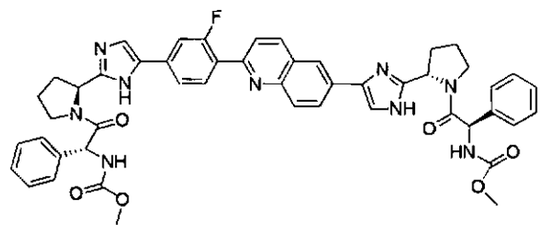
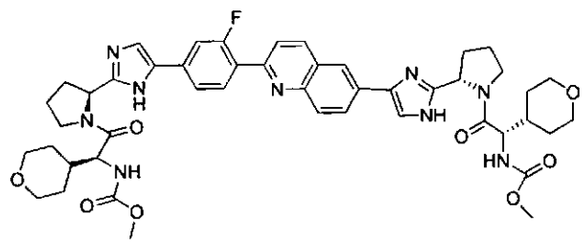
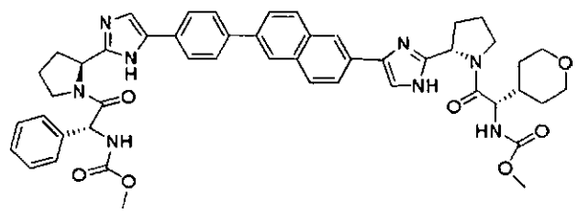
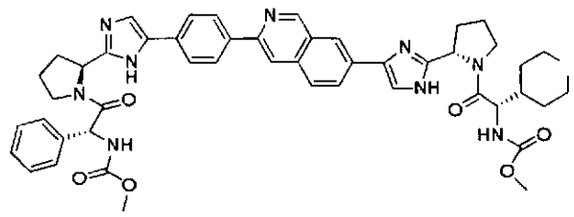
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
71		****	866.4
72		****	908.4
73		****	874.4
74		****	791.4
75		****	875.5

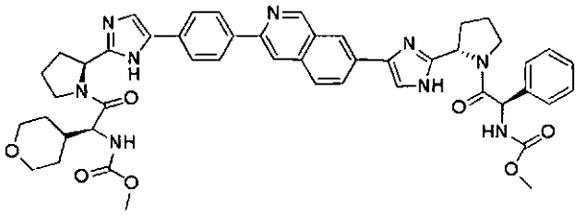
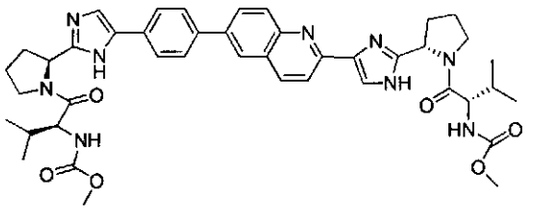
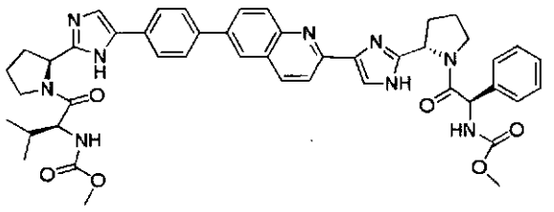
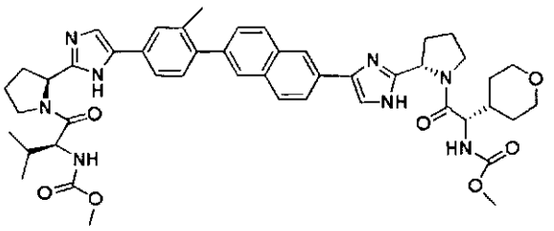
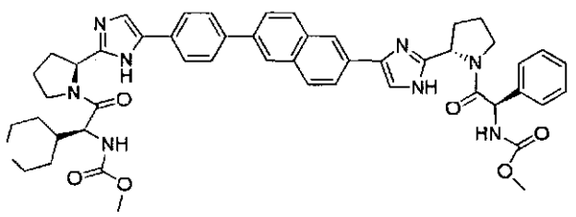
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
76		****	806.4
77		**	874.4
78		****	888.4
79		****	820.4
80		****	859.4

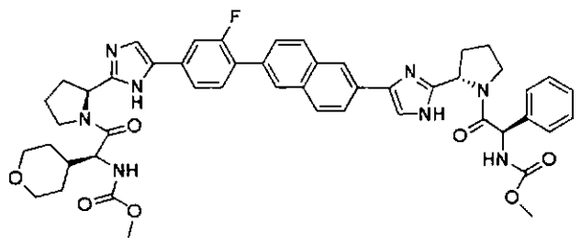
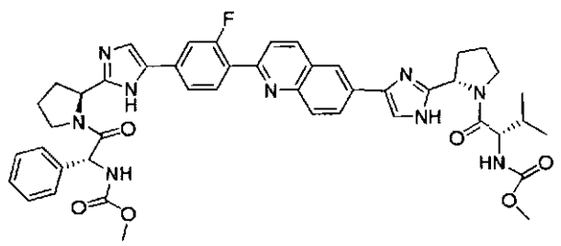
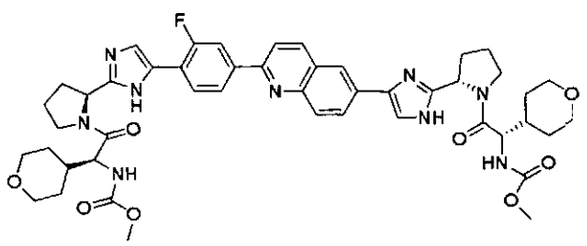
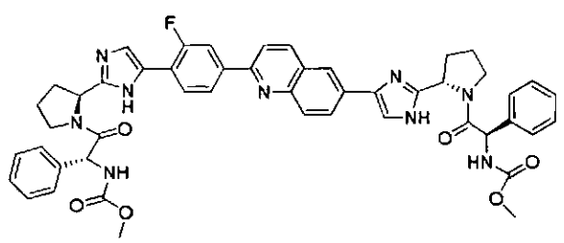
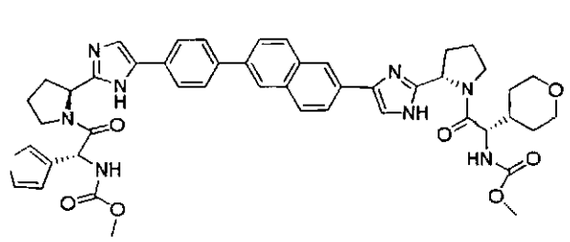
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
81		****	895.4
82		****	867.4
83		****	790.4
84		****	832.4
85		****	803.4

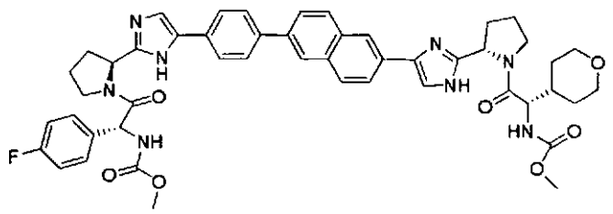
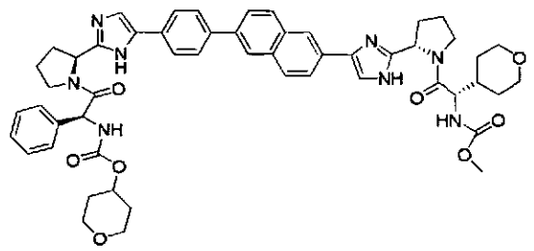
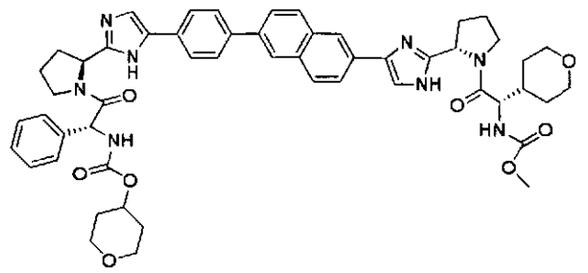
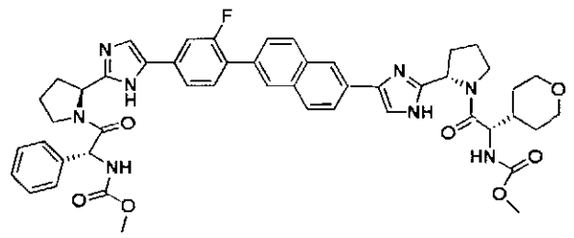
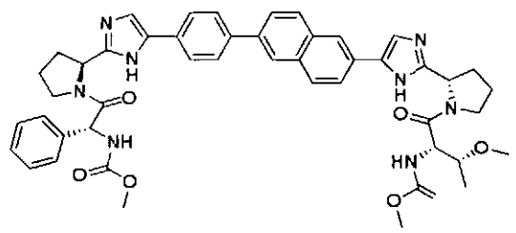
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
86		****	845.4
87		****	837.4
88		****	894.4
89		****	936.4
90		****	866.4

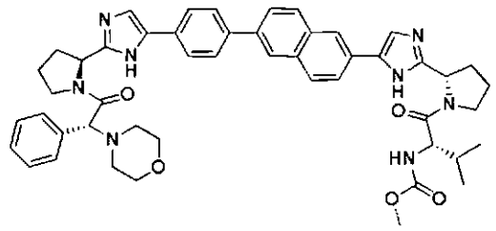
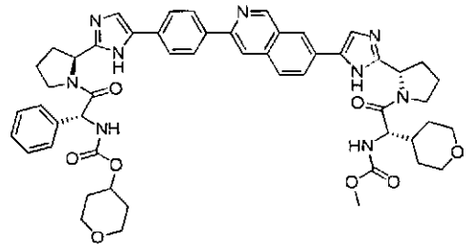
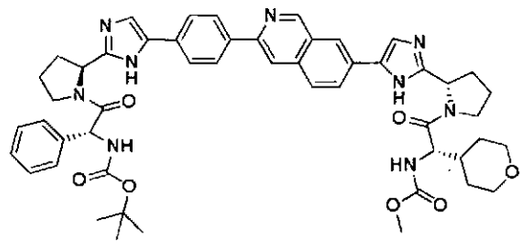
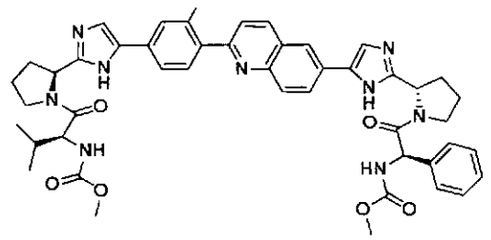
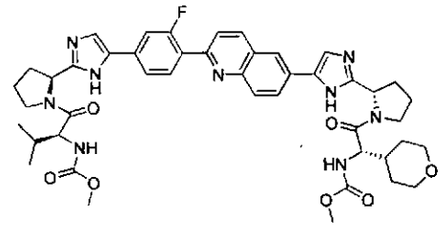
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
91		****	908.4
92		****	936.4
93		****	791.4
94		****	825.4
95		****	833.4

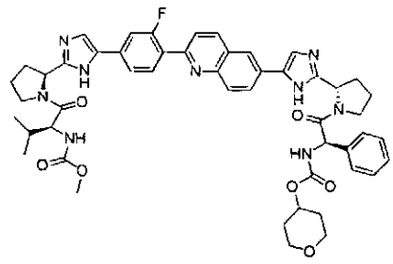
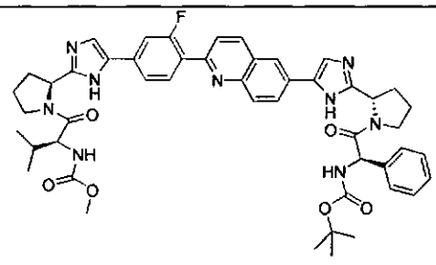
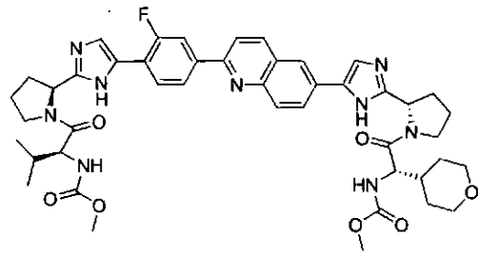
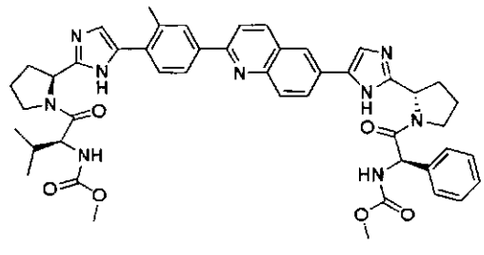
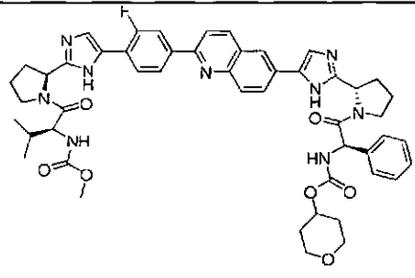
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
96		****	808.4
97		****	876.4
98		****	892.4
99		****	865.4
100		****	866.4

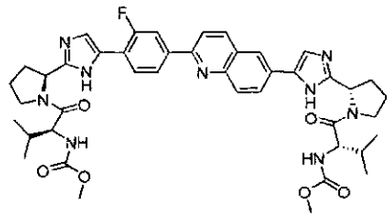
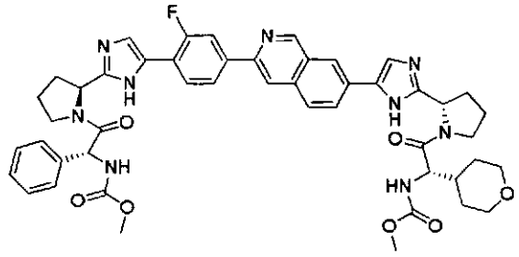
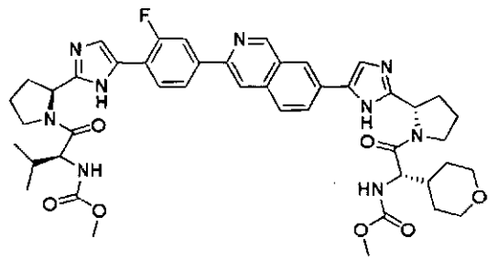
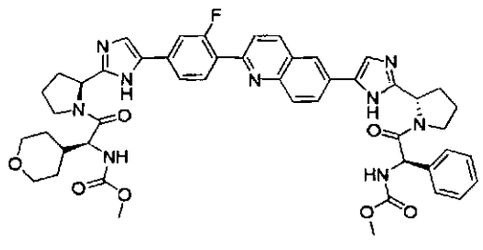
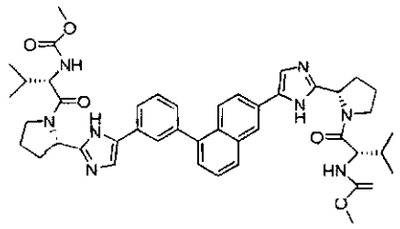
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
101		****	866.4
102		****	790.4
103		****	824.4
104		****	845.4
105		****	865.4

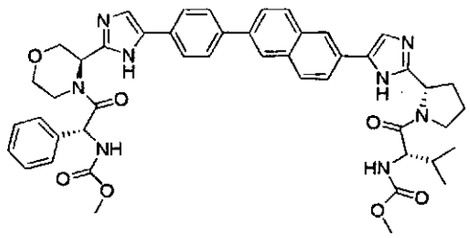
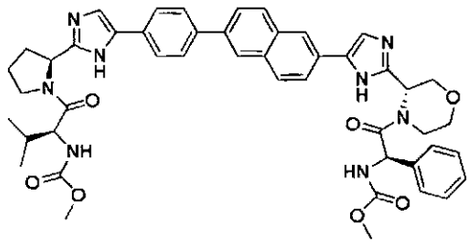
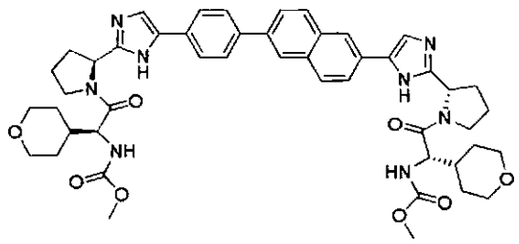
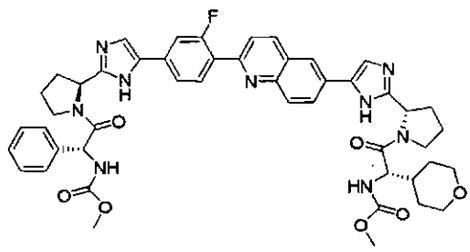
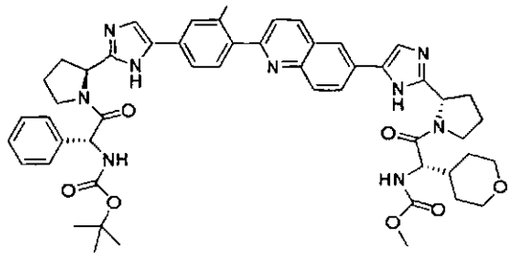
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
106		****	883.4
107		****	842.4
108		****	892.4
109		****	876.4
110		****	871.4

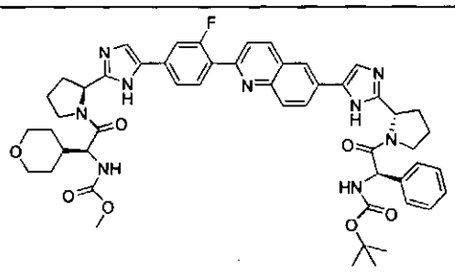
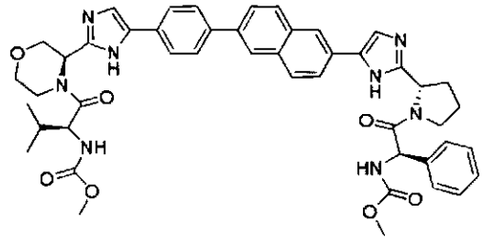
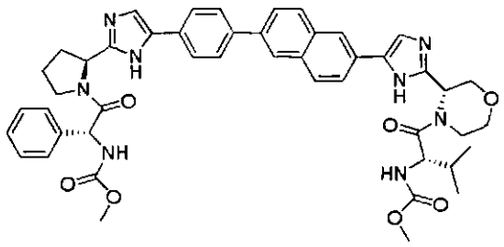
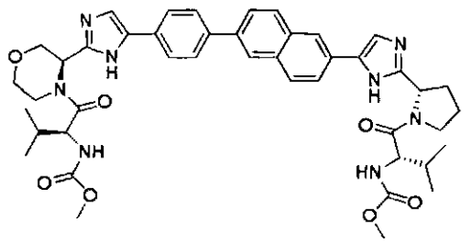
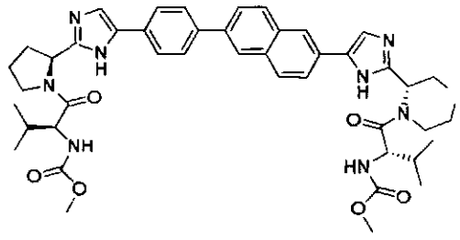
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
111		****	883.4
112		****	935.4
113		****	935.4
114		****	883.4
115		****	839.4

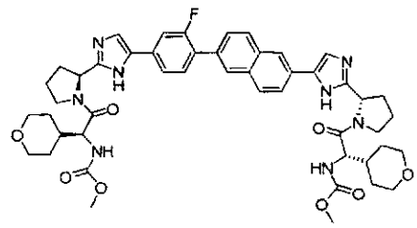
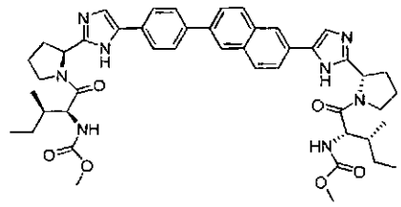
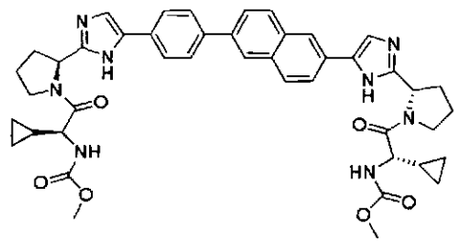
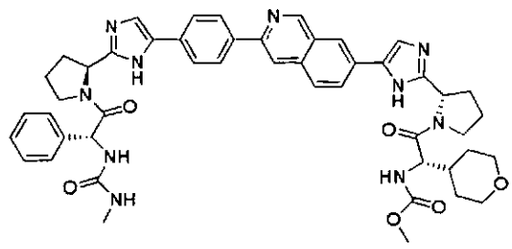
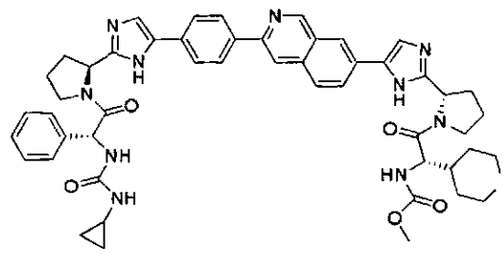
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
116		****	835.4
117		****	936.4
118		****	908.4
119		****	842.4
120		****	850.4

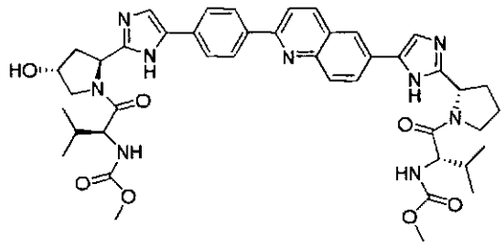
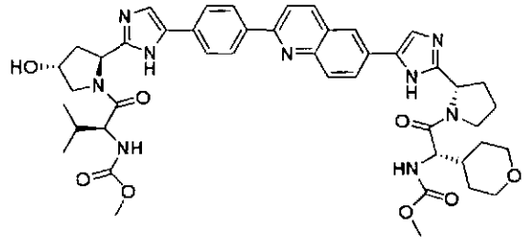
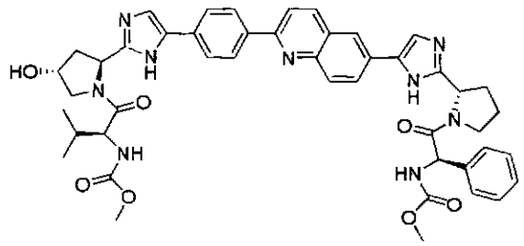
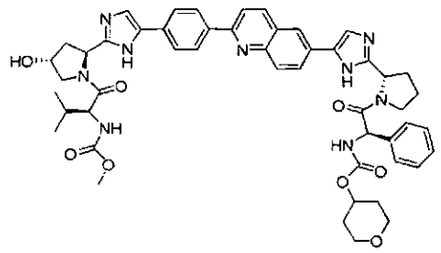
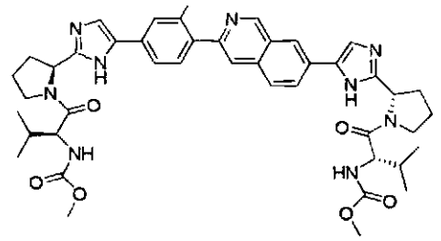
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
121		****	912.4
122		****	884.4
123		****	850.4
124		****	842.4
125		****	912.4

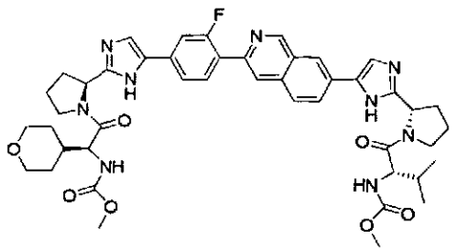
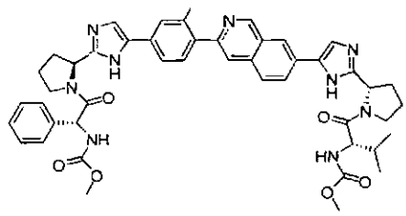
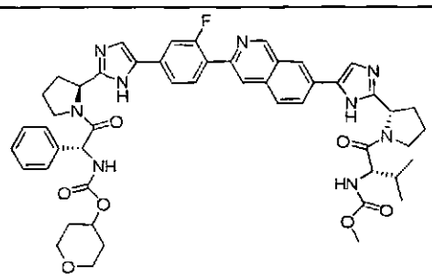
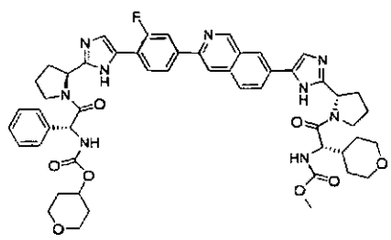
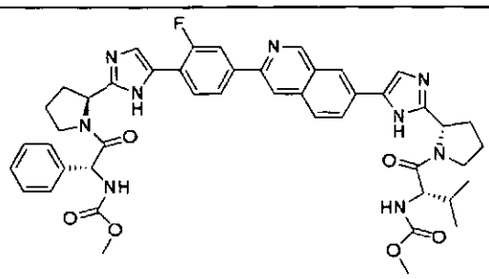
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
126		****	808.4
127		****	884.4
128		****	850.4
129		****	884.4
130		****	789.4

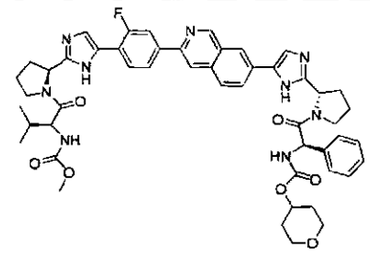
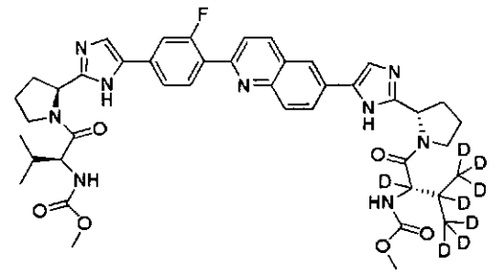
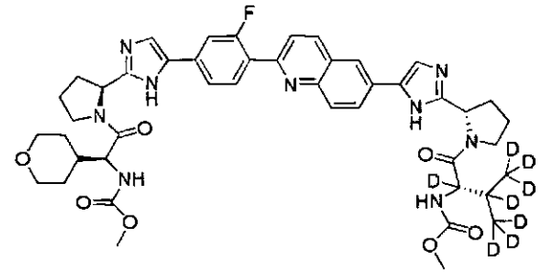
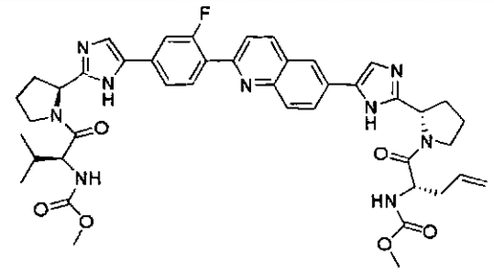
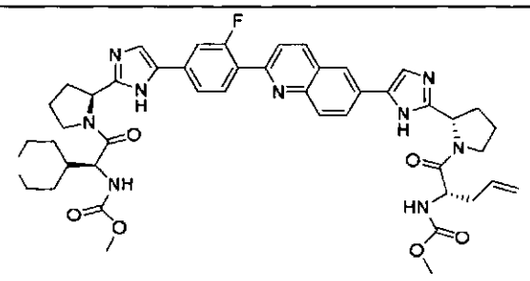
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
131		****	839.4
132		****	839.4
133		****	873.4
134		****	884.4
135		****	926.4

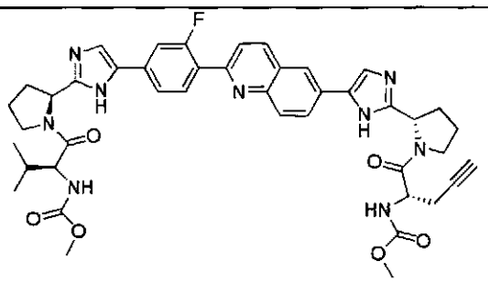
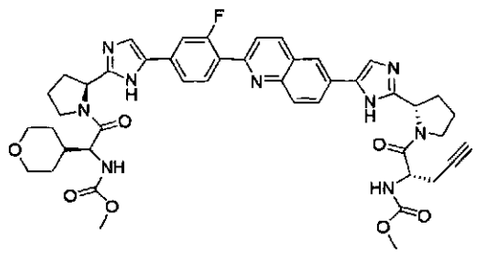
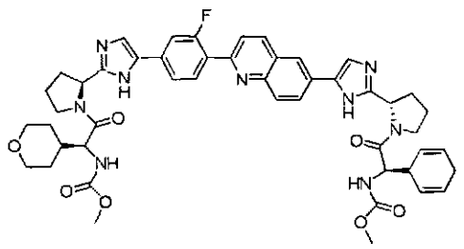
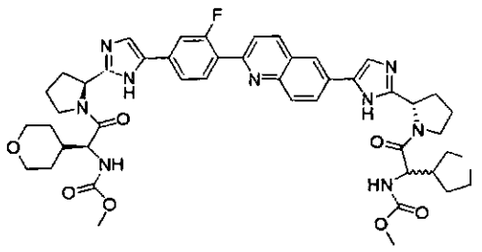
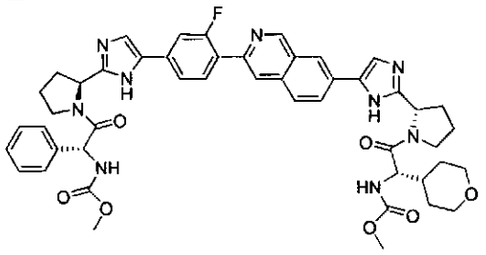
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
136		****	926.4
137		****	839.4
138		****	839.4
139		****	805.4
140		****	805.4

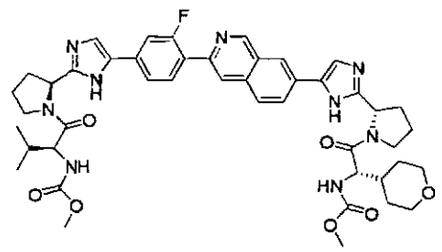
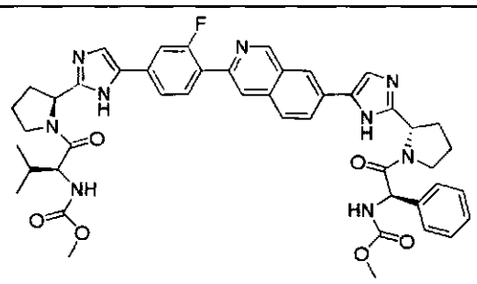
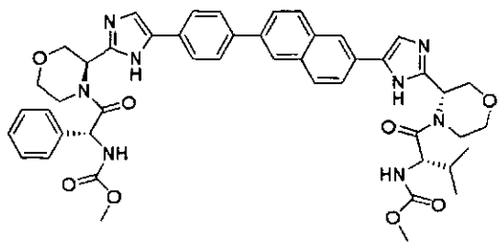
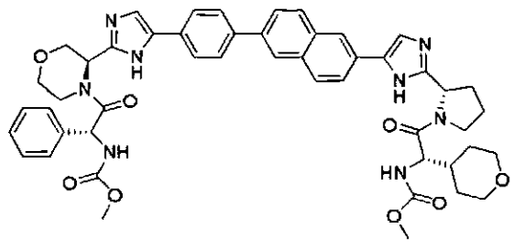
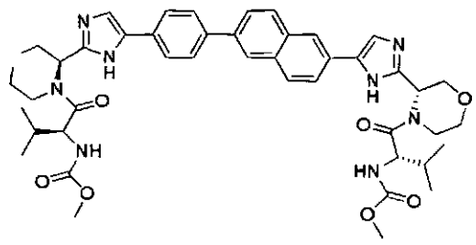
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
141		****	891.4
142		****	817.4
143		****	785.4
144		****	865.4
145		****	891.4

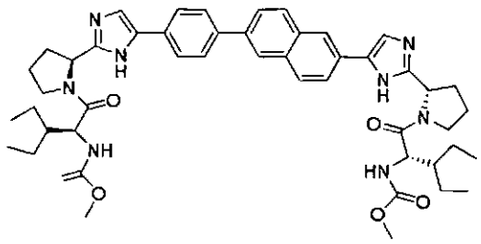
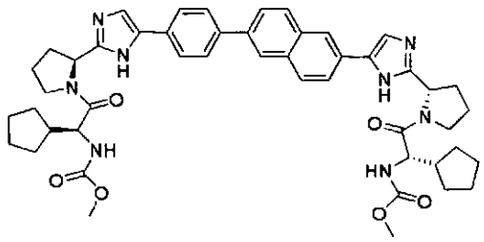
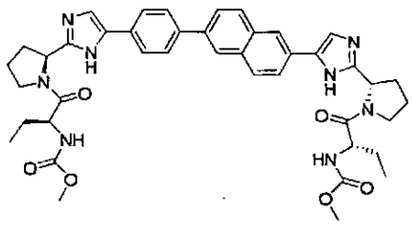
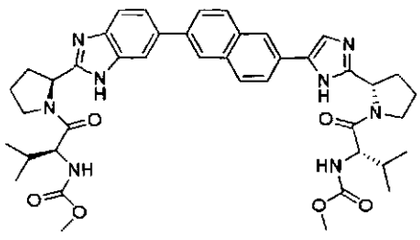
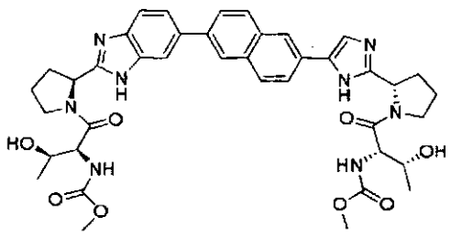
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
146		****	806.4
147		****	848.4
148		****	840.4
149		****	910.4
150		****	808.4

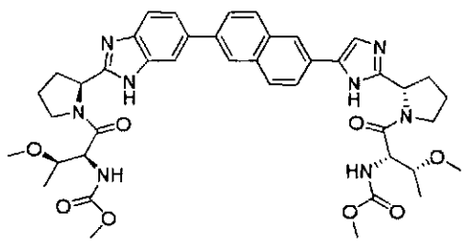
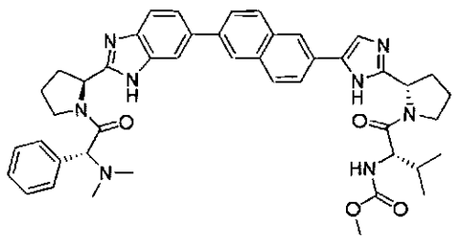
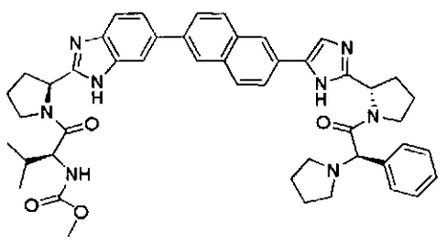
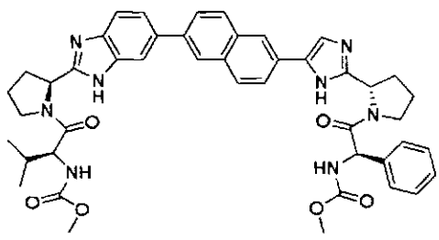
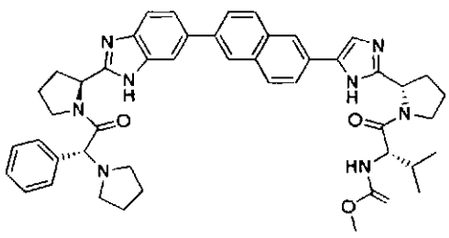
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
151		****	850.4
152		****	842.4
153		****	912.4
154		****	954.4
155		****	842.4

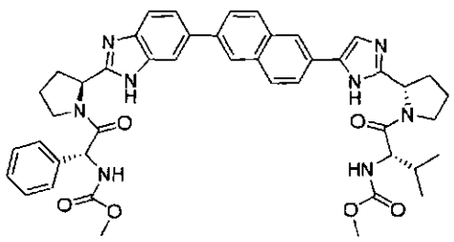
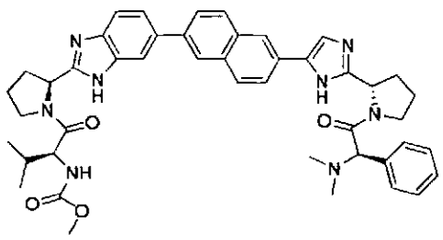
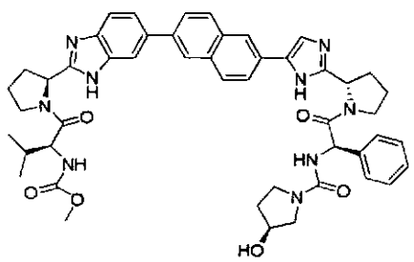
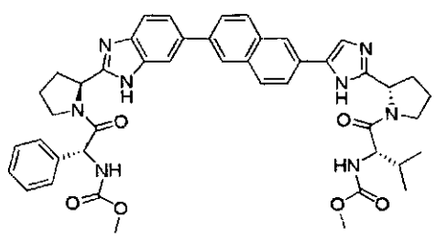
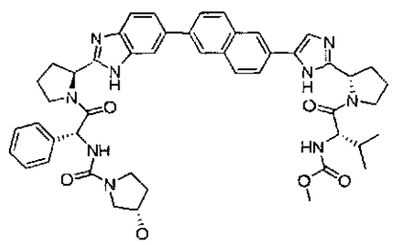
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
156		****	912.4
157			816.4
158			858.4
159			806.4
160			848.4

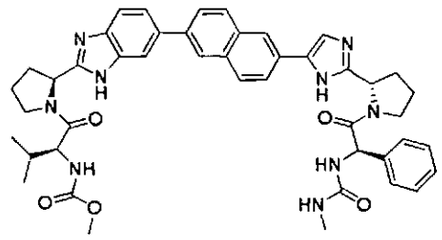
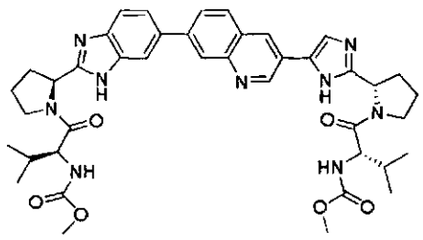
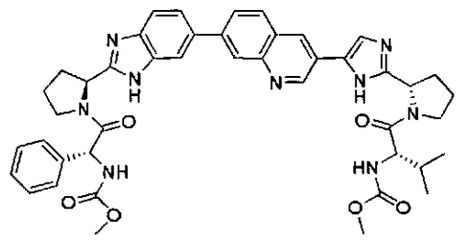
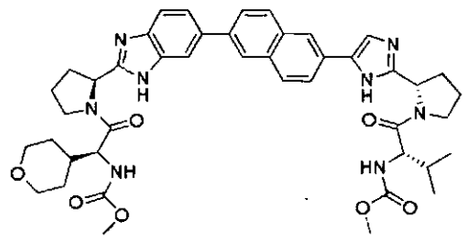
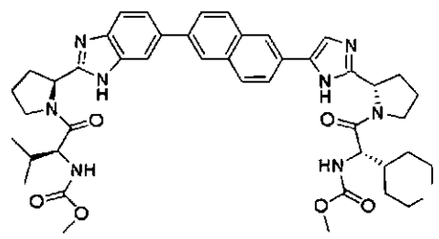
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
161			804.4
162			846.4
163			886.4
164			878.4
165			884.4

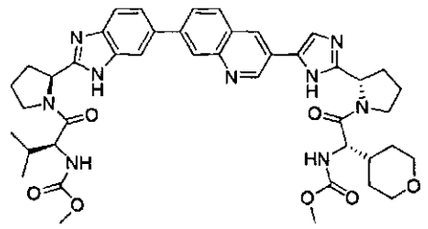
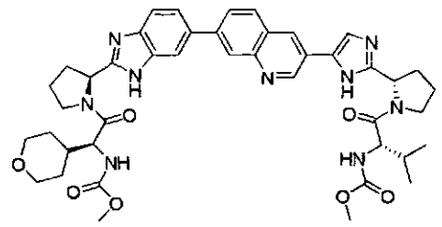
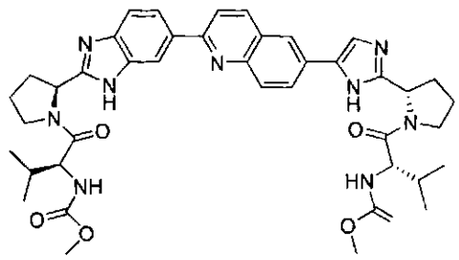
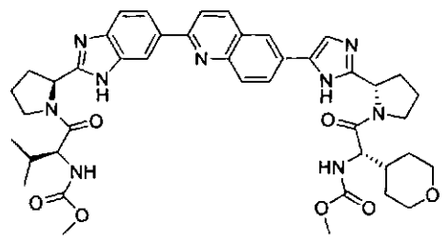
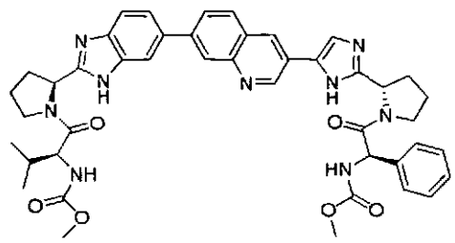
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
166			850.4
167			842.4
168			855.4
169			881.4
170			821.4

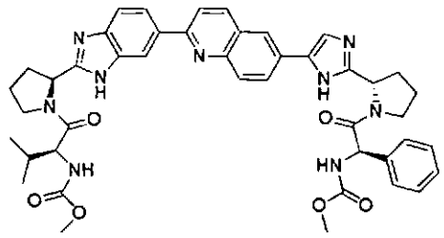
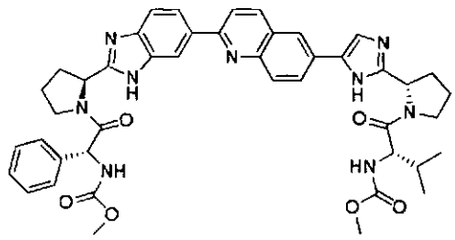
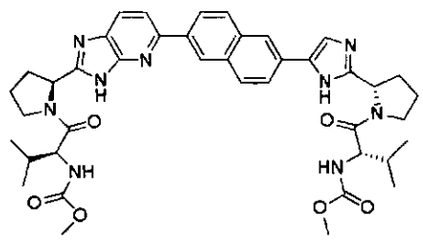
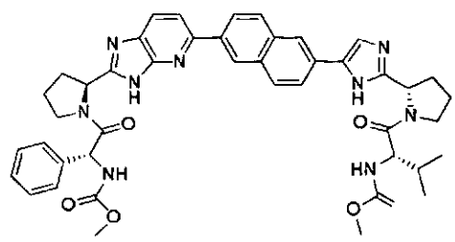
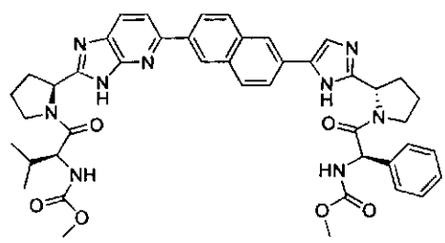
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
171			845.4
172			841.4
173			761.4
174		****	763.4
175		****	767.3

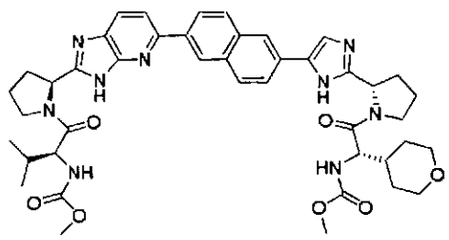
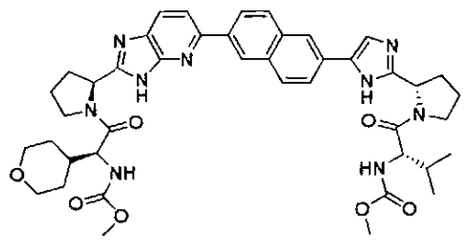
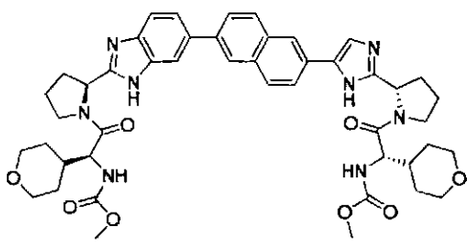
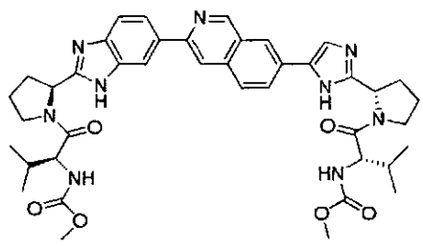
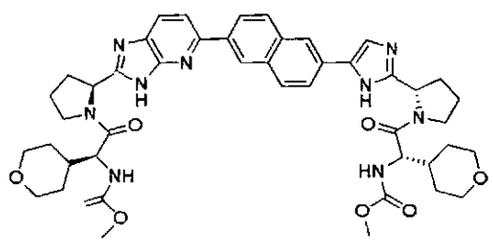
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
176		****	795.4
177		****	767.4
178		****	793.4
179		****	797.4
180		****	793.4

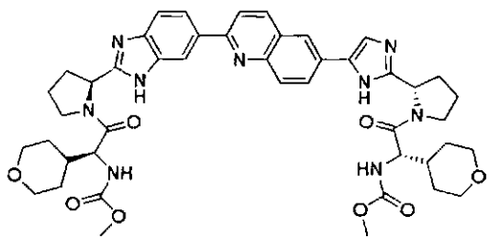
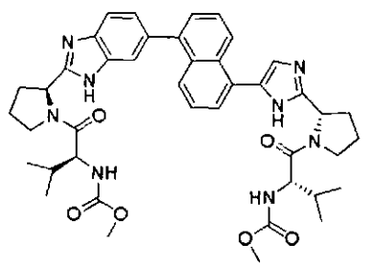
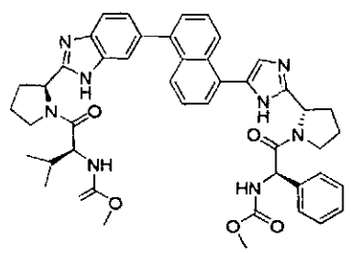
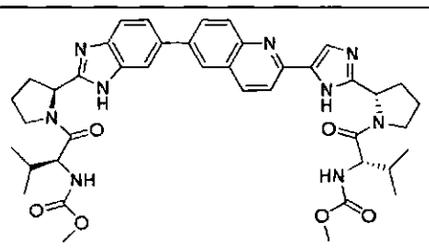
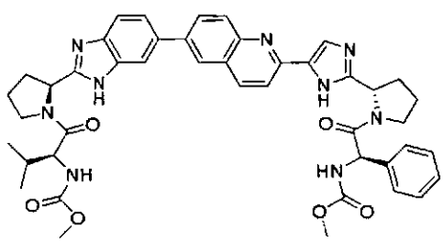
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
181		****	797.4
182		****	767.4
183		****	852.4
184		****	797.4
185		****	852.4

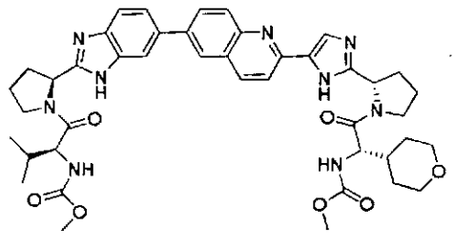
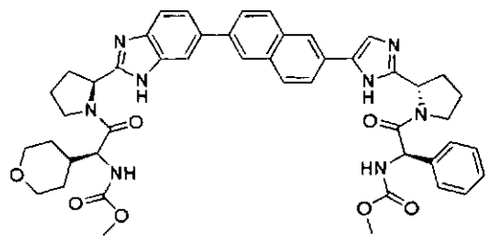
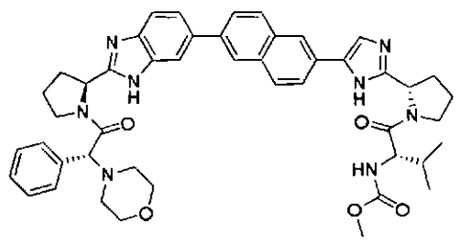
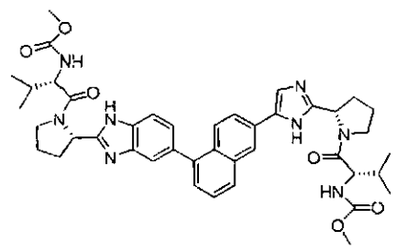
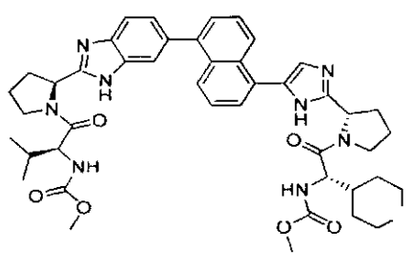
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
186		****	796.4
187		****	764.4
188		***	798.4
189		****	805.4
190		****	805.4

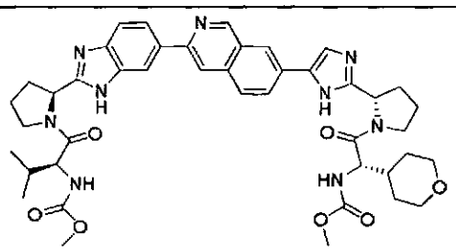
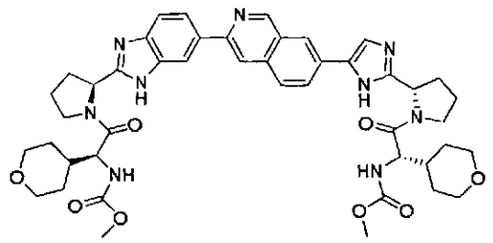
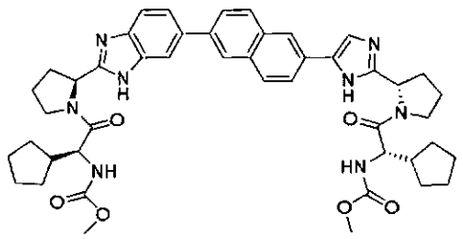
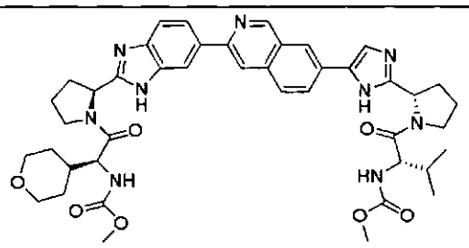
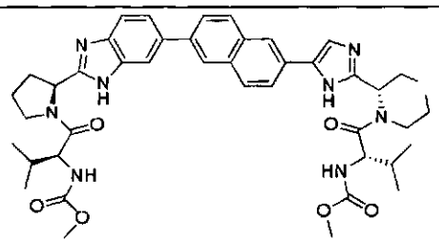
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
191		****	806.4
192		****	806.4
193		****	764.4
194		****	806.4
195		****	798.4

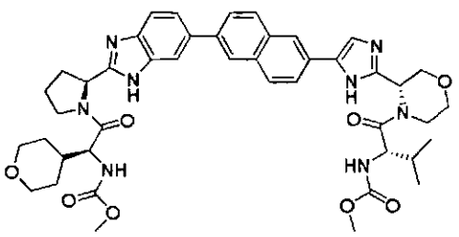
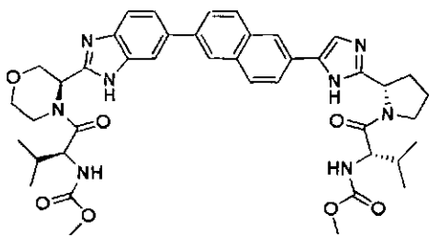
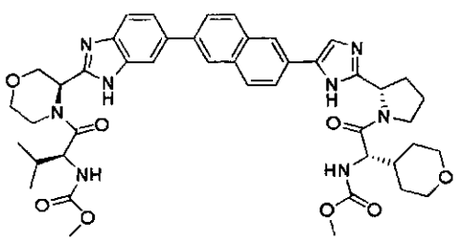
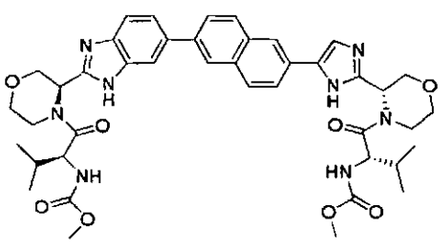
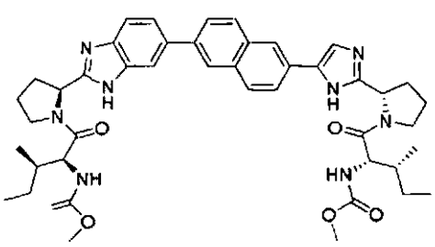
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
196		****	798.4
197		****	798.4
198		****	764.4
199		****	798.4
200		****	798.4

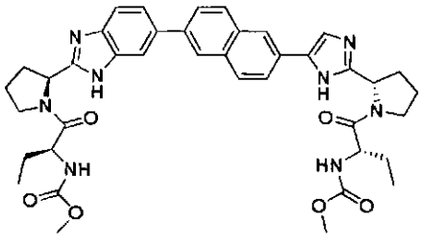
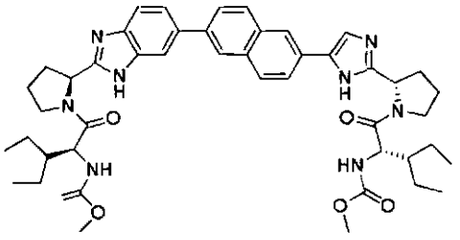
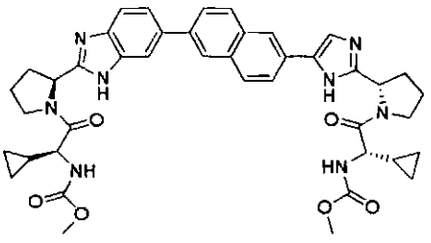
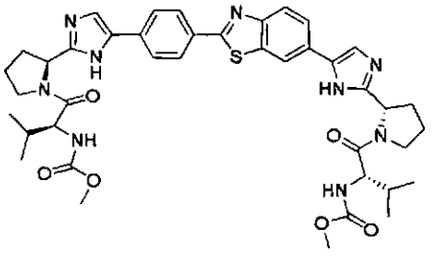
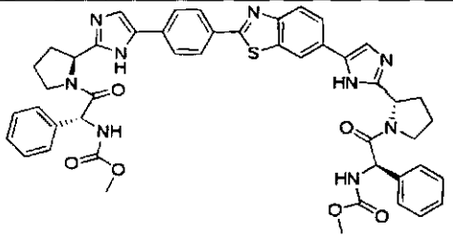
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
201		****	806.4
202		****	806.4
203		****	847.4
204		****	764.4
205		****	848.4

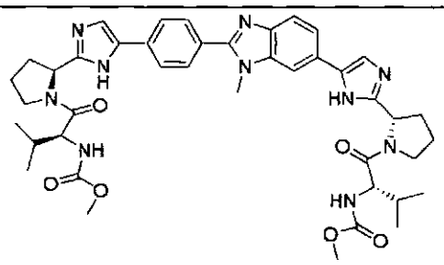
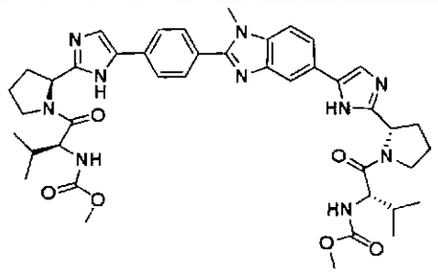
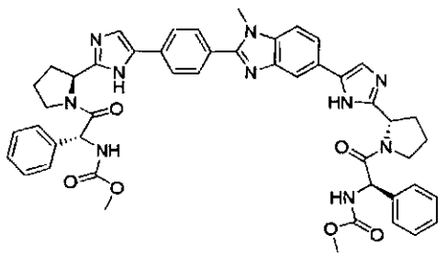
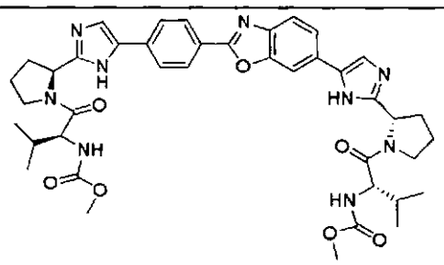
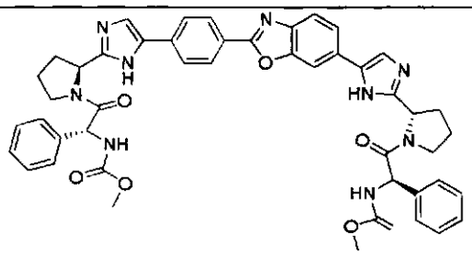
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
206		***	848.4
207		****	763.4
208		****	797.4
209		****	764.4
210		****	798.4

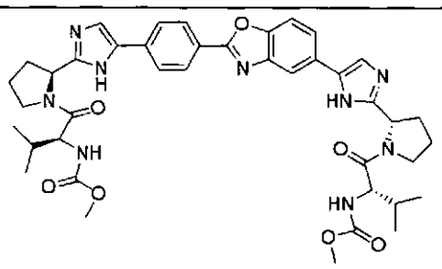
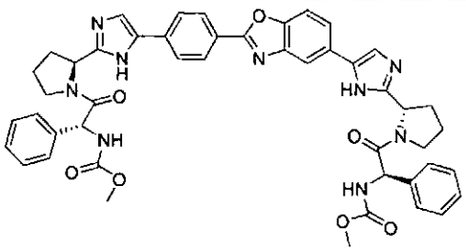
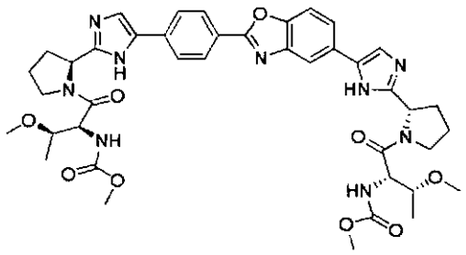
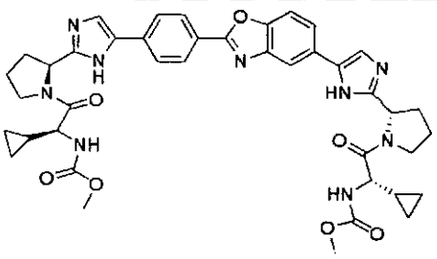
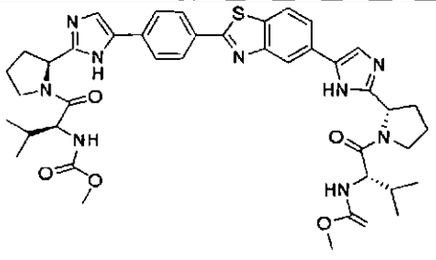
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
211		****	806.4
212		****	839.4
213		****	809.4
214		**	763.4
215		****	805.4

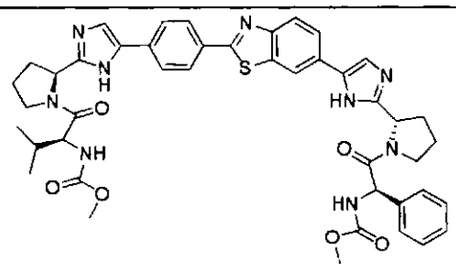
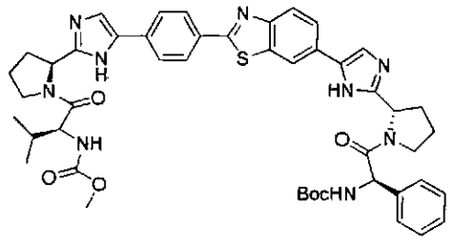
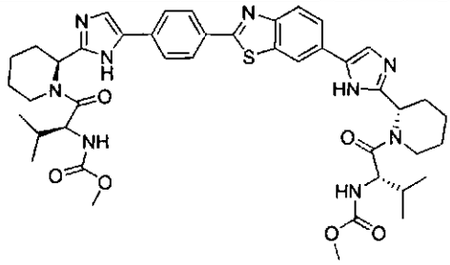
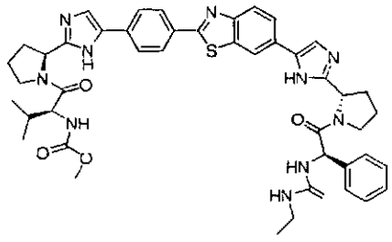
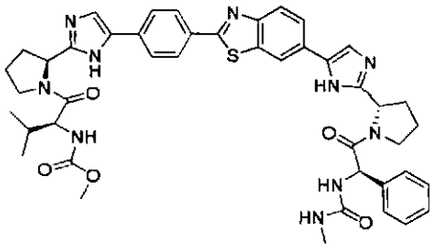
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
216		****	806.4
217		***	848.4
218		****	815.4
219			806.4
220			779.4

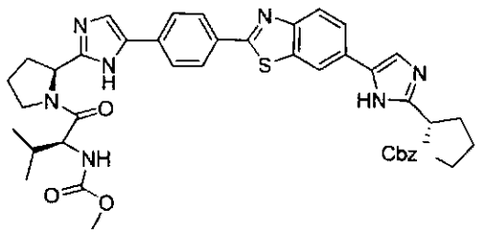
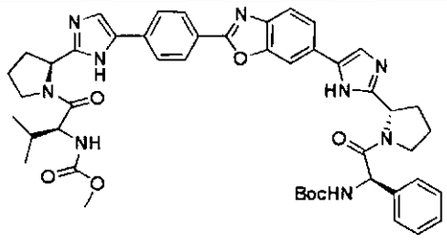
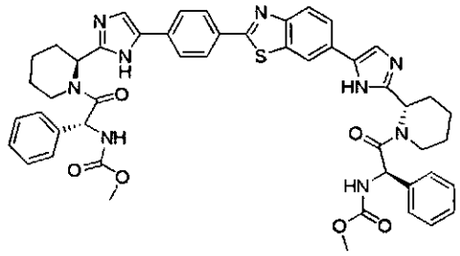
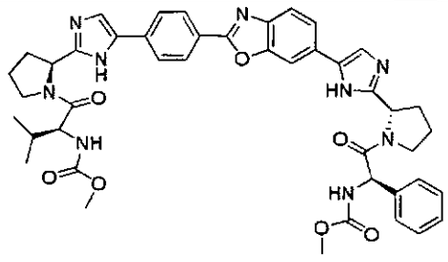
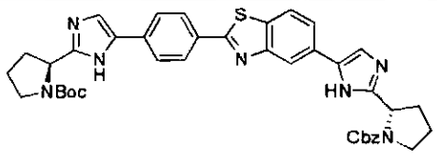
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
221			821.4
222			779.4
223			821.4
224			795.4
225			791.4

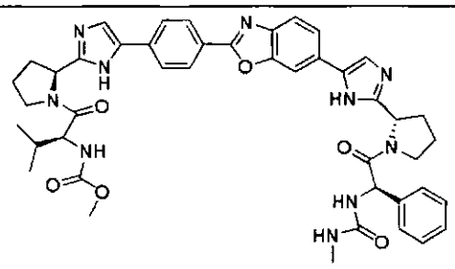
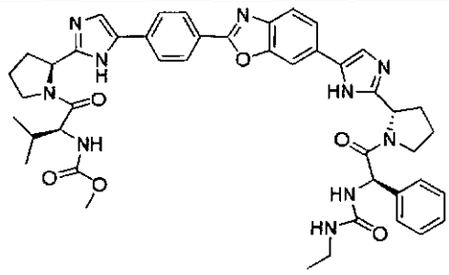
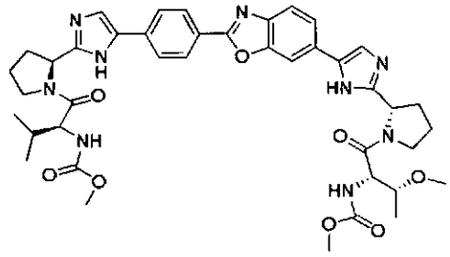
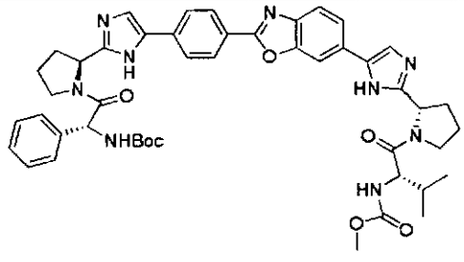
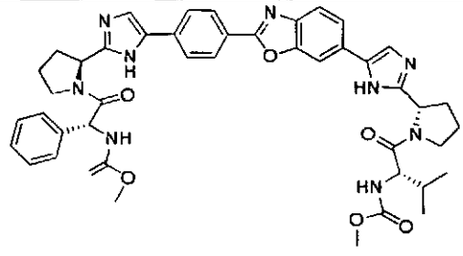
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
226			735.4
227			819.4
228			759.4
229		****	796.4
230		****	864.3

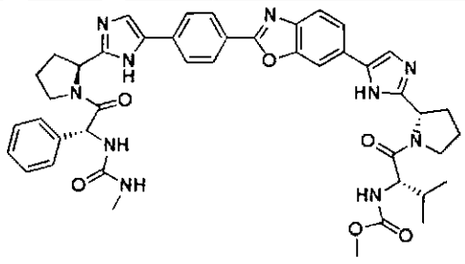
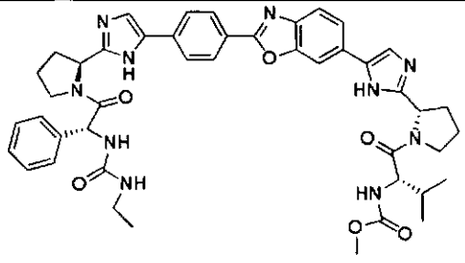
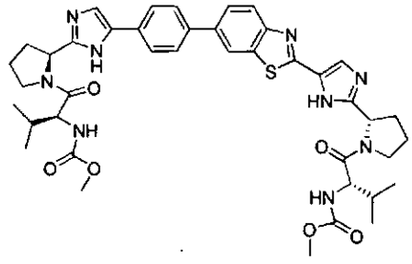
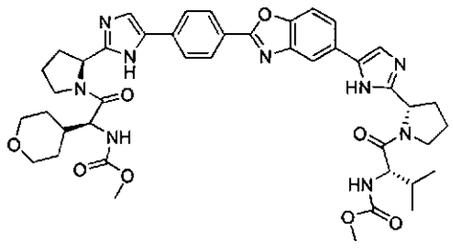
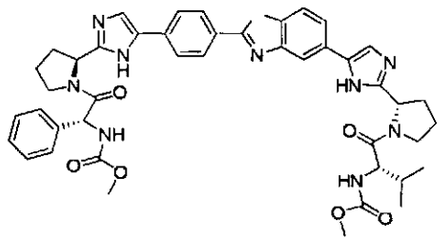
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
231		****	793.4
232		****	793.4
233		****	861.4
234		****	780.4
235		****	848.3

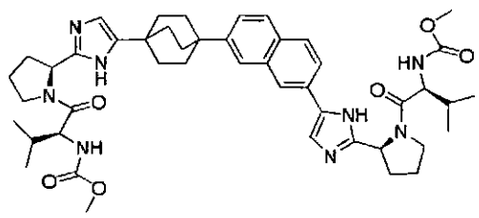
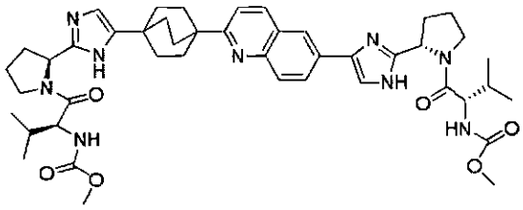
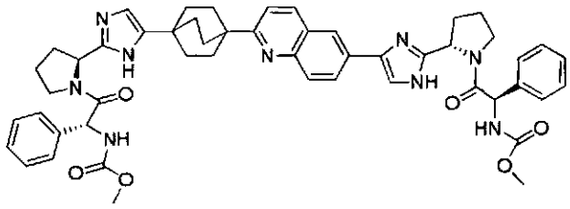
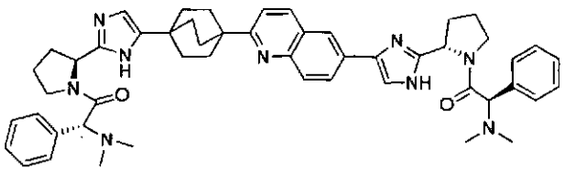
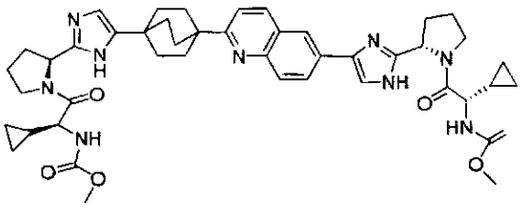
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
236		****	780.4
237		****	848.3
238		****	812.4
239		****	776.3
240		****	796.4

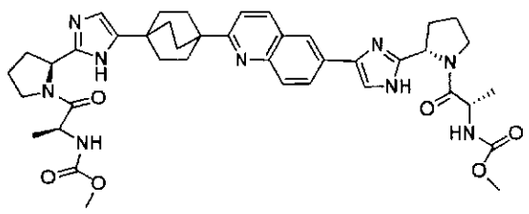
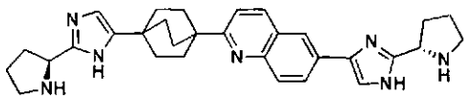
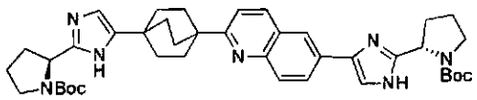
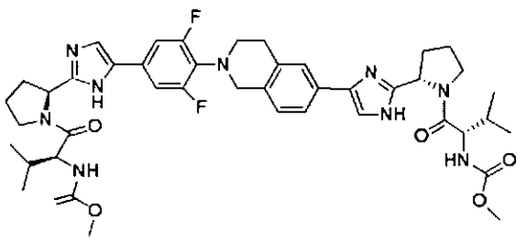
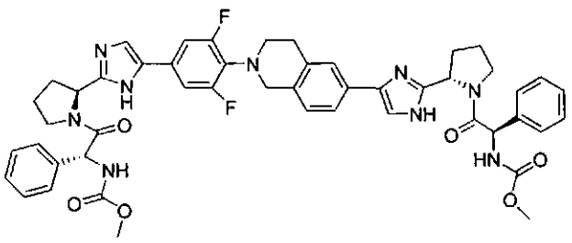
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
241		****	830.3
242		****	872.4
243		****	824.4
244		****	843.4
245		****	829.4

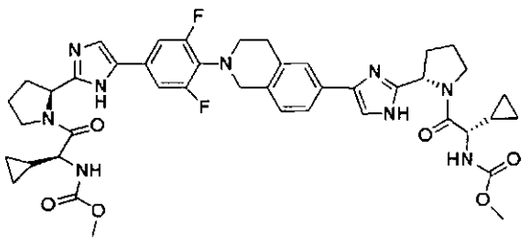
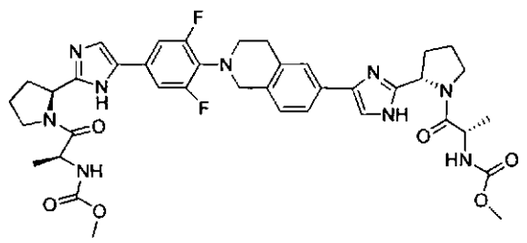
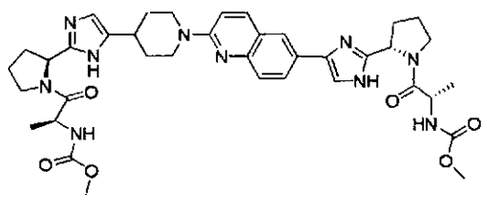
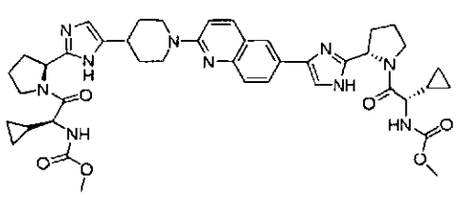
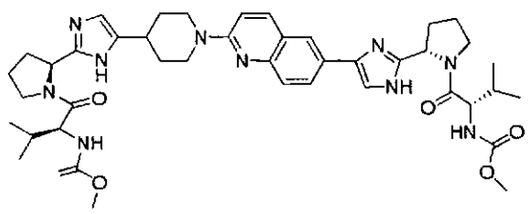
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
246		****	773.3
247		****	856.4
248		****	892.4
249		****	814.4
250		**	716.3

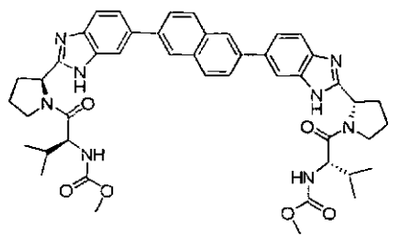
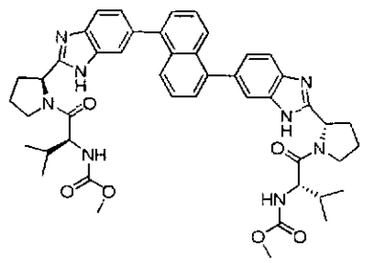
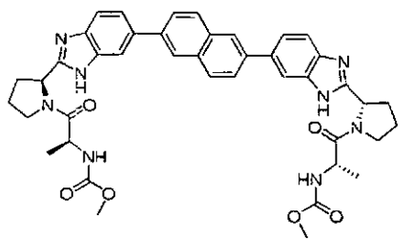
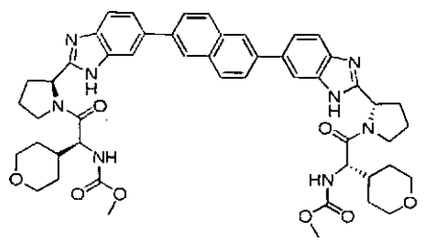
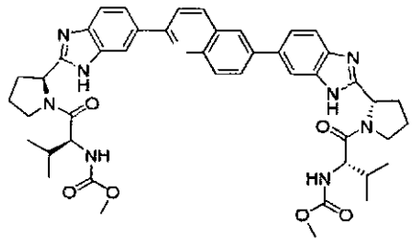
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
251		****	813.4
252		****	827.4
253		****	796.4
254		****	856.4
255		****	814.4

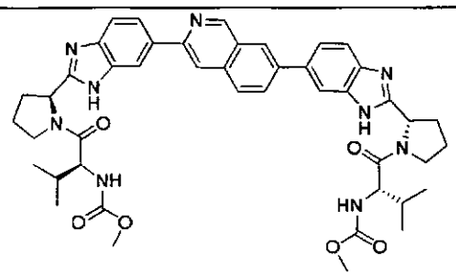
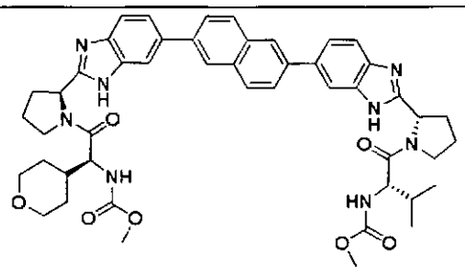
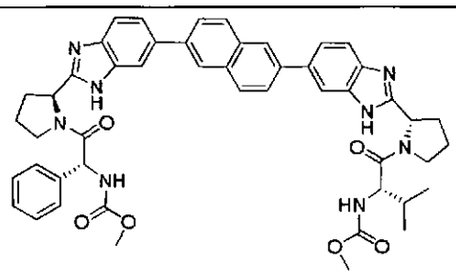
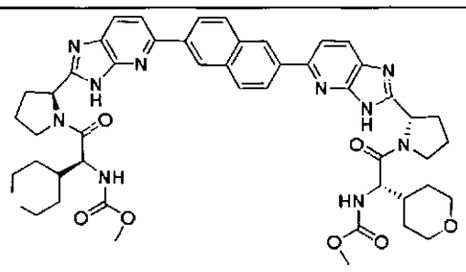
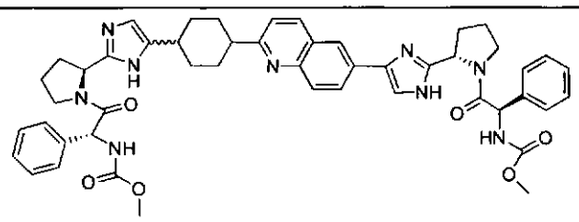
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
256		****	813.4
257		****	827.4
258		****	796.4
259		****	822.4
260		****	814.4

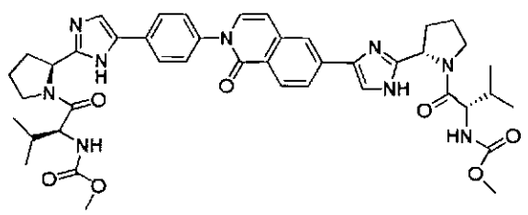
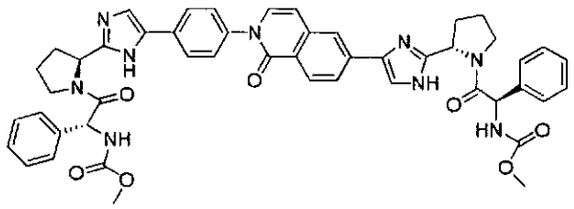
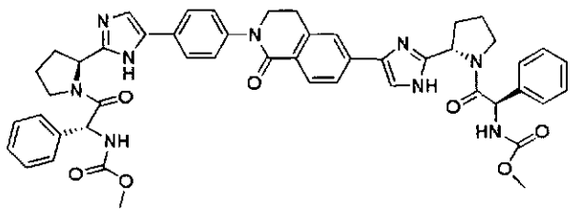
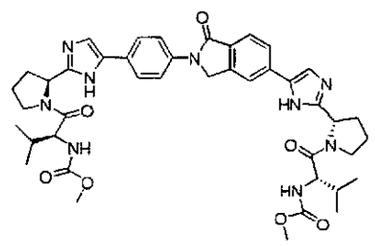
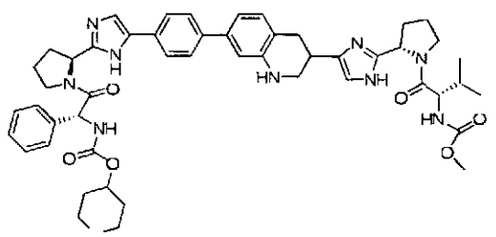
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
261		***	821.5
262		****	822.5
263		****	890.4
264		***	830.5
265		****	818.4

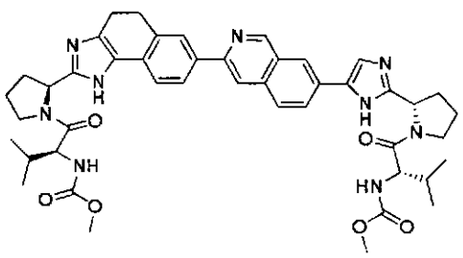
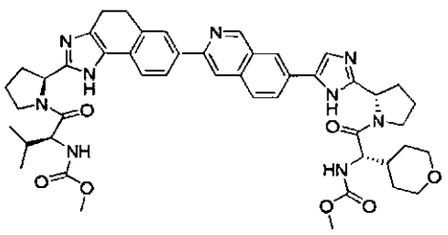
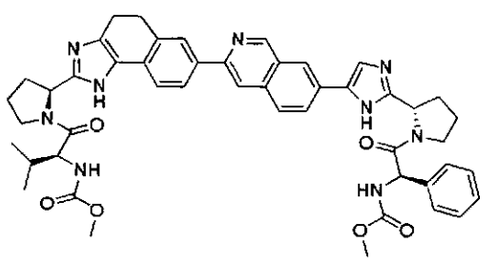
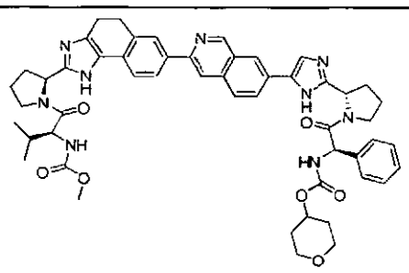
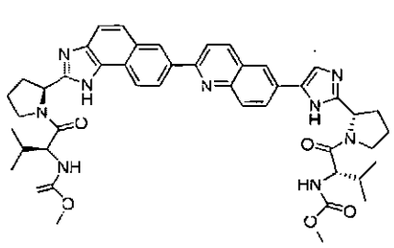
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
266		****	766.4
267		*	508.3
268		**	708.4
269		****	830.4
270		****	898.4

Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
271		****	826.4
272		****	774.3
273		***	741.4
274		***	793.4
275		****	797.4

Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
276		****	813.4
277		****	813.4
278		****	757.3
279		****	897.4
280		****	814.4

Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
281		****	814.4
282		****	855.4
283		****	847.4
284			899.4
286		****	864.4

Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
287		****	806.4
288		****	874.4
289		****	876.4
290		****	794.4
291		****	898.5

Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
292		****	816.4
293		****	858.4
294		****	850.4
295		****	920.4
296		****	814.4

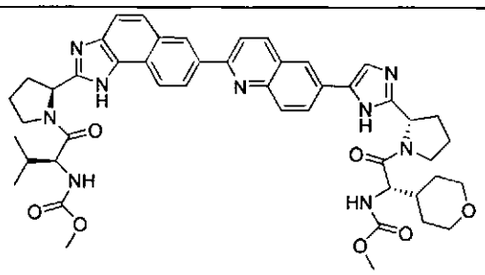
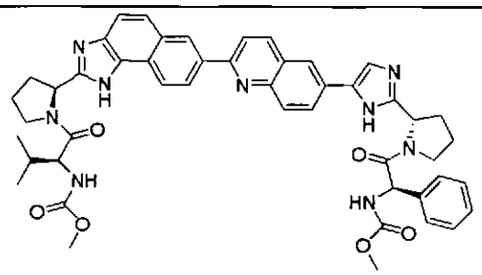
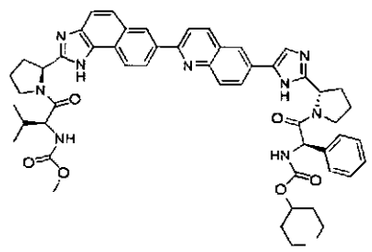
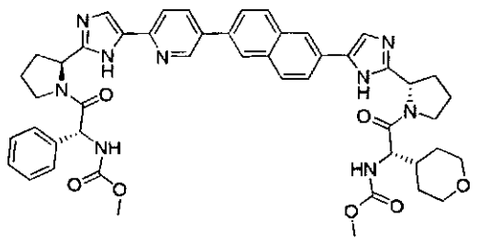
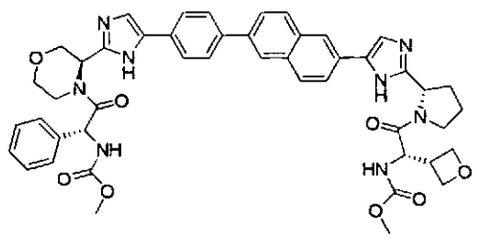
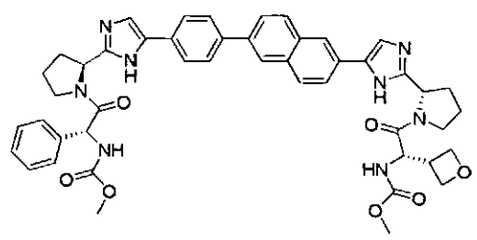
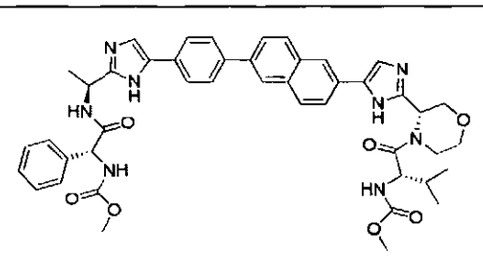
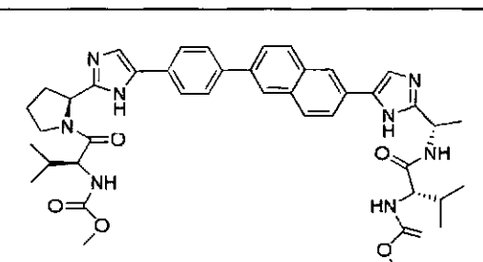
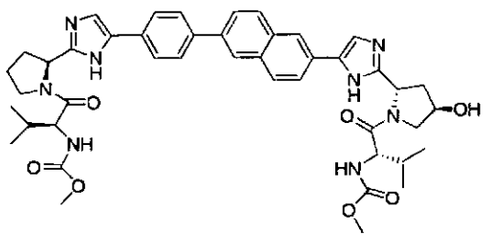
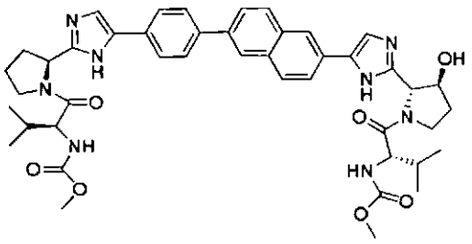
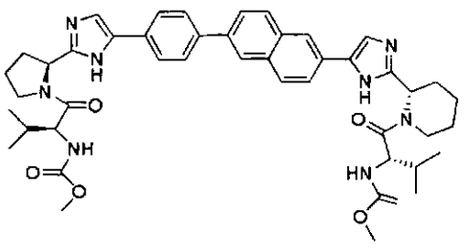
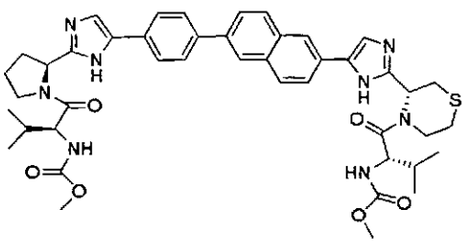
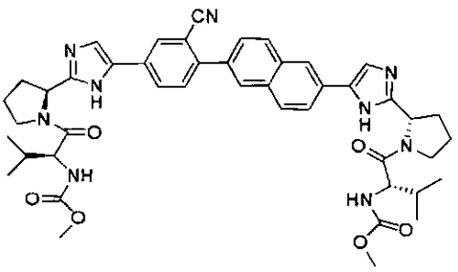
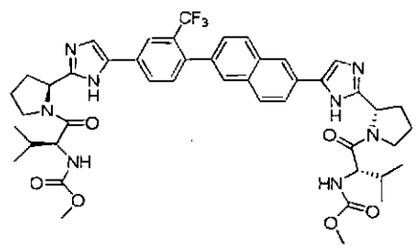
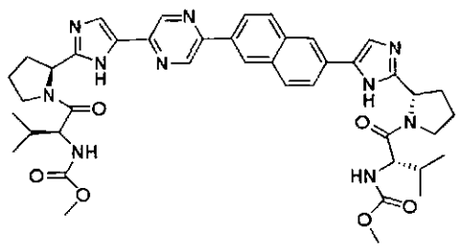
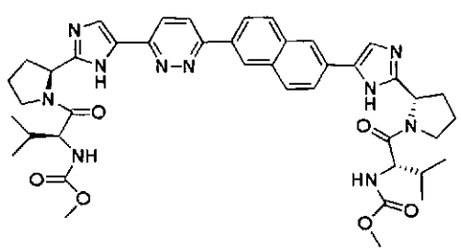
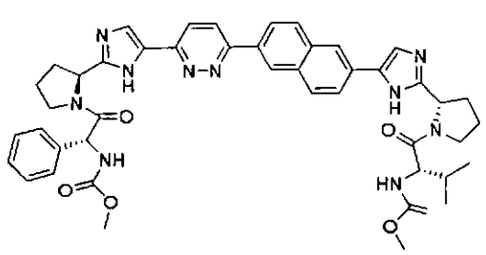
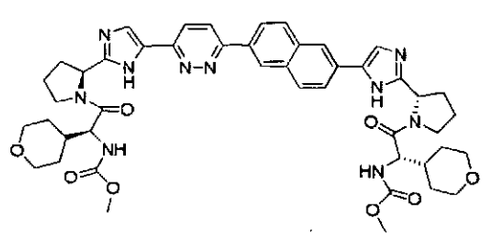
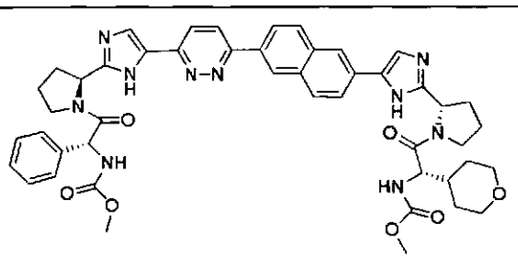
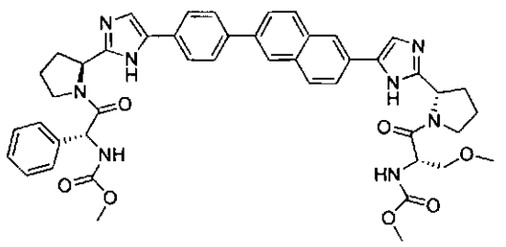
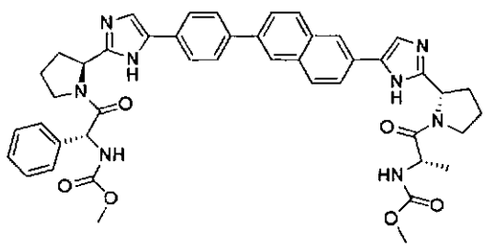
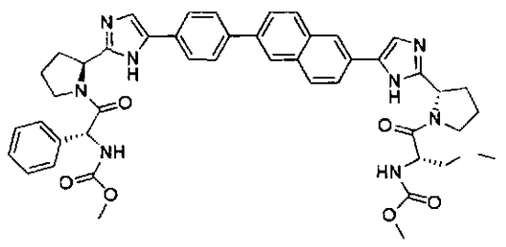
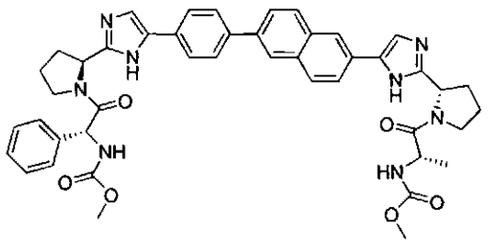
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
297		****	856.4
298		****	848.4
299		****	918.4

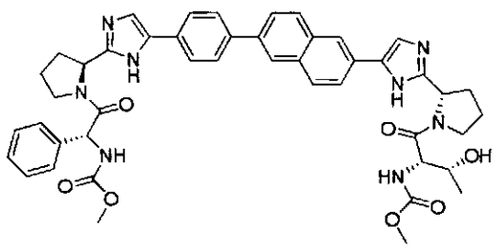
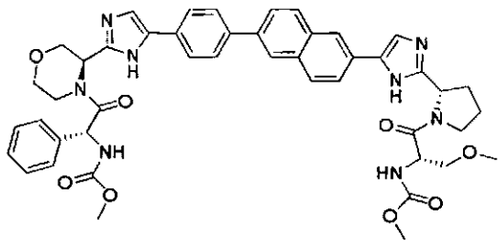
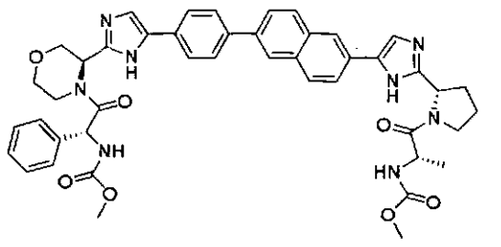
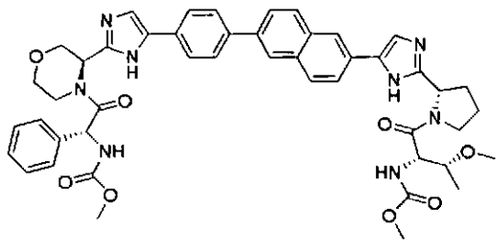
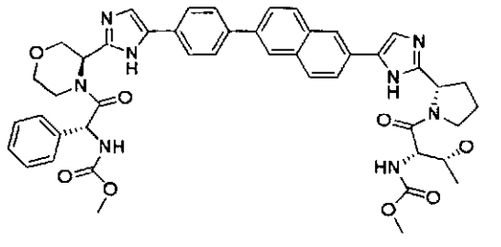
Tabla 2

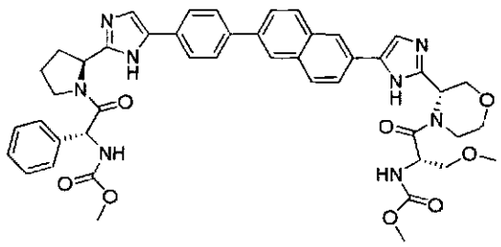
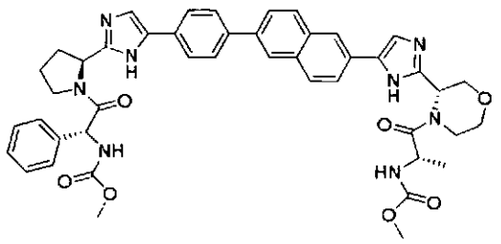
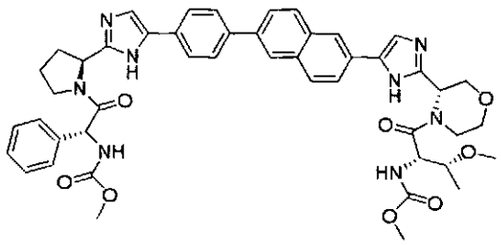
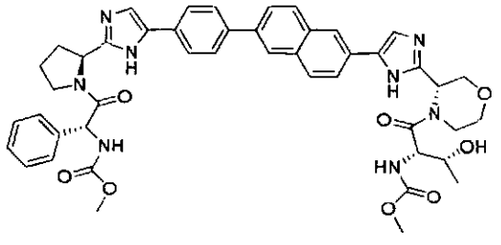
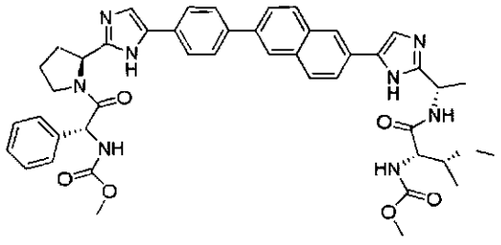
Compuesto	Estructura
300	
301	
302	
303	
304	

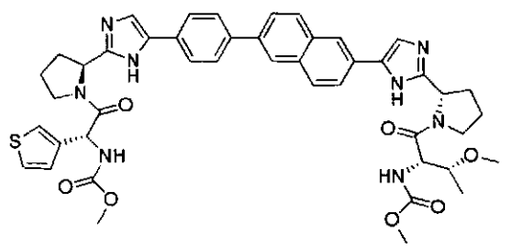
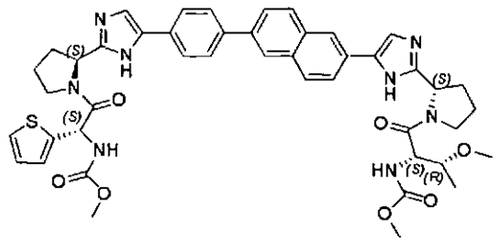
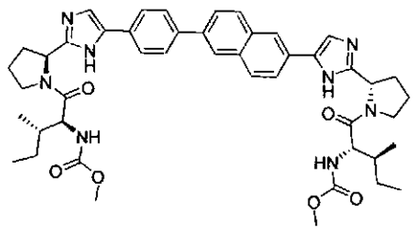
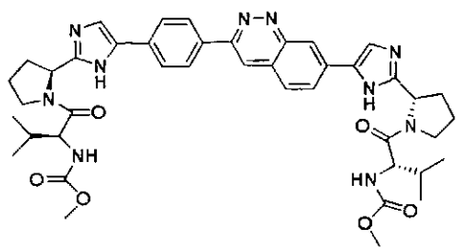
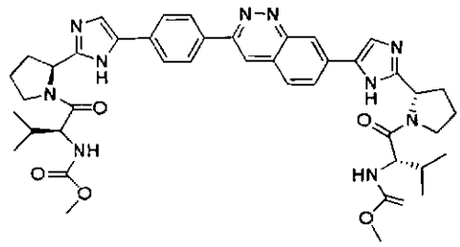
Compuesto	Estructura
305	
306	
307	
308	
309	

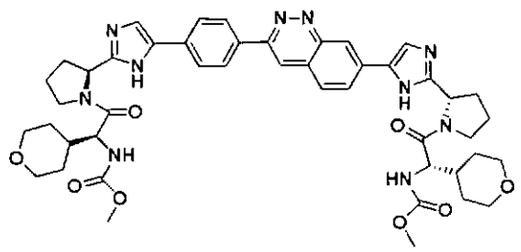
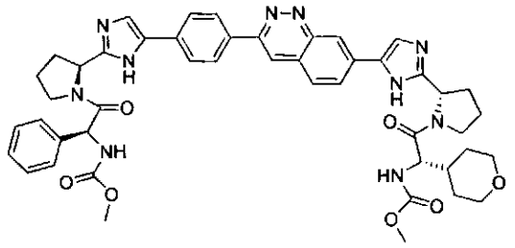
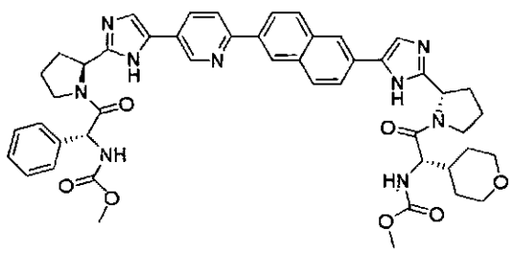
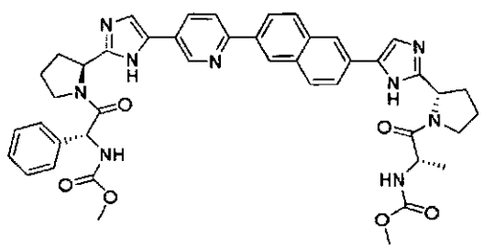
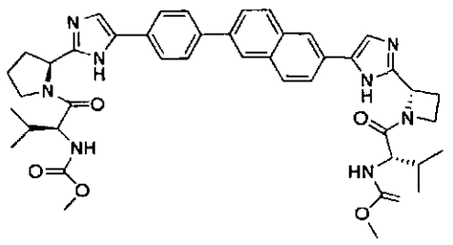
Compuesto	Estructura
310	
311	
312	
313	
314	

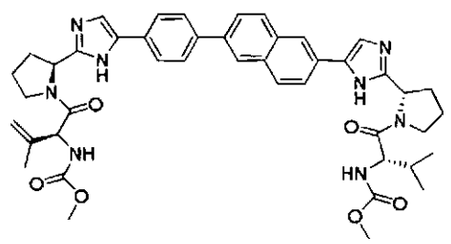
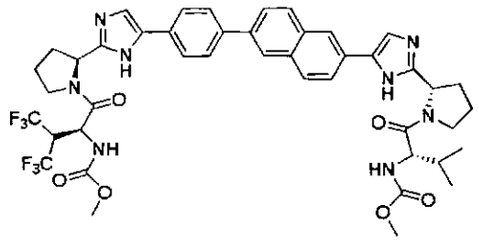
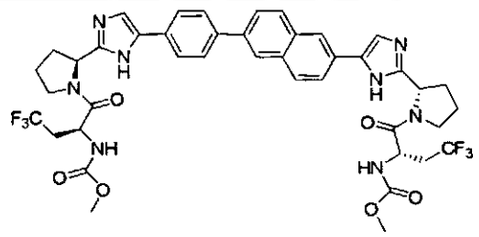
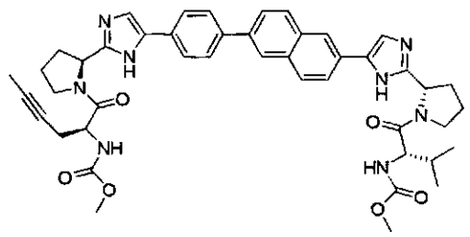
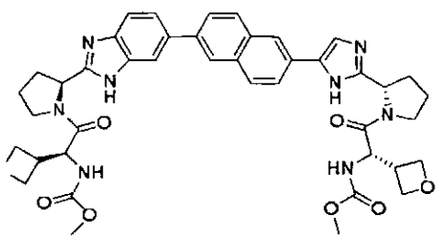
Compuesto	Estructura
315	
316	
317	
318	
319	

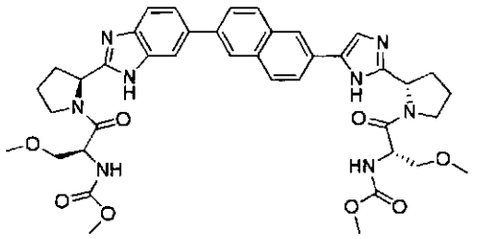
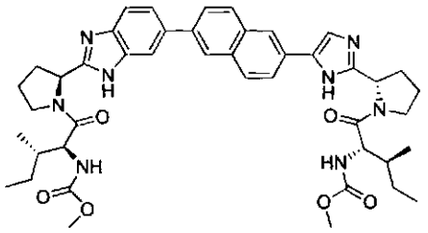
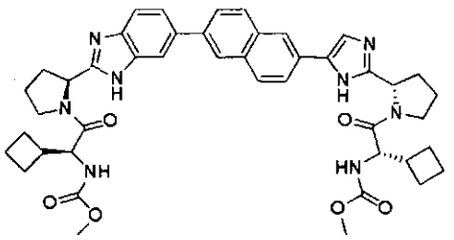
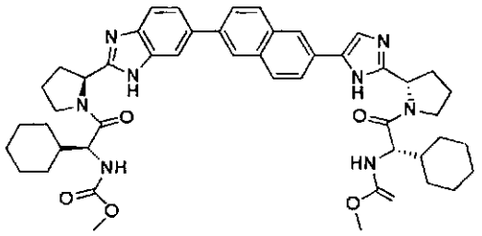
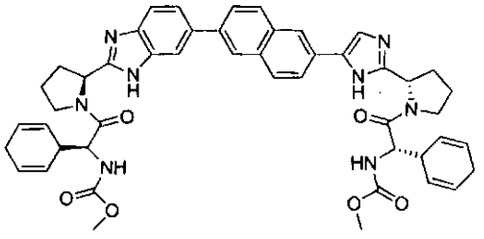
Compuesto	Estructura
320	
321	
322	
323	
324	

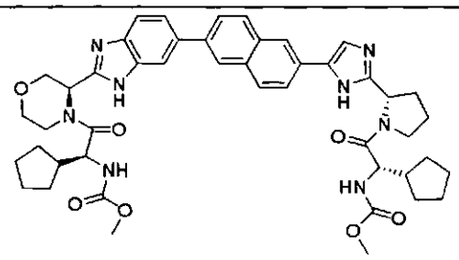
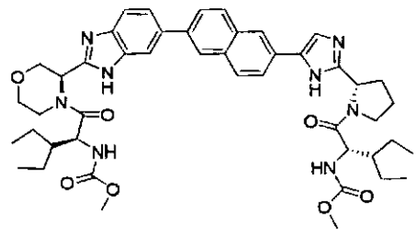
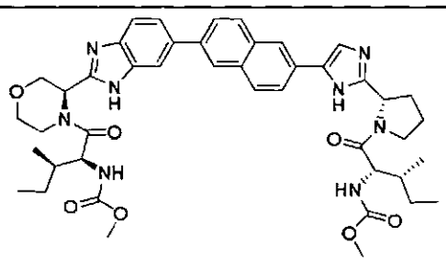
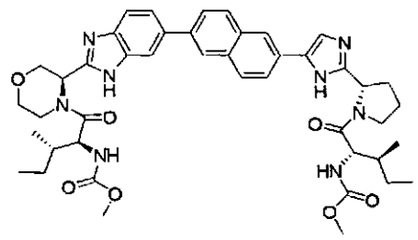
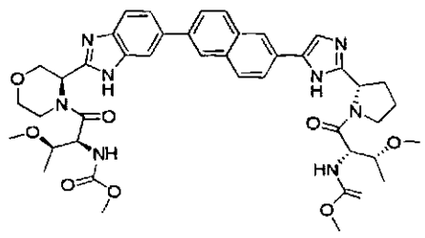
Compuesto	Estructura
325	
326	
327	
328	
329	

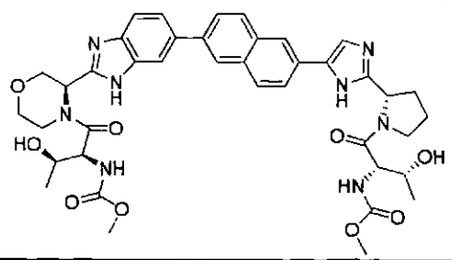
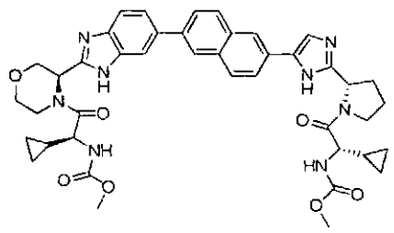
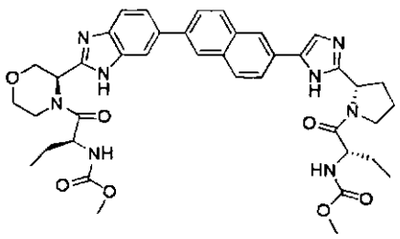
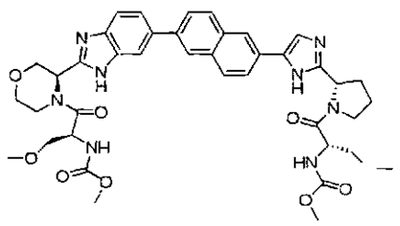
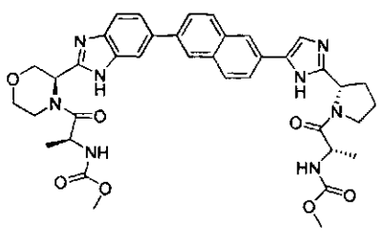
Compuesto	Estructura
330	
331	
332	
333	
334	

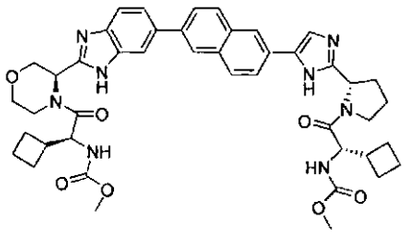
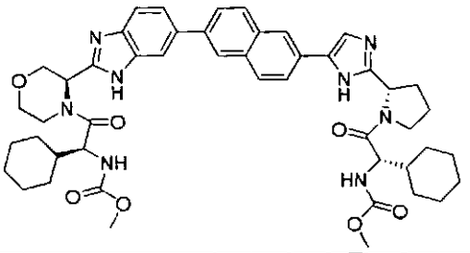
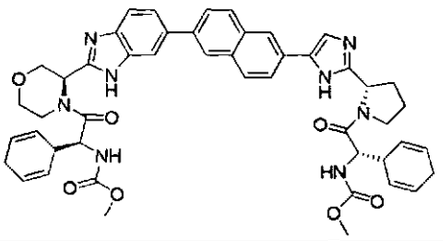
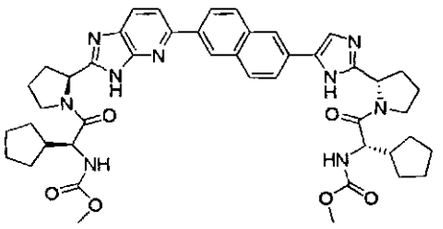
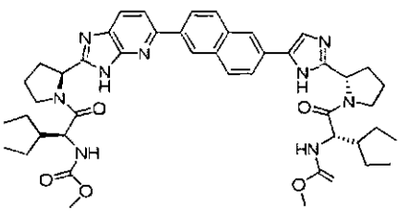
Compuesto	Estructura
335	
336	
337	
338	
339	

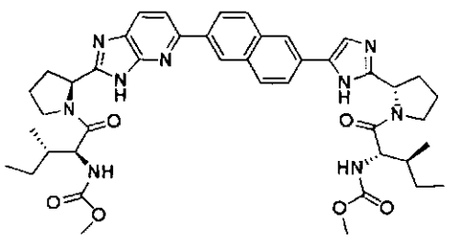
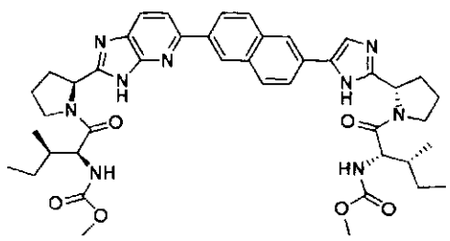
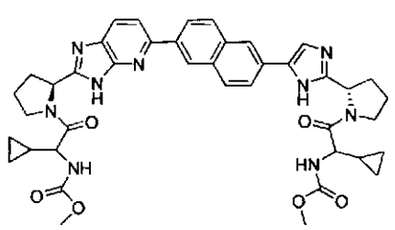
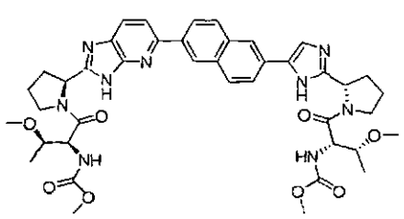
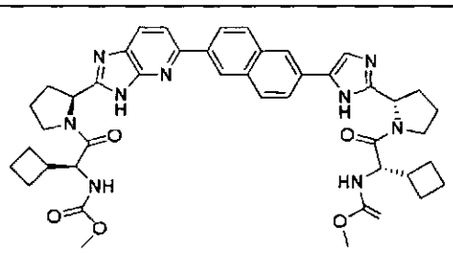
Compuesto	Estructura
340	
341	
342	
343	
344	

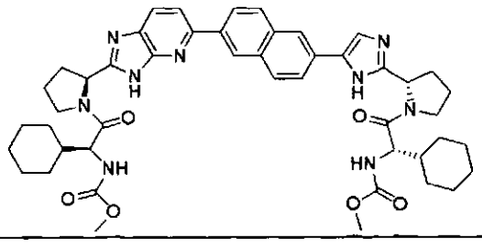
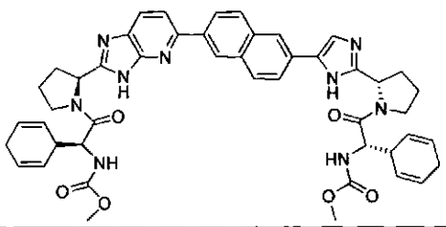
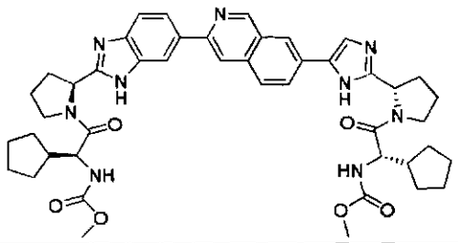
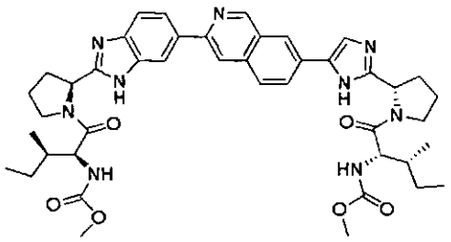
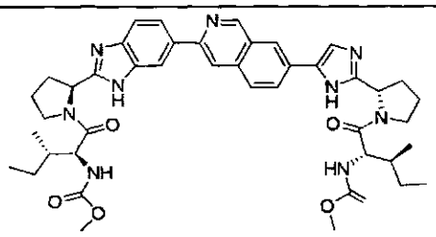
Compuesto	Estructura
345	
346	
347	
348	
349	

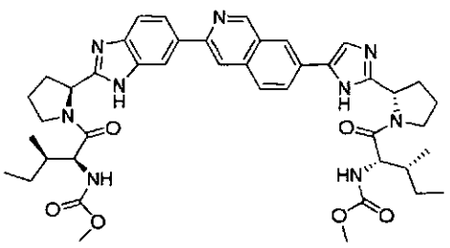
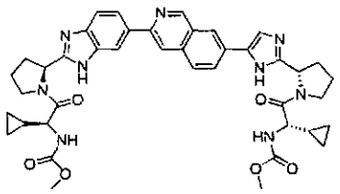
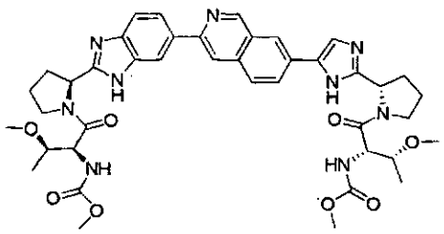
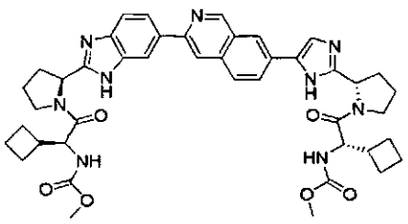
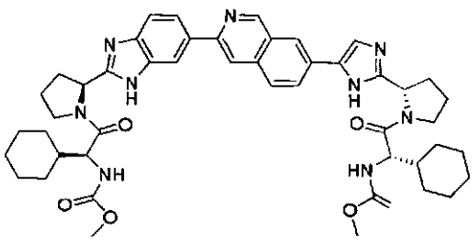
Compuesto	Estructura
350	
351	
352	
353	
354	

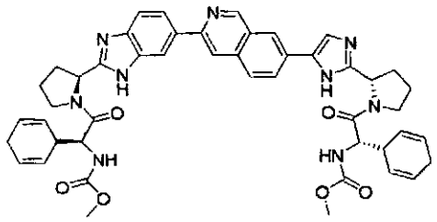
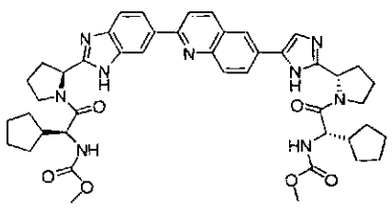
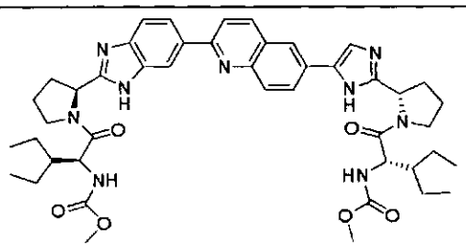
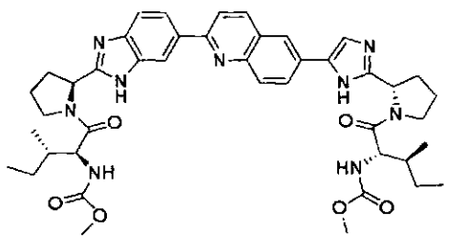
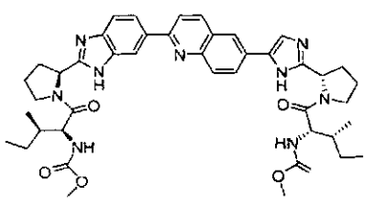
Compuesto	Estructura
355	
356	
357	
358	
359	

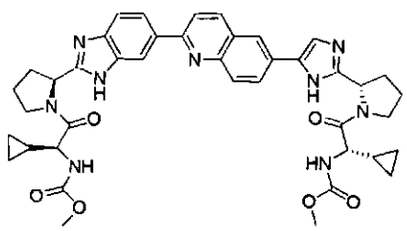
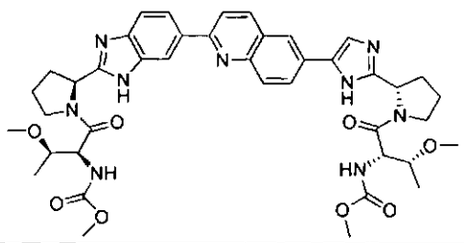
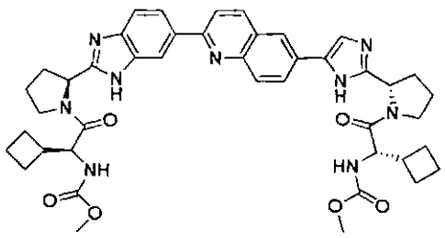
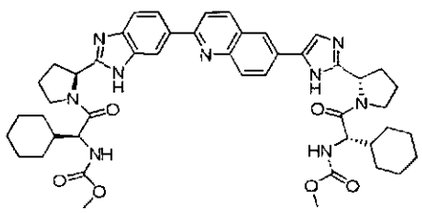
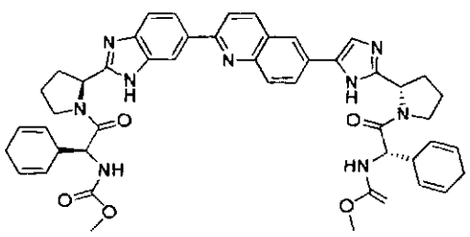
Compuesto	Estructura
360	
361	
362	
363	
364	

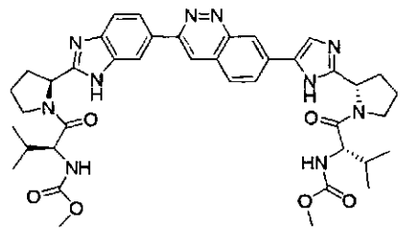
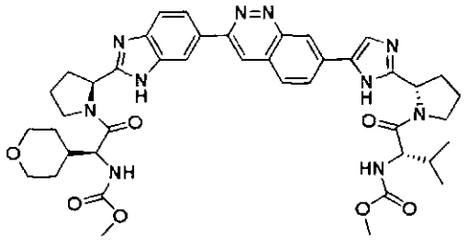
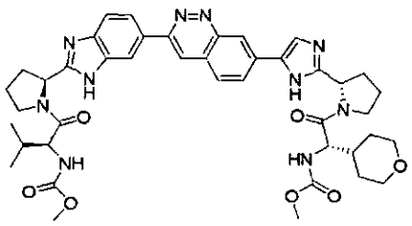
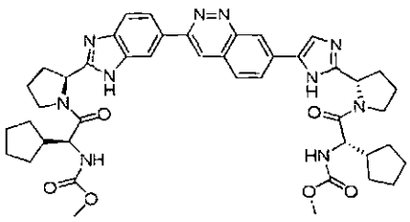
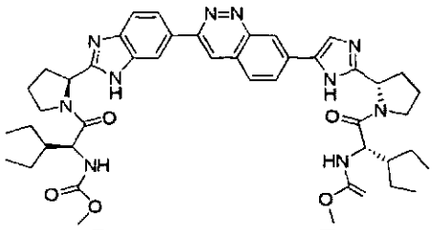
Compuesto	Estructura
365	
366	
367	
368	
369	

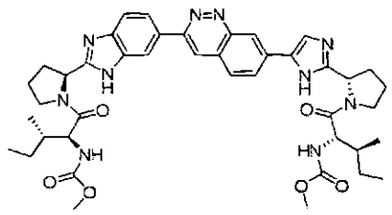
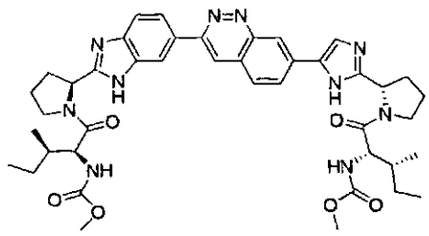
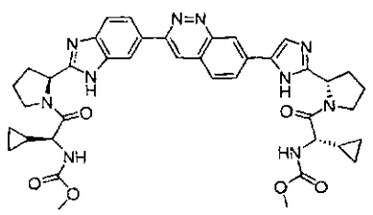
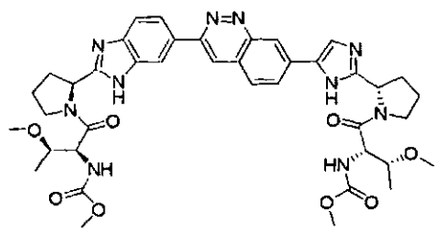
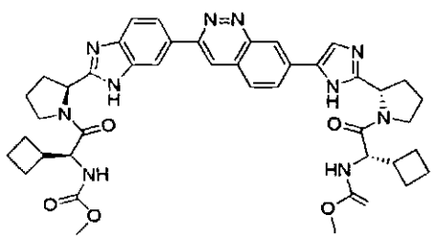
Compuesto	Estructura
370	
371	
372	
373	
374	

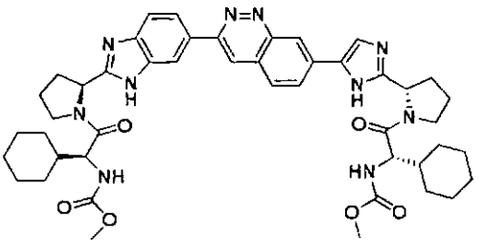
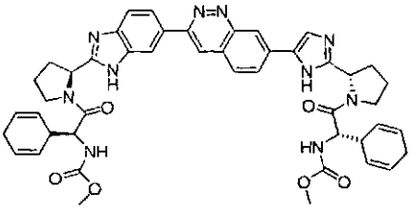
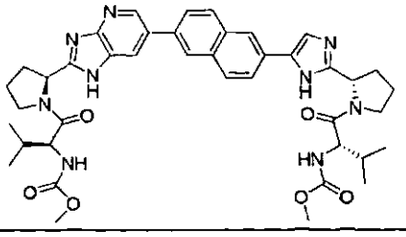
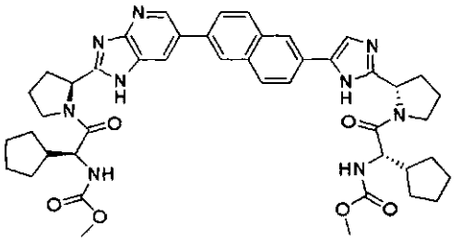
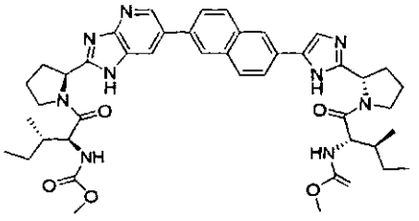
Compuesto	Estructura
375	
376	
377	
378	
379	

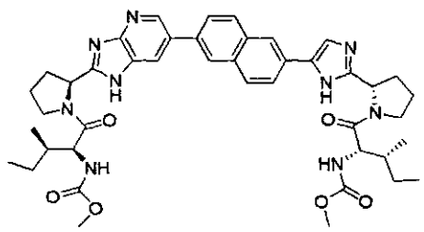
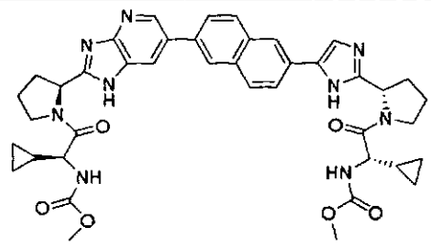
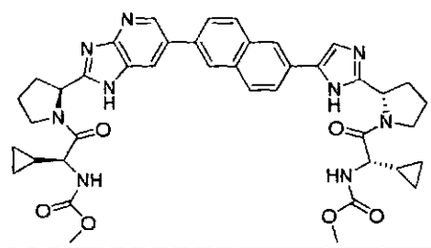
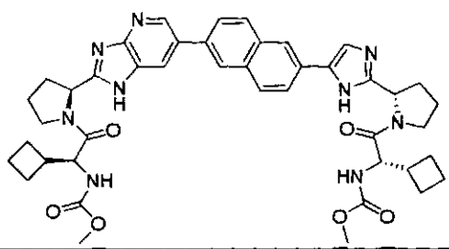
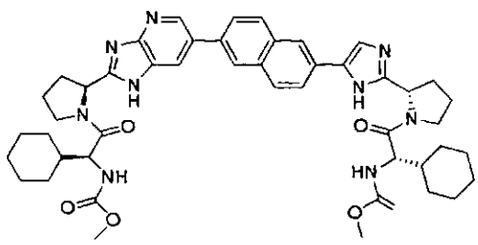
Compuesto	Estructura
380	
381	
382	
383	
384	

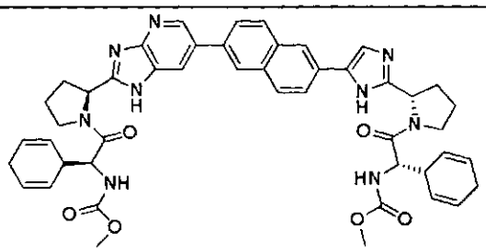
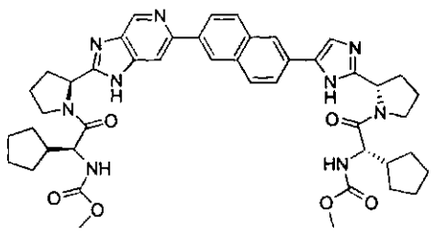
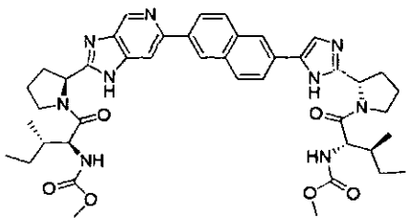
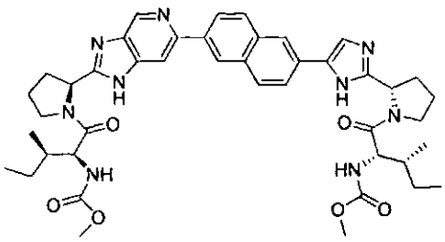
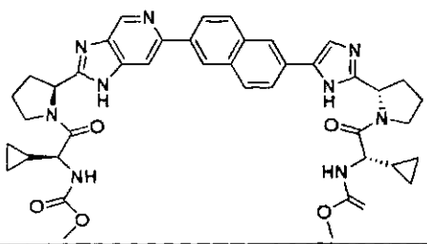
Compuesto	Estructura
385	
386	
387	
388	
389	

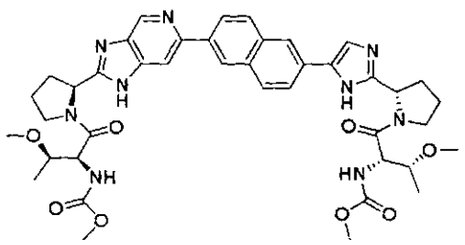
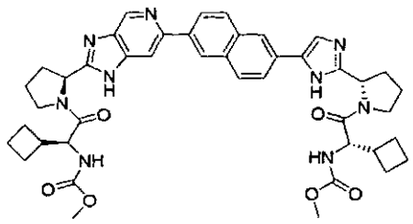
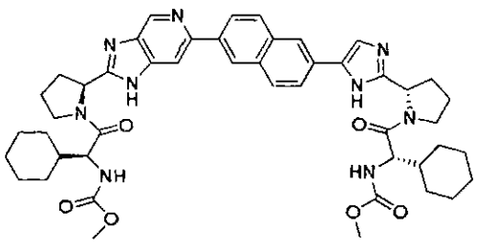
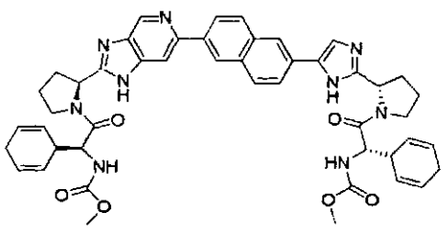
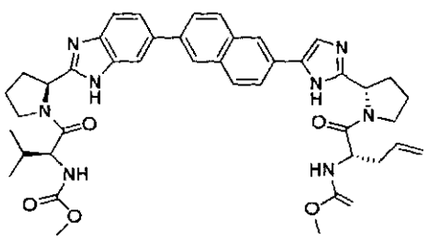
Compuesto	Estructura
390	
391	
392	
393	
394	

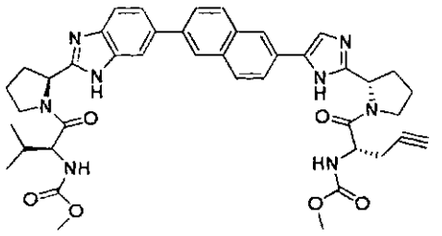
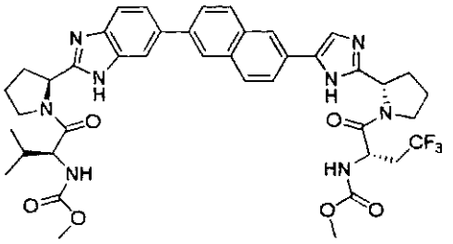
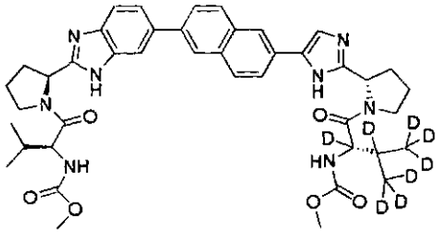
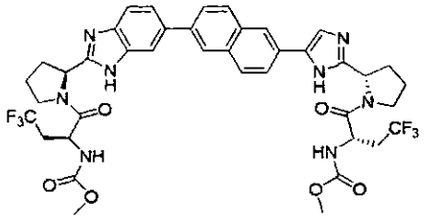
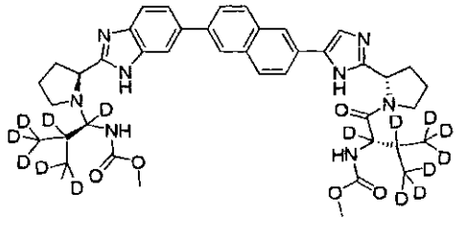
Compuesto	Estructura
395	
396	
397	
398	
399	

Compuesto	Estructura
400	
401	
402	
403	
404	

Compuesto	Estructura
405	
406	
407	
408	
409	

Compuesto	Estructura
410	
411	
412	
413	
414	

Compuesto	Estructura
415	
416	
417	
418	
419	

Compuesto	Estructura
420	
421	
422	
423	
424	

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN

[X] Patente de Invención [ ] Patente modelo de utilidad [X] PCT

(21) No. De solicitud	(51) int. Cl:
(22) Fecha de solicitud	(71) Solicitante (s) PRESIDIO PHARMACEUTICALS, INC.
(30) Prioridad Si (31) No. Prioridad 61/119,723 61/182,952 61/173,590 61/182,958 61/214,881 (32) Fecha 03 diciembre 2008 01 junio 2009 28 abril 2009 01 junio 2009 (33) País 28 abril 2009 US	(72) Interventor (es) ZHONG, Min LI, Leping (74) Apoderado (s) Andrea Tobos Mateus

(54) Título INHIBIDORES DE HCV NS5A

Las casillas identificadas con 85, 86 y 87 sólo aplican para PCT

(85) Fecha límite inicio Fase Nacional 3 julio 2011	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud 02 dic. 2009 ***No. de solicitud PCT*** PCT/US2009/066459	(87) Publicación internacional Fecha 10 06 10 ***Fecha (dd/mm/aa)*** No. Publicación ***WO*** 2010/065674

Resumen reivindicación (es):

La presente invención se refiere a compuestos, composiciones farmacéuticas y terapias de combinación para inhibir la hepatitis C.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

TARJETA ARCHIVO TEMATICO
PATENTE

(21) No. De solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional:

(74) Apoderado: Andrea Tobos Mateus

(30) Prioridad	(31) No. De Prioridad	(32) Fecha	(33) País
SI	61/119,723	03 diciembre 2008	US
	61/173,590	28 abril 2009	US
	61/214,881	28 abril 2009	US
	61/182,952	01 junio 2009	US
	61/182,958	01 junio 2009	US

(54) Título INHIBIDORES DE HCV NS5A

(71) Solicitante (s) PRESIDIO PHARMACEUTICALS, INC.

(72) Inventor (es) ZHONG, Min y LI, Leping

PI02-F10 (2009-11-18)

AL DILIGENCIAR POR FAVOR NO VARIAR EL TAMAÑO DE LA TARJETA

ESTA SE IMPRIME EN CARTULINA BLANCA

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-082861- -00000-0000
Fecha: 2011-07-01 17:26:23 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 413

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MOD...** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Prosperidad para todos

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
TOBOS MATEUS ANDREA
Apoderado(a) y/o Representante de
PRESIDIO PHARMACEUTICALS, INC.

REFERENCIA		
	Radicación No.	11 082861
	Solicitud internacional	PCT/US2009/066459
	Fecha inicio fase nacional	03/07/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

12098

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Con respecto al resumen y de conformidad con lo dispuesto en el artículo 31 D. 486 en el cual se establece que el resumen consiste en una síntesis de la divulgación técnica contenida en la solicitud de patente, debe adecuar el resumen a los dispuesto en dicha norma, teniendo en cuenta que el extracto permitirá precisar el objeto de la invención, sus elementos característicos y el campo de aplicación.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se consideraró abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

05 AGO. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha_____.
adpa11

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5 , 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Cra 50 No. 26-55 int. 2 Tel: 5880070
Call Center 5920400. Linea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Prosperidad para todos

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
TOBOS MATEUS ANDREA
Apoderado(a) y/o Representante de
PRESIDIO PHARMACEUTICALS, INC.

REFERENCIA	Radicación No.	11 082861
	Solicitud internacional	PCT/US2009/066459
	Fecha inicio fase nacional	03/07/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

12099

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 05 AGO. 2011
adpa11