Industria y
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-082846- -00000-0000
Fecha: 2011-07-01 17:11:58 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 400

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** INHIBIDORES DE HCV NS5A

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** PRESIDIO PHARMACEUTICALS INC

DOMICILIO CALIFORNIA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. **APODERADO** ANDREA TOBOS MATEUS

22. **BOGOTÁ, D.C.,** 1 JULIO 2011

(FORMA P-10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-082846- -00000-0000
Fecha: 2011-07-01 17:11:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 400

sivo de radicación

FORMULARIO ÙNICO DE SOLICITUD DE PATENTES
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

(1)

[X] Patente de Invención [ ] Patente de Modelo de Utilidad

[X] Capítulo I [ ] Capítulo II

(2) SOLICITANTE

Nombre: PRESIDIO PHARMACEUTICALS, INC.
Dirección: 1700 Owens Street, Suite 585 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

[X] 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: LI, Leping y ZHONG, Min
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/US2009/066451 Fecha 02 diciembre 2009
Publicación internacional No. WO/2010/065668 Fecha 10 junio 2010

(6) Titulo (54) INHIBIDORES DE HCV NS5A

(7) Clasificación internacional (51)

(8) Prioridad

[X] 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	01 junio 2009	61/182,952

(9) Comprobante de pago No. 11- 64361 **Fecha** 1 julio 2011

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

2

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

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0064561

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. 11-082846- -00000-0000
Fecha: 2011-07-01 17:11:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 400

INHIBIDORES DE HCV NS5A

DECLARACIÓN DE SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reclama el beneficio de las solicitudes provisionales de los EE.UU. 61/119,723 presentada el 3 de diciembre de 2008; 61/173,590 presentada el 28 de abril de 2009; y 61/182,952 presentada el 1 de junio de 2009.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La invención se relaciona con compuestos útiles para inhibir la replicación del virus de la hepatitis C ("HCV", por sus siglas en inglés), particularmente funciones de la proteína 5A no estructural ("NS5A", por sus siglas en inglés) del HCV.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN.

HCV es un virus de ARN de hebra simple que es un miembro de la familia Flaviviridae. El virus muestra heterogeneidad genética extensa debido a que actualmente existen siete genotipos identificados y más de 50 subtipos identificados. En células infectadas por HCV, el ARN viral se traduce en una poliproteína que es dividida en diez proteínas individuales. En el terminal amino se encuentran proteínas estructurales: la proteína central (C) y las

glicoproteínas envolventes, E1 y E2. p7, que es una proteína de membrana integral, se encuentra después de E1 y E2. Adicionalmente, 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 por HCV es un serio problema de salud. Se estima que 170 millones de personas a nivel mundial están infectados crónicamente con el HCV. La infección del HCV puede dar lugar a hepatitis crónica, cirrosis, falla hepática y carcinoma hepatocelular. La infección por HCV crónico es por lo tanto una causa mayor a nivel mundial de la mortalidad prematura relacionada con el hígado.

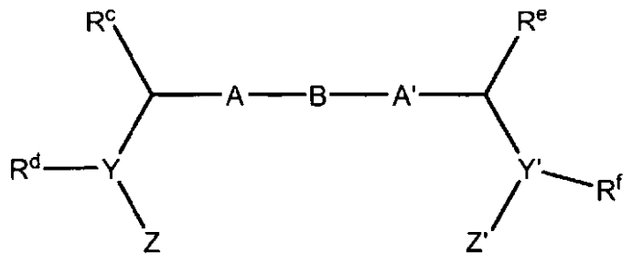
El estándar actual del régimen de tratamiento de cuidados para la infección por HCV incluye interferón alfa, solo, o combinado con ribavirina. El tratamiento es molesto y algunas veces tiene efectos de debilitamiento y efectos secundarios severos y muchos pacientes no responden de forma duradera al tratamiento. Se necesitan urgentemente métodos nuevos y efectivos de tratamiento de la infección por HCV.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Las características esenciales de la proteína

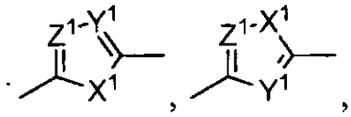
NS5A del HCV lo hacen una diana ideal para inhibidores. La presente descripción describe una clase de compuestos dirigidos a la proteína NS5A y métodos de uso de los mismos para tratar la infección por HCV en humanos.

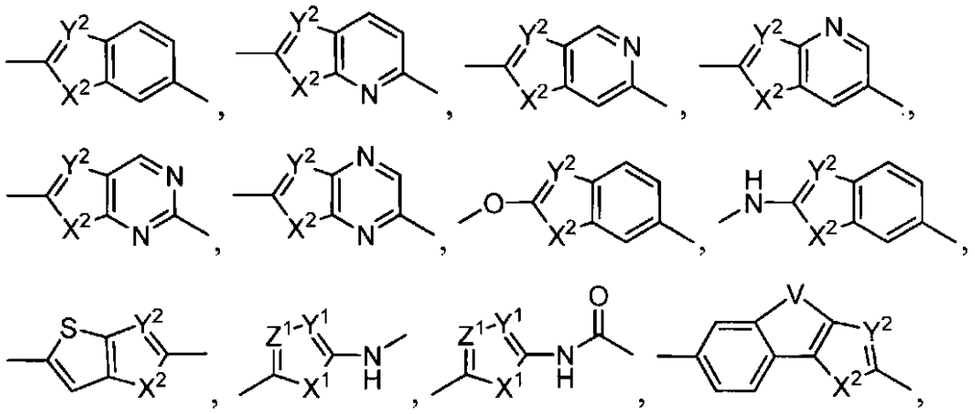
En un primer aspecto, se proporcionan los compuestos de fórmula I:



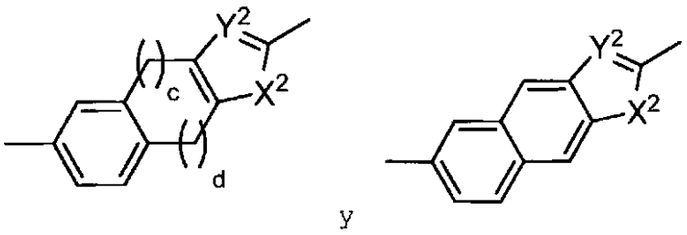
en donde:

A y A' se seleccionan independientemente del grupo que consiste de una ligadura sencilla, $-(CR_2)_n-C(O)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-N(R^N)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-S(O)_k-N(R^N)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-C(O)-N(R^N)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-N(R^N)-C(O)-N(R^N)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-C(O)-O-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-N(R^N)-S(O)_k-N(R^N)-(CR_2)_p-$ 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:

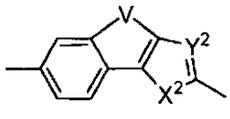
X^1 es CH_2, NH, O ó S,

Y^1, Y^2 y Z^1 son cada uno independientemente CH o N,

X^2 es NH, O ó 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 independientemente 0, 1, 2, ó 3 siempre y cuando a y b no sean ambos 0,



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

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

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

a y b son independientemente 1, 2, ó 3.

c y d son independientemente 1 ó 2,

n y p son independientemente 0, 1, 2, ó 3,

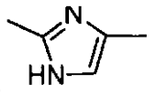
k es 0, 1, ó 2,

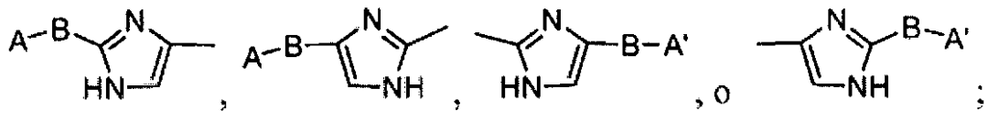
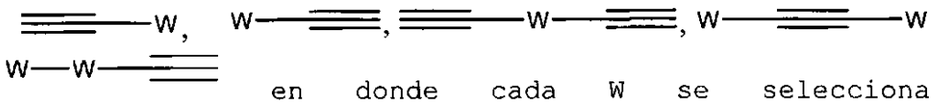
cada uno seleccionado independiente del grupo que consiste de hidrógeno, -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo,

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

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

en donde para cada A y A', B puede estar unido a cada lado de A y A' de tal manera que

en el ejemplo de A o A' es  , el A-B-A' puede ser cualquiera de:

B se selecciona del grupo que consiste de un ligadura sencilla, una triple ligadura,  ; y,  y en donde cada W se selecciona independientemente del grupo que consiste de un grupo cicloalquenilo, grupo arilo, Y grupo heteroarilo, siempre y cuando una triple ligadura no esté unida a W en un heteroátomo;

cada uno de R^c, R^d, R^e y R^f se selecciona independientemente del grupo que consiste de: hidrógeno,

alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo C_1 a C_8, aralquilo y un anillo de 4 a 8 miembros el cual puede ser cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo o arilo, en donde,

cada heteroátomo, si está presente, es independientemente N, O ó S,

cada uno de R^c, R^d, R^e y R^f puede estar opcionalmente sustituido por alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo C_1 a C_8, aralquilo, o un anillo de 4 a 8 miembros el cual puede ser cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo o arilo, y en donde, cada heteroátomo, si está presente, es independientemente N, O ó S,

R^c and R^d están opcionalmente unidos para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros el cual está opcionalmente fusionado a otro heterociclo de 3 a 6 miembros o anillo heteroarilo, y

R^e and R^f están opcionalmente unidos para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros el cual está opcionalmente fusionado a otro heterociclo de 3 a 6 miembros o anillo heteroarilo;

Y y Y' son cada uno independientemente carbono o nitrógeno; y

Z y Z' se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C1 a C8, heteroalquilo C1 a C8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, 1-3 aminoácidos , $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-$

$(CR^4_2)_t]_u$-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 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 independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo y aralquilo,

R8 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo 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 independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo 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 independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4, y

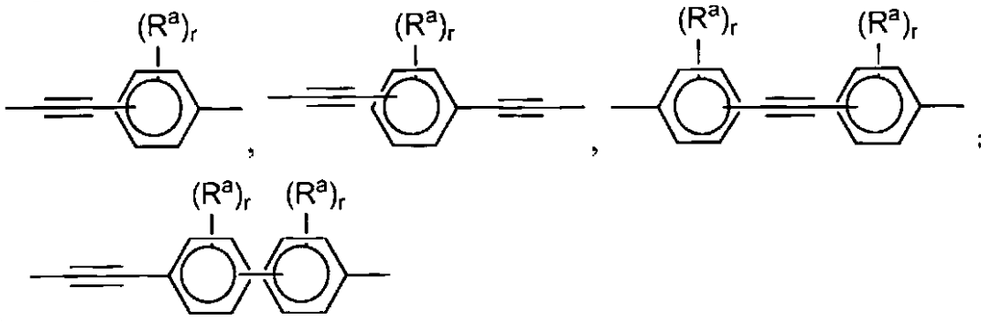
u es 0, 1, ó 2,

En una primera modalidad del primer aspecto, cada W está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de -OH, -CN, -NO_2, halógeno, alquilo C_1 a $C1_2$, heteroalquilo C_1 a C_{12},

cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino, y si W no es aromático, está opcionalmente sustituido con oxo.

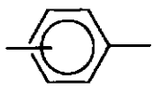
En una segunda modalidad cada W está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno del grupo que consiste de -CN, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-CF_3$ y -F.

En una tercera modalidad B se selecciona del grupo que consiste de una triple ligadura,



y

en donde:

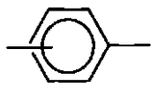


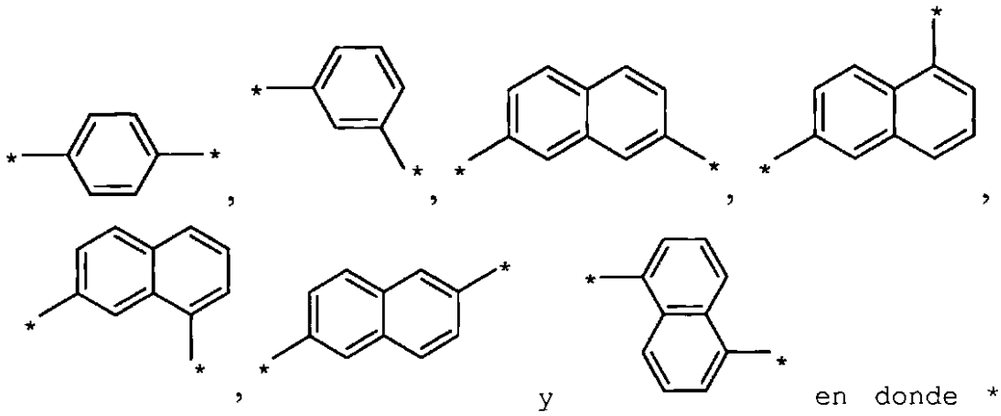
es un grupo arilo o heteroarilo divalente el cual puede ser policíclico con patrones conectivos variables;

cada r es independientemente de 0 a 4; y

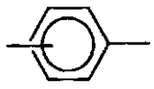
cada R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste de -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo,

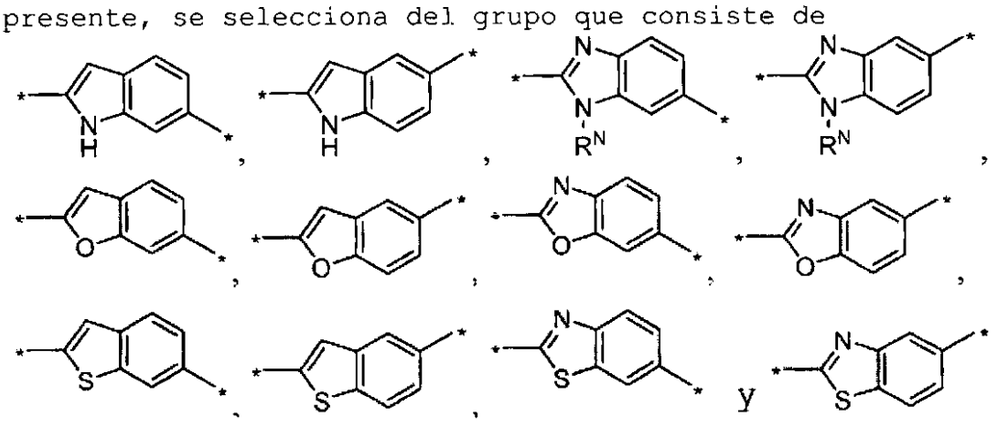
alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino.

En una cuarta modalidad,  , cuando está presente, se selecciona del grupo que consiste de

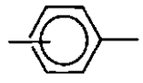


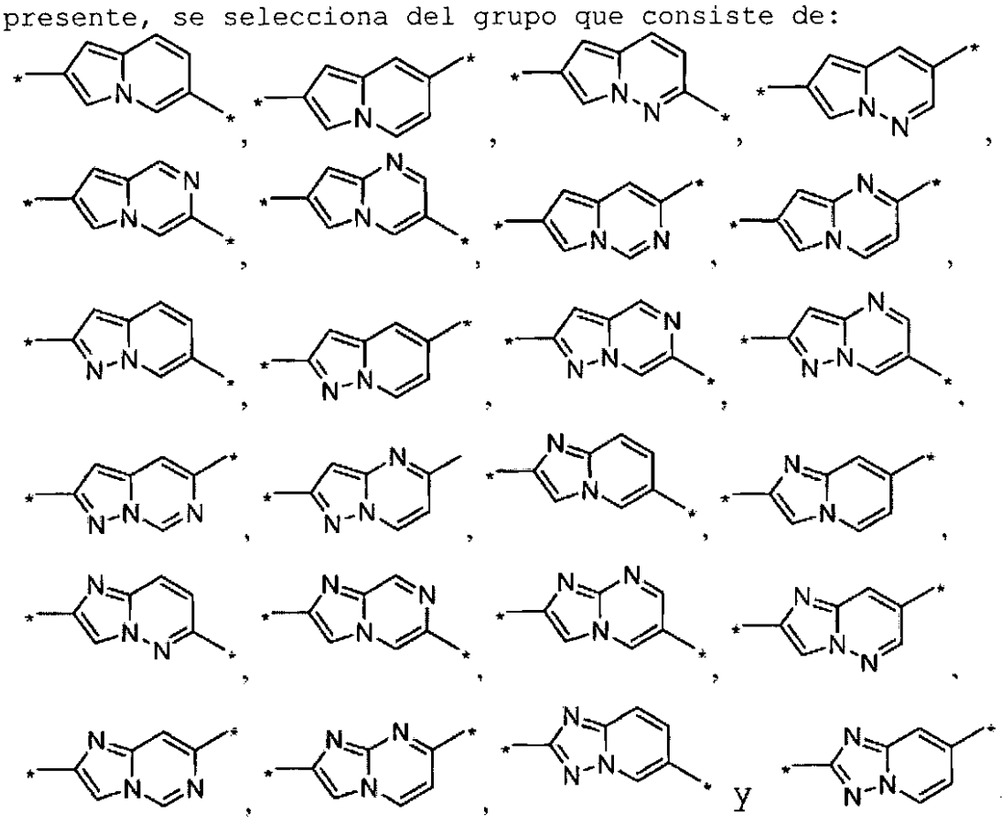
en donde * indica puntos de unión al resto del compuesto y cada residuo fenilo incluye opcionalmente de manera independiente 1 ó 2 nitrógenos como heteroátomos.

En una quinta modalidad,  , cuando está presente, se selecciona del grupo que consiste de



en donde * indica puntos de unión al resto del compuesto, el residuo fenilo incluye opcionalmente 1 ó 2 nitrógenos como heteroátomos, y R^N se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -OH, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C_1 a C_{12} , cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida.

En una sexta modalidad,  , cuando está presente, se selecciona del grupo que consiste de:

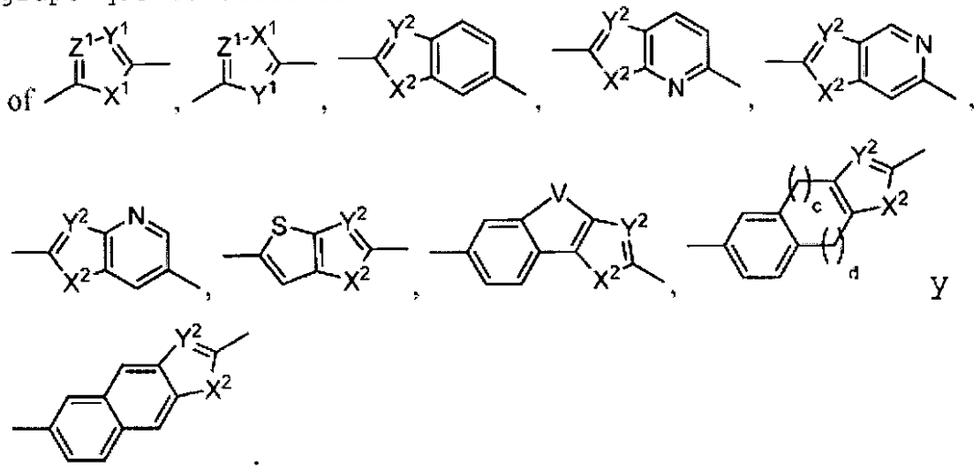


en donde * indica puntos de unión al resto del compuesto, y

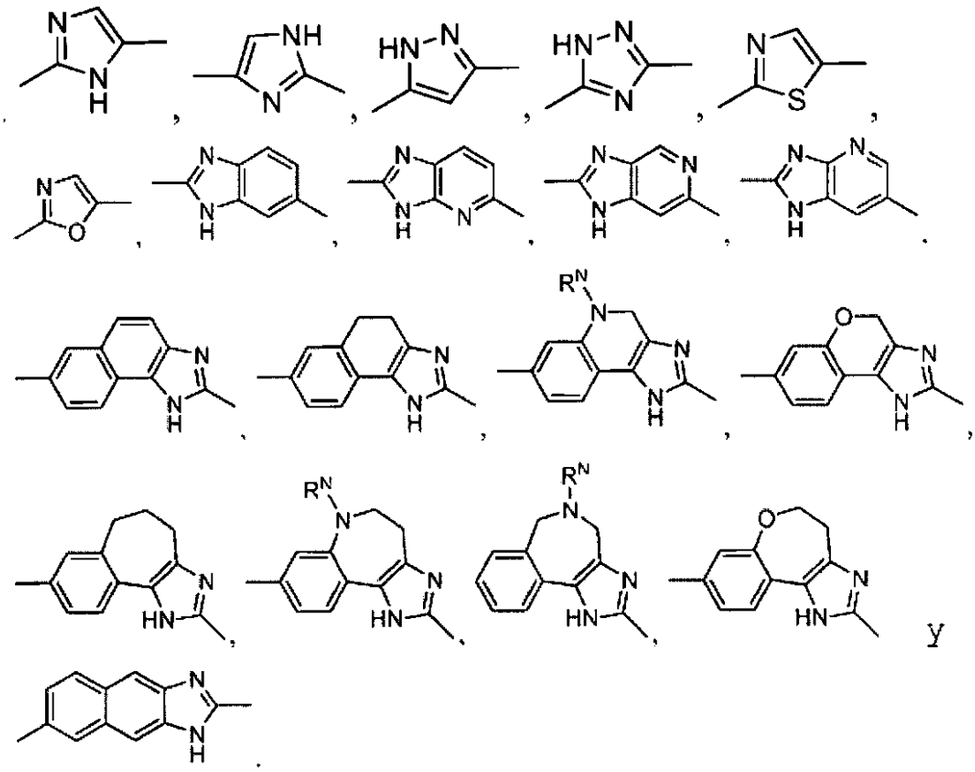
el residuo fenilo incluye opcionalmente 1 ó 2 nitrógenos adicionales como heteroátomos siempre y cuando no sean más de 2 nitrógenos totales en el residuo fenilo.

En una séptima modalidad cada R^a, cuando está presente, se selecciona independientemente del grupo que consiste de -CN, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-CF_3$, o -F.

En una octava modalidad, A y A' se seleccionan independientemente del grupo que consiste de una ligadura simple, $-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)n-N(R^N)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-C(O)-N(R^N)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-N(R^N)-C(O)-N(R^N)-(CR_2)_p-$ y $-(CR_2)_n-N(R^N)-C(O)-O-(CR_2)_p-$ y un grupo heteroarilo seleccionado del grupo que consiste de



En una novena modalidad A y A' se seleccionan independientemente del grupo que consiste de una ligadura simple,



En una décima modalidad, cada uno de R^c, R^d, R^e y R^f se selecciona independientemente del grupo que consiste de: hidrógeno, alquilo C_1 a C_8 y heteroalquilo C_1 a C_8, en donde,

cada heteroátomo, si está presente, es independientemente N, O ó S,

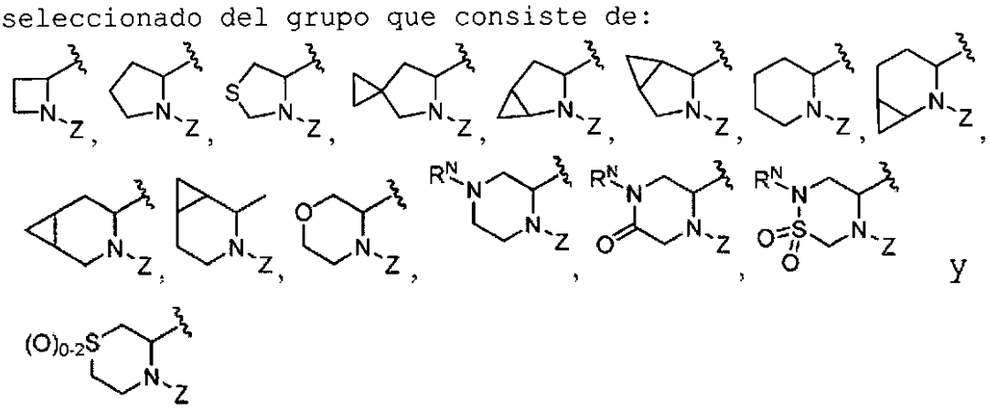
R^c y R^d se unen opcionalmente para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros el cual está opcionalmente fusionado a otro heterociclo de 3 a 6 miembros, y

R^e y R^f se unen opcionalmente para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros el cual está opcionalmente

fusionado a otro heterociclo de 3 a 6 miembros.

En una undécima modalidad uno o ambos de R^c y R^d o R^e and R^f se unen opcionalmente para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros el cual está opcionalmente fusionado a otro heterociclo de 3 a 6 miembros.

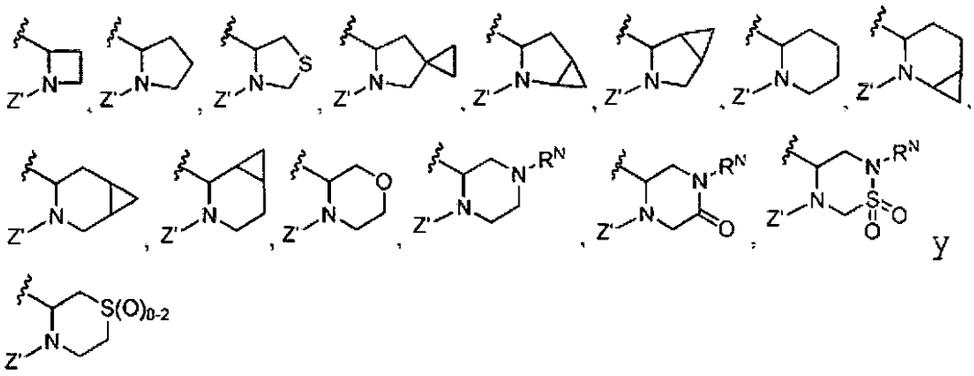
En una duodécima modalidad R^c y R^d se unen para formar un sistema de anillo fusionado de heterociclo seleccionado del grupo que consiste de:



y

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

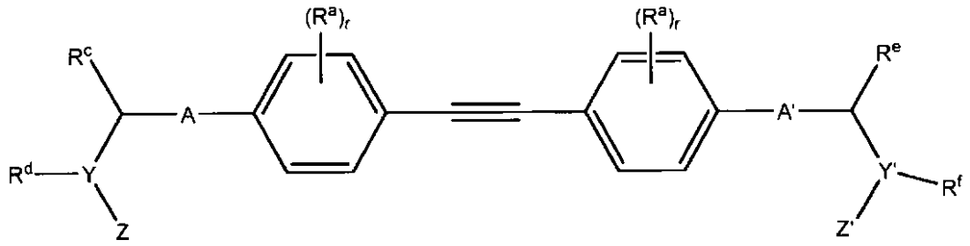
En una décimo tercera modalidad R^e y R^f se unen para formar un sistema de anillos fusionados de heterociclos seleccionado del grupo que consiste de:



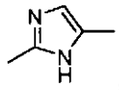
y

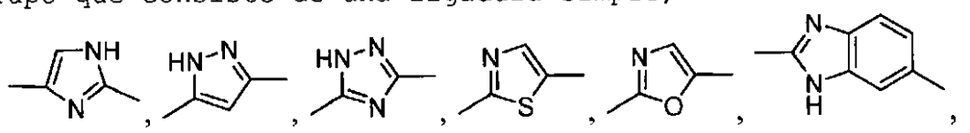
en donde R^N se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -OH, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida.

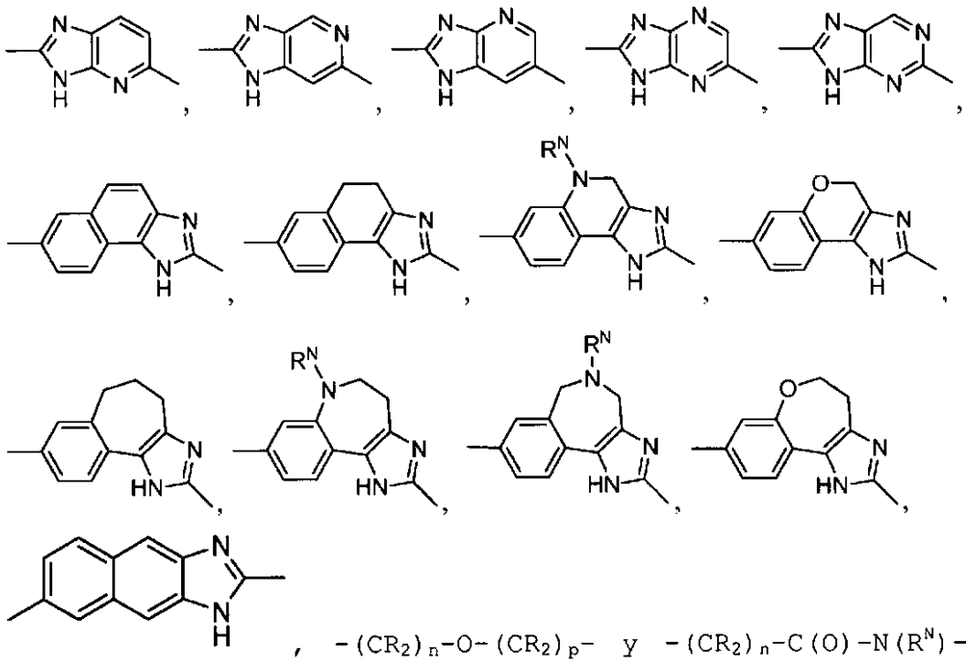
En un segundo aspecto de la invención, se proporcionan los compuestos de fórmula III:



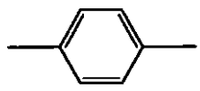
en donde:

A y A' se seleccionan independientemente del grupo que consiste de una ligadura simple,  ,





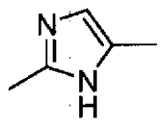
y , $-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$ y $-(CR_2)_n-C(O)-N(R^N)-(CR_2)p-$;

cada  incluye opcionalmente de manera independientemente 1 ó 2 nitrógenos como heteroátomos;

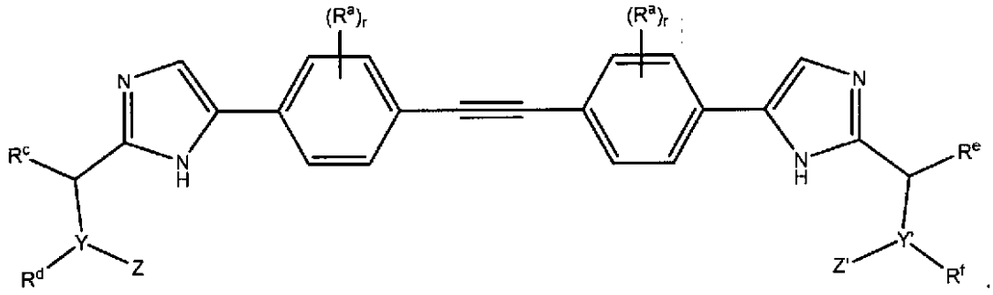
cada R^a se selecciona independiente del grupo que consiste de -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C1 a C12, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino; y

cada r es independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4.

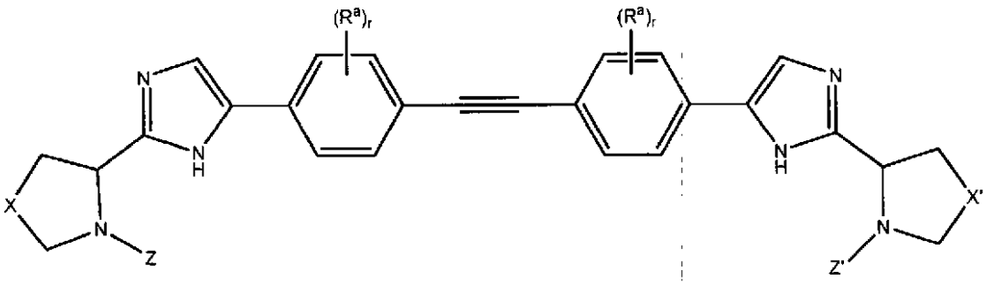
En una primera modalidad del segundo aspecto, A y

A' son cada uno independientemente  o $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$.

En una segunda modalidad del segundo aspecto, el compuesto es de fórmula IIIa:



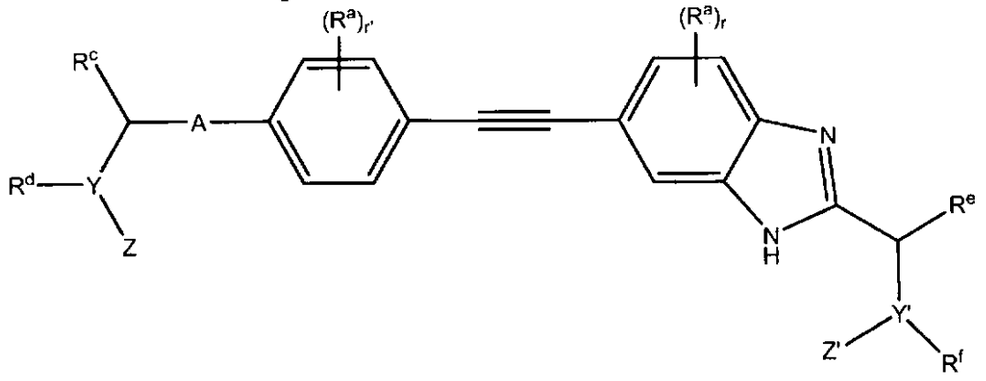
En una tercera modalidad del segundo aspecto, el compuesto es de fórmula IIIb:



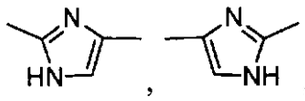
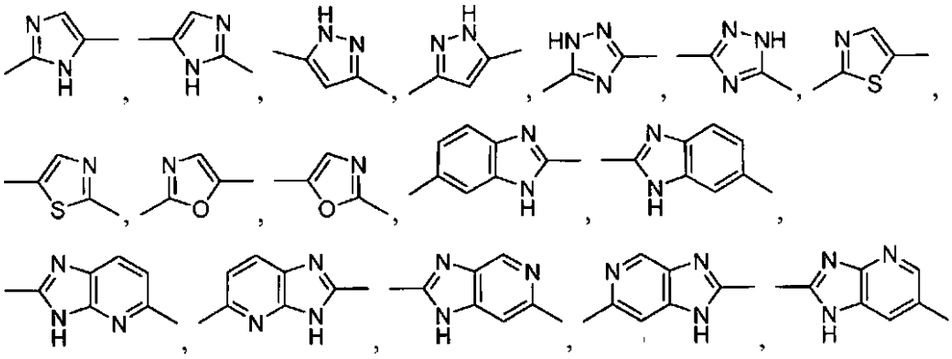
en donde, X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1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

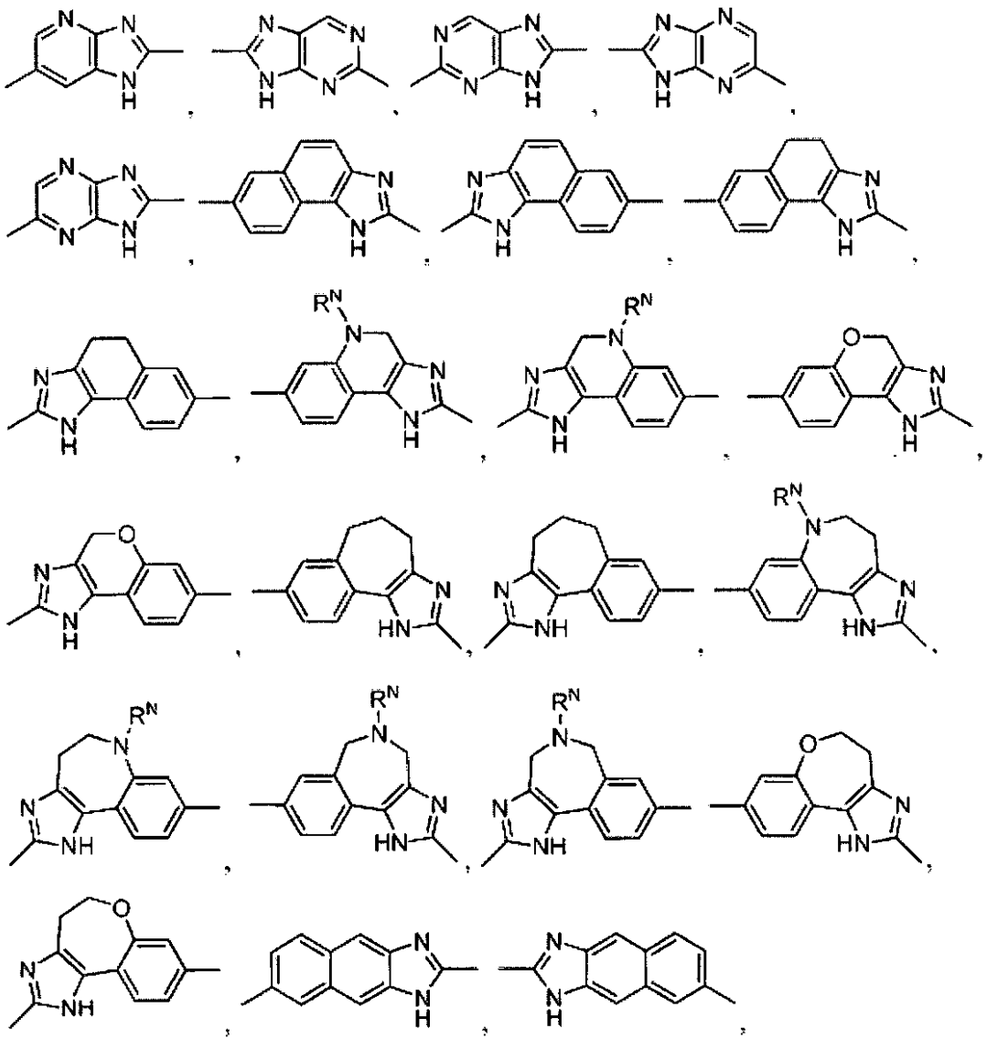
sustituido.

En un tercer aspecto de la invención, se describen los compuestos de fórmula IV:

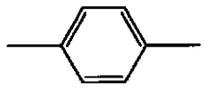


en donde:

A se selecciona del grupo que consiste de una ligadura simple,  , 



, $-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$ y $-(CR_2)n-N(R^N)C(O)-(CR_2)_p-$;



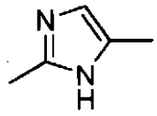
incluye opcionalmente 1 ó 2 nitrógenos como heteroátomos;

cada R^a se selecciona independiente del grupo que consiste de -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo C_1 a C_{12},

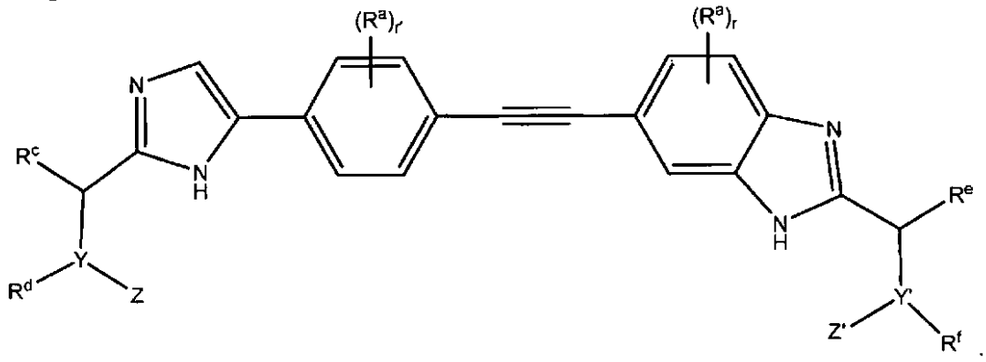
heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino;

r es 0, 1, 2, ó 3; y

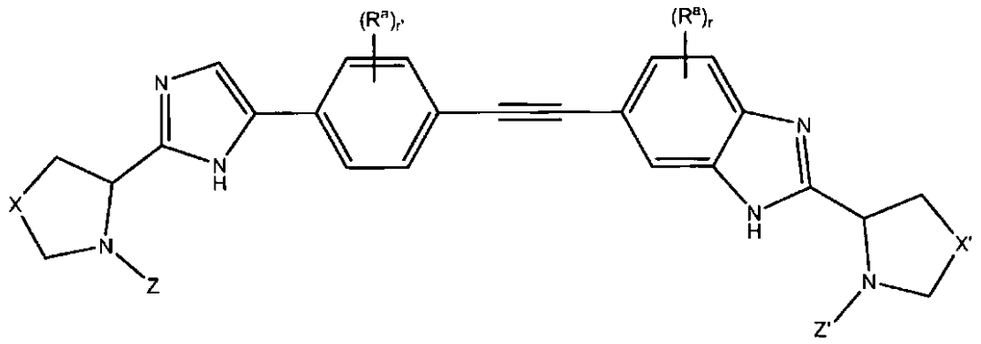
r' es 0, 1, 2, 3, ó 4.

En una primera modalidad del tercer aspecto de la invención A es una ligadura simple,  , $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$ o $-(CR_2)_n-N(R^N)C(O)-(CR_2)_p-$.

En una segunda modalidad del tercer aspecto, los compuestos son de fórmula IVa:

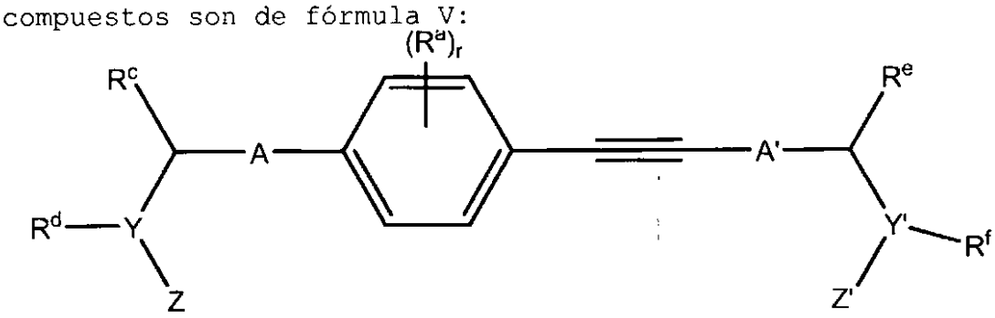


En una tercera modalidad del tercer aspecto, los compuestos son de fórmula IVb:



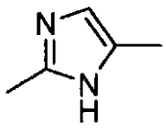
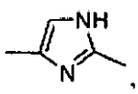
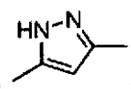
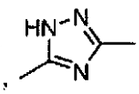
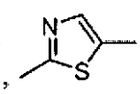
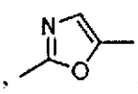
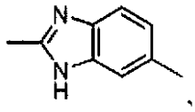
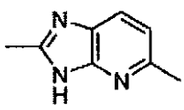
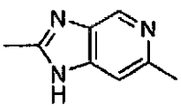
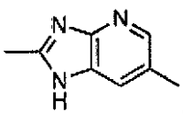
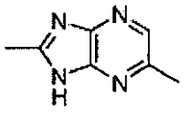
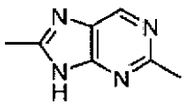
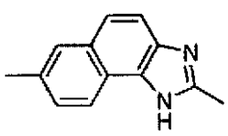
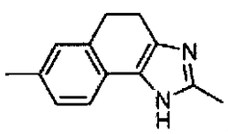
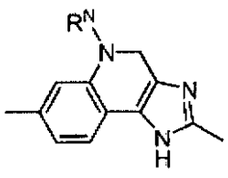
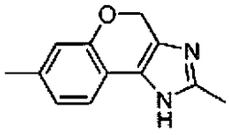
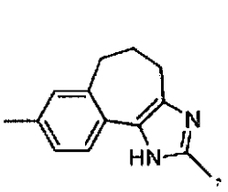
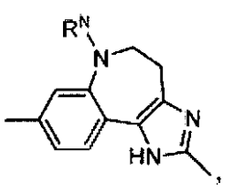
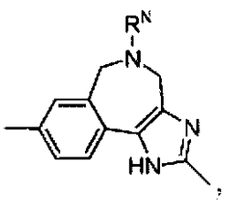
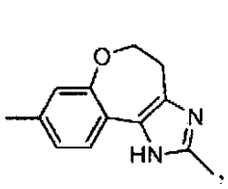
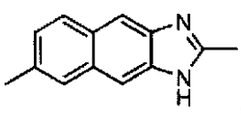
en donde, X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo 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 son de fórmula V:

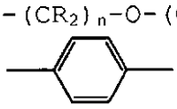


en donde:

A y A' se seleccionan independientemente del

grupo que consiste de una ligadura simple,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ;

$-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$, y $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$;

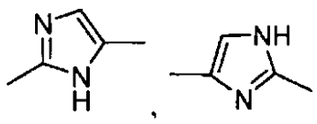
 incluye opcionalmente 1 ó 2 nitrógenos como heteroátomos;

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

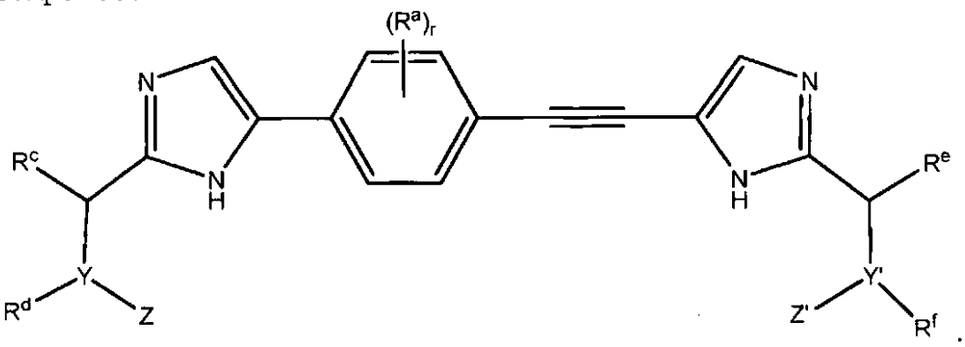
amino; y

r es 0, 1, 2, 3, ó 4.

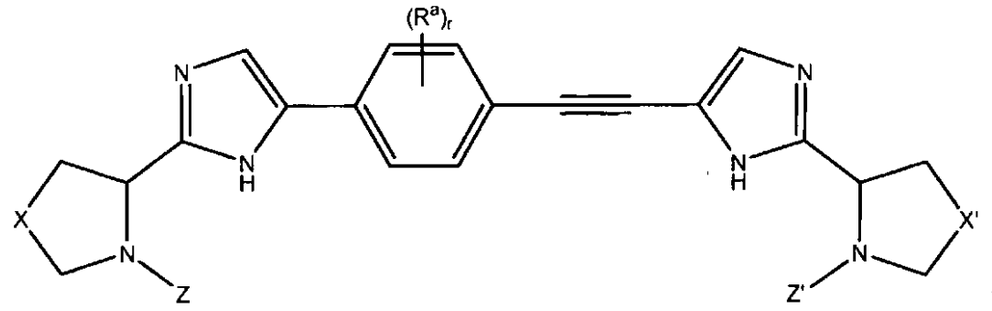
En una primera modalidad del cuarto aspecto, A y A' son cada uno independientemente


, o $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$.

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



En una tercera modalidad del cuarto aspecto, los compuestos tienen la fórmula Vb:

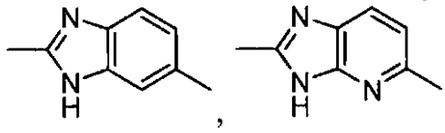
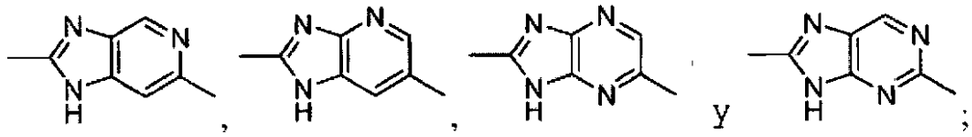


en donde cada uno de X y X' se selecciona independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$

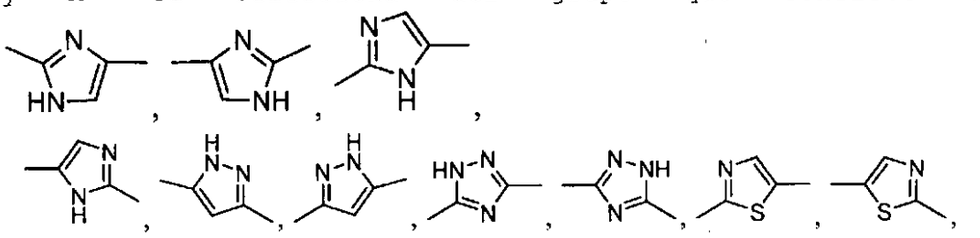
, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

En una cuarta modalidad del cuarto aspecto, los compuestos tienen la fórmula V en donde:

A se selecciona del grupo que consiste de

y



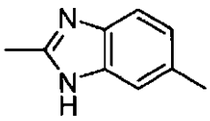
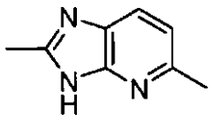
y A' se selecciona del grupo que consiste de

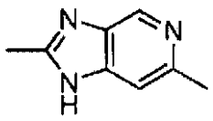
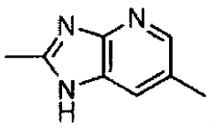
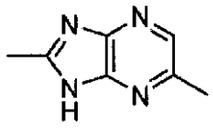
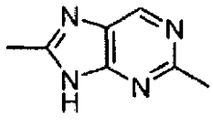
, $-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-$

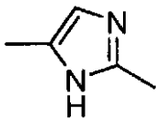
$C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$ y $-(CR_2)_n-N(R^N)C(O)-(CR_2)_p-$.

En una quinta modalidad del cuarto aspecto, los compuestos tienen la fórmula V en donde:

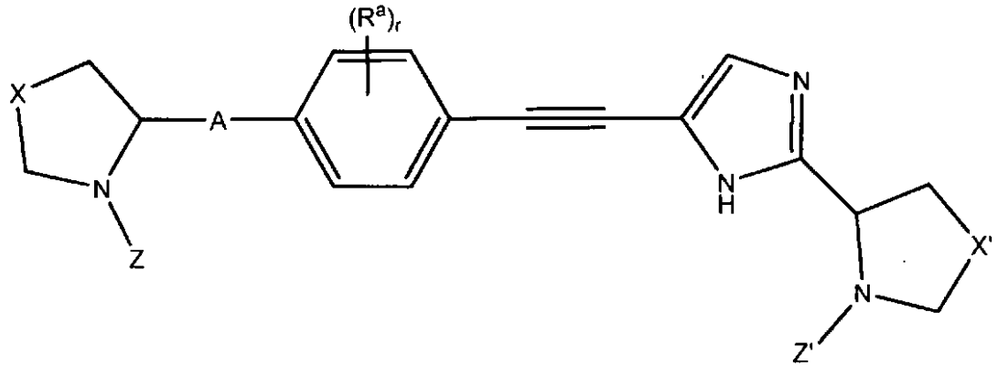
A se selecciona del grupo que consiste de


, 
,


, 
, 
y 
; y

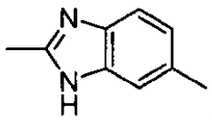
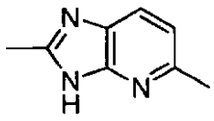
A' es 
.

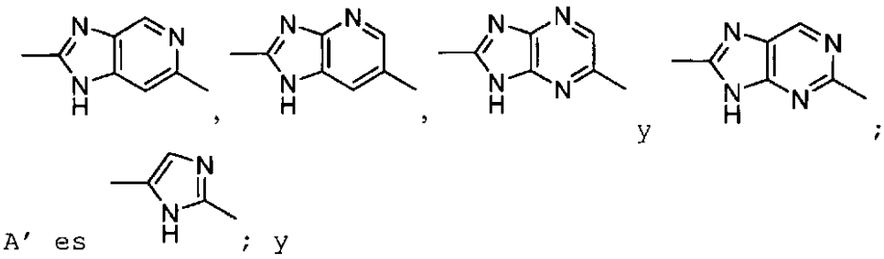
En una sexta modalidad del cuarto aspecto, los compuestos tienen la fórmula Vc:



en donde:

A se selecciona del grupo que consiste de


, 
,

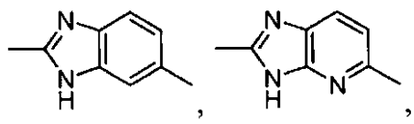


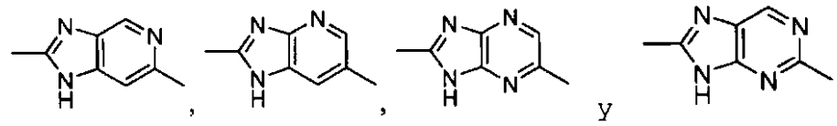
A' es ; y

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

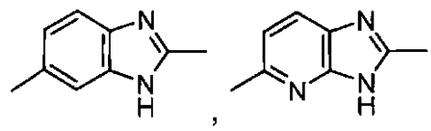
En una séptima modalidad del cuarto aspecto, los compuestos tienen la fórmula V en donde:

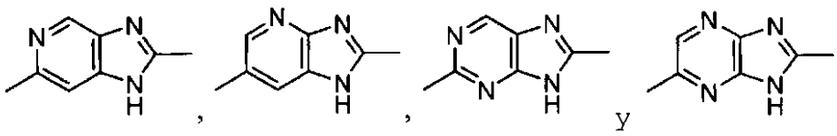
A se selecciona del grupo que consiste de



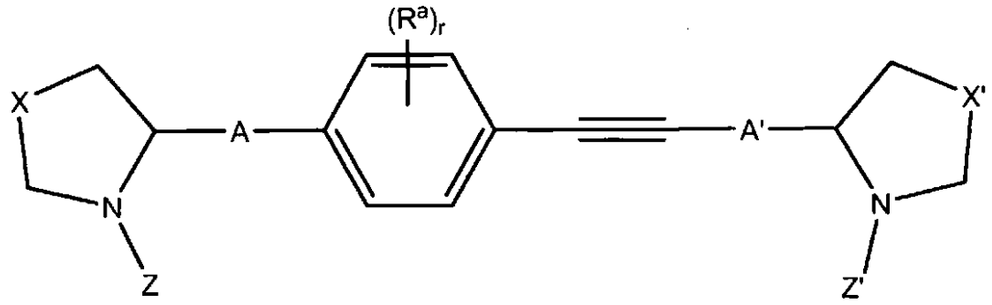


y A' se selecciona del grupo que consiste de



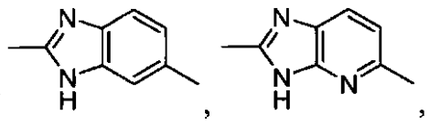


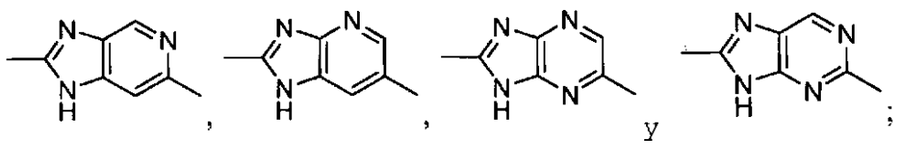
En una octava modalidad del cuarto aspecto, los compuestos tienen la fórmula Vd:



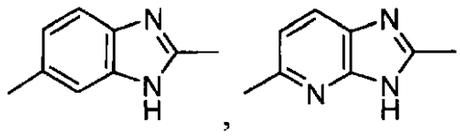
en donde:

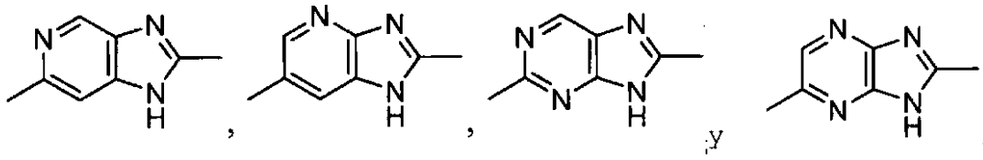
A se selecciona del grupo que consiste de





A' se selecciona del grupo que consiste de



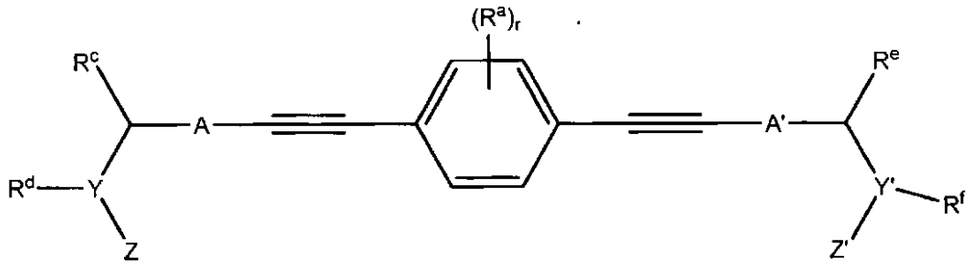


y

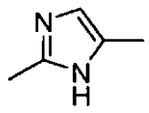
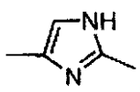
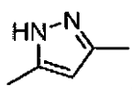
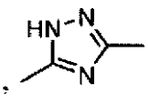
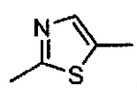
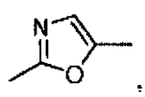
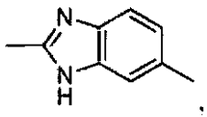
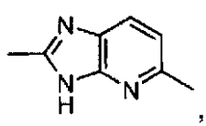
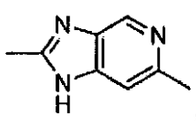
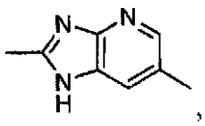
X y X' se seleccionan cada uno independientemente

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

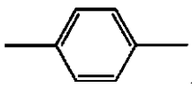
En un quinto aspecto de la invención, los compuestos tiene la fórmula VI:



en donde

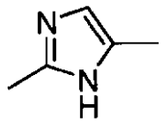
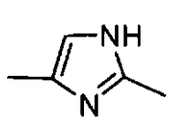
A y A' se seleccionan independientemente del grupo que consiste de una ligadura simple,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

$-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$, y $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$;

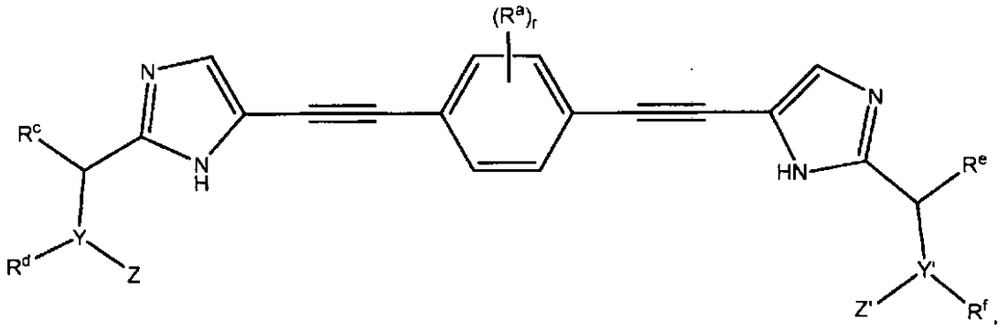
 incluye opcionalmente 1 ó 2 nitrógenos como heteroátomos;

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

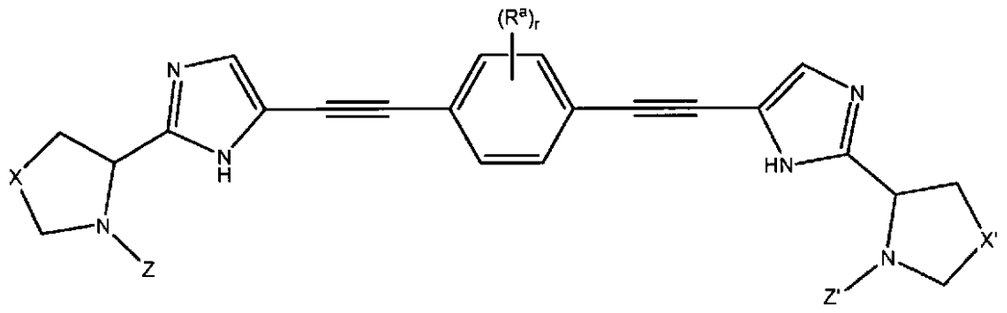
r es 0, 1, 2, 3, ó 4.

En una primera modalidad del quinto aspecto, A y A' son cada uno independientemente  ,  , o $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$.

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



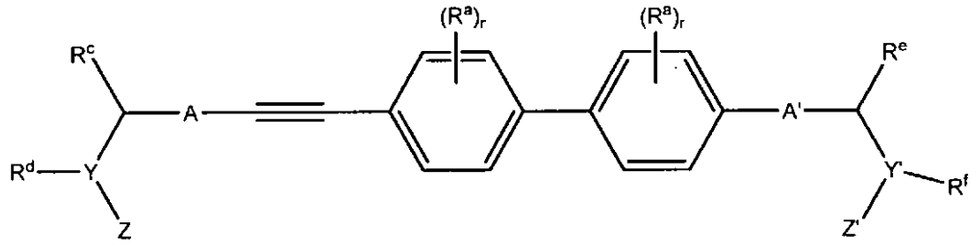
En una tercera modalidad del quinto aspecto, los compuestos tienen la fórmula VIb:



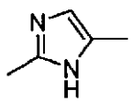
en donde:

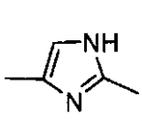
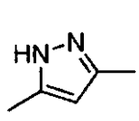
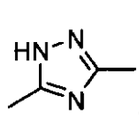
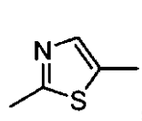
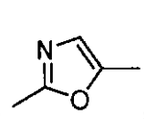
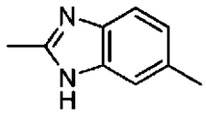
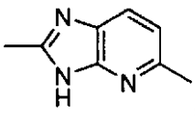
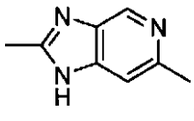
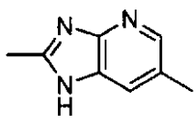
X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo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

En un sexto aspecto de la invención, los compuestos tienen la fórmula VII:

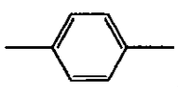


en donde,

A y A' se seleccionan independientemente del grupo que consiste de una ligadura simple,  ,

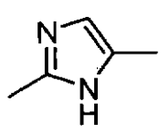
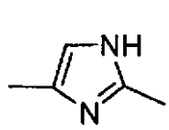










$-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$ y $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$;

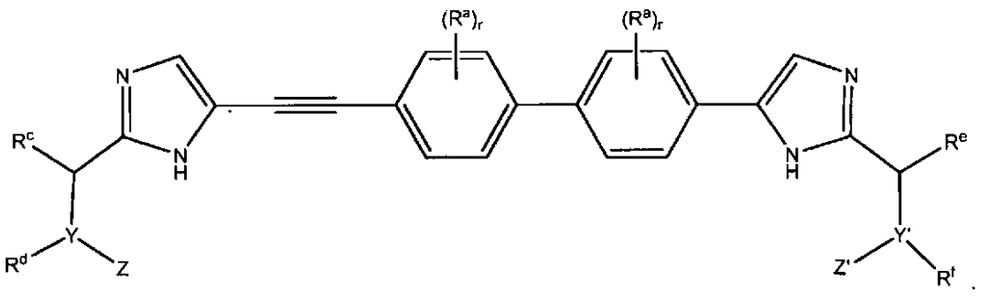
cada  incluye opcionalmente 1 ó 2 nitrógenos como heteroátomos;

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

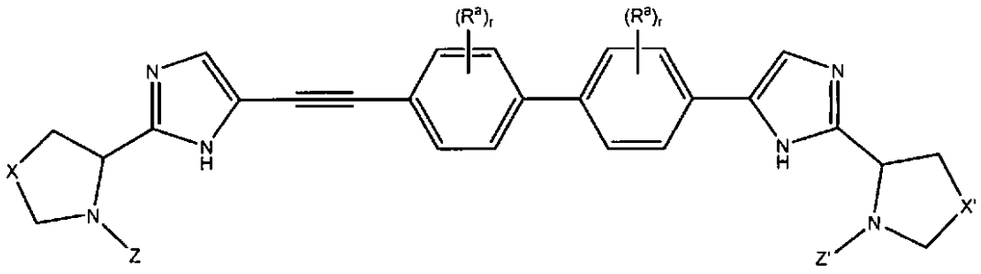
cada r es independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4.

En una primera modalidad del sexto aspecto, A y A' son cada uno independientemente  ,  , o $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$.

En una segunda modalidad del sexto aspecto, los compuestos tienen la fórmula VIIa:

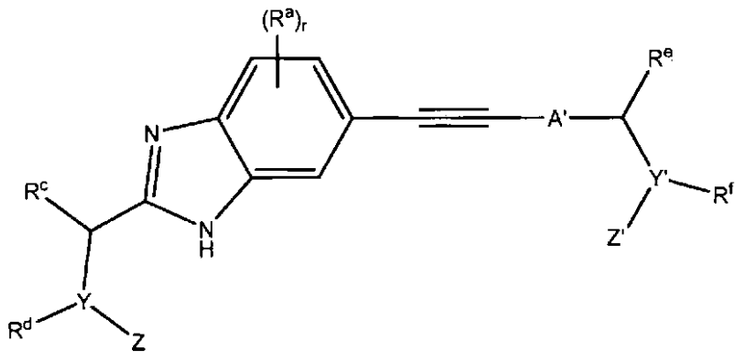


En una tercera modalidad del sexto aspecto, los compuestos tienen la fórmula VIIb:

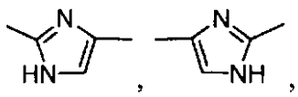
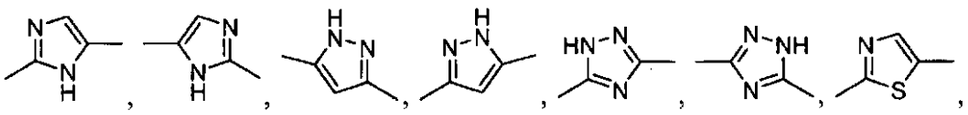


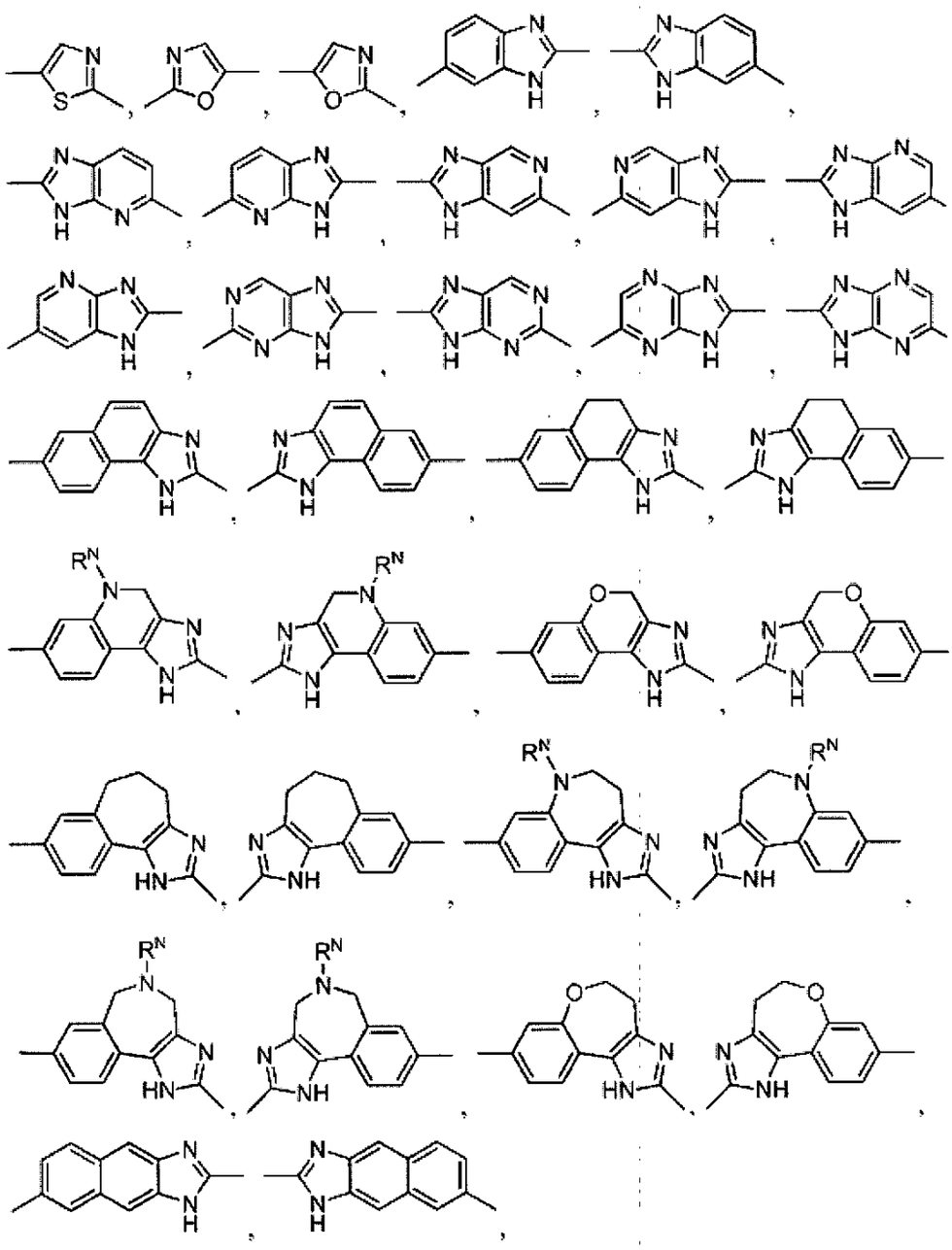
en donde, X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C1 a C_8, heteroalquilo C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

En un séptimo aspecto de la invención, los compuestos tienen la fórmula VIII:



en donde

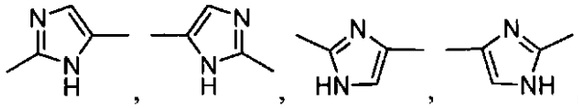
A' se selecciona del grupo que consiste de una ligadura simple,  , 



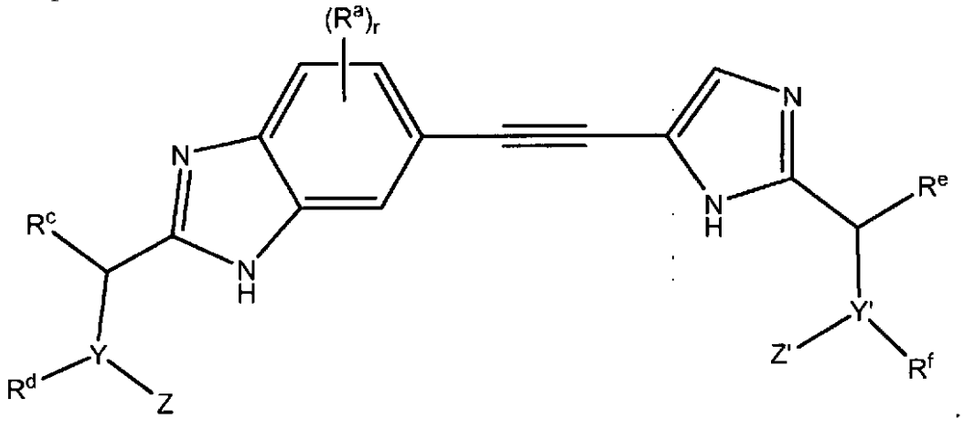
$-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$ y $-(CR_2)_n-N(R^N)C(O)-(CR_2)_p-$.

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

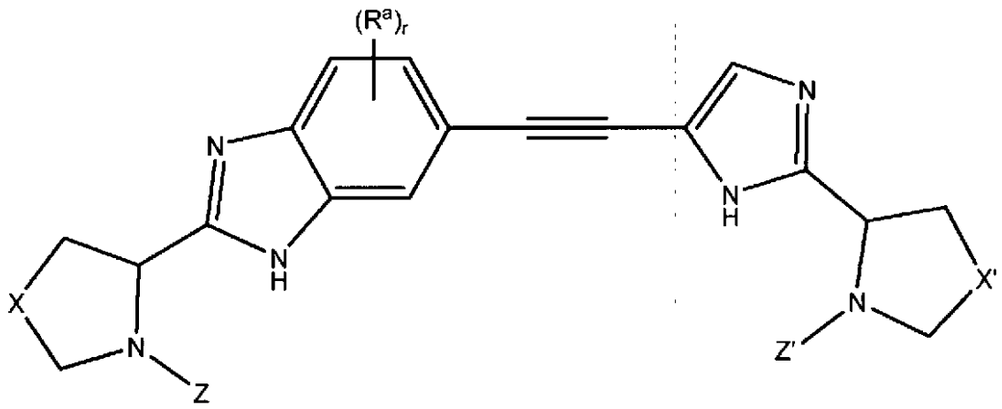
r es 0, 1, 2, ó 3.

En una primera modalidad del séptimo aspecto, los compuestos tienen la fórmula VIII en donde A' es una ligadura simple,  , $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$ o $-(CR_2)_n-N(R^N)C(O)-(CR_2)_p-$.

En una segunda modalidad del séptimo aspecto, los compuestos tienen la fórmula VIIIa:

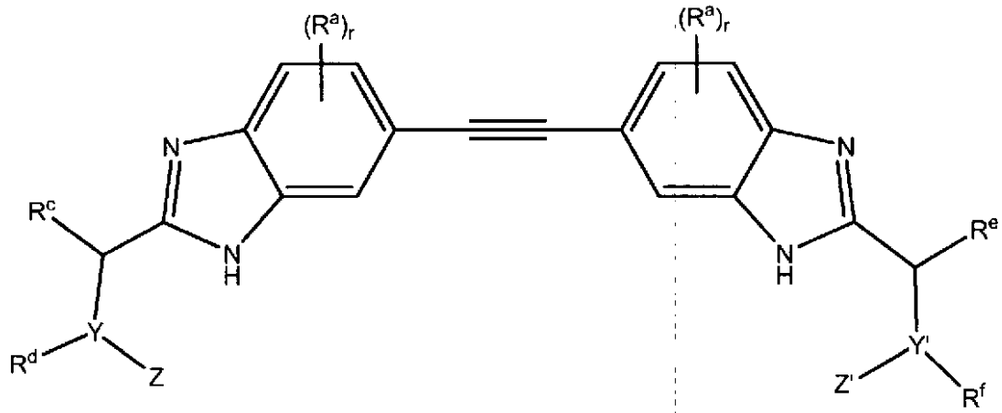


En una tercera modalidad del séptimo aspecto, los compuestos tienen la fórmula VIIIb:



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

En un octavo aspecto de la invención, los compuestos tienen la fórmula IX:

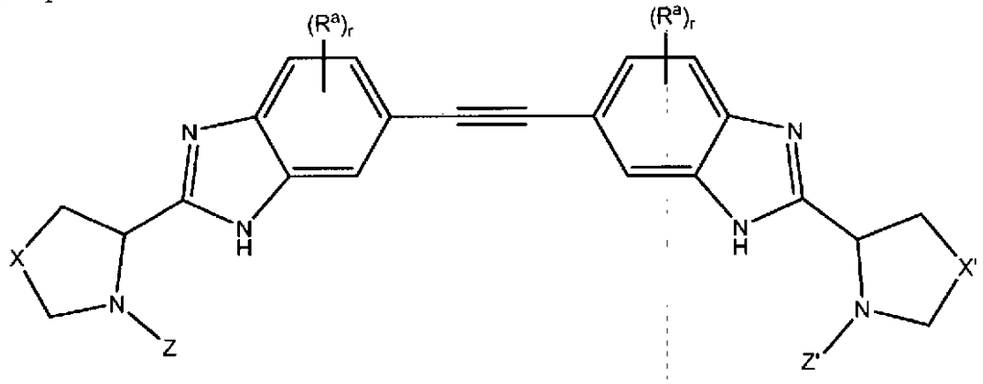


en donde

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

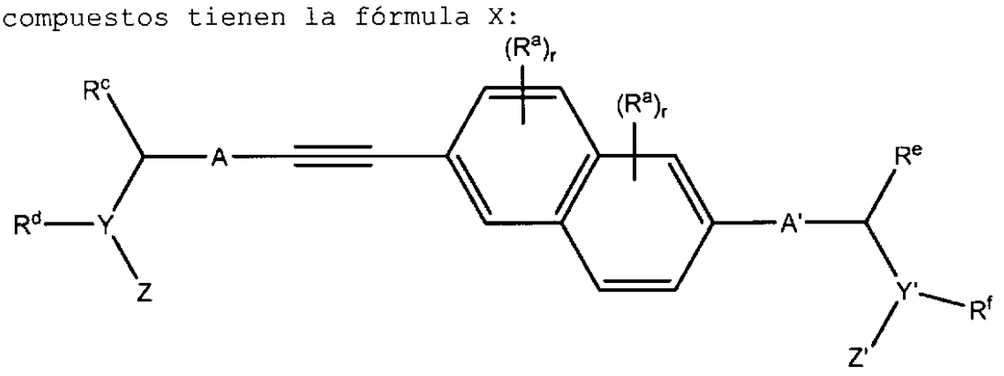
cada r es independientemente 0, 1, 2, ó 3.

En una primera modalidad del octavo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IXa:



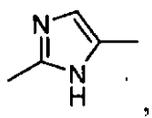
en donde, X y X′ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1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

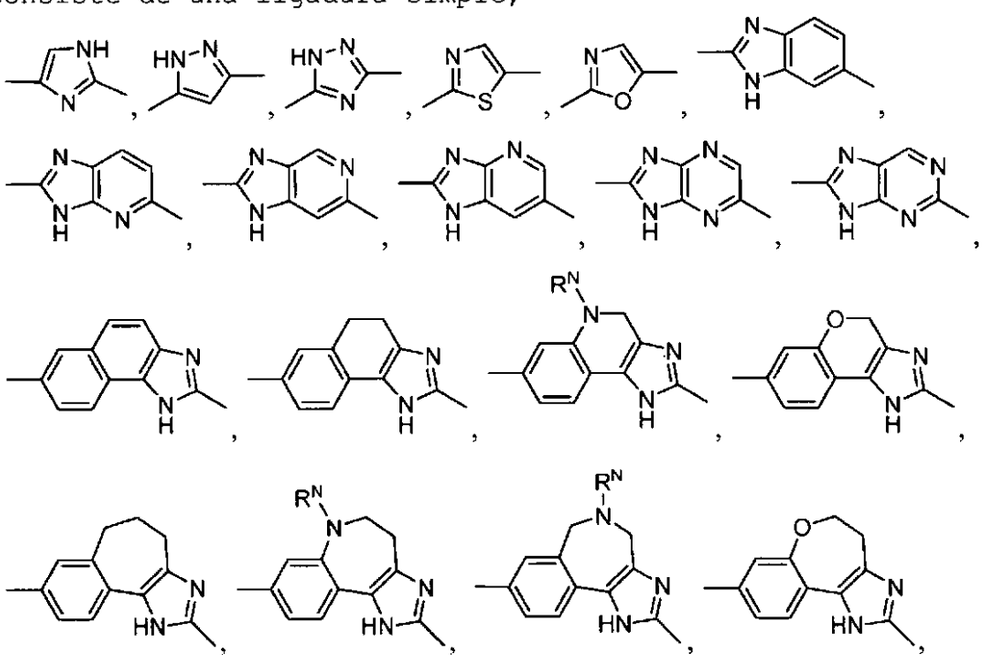
En un noveno aspecto de la invención, los compuestos tienen la fórmula X:

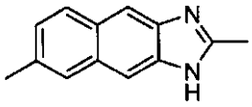


en donde

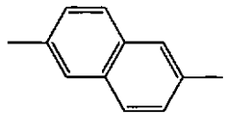
A y A' se seleccionan independientemente del grupo que consiste de una ligadura simple,







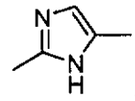
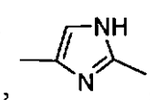
, $-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$ y $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$;



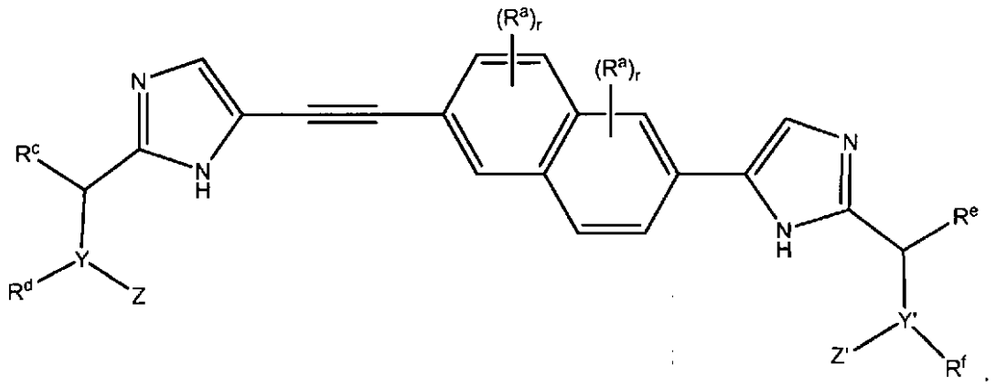
incluye opcionalmente 1, 2, 3 ó 4 nitrógenos como heteroátomos;

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

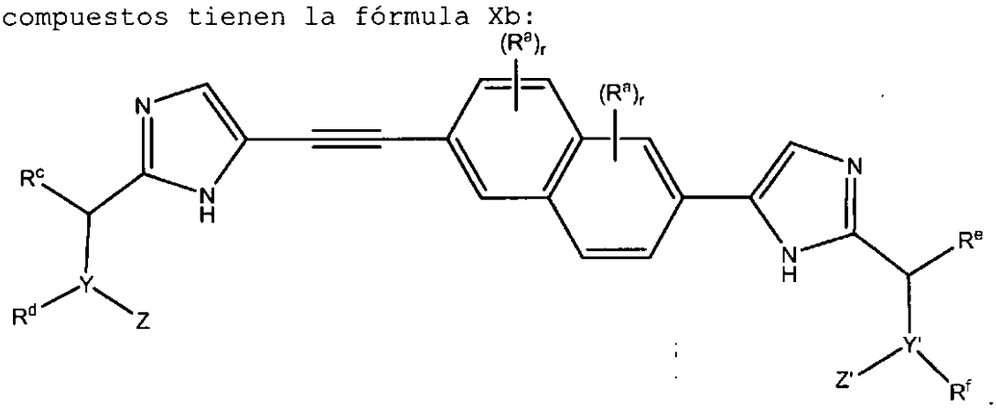
cada r es independientemente 0, 1, 2, ó 3.

En una primera modalidad del noveno aspecto, A y A' son cada uno independientemente  ,  , o $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$.

En una segunda modalidad del noveno aspecto, los compuestos tienen la fórmula Xa:



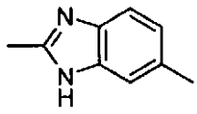
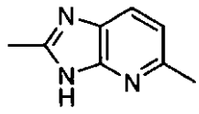
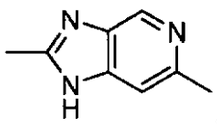
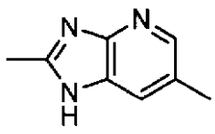
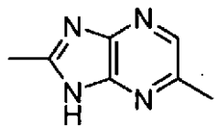
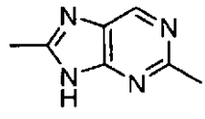
En una tercera modalidad del noveno aspecto, los compuestos tienen la fórmula Xb:

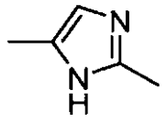


en donde, X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1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

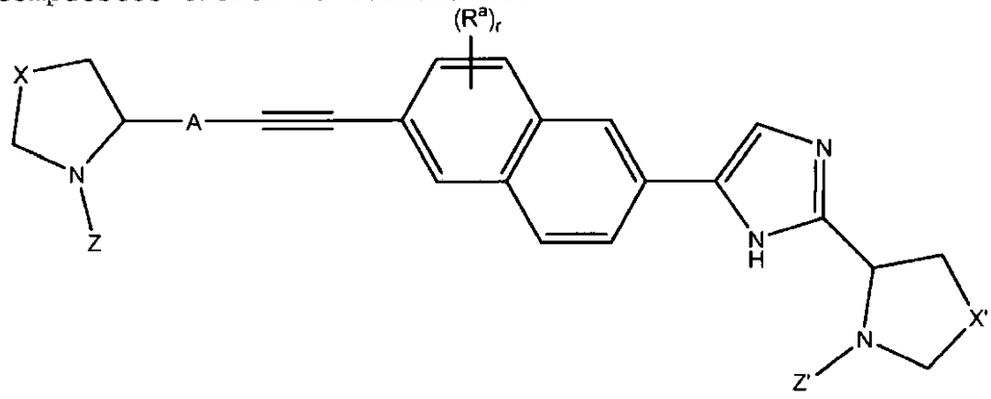
En una cuarta modalidad del noveno aspecto, los

compuestos tienen la fórmula X en donde:

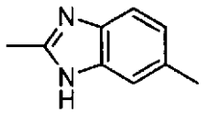
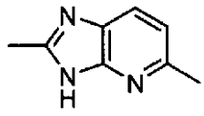
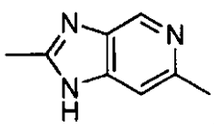
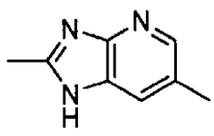
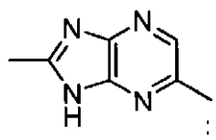
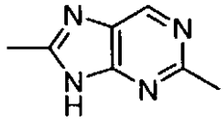
A se selecciona del grupo que consiste de  ,  ,  ,  ,  y  ; y

A′ es  .

En una quinta modalidad del noveno aspecto, los compuestos tienen la fórmula Xc:

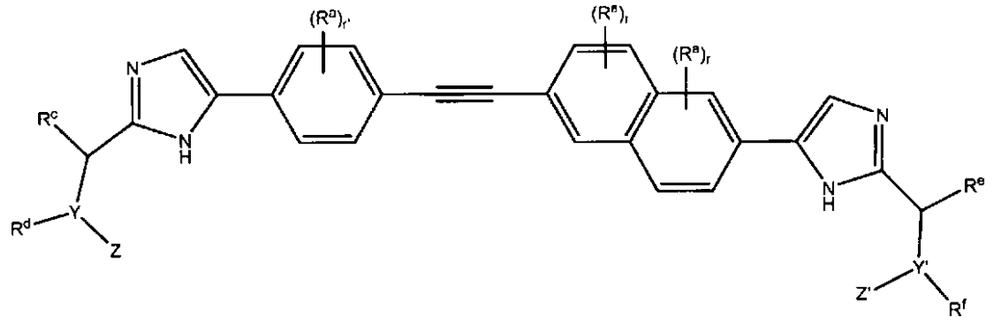


en donde:

A se selecciona del grupo que consiste de  ,  ,  ,  ,  y  ; y

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

En una sexta modalidad del noveno aspecto, los compuestos tienen la fórmula Xd:

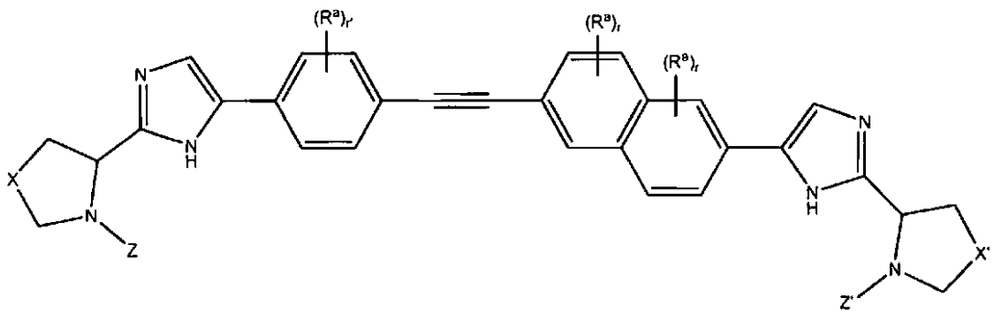


en donde:

r es 0, 1, 2, ó 3; y

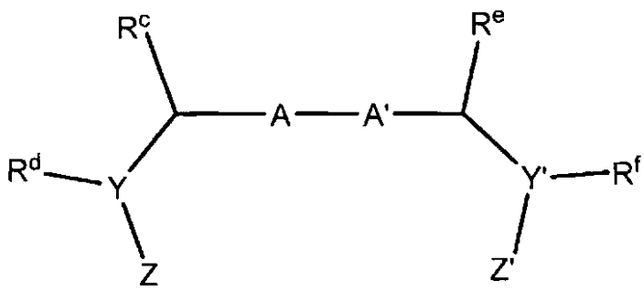
r' es 0, 1, 2, 3, ó 4.

En una séptima modalidad del noveno aspecto, los compuestos tienen la fórmula Xe:

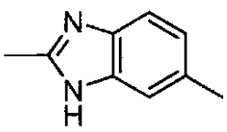
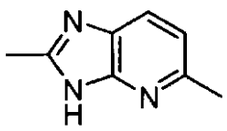
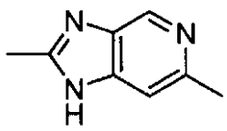
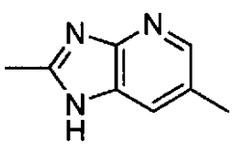
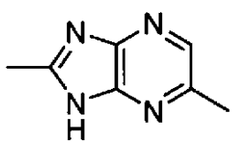
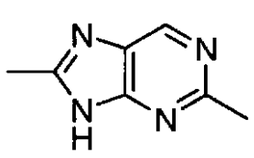


en donde, X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1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

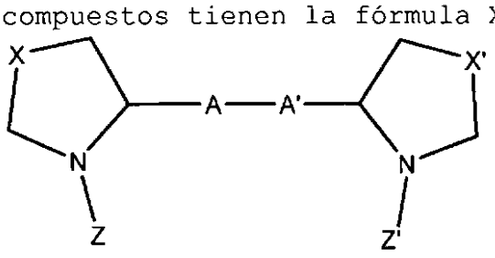
En un décimo aspecto de la invención, los compuestos tienen la fórmula XI:



en donde A y A' se seleccionan independientemente del grupo que consiste de

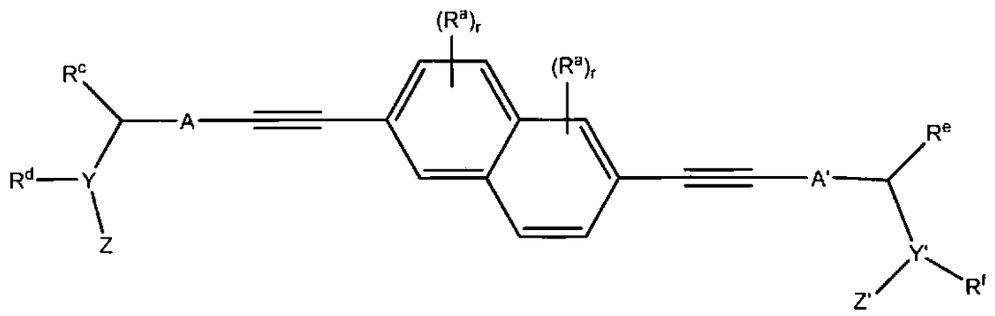

,

,

,

,

y

.

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

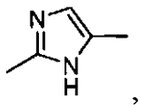
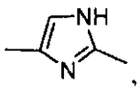
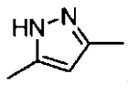
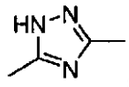
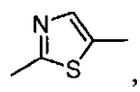
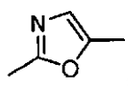
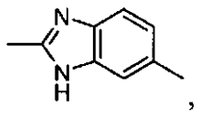
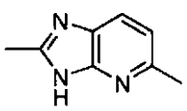
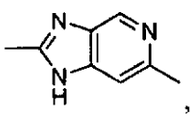
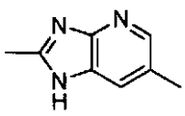
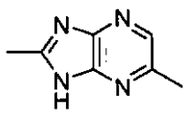
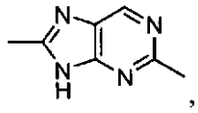


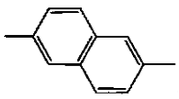
en donde, X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1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

En un undécimo aspecto de la invención, los compuestos tienen la fórmula XII:



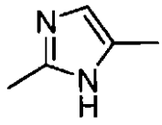
en donde:

A y A' se seleccionan independientemente del grupo que consiste de una ligadura simple,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , $-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$ y $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$;

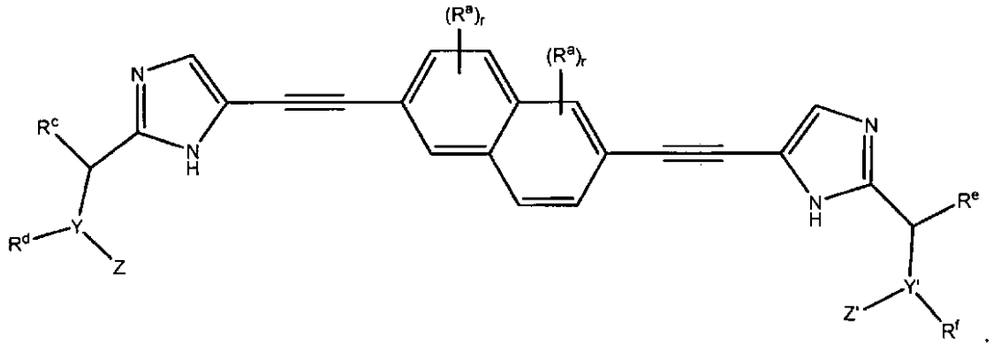
 incluye opcionalmente 1, 2, 3 ó 4 nitrógenos como heteroátomos;

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

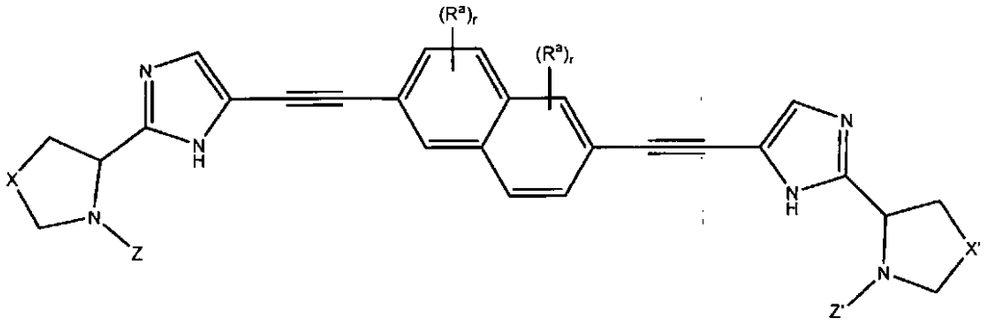
cada r es independientemente 0, 1, 2, ó 3.

En una primera modalidad del undécimo aspecto, A y A' son cada uno independientemente  o $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$.

En una segunda modalidad del undécimo aspecto, los compuestos tienen la fórmula XIIa:



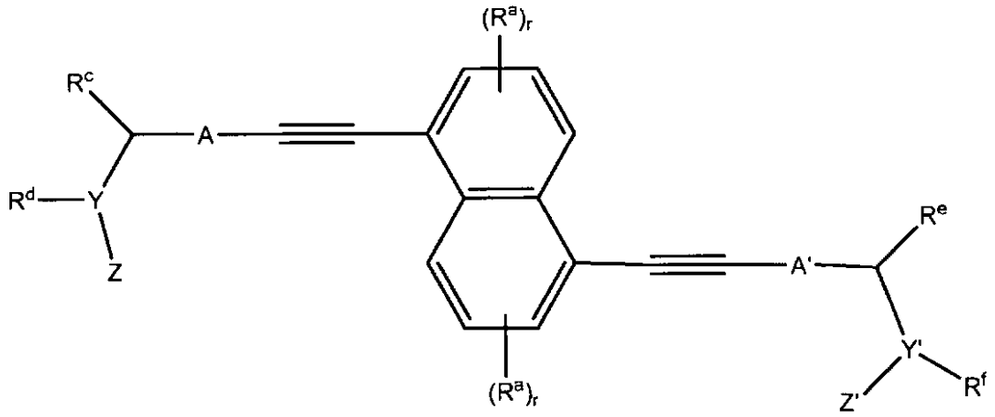
En una tercera modalidad del undécimo aspecto, los compuestos tienen la fórmula XIIb:



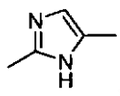
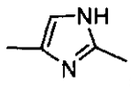
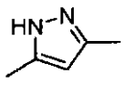
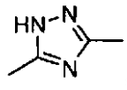
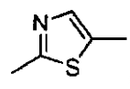
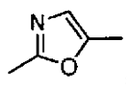
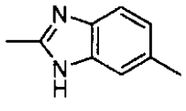
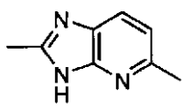
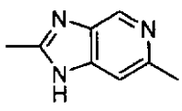
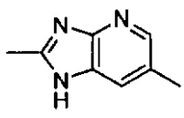
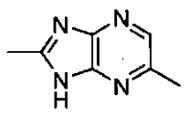
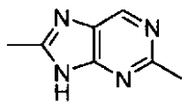
en donde, X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1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

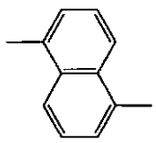
cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

En un duodécimo aspecto de la invención, los compuestos tienen la fórmula XIII:



en donde

A y A' se seleccionan independientemente del grupo que consiste de una ligadura simple,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , $-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$ y $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$;

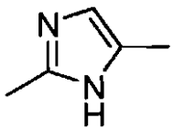
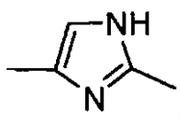
 incluye opcionalmente 1, 2, 3 ó 4

nitrógenos como heteroátomos;

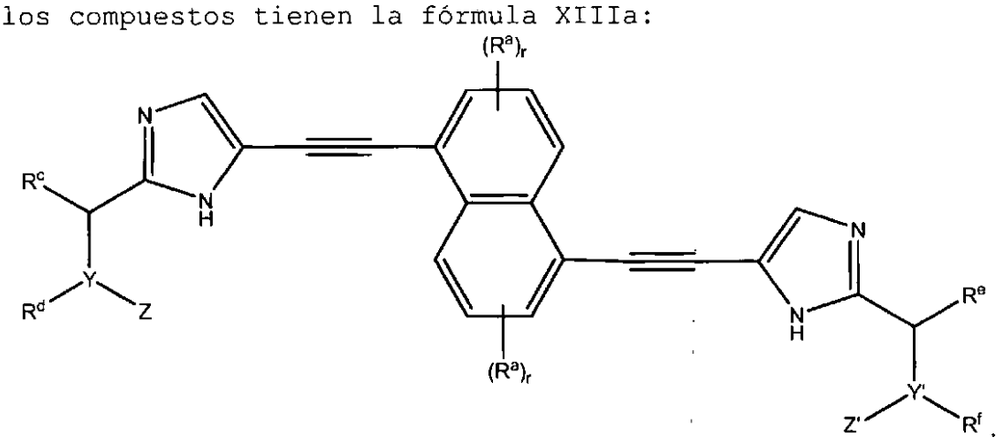
cada R^a se selecciona independiente del grupo que consiste de -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino;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

cada r es independientemente 0, 1, 2, ó 3.

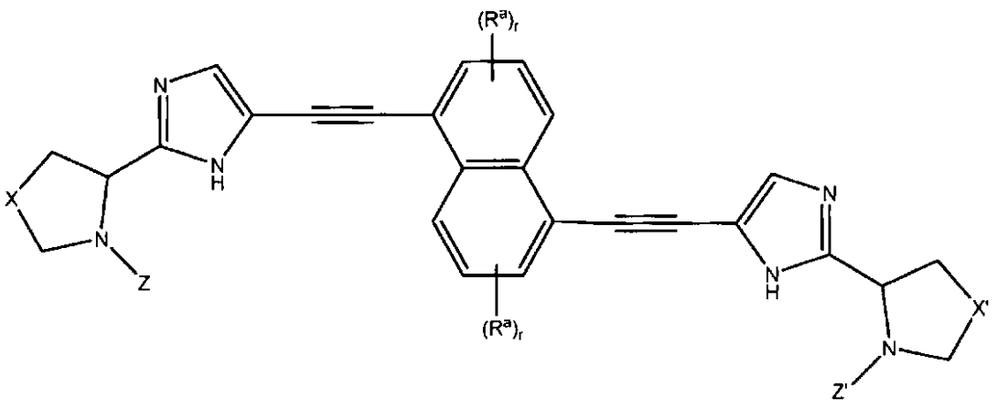
En una primera modalidad del duodécimo aspecto, A y A' son cada uno independientemente


,  o $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$.

En una segunda modalidad del duodécimo aspecto, los compuestos tienen la fórmula XIIIa:

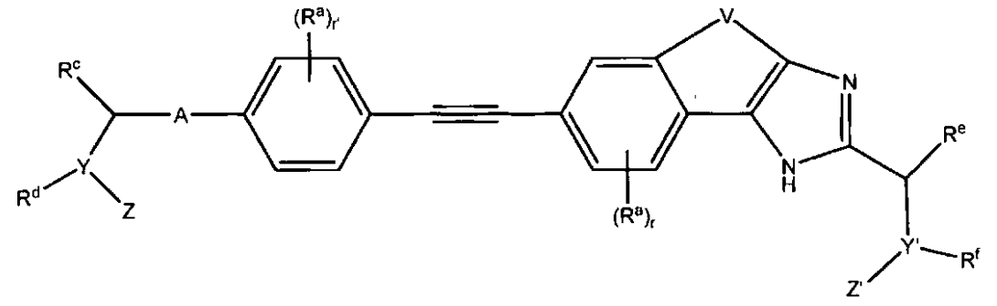


En una tercera modalidad del duodécimo aspecto, los compuestos tienen la fórmula XIIIb:



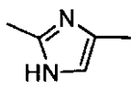
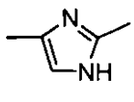
en donde, X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

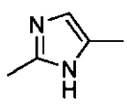
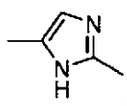
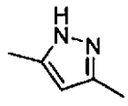
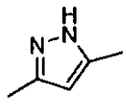
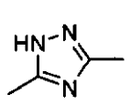
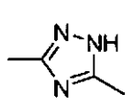
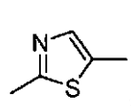
En un décimo tercer aspecto de la invención, los compuestos tienen la fórmula XIV:

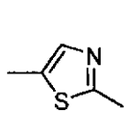
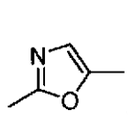
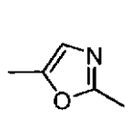
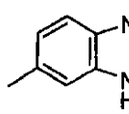
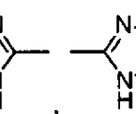


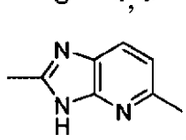
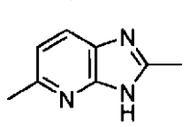
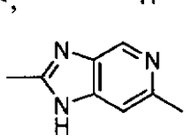
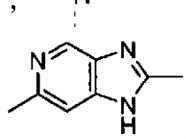
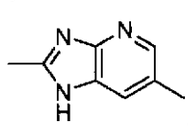
en donde:

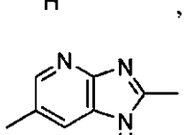
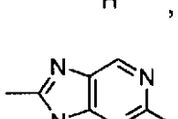
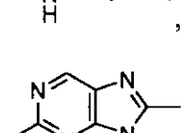
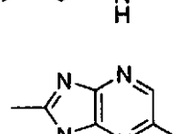
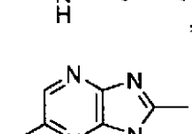
A se selecciona del grupo que consiste de una

ligadura simple,  ,  ,

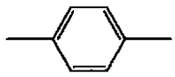
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,

$-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$ y $-(CR_2)_n-N(R^N)C(O)-(CR_2)_p-$.

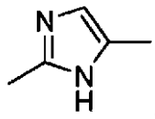
 incluye opcionalmente 1 ó 2 nitrógenos como heteroátomos;

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

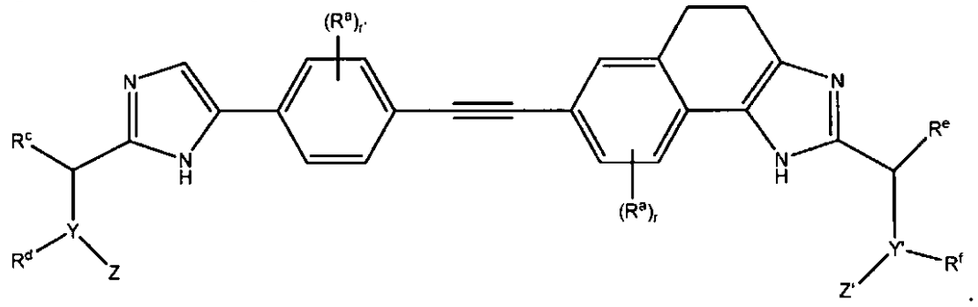
r es 0, 1, 2, ó 3; y

r' es 0, 1, 2, 3, ó 4.

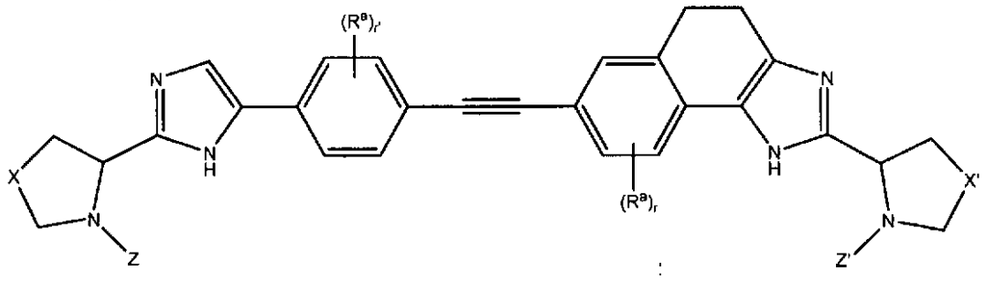
En una primera modalidad del décimo tercer

aspecto, A es una ligadura simple,  , $-(CR_2)_n-$ $C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$ o $-(CR_2)_n-N(R^N)C(O)-(CR_2)_p-$.

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



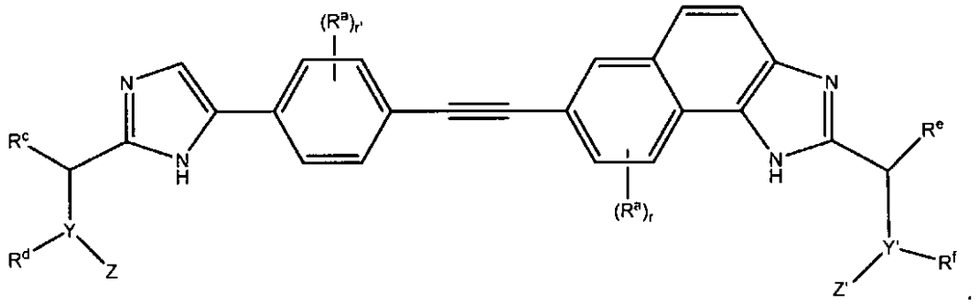
En una tercera modalidad del treceavo aspecto, los compuestos tienen la fórmula XIVb:



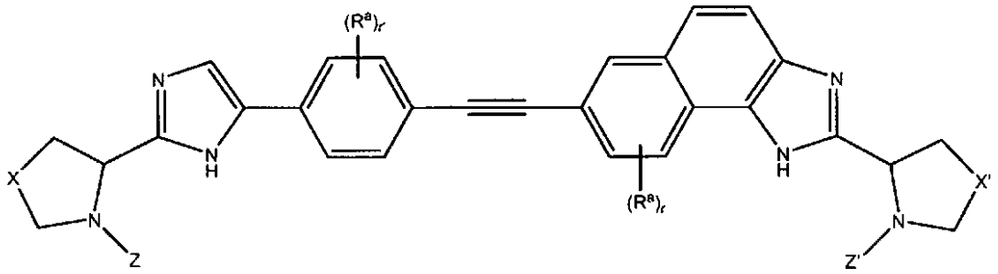
en donde, X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoílo y sulfonilo

sustituido.

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



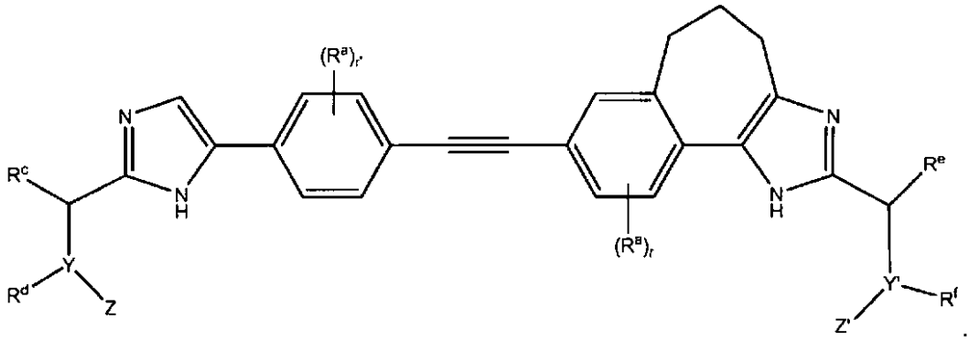
En una quinta modalidad del décimo tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula XIVd:



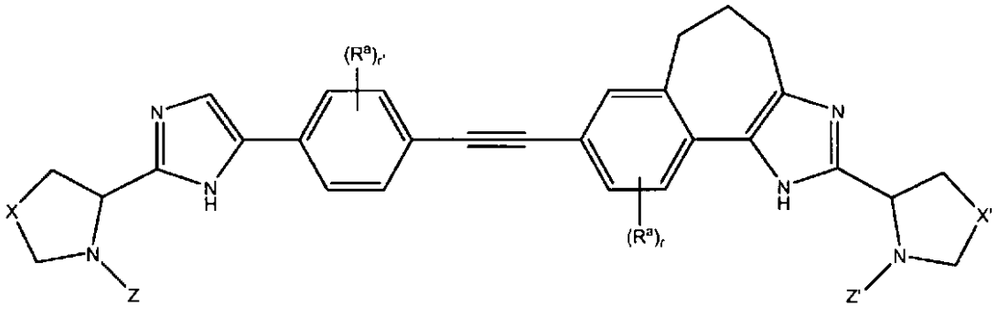
en donde, X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1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

En una sexta modalidad del décimo tercer aspecto,

los compuestos tienen la fórmula XIVe:

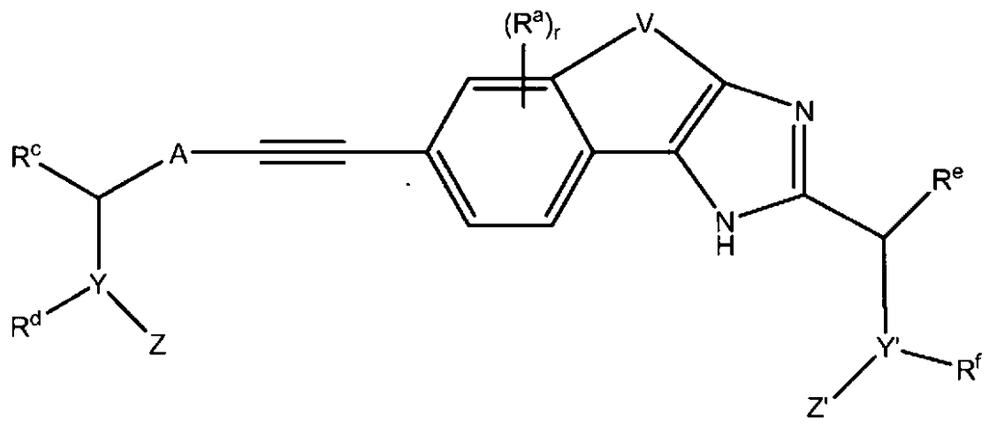


En una séptima modalidad del décimo tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula XIVf:

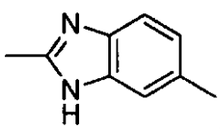
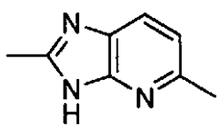
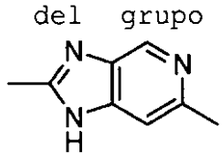
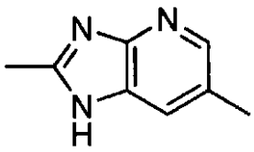
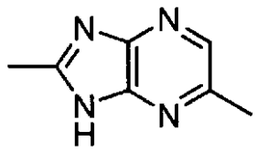
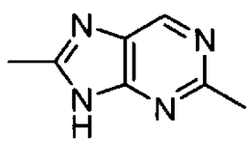


en donde X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a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

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



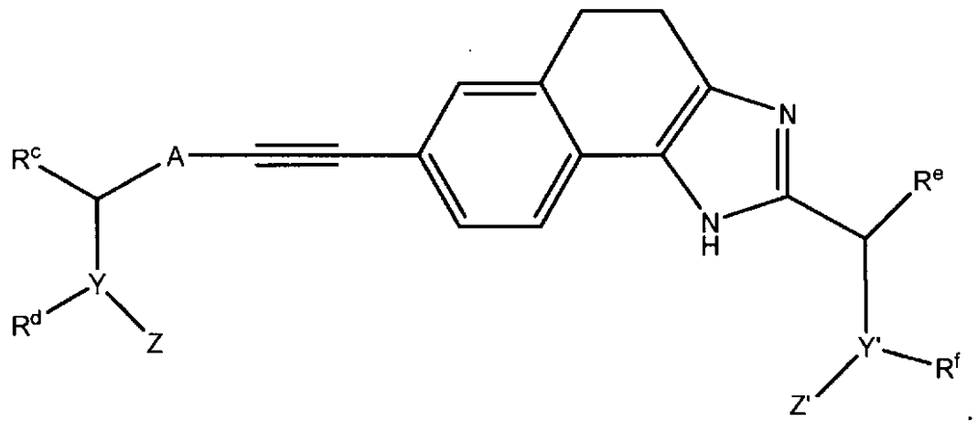
en donde:

A se selecciona del grupo que consiste de  ,  ,  ,  ,  y  ;

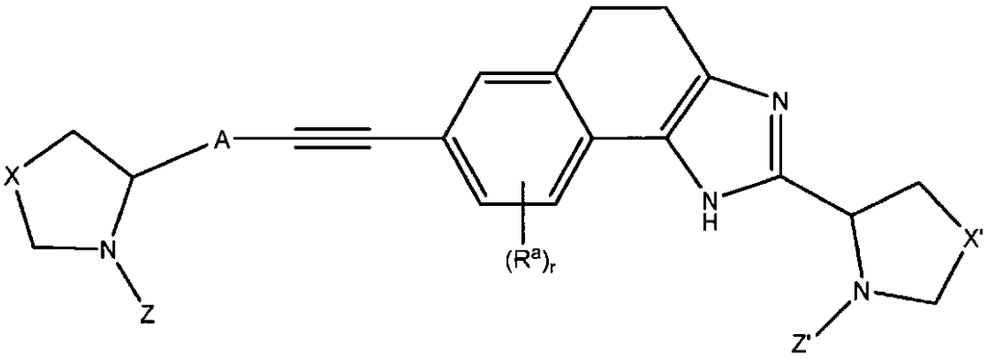
cada R^a se selecciona independiente del grupo que consiste de -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino;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

r es 0, 1, 2, ó 3.

En una primera modalidad del décimo cuarto aspecto, los compuestos tienen la fórmula XVa:



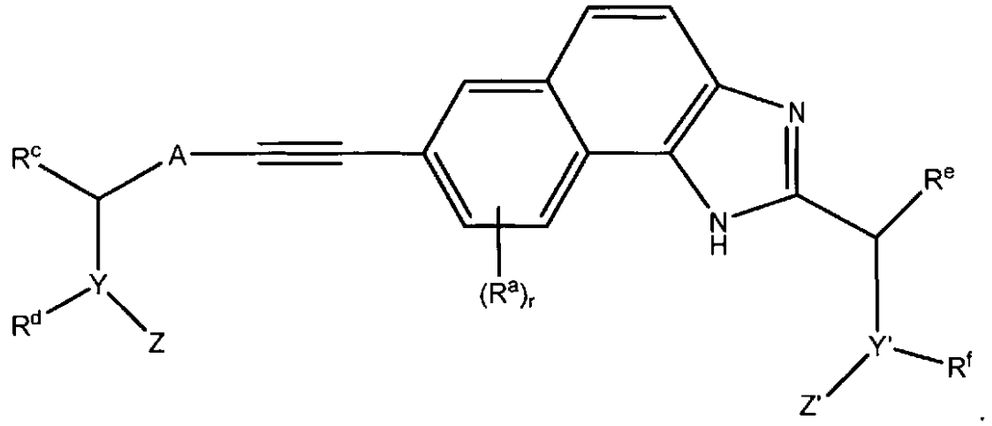
En una segunda modalidad del décimo cuarto aspecto, los compuestos tienen la fórmula XVb:



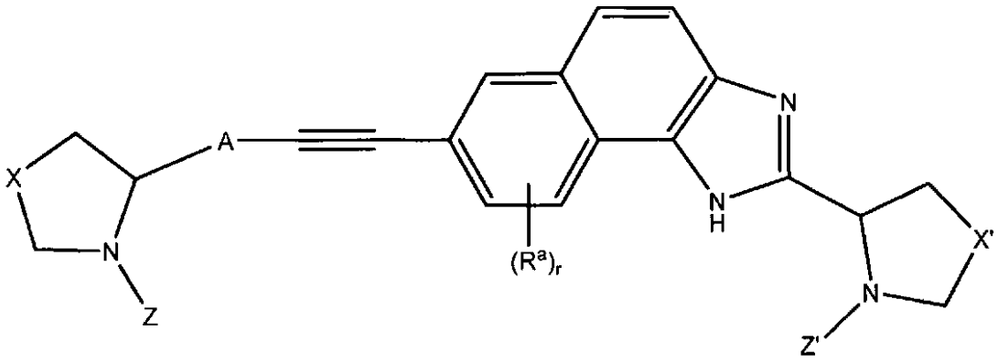
en donde

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

En una tercera modalidad del décimo cuarto aspecto, los compuestos tienen la fórmula XVc:



En una cuarta modalidad del décimo cuarto aspecto, los compuestos tienen la fórmula XVd:

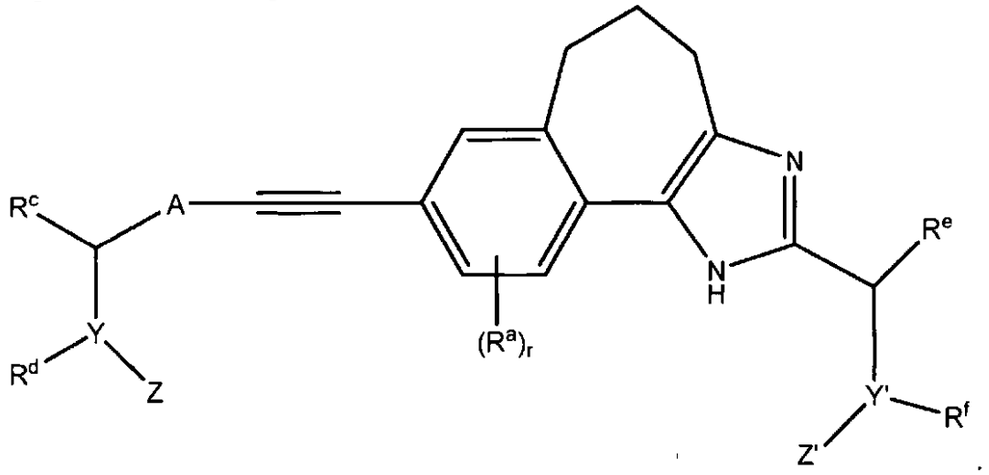


en donde

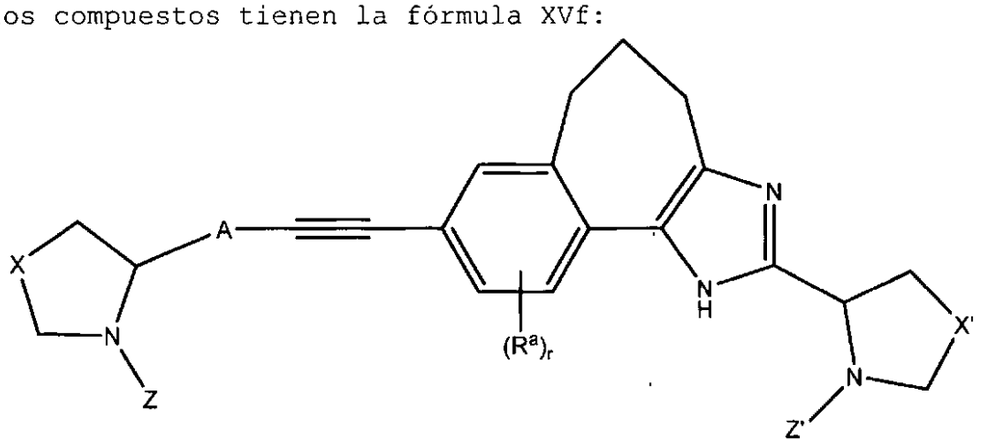
X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo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

alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

En una quinta modalidad del décimo cuarto aspecto, los compuestos tienen la fórmula XVe:



En una sexta modalidad del catorceavo aspecto, los compuestos tienen la fórmula XVf:



en donde

X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y -

$CH_2N(R^1)$-, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

En un décimo quinto aspecto de la invención, en cualquier compuesto de cualquiera del segundo al décimo cuarto aspecto, cada uno de R^c, R^d, R^e y R^f se seleccionan independientemente del grupo que consiste de: hidrógeno, alquilo C_1 a C_8 y heteroalquilo C_1 a C_8, en donde,

cada heteroátomo, si está presente, es independientemente N, O ó S,

R_c y R_d se unen opcionalmente para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros el cual está opcionalmente fusionado a otro heterociclo de 3 a 6 miembros, y

R_e y R_f se unen opcionalmente para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros el cual está opcionalmente fusionado a otro heterociclo de 3 a 6 miembros.

En una primera modalidad del décimo quinto aspecto uno de R^c y R^d o R^e and R^f se unen opcionalmente para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros el cual está opcionalmente fusionado a otro heterociclo de 3 a 6 miembros.

En una segunda modalidad del décimo quinto aspecto tanto R^c y R^d como R^e y R^f se unen opcionalmente

para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros el cual está opcionalmente fusionado a otro heterociclo de 3 a 6 miembros.

En un décimo sexto aspecto de la invención, cada R^a, si está presente en cualquiera del segundo al décimo quinto aspecto, es independientemente -CN, $-OCF_3$, $-OCHF_2$ - CF_3, o -F.

En un décimo séptimo aspecto de la invención, si está presente en cualquier compuesto de cualquier aspecto anterior, uno de Y y Y' es N.

En una primera modalidad del décimo séptimo aspecto, tanto Y como Y', si están presentes, con N.

En un décimo octavo aspecto de la invención Z y Z' en cualquiera de los aspectos anteriores son cada uno 1-3 aminoácidos.

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

En una segunda modalidad del décimo octavo aspecto, Z y Z' se seleccionan cada uno independientemente 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 tercera modalidad del décimo octavo aspecto, uno o ambos de Z y Z' son $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$.

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

En una sexta modalidad del décimo octavo 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 séptima modalidad del décimo octavo 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 octava modalidad del décimo octavo 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 novena modalidad del décimo octavo 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 décima modalidad del décimo octavo 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 undécima modalidad del décimo octavo 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 duodécima modalidad del décimo octavo aspecto, uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4{}_2)_n-NR^7-C(O)-$

R^{81}.

En una décima tercera modalidad del décimo octavo aspecto, uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4_2)n-NR^7-(CR^42)_n-C(O)-O-R^{81}$.

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

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

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

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

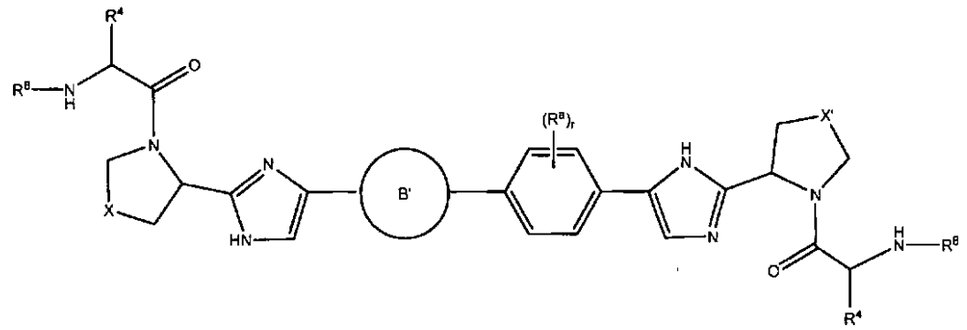
En una décimo novena modalidad del décimo octavo aspecto, uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t-C(O)-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$.

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

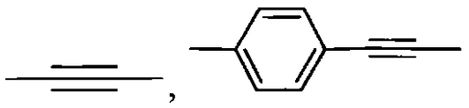
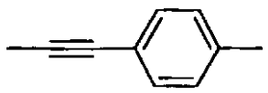
En una vigésimo primera modalidad del décimo octavo aspecto, uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$.

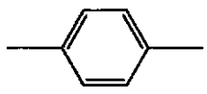
En una vigésimo segunda modalidad del décimo octavo aspecto, uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4_2)_n-NR^7-R^8$ en donde R^7 y R^8 forman juntos un anillo de 4 a 7 miembros.

En un décimo noveno aspecto de la invención, los compuestos tienen la fórmula XVI:



en donde:

B' se selecciona del grupo que consiste de  y  , en donde B' está opcionalmente sustituido con entre 1 y 4 R^a;

 incluye opcionalmente 1, 2, 3, ó 4 nitrógenos como heteroátomos;

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

sulfonamida y amino;

r es 0, 1, 2, 3 ó 4;

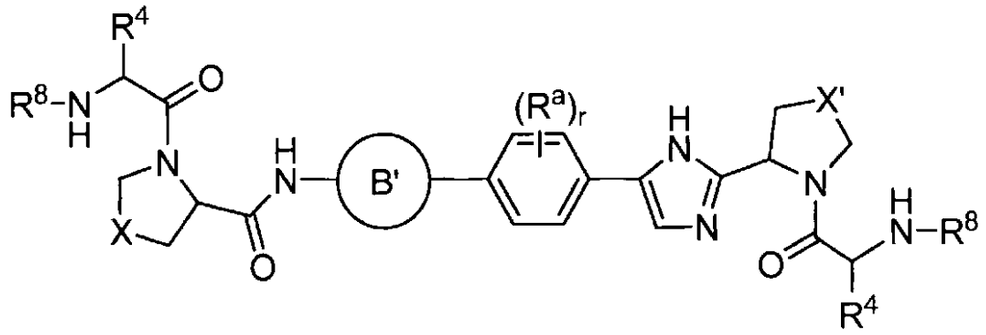
cada X y X' se seleccionan independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C8, heteroalquilo C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido;

cada R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo 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 independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, y

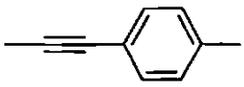
cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo y aralquilo.

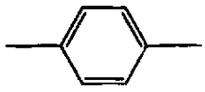
En una primera modalidad del décimo noveno aspecto, cada R^a, si está presente, se selecciona del grupo que consiste de $-CN$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-CF_3$ y $-F$.

En un vigésimo aspecto de la invención, los compuestos tienen la fórmula XVII:



en donde:

B' es  está opcionalmente sustituido con entre 1 y 4 R^a;

 opcionalmente incluye 1, 2, 3, ó 4 nitrógenos como heteroátomos;

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

r es 0, 1, 2, 3 ó 4;

X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, -O-, -S-, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y -

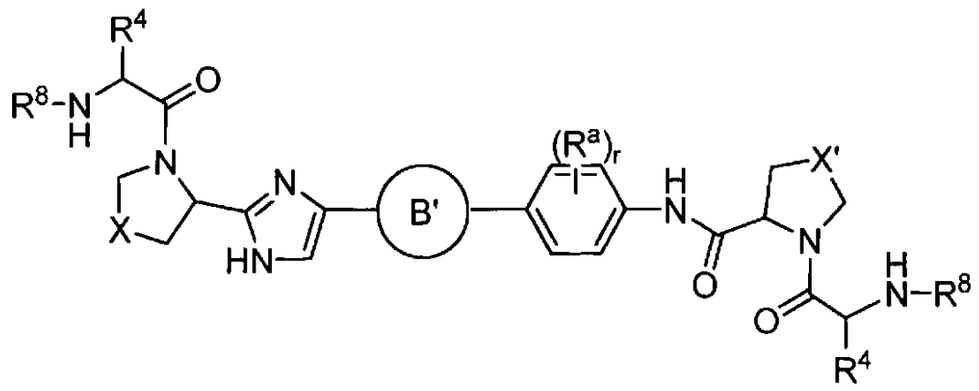
$CH_2N(R1)$-, en donde R1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido;

cada R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo 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 independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo y aralquilo; y

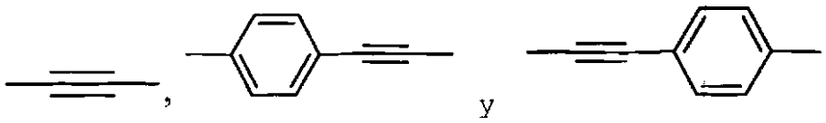
cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo y aralquilo.

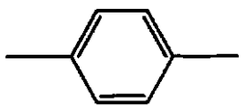
En una primera modalidad del vigésimo aspecto, cada R^a, si está presente, se selecciona del grupo que consiste de -CN, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-CF_3$ y -F.

En un vigésimo primer aspecto de la invención, los compuestos tienen la fórmula XVIII:



en donde

B' se selecciona del grupo que consiste de  , y , en donde B' está opcionalmente sustituido con entre 1 y 4 R^a;

 incluye opcionalmente 1, 2, 3, ó 4 nitrógenos como heteroátomos;

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

r es 0, 1, 2, 3 ó 4;

X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, -

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

cada R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo 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 independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo y aralquilo; y

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

En una primera modalidad del vigésimo primer aspecto, cada R^a, si está presente, se selecciona del grupo que consiste de $-CN$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-CF_3$ y $-F$.

Un vigésimo segundo aspecto de la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende los compuestos de la invención.

Un vigésimo tercer aspecto de la invención provee el uso de los compuestos de la invención en la manufactura de un medicamento.

En una primera modalidad del vigésimo tercer aspecto el medicamento es para el tratamiento de hepatitis C.

Un vigésimo cuarto aspecto de la invención proporciona un método para tratar la hepatitis C que comprende la administración a un sujeto que necesita el mismo, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

A menos que se determine otra cosa, los siguientes términos utilizados en la presente solicitud, incluyendo la especificación y las reivindicaciones, tienen las siguientes definiciones. Debe apreciarse que, tal como se utiliza en la presente y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares "un", "una" y "el" o "la" incluyen también sus referentes plurales a menos que el contexto indique lo claramente contrario. La definición de los términos químicos estándar pueden encontrarse en trabajos de referencia, incluyendo Carey y Sundberg (2007) "Advanced Organic Chemistry 5a Ed." Vols. A y B, Springer Science+Business Media LLC, Nueva York. La práctica de la

presente invención empleará, a menos que se indique lo contrario, métodos convencionales de química orgánica sintética, espectroscopia de masas, métodos de cromatografía preparativa y analítica, química de proteínas, bioquímica, técnicas de ADN recombinante y farmacología.

El término "alcanoilo" tal como se usa en la presente contempla un grupo carbonilo con un grupo alquilo menor como sustituyente.

El término "alquenilo" tal como se usa en la presente contempla radicales alqueno de cadena recta y ramificada, sustituidos o no sustituido, incluyendo las formas E y Z, que contienen de dos a ocho átomos de carbono. El grupo alquenilo puede estar sustituido 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" tal como se usa en la presente contempla un oxígeno con un grupo alquilo menos como un sustituyente e incluye metoxi, etoxi, butoxi, trifluorometoxi y similares. También incluye sustituyentes divalentes enlazados a dos átomos de oxígeno separados

tales como, sin limitación, $-O-(CH2)_{1-4}-O-$, $-O-CF_2-O-$, $-O-(CH2)_{1-4}-O-(CH_2CH_2-O)_{1-4}-$ y $-(O-CH_2CH_2-O)_{1-4}-$.

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

El término "alquilo" tal como se usa en la presente contempla radicales alquilo de cadena recta y ramificada, sustituidos o no sustituidos que contienen de uno a quince átomos de carbono. El término "alquilo menor" tal como se usa en la presente contempla radicales alquilo tanto de cadena recta como ramificada que contienen de uno a seis átomos de carbono e incluye metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ter-butilo y similares. 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 usan en la presente se refieren a los grupos "alquilo", "alquenilo" y "alquinilo", respectivamente, cuando son divalentes, es decir, están unidos a dos átomos.

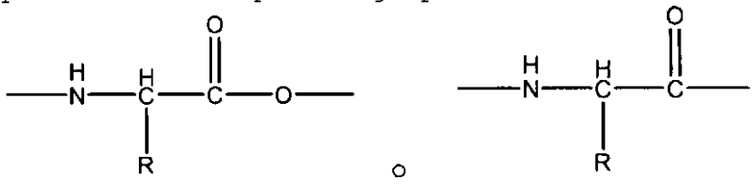
El término "alquilsulfonilo" tal como se usa en

la presente contempla un grupo sulfonilo el cual tiene un grupo alquilo menor como sustituyente.

El término "alquinilo" como se usa en la presente contempla una cadena de carbono recta y ramificada, sustituida o no sustituida que contiene de dos a ocho átomos de carbono y que tiene por lo menos un enlace carbono-carbono triple. El término alquinilo incluye, por ejemplo etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 3-metil-1-butinilo y similares. El grupo alquinilo puede estar opcionalmente sustituido 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 usa en la presente contempla un grupo de la estructura $-NR^N_2$.

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



o

ya sea en la configuración D o L e incluye, pero sin limitarse a, los veinte aminoácidos "estándar": isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina,

triptófano, valina, alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina e histidina. La presente invención también incluye, sin limitación, aminoácidos de la configuración D, beta-aminoácidos, aminoácidos que tienen cadenas laterales así como todos los aminoácidos no naturales conocidos por el experto en la técnica.

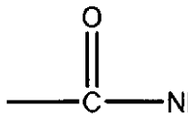
El término "aralquilo" como se usa en la presente contempla un grupo alquilo menos el cual tiene como sustituyente un grupo aromático, cuyo grupo aromático puede estar sustituido o no sustituido. El grupo aralquilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 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, -$C(O)N(R^N)_2$, -$OC(O)R$, -$OC(O)N(R^N)_2$, -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 usa en la presente contemplan grupos aromáticos de anillo simple o múltiples, sustituidos o no sustituidos (por ejemplo, fenilo, piridilo y pirazol, etc.) y sistemas polinucleótidos (naftilo y quinolinilo, etc.). Los anillos policíclicos pueden tener dos o más anillos en los cuales son comunes dos átomos a dos anillos de unión (los anillos están "fusionados") en donde por lo menos uno

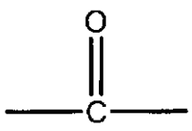
de los anillos es aromático, por ejemplo, los otros anillos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, arilo, heterociclos y/o heteroarilos. El grupo arilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo -CN, $-NO_2$, $-CO_2R$, -C(O)R, -O-R, $-N(R^N)_2$, $-N(R^N)C(O)R$, $-N(R^N)S(O)_2R$, -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" tal como se usa en la presente contempla un grupo sulfonilo el cual tiene como sustituyente un grupo arilo. El término pretende incluir, sin limitación, arilos monovalentes así como de valencias múltiples (por ejemplo, arilos divalentes).

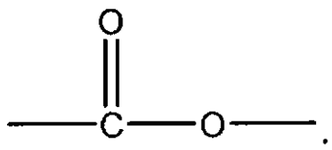
El término "carbamoilo" como se usa en la presente contempla un grupo de la estructura



El término "carbonilo" como se usa en la presente contempla un grupo de la estructura



El término "carboxilo" como se usa en la presente contempla un grupo de la estructura



El término "cicloalquilo" como se usa en la presente contempla radicales alquilo cíclicos sustituidos o no sustituidos que contienen de tres a doce átomos de carbono e incluye ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares. El término "ciclocalquilo" también incluye sistemas policíclicos que tienen dos anillos en los cuales dos o más átomos son comunes a dos anillos de unión (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 usa en la presente contempla radicales alquenilo cíclicos sustituidos o no sustituidos que contienen de cuatro a doce átomos de carbono en los cuales existe por lo menos un enlace doble entre dos de los carbonos de anillo e incluye ciclopentilo, ciclohexenilo y similares. El término "ciclocalquenilo" también incluye sistemas policíclicos que tienen dos anillos en los cuales dos o más átomos son comunes a dos anillos de unión (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 usa en la presente incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

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

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

El término "grupo heterocíclico", "heterociclo" o "anillo heterocíclico" como se usa en la presente contempla radicales cíclicos aromáticos y no aromáticos sustituidos o no sustituidos que tienen por lo menos un heteroátomo como un miembro de anillo. Los grupos heterocíclicos preferidos son aquellos que contienen de cinco a seis átomos de anillo los cuales incluyen por lo menos un heteroátomo e incluyen aminas cíclicas tales como morfolino, piperidino, pirrolidino y similares y éteres cíclicos, tales como tetrahidrofurano, tetrahidropirano y similares. Los grupos heterocíclicos aromáticos, también denominados grupos "heteroarilo", contemplan grupos heteroaromáticos de anillo simple que pueden incluir desde uno hasta tres

heteroátomos, por ejemplo, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, triazol, pirazol, oxodiazol, tiadiazol, piridina, pitazina, piridazina, pirimidina y similares. El término heteroarilo incluye sistemas heteroaromáticos policíclicos que tienen dos o más anillos en los cuales dos o más átomos son comunes a dos anillos de unión (los anillos están "fusionados") en donde por lo menos uno de los anillos es heteroarilo, por ejemplo, los otros anillos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, arilo, heterociclos y/o heteroarilos. Ejemplos de sistemas heteroaromáticos policíclicos incluyen quinolina, isoquinolina, cinolina, tetrahidroisoquinolina, quinoxalina, quinazolina, bencimidazol, benzofurano, benzotiofeno, benzoxazol, benzotiazol, indazol, purina, benzotriazol, pirrolpiridina, pirrazolopiridina y similares. El grupo heterocíclico puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, $-CN$, $-NO_2$, $-CO_2R$, $-C(O)R$, $-O-R$, $-N(R^N)_2$, $-N(R^N)C(O)R$, $-N(R^N)S(O)_2R$, $-SR$, $-C(O)N(R^N)_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)N(R^N)_2$, $-SOR$, $-SO_2R$, $-SO_3R$, $-S(O)_2N(R^N)_2$, $-SiR_3$, $-P(O)R$, fosfato, fosfonato, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo y heteroarilo.

El término "oxo" como se emplea en la presente contempla un átomo de oxígeno con una doble ligadura.

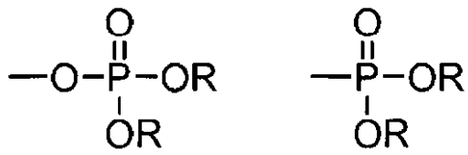
Por "farmacéuticamente aceptable" o

"farmacológicamente aceptable" se entiende un material el cual no es biológicamente inaceptable o de otra forma inaceptable, es decir, el material puede administrarse a un individuo sin provocar ningún efecto biológico indeseable o interactuar en una forma perjudicial con alguno de los componentes de la composición en la cual está contenida.

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto de la invención el cual está hecho con contraiones que en la técnica se entiende que es generalmente aceptable para usos farmacéuticos y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto de origen. Dichas sales incluyen: (1) sales de adición ácida, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido málico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil) benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido

camforsulfónico, ácido 4-metilbiciclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido silícico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto de origen es reemplazado por ión metálico, por ejemplo, un ión de metal alcalino, un ión de metal alcalinotérreo o un ión aluminio; o coordinados con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina, morfolino, piperidina, dimetilamina, dietilamina y similares. También se incluyen sales de aminoácidos tales como arginatos y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucúrmicos o galactunórico y similares (véase, por ejemplo, Berge y colaboradores, 1977, J Pharm. Sci. 66:1-19).

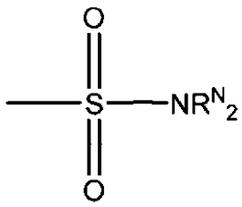
Los términos "fosfato" y "fosfonato" como se usan en la presente se refieren a las porciones que tienen las siguientes estructuras, respectivamente:



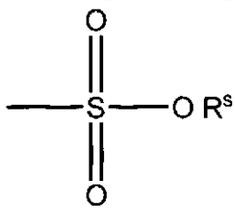
Los términos "sales" e "hidratos" se refieren a las formas hidratadas del compuesto que afectaría favorablemente las propiedades físicas o farmacocinéticas

del compuesto, tales como solubilidad, sabor agradable, absorción, distribución, metabolismo y excreción. Otros factores, más prácticos en naturaleza, que los expertos en la técnica pueden tomar en cuenta en la selección incluyen el costo de las materias primas, facilidad de cristalización, rendimiento, estabilidad, solubilidad, higroscopicidad, fluidez y que el fármaco a granel resultante sea capaz de manufacturarse.

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

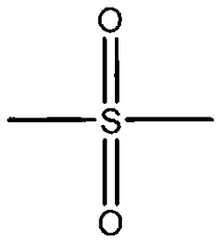


El término "sulfonato" como se usa en la presente contempla un grupo que tiene la estructura

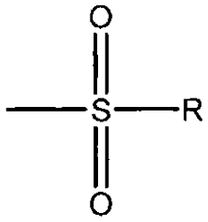


en donde R^S se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10}, alcanoilo C_1-C_{10}, o alcoxicarbonilo C_1-C_{10}.

El término "sulfonilo" como se usa en la presente contempla un grupo que tiene la estructura



"Sulfonilo sustituido" como se usa en la presente contempla un grupo que tiene la estructura



incluyendo, pero sin limitarse a alquilsulfonilo y arilsulfonilo.

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

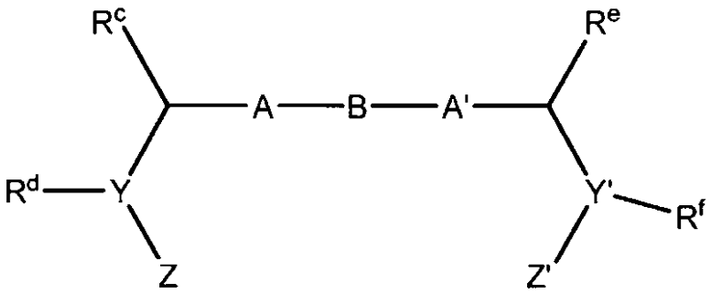
Cada R se selecciona independiente de hidrógeno -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C_1 a C_{12}, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida, amino y oxo.

Cada R^N se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, -OH, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo 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 juntarse con C, O, N ó S a los cuales están unidos para formar un anillo de cinco a siete miembros el cual puede contener opcionalmente un heteroátomo adicional.

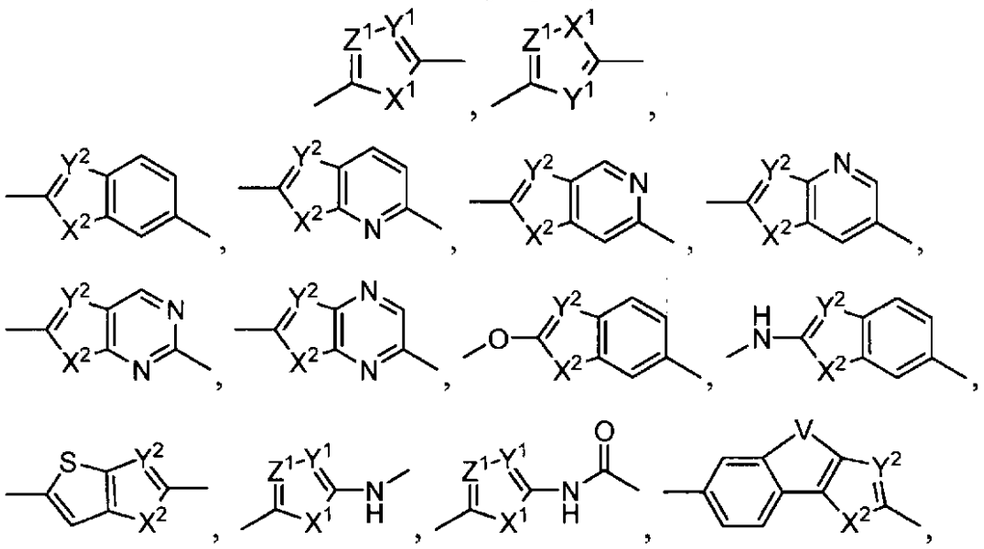
Los compuestos de la presente invención pueden usarse para inhibir o reducir la actividad del HCV, particularmente la proteína NS5A del HCV. En estos contextos, la inhibición y la reducción de la actividad de la proteína NS5A se refiere a un nivel inferior de la actividad medida en relación con un experimento de control en el cual las células o los sujetos no son tratados con el compuesto de prueba. En aspectos particulares, la inhibición o la reducción en la actividad medida es de por lo menos 10 % de reducción o inhibición. Alguien experto en la técnica apreciará que la reducción o inhibición de la actividad medida de por lo menos 20%, 50%, 75%, 90% ó 100%, o cualquier número intermedio, se puede preferir para aplicaciones particulares.

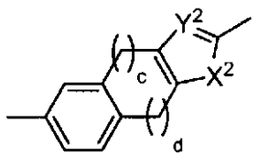
En un primer aspecto, se proporcionan los compuestos de fórmula I:



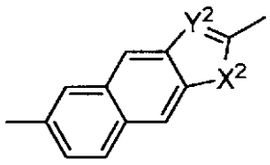
en donde:

A y A' se seleccionan independientemente del grupo que consiste de una ligadura simple, $-(CR_2)_n-C(O)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-N(R^N)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-S(O)_k-N(R^N)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-C(O)-N(R^N)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-N(R^N)-C(O)-N(R^N)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-C(O)-O-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-N(R^N)-S(O)_k-N(R^N)-(CR_2)_p-$ y $-(CR_2)_n-N(R^N)-C(O)-O-(CR_2)_p-$ y un grupo heteroarilo seleccionado del grupo que consiste de





y



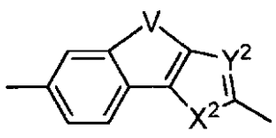
en donde:

X^1 es CH_2, NH, O ó S,

Y^1, Y^2 y Z^1 son cada uno independientemente CH o N,

X^2 es NH, O ó 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 independientemente 0, 1, 2, ó 3 siempre y cuando a y b no sean ambos 0,



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

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

cada uno de los nitrógenos, si están presentes,

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

a y b son independientemente 1, 2, ó 3.

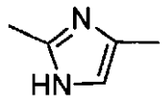
c y d son independientemente 1 ó 2,

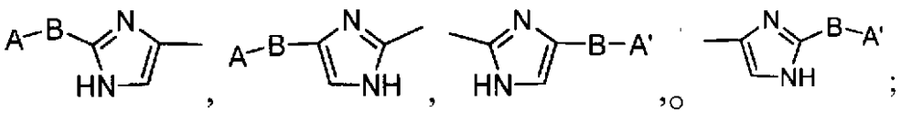
n y p son independientemente 0, 1, 2, ó 3,

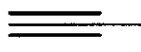
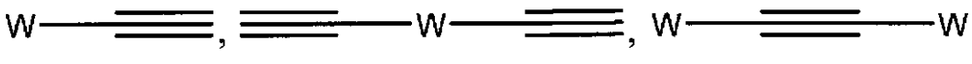
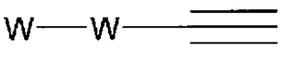
k es 0, 1, ó 2,

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

en donde para cada A y A', B puede estar unido a cada lado de A y A' de tal manera que en el ejemplo de A o A' es  , el A-B-A' puede ser cualquiera de:



B se selecciona del grupo que consiste de un ligadura sencilla, una triple ligadura,  ,  y  , en donde cada W se selecciona independientemente del grupo que consiste de un grupo cicloalquenilo, grupo arilo, y grupo heteroarilo, siempre y cuando una triple ligadura no esté unida a W en un heteroátomo;

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

cada heteroátomo, si está presente, es independientemente N, O ó S,

cada uno de R^c, R^d, R^e y R^f puede estar opcionalmente sustituido por alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo C_1 a C_8, aralquilo y un anillo de 4 a 8 miembros el cual puede ser cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo o arilo, y en donde, cada heteroátomo, si está presente, es independientemente N, O ó S,

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

heterociclo de 4 a 8 miembros el cual está opcionalmente fusionado a otro heterociclo de 3 a 6 miembros o anillo heteroarilo, y

R^e y R^f están opcionalmente unidos para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros el cual está opcionalmente fusionado a otro heterociclo de 3 a 6 miembros o anillo heteroarilo;

Y y Y' son cada uno independientemente carbono o nitrógeno; y

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

R^8 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C^1 a C^8, heteroalquilo 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 independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo 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 independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4, y

u es 0, 1, ó 2.

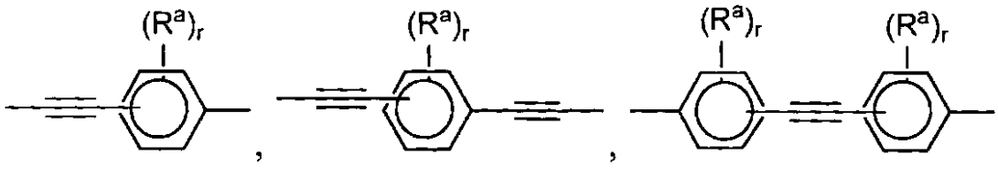
Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptable de I así como un enantiómero ópticamente puro, una mezcla racémica o mezclas diaestereoméricas de los mismos.

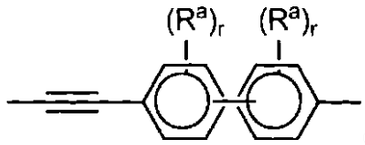
En una primera modalidad del primer aspecto, cada W está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de -OH, -CN, -NO_2, halógeno, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino, y si W no es aromático, está opcionalmente sustituido con oxo.

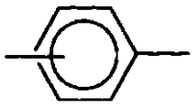
En una segunda modalidad cada W está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno del grupo que consiste de -CN, -OCF_3, -$OCHF_2$, -CF_3 y -F.

En una tercera modalidad B se selecciona del

grupo que consiste de una triple ligadura,

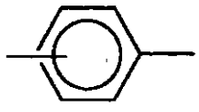


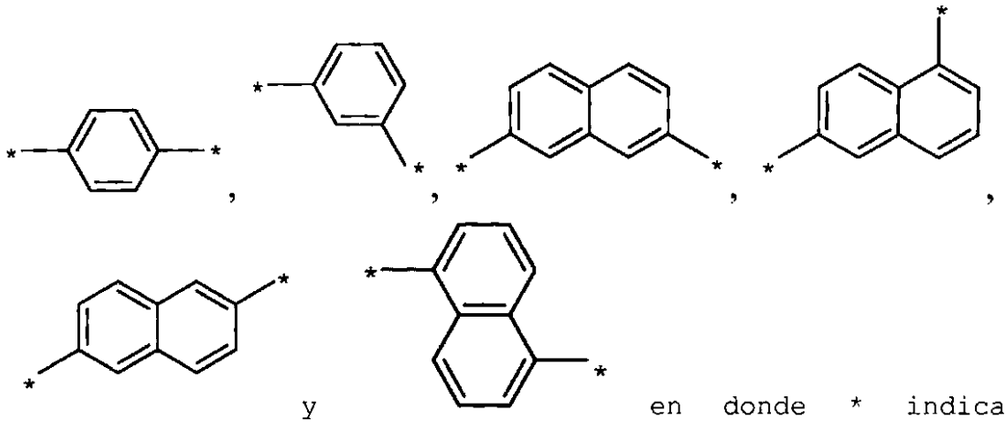
y  en donde:

 es un grupo arilo o heteroarilo divalente el cual puede ser policíclico con patrones conectivos variables;

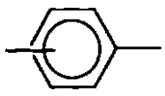
cada r es independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4; y

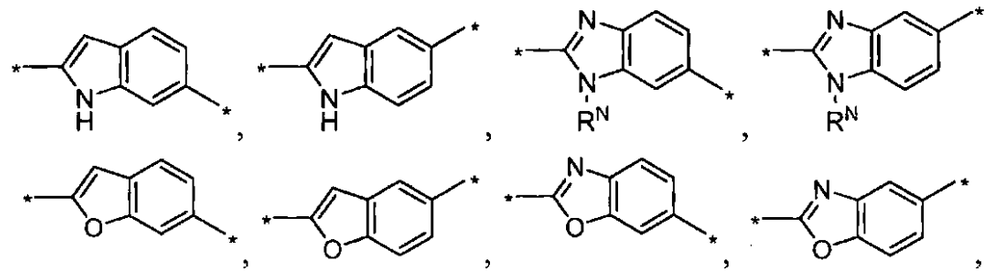
cada R^a se selecciona independiente del grupo que consiste de -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino.

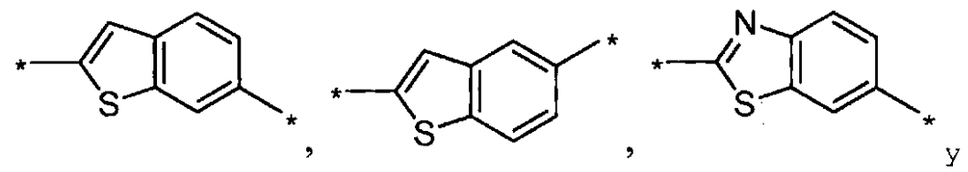
En una cuarta modalidad,  cuando está presente, se selecciona del grupo que consiste de:



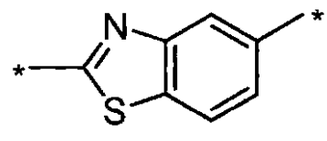
y en donde * indica puntos de unión al resto del compuesto y cada residuo fenilo incluye opcionalmente de manera independiente 1 ó 2 nitrógenos como heteroátomos.

En una quinta modalidad,  cuando está presente, se selecciona del grupo que consiste de:

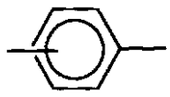


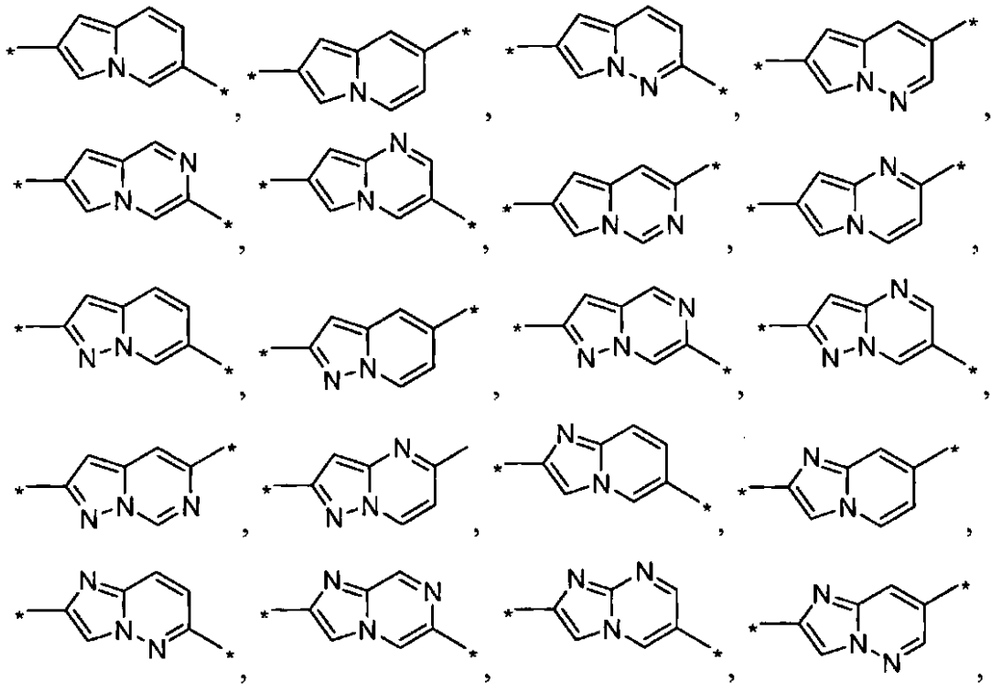


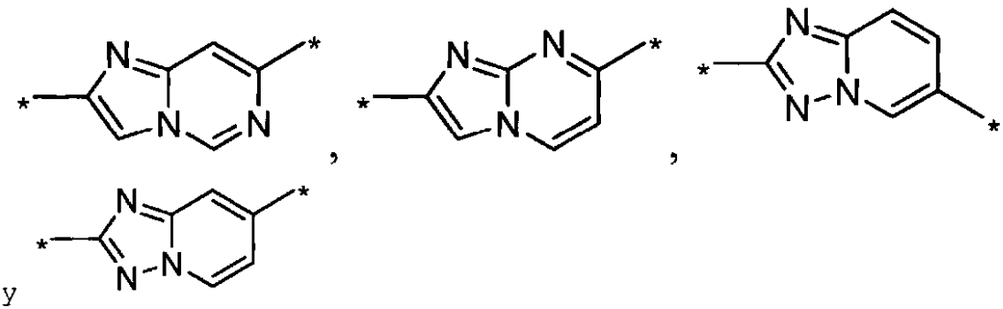
y



en donde * indica puntos de unión al resto del compuesto, el residuo fenilo incluye opcionalmente 1 ó 2 nitrógenos como heteroátomos, y R^N se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -OH, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida.

En una sexta modalidad,  cuando está presente, se selecciona del grupo que consiste de:



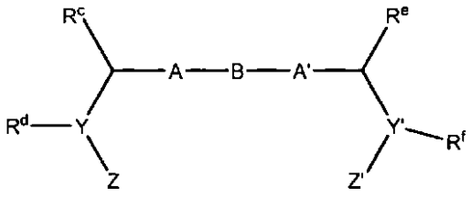


y

en donde * indica puntos de unión al resto del compuesto y el residuo fenilo incluye opcionalmente 1 ó 2 nitrógenos adicionales como heteroátomos siempre y cuando no hayan más de 2 nitrógenos totales en el residuo fenilo.

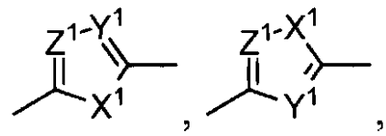
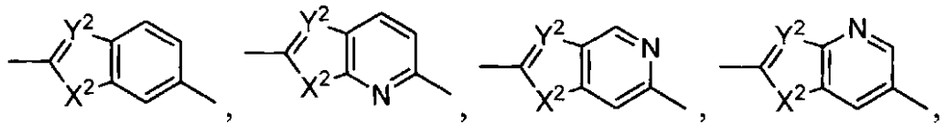
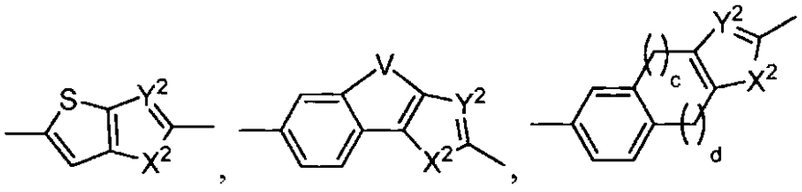
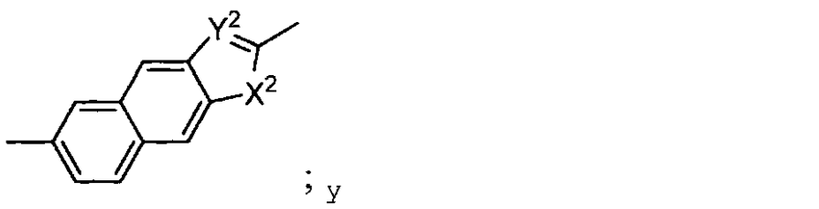
En una séptima modalidad cada R^a, cuando está presente, se selecciona independientemente del grupo que consiste de -CN, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-CF_3$, y -F.

En una octava modalidad, los compuestos son de fórmula II:



en donde:

A y A' se seleccionan independientemente del grupo que consiste de una ligadura simple, $-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-N(R^N)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-C(O)-N(R^N)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-N(R^N)-C(O)-N(R^N)-(CR_2)_p-$ y $-(CR_2)_n-N(R^N)-C(O)-O-(CR_2)_p-$ y un grupo heteroarilo seleccionado del grupo que consiste de

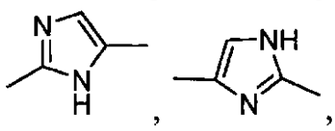
y

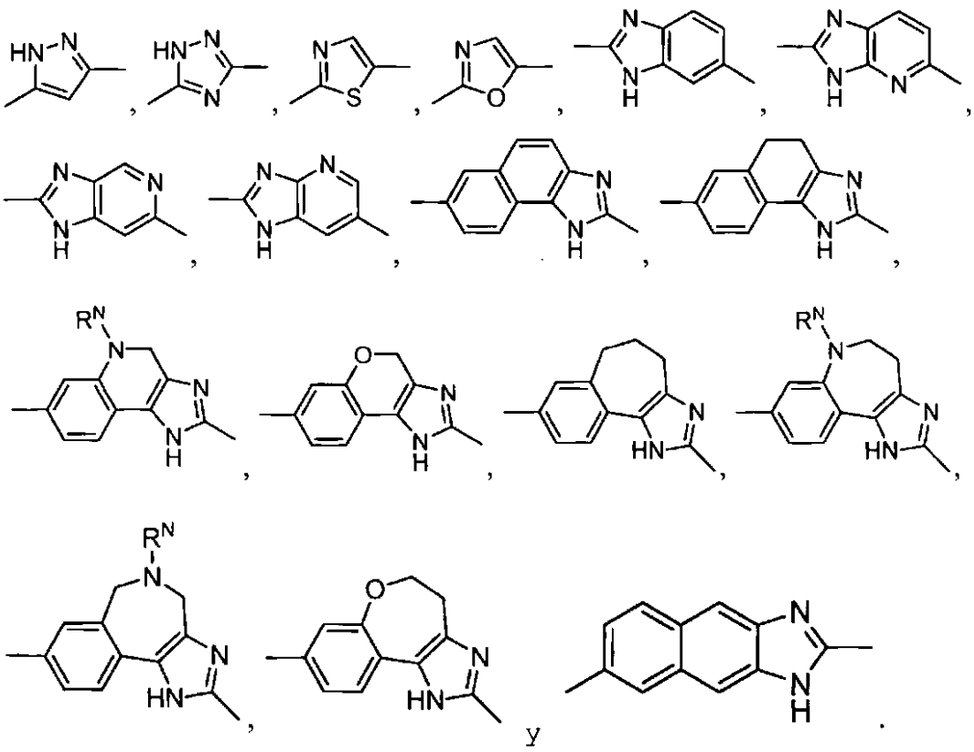
; y

B, Y, Y', Z, Z', R^c, R^d, R^e y R^f son como se definieron para la fórmula I.

Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptable de II así como un enantiómero ópticamente puro, una mezcla racémica o mezclas diaestereoméricas de los mismos.

En una novena modalidad, los compuestos tienen la fórmula II y A y A' se seleccionan independientemente del grupo que consiste de una ligadura simple,





y

En una décima modalidad, los compuestos tienen la fórmula II y cada uno de R^c, R^d, R^e y R^f se selecciona independientemente del grupo que consiste de: hidrógeno, alquilo C_1 a C_8 y heteroalquilo C_1 a C_8, en donde,

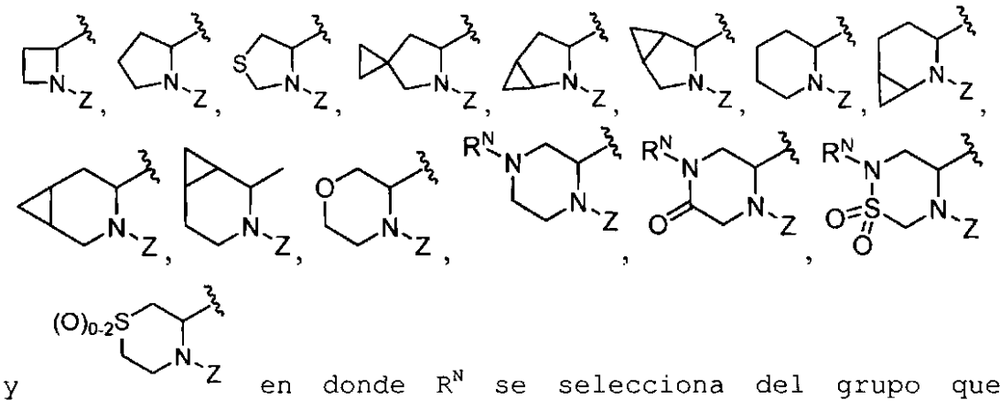
cada heteroátomo, si está presente, es independientemente N, O ó S,

R^c y R^d se unen opcionalmente para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros el cual está opcionalmente fusionado a otro heterociclo de 3 a 6 miembros, y

R^e y R^f se unen opcionalmente para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros el cual está opcionalmente fusionado a otro heterociclo de 3 a 6 miembros.

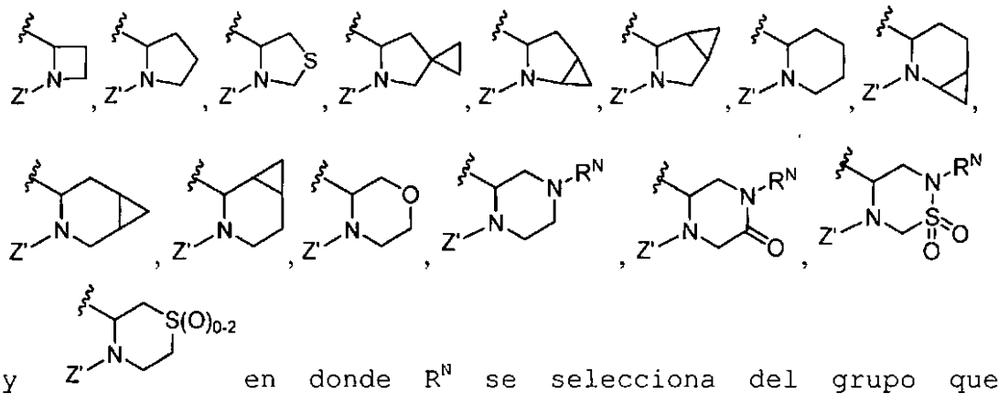
En una undécima modalidad, los compuestos tienen la fórmula II y uno o ambos de R^c y R^d o R^e y R^f se unen opcionalmente para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros el cual está opcionalmente fusionado a otro heterociclo de 3 a 6 miembros.

En una duodécima modalidad R^c y R^d se unen para formar un sistema de anillos fusionados heterocíclicos seleccionado del grupo que consiste de:



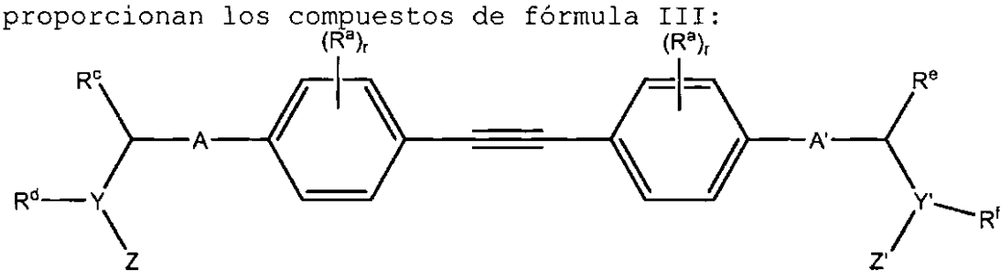
y en donde R^N se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -OH, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida.

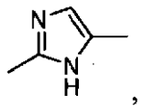
En una décimo tercera modalidad, los compuestos tienen la fórmula II y R^e y R^f están unidos y forman un sistema de anillos fusionados heterocíclicos seleccionado del grupo que consiste de:

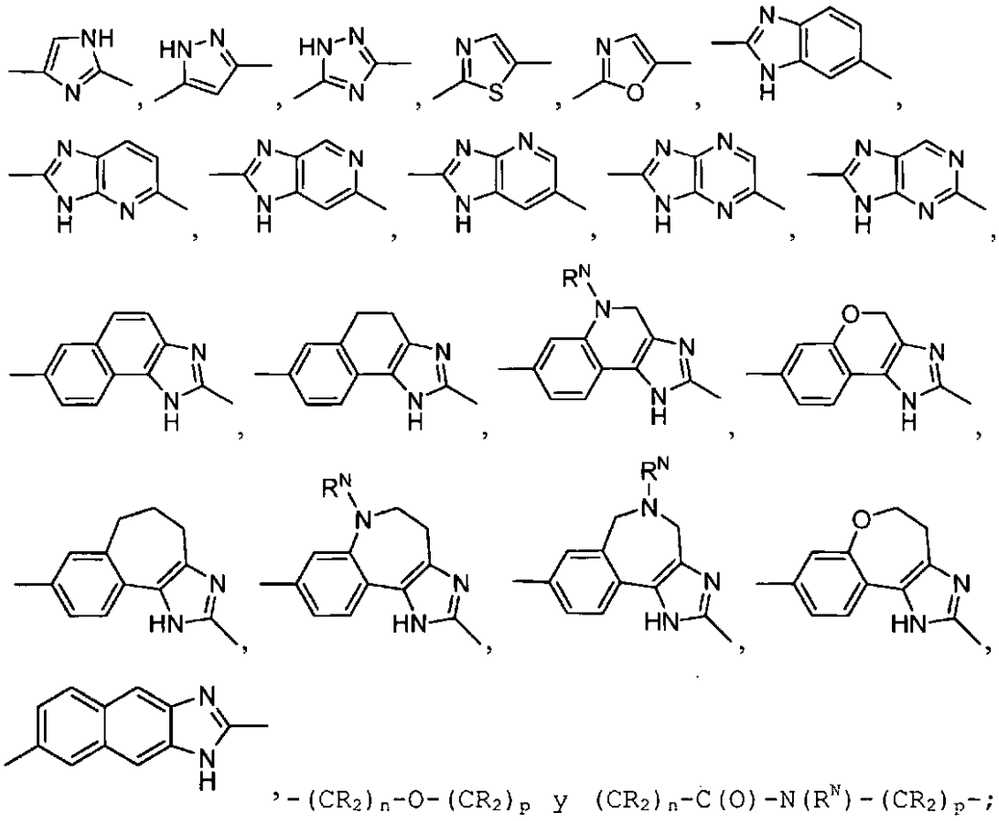


y en donde R^N se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -OH, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida.

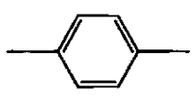
En un segundo aspecto de la invención, se proporcionan los compuestos de fórmula III:



en donde A y A' se seleccionan independientemente del grupo que consiste de una ligadura simple,  ,



', $-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p$ y $(CR_2)_n-C(O)-N(R^N)-(CR_2)_p-$;



cada incluye opcionalmente de manera independientemente 1 ó 2 nitrógenos como heteroátomos;

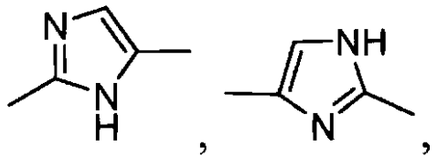
cada R^a se selecciona independiente del grupo que consiste de -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino;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

cada r es independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4.

Los compuestos de la presente invención incluyen

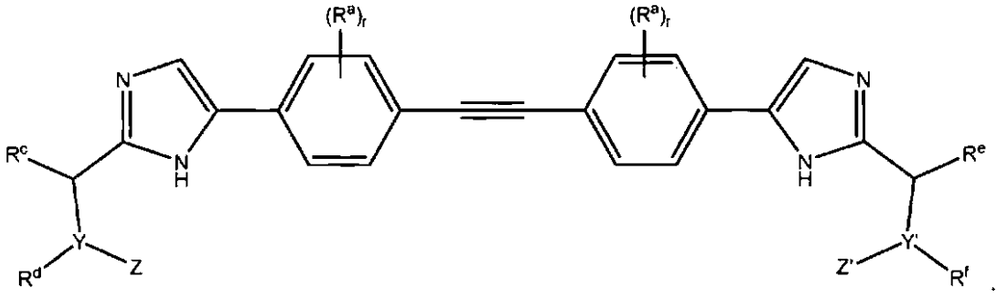
sales farmacéuticamente aceptable de III así como un enantiómero ópticamente puro, una mezcla racémica o mezclas diaestereoméricas de los mismos.

En una primera modalidad del segundo aspecto, A y A' son cada uno independientemente

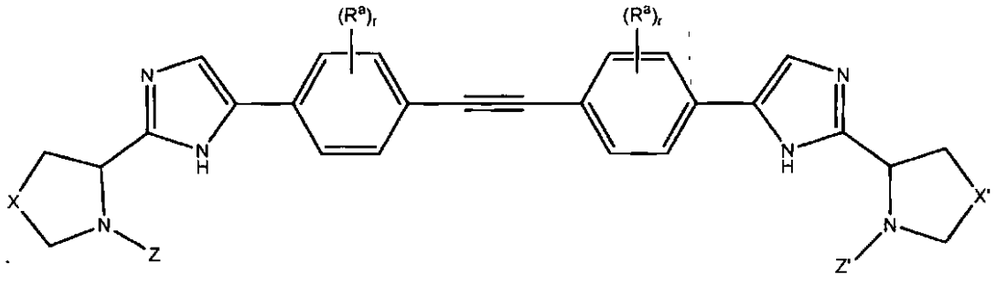


, ' o $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$.

En una segunda modalidad del segundo aspecto, el compuesto es de fórmula IIIa:



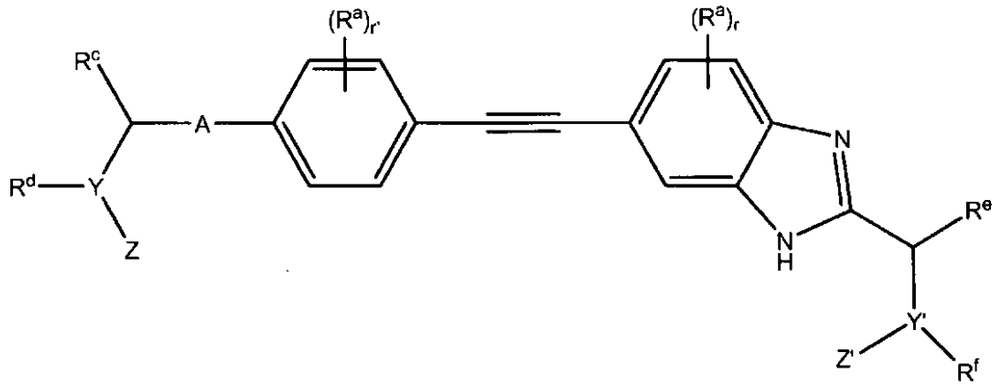
En una tercera modalidad del segundo aspecto, el compuesto es de fórmula IIIb:



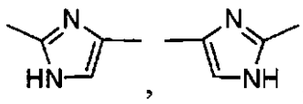
en donde, X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, -

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

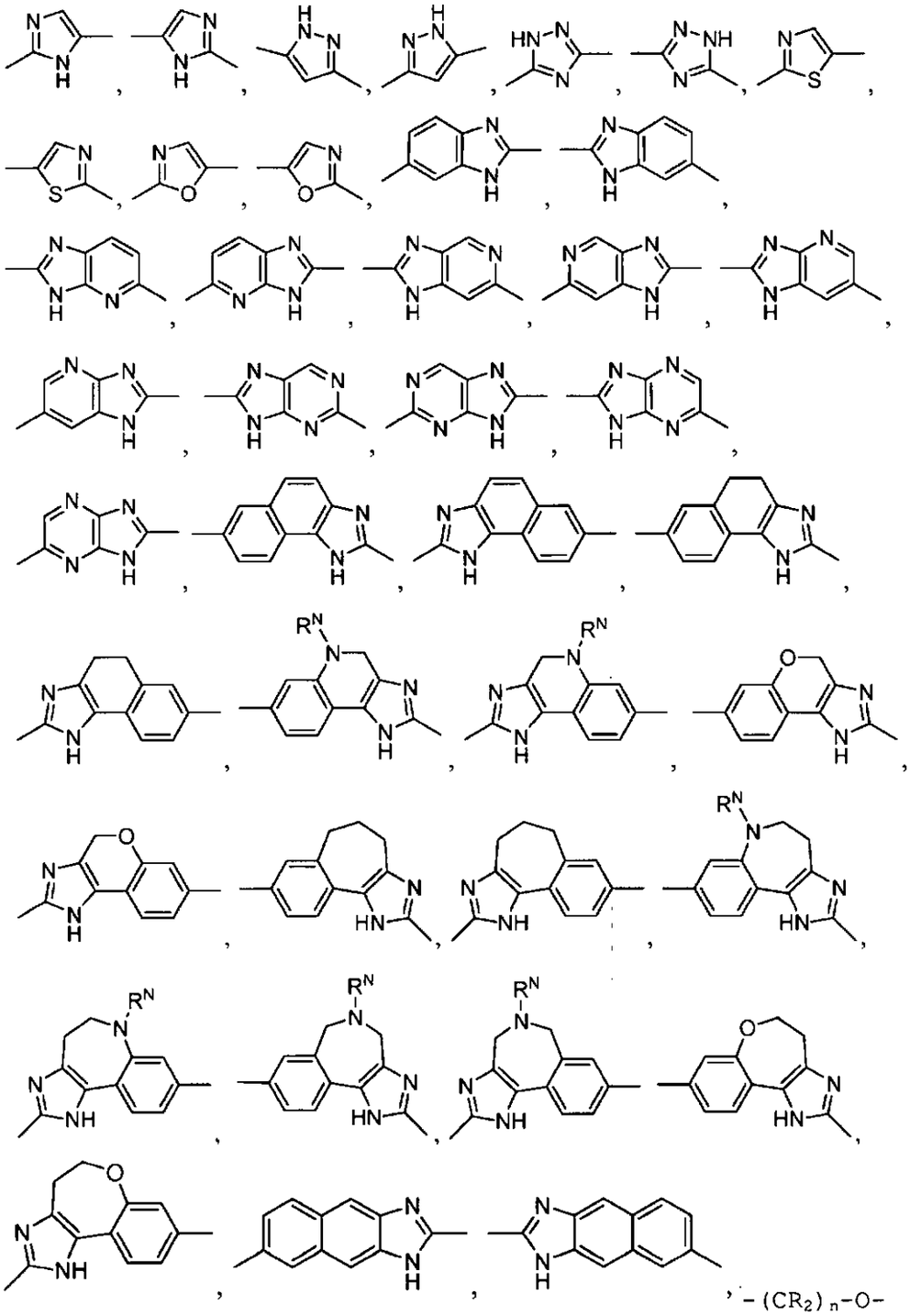
En un tercer aspecto de la invención, se describen los compuestos de fórmula IV:



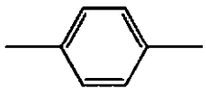
en donde:

A se selecciona del grupo que consiste de una ligadura simple, 

,


, - (CR2) n-O-

$(CR_2)_p$-, $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$ y $-(CR_2)_n-N(R^N)C(O)-(CR_2)_p-$;



incluye opcionalmente 1 ó 2 nitrógenos como heteroátomos;

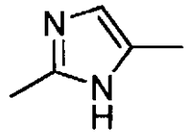
cada R^a se selecciona independiente del grupo que consiste de -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino;

r es 0, 1, 2, ó 3; y

r' es 0, 1, 2, 3, ó 4.

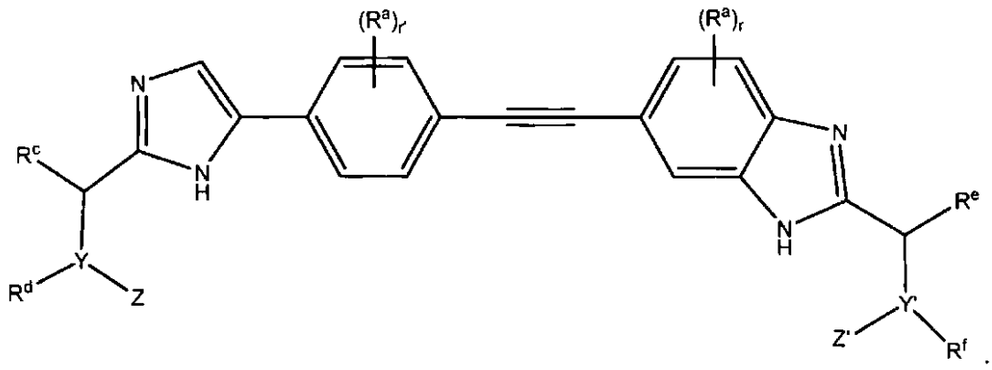
Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de IV así como un enantiómero ópticamente puro, una mezcla racémica o mezclas diaestereoméricas de los mismos.

En una primera modalidad del tercer aspecto de la

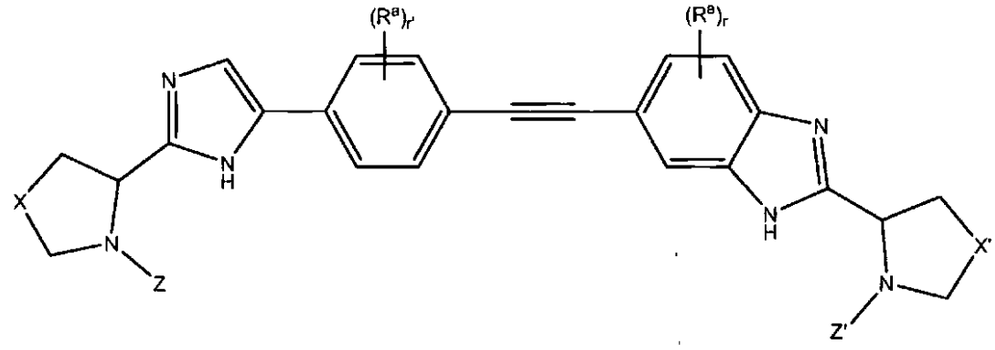


invención A es una ligadura simple, $'-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$ o $-(CR_2)_n-N(R^N)C(O)-(CR_2)_p-$.

En una segunda modalidad del tercer aspecto, los compuestos son de fórmula IVa:

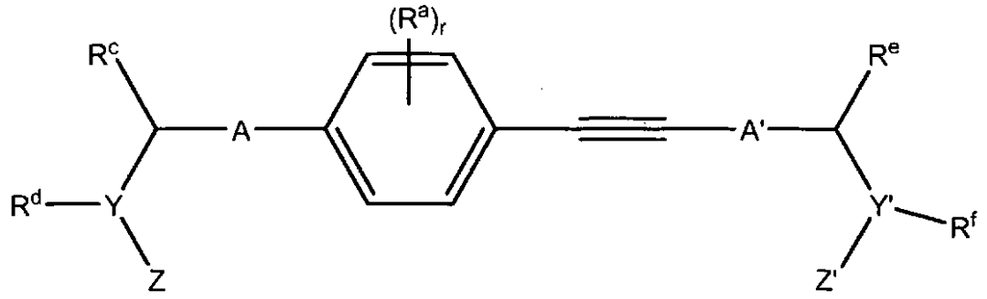


En una tercera modalidad del tercer aspecto, los compuestos son de fórmula IVb:

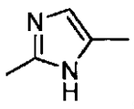
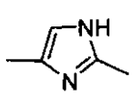
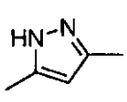
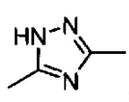
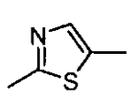
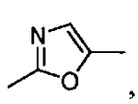
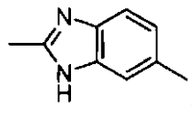
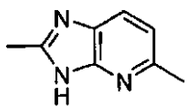
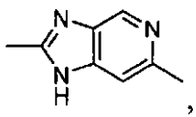
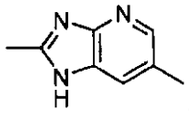
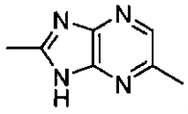
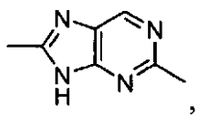
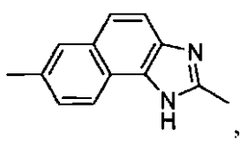
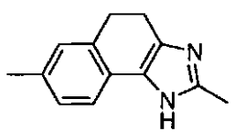
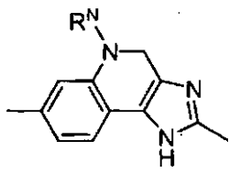
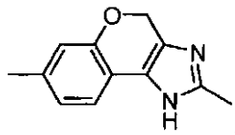
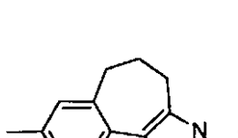
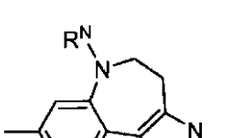
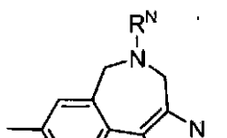
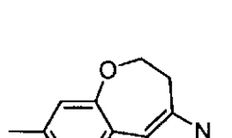
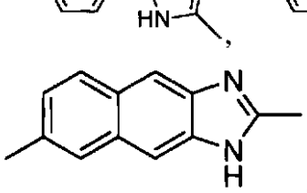


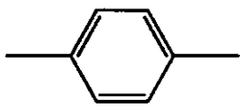
en donde, X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo 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 son de fórmula V:



en donde

A y A' se seleccionan independientemente del grupo que consiste de una ligadura simple,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , $-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$ y $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$;

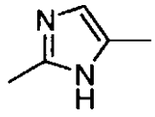
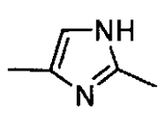


incluye opcionalmente 1 ó 2 nitrógenos como heteroátomos;

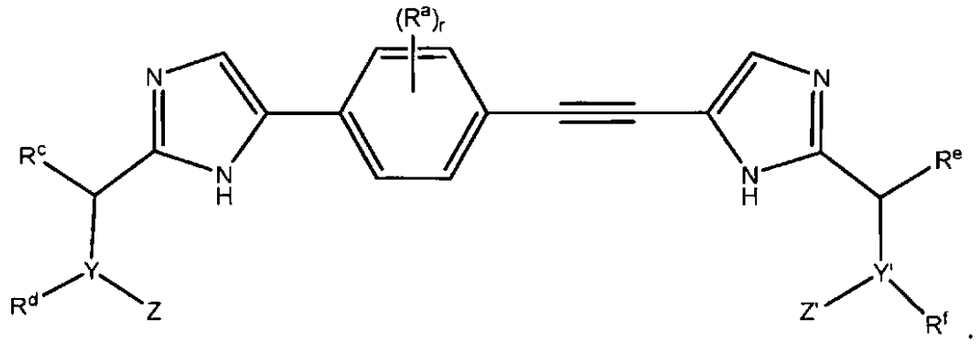
cada R^a se selecciona independiente del grupo que consiste de -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino;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

r es 0, 1, 2, 3, ó 4.

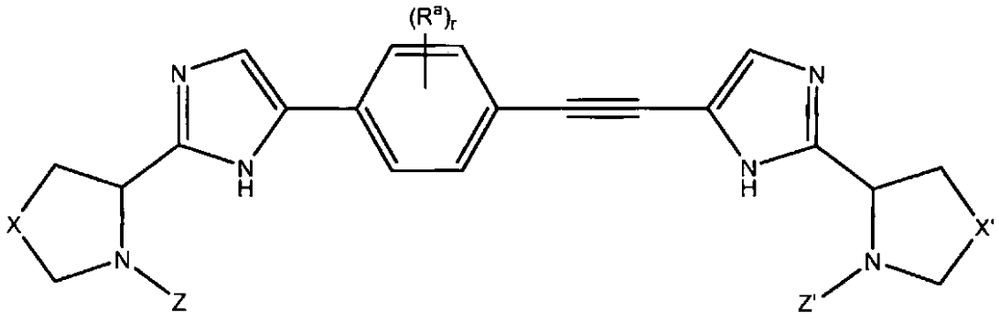
Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptable de V así como un enantiómero ópticamente puro, una mezcla racémica o mezclas diaestereoméricas de los mismos.

En una primera modalidad del cuarto aspecto, los compuestos tienen la fórmula V y A y A' son cada uno independientemente  ,  o $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$.

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



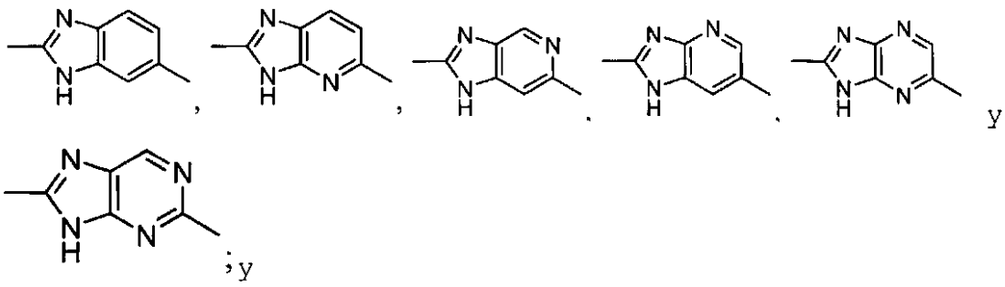
En una tercera modalidad del cuarto aspecto, los compuestos tienen la fórmula Vb:



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

En una cuarta modalidad del cuarto aspecto, los compuestos tienen la fórmula V en donde:

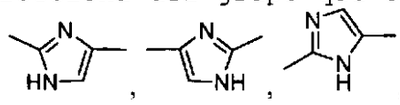
A se selecciona del grupo que consiste de

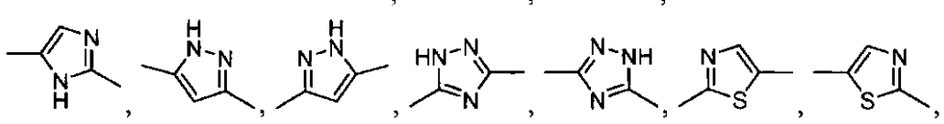


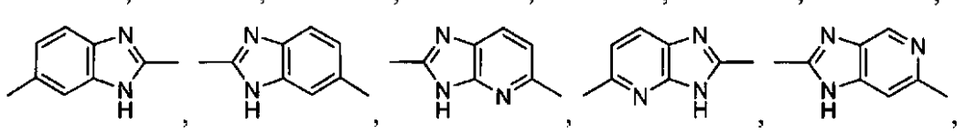
y

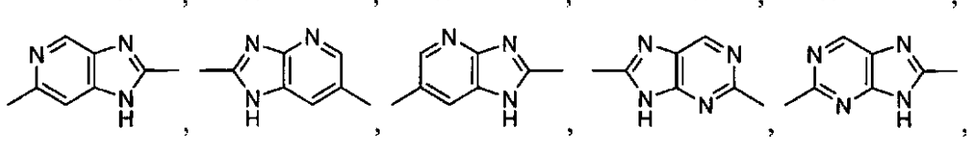
;y

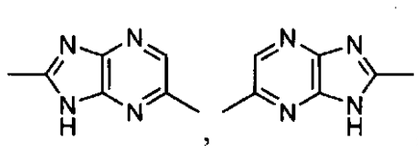
A' se selecciona del grupo que consiste de







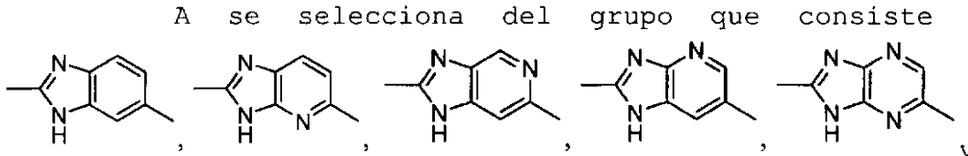




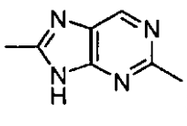
$-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$ y $-(CR_2)_n-N(R^N)C(O)-(CR_2)_p-$.

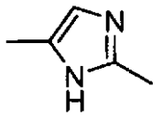
En una quinta modalidad del cuarto aspecto, los compuestos tienen la fórmula V en donde:

A se selecciona del grupo que consiste de

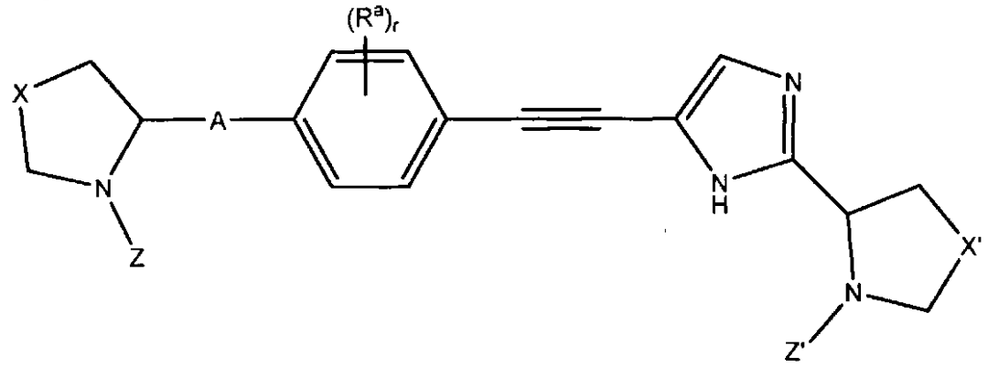


y

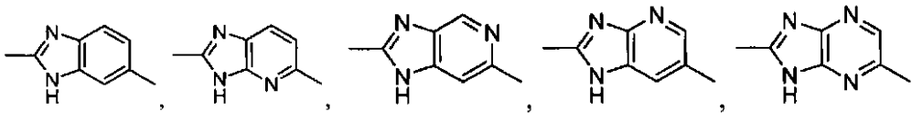

;y

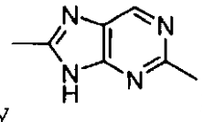
A' es  .

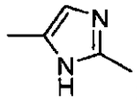
En una sexta modalidad del cuarto aspecto, los compuestos tienen la fórmula Vc:



en donde:

A se selecciona del grupo que consiste de  ;

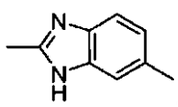
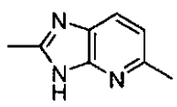
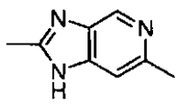
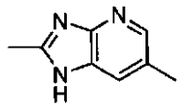
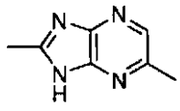
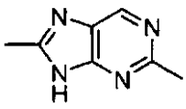
y  ;

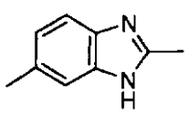
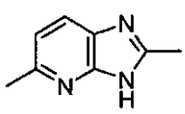
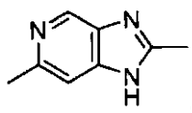
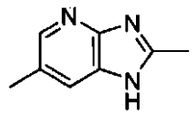
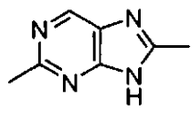
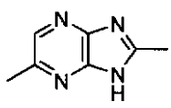
A' es  ; y

X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, -

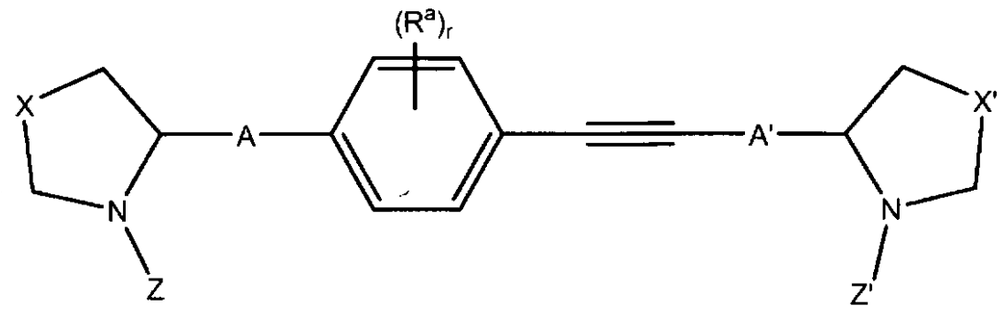
$CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo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

En una séptima modalidad del cuarto aspecto, los compuestos tienen la fórmula V en donde:

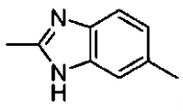
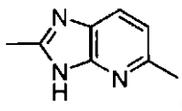
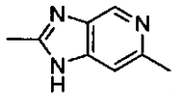
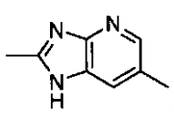
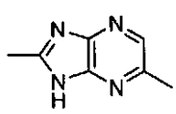
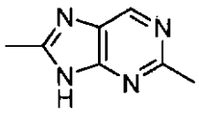
A se selecciona del grupo que consiste de  ,  ,  ,  ,  y  ;y

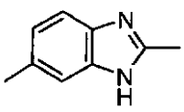
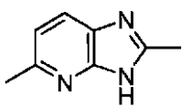
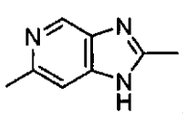
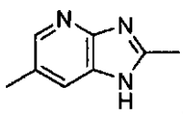
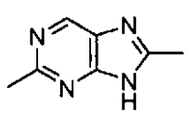
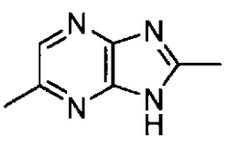
A′ se selecciona del grupo que consiste de  ,  ,  ,  ,  y  .

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



en donde:

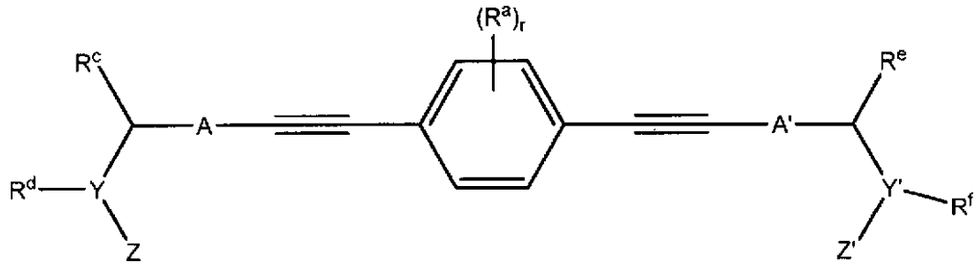
A se selecciona del grupo que consiste de  ,  ,  ,  ,  y  ; y

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

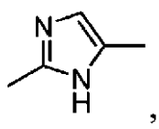
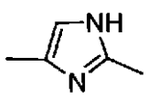
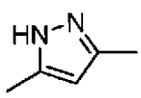
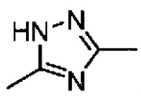
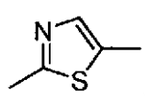
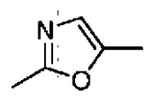
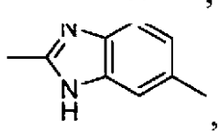
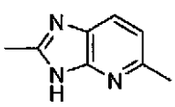
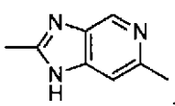
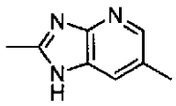
X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo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

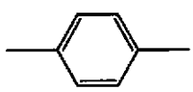
alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

En un quinto aspecto de la invención, los compuestos tiene la fórmula VI:



en donde

A y A' se seleccionan independientemente del grupo que consiste de una ligadura simple,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , $-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p$ y $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$;

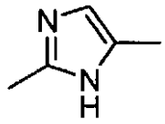
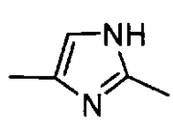
 opcionalmente incluye 1 ó 2 nitrógenos como heteroátomos;

cada R^a se selecciona independiente del grupo que consiste de -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo,

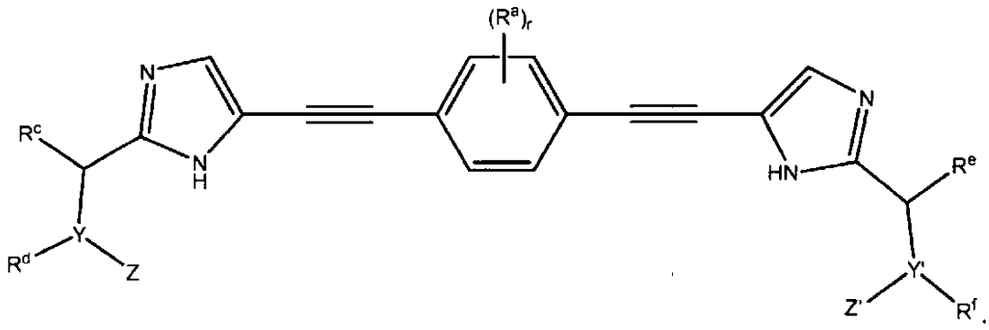
heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino; y

r es 0, 1, 2, 3, ó 4.

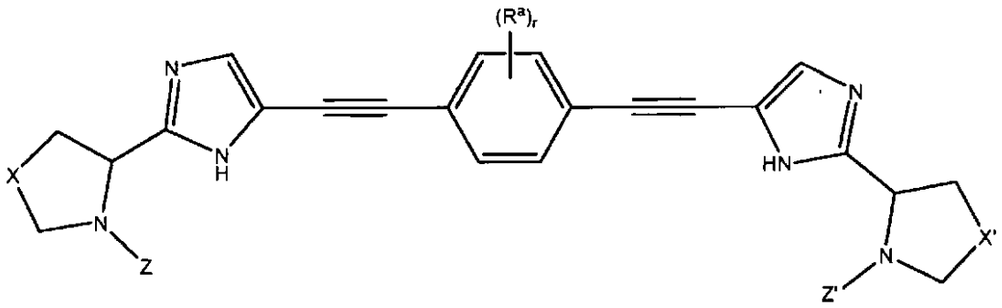
Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de VI así como un enantiómero ópticamente puro, una mezcla racémica o mezclas diaestereoméricas de los mismos.

En una primera modalidad del quinto aspecto, A y A' son cada uno independientemente  ,  o $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$.

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



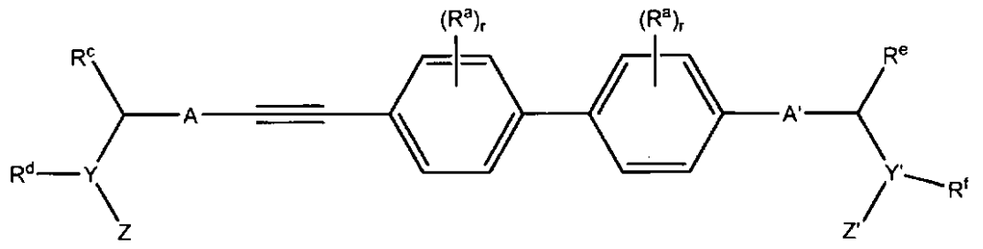
En una tercera modalidad del quinto aspecto, los compuestos tienen la fórmula VIb:



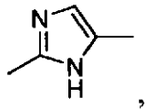
en donde

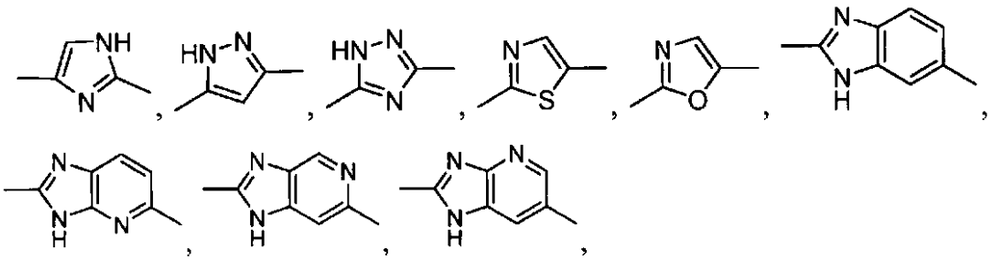
X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo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

En un sexto aspecto de la invención, los compuestos tienen la fórmula VII:

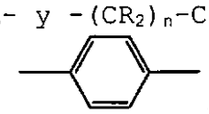


en donde,

A y A' se seleccionan independientemente del grupo que consiste de una ligadura simple,  ,



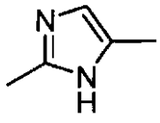
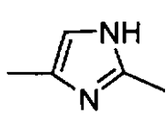
$-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$ y $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$;

cada  incluye opcionalmente de manera independiente 1 ó 2 nitrógenos como heteroátomos;

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

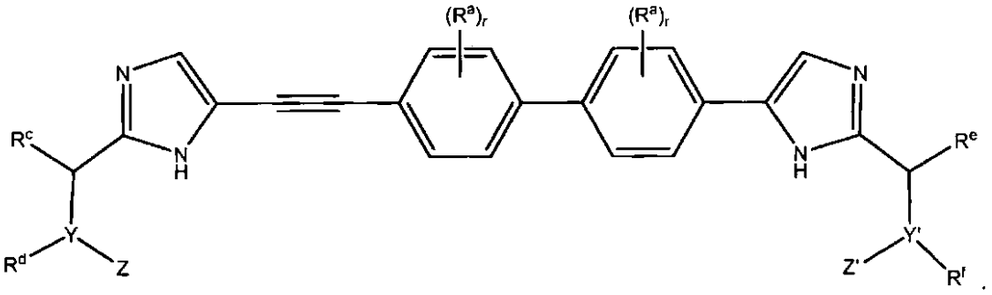
cada r es independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4.

Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de VII así como un enantiómero ópticamente puro, una mezcla racémica o mezclas diaestereoméricas de los mismos.

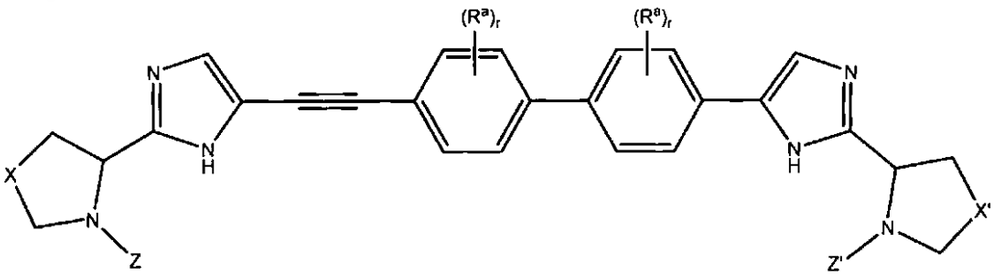
En una primera modalidad del sexto aspecto, A y A' son cada uno independientemente  ,  o $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$.

En una segunda modalidad del sexto aspecto, los

compuestos tienen la fórmula VIIa:

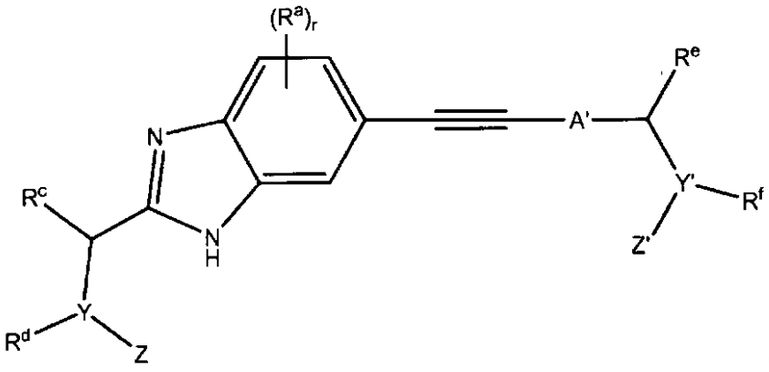


En una tercera modalidad del sexto aspecto, los compuestos tienen la fórmula VIIb:

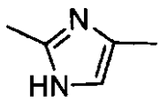
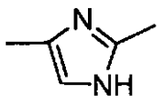


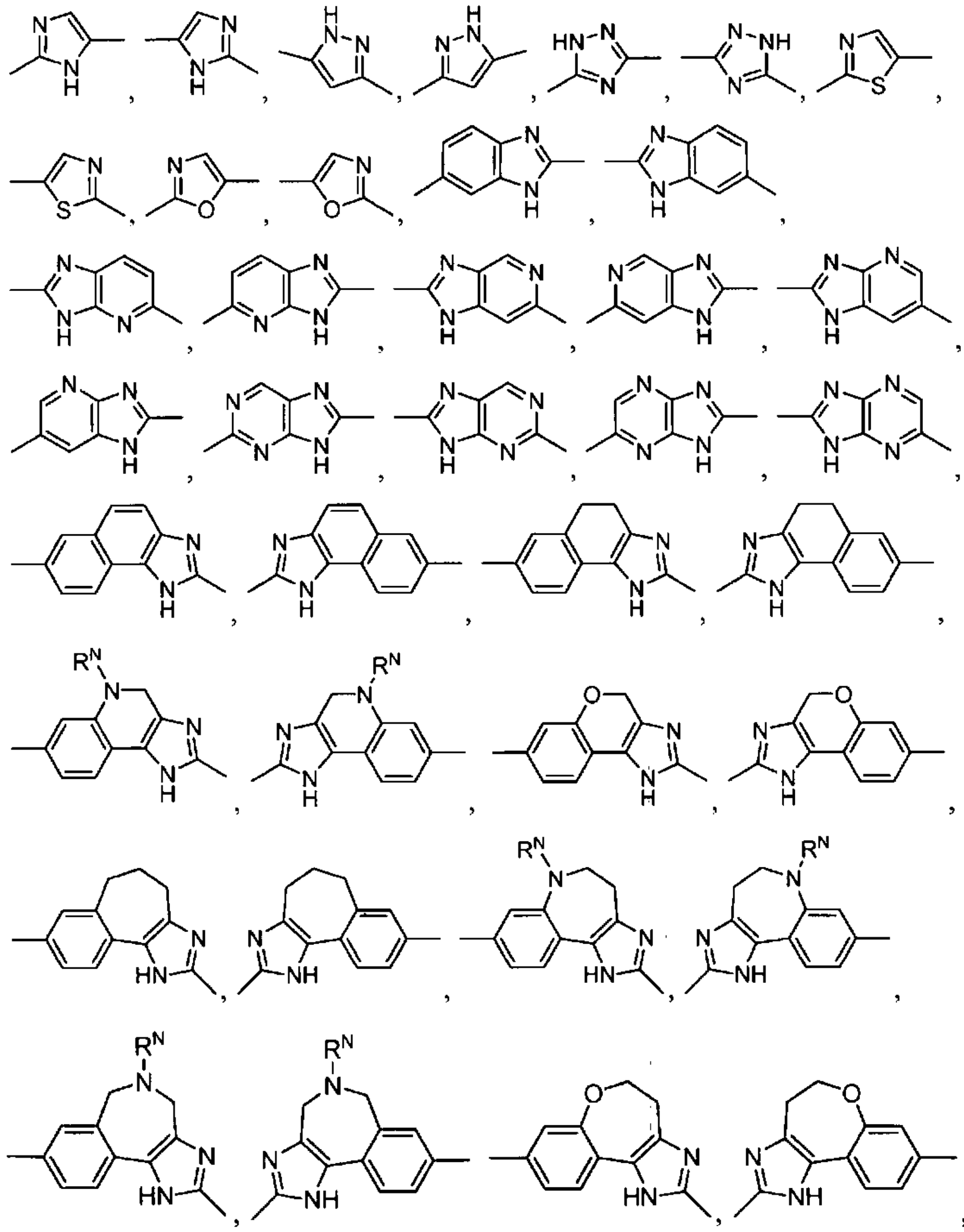
en donde X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a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

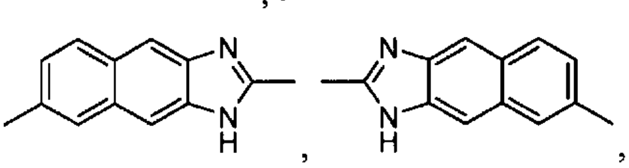
En un séptimo aspecto de la invención, los compuestos tienen la fórmula VIII:



en donde

A' se selecciona del grupo que consiste de una ligadura simple,  ,  ,





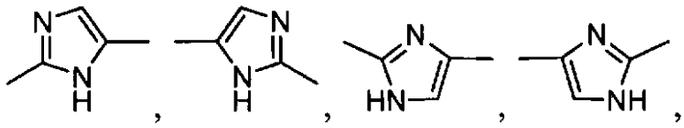
$-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$, -

$(CR_2)_n$-C(O)N(R^N)-$(CR_2)_p$- y -$(CR_2)_n$-N(R^N)C(O)-$(CR_2)_p$-;

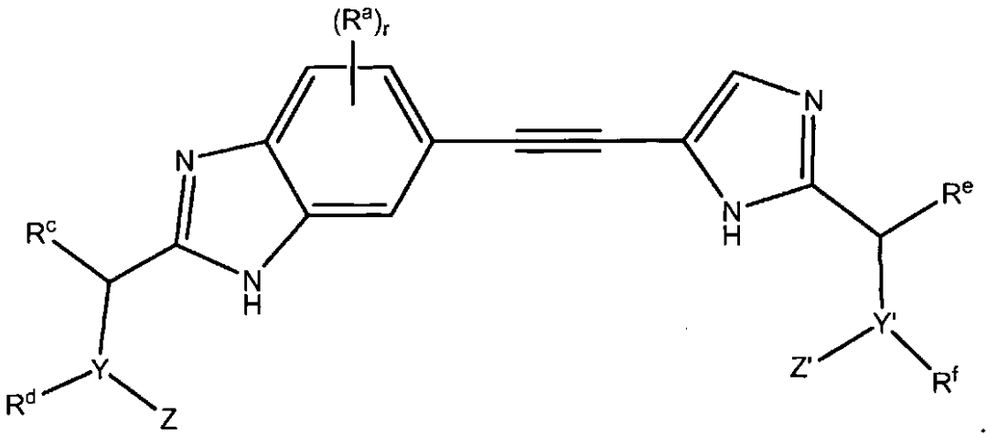
cada R^a se selecciona independiente del grupo que consiste de -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino;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

r es 0, 1, 2, ó 3.

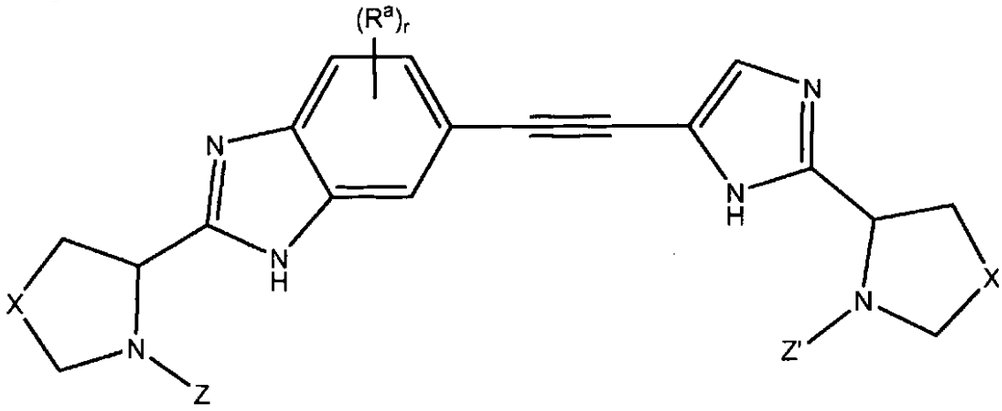
Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de VIII así como un enantiómero ópticamente puro, una mezcla racémica o mezclas diaestereoméricas de los mismos.

En una primera modalidad del séptimo aspecto, los compuestos tienen la fórmula VIII en donde A' es una ligadura simple,  , -$(CR_2)_n$-C(O)N(R^N)-$(CR_2)_p$- o -$(CR_2)_n$-N(R^N)C(O)-$(CR_2)_p$-.

En una segunda modalidad del séptimo aspecto, los compuestos tienen la fórmula VIIIa:

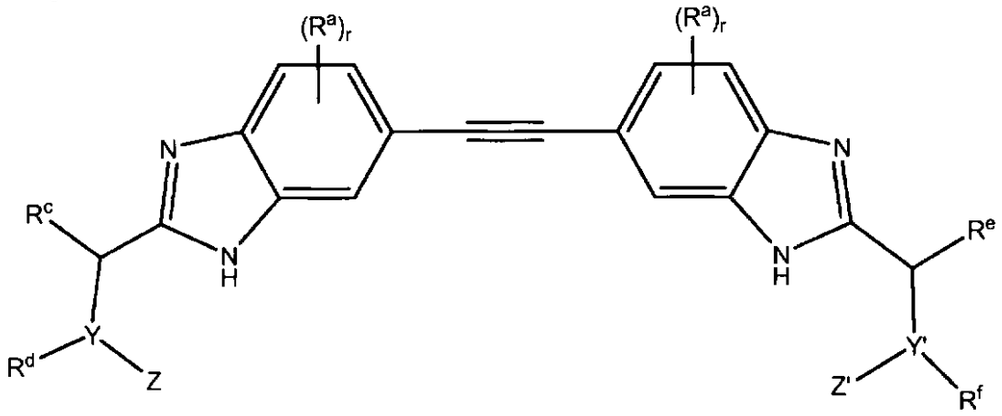


En una tercera modalidad del séptimo aspecto, los compuestos tienen la fórmula VIIIb:



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

En un octavo aspecto de la invención, los compuestos tienen la fórmula IX:



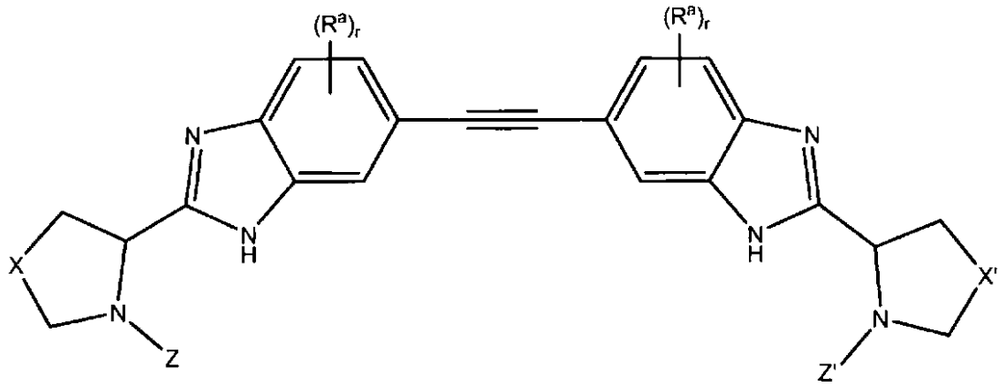
en donde

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

cada r es independientemente 0, 1, 2, ó 3.

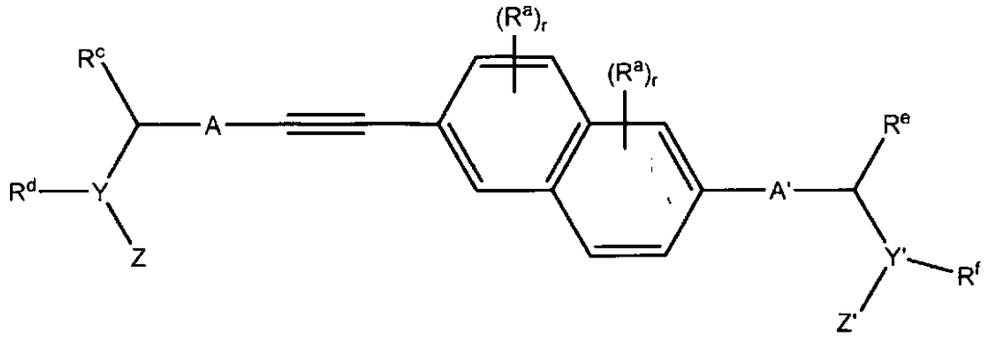
Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de IX así como un enantiómero ópticamente puro, una mezcla racémica o mezclas diaestereoméricas de los mismos.

En una primera modalidad del octavo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IXa:



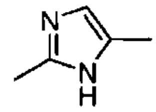
en donde X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a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

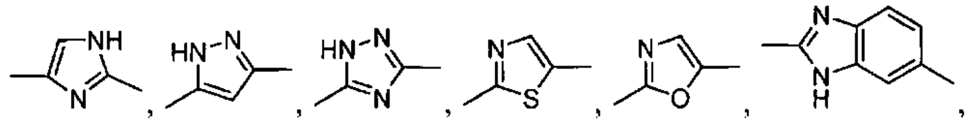
En un noveno aspecto de la invención, los compuestos tienen la fórmula X:

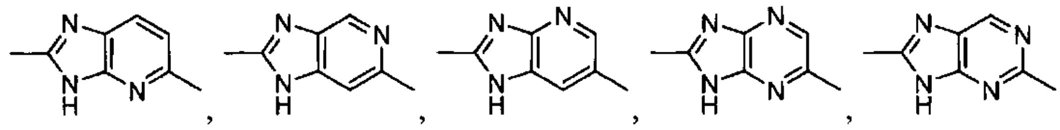


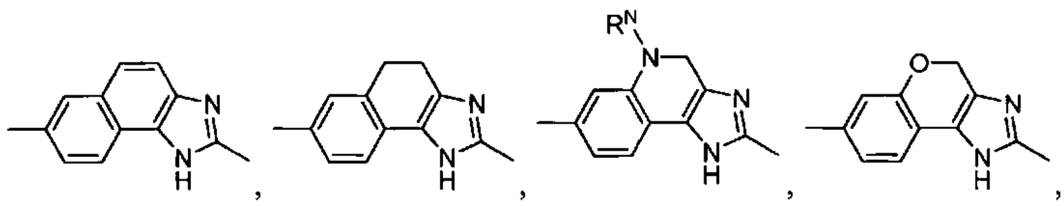
en donde

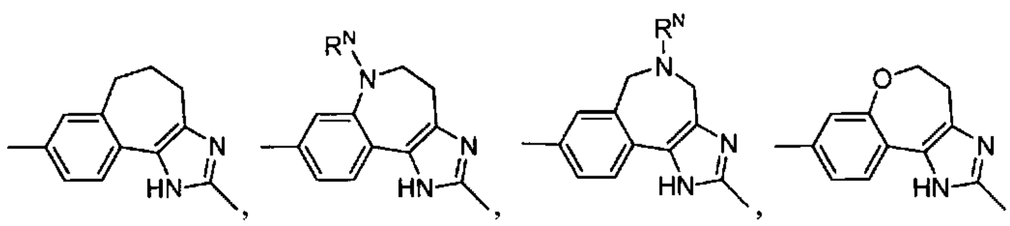
A y A' se seleccionan independientemente del

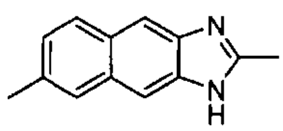
grupo que consiste de una ligadura simple,  ,

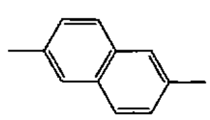








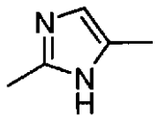
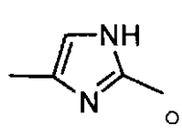
 , $-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$ y $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$;

 incluye opcionalmente 1, 2, 3 ó 4 nitrógenos como heteroátomos;

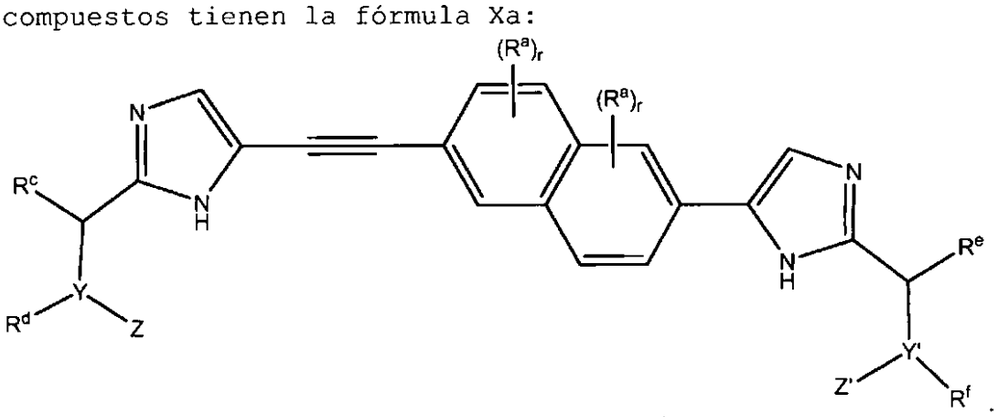
cada R^a se selecciona independiente del grupo que consiste de -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino;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

cada r es independientemente 0, 1, 2, ó 3.

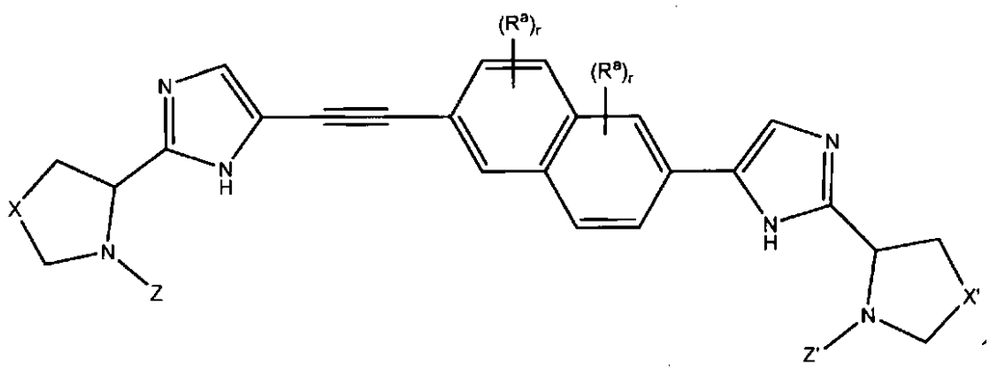
Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de X así como un enantiómero ópticamente puro, una mezcla racémica o mezclas diaestereoméricas de los mismos.

En una primera modalidad del noveno aspecto, A y A' son cada uno independientemente  ,  o $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$.

En una segunda modalidad del noveno aspecto, los compuestos tienen la fórmula Xa:

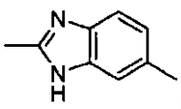
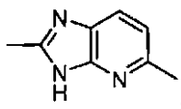
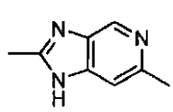
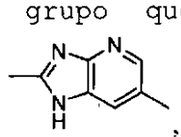
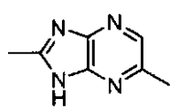
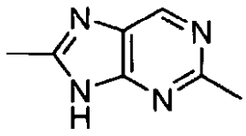


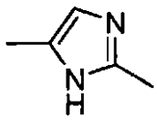
En una tercera modalidad del noveno aspecto, los compuestos tienen la fórmula Xb:



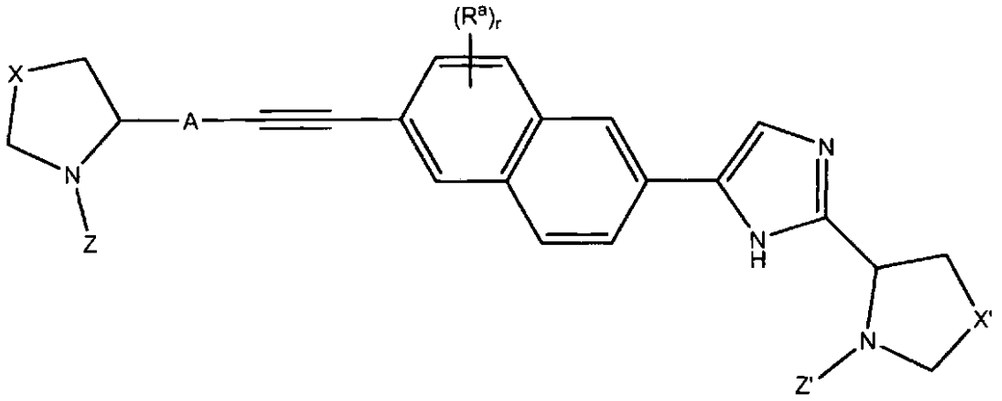
en donde X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a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

En una cuarta modalidad del noveno aspecto, los compuestos tienen la fórmula X en donde:

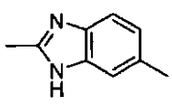
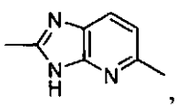
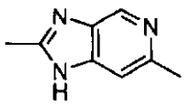
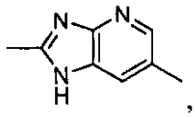
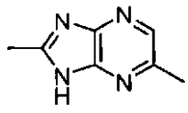
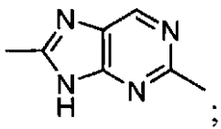
A se selecciona del grupo que consiste de  ,  ,  ,  ,  y  y

A' es  .

En una quinta modalidad del noveno aspecto, los compuestos tienen la fórmula Xc:



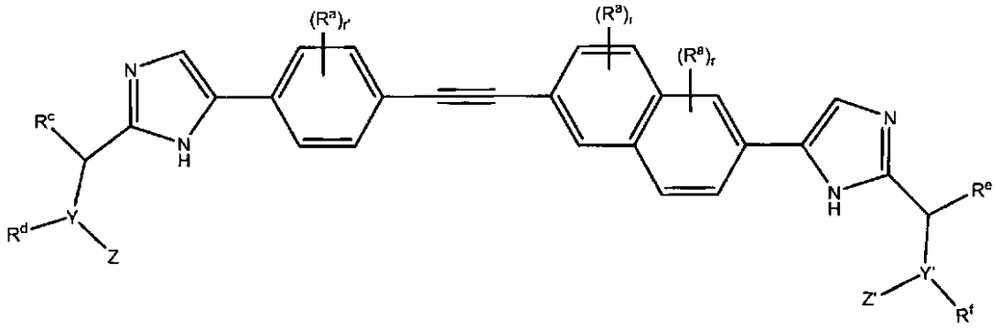
en donde:

A se selecciona del grupo de consiste de  ,  ,  ,  ,  y  ; y

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

En una sexta modalidad del noveno aspecto, los

compuestos tienen la fórmula Xd:

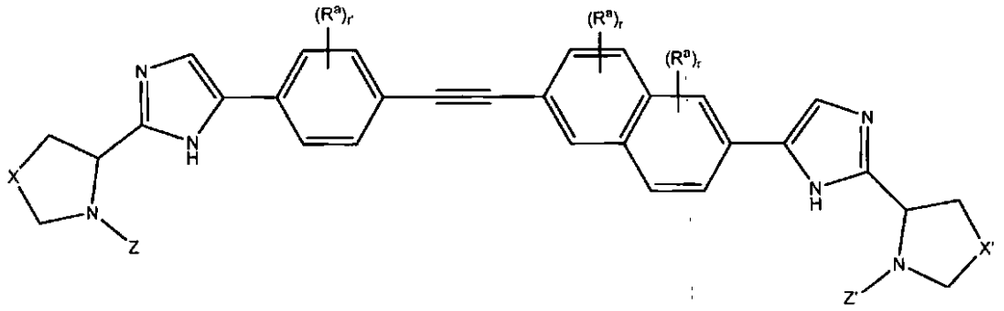


en donde:

r es 0, 1, 2, ó 3; y

r' es 0, 1, 2, 3, ó 4.

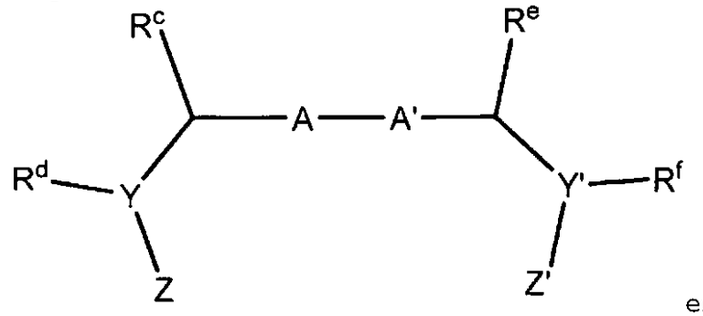
En una séptima modalidad del noveno aspecto, los compuestos tienen la fórmula Xe:



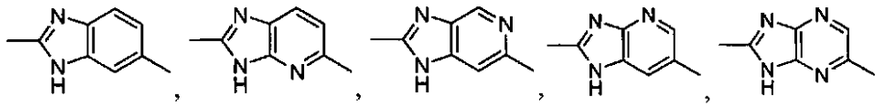
en donde, X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1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

sustituido.

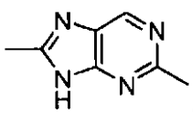
En un décimo aspecto de la invención, los compuestos tienen la fórmula XI:



en donde A y A' se seleccionan independientemente del grupo que consiste de



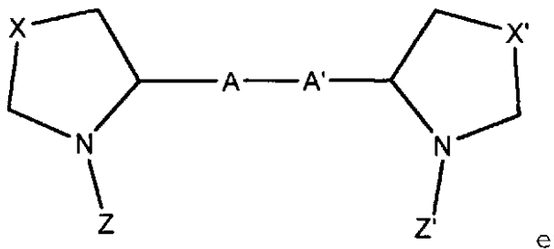
y



.

Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de XI así como un enantiómero ópticamente puro, una mezcla racémica o mezclas diaestereoméricas de los mismos.

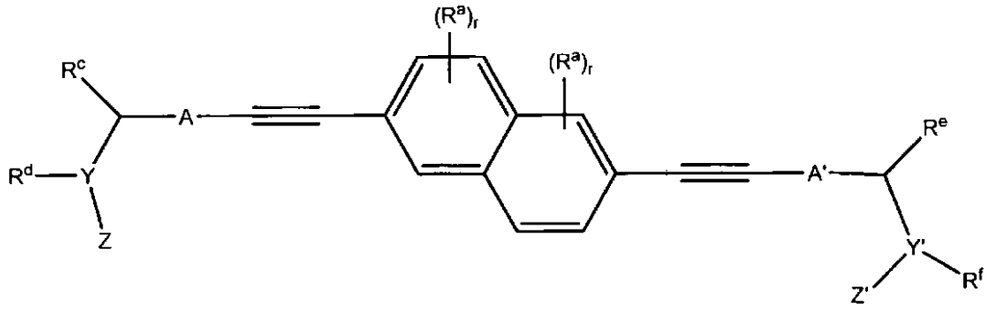
En una primera modalidad del décimo aspecto, los compuestos tienen la fórmula XIa:



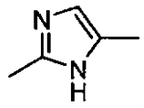
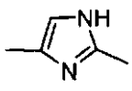
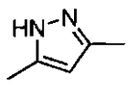
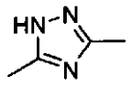
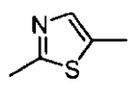
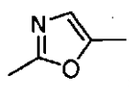
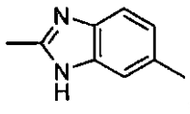
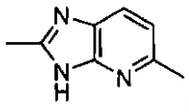
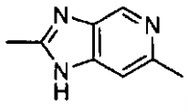
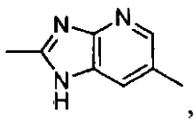
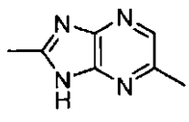
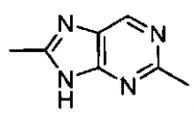
en donde, X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que

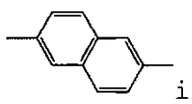
consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo,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

En un undécimo aspecto de la invención, los compuestos tienen la fórmula XII:



en donde:

A y A' se seleccionan independientemente del grupo que consiste de una ligadura simple,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , $-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$ y $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$;

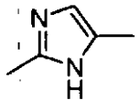
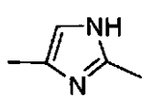
 incluye opcionalmente 1, 2, 3 ó 4

nitrógenos como heteroátomos;

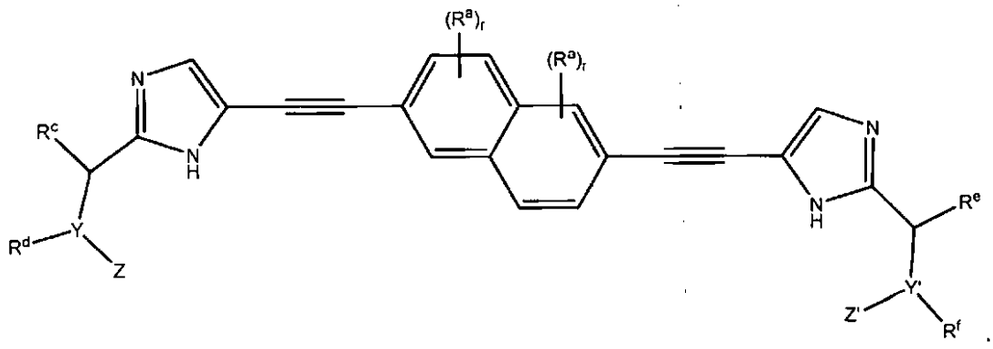
cada R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste de -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino;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

cada r es independientemente 0, 1, 2, ó 3.

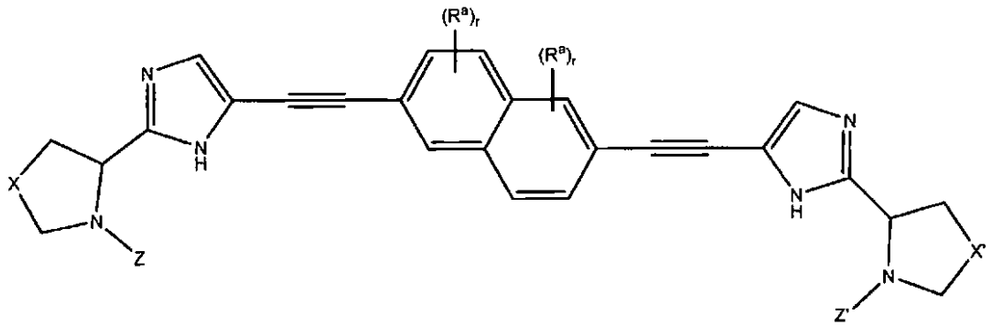
Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de XII así como un enantiómero ópticamente puro, una mezcla racémica o mezclas diaestereoméricas de los mismos.

En una primera modalidad del undécimo aspecto, A y A' son cada uno independientemente  ,  o $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$.

En una segunda modalidad del undécimo aspecto, los compuestos tienen la fórmula XIIa:

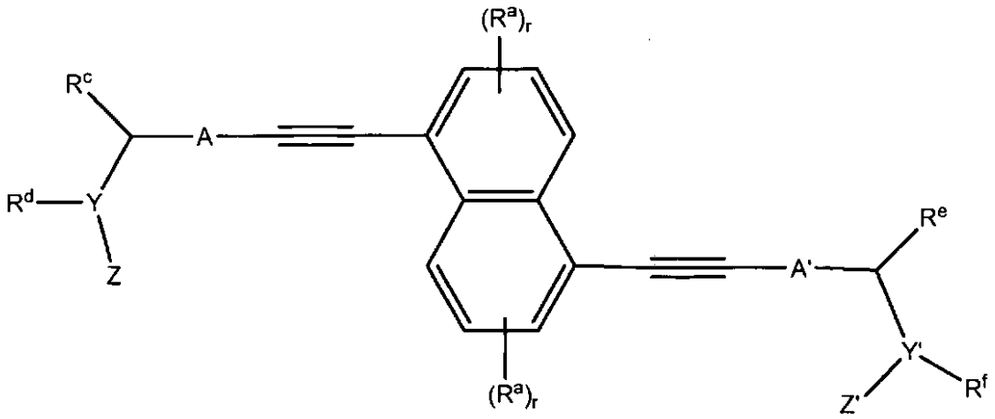


En una tercera modalidad del undécimo aspecto, los compuestos tienen la fórmula XIIb:

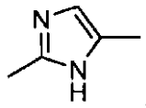
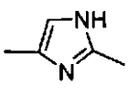
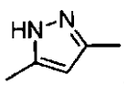
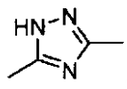
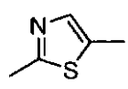
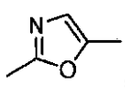
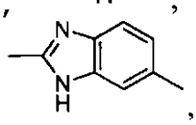
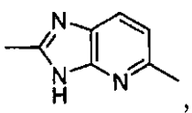
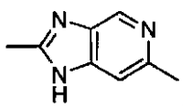
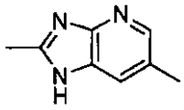
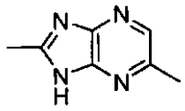
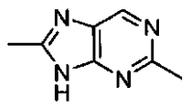


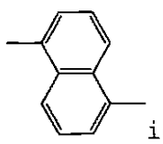
en donde, X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1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

En un duodécimo aspecto de la invención, los compuestos tienen la fórmula XIII:



en donde

A y A' se seleccionan independientemente del grupo que consiste de una ligadura simple,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , $-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$ y $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$;

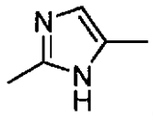
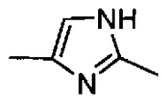
 incluye opcionalmente 1, 2, 3 ó 4 nitrógenos como heteroátomos;

cada Ra se selecciona independiente del grupo que consiste de -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo,

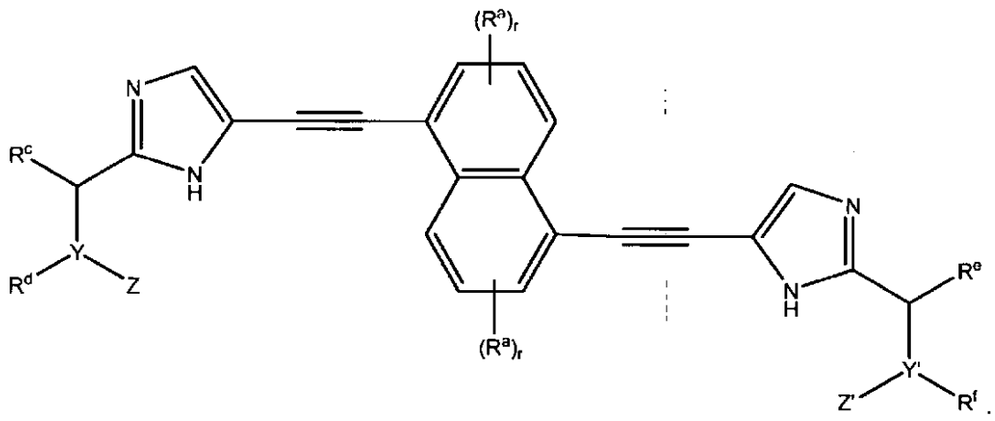
carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino; y

cada r es independientemente 0, 1, 2, ó 3.

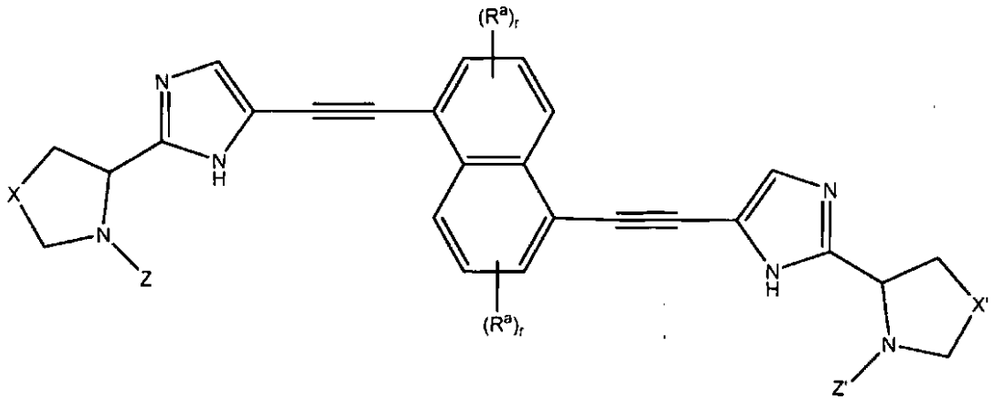
Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de XIII así como un enantiómero ópticamente puro, una mezcla racémica o mezclas diaestereoméricas de los mismos.

En una primera modalidad del doceavo aspecto, A y A' son cada uno independientemente  ,  o -$(CR_2)_n$-C(O)N(R^N)-$(CR_2)_p$-.

En una segunda modalidad del duodécimo aspecto, los compuestos tienen la fórmula XIIIa:

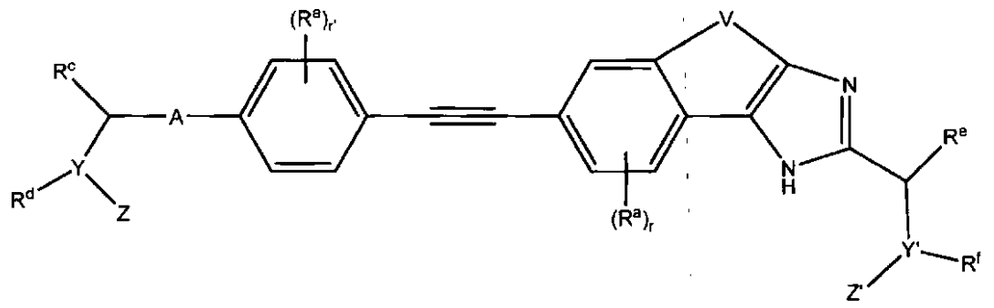


En una tercera modalidad del duodécimo aspecto, los compuestos tienen la fórmula XIIIb:



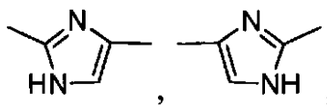
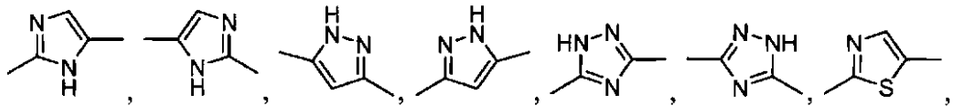
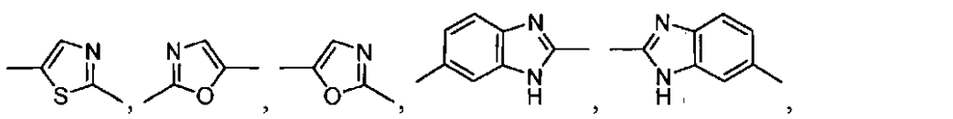
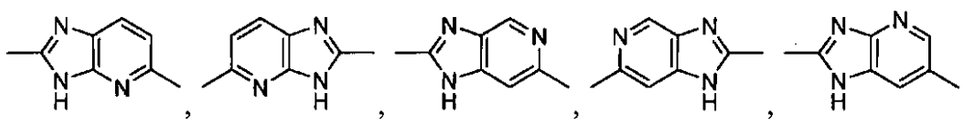
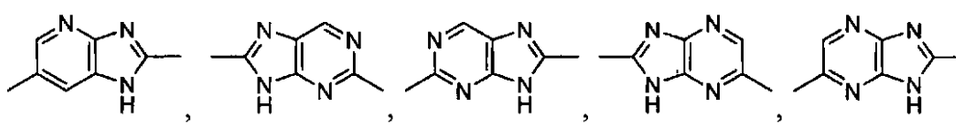
en donde, X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1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

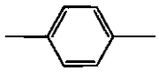
En un décimo tercer aspecto de la invención, los compuestos tienen la fórmula XIV:



en donde:

A se selecciona del grupo que consiste de una

ligadura simple,  ,  ,  ,  ,  , -$(CR_2)_n$-O-$(CR_2)_p$-, -$(CR_2)_n$-C(O)N(RN)-$(CR_2)_p$- y -(CR_2)n-N(R^N)C(O)-$(CR_2)_p$-;

 incluye opcionalmente 1 ó 2 nitrógenos como heteroátomos;

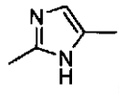
cada R^a se selecciona independiente del grupo que consiste de -OH, -CN, -NO_2, halógeno, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino;

r es 0, 1, 2, ó 3; y

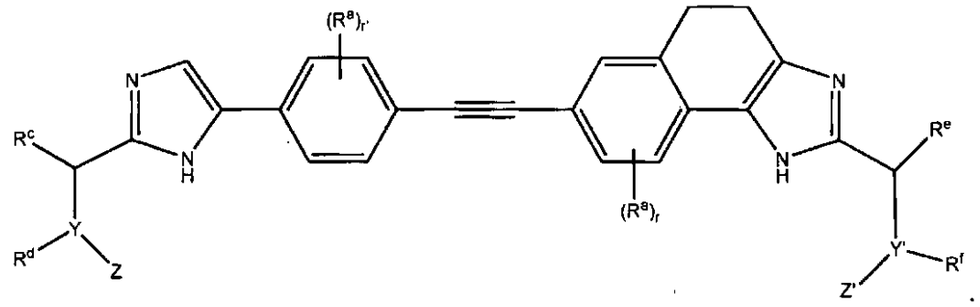
r' es 0, 1, 2, 3, ó 4.

Los compuestos de la presente invención incluyen

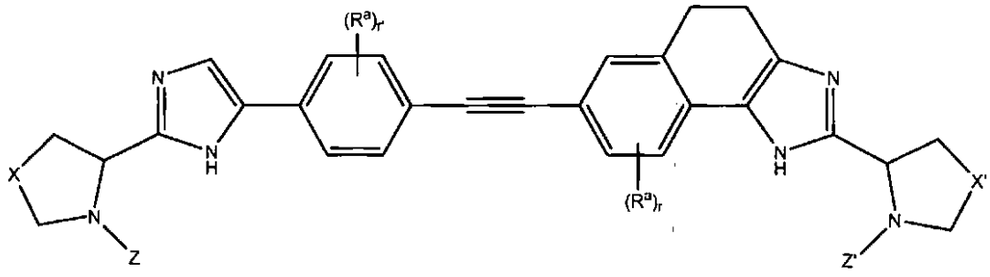
sales farmacéuticamente aceptables de XIV así como un enantiómero ópticamente puro, una mezcla racémica o mezclas diaestereoméricas de los mismos.

En una primera modalidad del décimo tercer aspecto, A es una ligadura simple,  '-$(CR_2)_n$-$C(O)N(R^N)-(CR_2)_p$- o -$(CR_2)_n$-$N(R^N)C(O)-(CR_2)_p$-.

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



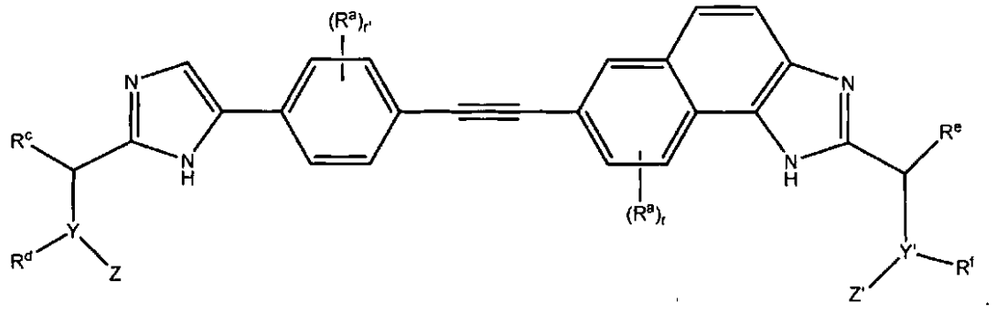
En una tercera modalidad del décimo tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula XIVb:



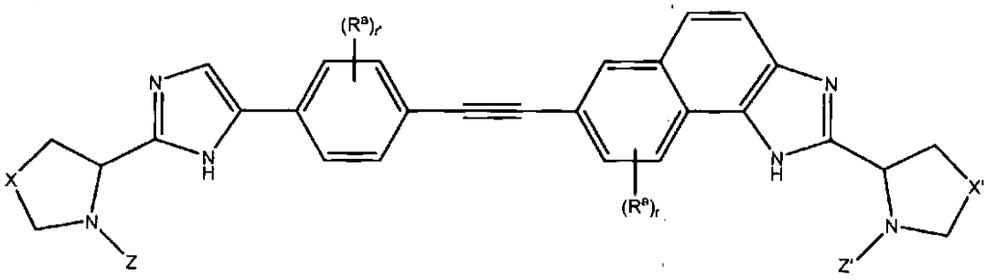
en donde X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y -

$CH_2N(R^1)$-, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

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



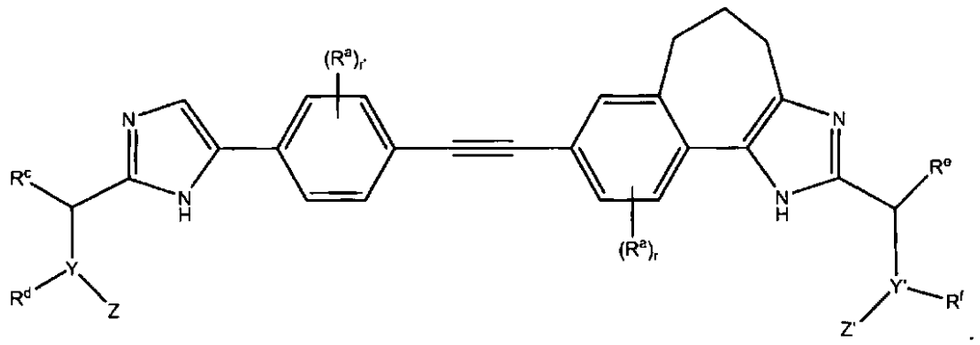
En una quinta modalidad del décimo tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula XIVd:



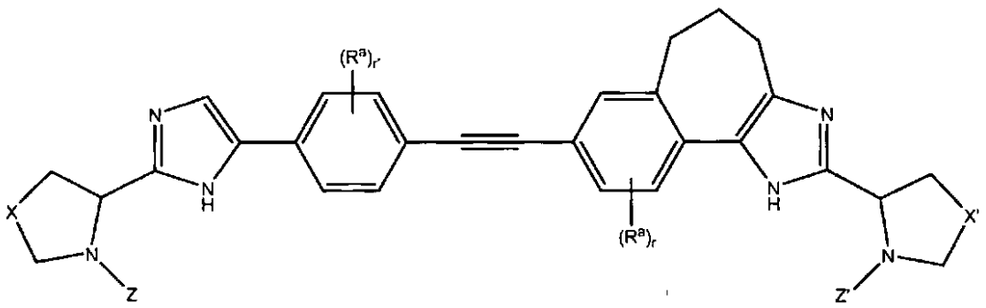
en donde, X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1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

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

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



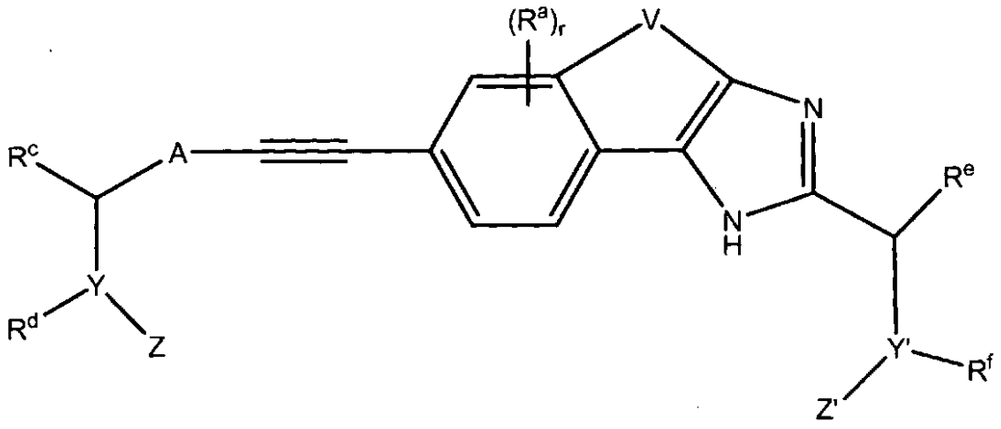
En una séptima modalidad del décimo tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula XIVf:



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

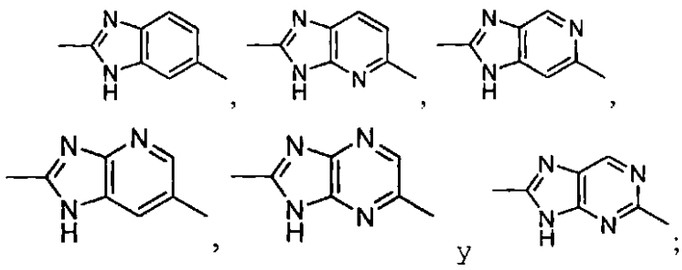
alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

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



en donde:

A se selecciona del grupo que consiste de

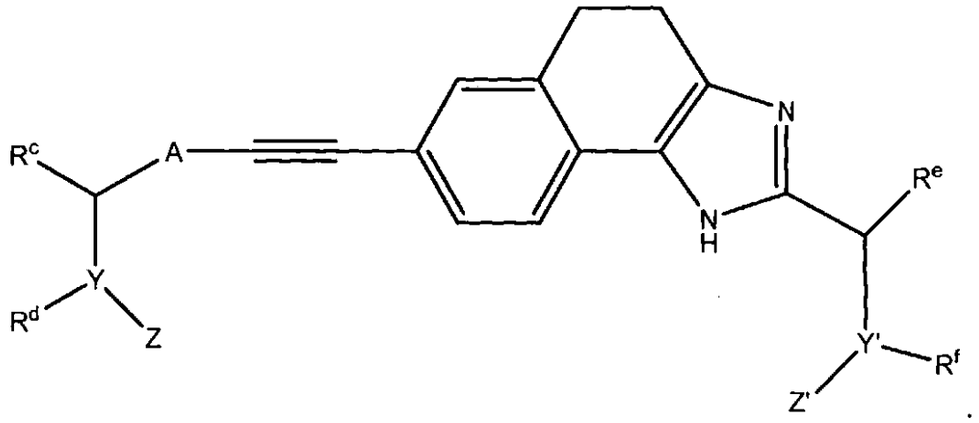


cada R^a se selecciona independiente del grupo que consiste de -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino;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

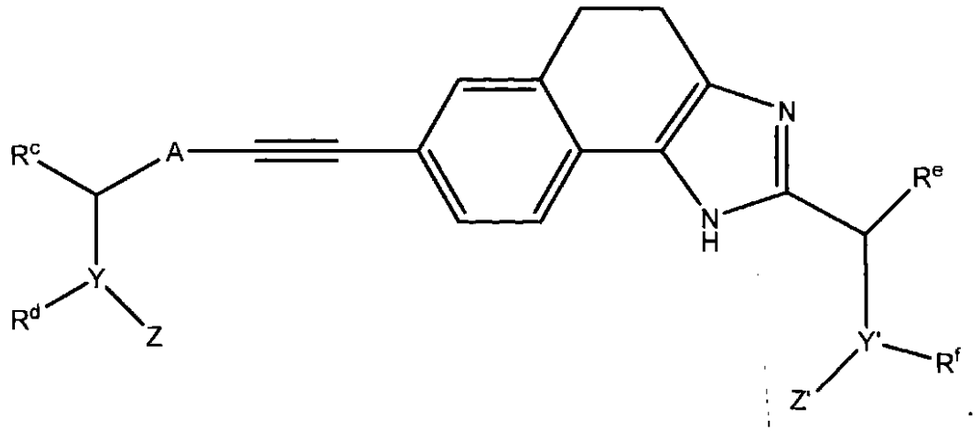
r es 0, 1, 2, ó 3.

Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de XV así como un enantiómero ópticamente puro, una mezcla racémica o mezclas diaestereoméricas de los mismos.

En una primera modalidad del décimo cuarto aspecto, los compuestos tienen la fórmula XVa:



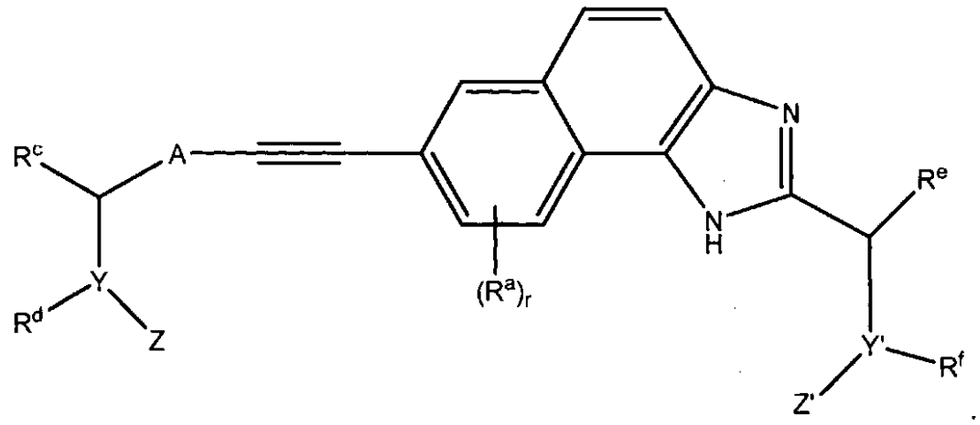
En una segunda modalidad del décimo cuarto aspecto, los compuestos tienen la fórmula XVb:



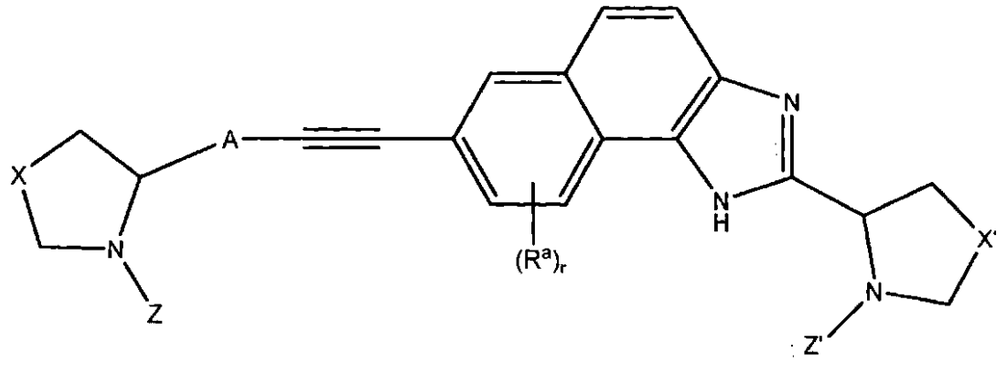
en donde

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

En una tercera modalidad del décimo cuarto aspecto, los compuestos tienen la fórmula XVc:



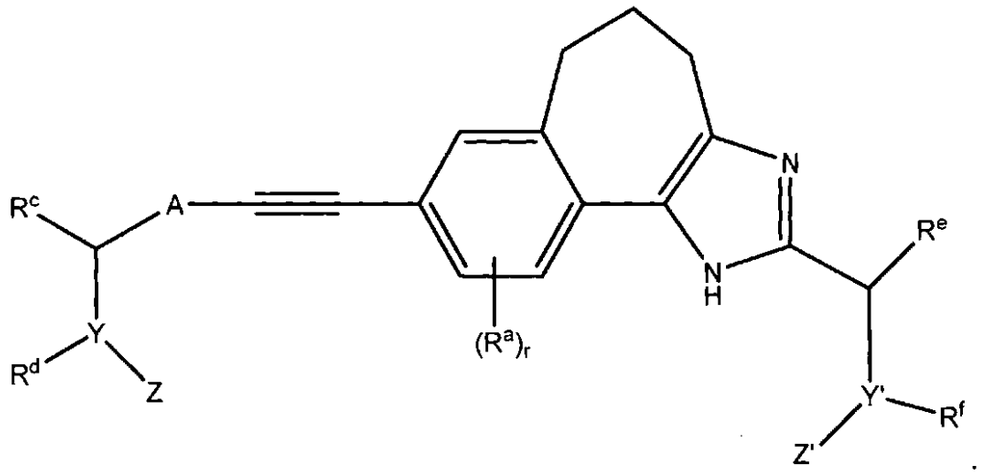
En una cuarta modalidad del décimo cuarto aspecto, los compuestos tienen la fórmula XVd:



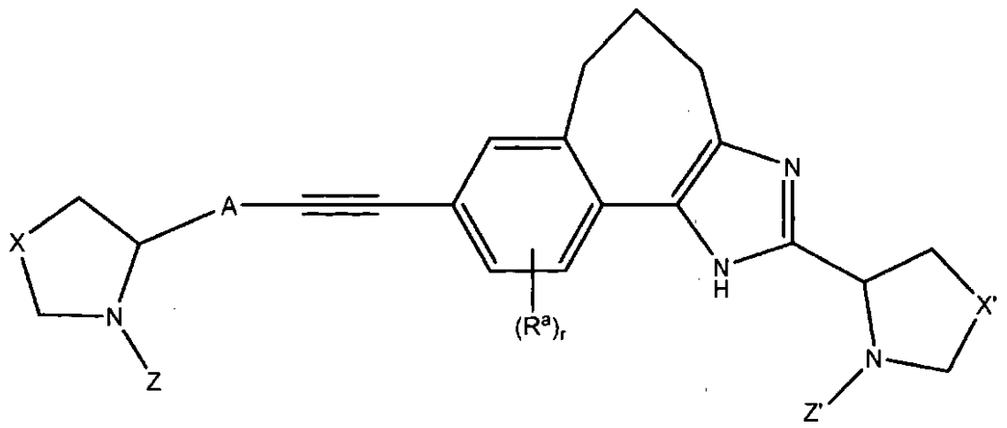
en donde

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

En una quinta modalidad del décimo cuarto aspecto, los compuestos tienen la fórmula XVe:



En una sexta modalidad del décimo cuarto aspecto, los compuestos tienen la fórmula XVf:



en donde

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

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

cada heteroátomo, si está presente, es independientemente N, O ó S,

R^c y R^d se unen opcionalmente para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros el cual está opcionalmente

fusionado a otro heterociclo de 3 a 6 miembros, y

R^e y R^f se unen opcionalmente para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros el cual está opcionalmente fusionado a otro heterociclo de 3 a 6 miembros.

En una primera modalidad del décimo quinto aspecto uno de R^c y R^d o R^e y R^f se unen opcionalmente para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros el cual está opcionalmente fusionado a otro heterociclo de 3 a 6 miembros.

En una segunda modalidad del décimo quinto aspecto tanto R^c y R^d como R^e y R^f se unen opcionalmente para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros el cual está opcionalmente fusionado a otro heterociclo de 3 a 6 miembros.

En un décimo sexto aspecto de la invención, cada R^a, si está presente en cualquiera del segundo al décimo quinto aspecto, es independientemente -CN, $-OCF_3$, $-OCHF_2$ - CF_3, o -F.

En un décimo séptimo aspecto de la invención, si está presente en cualquier compuesto de cualquier aspecto anterior, uno de Y y Y' es N.

En una primera modalidad del décimo séptimo aspecto, tanto Y como Y', si están presentes, son N.

En un décimo octavo aspecto de la invención Z y Z' en cualquier aspecto anterior son cada uno 1-3

aminoácidos.

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

En una segunda modalidad del décimo octavo aspecto, Z y Z' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$, $-U-(CR^4_2)_t-R^8$ 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 tercera modalidad del décimo octavo aspecto, uno o ambos de Z y Z' son $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$.

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

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

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

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

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

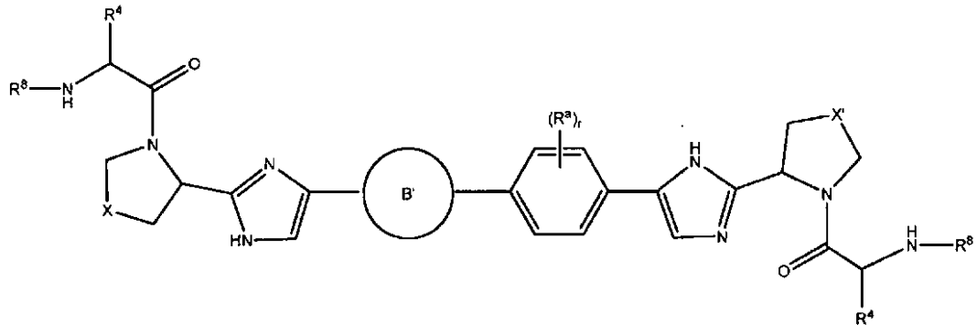
En una décimo novena modalidad del décimo octavo aspecto, uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t-C(O)-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$.

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

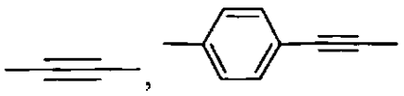
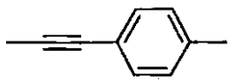
En una vigésimo primera modalidad del décimo octavo aspecto, uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$.

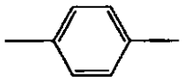
En una vigésimo segunda modalidad del décimo octavo aspecto, uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4_2)_n-NR^7-R^8$ en donde R^7 y R^8 forman juntos un anillo de 4 a 7 miembros.

En un décimo noveno aspecto de la invención, los compuestos tienen la fórmula XVI:



en donde:

B' se selecciona del grupo que consiste de:  , y  , en donde B' está opcionalmente sustituido con entre 1 y 4 R^a;

 opcionalmente incluye 1, 2, 3, ó 4 nitrógenos como heteroátomos;

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

r es 0, 1, 2, 3 ó 4;

cada X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, -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 selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido;

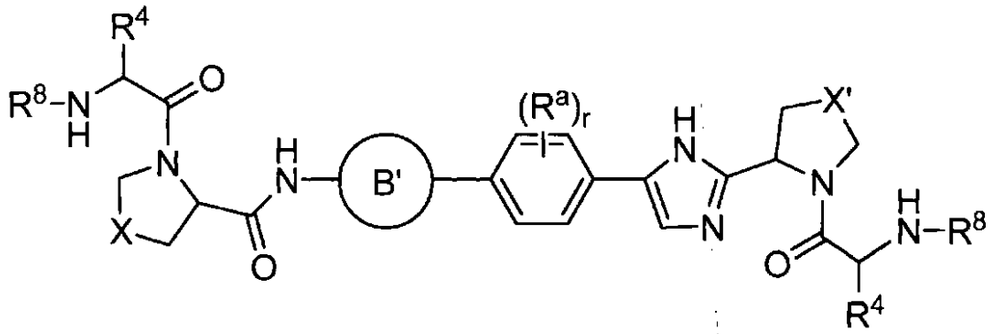
cada R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo,

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

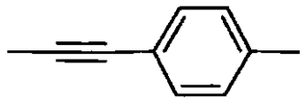
Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de XVI así como un enantiómero ópticamente puro, una mezcla racémica o mezclas diaestereoméricas de los mismos.

En una primera modalidad del décimo noveno aspecto, cada R^a, si está presente, se selecciona del grupo que consiste de $-CN$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-CF_3$ y $-F$.

En un vigésimo aspecto de la invención, los compuestos tienen la fórmula XVII:



en donde:

B' es  opcionalmente sustituido con entre 1 y 4 R^a;

 opcionalmente incluye 1, 2, 3, ó 4 nitrógenos como heteroátomos;

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

r es 0, 1, 2, 3 ó 4;

X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, -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 selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido;

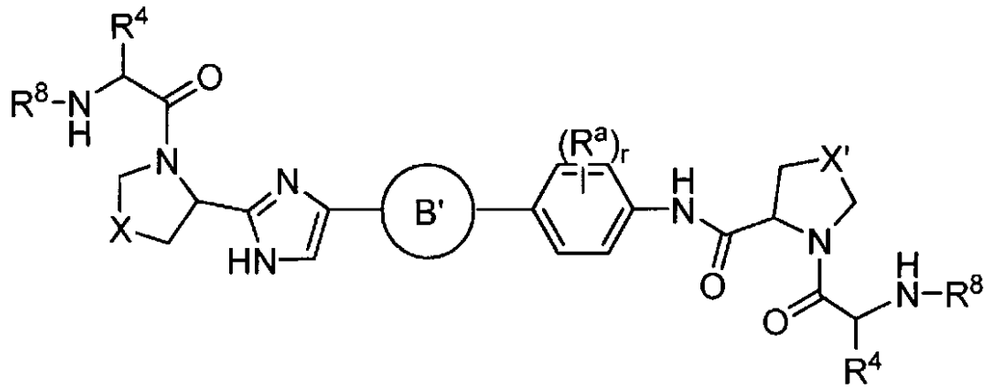
cada R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8,

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

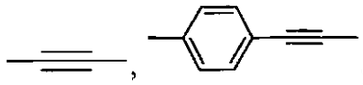
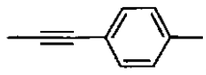
Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de XVII así como un enantiómero ópticamente puro, una mezcla racémica o mezclas diaestereoméricas de los mismos.

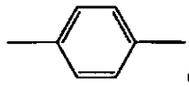
En una primera modalidad del vigésimo aspecto, cada R^a, si está presente, se selecciona del grupo que consiste de $-CN$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-CF_3$ y $-F$.

En un vigésimo primer aspecto de la invención, los compuestos tienen la fórmula XVIII:



en donde:

B' se selecciona del grupo que consiste de:  y  , en donde B' está opcionalmente sustituido con entre 1 y 4 R^a;

 opcionalmente incluye 1, 2, 3, ó 4 nitrógenos como heteroátomos;

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

r es 0, 1, 2, 3 ó 4;

X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y -

$CH_2N(R^1)$-, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido;

cada R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo 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 independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, y

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

Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de XVIII así como un enantiómero ópticamente puro, una mezcla racémica o mezclas diaestereoméricas de los mismos.

En una primera modalidad del vigésimo primer aspecto, cada R^a, si está presente, se selecciona del grupo que consiste de $-CN$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-CF_3$ y $-F$.

Síntesis General

Los compuestos de la invención se preparan por medio de varias técnicas sintéticas como se ilustran en los varios esquemas sintéticos descritos a continuación. En general, la síntesis de núcleos de andamiaje centrales emplea técnicas de acoplamiento cruzado tales como, acoplamiento de Sonogashira, Suzuki-Miayura, o Stille para conectar enlaces carbono-carbono. Para núcleos de andamiaje enlazados vía un enlace carbono-nitrógeno, sus síntesis utilizan una reacción de sustitución aromática nucleofílica, un acoplamiento cruzado de Buchwald y reacción de acoplamiento cruzado de Ma. Los grupos funcionales, típicamente aminas y grupos carboxilo en cualquiera de los extremos de los núcleos están en general protegidos ortogonalmente para permitir las manipulaciones adicionales selectivas como se necesiten.

Las siguientes abreviaturas se usan a lo largo de esta solicitud:

ACN	Acetonitrilo
Aq	Acuoso
Bn	Bencilo
BnOH	Alcohol bencílico
Boc	t-butoxicarbonilo
DCE	Dicloroetano
DCM	Dicloroetano

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-triazin-2-il)-4-metilmorfolino

DPPA Difenilfosforil azida

DTT Ditiotreitol

EDC Clorhidrato de etilcarbodiimida

EDCl Clorhidrato de 1-Etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida

EDTA Ácido de etiléndiamina tetraacético

ESI Ionización de Electroaspersión

Et3N, TEA Trietilamina

EtOAc, EtAc Acetato de etilo

EtOH Etanol

g Gramo(s)

h Hora(s)

HBTU Hexafluorofosfato de o-benzotriazol- 1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio

HOBt 1-Hidroxibenzotriazol

IC_{50} La concentración de un inhibidor que provoca una reducción del 50% en una actividad medida

LAH Hidruro de litio aluminio

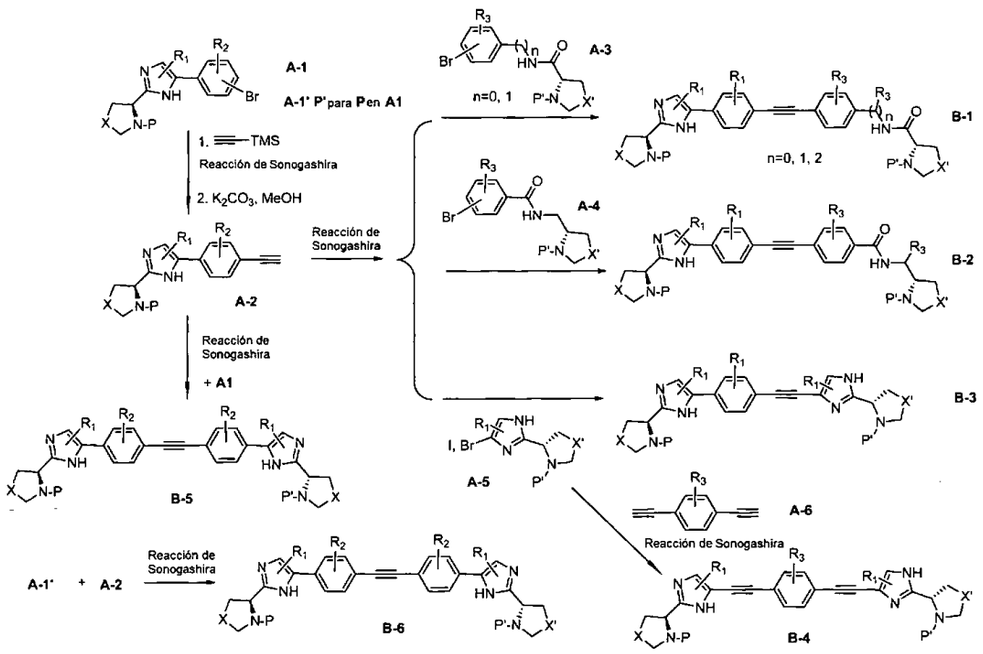
LDA	Diisopropilamida de litio
LCMS	Espectrometría de Masas de Cromatografía Líquida
MeI	Yoduro de metilo
MeOH	Metanol
min	Minuto(s)
mmol	Milimol(es)
NMM	4-Metilmorfolino
NMP	N-metilpirrolidinona
PG	Grupo Protector
PTT	Tribromuro de fenil trimetilo
Py	Piridina
rt	Temperatura ambiente
TEA	Trietilamina
Tf	Sulfonato de trifluorometano
TFA	Ácido trifluoroacético
TFAA	Anhídrido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía de Capa Delgada

Los reactivos y solventes utilizados a continuación pueden obtenerse de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, EE.UU.). Se grabaron espectros de ^{1}H-NMR en un espectrómetro de NMR Bruker 400 MHz ó 500 MHz. Los picos significativos se tabulan en el orden: Multiplicidad (s, singulete; d,

doblete; t, triplete; q, cuarteto; m, multiplete; br s, singlete amplio), constante(s) de acoplamiento en Hercios (Hz) y número de protones. Se llevó a cabo un análisis de espectrometría de masas por ionización por electroaspersión (ESI, por sus siglas en inglés) en un espectrómetro de masas por electroaspersión Hewlett-Packard 1100 MSD usando el HPl 100 HPLC para el suministro de muestras. Los resultados de espectrometría de masas se reportan como la relación de masa sobre carga, seguido por la abundancia relativa de cada ión (en paréntesis) o un solo valor m/z para el ión M+H (o, como se indicas, M-H) que contiene los isótopos atómicos más comunes. Los patrones de isótopos corresponden a la fórmula esperada en todos los casos. Normalmente el analito se disolvió en metanol a 0.1 mg/ml y se infundieron 5 microlitros con el solvente de suministro en el espectrómetro de masas, que se escaneó de 100 a 1500 Daltons. Todos los compuestos pudieron analizarse en el modo ESI positivo, usando un gradiente acetonitrilo/agua (10%-90%) de acetonitrilo en agua con 0.1% de ácido fórmico como solvente de suministro. Los compuestos presentados a continuación también se analizaron en el modo ESI negativo, usando 2 mM de NH_4OAc en acetonitrilo/agua como solvente de suministro. La pureza enantiomérica se determinó usando un sistema Hewlett-Packard Serie 1050 equipado con una columna de HPLC quiral (ChiralPak AD, 4.6 mm x 150 mm) y elución

isocrática usando 5:95 de isopropanol-hexano como fase móvil.

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

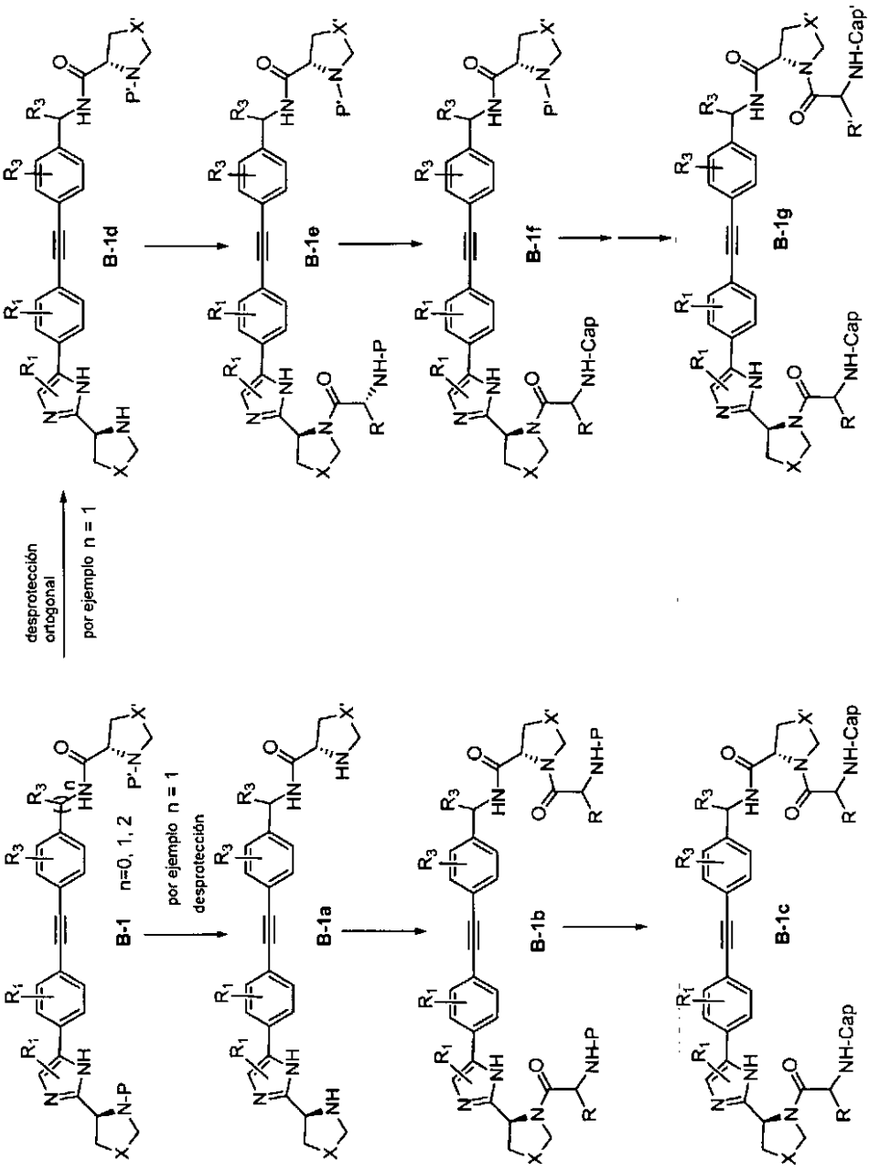

A-1
A-1' P' para P en A1
1. TMS
Reacción de Sonogashira
2. K2CO3, MeOH
A-2
Reacción de Sonogashira
+ A1
B-5
A-1' + A-2
Reacción de Sonogashira
B-6
Reacción de Sonogashira
A-3
n=0, 1
B-1
A-4
B-2
n=0, 1, 2
B-3
A-5
A-6
Reacción de Sonogashira
B-4

Esquema 1-1

EJEMPLO 1

El esquema 1-1 ilustra la síntesis general de andamiajes que contienen una porción arilo-alquinilo. Para propósitos ilustrativos, se usó un anillo fenilo sustituido para representar un grupo arilo. El intermediario fenilimidazol A-1 puede prepararse siguiendo los procedimientos reportados. Cuando A-1 (con un sustituyente 4-bromo) reacciona con trimetilsililacetileno en presencia de un catalizador de paladio, típicamente $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, CuI y una base tal como trietilamina, se forma el intermediario sustituido de trimetilsililacetilenilo, que al tratarse con K_2CO_3 en metanol proporciona el compuesto A-2.

Bajo condiciones de Sonogoshira similares, el compuesto A-2 reacciona con A-1 para dar un producto acoplado cruzado B-5. Al comenzar con un análogo protegido diferencialmente A-1', se obtiene el compuesto B-6. De forma similar, el intermediario acetileno A-2 se acopla con A-3, A-4, o A-5 para producir el producto acoplado cruzado B-1, B-2, o B-3, respectivamente. El acoplamiento cruzado de diacetileno A-6 entre dos moléculas de haluro A-5 da el compuesto B-4.



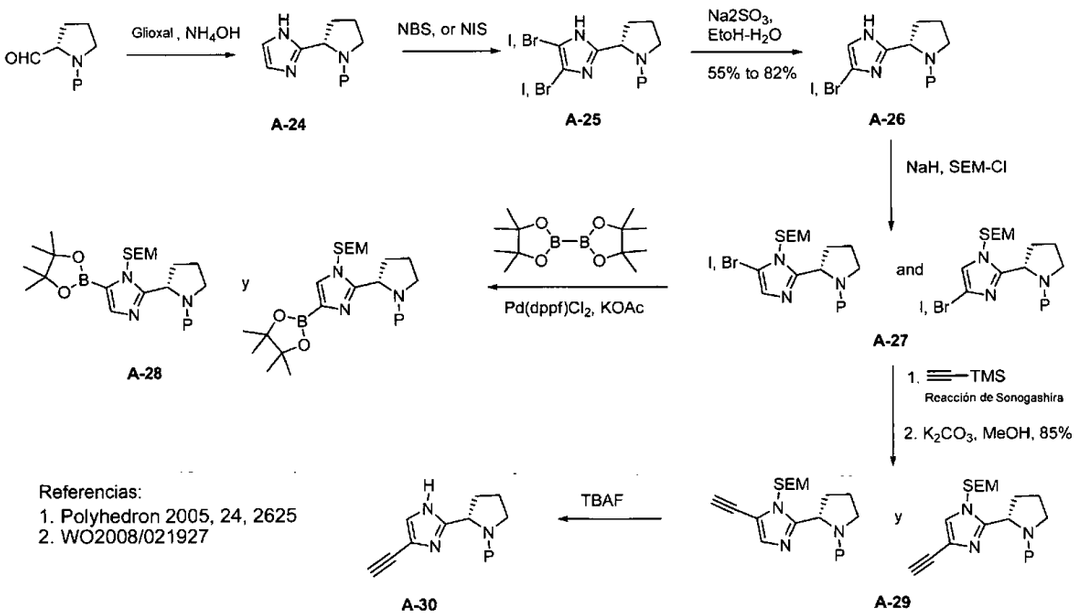
Esquema 2-1

EJEMPLO 2

El esquema 2-1 ilustra la preparación de compuestos utilizando una variedad de manipulaciones de grupos funcionales. Aquí se utiliza el andamiaje B-1 como ejemplo. Partiendo de B-1 apropiadamente protegido, los grupos nitrógeno protectores P y P' pueden removerse simultáneamente para dar B-1a. Cuando B-1a se trata con un aminoácido apropiadamente protegido bajo condiciones de acoplamiento de péptidos estándar, tal como HATU, base de Hunig, se obtiene el producto B-1 doblemente acoplado. El grupo P se refiere típicamente a un grupo protector tal como Boc, Cbz, Troc, etc., P también puede representar otros grupos alquilo, acilo, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo que no se removerán. Cuando P representa uno de los grupos protectores removibles, éste se remueve al grupo amino libre para derivación adicional a B-1c. La definición del grupo Cap es P y P'.

Los grupos protectores P y P' pueden removerse selectivamente para liberar uno de los dos grupos amino en B-1 como en la transformación de B-1 a B-1d. Aquellos con experiencia en la técnica entenderán que el grupo P' puede desprotegerse mientras que el grupo P se conserva para dar una forma alternativa tal como B-1d. El grupo amino libre de B-1d se acopla con otro aminoácido apropiadamente funcionalizado para dar B-1e. Cuando se repite este proceso de desprotección y funcionalización selectiva, se obtiene

el compuesto B-1f. El aminoácido recientemente introducido en B-1f puede ser ya sea igual que el residuo del lado izquierdo de la molécula o puede ser diferente. A partir de B-1f, se puede sintetizar una variedad de compuestos (con una fórmula general de B-1g) con piezas terminales de diferente funcionalidad.



Referencias:
1. Polyhedron 2005, 24, 2625
2. WO2008/021927

Esquema 3-1

EJEMPLO 3

El esquema 3-1 que emplea una estructura basada en L-prolina como ejemplo describe la síntesis de varios intermediarios de imidazol clave que se usan para la construcción de varios intermediarios más avanzados en la presente invención. El L-prolinaldehído comercialmente disponible se convierta a imidazol A-24 por la reacción con glioxal en presencia de hidróxido de amonio.

La monohalogenación selectiva (bromación o yodación) se obtiene mejor a través de una secuencia de dos etapas, es decir, dihalogenación selectiva seguida por una remoción selectiva de uno de los dos átomos de halógeno a A-26.

Para facilitar la funcionalización adicional, la porción de imidazol se protege preferentemente con SEM u otros grupos protectores. El proceso de protección genera una mezcla de regioisómeros del grupo protector. Sin embargo, dicha mezcla no afecta usualmente la reactividad de los intermediarios hacia la reacción adicional y se convertirá en un solo compuesto al remover el grupo protector.

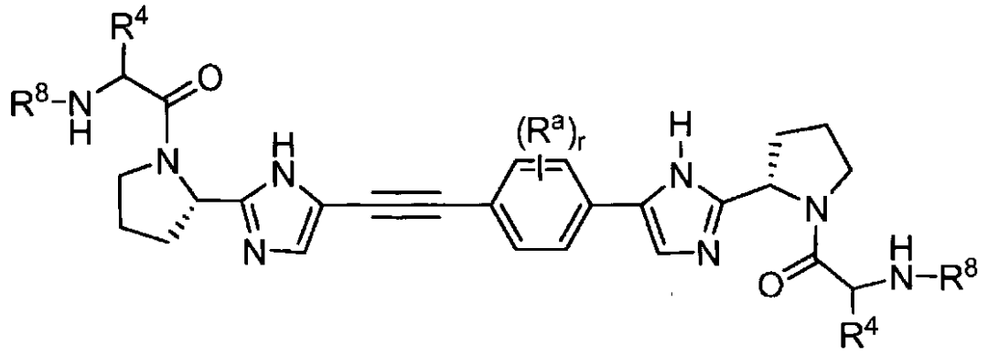
El intermediario de yodo- o bromo-imidazol A-27 se usa convertido al borato correspondiente A-28 bajo condiciones conocidas, o usando condiciones que se sabe promueven transformaciones similares. Cuando el mismo

intermediario A-27 se somete a condiciones de acoplamiento de Sonogoshira, se obtiene el compuesto acetileno A-28 después del tratamiento subsiguiente con una base.

El uso de dicho intermediario como una forma alternativa de síntesis del intermediario arilimidazol tal como A-1 y B-3 se ilustra en el Esquema 1-1. Estos bloques de construcción versátiles se usan en muchas otras formas como se mostrará en los siguientes esquemas.

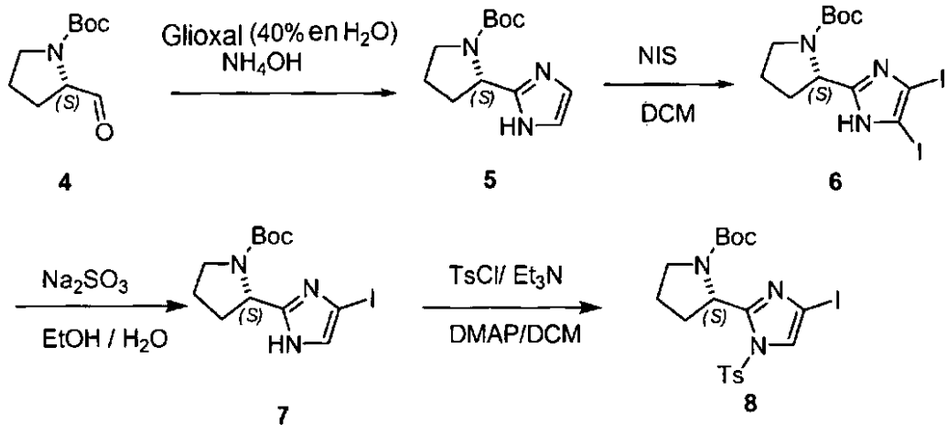
EJEMPLO 4 - Síntesis de Compuestos de Fórmula Vd

Los compuestos de fórmula Vd que tienen la estructura Vd(i):



se elaboran se acuerdo con el siguiente esquema.

Síntesis del Intermediario 8



Esquema 4-1

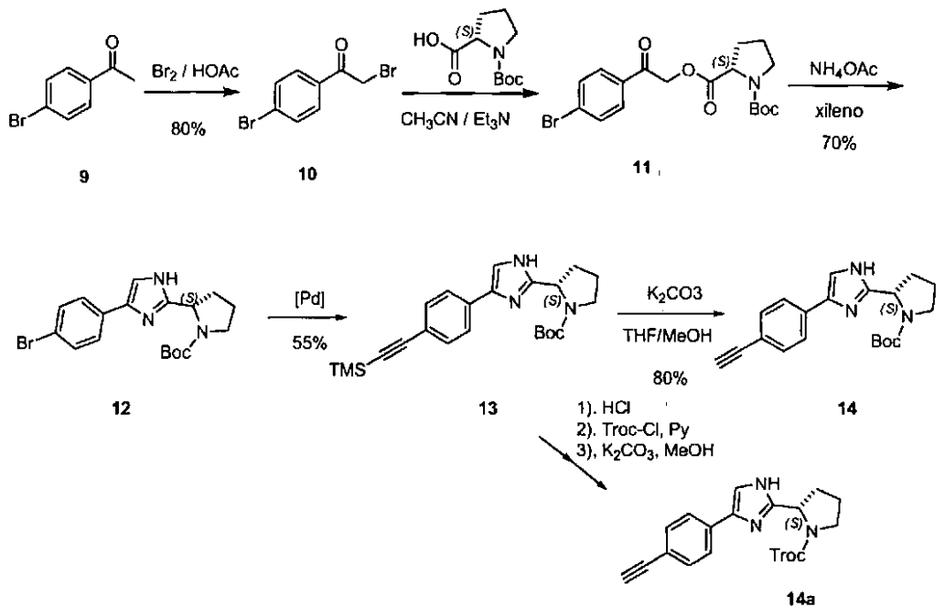
Etapa a. Con referencia al esquema 4-1, a una solución de N-Boc-Lprolinaldehído (4) (20.0 g, 0.10 mol) en MeOH (200 ml) se añadieron glioxal (20.0 g, 0.34 mol) y NH_4OH (68.0 g, 1.90 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente orgánico se removió bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 1:1 (v/v)) para dar 5 (10.7 g, 45% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.48 (s, 9H), 1.96 - 2.12 (m, 3H), 2.91 - 2.92 (m, 1H), 3.38 (m, 2H), 4.93 (d, 1H, J = 7.0Hz), 6.96 (s, 2H) ppm. LC-MS (ESI): m/z 238.2 $(M+H)^+$.

Etapa b. A una solución de 1-carboxilato de (S)-ter-butil 2-(1H-imidazol-2-il)pirrolidina (5) (10.0 g, 42.2 mmol) en DCM (300 ml) se añadió lentamente NIS (19.0 g, 84.4 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó 1 h a esta temperatura. El solvente orgánico se removió y el residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 3:1 (v/v)) para dar 6 (18.2 g, 88 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI): m/z 490 $(M+H)^+$.

Etapa c. A una suspensión de 1-carboxilato de (S)-ter-butil 2-(4,5-diyodo-1H-imidazol-2- il)pirrolidina (6) (18.0 g, 36.8 mmol) en 800 ml de solución de EtOH/H_2O (v/v = 30:70) se añadió Na_2SO_3 (39.4 g, 312.9 mmol). La mezcla se mantuvo a reflujo durante 17 h. Se evaporó EtOH bajo presión reducida y el residuo se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 y después se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 3:1 (v/v)) para dar carboxilato de (S)-ter-butil 2-(4-yodo-1H-imidazol-2-il)pirrolidina (7), (10.5 g, 80% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 1.16 (s, 5H), 1.38 (s, 4H), 1.80 - 1.91 (m, 3H), 2.08 - 2.18 (m, 1H), 3.30 - 3.46 (m, 2H), 4.66 - 4.76 (m, 1H), 7.16 (d, 1H, J = 14Hz), 12.04 - 12.09 (m, 1H) ppm; LC-MS (ESI): m/z calculado 364.0 (M+H)+.

Etapa d. A una solución de 1-carboxilato de (S)-ter-butil 2-(4-yodo-1H-imidazol-2- il)pirrolidina (7) (10.5 g, 28.9 mmol) en DCM (500 ml) se añadieron TsCl (8.30 g, 43.4 mmol), Et_3N (8.76 g, 86.8 mmol) y DMAP (0.35 g, 2.90 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y después se concentró bajo presión reducida. El residuo se trató con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 400 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró para dar un producto crudo, el cual se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 5:1 (v/v)) y recristalización para dar 8 (10.0 g, 67 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI): m/z 518 $(M+H)^+$.

Síntesis del Intermediario 14



Esquema 4-2

Etapa a. Con referencia al Esquema 4-2, a una solución de 9 (115 g, 0.58 mol) en HOAc (200 ml) se añadió lentamente Br_2 (92.0 g, 0.58 mol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se trató con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 400 ml). La fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo, el cual se purificó por recristalización de la mezcla PE/EtOAc (10:1

(v/v) para dar 10 (128 g, 80% de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapa b. A una solución de 10 (120 g, 0.43 mol) en CH_3CN (300 ml) se añadieron (S)-Boc-Pro-OH (97.0 g, 0.45 mol) y Et_3N (130 g, 1.29 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida para dar 11. El producto crudo se usó para loa siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa c. A una solución de (159 g, 0.39 mol) en xileno (250 ml) se añadió NH_4OAc (300 g, 3.90 mol), la mezcla se agitó a 140 °C durante toda la noche. La mezcla se concentró bajo presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 10:1 (v/v)) para dar 12 (105 g, 70 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.48 (s, 9H), 1.96 (m, 1H), 2.16 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 4.96 (d, 1H, J = 5.5Hz), 7.22 (s, 1H), 7.46-7.55 (m, 4H) ppm; LC-MS (ESI): m/z 392 $(M+H)^+$.

Etapa d. A una solución de 12 (10.0 g, 25.5 mmol) en THF anhidro (100 ml) se añadieron PPh_3 (1.34 g, 5.11 mmol), Pd $(PPh_3)_2Cl_2$ (1.79 g, 2.56 mmol), CuI (0.24 g, 1.28 mmol), DIPEA (7.75 g, 76.8 mmol), y TMS-acetileno (5.02 g, 51.2 mmol), la mezcla se mantuvo en reflujo bajo argón durante toda la noche. El solvente orgánico se removió bajo presión reducida y el residuo se trató con agua, se extrajo

con EtOAc (2 x 100 ml), la fase orgánica combinada se secó, se filtró, y se concentró en vacío para dar un residuo, el cual se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 3/1 v/v)) para dar 13 (5.80 g, 55% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.21 (s, 9H), 1.49 (s, 9H), 1.97 (m, 1H), 2.16 (m, 2H), 2.40 (brs, 1H), 3.41 (m, 2H), 4.98 (d, 1H, J = 7.0Hz), 6.78 (s, 1H), 7.61 - 8.01 (m, 4H) ppm; LC-MS (ESI): m/z calculado para $C_{23}H_{31}N_3O_2Si$ 409.22, hallado 410.3 $(M+H)^+$.

Etapa e. A una solución de 13 (5.80 g, 14.1 mmol) en THF (100 ml) y MeOH (100 ml) se añadió K_2CO_3 (5.85 g, 42.4 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 40:1 (v/v)) para dar 14 (3.80 g, 80 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 1,49 (s, 9H), 1,97 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 4.96 (d, 1H, J = 5.0Hz), 7.24 (s, 1H), 7.47-7.52 (m, 4H) ppm.

Síntesis del Intermediario 14a

Con referencia al Esquema 4-2, se añadieron 50 ml de HCl 4 N/dioxano a una solución de 13 (14 g, 34.0 mmol) en dioxano (10 ml), y se agitó a temperatura ambiente

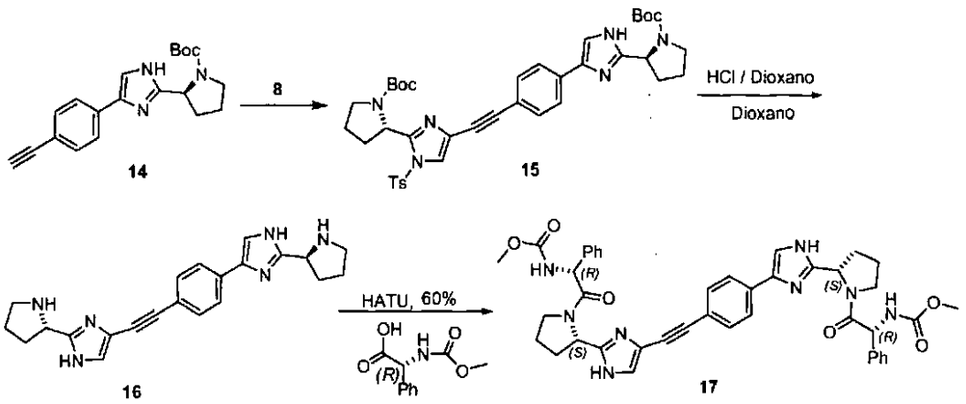
durante 2.0 h. La mezcla se concentró hasta sequedad para obtener un sólido amarillo, el cual se usó directamente para la siguiente etapa.

Se añadió piridina (8.2 ml, 102 mmol) a una sal de clorhidrato de 13 en 150 ml de DCM. Después de que la mezcla se aclaró, se añadió TrocCl (7.1 ml, 68 mmol) por goteo y se agitó durante 2.0 h. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y se lavó con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para obtener el compuesto protegido con Troc (20 g) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI): m/z calculado para $C_{24}H_{25}Cl_6N_3O_4Si$ 658.97, hallado 659.7 $(M+H)^+$, Tiempo de Ret.: 2.57 min. y calculado para $[M+H]^+$ $C_{21}H_{24}Cl_3N_3O_2Si$ 485.07, hallado 485.9, Tiempo de Ret.: 1.71 min.

El compuesto obtenido arriba (500 mg, 1.22 mmol) se disolvió en 30 ml THF/MeOH (1/1 (v/v)), se añadió K_2CO_3 (506 mg, 3.66 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y después se concentró hasta sequedad. El residuo se dividió entre H_2O y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró en vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para obtener 14a (320 mg, rendimiento 64%). ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 1.91 - 2.10 (m, 4H), 2.22 - 2.28 (m, 1H), 3.46 - 3.56 (m, 1H), 3.65 - 3.70 (m, 1H), 4.03 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.87 -

5.02 (m, 1H), 7.40 - 7.75 (m, 5H) ppm. LC-MS (ESI): m/z. $(M+H)^+$ 412.

Síntesis del Compuesto 15



Esquema 4-3

Etapa a. Con referencia al esquema 4-3, a una solución de 8 (1.0 g, 1.93 mmol) y (0.65 g, 1.93 mmol) en 10 ml de DMF se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (0.22 g, 0.19 mmol), Et_3N (0.78 g, 7.74 mmol), la mezcla se agitó a 120 °C en un equipo de microondas (atmósfera de argón) durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió H_2O. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml) y la fase orgánica combinada se lavó con H_2O y salmuera. La fase orgánica se secó después sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró en vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice

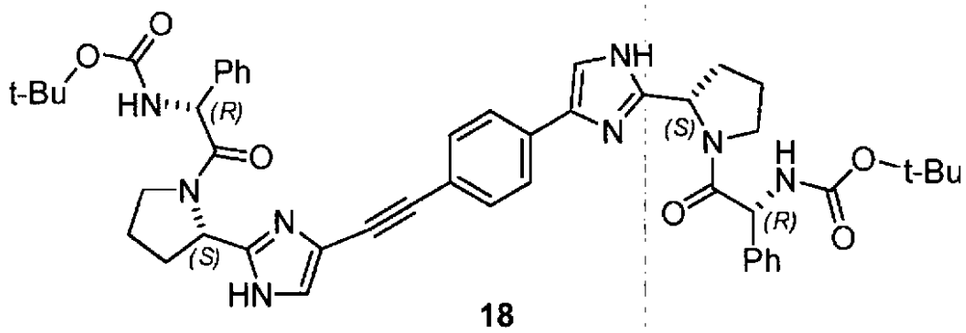
(DCM/MeOH = 50/1 (v/v)) para dar 15 (0.7 g, 50 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI): m/z. calculado para $C_{39}H_{46}N_6O_6S$ 726.32, hallado 727.3 $(M+H)^+$.

Etapa b. A una solución de 15 (0.70 g, 0.96 mmol) en 4 ml de dioxano se añadió HCl 4 N/ dioxano (2.0 ml, 8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se concentró en vacío para dar un residuo, el cual se neutralizó por medio de $NaHCO_3$ saturado y después se extrajo con DCM (4 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó, se filtró y se concentró en vacío para dar 16 (0.50 g, 92% de rendimiento) como un sólido amarillo, el cual se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ESI): m/z calculado para $C_{22}H_{24}N_6$ 372.21, hallado 373.2 $(M+H)^+$.

Etapa c. A una solución de 16 (100 mg, 0.19 mmol) en 10 ml de DMF se añadió ácido (R)-2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilacético (89 mg, 0.43 mmol) y HATU (161 mg, 0.43 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h, después se concentró para remover el solvente. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 40:1) para dar 17 (80 mg, 60% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.91 - 2.23 (m, 7H), 2.86 - 2.91 (m, 2H), 3.18 - 3.23 (m, 2H), 3.65 - 3.75 (s + m, 8H), 5.22 - 5.30 (m, 2H), 5.32 (t, 2H, J = 7.0Hz), 6.06

- 6.07 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.39 - 7.52 (m, 12H), 7.62 - 7.68 (m, 2H) ppm; LC-MS (ESI): m/z calculado para $C_{42}H_{42}N_8O_6$ 754.32, hallado 755.0 $(M+H)^+$; HPLC mostró > 90% de pureza. Tiempo de retención = 13.31 min 214 nm (longitud de onda de detección).

Síntesis del Compuesto 18

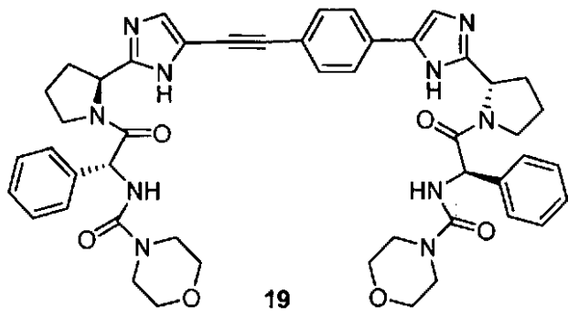


18

A una solución del compuesto 16 del Esquema 4-3 (0.10 g, 0.27 mmol) en DCM (4 ml) se añadió N-Boc-D-Phg-OH (0.16 g, 0.65 mmol). Después de varios minutos, se añadió HATU (0.25 g, 0.65 mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h, y después se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 40:1) para dar 18 (0.14 g, 60% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 1.46 (2 s, 18H), 1.98 - 2.18 (m, 6H), 2.38 - 2.48 (m, 2H), 4.02 - 4.08 (m, 2H), 5.22 - 5.32 (m, 2H), 5.46 (d, 2H, J = 5.0Hz), 7.12 - 7.48

(m, 1H), 7.40 - 7.45 (m, 10H), 7.66 - 7.70 (m, 2H), 7.84 - 7.85 (m, 2H), 7.92 (s, 1H) ppm; LC-MS (ESI): m/z calculado para $C_{48}H_{54}N_8O_6$ 838.42, hallado 839.5 (M+H)+; HPLC mostró > 97% de pureza. Tiempo de retención = 16.62 min 214 nm (longitud de onda de detección).

Preparación del Compuesto 19

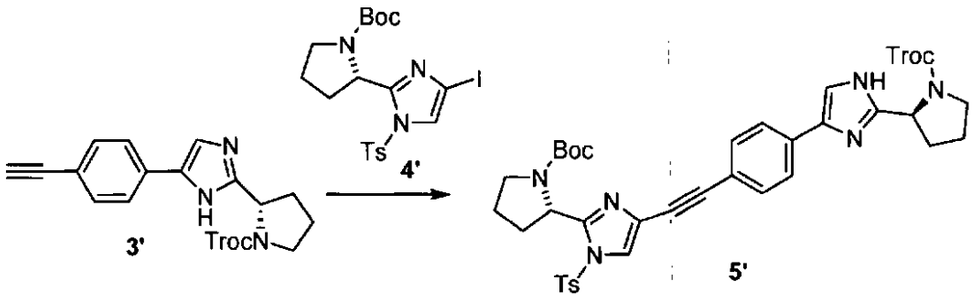


19

A una solución del compuesto 18 (0.20 g, 0.24 mmol) en dioxano (4 ml) se añadió HCl 4 N/dioxano (1.00 ml, 4.00 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se concentró bajo presión reducida. El residuo se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado y después se extrajo con DCM (4 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó, se filtró y se concentró en vacío para dar la amina libre. La amina libre se disolvió en DCM (6 ml). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de morfolino carbonilo (0.07 g, 0.48 mmol). La solución se agitó durante 0.5 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por

cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/Hexano/MeOH = 20/20/1 (v/v/v) seguido por HPLC preparativa para dar el compuesto desprotegido (40 mg, 20% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.92 - 2.12 (m, 8H), 2.56 - 2.68 (m, 2H), 3.27 - 3.43 (m, 10H), 3.58 - 3.66 (m, 8H), 3.90 (t, 2H, J= 7.5Hz), 5.31 - 5.38 (m, 2H), 5.46 - 5.53 (m, 2H), 6.74 (brs, 1H), 7.21 (brs, 1H), 7.22 - 7.27 (m, 2H), 7.38 - 7.47 (m, 11H), 7.67 (d, 2H, J = 8.0Hz) ppm; LC-MS (ESI): m/z calculado para $C_{48}H_{52}N_{10}O_6$ 864.41, hallado 865.3 $(M+H)^+$; HPLC mostró > 98% de pureza. Tiempo de retención = 13.63 min 214 nm (longitud de onda de detección).

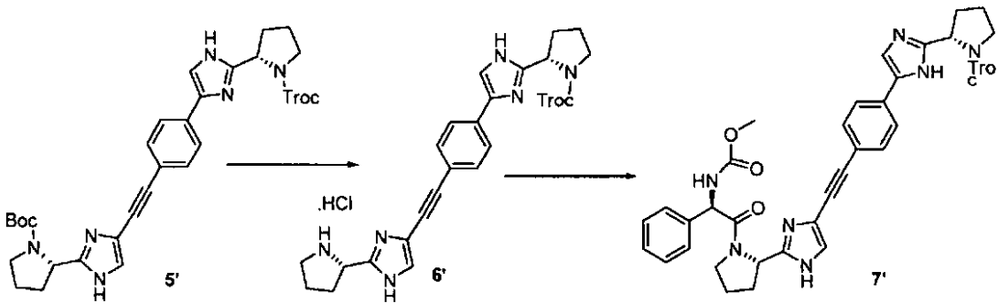
Preparación del Compuesto 74



Esquema 4-4

Con referencia al Esquema 4-4, una mezcla de 4' (11.0 g, 21.3 mmol), 3' (12.0 g, 21.3 mmol), Pd $(PPh_3)_2$ Cl_2 (1.5 g, 2.1 mmol) y CuI (2.0 g, 1.05 mmol), DIPA (8 ml,

63.0 mmol) en 300 ml THF se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró. La solución se dividió entre H_2O y DCM y la capa orgánica se lavó con H_2O (3 x 15 ml) y salmuera (15 ml), después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró y concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice para obtener 5' (12.0 g, 68% de rendimiento). LC-MS (ESI): m/z calculado para $C_{37}H_{39}Cl_3N_6O_6S$ 800.17, hallado 801.9 $(M+H)^+$.



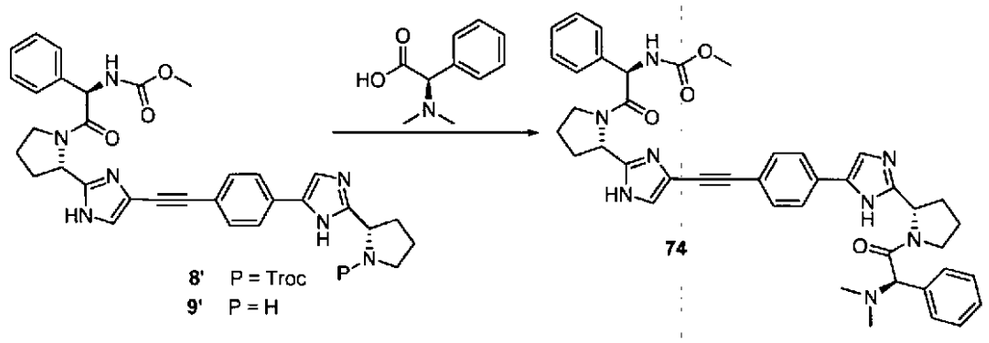
Esquema 4-5

Etapa a. Con referencia al Esquema 4-5, el compuesto 5' (1.1 g, 1.37 mmol) se disolvió en 5 ml de dioxano. Se añadió HCl 4 N/dioxano (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El solvente se removió y el residuo se lavó con EtOAc. El residuo se filtró después en vacío para obtener 6' (750 mg, 95% de rendimiento), el cual se usó directamente para la siguiente etapa.

Etapa b. A una solución de 6' (150 mg, 0.23 mmol) en 2 ml de DMF se añadió DIPEA (0.3 ml, 1.15 mmol) seguido

por N-Moc-D-Phg-OH (58 mg, 0.27 mmol) y HATU (100 mg, 0.27 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se dividió entre H_2O y DCM. La fase orgánica se lavó sucesivamente con H_2O (4 x 2 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se secó en vacío para obtener un residuo crudo. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar 7' (100 mg, 59% de rendimiento). ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.65 - 1.95 (m, 4H), 2.05 - 2.23 (m, 4H), 3.01 - 3.06 (m, 1H), 3.15 - 3.23 (m, 1H), 3.61 - 3.78 (s + m, 7H), 4.79 - 4.82 (m, 2H), 5.03 - 5.42 (m, 3H), 6.01 (d, 1H), 7.21 - 7.71 (m, 14H) ppm; LC-MS (ESI): m/z calculado para $C_{35}H_{34}Cl_3N_7O_5$ 737.17, hallado 737.8.

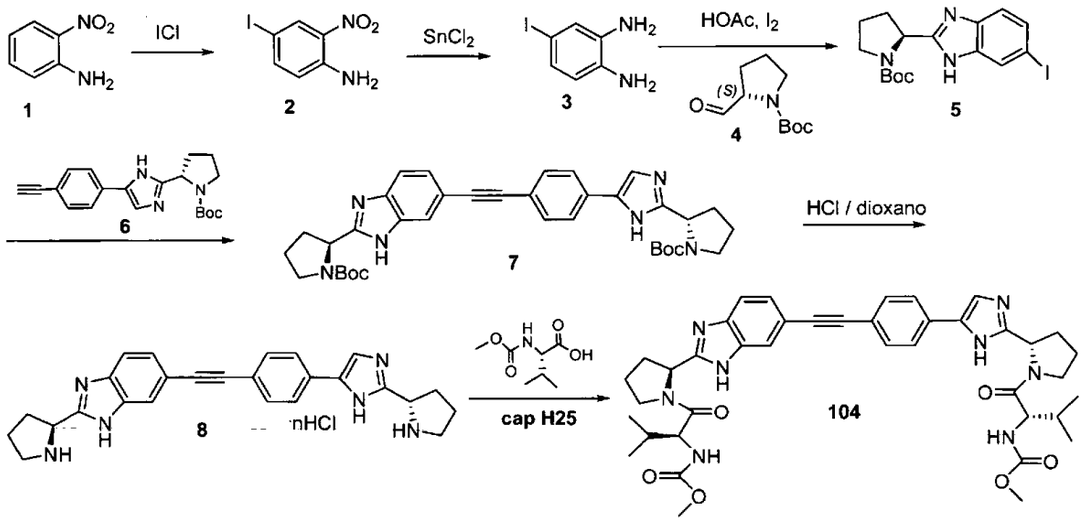
A una solución de 7' (400 mg, 0.54 mmol) en 6 ml de HOAc se añadió polvo de Zn (100 mg, 2.2 mmol), la mezcla se calentó a 50 °C, y se agitó durante 4 h, después se concentró en vacío, el residuo se disolvió en THF y se neutralizó con $NaHCO_3$ acuoso hasta un pH = 8, la capa acuosa se lavó con 5% de $NaHCO_3$, solución saturada de NaCl y se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró en vacío para obtener 8' (240 mg, 64% de rendimiento). LC-MS (ESI): m/z calculado para $C_{32}H_{33}N_7O_3$ 563.26, hallado 564.1 $(M+H)^+$.



Esquema 4-6

Con referencia al Esquema 4-6, a una solución de 8' (90 mg, 0.16 mmol) en 4 ml DMF se añadió Et_3N (0.11 ml, 0.8 mmol) a temperatura ambiente, seguido por N,N-dimetil-D-Phg-OH (34 mg, 0.19 mmol) y HATU (72 mg, 0.19 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se dividió entre H_2O y DCM. La fase orgánica se lavó sucesivamente con H_2O (4 x 2 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se secó en vacío. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice y HPLC preparativa para dar el compuesto 74 (24 mg, 21% de rendimiento). ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.90 - 2.00 (m, 6H), 2.22 - 2.35 (s + m, 7H), 2.95 - 3.01 (m, 2H), 3.21 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.65 - 3.91 (s + m, 5H), 4.01 (s, 1H), 5.19 - 5.23 (m, 2H), 5.41 - 5.43 (m, 1H), 6.08 (brs, 1H), 7.22 - 7.70 (m, 16H), 10.53 (brs, 1H) ppm; LC-MS (ESI): m/z calculado para $C_{42}H_{44}N_8O_4$ 724.35, hallado 725.0 $[M + H]^+$; HPLC mostró 100% de pureza. Tiempo de retención = 11.37 min 254 nm (longitud de onda de detección).

Se elaboraron compuestos análogos en donde se reemplazó la porción alquinilo-fenilo de la molécula por una subestructura de alquinilo-fenilo-fenilo tal como en los compuestos de fórmula VIIb, una estructura de alquinilo-fenilo-bencimidazoilo como los compuestos de las fórmulas Vc y Vd, o estructuras de alquinilo-(1,5)-naftilo, usando procedimientos similares a aquellos para elaborar 74.


NO2
NH2
1
ICl
I
NO2
NH2
2
SnCl2
I
NH2
NH2
3
HOAc, I2
(S)
O
N
Boc
4
N
N
H
Boc
I
5
H
N
N
Boc
6
N
N
H
NBoc
7
N
N
H
BocN
HCl / dioxano
N
N
H
NH
8
nHCl
HN
O
OH
cap H25
N
N
H
N
O
NH
O
O
104
N
N
H
N
O
HN
O
O

Esquema 5-1

EJEMPLO 5 - Síntesis de Compuestos de Fórmula IVb

Etapa a. Con referencia al Esquema 5-1, a una solución agitada de 1 (18.8 g, 137 mmol) y NaOAc (12.7 g, 155 mmol) en AcOH (70 ml) se añadió lentamente ICl (25.0 g, 155 mmol) en AcOH (40 ml) en 30 min. La mezcla se calentó a 50 °C durante 30 min y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción se vertió lentamente en H_2O (150 ml) con agitación vigorosa y la agitación continuó durante 17 h. El precipitado resultante se recolectó por filtración, se lavó con agua (100 ml), se secó bajo vacío para dar 2 (35 g, 95% de rendimiento) como un polvo rojo. LC-MS (ESI) m/z 264.9 $(M+H)^+$.

Etapa b. A una solución agitada de $SnCl_2$ (78 g, 346 mmol) en HCl concentrado (150 ml) se añadió 2 (25.4 g, 92.0 mmol) en tres porciones en 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 1 h y después se agitó a 0 °C durante toda la noche. La mezcla se trató con H_2O (150 ml) y se agitó durante 2 h. El precipitado se recolectó por filtración y se secó bajo vacío para dar 3 (17 g, 81% de rendimiento) como un sólido gris. LC-MS (ESI) m/z 235.0 $(M+H)^+$.

Etapa c. Una mezcla de 3 (1.05 g, 4.4 mmol), carboxilato de (S)-ter-butil 2-formilpirrolidina-1 (4) (1.01 g, 4.4 mmol) y yodo (0.11 g, 0.44 mmol) en AcOH (5

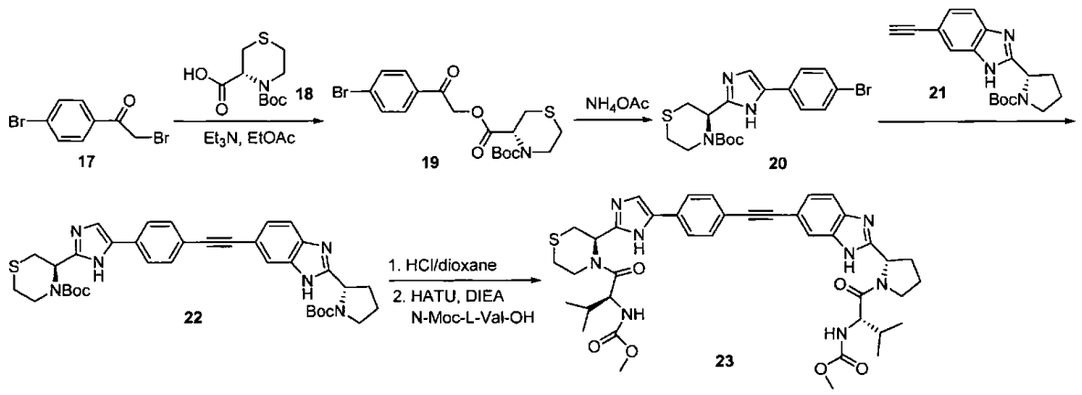
ml) se agitó a temperatura ambiente en aire abierto durante toda la noche, después se neutralizó con $NaHCO_3$, se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 4/1 (v/v)) para dar 5 (500 mg, 30% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI) m/z 414.1 $(M + H)^+$.

Etapa d. Una mezcla de 5 (630 mg, 1.53 mmol), 6 (520 mg, 1.53 mmol), Pd $(PPh_3)_2Cl_2$ (56 mg, 0.080 mmol) y CuI (8 mg, 0.04 mmol), $P(t\text{-}Bu)_3$ (1.1 ml, 0.31 mmol), piperidina (1.05 ml, 4.60 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 40 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se dividió entre H_2O y DCM. La capa orgánica se lavó con H_2O (4 x 50 ml) y salmuera (15 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y después se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (DCM/MeOH = 50/1 (v/v)) para dar 7 (550 mg, 50% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. LC-MS (ESI) m/z 623.3 $(M + H)^+$.

A una solución agitada de 7 (200 mg, 0.32 mmol) en dioxano (3 ml) se añadió HCl 4 N/dioxano (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El solvente se removió en vacío para dar 8 (220 mg), el cual se usó directamente para la siguiente etapa.

A una solución de 8 (220 mg, 0.320 mmol) en DMF

(2 ml) se añadió Et_3N (0.34 ml, 3.2 mmol), seguido por N-metoxicarbonil-L-Val-OH (140 mg, 0.800 mmol) y HATU (306 mg, 0.800 mmol). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la solución se dividió entre H_2O y DCM. La fase orgánica se lavó sucesivamente con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró en vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar una molécula diana, 104 (40 mg, 28% de rendimiento) como un polvo blanco. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80-7.10 (m, 8H), 5.51-5.49 (m, 2H), 5.42-5.40 (m, 1H), 5.26-5.25 (m, 1H), 4.36-4.34 (m, 2H), 3.88-3.85 (m, 2H), 3.77-3.75 (m, 2H), 3.71-3.70 (m, 6H), 2.98 (s, 2H), 2.50-2.00 (m, 9H), 0.89 (s, 12H) ppm; LC-MS (ESI) m/z 737.4 $(M+H)^+$.


Br
O
Br
17
HO
O
S
N
Boc
18
Et3N, EtOAc
Br
O
O
S
O
BocN
19
NH4OAc
N
N
H
S
NBoc
20
Br
21
N
N
H
BocN
S
N
N
H
NBoc
22
BocN
1. HCl/dioxane
2. HATU, DIEA
N-Moc-L-Val-OH
S
N
N
H
O
N
O
NH
O
O
23
N
N
H
O
N
HN
O
O

Esquema 5-2

Etapa a. Con referencia al Esquema 5-2, se agitó durante 2 h una mezcla del compuesto 17 (667 mg, 2.4 mmol), ácido (R)-N-Boc-tiomorfolino-S-carboxílico (594 mg, 2.4 mmol) y Et_3N (486 mg, 4.8 mmol) en EtOAc (20 ml). Enseguida, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó en vacío para dar el compuesto crudo 19, el cual se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ESI): m/z 466.0 $(M+Na)^+$.

Etapa b. Una mezcla del compuesto 19 obtenida de la reacción anterior y NH_4OAc (1.85 g, 24 mmol) en tolueno (15 ml) se mantuvo en reflujo durante toda la noche. El solvente orgánico se removió y el residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 3/1 (v/v)) para dar el compuesto 20 (856 mg, 84% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI): m/z 424.1 $(M+H)^+$.

Etapa c. A una mezcla del compuesto 20 (361 mg, 0.85 mmol), el compuesto 21 (290 mg, 0.93 mmol), CuI (16 mg, 0.085 mmol), $P(t\text{-}Bu)_3$ (35 mg, 0.17 mmol), y piperidina (289 mg, 3.4 mmol) en 5 ml de DMF se añadió $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (60 mg, 0.085 mmol). Después de agitar a 80 °C durante toda la noche bajo una atmósfera de N_2, la mezcla de reacción se vertió en H_2O (100 ml) y la suspensión resultante se extrajo con EtOAc varias veces (20 ml x 3). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera, y se secaron con

Na_2SO_4 anhidro. El solvente orgánico se removió y el residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetona = 2/1 (v/v)) para dar el compuesto 22 (95 mg, 17 % de rendimiento) como un sólido blanco mate. LC-MS (ESI): m/z 655.3 $(M+H)^+$.

Etapa d. Una mezcla del compuesto 22 (80 mg, 0.12 mmol) en HCl 4 N en dioxano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante varias horas. La mezcla se concentró y el residuo se secó en vacío para dar una sal de HCl, la cual se usó sin purificación adicional. LC-MS (ESI): m/z 455.2 $(M+H)^+$.

Etapa e. Enseguida, la sal de HCl se disolvió en DMF (2 ml) y a la mezcla resultante se añadió secuencialmente DIPEA (155 mg, 1.2 mmol), N-Moc-L-Val-OH (44 mg, 0.25 mmol), y HATU (127 mg, 0.36 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla de reacción se añadió lentamente en agua (20 ml). La suspensión resultante se filtró y el sólido se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto 23 LC-MS (ESI): m/z 769.3 $(M+H)^+$.

iPrMgCl
BBr3
DCM
K2CO3, acetona
Br2, DCM
21
24
25
26
27
28
29
30
31
32
Et3N, DCM
NH4OAc
tolueno
Reacción de Sonogashira
1. HCl/dioxano
2. HATU, DIEA
N-Moc-L-Val-OH

Esquema 5-3

Etapa a. Con referencia al esquema 5-3, a una solución del compuesto 24 (2.45 g, 6.3 mmol) en THF (20 ml) se añadió lentamente i-PrMgCl 2.0 M en Et_2O (3.2 ml) a -78 °C. Después de agitar a -78 °C durante 1 hora, a la mezcla de reacción se añadió N-metoxi-N-metilacetamida (779 mg, 7.6 mmol). Enseguida, la mezcla se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente con EtOAc (100 ml). La mezcla se lavó con H_2O (20 ml x 3) y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente orgánico se removió y el residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 10/1 (v/v)) para dar el compuesto 25 (1.25 g, 65% de rendimiento). ^1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 7.56 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 7.16 (d, 1H, J= 10.5 Hz), 3.95 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.61 (s, 3H) ppm; LC-MS (ESI): m/z 307.0 $(M+H)^+$.

Etapa b. A una solución del compuesto 25 (1.0 g, 3.3 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió lentamente BBr_3 4 N en DCM (4.9 ml) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, la reacción se apagó añadiendo H_2O (20 ml). La capa orgánica se separó y se secó con $MgSO_4$ anhidro. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 10/1 (v/v)) para dar el compuesto 26 (800 mg, 88% de rendimiento). 1H NMR (DMSO, 500 MHz): 512.52 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 7.30 (d, 1H, J= 8.5 Hz), 7.19 (d, 1H, J

= 9.0 Hz), 2.62 (s, 3H) ppm; LC-MS (ESI): m/z 278.9 $(M+H)^+$.

Etapa c. A una solución del compuesto 26 (800 mg, 2.9 mmol) en acetona (30 ml) se añadió K_2CO_3 (4.0 g, 29 mmol), 1-bromo-2-metoxietano (1.9 g, 11.5 mmol), y KI (1.4 g, 8.7 mmol) a temperatura ambiente. Después de mantener en reflujo durante 12 h, la mezcla de reacción se filtró a través de CELITE™ 545 y el aglomerado de filtración se lavó con EtOAc varias veces (100 ml x 3). El filtrado se lavó con salmuera, y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 2/1 (v/v)) para dar el compuesto 27 (651 mg, 57% de rendimiento). ^1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 7.57 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.21 (d, 1H, J= 8.0 Hz), 4.28 (t, 2H, J = 5.0 Hz), 4.19 (t, 2H, J = 4.0 Hz), 3.80 (t, 2H, J= 5.0 Hz), 3.63 (t, 2H, J = 4.5 Hz), 3.47 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.65 (s, 3H) ppm; LC-MS (ESI): m/z 395.0 $(M+H)^+$.

Etapa d. A una solución del compuesto 27 (210 mg, 0.53 mmol) en DCM (5 ml) se añadió Br_2 (85 mg, 0.53 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó en vacío para dar el compuesto crudo 28, el cual se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ESI): m/z 472.9 $(M+H)^+$.

Etapa e. Una mezcla del compuesto 28 obtenida de

la reacción anterior, N-Boc-L- Pro-OH (114 mg, 0.53 mmol), y Et_3N (162 mg, 1.6 mmol) en EtOAc (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Enseguida, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó en vacío para dar el compuesto crudo 29, el cual se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ESI): m/z 608.1 $(M+H)^+$.

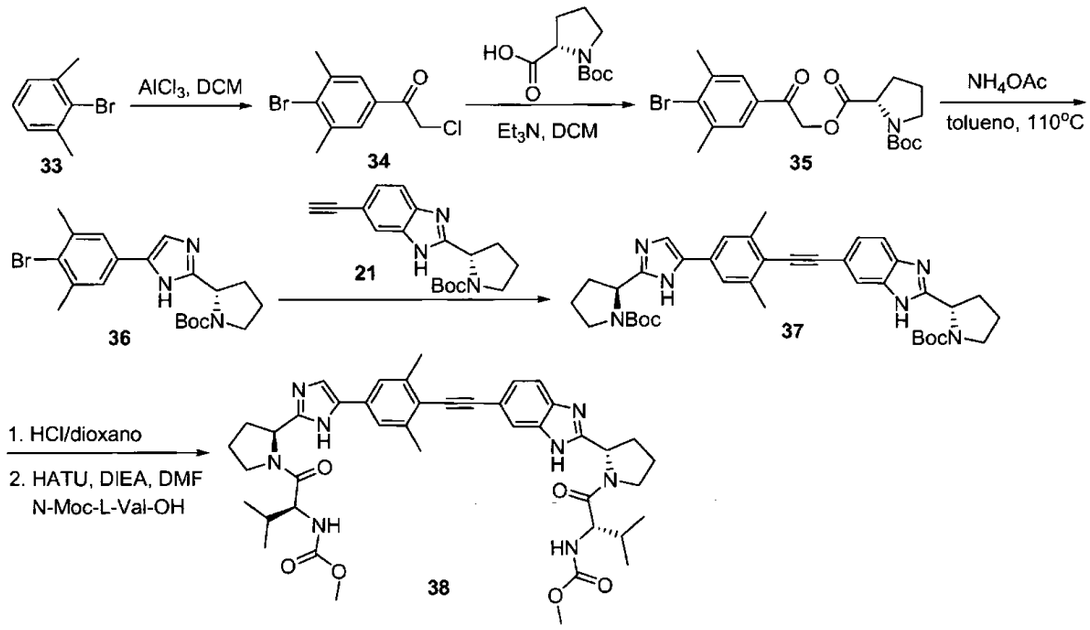
Etapa f. Una mezcla del compuesto 29 obtenida de la reacción anterior y NH_4OAc (409 mg, 5.3 mmol) en tolueno (10 ml) se agitó a 110 °C durante toda la noche. Enseguida, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 2/1 (v/v)) para dar el compuesto 30 (110 mg, 35% de rendimiento, tres etapas del compuesto 27). LC-MS (ESI): m/z 588.1 $(M+H)^+$.

Etapa g. Una mezcla del compuesto 21 (63 mg, 0.20 mmol), el compuesto 30 (110 mg, 0.19 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (13 mg, 0.019 mmol), CuI (3.6 mg, 0.019 mmol), $P(t\text{-}Bu)_3$ (7.7 mg, 0.038 mmol), y piperidina (77 mg, 0.9 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 80 °C durante toda la noche bajo una atmósfera de N_2. Enseguida, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (50 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM varias veces (20 ml x 3). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera, y se secaron con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía de

columna de gel de sílice (PE/acetona = 2/1 (v/v)) para dar el compuesto 31 (67 mg, 46 % de rendimiento). LC-MS (ESI): m/z 771.4 A $(M+H)^+$.

Etapa h. Una mezcla del compuesto 31 (60 mg, 0.08 mmol) en HCl 4 N/dioxano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó en vacío para dar una sal de HCl, la cual se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ESI): m/z 571.3 $(M+H)^+$.

Etapa i. A una mezcla de la sal de HCl en DMF (3 ml) se añadió DIPEA (103 mg, 0.8 mmol), seguido por N-Moc-L-Val-OH (35 mg, 0.2 mmol) y HATU (76 mg, 0.2 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla de reacción se vertió en agua. El sólido se recolectó por filtración y se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto 32 LC-MS (ESI): m/z 885.4 $(M+H)^+$.


AlCl3, DCM
Et3N, DCM
NH4OAc
tolueno, 110°C
33
34
35
36
21
37
1. HCl/dioxano
2. HATU, DIEA, DMF
N-Moc-L-Val-OH
38

Esquema 5-4

Etapa a. Con referencia al Esquema 5-4, a una solución del compuesto 33 (20 g, 0.11 mol) en DCM (1000 ml) se añadió $AlCl_3$ anhidro (16 g, 0.12 mol), seguido por cloruro de 2-cloroacetilo (12.4 g, 0.11 mol) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 1 h, la reacción se apagó añadiendo H_2O (400 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM varias veces (50 ml x 3). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera, y se secaron con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice, seguido por recristalización a partir de una solución de éter de petróleo/EtOAc (9/1 (v/v)) para dar el compuesto 34 (20 g, 70% de rendimiento). LC-MS (ESI): m/z 261.0 $(M+H)^+$.

Etapa b. A una solución del compuesto 34 (18.2 g, 70 mmol) en DCM (500 ml) se añadió N-Boc-L-Pro-OH (15.1 g, 70 mmol), seguido por Et_3N (77.9 g, 77 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó en vacío para dar el compuesto crudo 35, el cual se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ESI): m/z 440.1 $(M+H)^+$.

Etapa c. Una mezcla del compuesto 35 obtenida de la reacción anterior y NH_4OAc (54 g, 0.7 mmol) en tolueno (350 ml) se agitó a 110 °C durante toda la noche. Enseguida, la mezcla de reacción se concentró y el residuo

se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 10/1 (v/v)) para dar el compuesto 36 (17.6 g, 60% de rendimiento, dos etapas del compuesto 34). LC-MS (ESI): m/z 420.1 $(M+H)^+$.

Etapa d. A una mezcla del compuesto 21 (342 mg, 1.1 mmol), el compuesto 36 (420 mg, 1.0 mmol), CuI (19 mg, 0.1 mmol), tris(2-metoxifenil)fosfina (70 mg, 0.2 mmol), y piperidina (255 mg, 3.0 mmol) en DMF (10 ml) se añadió Pd(OAc)2 (22 mg, 0.10 mmol) bajo una atmósfera de N_2. Después de agitar a 80 °C bajo una atmósfera de N_2 durante toda la noche, la mezcla de reacción se vertió en H_2O helada (50 ml). El sólido se recolectó y purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 2/1 (v/v)) para dar el compuesto 37 (220 mg, 34% de rendimiento) como un sólido blanco mate. LC-MS (ESI): m/z 651.4 $(M+H)^+$.

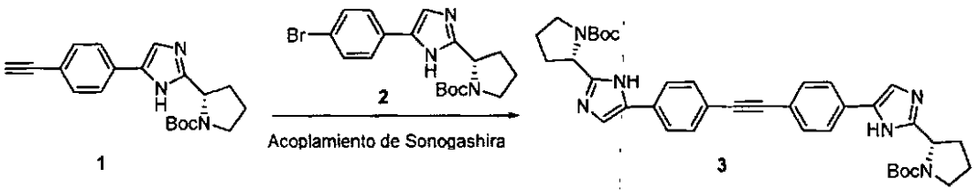
Etapa e. Una mezcla del compuesto 37 (120 mg, 0.18 mmol) en HCl 4 N/dioxano (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Enseguida, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó en vacío para dar una sal de HCl, la cual se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ESI): m/z 451.3 $(M+H)^+$.

Etapa f. A la mezcla de sal de HCl en DMF (2 ml) se añadió DIPEA (233 mg, 1.8 mmol), seguido por N-Moc-L-Val-OH (70 mg, 0.4 mmol) y HATU (152 mg, 0.4 mmol). Después

de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, la mezcla de reacción se añadió lentamente en agua. El sólido se recolectó por filtración y se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto 38 LC-MS (ESI): m/z 765.4 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 6 - Síntesis de Compuestos de Fórmula IIIb

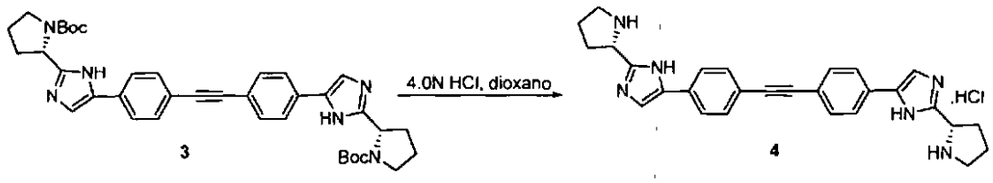
Síntesis de los Compuestos de Ejemplo 38 y 49



Esquema 6-1

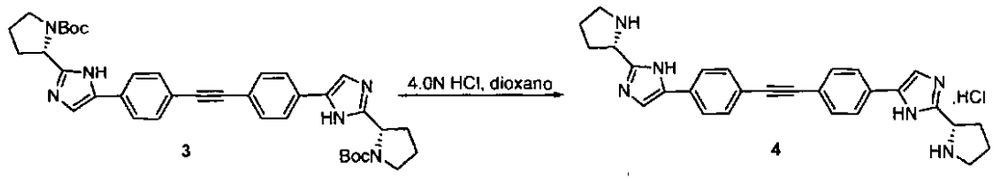
Con referencia al Esquema 6-1, a una solución del compuesto 1 (402 mg, 1.19 mmol), se añadió 2 (390 mg, 1.0 mmol), CuI (4.8 mg, 0.025 mmol), PPh_3(51 mg, 0.17 mmol), DIPA (0.46 ml, 3.0 mmol), Pd $(PPh_3)_2Cl_2$ (36 mg, 0.1 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla se calentó a 120 °C durante 35 minutos bajo una atmósfera de Ar en un reactor de microondas y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en H_2O, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para obtener 3 (324 mg, 50% de

rendimiento). LC-MS (ESI): m/z calculado para $C_{38}H_{44}N_6O_4$ 648.34, hallado 649.0 $[M+H]^+$.



Esquema 6-2

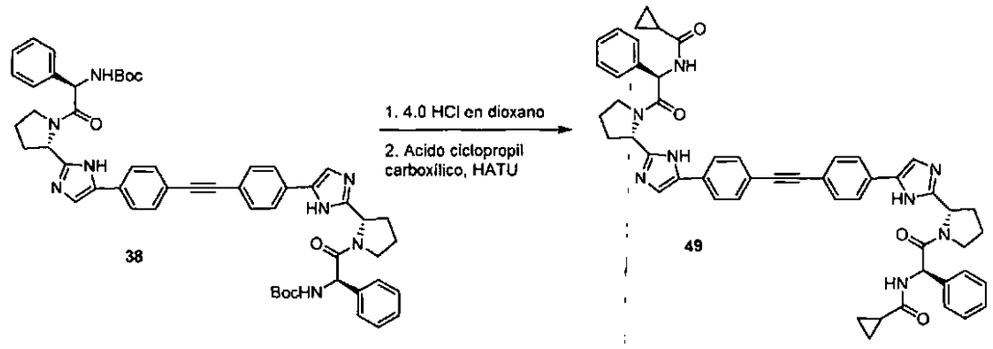
Con referencia al Esquema 6-2, a una solución de 3 (400 mg, 0.62 mmol) en 4 ml de dioxano se añadieron 4 ml de HCl 4.0 N en dioxano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h y después se removió el componente volátil en vacío. El residuo se lavó con DCM, se filtró para proveer 4 (sal de HCl) como un sólido blanco (336 mg, 80% de rendimiento). LC-MS (ESI): m/z calculado para $C_{28}H_{28}N_6$ 448.24, hallado 449.1 $(M+H)^+$.



Esquema 6-3

Con referencia al Esquema 6-3, a una mezcla de 4 (160 mg, 0.24 mmol) y N-Boc-D-Phg-OH (155 mg, 0.6 mmol) en 10 ml DCM se añadió sucesivamente DIPEA (0.44 ml, 2.40 mmol), HATU (235 mg, 0.6 mmol). La mezcla de reacción se

agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h, después se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró en vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proveer el compuesto 38 como un sólido blanco (300 mg, 54% de rendimiento). ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.44 (s, 18H), 1.92 - 2.16 (m, 8H), 2.90 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.80 (t, 2H, J = 7.5Hz), 5.33 - 5.37 (m, 4H), 5.65 (m, 2H), 7.38 - 7.71 (m, 20H) ppm; LC-MS (ESI): m/z calculado para $C_{58}H_{58}N_8O_6$ 914.45, hallado 915.1 $(M+H)^+$, 937.2 $[M+Na]^+$; HPLC mostró > 94% de pureza. Tiempo de retención = 17.87 min 214 y 254 nm (longitud de onda de detección).



Esquema 6-4

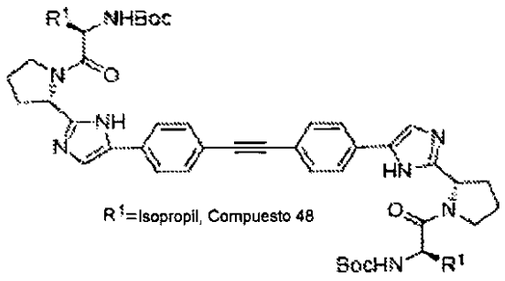
Etapa a. Con referencia al Esquema 6-4, a una solución de 38 (160 mg, 0.17 mmol) en dioxano (2 ml) se añadieron 2 ml de HCl 4.0 N en dioxano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y después se removió el componente volátil en vacío.

El residuo se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa b. A una mezcla de la solución de sal de HCl anterior (0.17 mmol), DIPEA (0.41 ml, 1.7 mmol) y ácido ciclopropanocarboxílico (0.056 ml, 0.43 mmol) en 4 ml de DCM se añadió HATU (207 mg, 0.43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h, después se transfirió a un embudo de separación y se lavó con H_2O, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró en vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proveer el compuesto 49 como un sólido blanco (40 mg, 28% de rendimiento para dos etapas). ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.76 - 0.78 (m, 4H), 0.94 - 0.99 (m, 4H), 1.43 - 1.47 (m, 2H), 1.90 - 1.92 (m, 3H), 2.04 - 2.08 (m, 5H), 2.79 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 5.33 (d, 2H, J = 7.0Hz), 5.60 (d, 2H, J = 6.0Hz) 6.93 (m, 2H), 7.24 - 7.77 (m, 20H) ppm; LC-MS (ESI): m/z calculado para $C_{52}H_{50}N_8O_4$ 850.40, hallado 851.7 $(M+H)^+$; HPLC mostró > 95% de pureza. Tiempo de retención = 15.64 min y 254 nm (longitud de onda de detección).

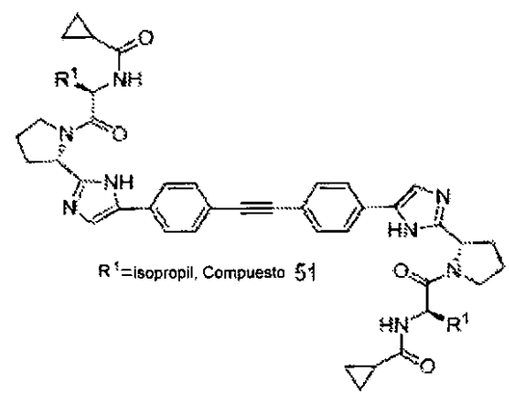
Síntesis de los Compuestos de Ejemplo 48 y 51

La síntesis de 48 y 51 sigue el mismo procedimiento que para el compuesto 4 hasta el 38 y después hasta el 49 como se describió previamente en relación con los Esquemas 6-3 a 6-4.



R¹=Isopropil, Compuesto 48

Compuesto 48: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.03 (d, 12H), 1.40 (s, 18H), 2.01 - 2.19 (m, 8H), 2.81 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 5.14 (d, 2H, J = 7.0Hz), 5.34 (s, 2H), 7.18 (s, 2H), 7.53 - 7.76 (m, 8H) ppm; LC-MS (ESI): m/z calculado para $C_{48}H_{62}N_8O_6$ 846.48, hallado 847.3 $(M+H)^+$; HPLC mostró > 96% de pureza. Tiempo de retención = 17.33 214 nm (longitud de onda de detección).

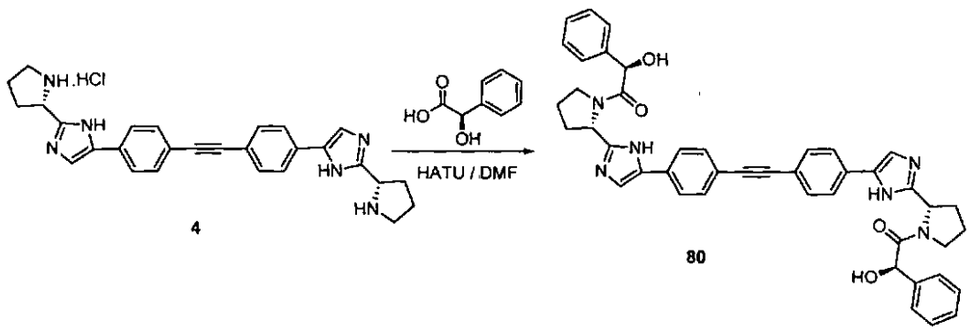


R¹=Isopropil, Compuesto 51

Compuesto 51: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.23 - 0.89 (m, 8H), 0.98 - 1.06 (m, 12H), 1.98 - 2.50 (m, 13H), 3.62 (m, 2H), 4.06 - 4.42 (m, 4H), 5.49 (m, 2H), 6.82 - 7.06 (m, 1H), 7.50 - 7.72 (m, 8H), 8.25 (brs, 1H), 8.63 (brs, 1H), 10.49 - 10.52 (m, 2H) ppm; LC- MS (ESI): m/z

calculado para $C_{46}H_{54}N_8O_4$ 782.43, hallado 783.2 $(M+H)^+$; HPLC mostró > 99% de pureza. Tiempo de retención = 15.17 min 214 nm (longitud de onda de detección).

Síntesis del Compuesto 80

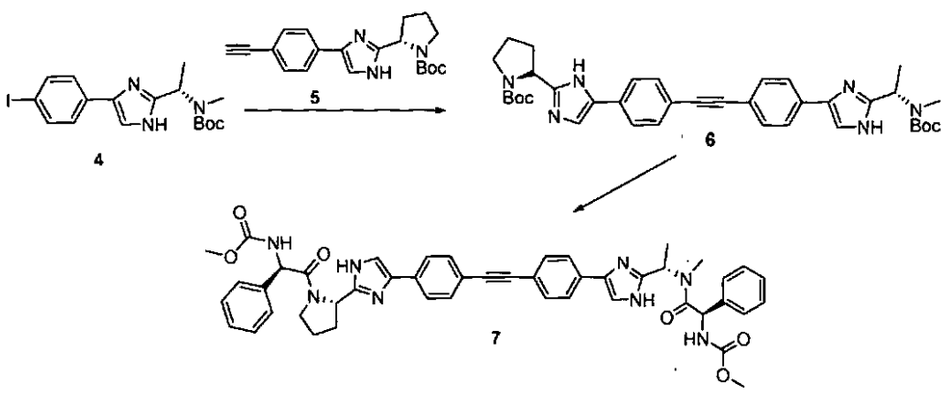


Esquema 6-5

Con referencia al Esquema 6-5, a una solución de 4 (40 mg, 0.067 mmol) en 10 ml DMF se añadió ácido (R)-2-hidroxi-2-fenilacético (25 mg, 0.161 mmol), HATU (61 mg, 0.16 mmol) y TEA (41 mg, 0.40 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó después durante 1.0 h y se concentró para remover el solvente. El residuo se obtuvo por cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 40/1 (v/v)) para dar 80 (19 mg, 40% de rendimiento) como un sólido blanco: ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.28 - 1.32 (m, 2H), 1.78 - 2.02 (m, 4H), 2.27 (m, 2H), 2.82 - 3.06 (m, 4H), 3.53 (m, 2H), 5.28 (m, 2H), 5.52 (m, 2H), 7.15 - 7.61 (m, 20H) ppm; LC-MS (ESI): m/z calculado para $C_{44}H_{40}N_6O_4$ 716.31, hallado 717.1 $(M+H)^+$; HPLC mostró > 92% de pureza.

Tiempo de retención = 13.02 min 214 nm (longitud de onda de detección).

EJEMPLO 7 - Síntesis de Compuestos de Fórmula IIIa



Esquema 7-1

Etapa a. Con referencia al Esquema 7-1, el compuesto 4, (metil)carbamato de (S)-ter-butil 1-(4-(4-yodofenil)- 1H-imidazol-2-il)etilo, se preparó a partir de N-Metil-(5)-Boc-Ala-OH (2.23 g, 11.0 mmol) y 2-cloro-1-(4-yodofenil)etanona.

Etapa b. A una mezcla del precursor de yodo 4 (1.55 g, 3.60 mmol), alquino 5 (1.35 g, 4.00 mmol), CuI (34 mg, 0.18 mmol), $P(t\text{-}Bu)_3$ (145 mg, 0.720 mmol), y piperidina (1.4 ml, 14 mmol) en DMF (150 ml) se añadió $PdCl_2(PPh_3)_2$ (253 mg, 2 mmol, 0.360 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C bajo atmósfera de Ar durante toda la noche. La solución resultante se añadió por goteo a H_2O (200 ml). La mezcla se

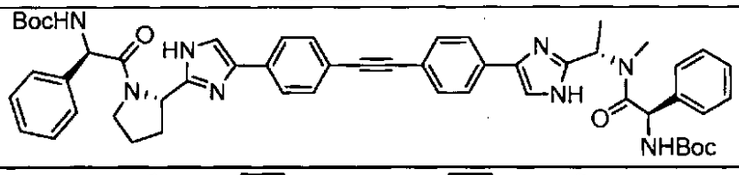
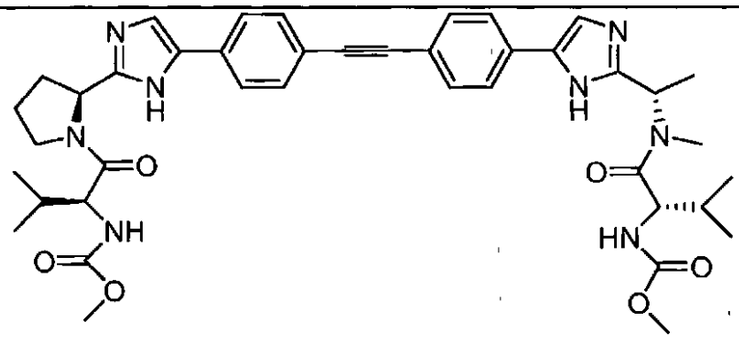
filtró y se recolectó producto crudo como un sólido amarillo, el cual se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para obtener (R)-ter-butil 2-(5-(4-((4-(2-((S)-1-(ter-butoxicarbonil(metil)amino)etil)-1H-imidazol-4-il)fenil)etinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato 6 (1.45 g, 67%): ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.69-7.65 (m, 3H) , 7.54-7.53 (m, 5H), 7.27 (s, 2H), 5.29 (m, 1H), 4.97 (m, 1H), 3.41 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.16 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.67 (d, J = 6.5Hz, 3H), 1.50 (s, 18H); LCMS (ESI) m/z 637 $(M+H)^+$.

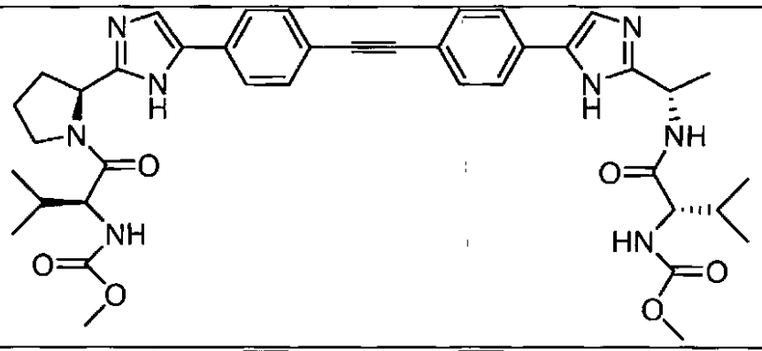
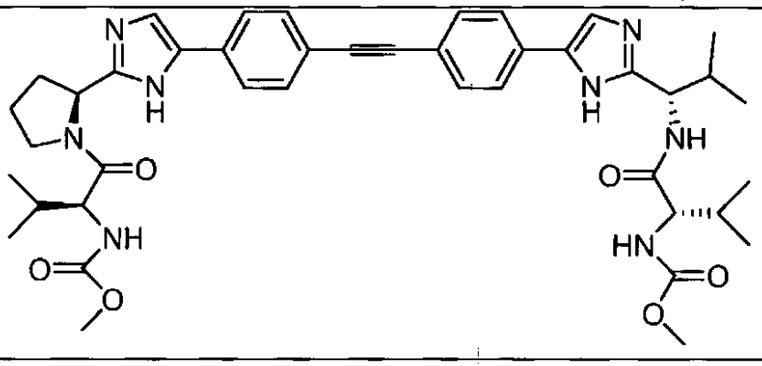
Etapa c. A una solución de 6 (150 mg, 0.240 mmol) en dioxano (3 ml) se añadió por goteo HCl 4.0 N en dioxano (3 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, y después se concentró para dar un sólido amarillento (132 mg), el cual se usó directamente para la siguiente etapa. El residuo (132 mg, 0.240 mmol) se suspendió después en THF (5 ml) y se añadió DIPEA (0.26 ml), seguido por la adición de N-Metoxicarbonil-D-Phg-OH (123 mg, 0.590 mmol). Después de agitar durante 15 min, se añadió HATU (123 mg, 0.590 mmol) en varias porciones a la mezcla. Esta mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se concentró para dar un residuo el cual se purificó por HPLC preparativa para obtener el compuesto 7 (40 mg, 21%): ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.75-7.65 (m, 4H), 7.52-7.50 (m, 5H), 7.45-7.44 (m, 2H), 7.40- 7.38 (m,

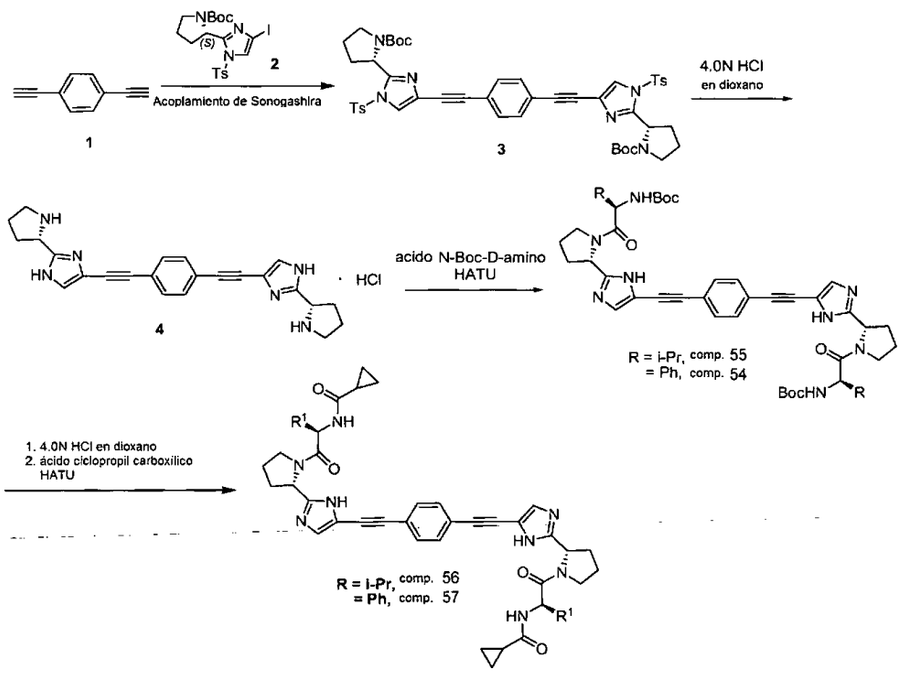
7H), 7.26-7.25 (m, 1H), 6.15-6.05 (m, 1H), 6.01-5.86 (m, 1H), 5.53-5.52 (m, 1H), 5.43-5.41 (m, 1H), 5.30-5.29 (m, 1H), 3.72-3.68 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.66-3.65 (m, 4H), 3.24-3.20 (m, 1H), 2.87-2.78 (m, 3H), 2.24-2.13 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.93-1.90 (m, 8H), 1.58-1.57 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z 818 $(M + H)^+$.

Partiendo del intermediario desprotegido por Boc del compuesto 6, se prepararon los cuatro compuestos usando el mismo procedimiento como se describió arriba.

Tabla

Número	Estructura
7a	
7b	

7c	
7d	


NBoc
(S)
N
I
N
Ts
2
Acoplamiento de Sonogashira
1
NBoc
N
Ts
N
N
Ts
N
BocN
3
4.0N HCl
en dioxano
NH
HN
N
NH
N
HN
· HCl
acido N-Boc-D-amino
HATU
R
NHBoc
O
N
NH
N
HN
N
O
N
BocHN
R
R = i-Pr, comp. 55
= Ph, comp. 54
1. 4.0N HCl en dioxano
2. ácido ciclopropil carboxilico
HATU
O
R1
NH
O
N
NH
N
HN
N
O
N
HN
R1
O
HN
O
R = i-Pr, comp. 56
= Ph, comp. 57

Esquema **8-1**

EJEMPLO 8 - Síntesis de Compuestos de Fórmula VIb

Etapa a. Con referencia al Esquema 8-1, se añadió $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (140 mg, 0.2 mmol) a una mezcla de 1 (304 mg, 2.4 mmol), 2 (2.07 g, 4 mmol), CuI (20 mg, 0.1 mmol), PPh3 (208 mg, 0.8 mmol) y DIPA (2.24 ml, 16 mmol) en 8 ml de DMF. La mezcla de reacción se llevó a reflujo con nitrógeno, se calentó con microondas a 120 °C durante 30 minutos, y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se añadió en H_2O, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice para obtener 3 (1.37 g, 62.8% de rendimiento) como un sólido blanco mate. LC-MS (ESI): m/z calculado para $C_{48}H_{52}N_6O_8S_2$ 904.33, hallado 905.0 $(M+H)^+$.

Etapa b. A una solución de 3 (1.36 g, 1.5 mol) en dioxano (5 ml) se añadieron 5 ml de HCl 4.0 N en dioxano, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, después se eliminó el componente volátil en vacío. El residuo se lavó con DCM, se filtró para proveer 4 (sal de HCl) como un sólido blanco (620 mg, 76% de rendimiento). LC-MS (ESI): m/z calculado para $C_{24}H_{24}N_6$ 396.2, hallado 397.0 $(M+H)^+$.

Etapa c. se añadió HATU (526 mg, 1.38 mmol) a una mezcla de 4 (300 mg, 0.55 mmol), DIPEA (0.97 ml, 5.57 mmol) y N-Boc-D-Phg-OH (348 mg, 1.38 mmol) en 10 ml de DCM. La

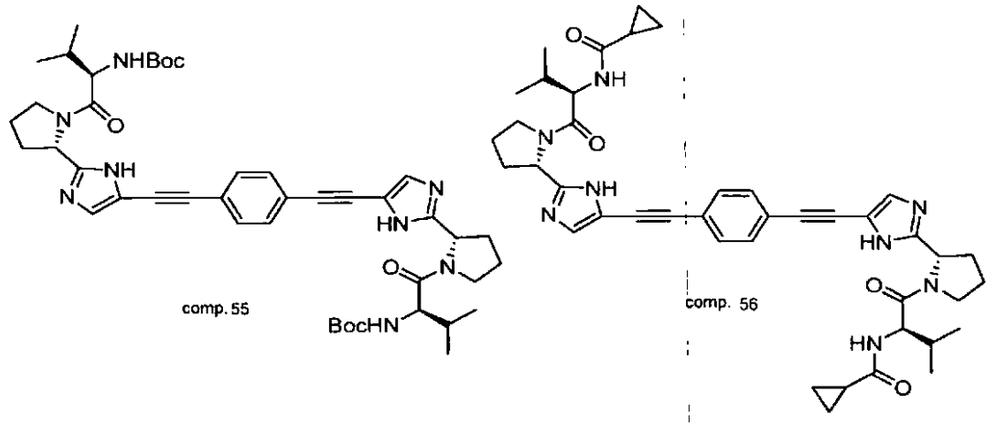
mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h, después se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró en vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto 54 como un sólido blanco (250 mg, 52% de rendimiento). ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (s, 18H), 1.97 - 2.08 (m, 6H), 2.78 - 2.88 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.62 - 3.67 (m, 2H), 5.22 - 5.48 (m, 4H), 5.62 (s, 2H), 7.31 - 7.52 (m, 16H), 10.6 (brs, 1H); LCMS: Análisis calculado para $C_{50}H_{54}N_8O_6$ 862.42, hallado 863.2 $(M+H)^+$; HPLC mostró >98% de pureza. Tiempo de retención = 17.46 min 214 nm (longitud de onda de detección).

Etapa d. A una solución del compuesto 54 (250 mg, 0.29 mmol) en dioxano (2 ml) se añadió HCl 4.0 N en dioxano (2 ml), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El componente volátil se removió en vacío y el residuo se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa e. Se añadió HATU (165 mg, 0.43 mmol) a una mezcla de sal de HCl (140 mg, 0.17 mmol), DIPEA (0.3 ml, 1.7 mmol) y ácido de ciclopropanocarboxílico (36 mg, 0.4 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h, después se transfirió a un embudo de separación y se lavó con H_2O, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró en vacío. El residuo se

purificó por HPLC preparativa para proveer 57 como un sólido blanco (24 mg, 17% de rendimiento). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.73 - 0.76 (m, 4H), 0.98 - 1.04 (m, 4H), 1.43 - 1.48 (m, 2H), 1.62 - 2.11 (m, 7H), 2.75 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 5.61 (s, 2H), 6.92 (m, 2H), 7.25 - 7.51 (m, 16H), 10.7 (brs, 1H) ppm; LC-MS (ESI): m/z calculado para $C_{48}H_{46}N_8O_4$ 798.36, hallado 799.1 $(M+H)^+$; HPLC mostró 2 picos, 85.9 % y 13.6 % de pureza. Tiempo de retención = 14.99 min y 14.65 min 214 nm (longitud de onda de detección).

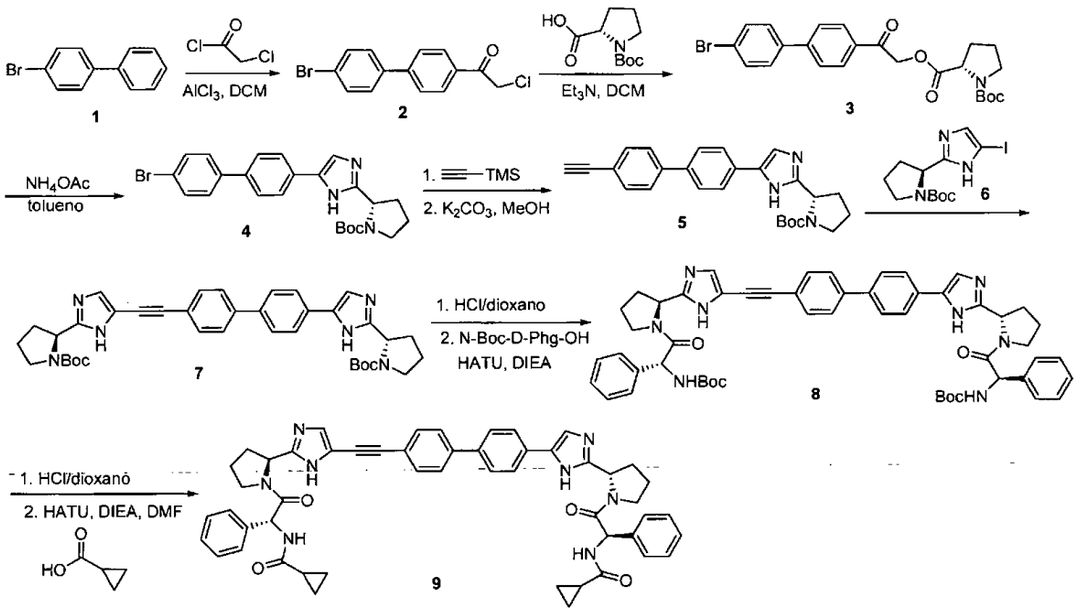
Usando el mismo procedimiento para la preparación del compuesto 54 y el compuesto 57 partiendo del compuesto 4, se sintetizaron las moléculas diana del compuesto 55 y compuesto 56.



Compuesto 55: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.01 (s,

12H), 1.47 (s, 18H), 1.99 - 2.10 (m, 8H), 2.75 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.74 - 4.10 (m, 4H), 5.18 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 7.24 (s, 2H), 7.96 (s, 4H), 10.6 (brs, 1H) ppm; LC-MS (ESI): m/z calculado para $C_{44}H_{58}N_8O_6$ 794.45, hallado 795.2 $(M+H)^+$; HPLC mostró > 94% de pureza. Tiempo de retención = 16.75 min y 254 nm (longitud de onda de detección).

Compuesto 56: ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.47 - 0.94 (m, 7H), 1.01 (s, 6H), 1.08 (s, 6H), 1.76 - 2.12 (m, 9H), 3.58 (m, 2H), 3.98 - 4.38 (m, 4H), 5.48 (s, 2H), 7.22 - 7.48 (m, 6H), 9.0 (brs, 1H), 10.6 (brs, 1H) ppm; LC-MS (ESI): m/z calculado para $C_{42}H_{50}N_8O_4$ 730.40, hallado 731.2 $(M+H)^+$; HPLC mostró 100 % de pureza. Tiempo de retención = 14.48 min y 254 nm (longitud de onda de detección).


Br
Cl
O
Cl
AlCl3, DCM
1
2
HO
O
N
Boc
Et3N, DCM
3
NH4OAc
tolueno
4
1. TMS
2. K2CO3, MeOH
5
NBoc
6
I
7
1. HCl/dioxano
2. N-Boc-D-Phg-OH
HATU, DIEA
8
NHBoc
BocHN
1. HCl/dioxano
2. HATU, DIEA, DMF
9
NH
HN

Esquema **9-1**

EJEMPLO 9 - Síntesis de Compuestos de Fórmula VIIb

Etapa a. Con referencia al esquema 9-1, a una solución de 1 (10.0 g, 43 mmol) en DCM (160 ml) se añadió $AlCl_3$ (8.6 g, 65 mmol), seguido por cloruro de 2-cloroacetilo (5.9 g, 52 mmol) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la reacción se apagó añadiendo H_2O (500 ml). La mezcla resultante se extrajo con DCM varias veces (200 ml x 3). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con H_2O varias veces (100 ml x 3), y se secaron con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice para dar el compuesto 2 (12 g, 90% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.60 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.79 (s, 2H) ppm; LC-MS (ESI): m/z 309.0 $(M+H)^+$.

Etapa b. Una mezcla del compuesto 2 (8.7 g, 28 mmol), N-Boc-L-Pro-OH (6.0 g, 28 mmol), y Et_3N (8.4 g, 83 mmol) en DCM (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Enseguida, el solvente se removió y el residuo se secó en vacío para dar el compuesto 3, el cual se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ESI): m/z 488.1 $(M+H)^+$.

Etapa c. Una mezcla del compuesto 3 obtenida de la reacción anterior y NH_4OAc (17.5 g, 0.22 mmol) en

tolueno (100 ml) se agitó a 110 °C durante toda la noche. Enseguida, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 1/1 (v/v)) para dar el compuesto 4 (4.7 g, 36% de rendimiento, dos etapas del compuesto 2) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57-7.55 (m, 4H), 7.48 (d, J = 8.5Hz, 4H), 7.27 (s, 1H), 4.98 (d, J = 5.5Hz, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.04 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 1.99-1.96 (m, 1H), 1.51 (s, 9H) ppm; LC-MS (ESI): m/z 468.1 $(M+H)^+$.

Etapa d. Una mezcla del compuesto 4 (4.0 g, 8.5 mmol), PPh_3 (465 mg, 1.8 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (630 mg, 0.9 mmol), CuI (85 mg, 0.45 mmol), DIEA (3.5 g, 27 mmol), y trimetilsililacetileno (1.8 g, 18.3 mmol) en THF anhidro (200 ml) se mantuvo en reflujo durante toda la noche bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc (200 ml). La mezcla resultante se lavó con salmuera, y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente orgánico se removió y el residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 3/1 (v/v)) para dar un compuesto intermedio (3.7 g, 90% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60-7.51 (m, 8H), 7.25 (s, 1H), 4.98 (d, J = 5.5Hz, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.16 (m, 2H), 1.98-1.97 (m, 1H), 1.50 (s, 9H) ppm; LC-

MS (ESI): m/z 486.2 $(M+H)^+$.

Etapa e. Enseguida, una mezcla del intermediario de la Etapa d (3.5 g, 7.2 mmol) y K_2CO_3 (5.0 g, 36 mmol) en THF (100 ml) y MeOH (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (PE/acetona = 2/1 (v/v)) para dar el compuesto 5 (2.8 g, 94% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI): m/z 414.2 $(M+H)^+$.

Etapa f. A una solución del compuesto 5 (2.1 g, 5.0 mmol), el compuesto 6 (2.2 g, 6.0 mmol), CuI (47 mg, 0.25 mmol), $P(t\text{-}Bu)_3$ (202 mg, 1.0 mmol), y piperidina (1.7 g, 20 mmol) en DMF (50 ml) se añadió $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (351 mg, 0.5 mmol) bajo una atmósfera de N_2. Después de agitar a 40 °C bajo una atmósfera de N_2, a la mezcla de reacción se añadió a H_2O (150 ml) por goteo. La suspensión resultante se filtró y el sólido se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para dar el compuesto 7 (2.4 g, 75% de rendimiento). LC-MS (ESI): m/z 693.3 $(M+H)^+$.

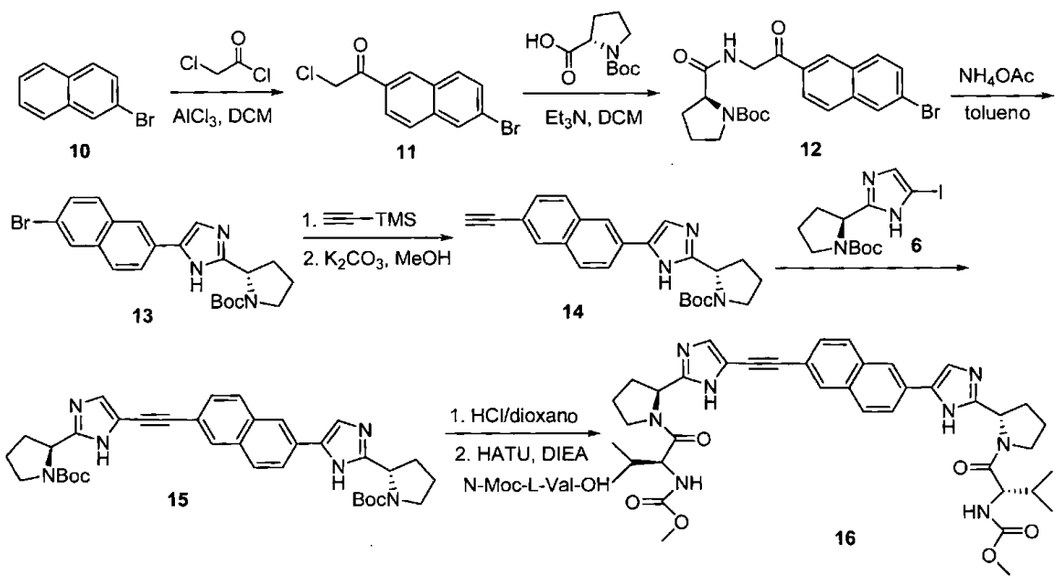
Etapa g. Una mezcla del compuesto 7 (500 mg, 0.77 mmol) en HCl 4.0 N en dioxano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó en vacío para dar una sal de HCl, la cual se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ESI): m/z 449.2 (M+H)+.

Etapa h. Enseguida, el residuo se disolvió en DMF (10 ml) y a la mezcla resultante se añadió secuencialmente DIPEA (814 mg, 6.3 mmol), N-Boc-D-Phg-OH (427 mg, 1.7 mmol), y HATU (646 mg, 1.7 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1.5 h, la mezcla de reacción se vertió en H_2O (100 ml) y la suspensión resultante se extrajo con DCM varias veces (30 ml x 3). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera, y se secaron con $MgSO_4$ anhidro. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (EtOAc/PE/MeOH = 2/1/0.2 (v/v/v)) para dar el compuesto 8 (430 mg, 61% de rendimiento) como un sólido blanco mate. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (s, 2H), 7.64- 7.60 (m, 6H), 7.46-7.38 (m, 10H), 7.27 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.66-5.63 (m, 2H), 5.38-5.29 (m, 4H), 3.83-3.78 (m, 2H), 3.23-2.35 (m, 2H), 2.85 (br, 2H), 2.12-1.93 (m, 8H), 1.46 (s, 9H), 1.44 (s, 9H) ppm; LC-MS (ESI): m/z 915.4 $(M+H)^+$.

Etapa i. Una mezcla del compuesto 8 (100 mg, 0.11 mmol) en HCl 4.0 N en dioxano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se removió y el residuo se secó en vacío para dar una sal de HCl, la cual se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ESI): m/z 715.3 $(M+H)^+$.

Etapa j. Enseguida, la sal de HCl se disolvió en DMF (3 ml) y a la mezcla resultante se añadió

secuencialmente a DIPEA (129 mg, 1.0 mmol), ácido ciclopropanocarboxílico (24 mg, 0.28 mmol), y HATU (106 mg, 0.28 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, 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 por HPLC preparativa para dar el compuesto 9. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.88-7.77 (m, 8H), 7.68- 7.67 (m, 2H), 7.49-7.47 (m, 4H), 7.41-7.39 (m, 6H), 5.65 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 5.32 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.27-5.26 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.35-3.31 (m, 2H), 2.39-2.38 (m, 2H), 2.15-1.99 (m, 6H), 1.70-1.66 (m, 2H), 0.91-0.85 (m, 3H), 0.75-0.68 (m, 5H) ppm; LC- MS (ESI): m/z 851.4 $(M+H)^+$.


Br
10
Cl
O
Cl
AlCl3, DCM
Cl
O
Br
11
HO
O
N
Boc
Et3N, DCM
H
N
O
O
NBoc
Br
12
NH4OAc
tolueno
Br
N
N
H
BocN
13
1. ≡—TMS
2. K2CO3, MeOH
N
N
H
BocN
14
N
I
N
H
NBoc
6
N
N
H
NBoc
15
1. HCl/dioxano
2. HATU, DIEA
N-Moc-L-Val-OH
N
N
H
N
O
NH
O
O
16
N
N
H
N
O
HN
O
O

Esquema 10-1

EJEMPLO 10 - Síntesis de Compuestos de Fórmula Xb

Etapa a. Con referencia al esquema 10-1, a una solución del compuesto 10 (62 g, 0.3 mmol) en DCM (1000 ml) se añadió $AlCl_3$ (44 g, 0.33 mmol), seguido por cloruro de 2-cloroacetilo (34 g, 0.3 mmol) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 1 h, la mezcla de reacción se apagó añadiendo H_2O (500 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se removió y el residuo se recristalizó en 10% de EtOAc en hexano para dar el compuesto 11 (28 g, 33% de rendimiento) como un sólido blanco). ^1H NMR (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; LC-MS (ESI): m/z 282.9 $(M+H)^+$.

Etapa b. Una mezcla del compuesto 11 (28 g, 99 mmol), N-Boc-L-Pro-OH (23.4 g, 109 mmol), y Et3N (50 g, 495 mmol) en DCM (500 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Enseguida, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó en vacío para dar el compuesto crudo 12, el cual se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ESI): m/z 461.1 $(M+H)^+$.

Etapa c. Una mezcla del compuesto 12 obtenida de la reacción anterior y NH_4OAc (77 g, 1.0 mmol) en tolueno (500 ml) se agitó a 110 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por

cromatografía de columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 1/1 (v/v)) para dar el compuesto 13 (30 g, 68% de rendimiento, dos etapas del compuesto 11) como un sólido blanco. LC-MS (ESI): m/z 442.1 $(M+H)^+$.

Etapa d. Una mezcla del compuesto 13 (10.0 g, 22.6 mmol), trimetilsililacetileno (4.5 g, 45.8 mmol), DIPEA (7.0 g, 54.2 mmol), CuI (220 mg, 1.15 mmol), PPh_3 (1.2 g, 4.6 mmol), y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1.6 g, 2.3 mmol) en THF anhidro (200 ml) se mantuvo en reflujo durante toda 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 orgánico se removió y el residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 3/1 (v/v)) para dar un compuesto intermedio (10 g, 96% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI): m/z 460.2 $(M+H)^+$.

Etapa e. Enseguida, el intermediario de la etapa d (2.0 g, 4.4 mmol) se trató con K_2CO_3 (1.8 g, 13.1 mmol) en THF (25 ml) y MeOH (25 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (PE/acetona = 2/1 (v/v)) para dar el compuesto 14 (1.3 g, 77% de rendimiento) como un sólido amarillo: LC-MS (ESI): m/z 388.2 (M+H)+.

Etapa f. A una solución del compuesto 6 (1.1 g, 3.4 mmol), el compuesto 14 (1.3 g, 3.4 mmol), CuI (54 mg, 0.34 mmol), PPh_3 (178 mg, 0.68 mmol), y DIPEA (879 mg, 6.8 mmol) en DMF (40 ml) se añadió $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (239 mg, 0.34 mmol) bajo una atmósfera de N_2. Después de agitar a 40 °C durante toda la noche bajo una atmósfera de N_2, la mezcla de reacción se vertió en hielo H_2O (200 ml). El sólido se recolectó por filtración y se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para dar el compuesto 15 (1.3 g, 61% de rendimiento) como un sólido pálido. LC-MS (ESI): m/z 623.3 $(M+H)^+$.

Etapa g. Una mezcla del compuesto 15 (150 mg, 0.24 mmol) en HCl 4.0 N en dioxano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante toda 4 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó en vacío para dar una sal de HCl, la cual se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ESI): m/z 423.2 $(M+H)^+$.

Etapa h. Enseguida, el residuo se disolvió en THF (5 ml) y a la mezcla resultante se añadió secuencialmente DIPEA (194 mg, 1.5 mmol), N-Moc-L-Val-OH (84 mg, 0.48 mmol), y HATU (182 mg, 0.48 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto 16. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20-8.00 (m, 1H), 7.90-7.60 (m, 4H), 7.55-7.45 (m, 1H), 7.31-

7.27 (m, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 5.82 (s, 2H), 5.23-5.22 (m, 2H), 4.35-4.32 (m, 2H), 3.88- 3.84 (m, 2H), 3.70 (s, 8H), 3.14-2.72 (m, 2H), 2.39-2.35 (m, 2H), 2.30-1.90 (m, 8H), 1.08-1.04 (m, 1H), 0.89 (s, 12H) ppm; LC-MS (ESI): m/z 737.4 $(M+H)^+$.

Esquema 10-2

224

Etapa a. Con referencia al Esquema 10-2, se purgó con N_2 una mezcla de éter ter-butílico del ácido 2-[5-(4-etinil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidina-1-carboxílico (E1) (34 mg, 0.1 mmol), éster ter-butílico del ácido 2-[5-(7-bromo-quinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidina-1-carboxílico (E6) (49 mg, 0.11 mmol, preparado como se describió en el frente), $Pd(PCy_3)_2Cl_2$ (3.7 mg, 5 µmol), y Cs_2CO_3 (39 mg, 0.12 mmol) en DMSO (1.0 ml). La mezcla resultante se calentó a 95 °C durante 15 h. La reacción se apagó con H_2O, y después se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se lavaron con H_2O y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron en un evaporador rotatorio. La mezcla cruda se purificó por HPLC preparativa para dar el Intermediario deseado 1 como un sólido amarillo (66.7 mg, 87% de rendimiento).

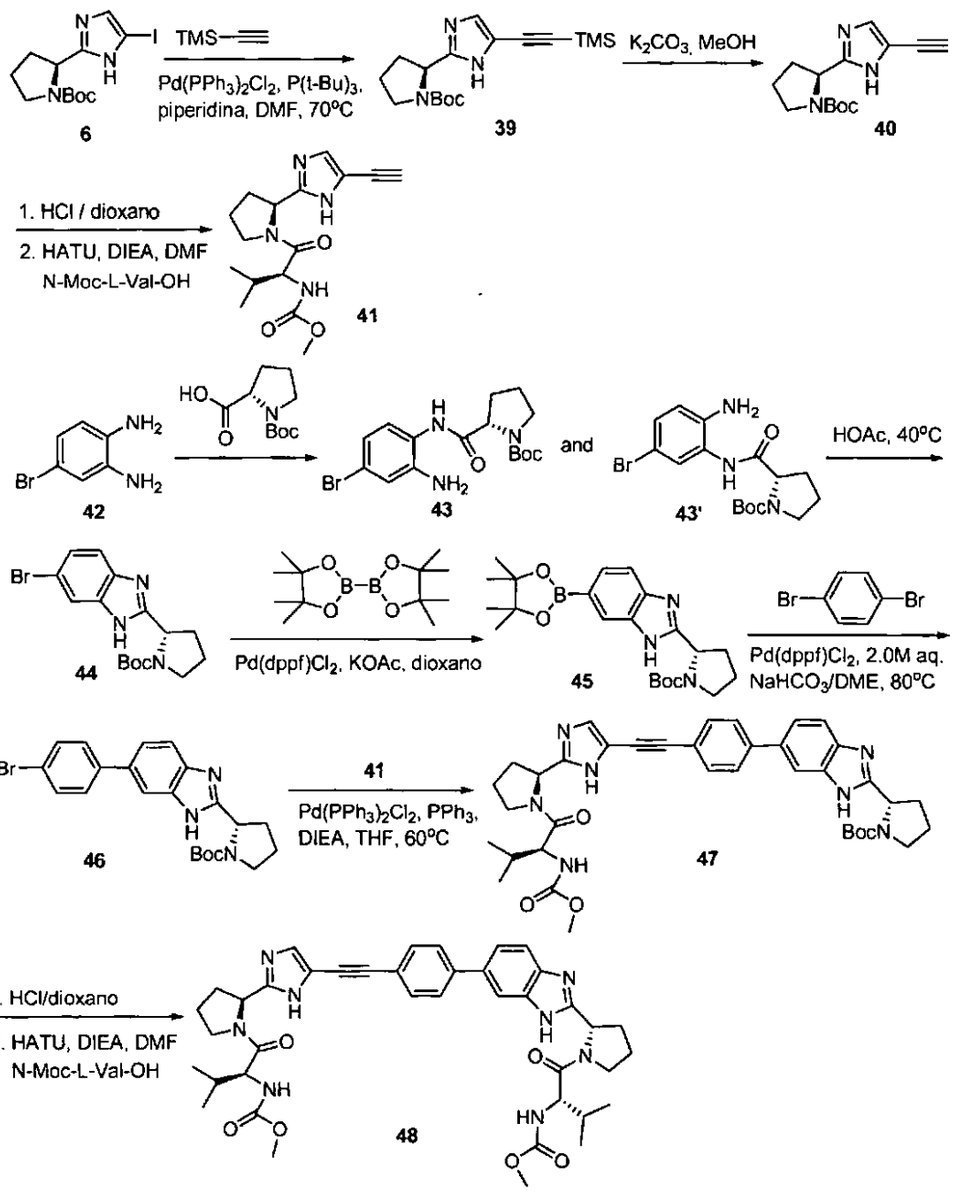
Etapa b. A una mezcla de bis-imidazol 1 (99 mg, 0.141 mmol) en THF (2.0 ml) se añadió HCl (4.0 M en dioxano, 4.0 ml) seguido por agitación a temperatura ambiente durante 15 h. Todos los volátiles se eliminaron en un evaporador rotatorio para obtener un sólido café, el cual se lavó con Et_2O. El solvente orgánico se removió cuidadosamente y el sólido se secó adicionalmente en un evaporador rotatorio para obtener un sólido amarillo. El producto crudo 2 se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa c. A una solución cruda de 2 (50 mg, aproximadamente 0.1 mmol), N-Moc-L-Val-OH (35 mg, 0.2 mmol), y HATU (76 mg, 0.2 mmol) en CH_3CN (1.0 ml) se adicionó DIPEA (78 mg, 97 µl, 0.6 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Con base en el análisis de LCMS la mezcla de reacción fue una mezcla del producto deseado y productos sobre acilados. Todo el solvente de la mezcla de reacción se removió en un evaporador rotatorio, y después se disolvió en una mezcla de MeOH (3.0 ml) y HCl al 10% (1.0 ml). La mezcla se calentó a 45 °C durante 25 min, y todo el solvente se removió en un evaporador rotatorio para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa eluyendo H_2O a CH_3CN. El compuesto 3 se obtuvo como un sólido amarillo pálido (6.4 mg). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.23 (Brs, 2H), 7.38- 8.60 (m, 11H), 5.20-5.42 (m, 4H), 4.22-4.50 (m, 4H), 3.56-3.78 (m, 6H), 1.40-2.50 (m, 10 H), 0.8-1.0 (m, 12 H). LC-MS (ESI): m/z 814.4 $[M+H]^+$.

Etapa d. A una solución de crudo de 2 (50 mg, aproximadamente 0.1 mmol), N-Moc-D-Phg-OH (42 mg, 0.2 mmol), y HATU (76 mg, 0.2 mmol) en CH_3CN (1.0 ml) se adicionó DIPEA (78 mg, 97 µl, 0.6 mmol). Después se agitar a temperatura ambiente durante 4 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto 4 (7.4 mg) como un sólido amarillo

pálido. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 9.31-9.28 (m, 1H), 8.42-8.60 (m, 1H), 8.09-8.15 (m, 2H), 7.92-7.96 (m, 1H), 7.53-7.78 (m, 7H), 7.32-7.50 (m, 9H), 6.96-7.10 (m, 2H), 5.50-5.64 (m, 2H), 5.20-5.30 (m, 2H), 3.88-4.04 (m, 1H), 3.54-3.72 (m, 6H), 3.18-3.40 (m, 3H), 1.90- 2.24 (m, 8H) ppm. LC-MS (ESI): m/z m/z 882.4 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 11 - Síntesis de Compuestos de Fórmula V



Esquema **11-1**

Etapa a. Con referencia al Esquema 11-1, una mezcla del compuesto 6 (54.5 g, 0.15 mol), trimetilsililacetileno (17.7 g, 0.18 mol), $P(t\text{-}Bu)_3$ (121.4

g, 0.6 mol), piperidina (51.0 g, 0.6 mol), y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (10.5 g, 15 mmol) en DMF (300 ml) se agitó a 70 °C durante toda la noche a una atmósfera de N_2. Enseguida, 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 removió y el residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para dar el compuesto 39 (27.5 g, 55% de rendimiento). LC-MS (ESI): m/z 334.2 $(M+H)^+$.

Etapa b. Una mezcla del compuesto 39 (25 g, 75 mmol) y K_2CO_3 (41.5 g, 300 mmol) en MeOH (250 ml) y THF (250 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Enseguida, la mezcla de reacción se filtró a través de CELITE™ 545 y el aglomerado filtrante se lavó con EtOAc varias veces (100 ml x 3). El filtrado 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 removió y el residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para dar el compuesto 40 (12.3 g, 63 % de rendimiento). LC-MS (ESI): m/z 262.1 $(M+H)^+$.

Etapa c. Una mezcla del compuesto 40 (10 mg, 38.3 mmol) en HCl 4 N/dioxano (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó en vacío para dar una sal de

HCl, la cual se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ESI): m/z 162.1 $(M+H)^+$.

Etapa d. Enseguida, la sal de HCl se disolvió en DMF (120 ml) y a la mezcla resultante se añadió secuencialmente Et_3N (19.3 g, 191 mmol), N-Moc-L-Val-OH (7.4 g, 42 mmol), y HATU (16 g, 42 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con DCM (150 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 removió y el residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/EtOAc = 4/1 (v/v)) para dar el compuesto 41 (7.0 g, 57%). LC-MS (ESI): m/z 319.2 $(M+H)^+$.

Etapa e. A una solución de N-Boc-L-Pro-OH (29 g, 135 mmol) y DIPEA (29 g, 225 mmol) en THF (500 ml) se añadió HATU (51 g, 135 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, se añadió el compuesto 42 (25 g, 135 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente por varias horas más. Enseguida, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc (500 ml). La mezcla resultante se lavó con H_2O varias veces (100 ml x 3) y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se removió y el residuo se secó en vacío para dar una mezcla de compuestos crudos 43 y 43', la cual se usó para la siguiente etapa sin

purificación adicional. LC-MS (ESI): m/z 384.1 $(M+H)^+$.

Etapa f. Una mezcla de los compuestos crudos 43 y 43' obtenidos de la reacción anterior en AcOH (1000 ml) se agitó a 40 °C durante 12 horas. Enseguida, la mezcla de reacción se neutralizó cuidadosamente añadiendo una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso para ajustar el valor de 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. Se removió el solvente y el residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 4/1 (v/v)) para dar el compuesto 44 (35 g, 71 % de rendimiento, dos etapas del compuesto 42) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI): m/z 366.1 $(M+H)^+$.

Etapa g. A una mezcla del compuesto 44 (5.0 g, 13.7 mmol), bis(pinacolato)dibórico (10.4 g, 41.1 mmol), acetato de potasio (4.0 g, 41.1 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se añadió $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (680 mg, 0.7 mmol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N_2. Después de agitar a 80 °C durante 3 h bajo una atmósfera de N_2, la mezcla de reacción se filtró a través de CELITE™ 545 y el aglomerado de filtración se lavó con EtOAc varias veces (50 ml x 3). El filtrado se lavó con salmuera, y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente orgánico se removió y el residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice

(éter de petróleo/EtOAc = 2/1 (v/v)) para dar el compuesto 45 (3.3 g, 58% de rendimiento). LC-MS (ESI): m/z 414.2 $(M+H)^+$.

Etapa h. Una mezcla del compuesto 45 (2.1 g, 5.0 mmol), 1,4-dibromobenceno (1.2 g, 5.0 mmol), y $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (243 mg, 0.25 mmol) en $NaHCO_3$ acuoso 2 N (7.5 ml) y DME (22.5 ml) se agitó a 80 °C durante toda la noche bajo una atmósfera de N_2. Enseguida, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc (100 ml). La mezcla resultante se lavó con H_2O varias veces (20 ml x 3) y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para dar el compuesto 46 (1.3 g, 60 % de rendimiento). LC-MS (ESI): m/z 442.1 $(M+H)^+$.

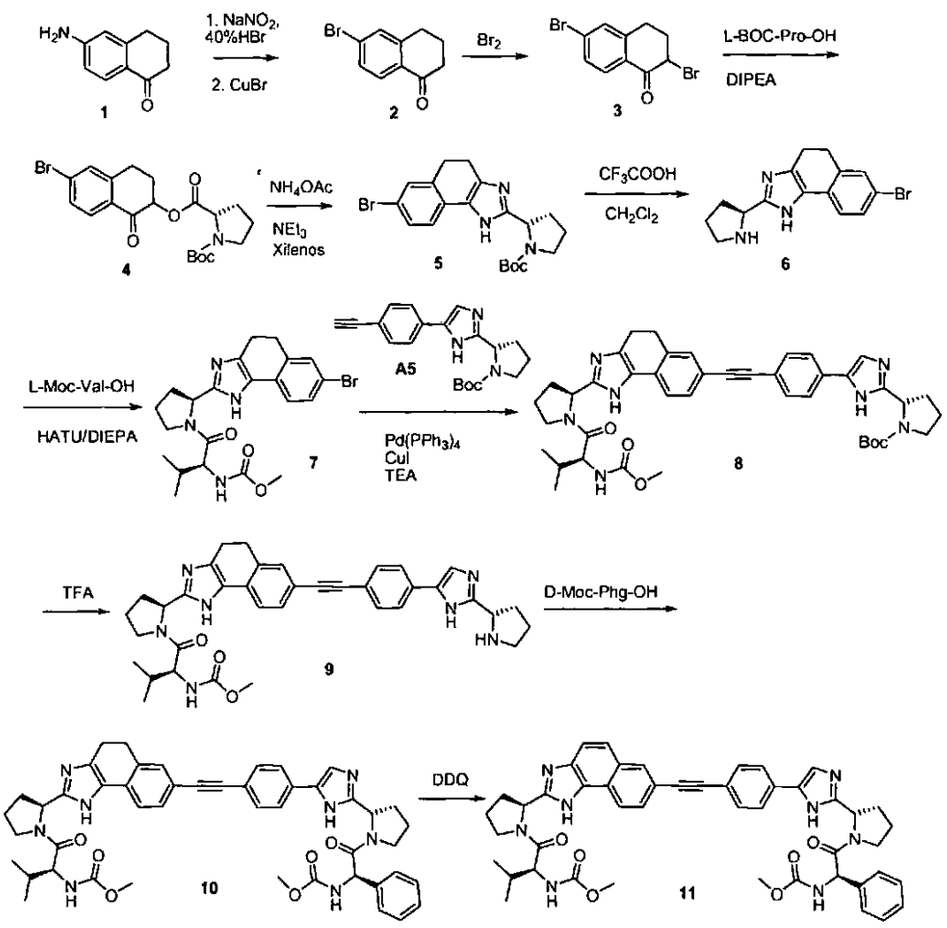
Etapa i. Una mezcla del compuesto 41 (150 mg, 0.47 mmol), el compuesto 46 (162 mg, 0.37 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (35 mg, 0.05 mmol), CuI (10 mg, 0.05 mmol), PPh_3 (26 mg, 0.10 mmol), y DIPEA (245 mg, 1.9 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 80 °C durante toda la noche bajo una atmósfera de N_2. Enseguida, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con DCM (100 ml). La mezcla resultante se lavó con H_2O varias veces (20 ml x 3) y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente orgánico se removió y el residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 2/1

(v/v)) para dar el compuesto 47 (150 mg, 60% de rendimiento). LC-MS (ESI): m/z 680.3 $(M+H)^+$.

Etapa j. Una mezcla del compuesto 47 (120 mg, 0.18 mmol) en HCl 4 N/dioxano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó en vacío para dar una sal de HCl, la cual se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ESI): m/z 580.3 $(M+H)^+$.

Etapa k. Enseguida, la sal de HCl se disolvió en DMF (3 ml) y a la mezcla resultante se añadió secuencialmente Et_3N (182 mg, 1.8 mmol), N-Moc-L-Val-OH (35 mg, 0.2 mmol), y HATU (76 mg, 0.2 mmol). Después de agitar durante 10 min, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto 48. LC- MS (ESI): m/z 131 A $(M+H)^+$.

EJEMPLO 12 - Síntesis de Compuestos de Fórmula XIV



Esquema 12-1

Etapa a. Con referencia al Esquema 12-1, a una solución de 1 (20.60 g, 0.128 mol) en 45 ml de 48% de ácido bromhídrico y 10 ml de H_2O se añadió una solución de 9.72 g (0.141 mol) de nitrito de sodio en 18 ml de agua, manteniendo una temperatura inferior a 5 °C. Después de agitar a 5 °C durante 1 h, se añadió CuBr (0.128 mol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3

h. Enseguida, la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera, y se secaron con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (Hexano/EtOAc = 12:1 (v/v)) para dar 2 (13.3 g, 46 % de rendimiento) como polvo. ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.90 (d, 1H), 7.44 (m, 2H), 2.96 (t, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.15 (m, 2H) ppm.

Etapa b. A una solución de la cetona 2 (12.49 g, 55.5 mmol) en 300 ml de cloruro de metileno y 0.30 ml de ácido bromhídrico al 48 % se añadieron lentamente 3.1 ml de bromo a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se mantuvo en agitación durante 2 horas. La solución orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado dos veces, y después con H_2O. El producto crudo se purificó por FCC para obtener 3 (11.9 g, 71 %). ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.94 (d, 2H), 7.52 (m, 2H), 4.72 (t, 1H), 3.32 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.48 (m, 2H).

Etapa c. Una mezcla de 3 (11.80 g, 38.8 mmol), N-Boc-L-Pro-OH (10.02 g, 46.6 mmol), y diisopropiletilamina (7.02 g, 54.3 mmol) en acetonitrilo (200 ml) se agitó a 50 °C durante 10 h. El solvente se evaporó y el residuo se dividió entre cloruro de metileno y H_2O. La capa orgánica se separó y se concentró hasta sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice

(hexanos/acetato de etilo = 1/7 a 1/4 (v/v)) para proporcionar 4 (11.53 g, 68 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.84 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 5.58 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.37 (m, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.46 (ds, 9H) ppm.

Etapa d. Una mezcla de 4 (11.09 g, 25.3 mmol), acetato de amonio (29.25 g, 38.0 mmol) y trietilamina (38.45 g, 38.0 mmol) en xilenos (600 ml) en un tubo sellado se agitó a 140 °C durante 2 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se transfirió a un matraz y se concentró hasta sequedad. El residuo se dividió entre cloroformo y H_2O, y la capa orgánica se lavó con H_2O y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (NH_4OH/acetonitrilo/acetato de etilo: 1/8/100 = (v/v/v)) para dar 5 (8.22 g, 75 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI): m/z 420.1 $(M+H)^+$.

Etapa e. Se añadió lentamente ácido trifluoroacético (20 ml) en una solución de 5 (4.80 g, 11.4 mmol) en cloruro de metileno (40 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó en vacío para dar una sal de TFA, la cual se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ESI): m/z 318.1 $(M+H)^+$.

Etapa f. A una mezcla de la sal de TFA (6.28 g, 11.5 mmol) en DMF (23 ml) se añadió DIPEA (22.8 ml, 138 mmol), seguido por N-Moc-L-Val-OH (2.42 g, 13.8 mmol) y HATU (5.25 g, 13.8 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se añadió lentamente por goteo en agua manteniendo agitación. El precipitado resultante se recolectó por filtración. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/4 a 0/1 (v/v)) para proporcionar 7 (4.43 g, 81 % de rendimiento) LC-MS (ESI): m/z 475.3 $(M+H)^+$.

Etapa g. A una solución de 7 (0.78 g, 1.7 mmol), acetileno (0.56 g, 1.7 mmol), CuI (63 mg, 0.33 mmol), y Et_3N (0.67 ml, 5.0 mmol) en DMF (20 ml) se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (2.95 g, 4.20 mmol). La mezcla resultante se desgasificó con N_2, y después se agitó a 110 °C durante toda la noche en un tubo sellado. La mezcla de reacción se goteó lentamente en H_2O (100 ml). El precipitado se recolectó y después se disolvió en EtOAc. La fase orgánica se secó, y se concentró en vacío para dar un residuo, el cual se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (NH_4OH/acetonitrilo/EtOAc = 1/8/10 (v/v/v)) para dar 8 (0.38 g, 31 % de rendimiento). LC-MS (ESI): m/z 732.8 $(M+H)^+$.

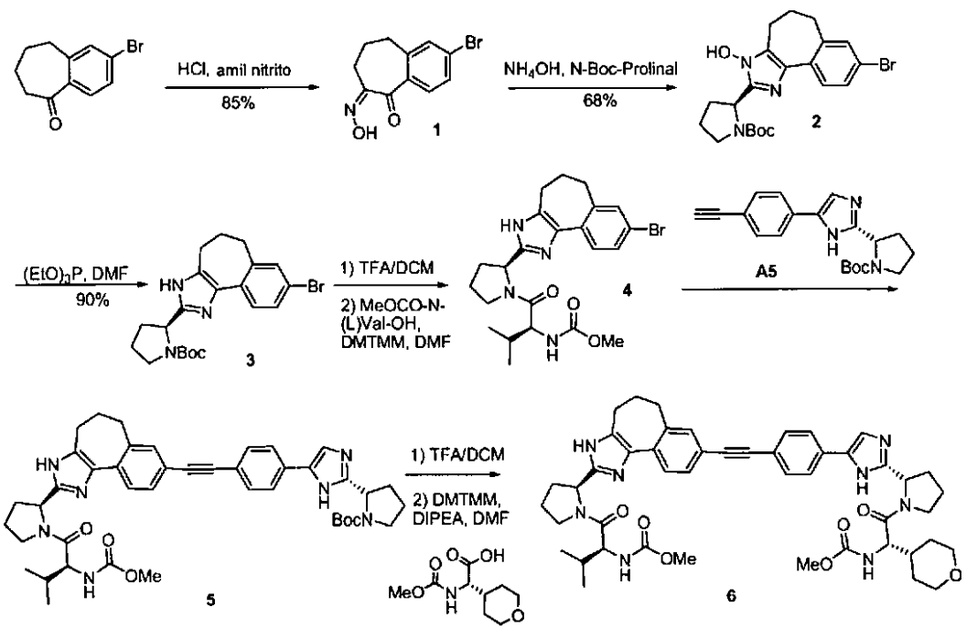
Etapa h. Se añadió lentamente ácido

trifluoroacético (5 ml) en una solución de imidazol 8 (0.38 g, 0.52 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y después se concentró hasta sequedad. El producto crudo se secó adicionalmente en vacío durante toda la noche, el cual se usó directamente para la siguiente reacción sin purificación adicional. LC-MS (ESI): m/z 632.3 $(M+H)^+$.

Etapa i. A una mezcla de la sal de TFA (200 mg, 0.17 mmol) en DMF (2 ml) y THF (1 ml) se añadió DIPEA (0.23 ml, 1.38 mmol), seguido por N-Moc-D-Phg-OH (47 mg, 0.23 mmol) y DMTMM (72 mg, 0.26 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se añadió lentamente por goteo en H_2O manteniendo agitación. El precipitado resultante se recolectó por filtración. El producto crudo se purificó por FCC preparativa para obtener 10 (65 mg. 46 % de rendimiento). ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.70-7.20 (m, 13H), 6.06 (d, 1H), 5.44 (m, 2H), 5.28 (m, 3H), 4.38 (m, 1H), 3.90-3.64 (m, 10H), 3.22 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.74 (m, 4H), 2.40-1.90 (m, 6H), 1.10-0.92 (m, 6H) ppm. LC-MS (ESI): m/z 823.4 $(M+H)^+$.

Etapa j. Una solución de 10 (45.3 mg, 0.055 mmol), DDQ (13.1 mg, 0.058 mmol) en 6 ml de benceno se mantuvo en reflujo durante 2.5 h. Después de remover el solvente, el producto crudo se purificó por HPLC

preparativa para dar 11 (12 mg) como un polvo amarillo claro. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.00 (s, 1H, NH), 7.70-7.38 (m, 13H), 7.26 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.08 (d, 1H), 5.48 (m, 3H), 5.30 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.96-3.64 (m, 10H), 3.22 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.68 (m, 2H), 2.50-1.90 (m, 6H), 1.10-0.92 (m, 6H) ppm. LC-MS (ESI): m/z 821.4 $(M+H)^+$.



Esquema 12-2

Etapa a. Con referencia al Esquema 12-2, a una solución de 2-bromo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-ona (21 g, sintetizada a partir de materias primas comerciales siguiendo los procedimientos de J. Med. Chem. 2005, 48, 7351) en THF (350 ml) y Et_2O (700 ml) se añadió HCl 4 N en dioxano (32 ml) a 0 °C seguido por nitrito de

amilo (16.8 ml). La reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche bajo protección de gas nitrógeno y se concentró bajo vacío para remover la mayor parte del solvente. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (EtOAc /Hexanos = 1/4 (v/v)) para proporcionar el compuesto 1 (19 g, 81 % de rendimiento). LC-MS (ESI): m/z 268.0 $(M+H)^+$.

Etapa b. A una suspensión del compuesto 1 (19 g) y N-Boc-L-Prolinal (15 g) en metanol (800 ml) se añadió NH_4OH al 28 % a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante toda la noche bajo protección de gas nitrógeno y se concentró bajo vacío para remover la mayor parte del metanol. El residuo se diluyó después con acetato de etilo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con H_2O, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en vacío para dar el producto crudo, el cual se purificó por cromatografía de columna de vaporización instantánea de gel de sílice (EtOAc/Hexanos = 4/1 (v/v)) para dar 2 (23 g, 73 % de rendimiento). LC-MS (ESI): m/z 448.1 $(M+H)^+$.

Etapa c. A una solución del compuesto 2 anterior (23 g) en DMF (70 ml) se añadió fosfito de trietilo a temperatura ambiente bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante toda la noche y se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó

con H_2O, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en vacío para dar un producto crudo, el cual se purificó por cromatografía de columna de vaporización instantánea de gel de sílice (EtOAc) para dar 3 (21 g, 93 % de rendimiento). LC-MS (ESI): m/z 432.1 $(M+H)^+$.

Etapa d. A una solución agitada de 3 (6.0 g) en diclorometano (100 ml) se añadió ácido trifluoroacético (10 ml). Después de tres horas, la reacción se concentró hasta sequedad para proporcionar una sal de HCl. Enseguida, la sal de HCl se disolvió en DMF (80 ml) y se añadieron DIPEA (14 ml), N-Moc-L-Val-OH (2.85 g) y HATU (6.16 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O. La suspensión resultante se filtró. El sólido se recolectó por filtración y se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (EtOAc/Hexano = 4/1 (v/v)) para dar 4 (5.0 g, 76 % de rendimiento). LC-MS (ESI): m/z 489.1 $(M+H)^+$.

Etapa e. A una solución de 4 (0.78 g, 1.7 mmol), intermediario de acetileno A5 (0.56 g, 1.7 mmol, sintetizado como se describió en el Esquema 1-1), CuI (63 mg, 0.33 mmol), y Et_3N (0.67 ml, 5.0 mmol) en DMF (20 ml) se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (0.19 g, 4 mmol). La mezcla resultante se desgasificó con N_2, y después se agitó a 100 °C durante toda la noche en un tubo sellado. La mezcla de reacción se goteó lentamente en H_2O (100 ml). El precipitado se

recolectó y después se disolvió en EtOAc. La fase orgánica se secó, se filtró, y se concentró en vacío para dar un residuo, el cual se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (EtOAc) para dar 5 (420 mg, 34% de rendimiento). LC-MS (ESI): m/z 746.4 $(M+H)^+$.

Etapa f. A una solución agitada de 5 (13 mg) en diclorometano (2 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0.2 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad para dar una sal de TFA. Enseguida, la sal de TFA se disolvió en DMF (2 ml), y a la solución resultante se añadió DIPEA (30 µl), N-metoxicarbonil-L-4-tetrahidropiranilglicina (5.0 mg) y HATU (8.7 mg) Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Phenomenex, columna C18-Luna, H_2O-MeCN, 0.1 % HCO_2H) para dar 6 (4.5 mg, 31 % de rendimiento). ^1H NMR (CD_3OD, 300 MHz,) δ 8.17 (s, br. 1H), 7.75-7.62 (m, 2H), 7.50-7.42 (m, 2H), 7.41-7.30 (m, 3H), 7.20-7.05 (m, 1H), 5.19-5.10 (m, 2H), 4.32-4.20 (m, 2H), 4.09-4.00 (m, 1H), 3.92-3.80 (m, 4H), 3.65 (s, 6H), 2.95-2.80 (m, 6H), 2.40-1.90 (m, 12H), 1.65-1.30 (m, 4H), 1.03 - 0.86 (m, 6H) ppm; LC-MS (ESI): m/z 845.4 $(M+H)^+$.

Actividad Biológica

La actividad biológica de los compuestos de la invención se determinó usando un ensayo de replicones de HCV. La línea celular HCV 1b_Huh-Luc/Neo-ET que expresa persistentemente un genotipo bicistrónico replicón tipo 1b en células Huh 7 se obtuvo de ReBLikon GMBH. Esta línea celular se utilizó para probar la inhibición de compuestos usando una lectura de la actividad de la enzima luciferasa como una medición de la inhibición de compuestos de niveles de replicones.

En el Día 1 (el día después de la colocación de placas), cada componente se añadió por triplicado a las células. Las placas se incubaron durante 72 h antes de realizar el ensayo de luciferasa. La actividad enzimática se midió usando el kit Bright-Glo (número de catálogo E2620) manufacturado por Promega Corporation. La siguiente ecuación se utilizó para generar un valor de control porcentual para cada compuesto.

% Control = (Valor Promedio del Compuesto/ Control Promedio)* 100

El valor de EC50 se determinó usando GraphPad Prism y la siguiente ecuación:

Y = Fondo + (Superior-Fondo)/ (1+10^((LogIC50-X)*Pendiente))

Los valores de EC_{50} de los compuestos se determinaron varias veces en el ensayo de replicones.

Los compuestos de ejemplo de la presente invención se ilustran en las Tablas 1-14 adjuntas como apéndices. Las tablas muestran actividad inhibitoria de muchos de los compuestos de ejemplo con respecto a HCV Ib. La actividad biológica se indica como *, **, o ***, que corresponde a los intervalos de EC_{50} de >1000 nM, 999 nM a 10 nM, 9.9 nM a 1 nM, o <1 nM, respectivamente. Las tablas proporcionan además resultados de espectrometría de masas para los compuestos de ejemplo sintetizados.

Composiciones Farmacéuticas

Un vigésimo segundo aspecto de la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende los compuestos de la invención. En una primera modalidad, la composición farmacéutica adicionalmente comprende uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos. Dichos excipientes son conocidos por aquellos con experiencia en la técnica. Los compuestos de la presente invención incluyen, sin limitación, compuestos básicos tales como bases libres. Una discusión profunda de 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 forma de sólido, semisólido o formas de dosificación líquida, tales como por ejemplo, tabletas, supositorios, píldoras, cápsulas, polvos, líquidos, suspensiones, cremas, ungüentos, lociones o similares, preferentemente en una forma de dosificación unitaria para una sola administración de una dosis precisa. Las composiciones incluirán una cantidad efectiva del fármaco seleccionado en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable, además, puede incluir otros agentes farmacéuticos, adyuvantes, diluyentes, soluciones tampón, etc.

La invención incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención incluyendo isómeros, mezclas racémicas y no racémicas de isómeros, o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de las mismas junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos.

Para 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, sucrosa, carbonato de magnesio y similares.

Para administración oral, la composición

generalmente tomará la forma de una tableta, una cápsula, una cápsula de gel blanda, una solución no acuosa, una suspensión o un jarabe. Las tabletas y las cápsulas son formas de administración oral preferidas. Las tabletas y cápsulas para uso oral generalmente incluirán uno o más portadores comúnmente usados tales como lactosa y almidón de maíz. También, se añaden típicamente agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Cuando se usan suspensiones líquidas, el agente activo puede combinarse con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también pueden añadirse, saborizantes, colorantes y/o agentes endulzantes. Otros componentes opcionales para incorporar en una formulación oral incluyen, pero no se limitan a, conservadores, agentes de suspensión, agentes espesantes y similares.

Un vigésimo tercer aspecto de la invención prevé el uso de los compuestos de la invención en la manufactura de un medicamento.

En una primera modalidad del vigésimo tercer aspecto el medicamento es para el tratamiento de hepatitis C.

Un vigésimo cuarto aspecto de la invención proporciona un método para tratar la hepatitis C que comprende la administración a un sujeto que necesita el mismo, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un

compuesto de la invención, opcionalmente en una composición farmacéutica. Una cantidad farmacéuticamente o terapéuticamente efectiva de la composición será suministrada al sujeto. La cantidad efectiva precisa variará de sujeto a sujeto y dependerá de la especie, edad, tamaño y salud del sujeto, la naturaleza y el grado de la condición que está siendo tratada, recomendaciones del médico tratante, y la terapéutica o combinación de terapéuticas seleccionadas para administración. Por lo tanto, la cantidad efectiva para una situación dada puede determinarse por experimentación rutinaria. Al sujeto pueden administrarse tantas dosis como se requieran para reducir y/o aliviar los signos, los síntomas o las causas del trastorno en cuestión, o para dar lugar a cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Alguien con experiencia en la técnica del tratamiento de tales enfermedades será capaz, sin experimentación excesiva y confiando en su conocimiento personal y en la descripción de la presente solicitud, de determinar una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos de la presente invención para una enfermedad dada.

Terapia de Combinación

Los compuestos de la presente invención y sus formas isómeras y sales farmacéuticamente aceptables de los

mismos son útiles en tratar y prevenir la infección por HCV solos o cuando se usan en combinación con otros compuestos dirigidos a elementos virales o celulares o funciones involucradas en el ciclo de vida del HCV. Las clases de compuestos útiles en la invención pueden incluir, sin limitación, todas las clases de antivirales del HCV. Para terapias de combinación, las clases mecanísticas de los agentes que pueden ser útiles cuando se combinan con los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, inhibidores de nucleósidos y no nucleósidos de la polimerasa del HCV, inhibidores de proteasa, inhibidores de helicasa, inhibidores de NS4B y agentes medicinales que inhiben funcionalmente el sitio de entrada ribosómica interna (IRES, por sus siglas en inglés) y otros medicamentos que inhiben la unión de células HCV o la entrada de virus, la traducción del ARN del HCV, la transcripción del ARN del HCV, la replicación o maduración del HCV, el ensamble o la liberación del virus. Los compuestos específicos en estas clases y útiles en la invención incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de proteasa del HCV macrocíclicos, heterocíclicos y lineales tales como telaprevir (VX-950), boceprevir (SCH-503034), narlaprevir (SCH-900518), ITMN-191 (R-7227), TMC-435350 (conocido como TMC-435), MK-7009, BI-201335, BI-2061 (ciluprevir), BMS-650032, ACH-1625, ACH-1095 (inhibidor del

cofactor de proteasa HCV NS4A), VX-500, VX-813, PHX-1766, PHX2054, IDX-136, IDX-316, ABT-450 EP-013420 (y congéneres) y VBY-376; los inhibidores de polimerasa nucleosídica del HCV (replicasa) útiles en la invención incluyen, pero no se limitan a, 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 del HCV incluyendo (pero sin limitarse a) aquellos derivados como nucleósidos o nucleótidos modificados con 2'-C-metilo, nucleósidos o nucleótidos modificados con 4'-aza, nucleósidos o nucleótidos modificados con 7'-deaza. Los inhibidores de la polimerasa del HCV no nucleosídica (replicasa) útiles en la invención incluyen, pero no se limitan a, 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 de NS5A de la presente invención pueden usarse en combinación con antagonistas de ciclofilina e inmunofilina (por ejemplo, sin limitación, compuestos DEBIO, NM-811 así como ciclosporina y sus derivados), inhibidores de cinasa, inhibidores de proteínas de choque térmico (por ejemplo, HSP90 y HSP70), otros agentes inmunomoduladores pueden incluir, sin limitación, interferones (-alfa, -beta, -omega, -gamma, -lambda o sintéticas) tales como Intron A™, Roferon-A™,

Canferon-A300™, Advaferon™, Infergen™, Humoferon™, Sumiferon MP™, Alfaferone™, IFN-β™, Feron™ y similares; compuestos de interferón derivados de polietilénglicol (pegilado), tales como PEG interferón-α-2a (Pegasys™), PEG interferón-α-2b (PEGIntron™), IFN-α-con1 pegilado y similares; formulaciones y derivaciones de compuestos de interferón de efecto duradero tales como el interferón fusionado a albúmina, Albuferon, Locteron y similares; interferones con varios tipos de sistemas de liberación controlada (por ejemplo, ITCA-638, omega-interferón proveído por el sistema de liberación subcutánea DUROS™); compuestos que estimulan la síntesis de interferón en células, tales como resiquimod y similares; interleucinas; compuestos que mejoran el desarrollo de la respuesta de células T auxiliares tipo 1, tales como SCV-07 y similares; agonistas de receptores semejantes a TOLL tales como CpG-10101 (actilon), isotorabine, ANA773 y similares; timosin α -1; ANA-245 y ANA-246; clorhidrato de histamina; propagermanio; tetraclorodecaóxido; ampligen; IMP-321; KRN-7000; anticuerpos, tales como civacir, XTL-6865 y similares y vacunas profilácticas y terapéuticas tales como InnoVac C, HCV E1E2/MF59 y similares. Además, cualquiera de los métodos descritos arriba que involucran la administración de un inhibidor de NS5A, un agonista del receptor de interferón Tipo I (por ejemplo, un IFN-α) y un agonista del

receptor de interferón Tipo II (por ejemplo, un IFN-γ) pueden aumentarse por la administración de una cantidad efectiva de un antagonista de TNF-α. Antagonistas TNF-α de ejemplo, no limitantes, que son adecuados para usarse en dichas terapias de combinación incluyen ENBREL ™, REMICADE™ y HUMIRA ™.

Además, los inhibidores de NS5A de la presente invención pueden usarse en combinación con antiprotozoarios y otros antivirales que se cree son efectivos en el tratamiento de la infección por HCV, tales como, sin limitación, el profármaco nitazoxanide. El nitazoxanide puede usarse como un agente en combinación con los compuestos descritos en la presente invención, así como en combinación con otros agentes útiles en el tratamiento de infecciones por HCV tales como alfa-2a y ribavarin (véase, por ejemplo, Rossignol, JF y Keeffe, EB, Future Microbiol. 3:539-545, 2008).

Los inhibidores de NS5A de la presente invención también pueden usarse con formas alternativas de interferones e interferones pegilados, ribavirin o sus análogos (por ejemplo, tarabavarin, levoviron), microARN, compuestos pequeños de ARN interferente (por ejemplo, SIRPLEX-140-N y similares), análogos de nucleótidos y nucleósidos, inmunoglobulinas, hepatoprotectores, agentes antiinflamatorios y otros inhibidores de NS5A. Inhibidores

de otras dianas en el ciclo de vida del HCV incluyen inhibidores de NS3 helicasa; inhibidores de cofactores de NS4A; inhibidores antisentido de oligonucleótidos, tales como ISIS-14803, AVI-4065 y similares; ARN de horquilla corta (shRNA) de vectores codificados; ribosomas específicos del HCV tales como heptazima, RPI, 13919 y similares; inhibidores de entrada tales como HepeX-C, HuMax-HepC y similares; inhibidores de alfa glucosidasa tales como celgosivir, UT- 23 IB y similares; KPE-02003002 y BIVN 401 e inhibidores de IMPDH. Otros compuestos inhibidores del HCV ilustrativos incluyen aquellos descritos en las siguientes publicaciones: Pat. de EE.UU. No. 5,807,876; Pat. de EE.UU. No. 6,498,178; Pat. de EE.UU. No. 6,344,465; Pat. de EE.UU. No. 6,054,472; WO 97/40028; WO 98/40381; WO 00/56331, 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; WO 02/18369; WO 98/17679, WO 00/056331; WO 98/22496; WO 99/07734; WO 05/073216, WO 05/073195 y WO 08/021927.

Adicionalmente, las combinaciones de, por ejemplo, ribavirin e interferón, se pueden administrar como una terapia de combinación múltiple con por lo menos uno de los compuestos de la presente invención. La presente

invención no está limitada a las clases o compuestos antes mencionados y contempla compuestos conocidos y nuevos y combinaciones de agentes biológicamente activos (véase Strader, D. B., Wright, T., Thomas, D.L. y Seeff, L. B., Guías Prácticas AASLD. 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 aquí como referencia en su totalidad). Se pretende que la combinación de terapias de la presente invención incluya cualquier combinación químicamente

compatible de un compuesto de este grupo inventivo con otros compuestos del grupo inventivo u otros grupos fuera del grupo inventivo, siempre y cuando la combinación no elimine la actividad antiviral del compuesto de este grupo inventivo o la actividad antiviral de la propia composición farmacéutica.

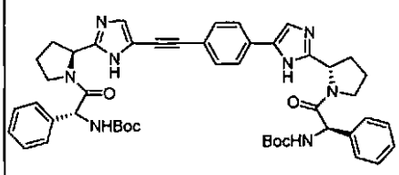
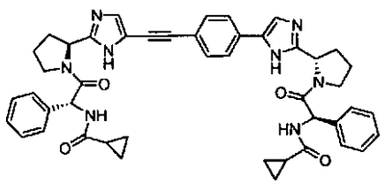
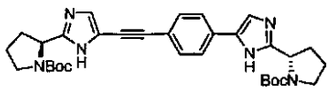
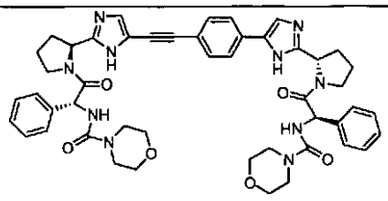
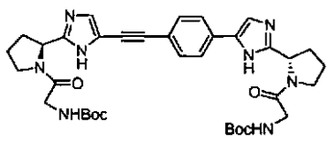
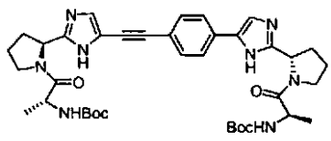
La terapia de combinación puede ser secuencial, es decir un tratamiento con un primero agente y después un segundo agente (por ejemplo, en donde cada tratamiento comprende un compuesto distinto al de la invención o en donde un tratamiento comprende un compuesto de la invención y el otro comprende uno o más agentes biológicamente activos) o puede ser un tratamiento con ambos agentes al mismo tiempo (concurrentemente). La terapia secuencial puede incluir un tiempo razonable después de terminar la primera terapia antes de comenzar 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 está limitada a dos agentes y puede incluir tres a más agentes. Las dosis para la terapia de combinación tanto concurrente como secuencial dependerá de la absorción, la distribución, el metabolismo y las velocidades de excreción de los componentes de la terapia de combinación así como otros factores conocidos por una persona con experiencia en la técnica. Los valores de

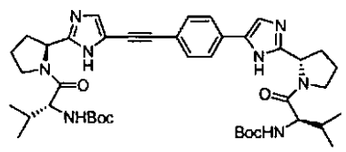
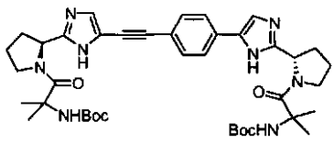
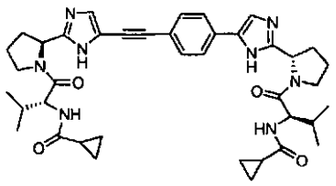
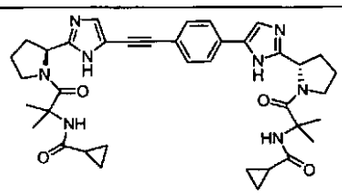
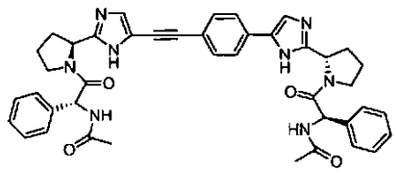
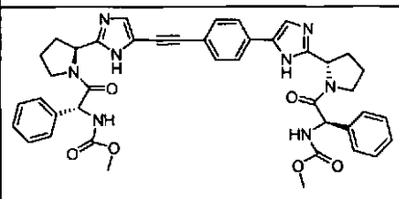
dosificación también variarán con la severidad de la condición que se aliviará. También se entiende adicionalmente que para cualquier sujeto particular, los regímenes y programas de dosificación específicos pueden ajustarse en el transcurso del tiempo de acuerdo con la necesidad del individuo y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de la terapia de combinación.

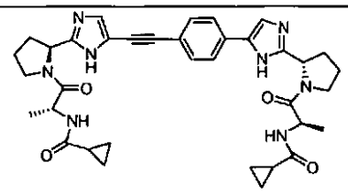
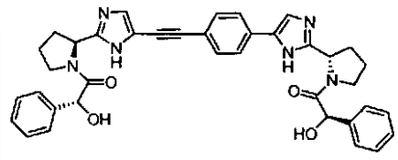
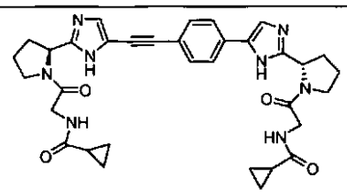
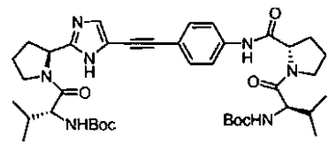
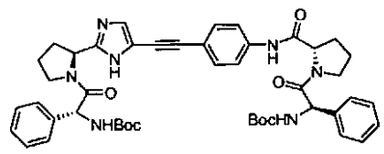
Todas las publicaciones y solicitudes de patente citados en la presente especificación se incorporan aquí como referencia como si cada publicación o solicitud de patente individual se indicara específicamente e individualmente para incorporarse como referencia.

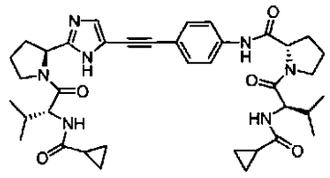
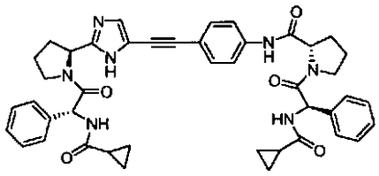
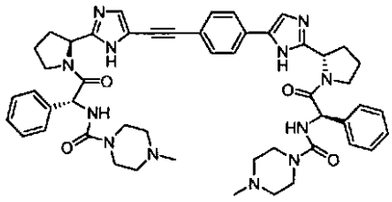
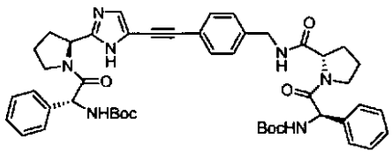
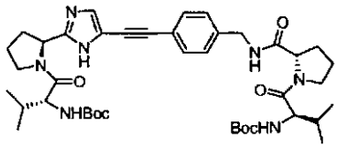
Aunque la invención anterior se ha descrito con cierto detalle a manera de ilustración y ejemplo para propósitos de claridad de entendimiento, será fácilmente evidente para alguien con experiencia en la técnica en vista de las enseñanzas de la presente invención que pueden hacerse ciertos cambios y modificaciones a la misma sin alejarse del espíritu y alcance de la invención como se define en las reivindicaciones adjuntas.

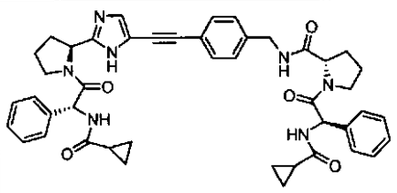
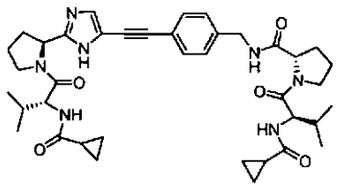
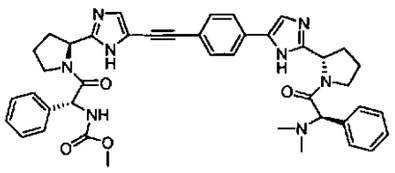
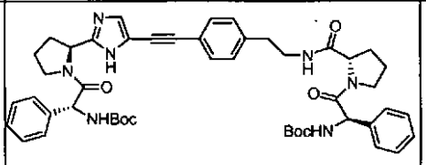
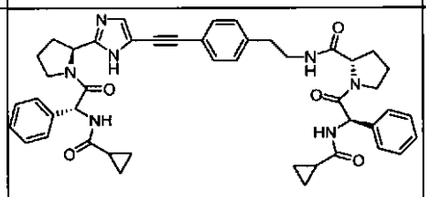
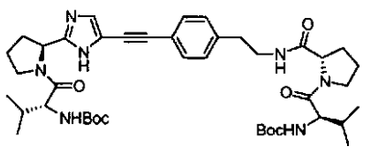
Tabla 1

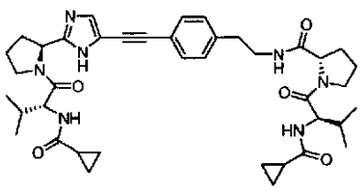
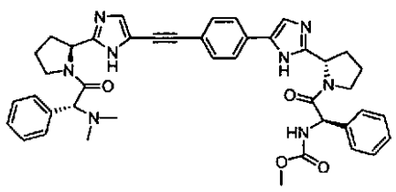
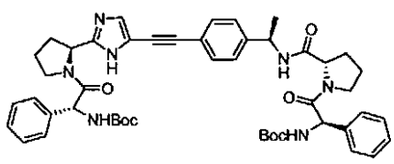
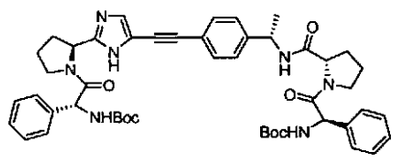
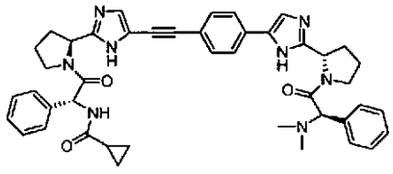
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
99		****	839.4
100		****	775.4
101		**	573.3
102		***	865.4
103		**	687.4
104		***	715.4

Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
105		**	771.4
106		*	743.4
107		***	707.4
108		*	679.4
109		****	723.3
110		****	755.3

Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
111		***	651.3
112		****	641.3
113		**	623.3
114		**	748.4
115		****	816.4

Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
116		***	684.4
117		****	752.3
118		**	891.5
119		****	830.4
120		**	762.4

Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
121		****	766.4
122		***	698.4
123		****	725.3
124		****	844.4
125		****	780.4
126		**	776.5

Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
127		**	712.4
128		****	725.3
129		**	844.4
130		**	844.4
131		****	735.4

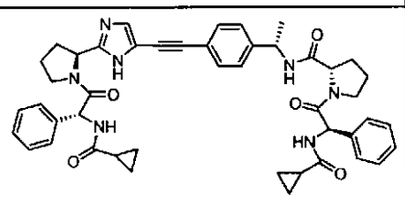
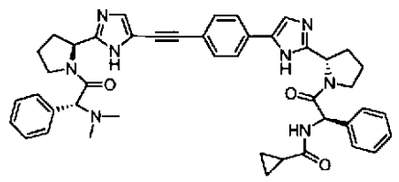
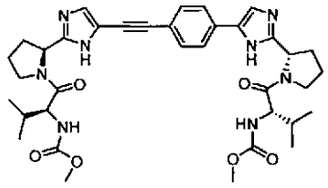
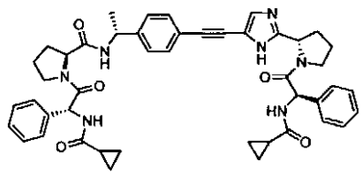
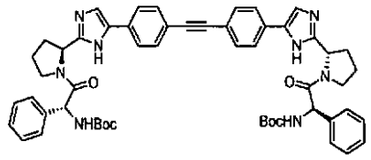
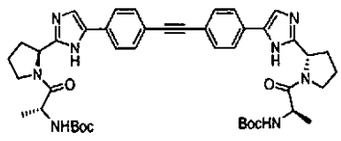
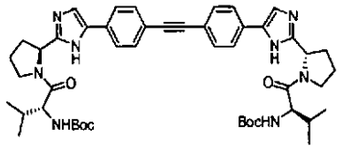
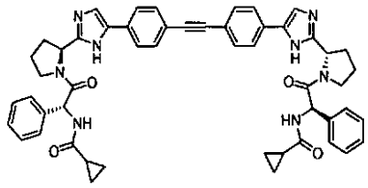
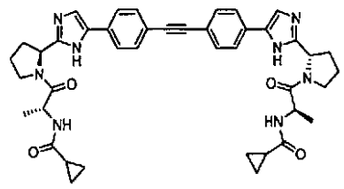
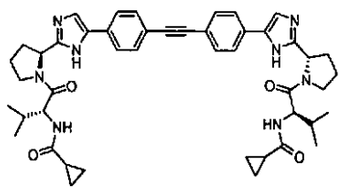
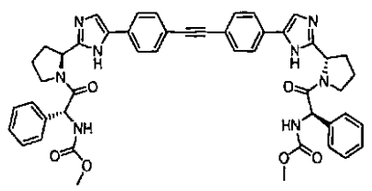
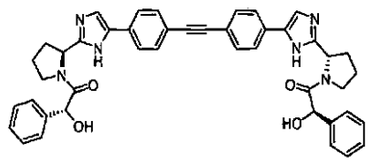
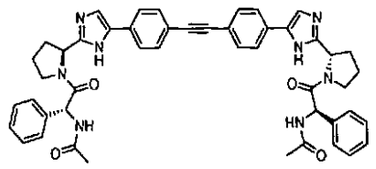
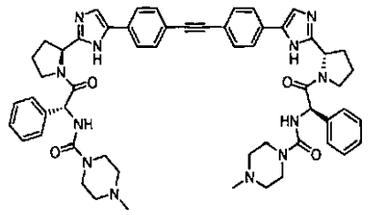
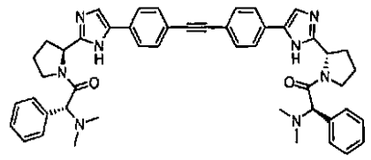
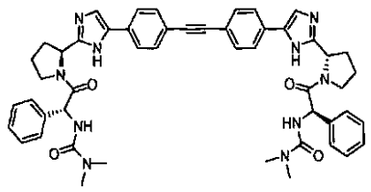
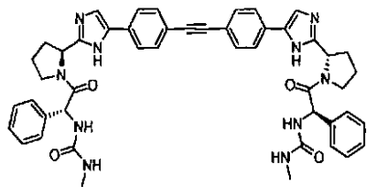
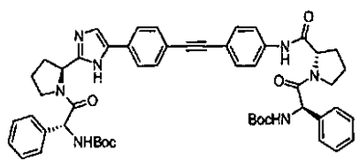
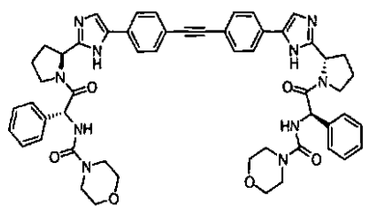
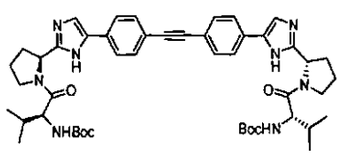
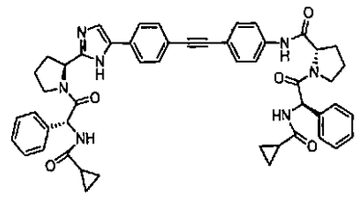
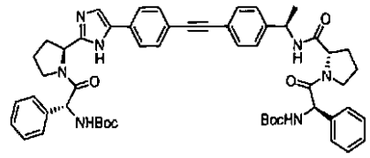
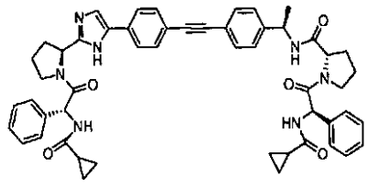
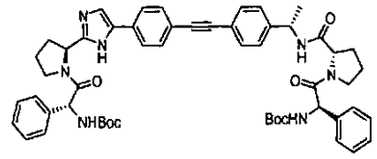
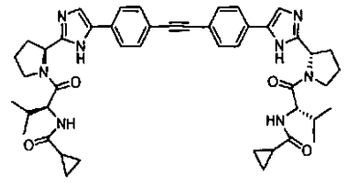
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
132		**	780.4
133		****	735.4
134		****	687.4
135		*	780.4

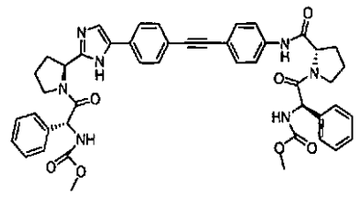
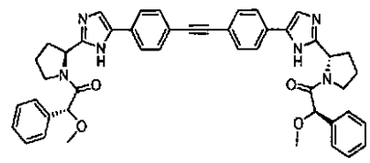
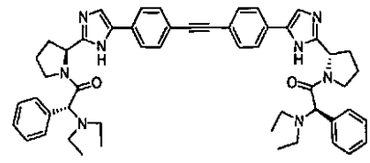
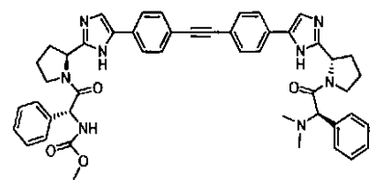
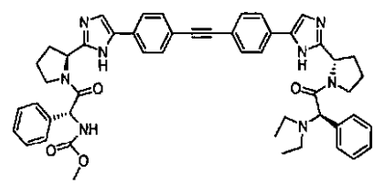
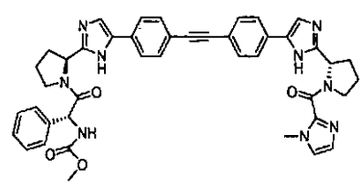
Tabla 2

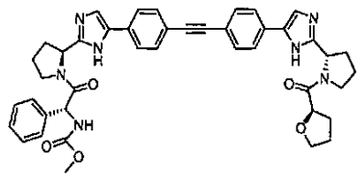
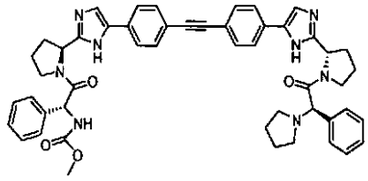
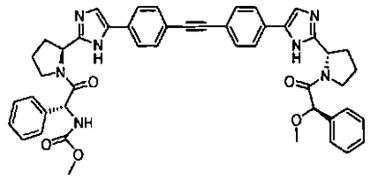
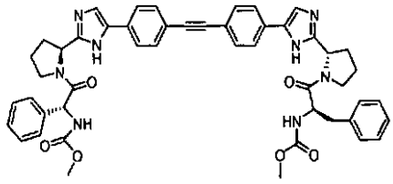
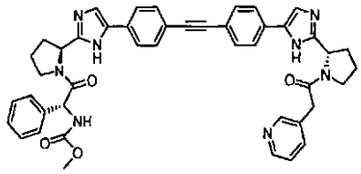
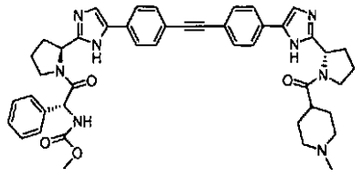
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
150		****	915.4
151		**	791.4
152		**	847.5
153		****	851.4
154		***	727.4
155		***	783.4

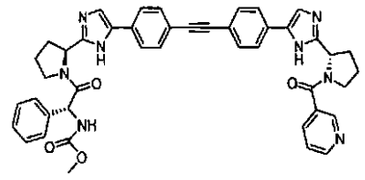
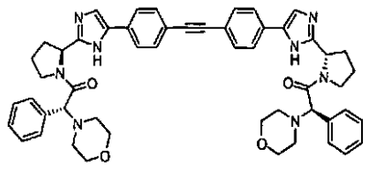
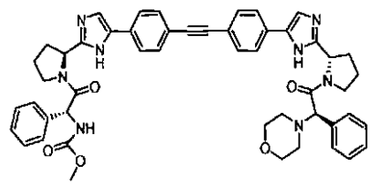
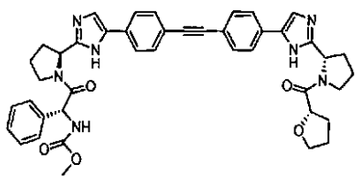
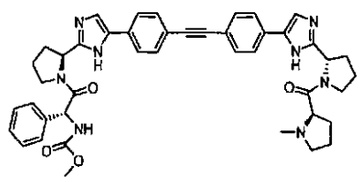
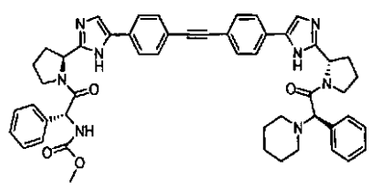
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
156		****	831.4
157		****	717.3
158		****	799.4
159		****	967.5
160		****	771.4

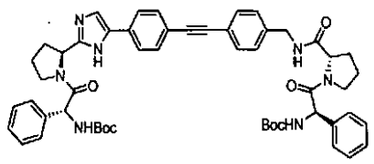
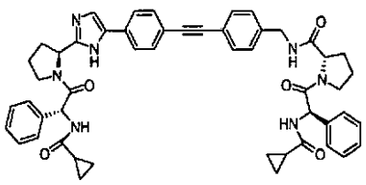
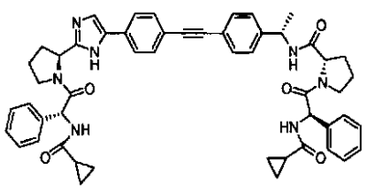
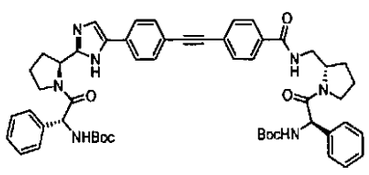
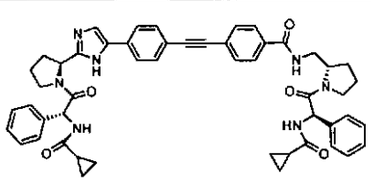
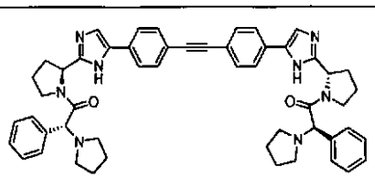
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
161		****	857.4
162		****	829.4
163		****	892.4
164		****	941.4
165		**	847.5

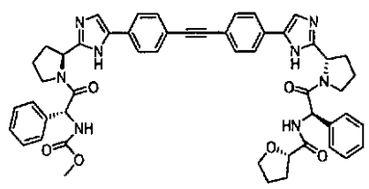
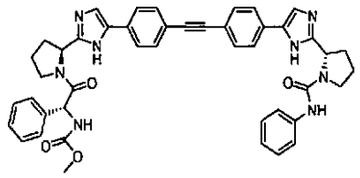
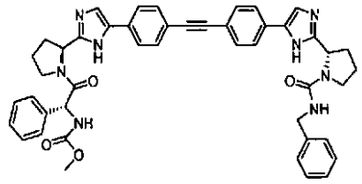
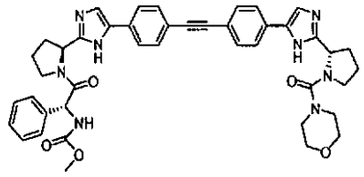
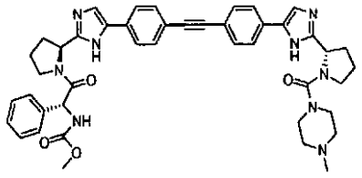
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H$^+$)
166		****	828.4
167		***	920.5
168		****	856.4
169		***	920.5
170		***	783.4

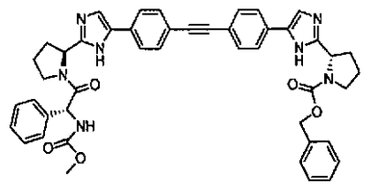
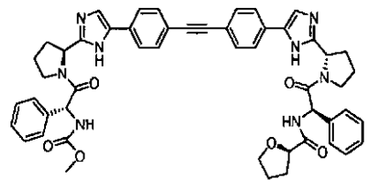
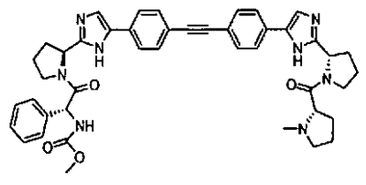
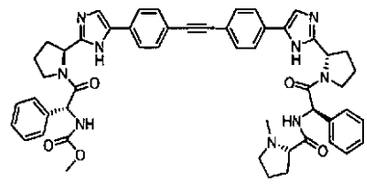
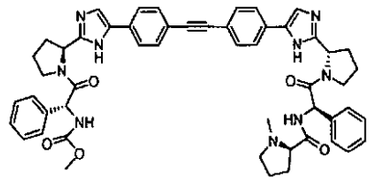
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
171		****	808.3
172		****	745.3
173		****	827.5
174		****	801.4
175		****	829.4
176		****	748.3

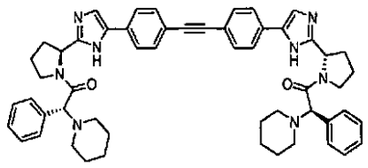
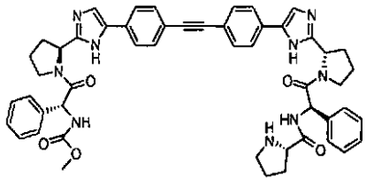
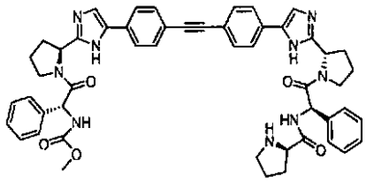
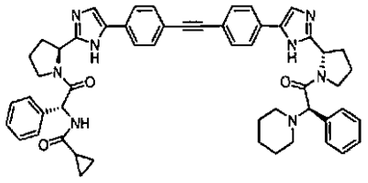
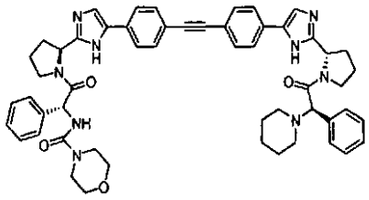
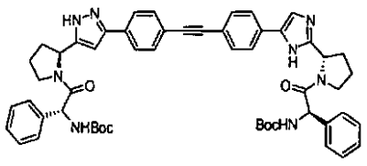
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
177		****	738.4
178		****	827.4
179		****	788.3
180		****	845.4
181		****	759.3
182		****	765.4

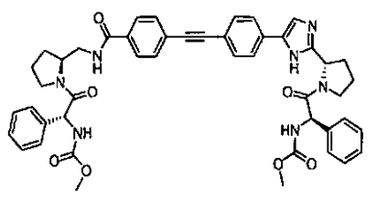
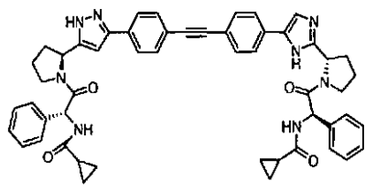
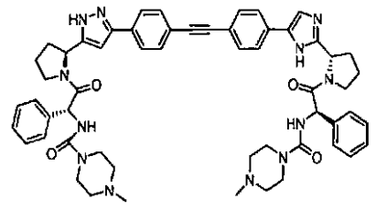
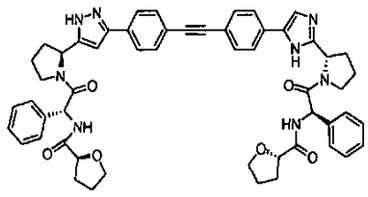
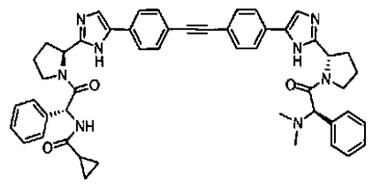
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
183		****	745.3
184		****	855.4
185		****	843.4
186		****	738.3
187		****	751.4
188		****	841.4

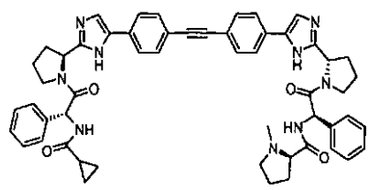
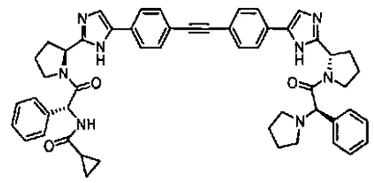
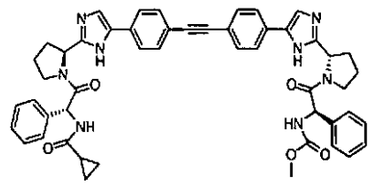
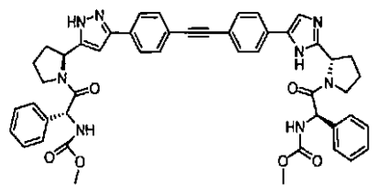
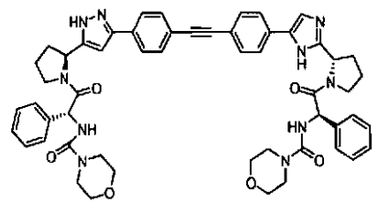
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
189		****	906.4
190		****	842.4
191		****	856.4
192		***	906.4
193		****	842.4
194		****	823.4

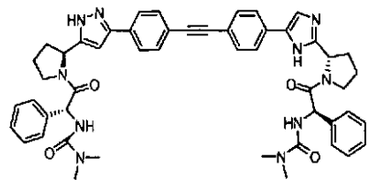
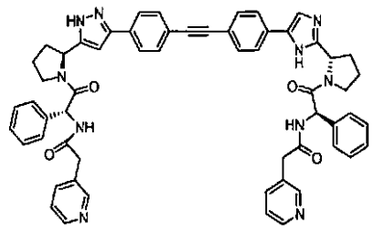
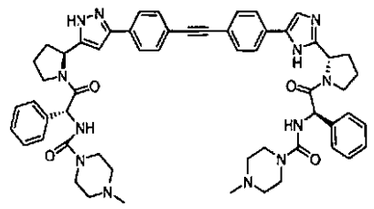
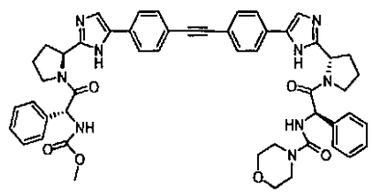
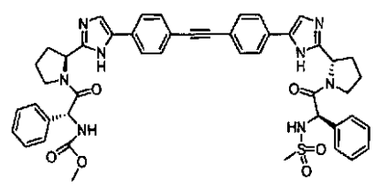
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
195		****	871.4
196		***	759.3
197		****	773.3
198		****	753.3
199		****	776.4

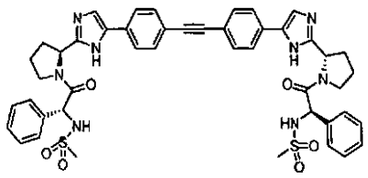
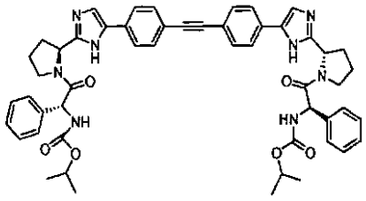
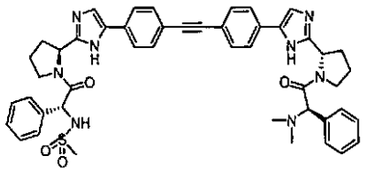
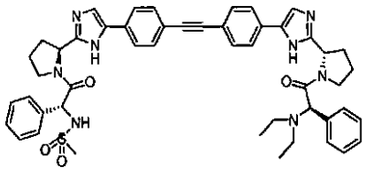
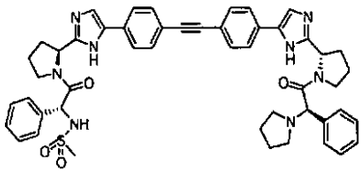
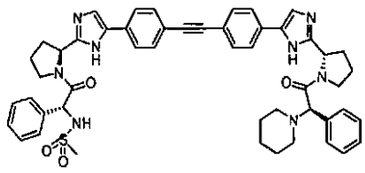
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
200		****	774.3
201		****	871.4
202		****	751.4
203		****	884.4
204		****	884.4

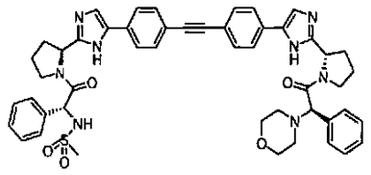
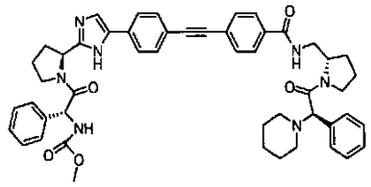
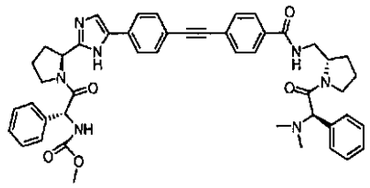
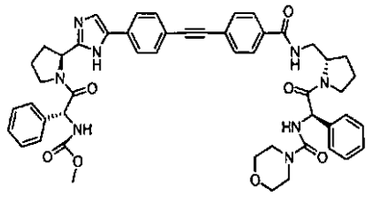
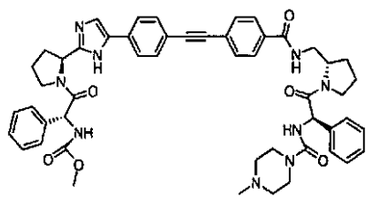
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
205		****	851.5
206		****	870.4
207		****	870.4
208		****	851.4
209		****	896.5
210		****	915.4

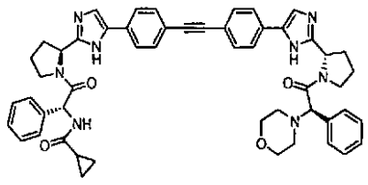
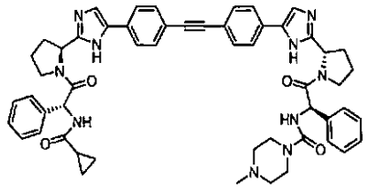
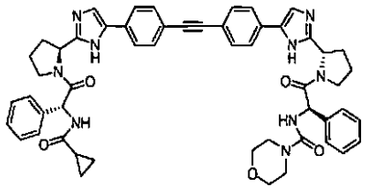
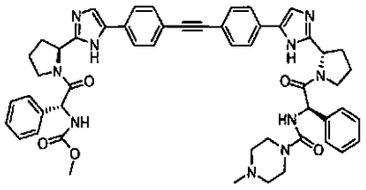
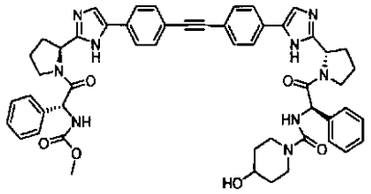
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H$^+$)
211		****	822.4
212		****	851.4
213		****	967.5
214		****	911.4
215		****	811.4

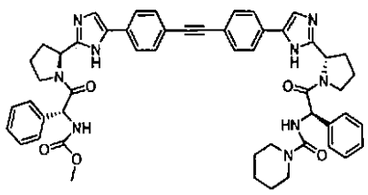
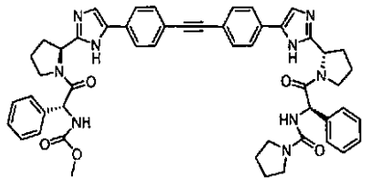
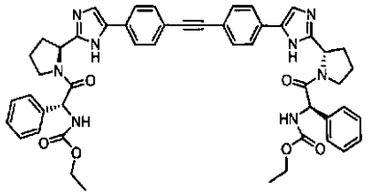
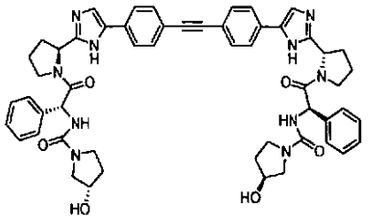
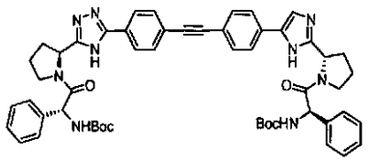
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
216		****	894.4
217		****	837.4
218		****	841.4
219		****	831.4
220		****	941.4

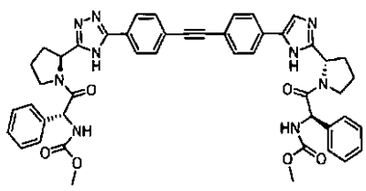
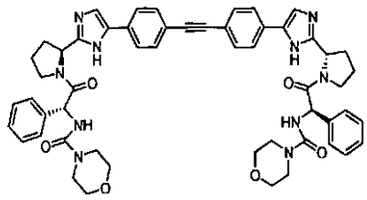
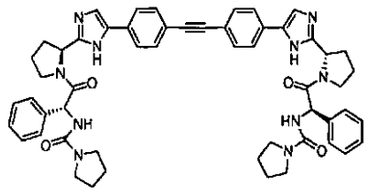
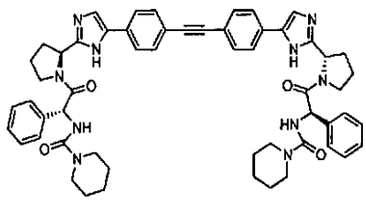
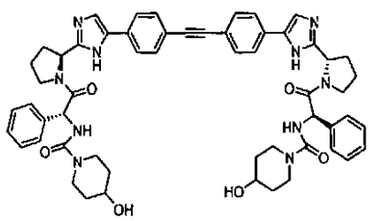
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
221		****	857.4
222		****	953.4
223		****	967.5
224		****	886.4
225		****	851.3

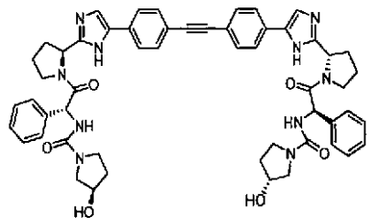
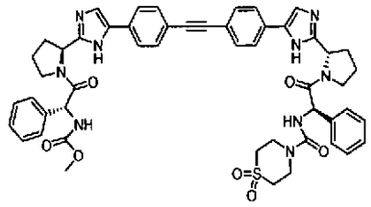
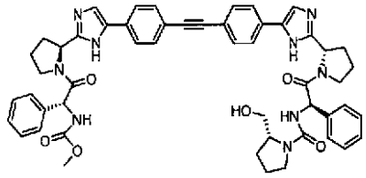
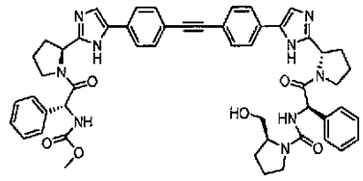
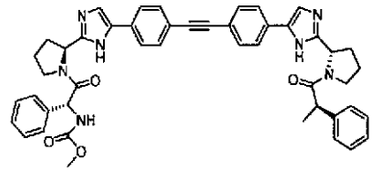
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
226		****	871.3
227		****	887.4
228		****	821.4
229		****	849.4
230		****	847.4
231		****	861.4

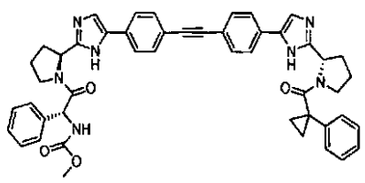
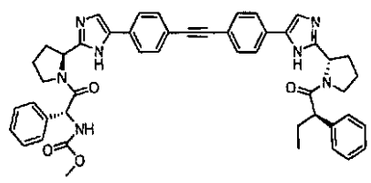
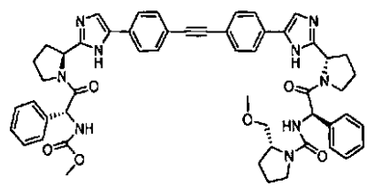
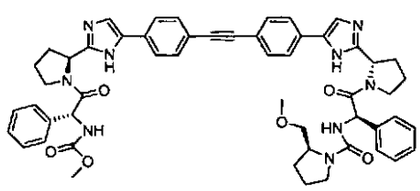
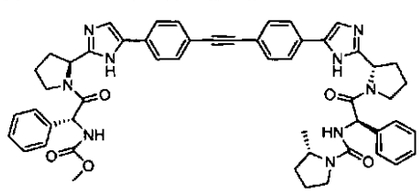
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
232		****	863.4
233		****	832.4
234		****	792.4
235		****	877.4
236		****	890.4

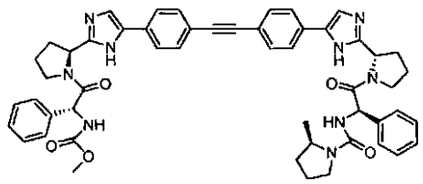
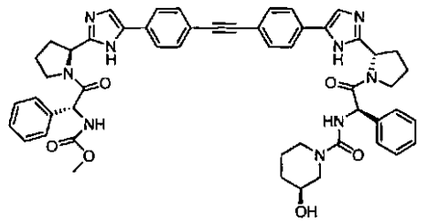
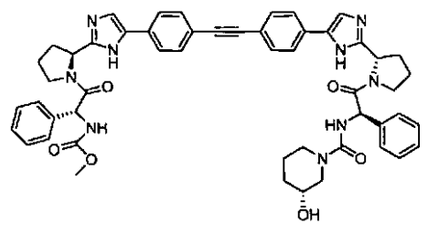
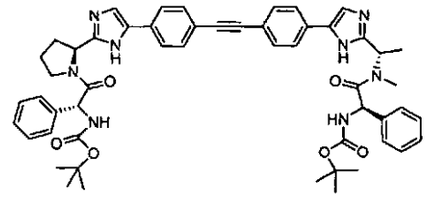
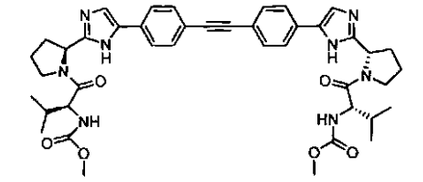
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
237		****	853.4
238		****	909.4
239		****	896.4
240		****	899.4
241		****	900.4

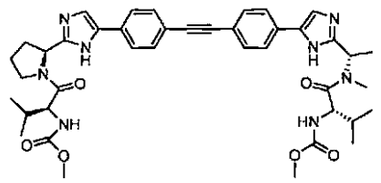
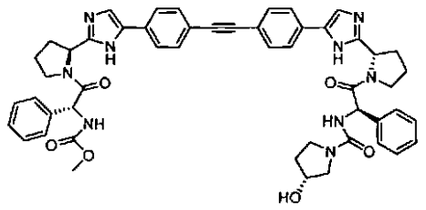
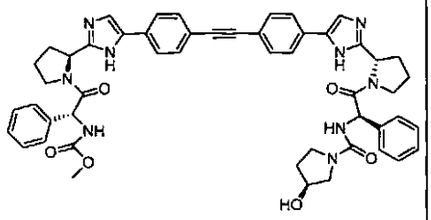
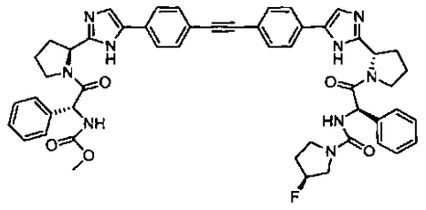
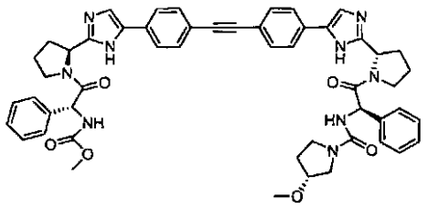
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
242		****	884.4
243		****	870.4
244		****	859.4
245		****	941.4
246		****	916.4

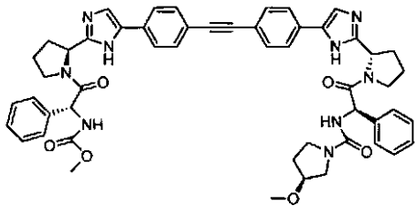
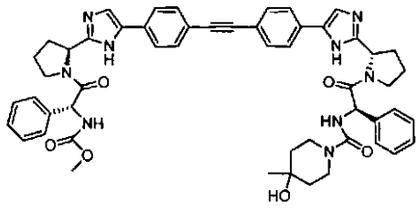
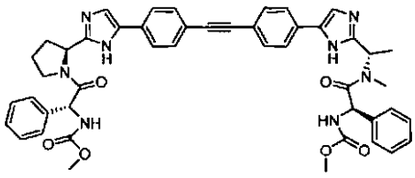
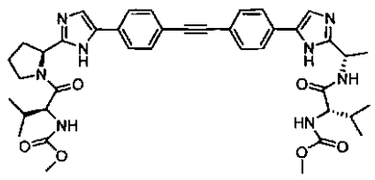
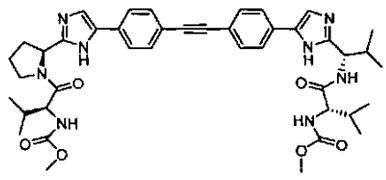
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
247		****	832.3
248		****	941.4
249		****	909.4
250		****	937.5
251		****	969.5

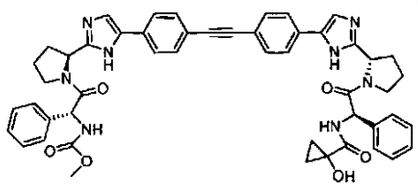
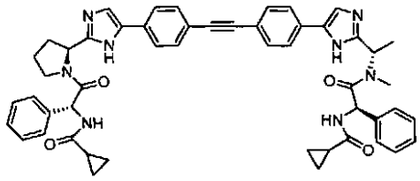
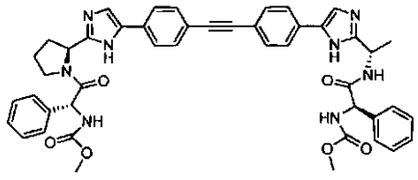
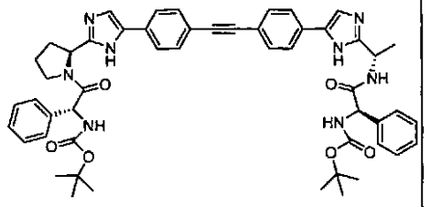
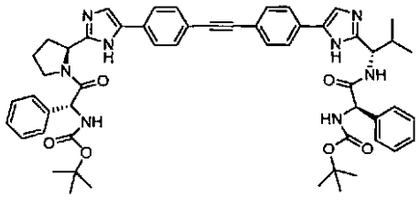
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
252		****	941.4
253		****	934.4
254		****	900.4
255		****	900.4
256		****	772.4

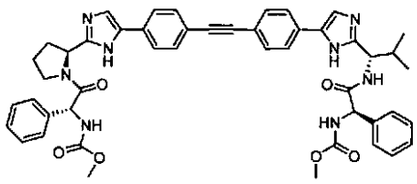
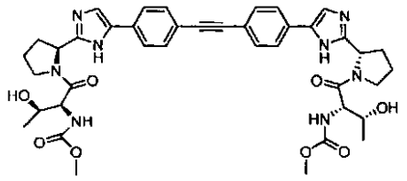
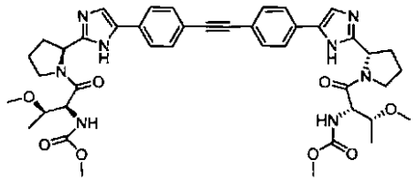
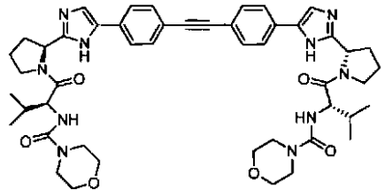
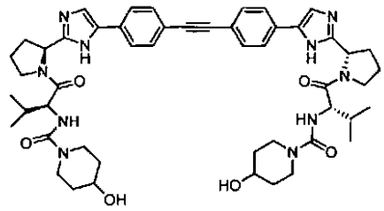
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
257		****	784.4
258		****	786.4
259		****	914.4
260		****	914.4
261		****	884.4

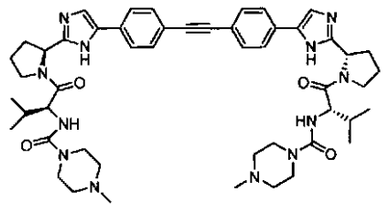
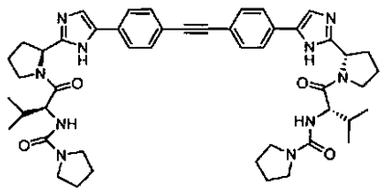
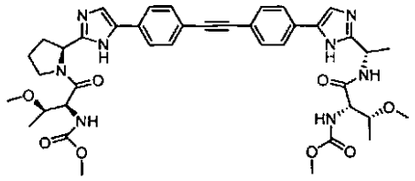
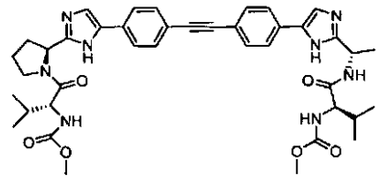
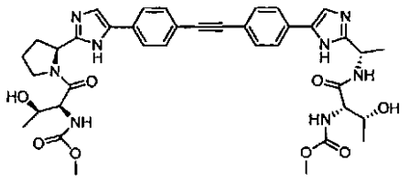
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
262		****	884.4
263		****	900.4
264		****	900.4
265		****	903.4
266		****	763.4

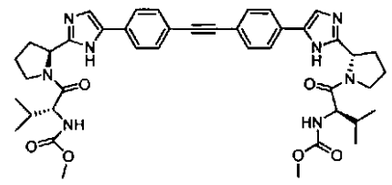
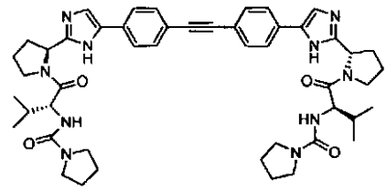
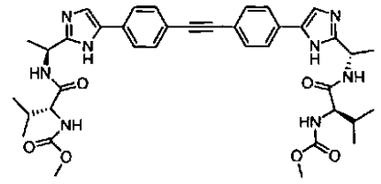
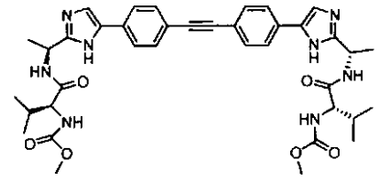
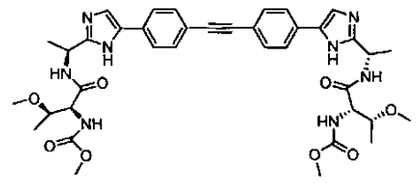
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
267		****	751.4
268		****	886.4
269		****	886.4
270		****	888.4
271		****	900.4

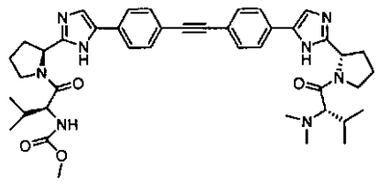
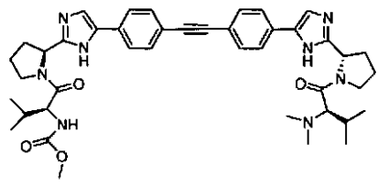
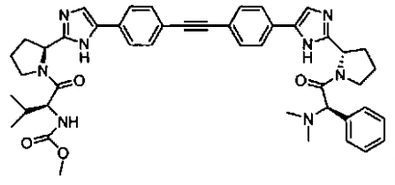
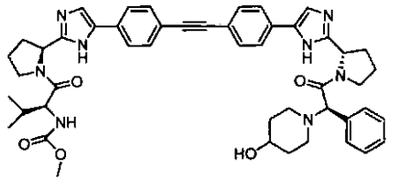
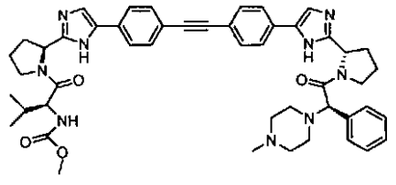
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
272		****	900.4
273		****	914.4
274		****	819.4
275		****	737.4
276		***	765.4

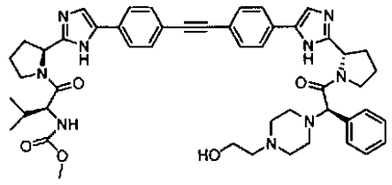
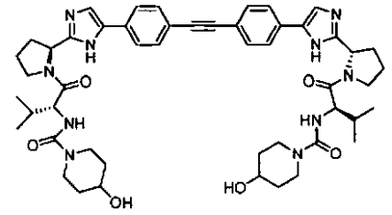
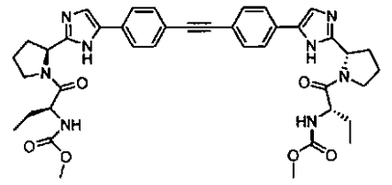
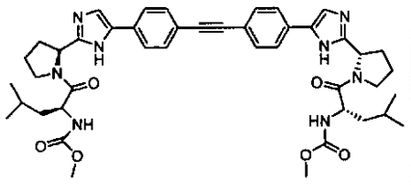
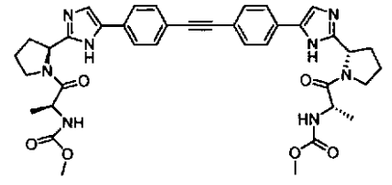
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
277		****	857.4
278		****	839.4
279		****	805.3
280		****	889.4
281		***	917.5

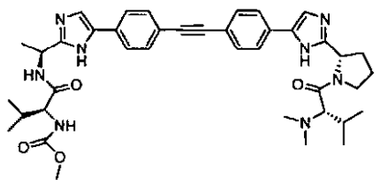
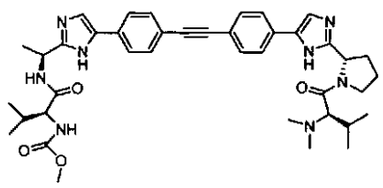
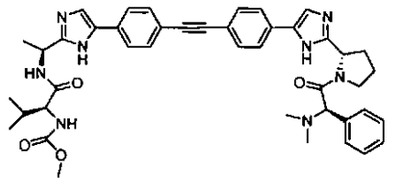
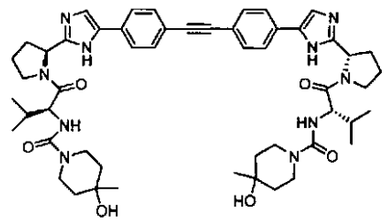
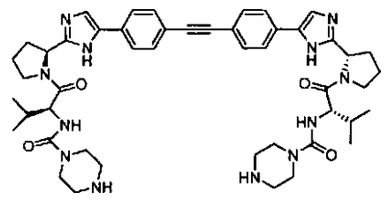
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
282		****	833.4
283		****	767.3
284		****	795.4
285		*	873.5
286		*	901.5

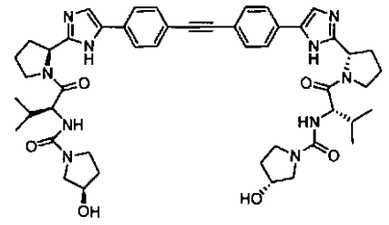
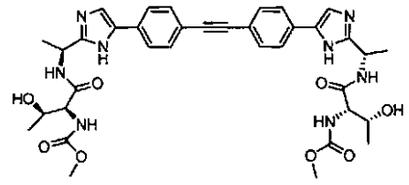
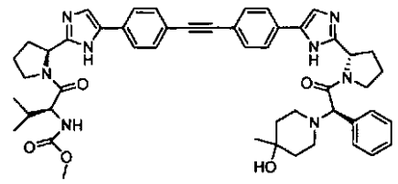
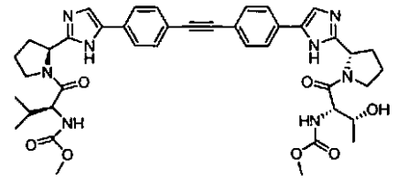
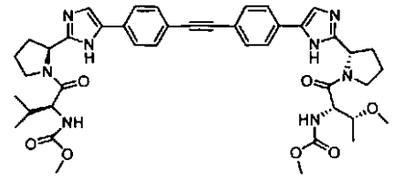
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
287		*	899.5
288		*	841.5
289		****	769.4
290		*	737.4
291		****	741.3

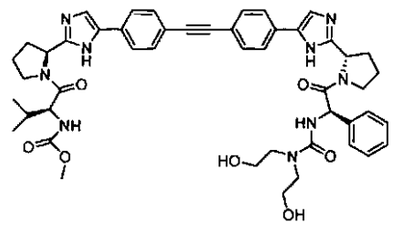
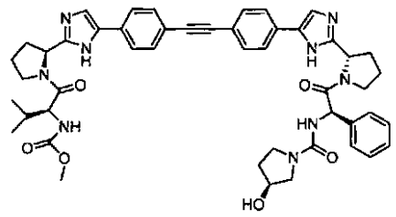
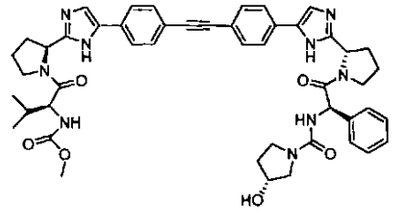
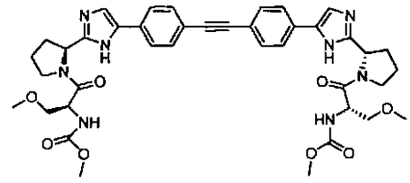
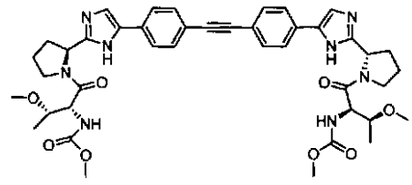
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H$^+$)
292		*	763.4
293		*	841.5
950		****	711.4
951		****	711.4
952		***	743.3

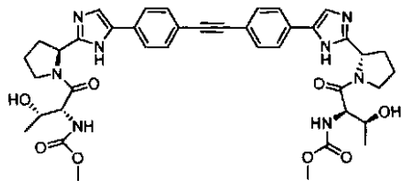
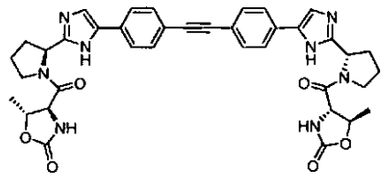
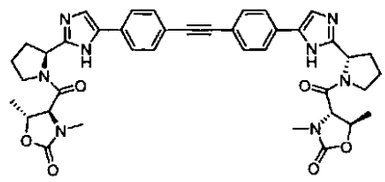
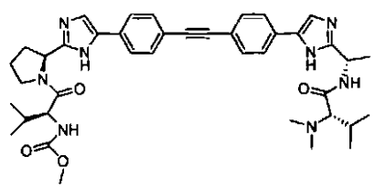
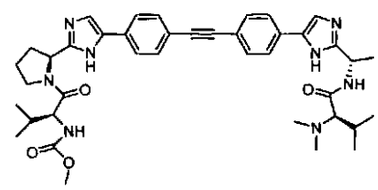
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
953		***	733.4
954		***	733.4
955		****	767.4
956		****	823.4
957		****	822.4

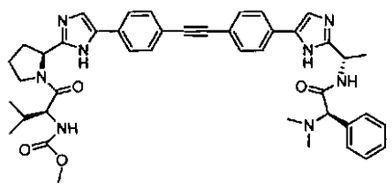
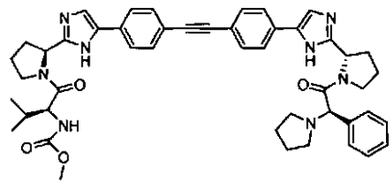
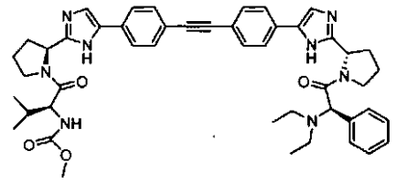
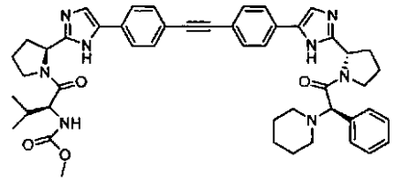
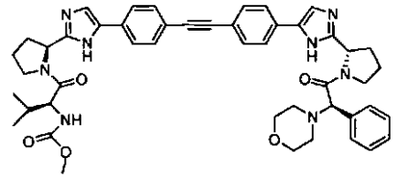
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
958		****	852.5
959		****	901.5
960		****	735.4
961		****	791.4
962		****	707.3

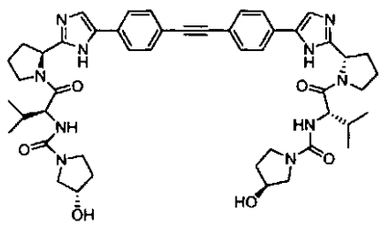
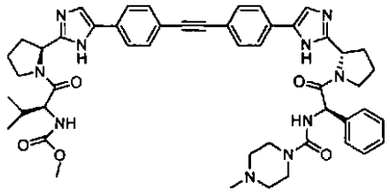
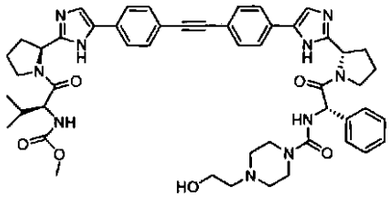
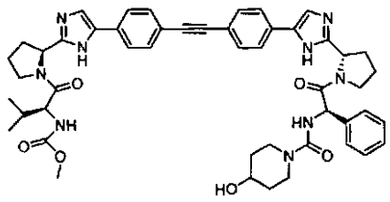
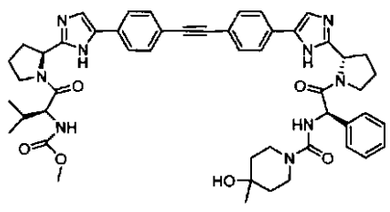
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
963		***	707.4
964		***	707.4
965		****	741.4
966		**	929.5
967		**	871.5

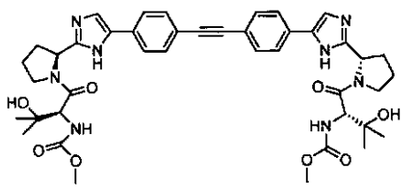
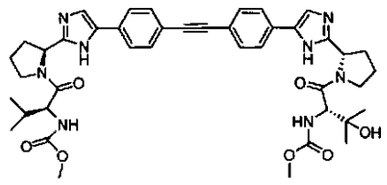
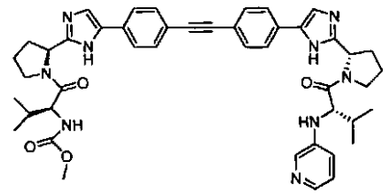
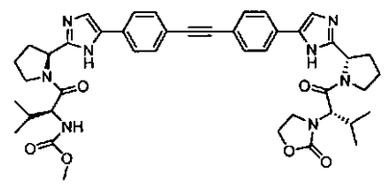
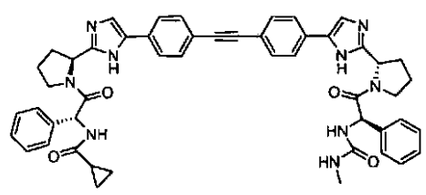
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H$^+$)
968		**	873.5
969		****	715.3
970		****	837.4
971		****	765.4
972		****	779.4

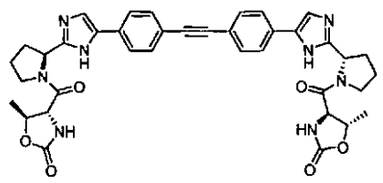
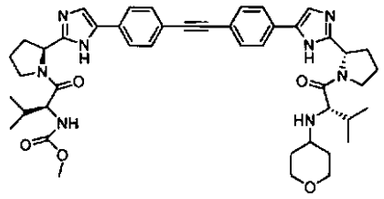
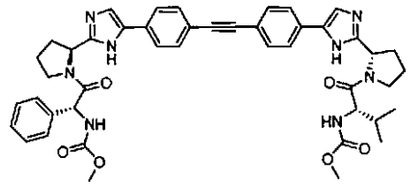
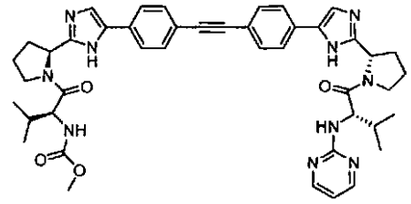
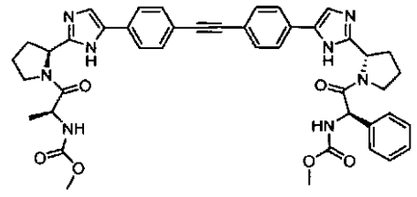
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
973		****	870.4
974		****	852.4
975		****	852.4
976		****	767.3
977		**	795.4

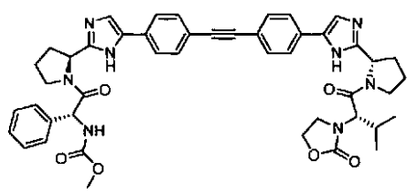
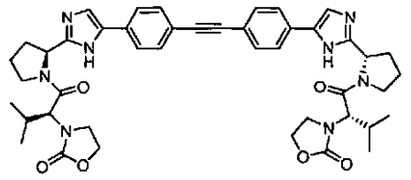
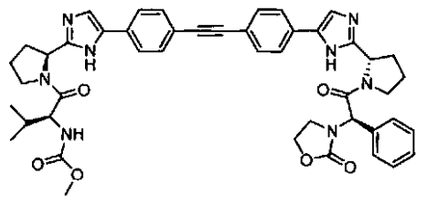
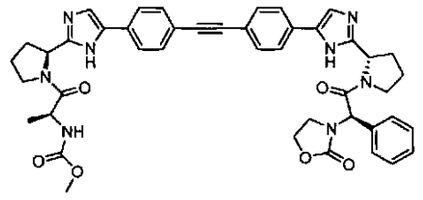
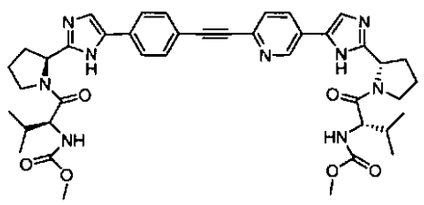
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
978		**	767.3
979		**	703.3
980		**	731.3
981		**	707.4
982		**	707.4

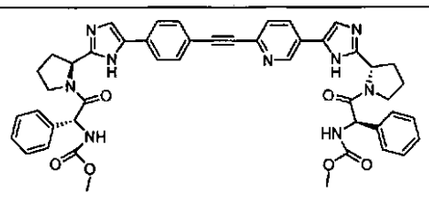
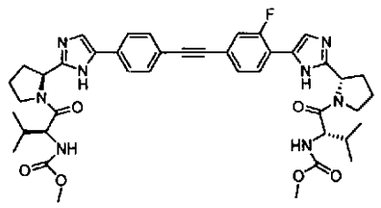
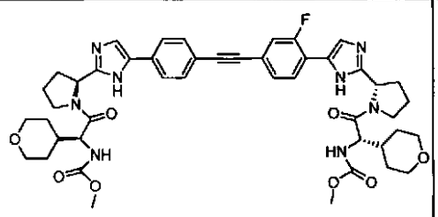
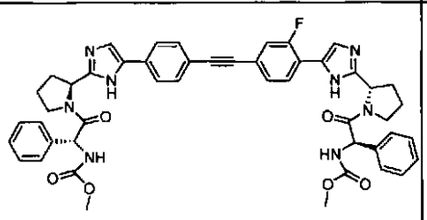
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
983		****	741.4
984		****	793.4
985		****	795.4
986		****	807.4
987		****	809.4

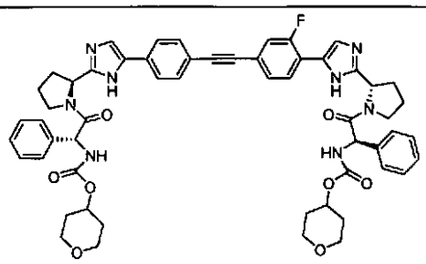
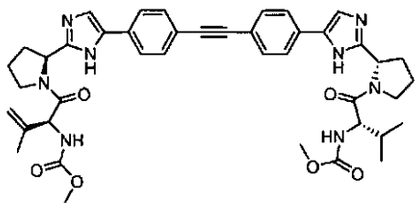
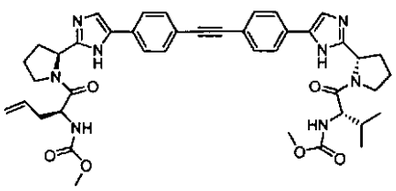
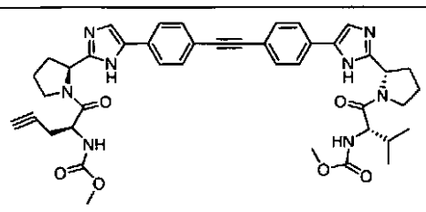
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
988		**	873.5
989		****	865.4
990		***	895.5
991		***	866.4
992		****	880.4

Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
993		****	795.4
994		****	779.4
995		****	782.4
996		****	775.4
997		****	840.4

Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
1000		**	703.3
1001		***	789.4
1002		****	797.4
1003		****	783.4
1004		****	769.4

Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
1005		****	809.4
1006		**	787.4
1007		****	809.4
1008		****	781.3
1009		****	764.4

Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
1010		****	832.3
1011		****	781.4
1012		****	865.4
1013		****	849.3

Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
1014		****	989.4
1015			
1016			
1017			

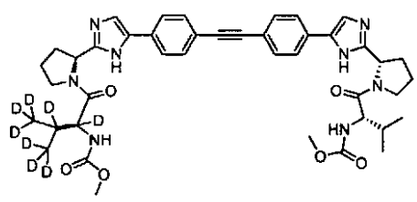
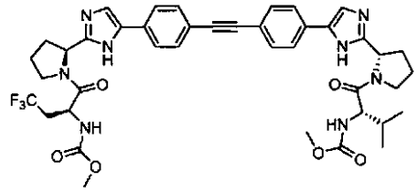
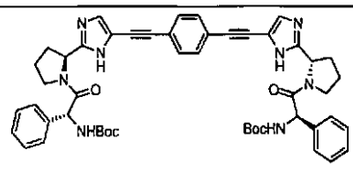
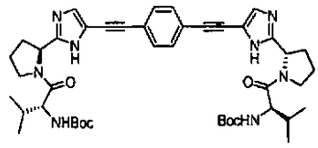
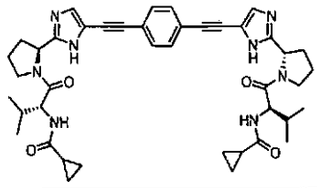
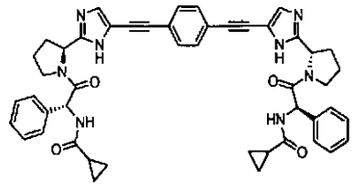
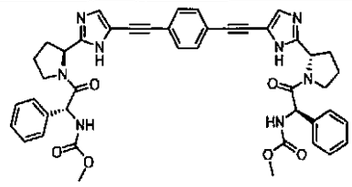
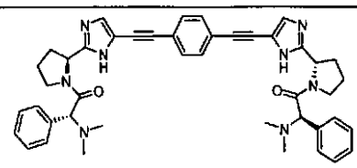
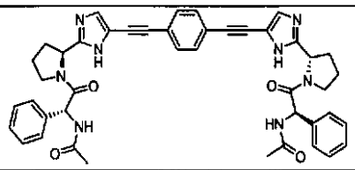
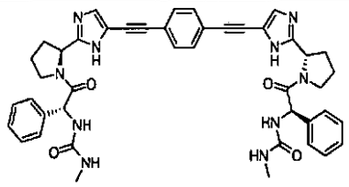
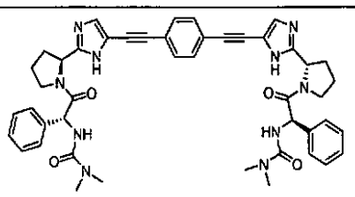
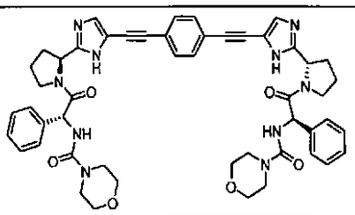
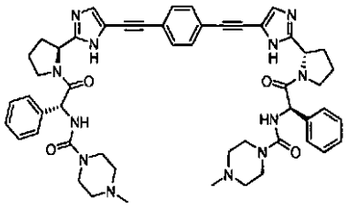
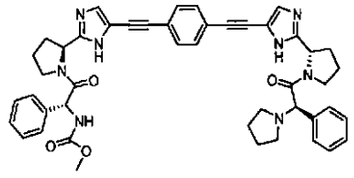
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
1018			
1019			

Tabla 3

Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
300		****	863.4
301		*	795.5
302		*	731.4
303		****	799.4
304		****	779.3
305		****	719.4

Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
306		****	747.3
307		****	777.4
308		****	805.4
309		****	889.4
310		***	915.5
311		****	775.4

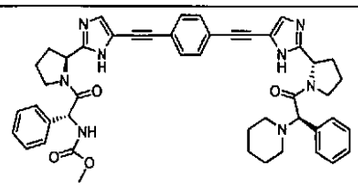
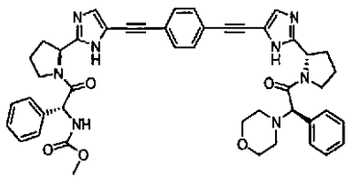
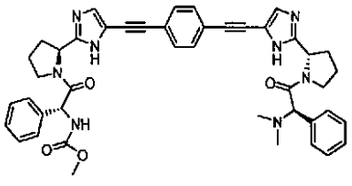
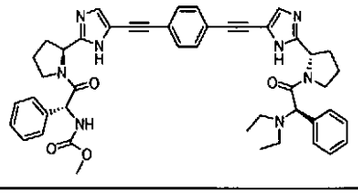
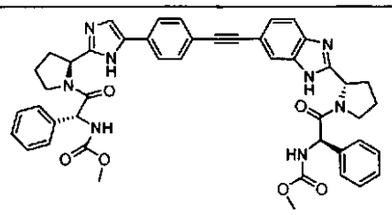
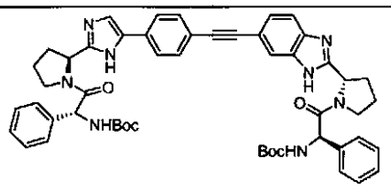
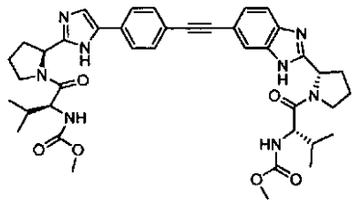
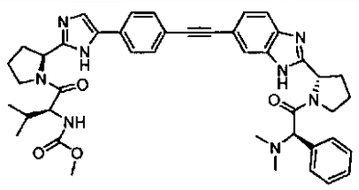
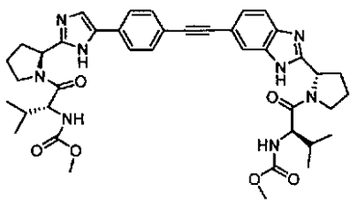
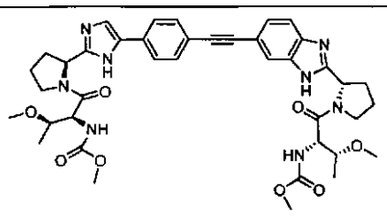
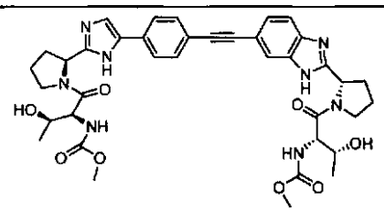
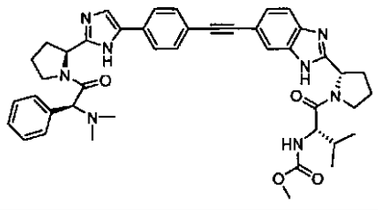
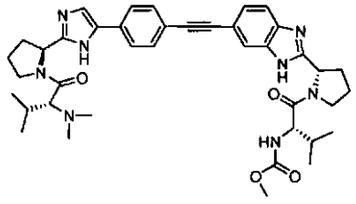
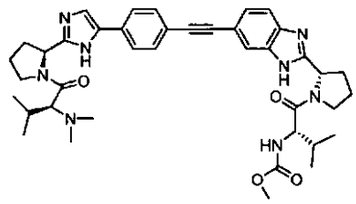
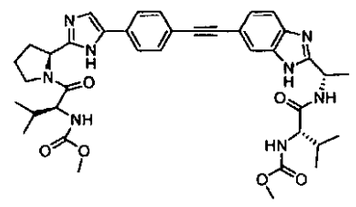
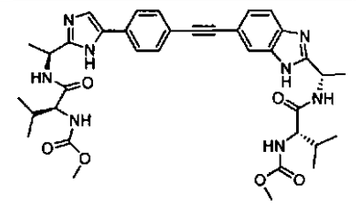
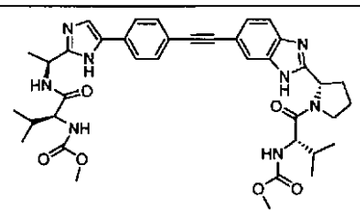
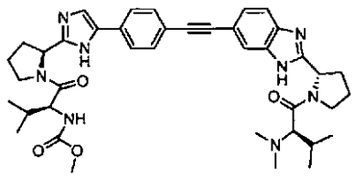
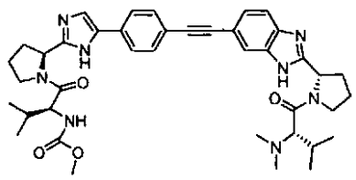
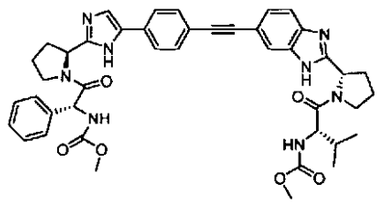
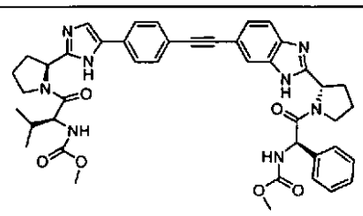
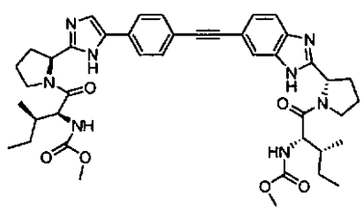
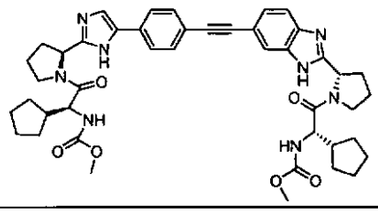
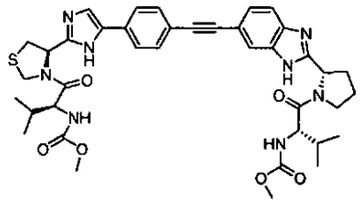
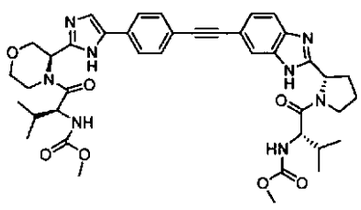
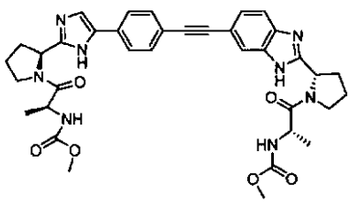
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
312		****	789.4
313		****	791.4
314		****	749.3
315		****	777.4

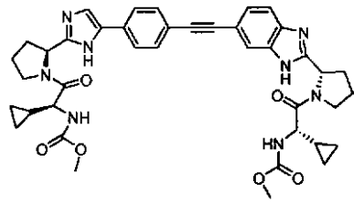
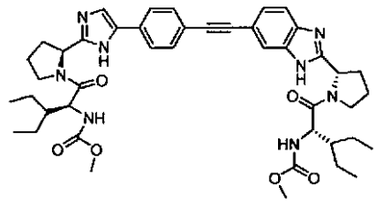
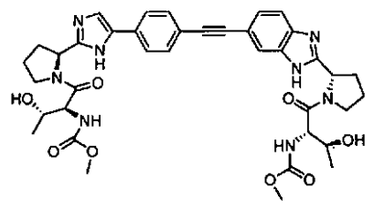
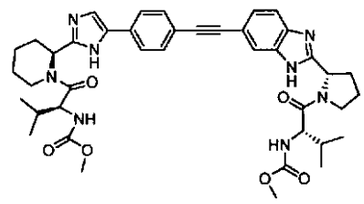
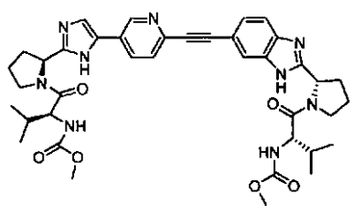
Tabla 4

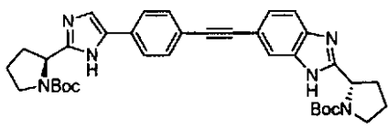
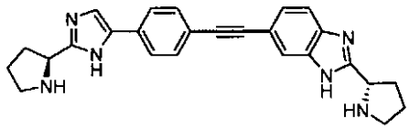
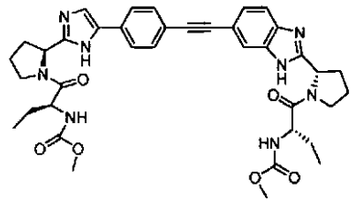
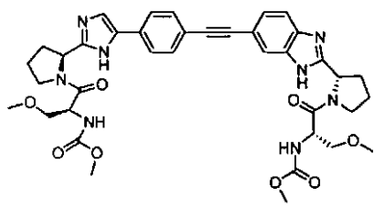
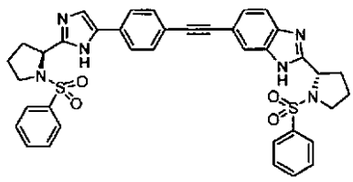
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
800		****	805.3
801		****	889.4
802		****	737.4
860		****	741.4
861		**	737.4
862		****	769.4

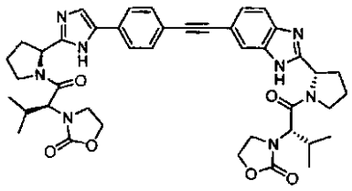
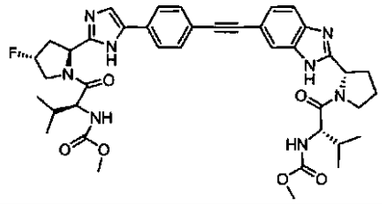
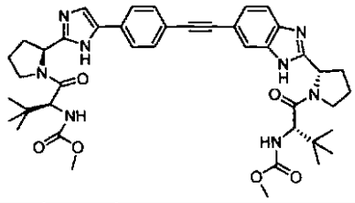
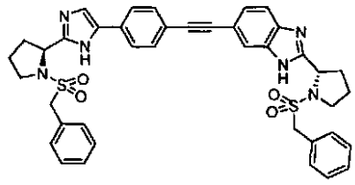
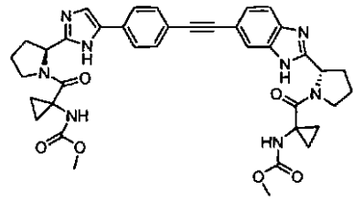
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
863		****	741.3
864		****	741.3
865		****	707.4
866		****	707.4
867		****	711.4
868		****	685.3

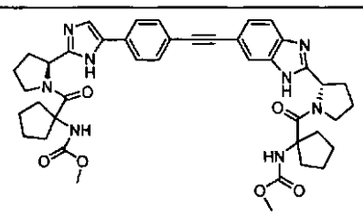
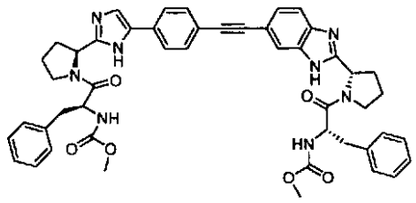
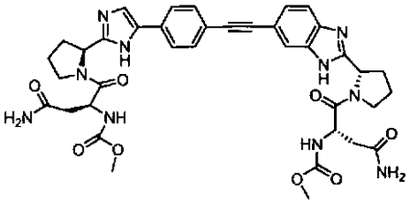
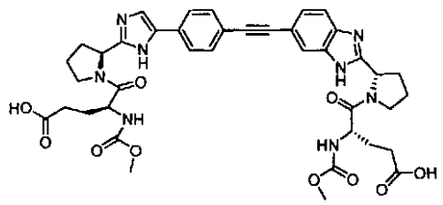
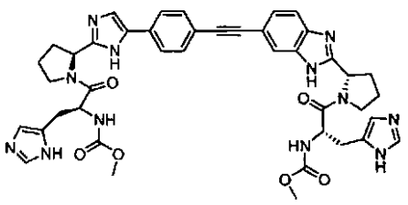
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
869		****	711.4
1020		****	707.4
1021		****	707.4
1022		****	771.4
1023		****	771.4

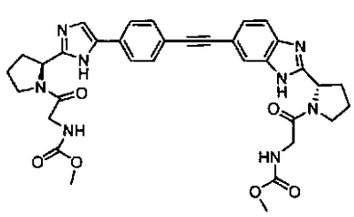
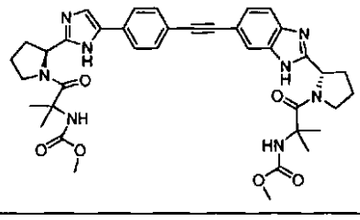
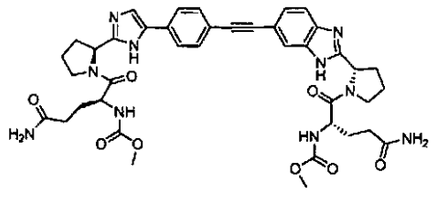
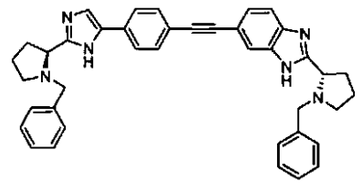
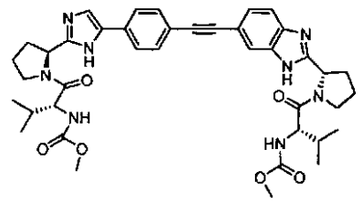
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
1024		****	765.4
1025		****	789.4
1026		****	755.3
1027		****	753.4
1028		****	681.3

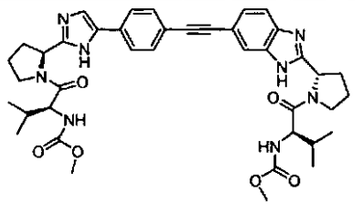
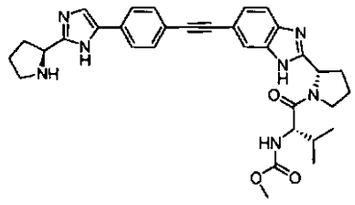
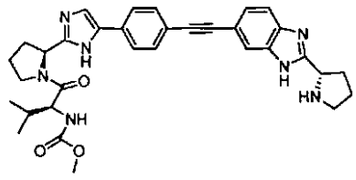
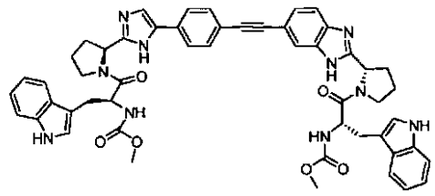
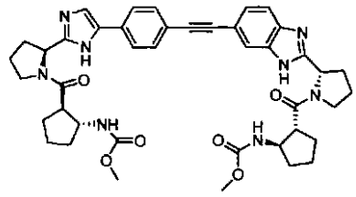
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
1029		****	733.3
1030		****	793.4
1031		****	741.3
1032		****	751.4
1033		****	738.4

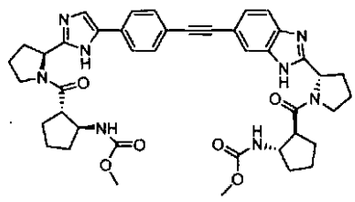
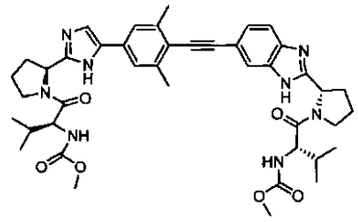
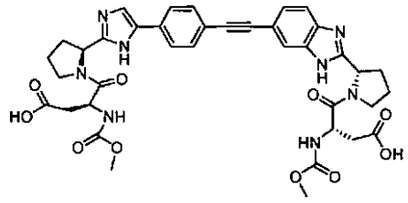
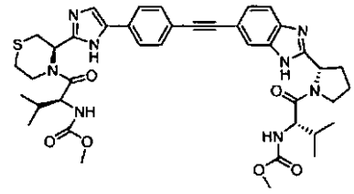
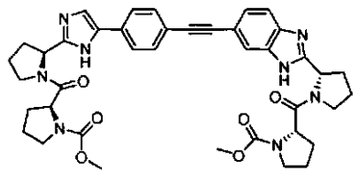
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
1034		***	623.3
1035		**	423.3
1036		****	709.3
1037		****	741.3
1038		*	703.2

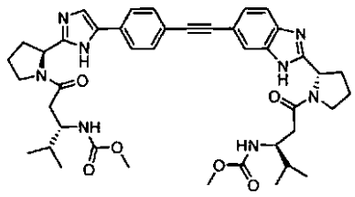
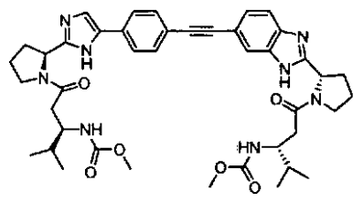
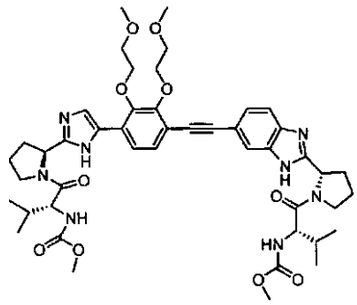
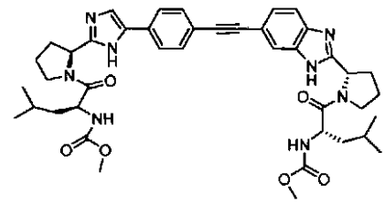
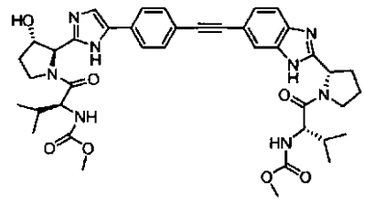
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
1039		***	761.4
1040		****	755.4
1041		****	765.4
1042		*	731.2
1043		**	705.3

Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
1044		**	761.4
1045		****	833.4
1046		***	767.3
1047		**	797.3
1048		***	813.4

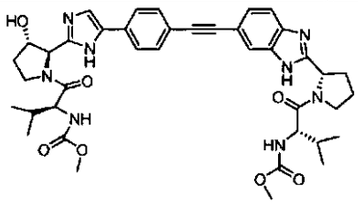
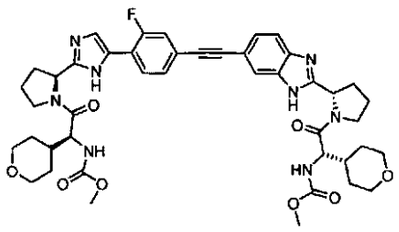
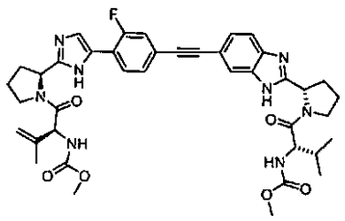
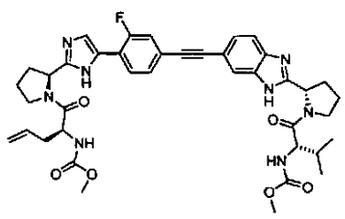
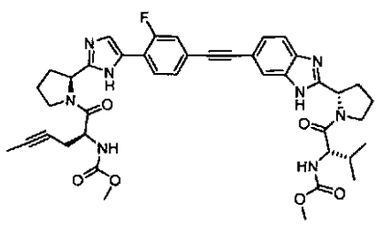
1049		**	653.3
1050		**	709.3
1051		***	795.3
1052		*	603.3
1053		****	737.4

Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
1054		****	737.4
1055		**	580.3
1056		**	580.3
1057		****	911.4
1058		**	761.4

Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
1059		**	761.4
1060		****	765.4
1061		**	769.3
1062		****	769.3
1063		**	733.3

Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
1064		**	765.4
1065		**	765.4
1066		****	885.4
1067		****	765.4
1068		****	753.4

c

Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
1069		****	755.4
1070		****	839.4
1071			
1072			
1073			

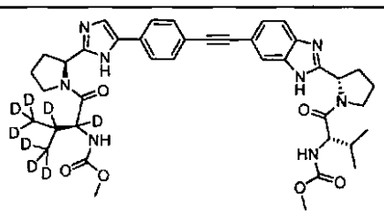
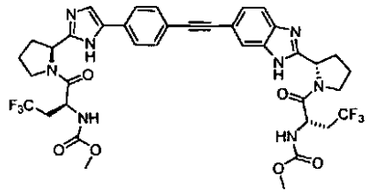
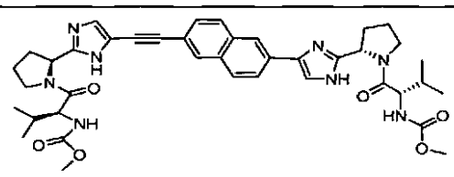
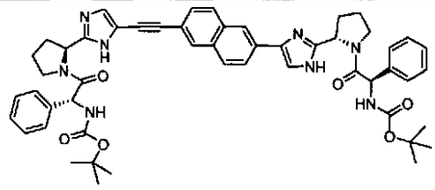
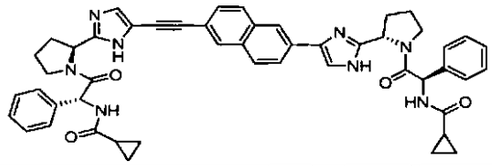
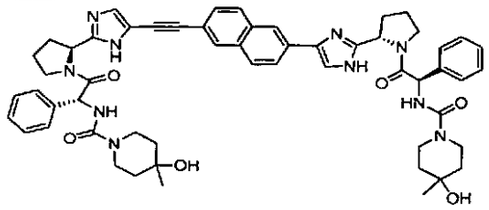
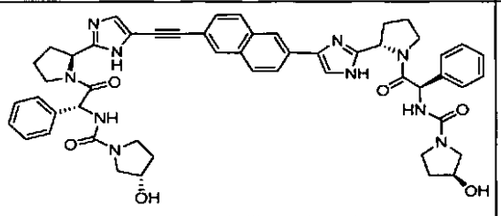
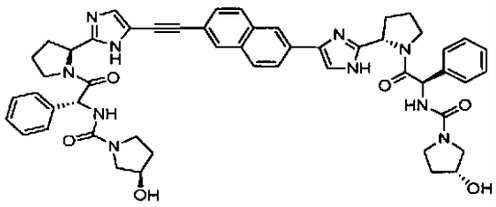
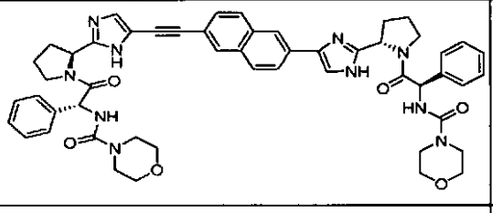
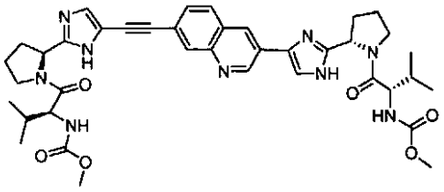
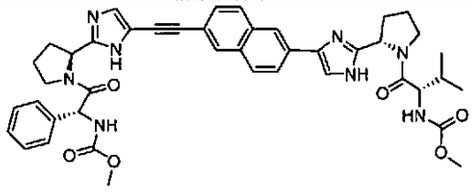
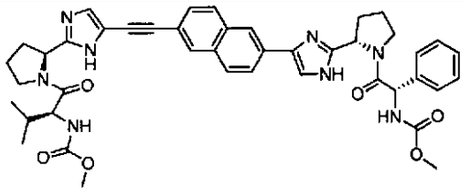
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
1074			
1075			

Tabla 5

Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
803		****	737.4
803		****	889.4
804		****	825.4
805		****	971.5
806		***	915.4

Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
807		***	915.4
808		****	915.4
1076		****	738.4
1077		****	771.4
1078		****	771.4

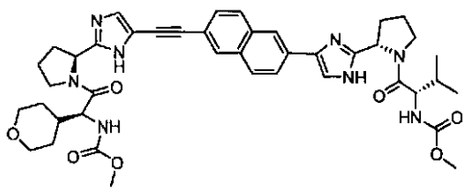
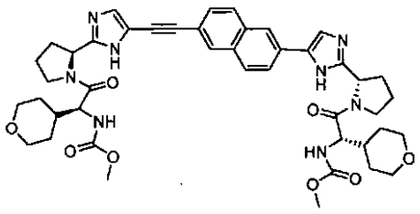
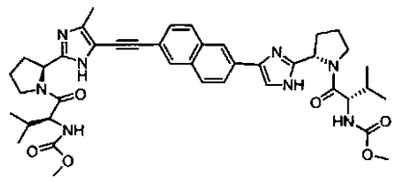
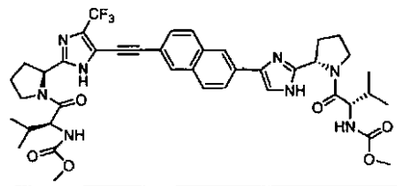
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H$^+$)
1079		****	779.4
1080			821.4
1081			
1082			

Tabla 6

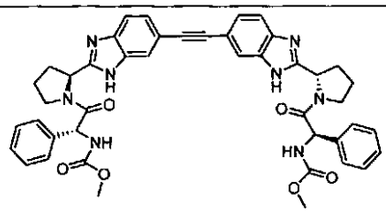
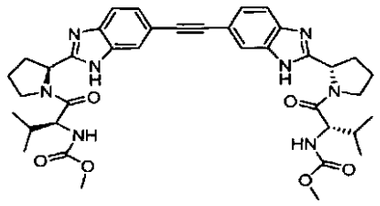
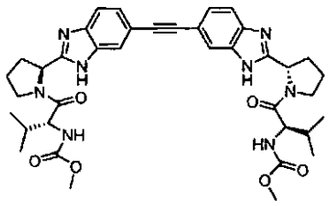
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
851		****	779.3
852		****	711.4
853		****	711.4

Tabla 7

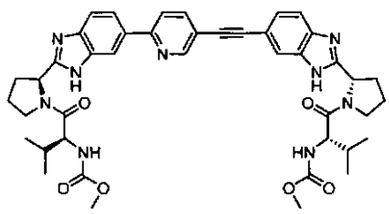
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
1083		****	788.4

Tabla 8

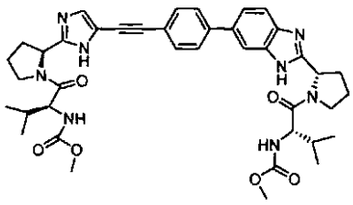
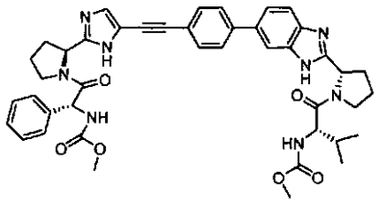
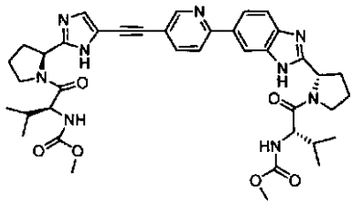
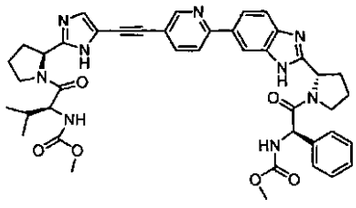
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
1084		****	737.4
1085		****	771.4
1086		****	738.4
1087		****	772.3

Tabla 9

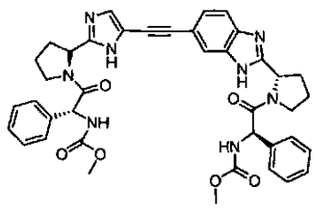
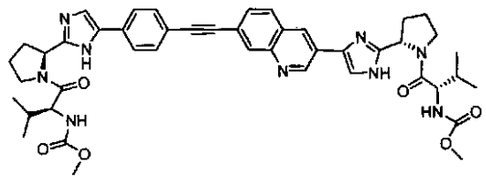
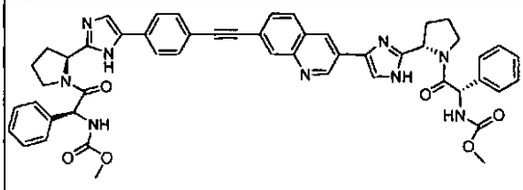
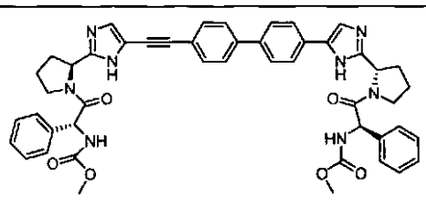
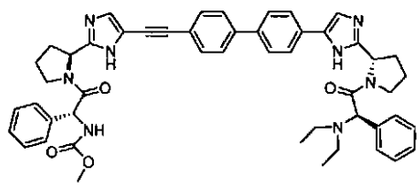
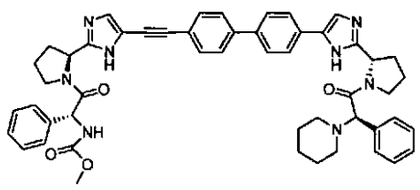
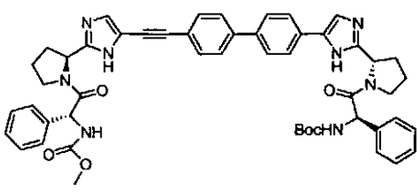
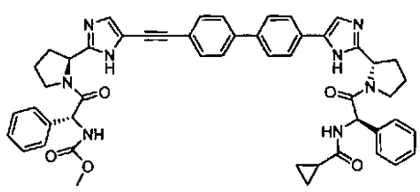
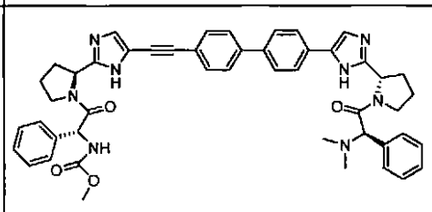
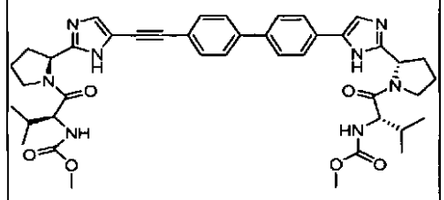
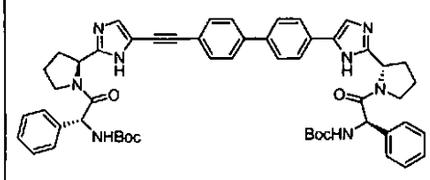
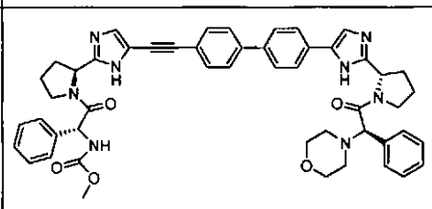
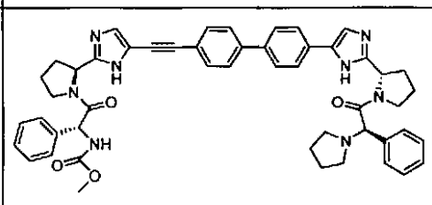
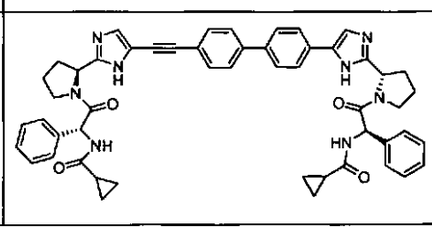
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
700		****	729.3
1088		***	814.4
1089		***	882.4

Tabla 10

Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
750		****	831.4
751		****	829.4
752		****	841.4
753		****	873.4
754		****	841.4

Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H$^+$)
755		****	801.4
756		****	763.4
757		****	915.4
758		****	843.4
759		****	827.4
760		****	851.4

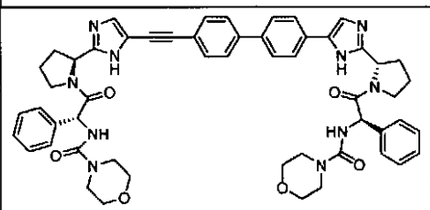
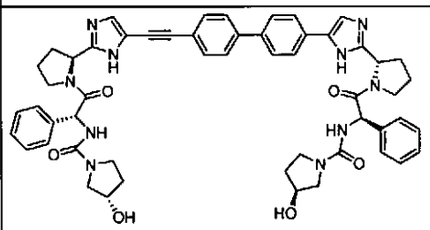
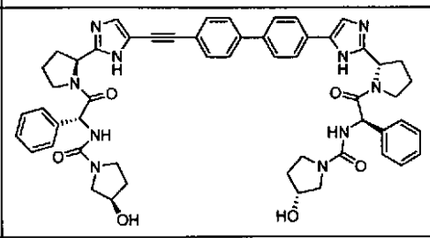
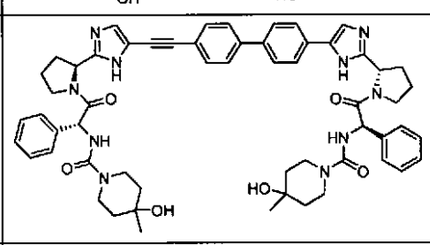
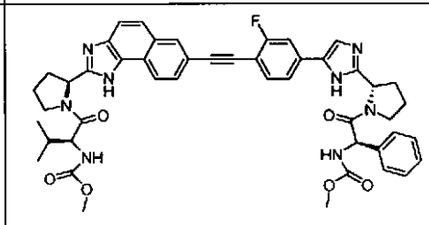
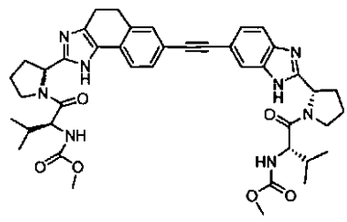
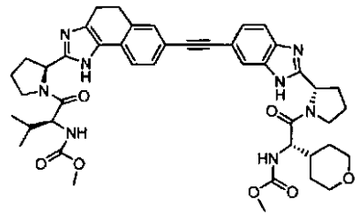
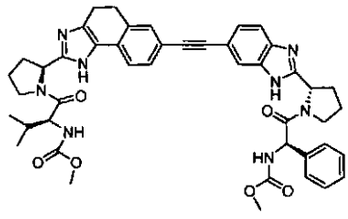
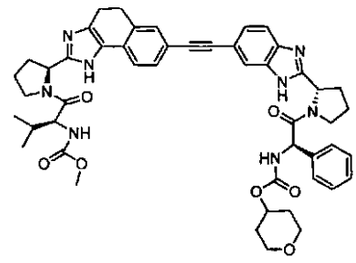
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
761		****	941.4
762		****	941.4
763		****	941.4
870		****	997.6
1100		****	839.4

Tabla 11

Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)$^+$
1101			763.4
1102			805.4
1103			797.4
1104			867.4

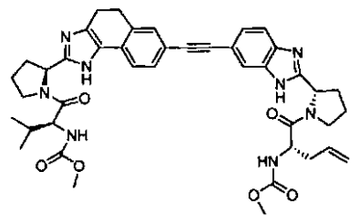
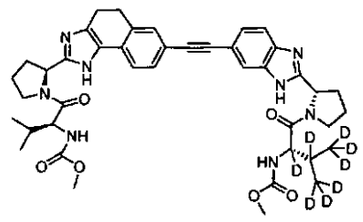
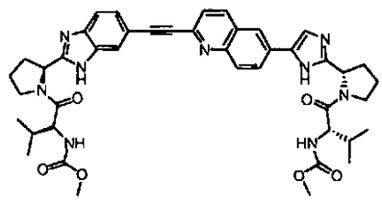
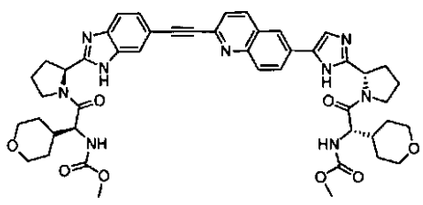
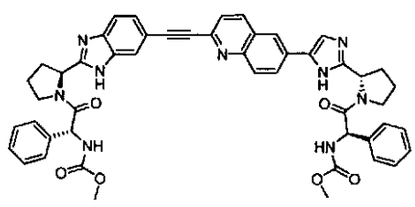
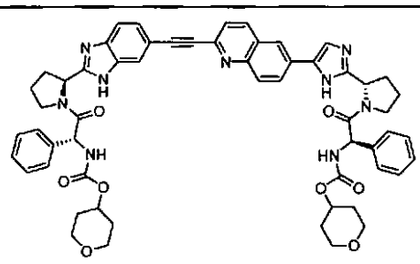
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)$^+$
1105			761.4
1106			771.4

Tabla 12

Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)$^+$
1107			788.4
1108			872.4
1109			856.3
1110			996.4

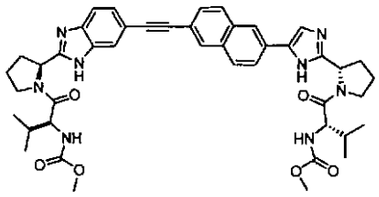
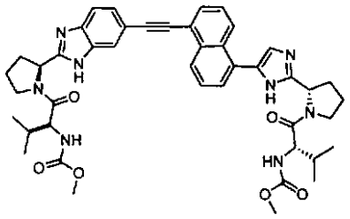
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)$^+$
1111			787.4
1112			787.4

Tabla 13

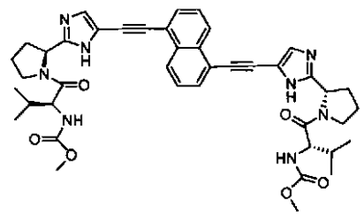
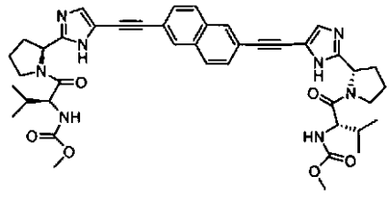
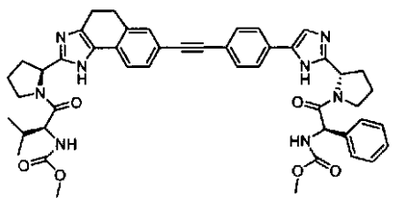
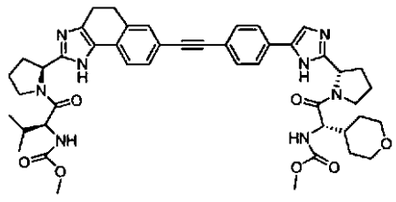
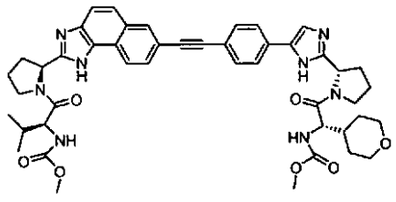
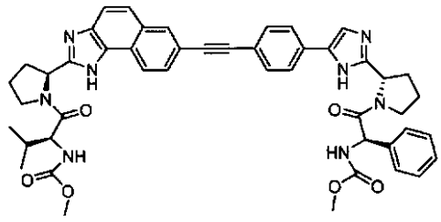
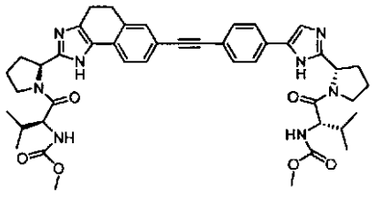
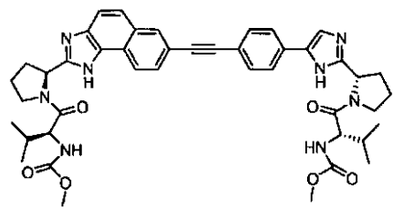
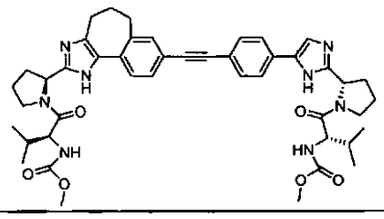
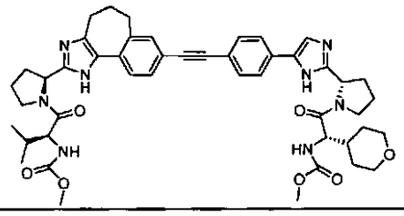
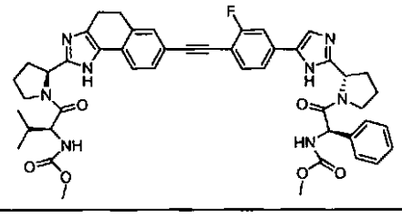
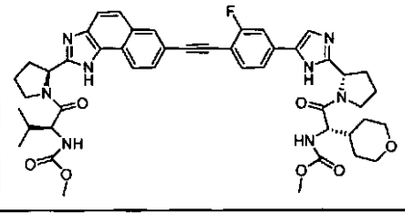
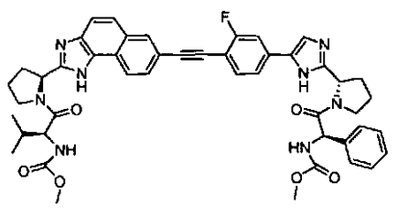
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)$^+$
1113			761.4
1114			

Tabla 14

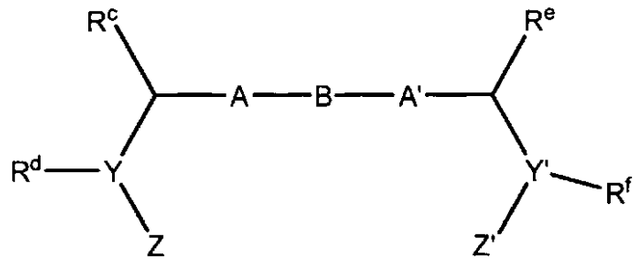
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)$^+$
1090		****	832.4
1091		****	831.4
1092		****	829.4
1093		****	821.4
1094		****	789.4

Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)$^+$
1095		****	787.4
1096		****	803.4
1097		****	845.4
1098		****	841.4
1099		****	847.4

Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)$^+$
1100		****	839.4

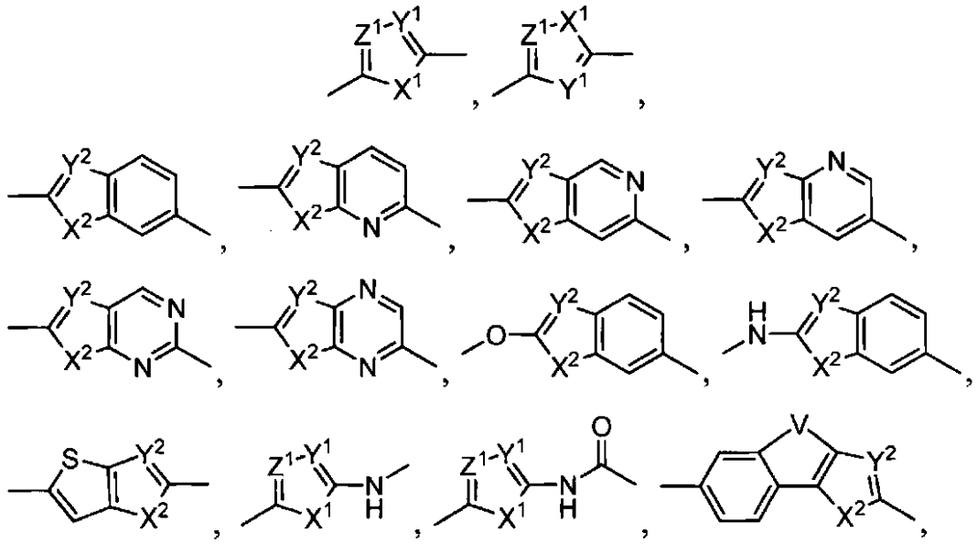
REIVINDICACIONES

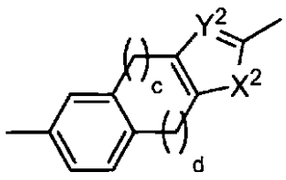
1. Un compuesto de fórmula I:

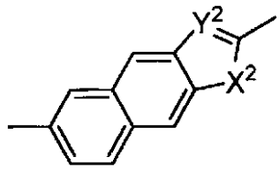


en donde,

A y A' se seleccionan independientemente del grupo que consiste de una ligadura sencilla, $-(CR_2)_n-C(O)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-N(R^N)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-S(O)_k-N(R^N)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-C(O)-N(R^N)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-N(R^N)-C(O)-N(R^N)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-C(O)-O-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-N(R^N)-S(O)_k-N(R^N)-(CR_2)_p-$ y $-(CR_2)_n-N(R^N)-C(O)-O-(CR_2)_p-$ y un grupo heteroarilo seleccionado del grupo que consiste de





y 

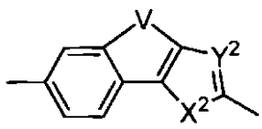
en donde:

X^1 es CH_2, NH, O ó S,

Y^1, Y^2 y Z^1 son cada uno independientemente CH o N,

X^2 es NH, O ó 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 independientemente 0, 1, 2, ó 3 siempre y cuando a y b no sean ambos 0,



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

los carbonos del grupo heteroarilo están opcionalmente sustituidos de manera independiente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo 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 opcionalmente sustituidos de manera independiente con un sustituyente seleccionado del grupo

que consiste de -OH, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida,

a y b son independientemente 1, 2, ó 3.

c y d son independientemente 1 ó 2,

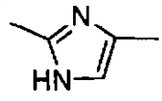
n y p son independientemente 0, 1, 2, ó 3,

k es 0, 1, ó 2,

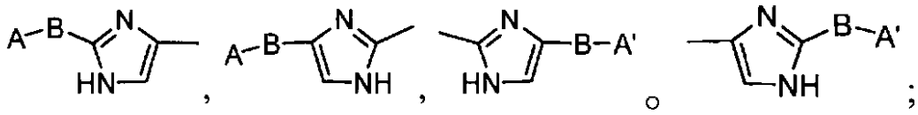
cada R se selecciona independiente del grupo que consiste de hidrógeno, -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida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

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

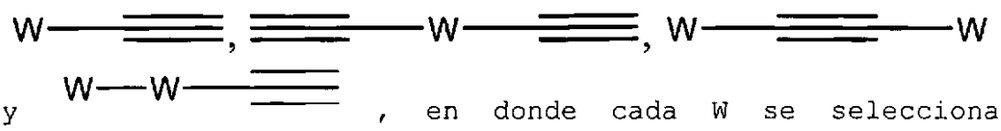
en donde para cada A y A', B puede estar unido a cualquier lado de A y A' de tal manera que

en el ejemplo de A o A' es 

'el A-B-A' puede ser cualquiera de:



B se selecciona del grupo que consiste de un ligadura sencilla, una triple ligadura,  ,



y , en donde cada W se selecciona independientemente del grupo que consiste de un grupo cicloalquenilo, grupo arilo, y grupo heteroarilo, siempre y cuando una triple ligadura no esté unida a W en un heteroátomo;

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

cada heteroátomo, si está presente, es independientemente N, O ó S,

cada uno de R^c, R^d, R^e y R^f puede estar opcionalmente sustituido por alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo C_1 a C_8, aralquilo, o un anillo de 4 a 8 miembros el cual puede ser cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo o arilo, y en donde, cada heteroátomo, si está presente, es independientemente N, O ó S,

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

heterociclo de 4 a 8 miembros el cual está opcionalmente fusionado a otro heterociclo de 3 a 6 miembros o anillo heteroarilo, y

R^e y R^f están opcionalmente unidos para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros el cual está opcionalmente fusionado a otro heterociclo de 3 a 6 miembros o anillo heteroarilo;

Y y Y' son cada uno independientemente carbono o nitrógeno; y

Z y Z' se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C1 a C8, heteroalquilo C1 a C8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, 1-3 aminoácidos, $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$, $-U-(CR^4_2)_t-R^8$ 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 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 independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo y aralquilo,

R^8 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo 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 independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo 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,

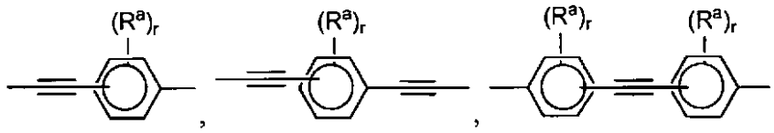
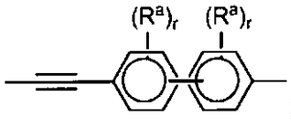
cada t es independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4, y

u es 0, 1, ó 2,

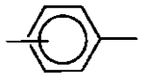
2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde cada W está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo C_1 a Cl_2, heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino, y si W no es aromático, está opcionalmente sustituido con oxo.

3. El compuesto según la reivindicación 2, en donde cada W está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno del grupo que consiste de -CN, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-CF_3$ y -F.

4. El compuesto según la reivindicación 1, en donde B se selecciona del grupo que consiste de una triple

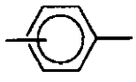
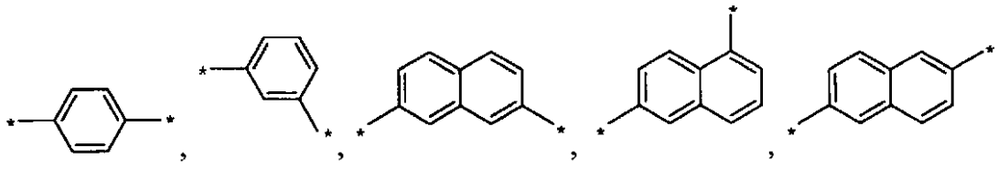
ligadura,  , y  ;

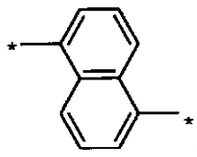
en donde:

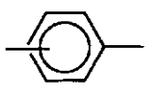
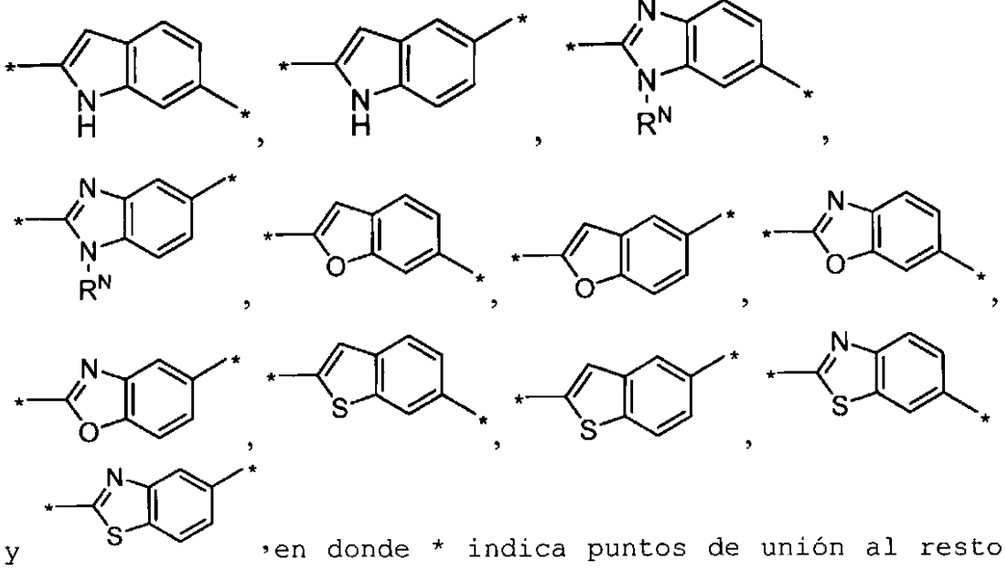
 es un grupo arilo o heteroarilo divalente el cual puede ser policíclico con patrones conectivos variables;

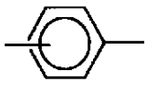
cada r es independientemente de 0 a 4; y

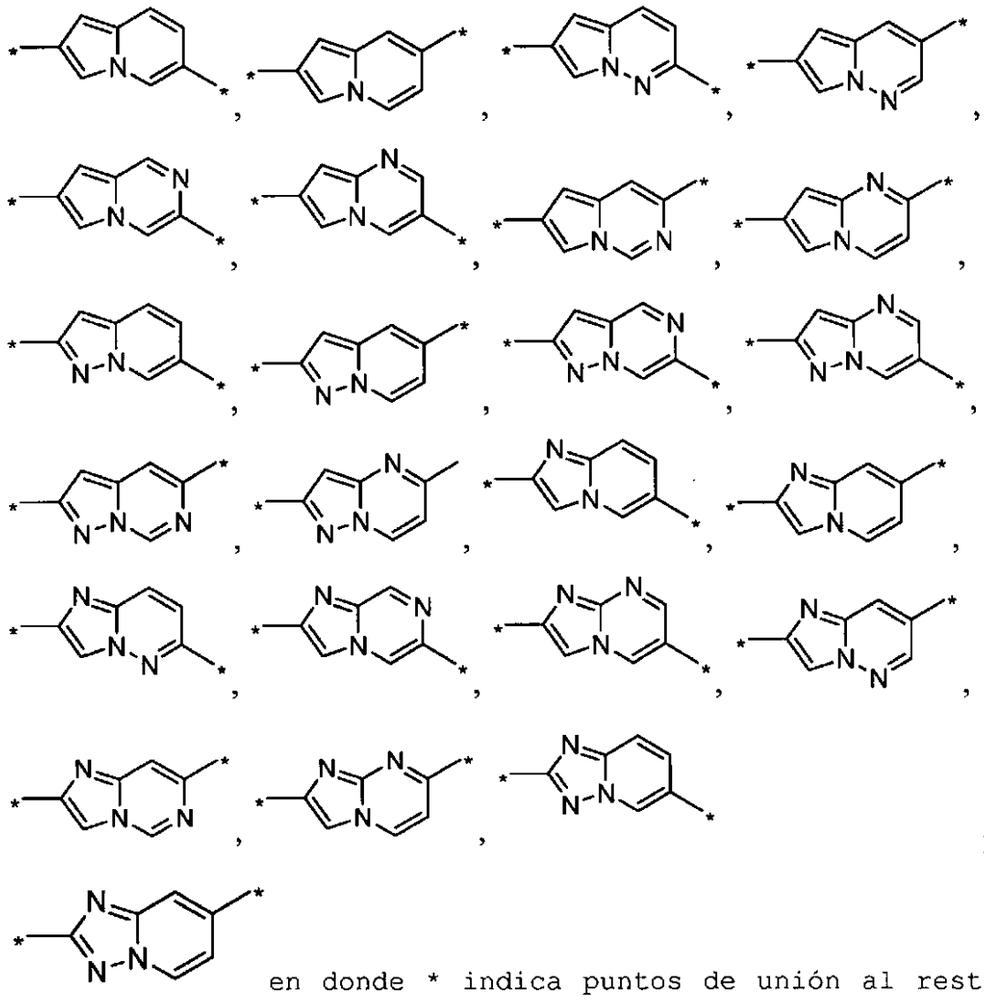
cada R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste de -OH, -CN, - NO_2, halógeno, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino.

5. El compuesto según la reivindicación 4, en donde  , cuando está presente, se selecciona del grupo que consiste de 

y  en donde * indica puntos de unión al resto del compuesto y cada residuo fenilo incluye opcionalmente de manera independiente 1 ó 2 nitrógenos como heteroátomos.

6. El compuesto según la reivindicación 4, en donde  cuando está presente, se selecciona del grupo que consiste de:  y en donde * indica puntos de unión al resto del compuesto, el residuo fenilo incluye opcionalmente 1 ó 2 nitrógenos como heteroátomos, y R^N se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -OH, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo 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, en donde  , cuando está presente, se selecciona del grupo que consiste de:



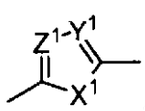
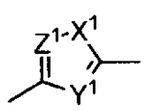
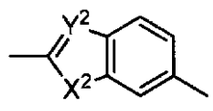
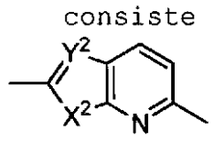
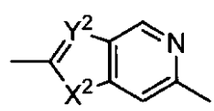
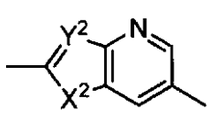
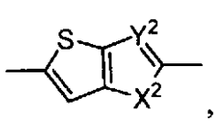
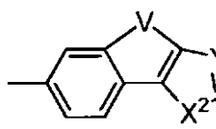
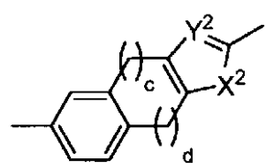
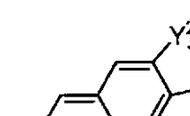
y

en donde * indica puntos de unión al resto del compuesto, y el residuo fenilo incluye opcionalmente 1 ó 2 nitrógenos adicionales como heteroátomos siempre y cuando no sean más de 2 nitrógenos totales en el residuo

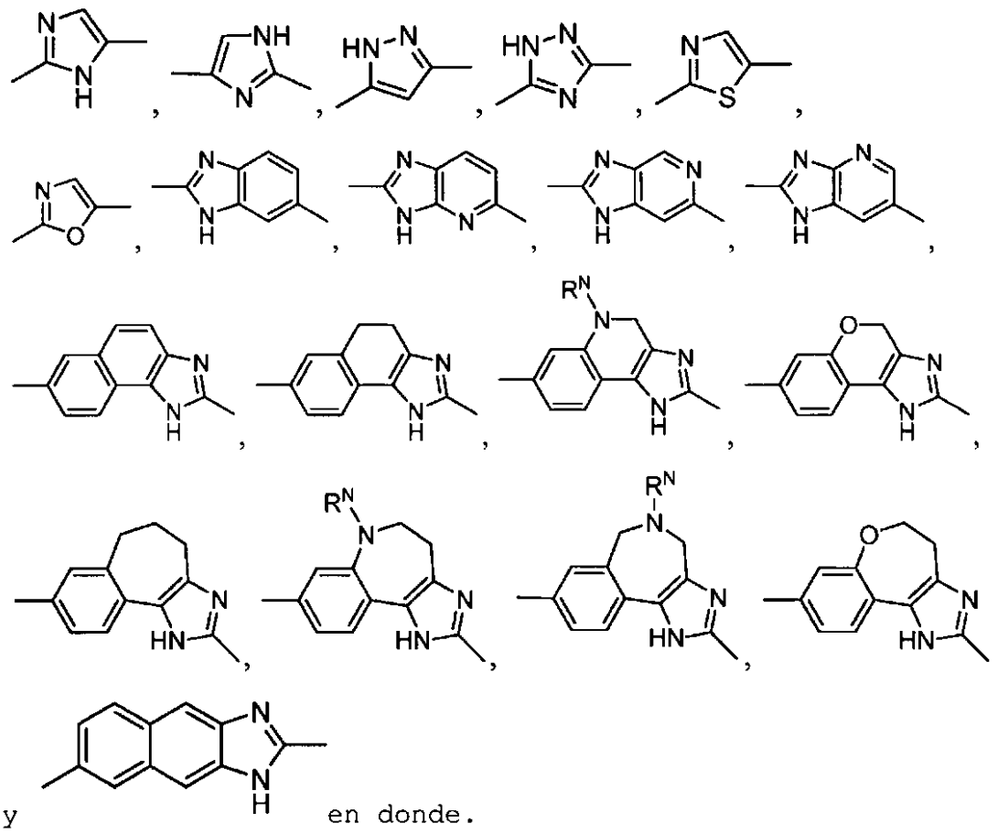
fenilo.

8. El compuesto según la reivindicación 4, en donde cada R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste de -CN, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-CF_3$, o -F.

9. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde A y A' se seleccionan independientemente del grupo que consiste de una ligadura simple, $-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)n-N(R^N)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-C(O)-N(R^N)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-N(R^N)-C(O)-N(R^N)-(CR_2)_p-$ y $-(CR_2)_n-N(R^N)-C(O)-O-(CR_2)_p-$ y un grupo heteroarilo seleccionado del grupo que consiste de











y

10. El compuesto según la reivindicación 9, en donde A y A' se seleccionan independientemente del grupo que consiste de una ligadura simple,



y en donde.

11. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde

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

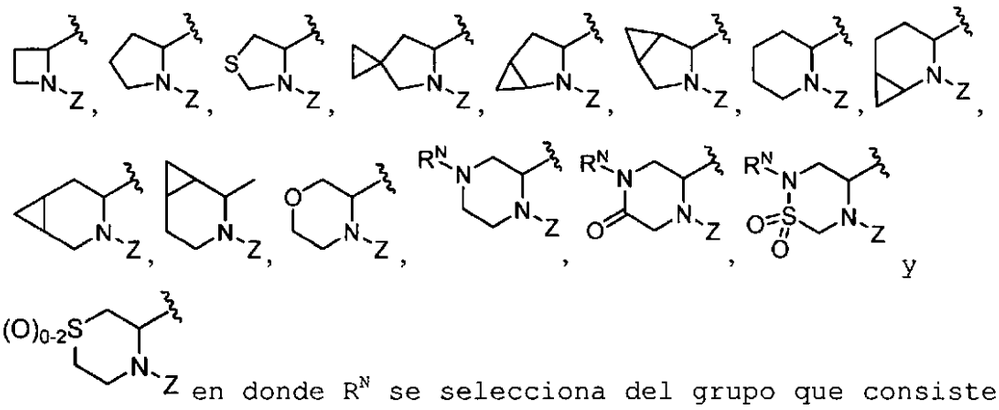
cada heteroátomo, si está presente, es independientemente N, O ó S,

R^c y R^d se unen opcionalmente para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros el cual está opcionalmente fusionado a otro heterociclo de 3 a 6 miembros, y

R^e y R^f se unen opcionalmente para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros el cual está opcionalmente fusionado a otro heterociclo de 3 a 6 miembros.

12. El compuesto según la reivindicación 11, en donde uno o ambos de R^c y R^d o R^e y R^f se unen opcionalmente para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros el cual está opcionalmente fusionado a otro heterociclo de 3 a 6 miembros.

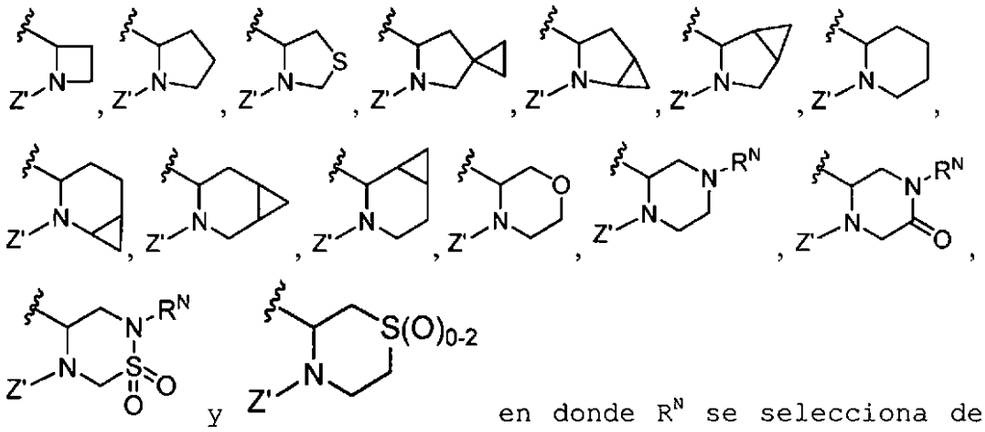
13. El compuesto según la reivindicación 11, en donde R^c y R^d están unidos y forman un sistema de anillos fusionados de heterociclo seleccionado del grupo que consiste de:



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

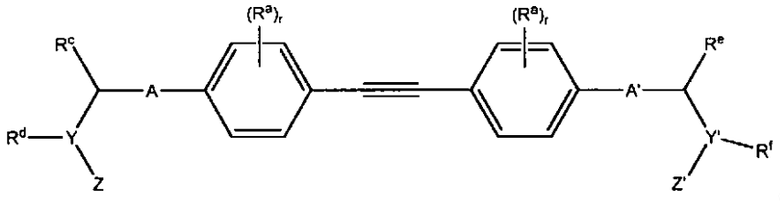
14. El compuesto según la reivindicación 11 ó

13, en donde R^e y R^f se unen para formar un sistema de anillos fusionados heterociclos seleccionado del grupo que consiste de:

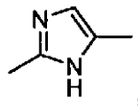


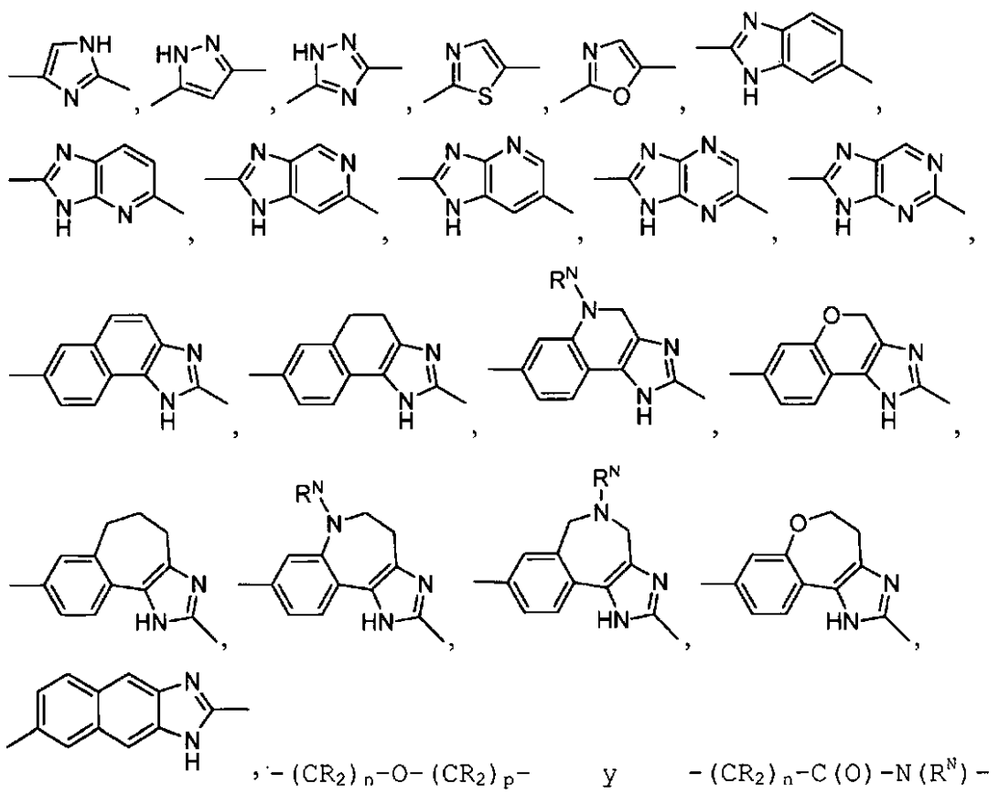
en donde R^N se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -OH, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida.

15. El compuesto según la reivindicación 1, en donde tiene la fórmula III:

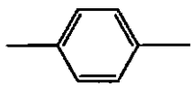


en donde

A y A' se seleccionan independientemente del grupo que consiste de una ligadura simple,  ,



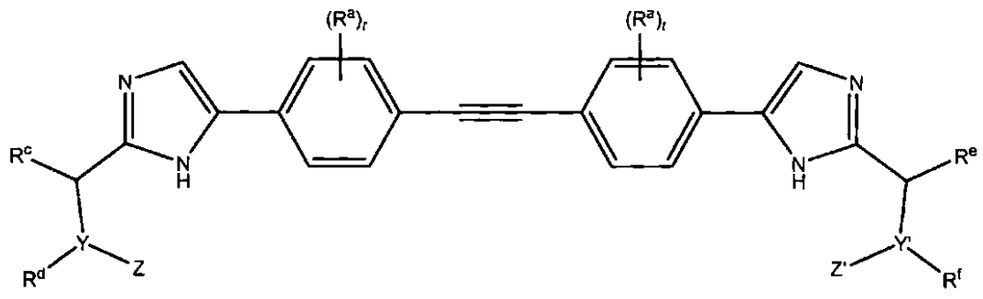
, $-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$ y $-(CR_2)_n-C(O)-N(R^N)-(CR_2)p-$;

cada  incluye opcionalmente de manera independientemente 1 ó 2 nitrógenos como heteroátomos;

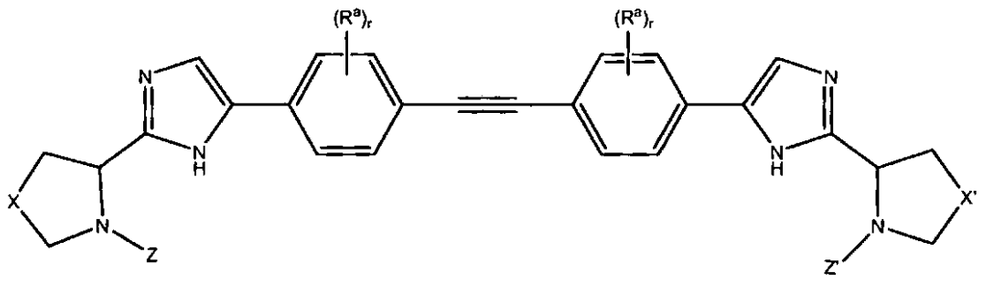
cada R^a se selecciona independiente del grupo que consiste de -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino;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

cada r es 0, 1, 2, 3, ó 4.

16. El compuesto según la reivindicación 15, en donde tiene la fórmula IIIa:

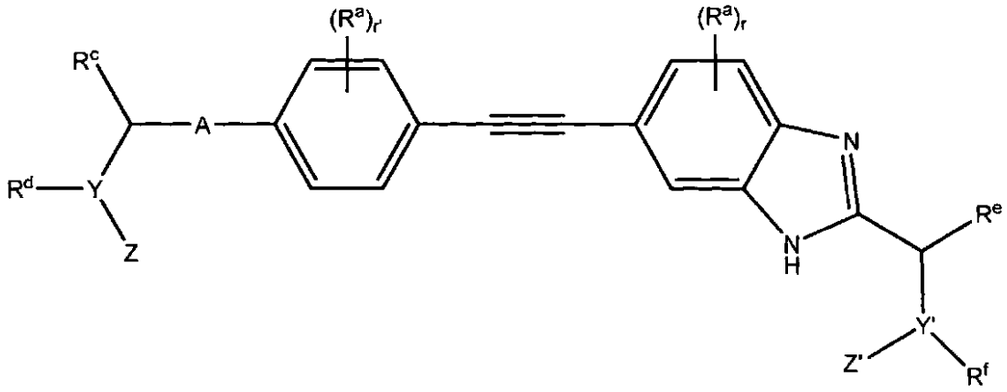


17. El compuesto según la reivindicación 16, en donde tiene la fórmula IIIb:

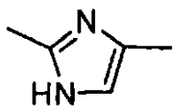
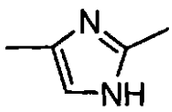


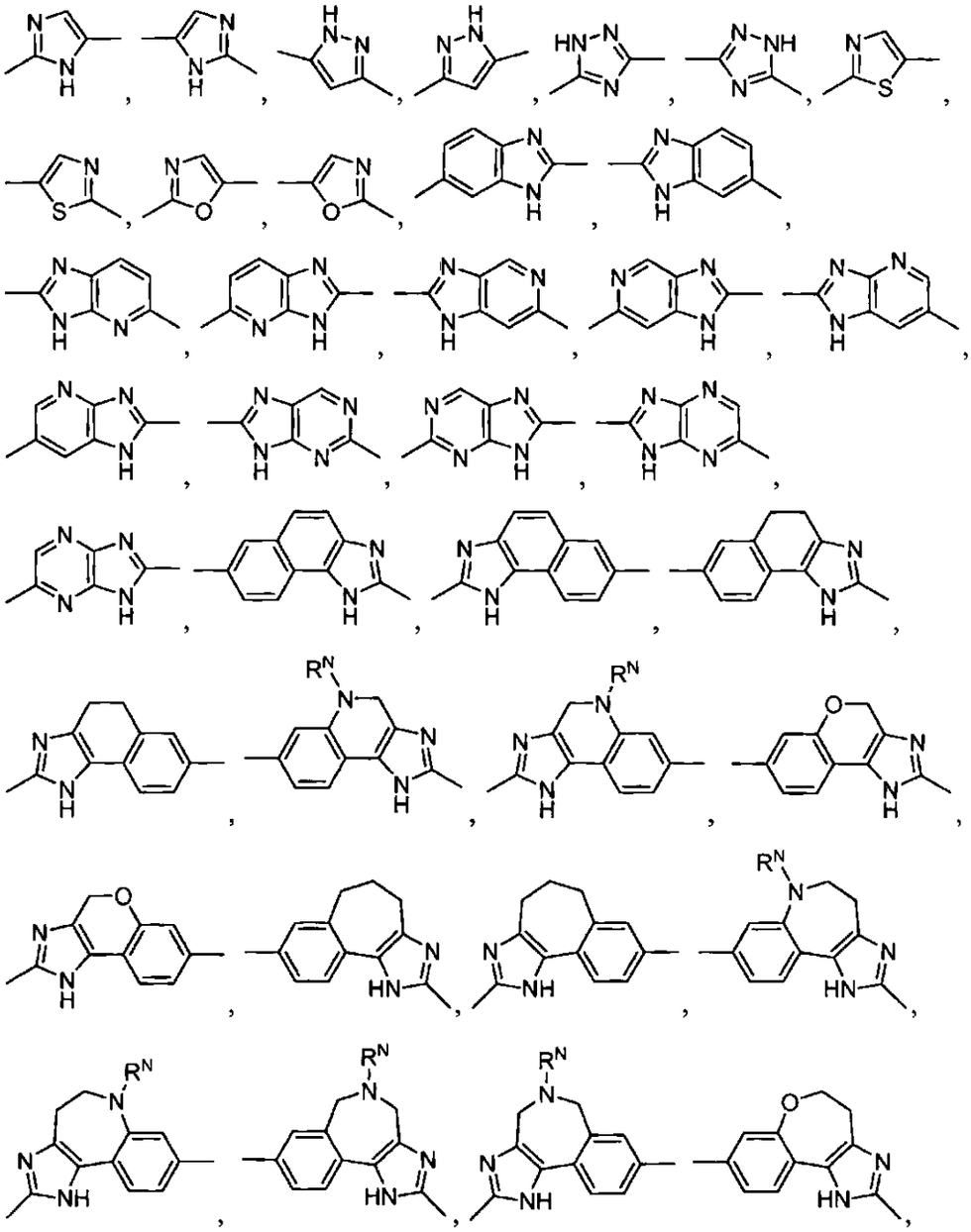
en donde, X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1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

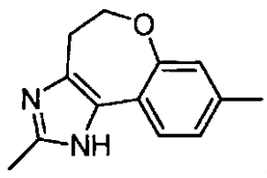
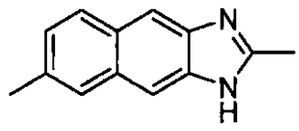
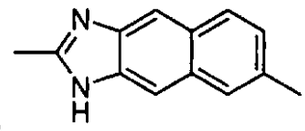
18. El compuesto según la reivindicación 1, en donde tiene la fórmula IV:



en donde

A se selecciona del grupo que consiste de una ligadura simple,  ,  ,



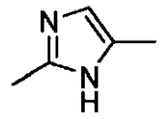
, , , -$(CR_2)_n$-O-$(CR_2)_p$-, -$(CR_2)_n$-C(O)N(R^N)-$(CR_2)_p$- y -(CR_2)n-N(R^N)C(O)-$(CR_2)_p$-;

(imagen) incluye opcionalmente 1 ó 2 nitrógenos como heteroátomos;

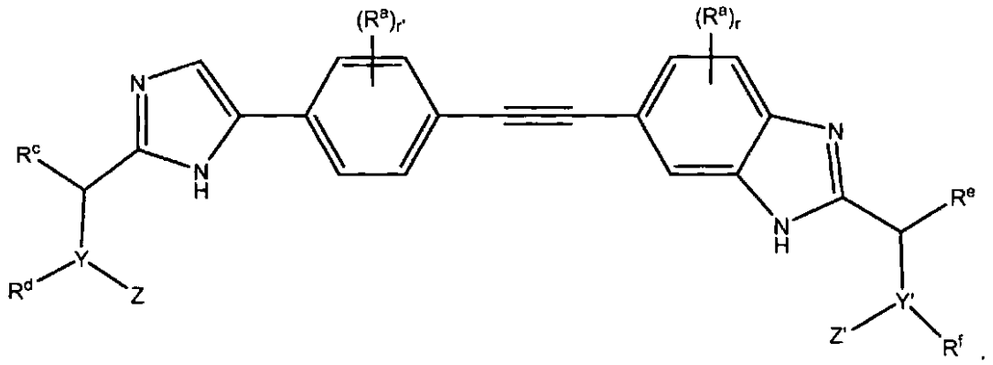
cada R^a se selecciona independiente del grupo que consiste de -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino;

r es 0, 1, 2, ó 3; y

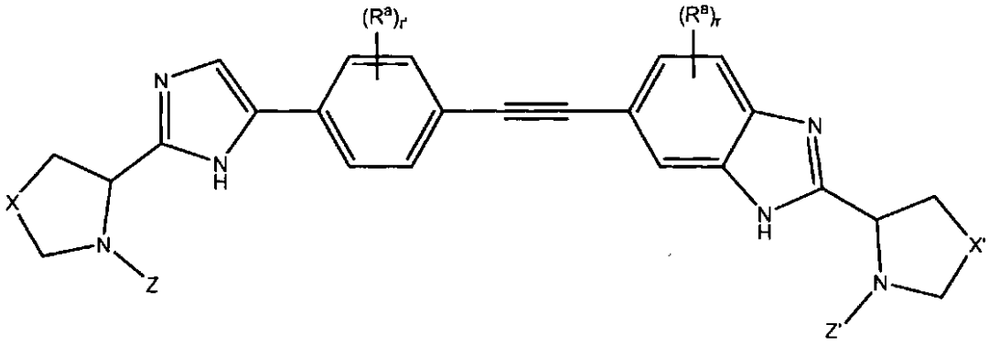
r' es 0, 1, 2, 3, ó 4.

19. El compuesto según la reivindicación 18 en donde A es una ligadura simple,  , -$(CR_2)_n$-C(O)N(R^N)-$(CR_2)_p$- o -$(CR_2)_n$-N(R^N)C(O)-$(CR_2)_p$-.

20. El compuesto según la reivindicación 18, en donde tiene la fórmula IVa:

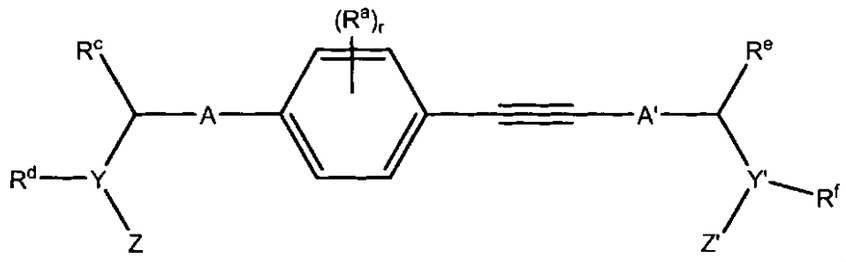


21. El compuesto según la reivindicación 20, en donde tiene la fórmula IVb:



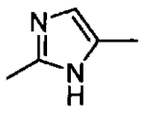
en donde, X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1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

22. El compuesto según la reivindicación 1, en donde tiene la fórmula V:

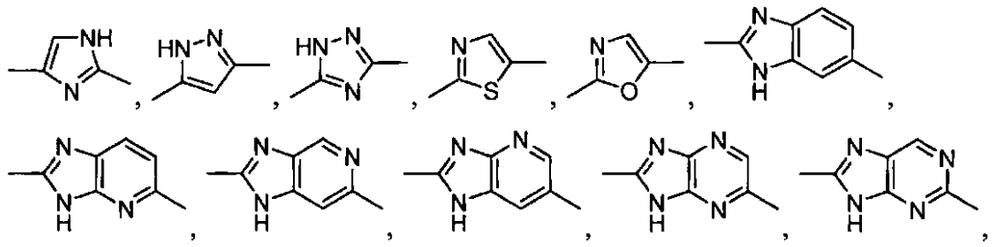


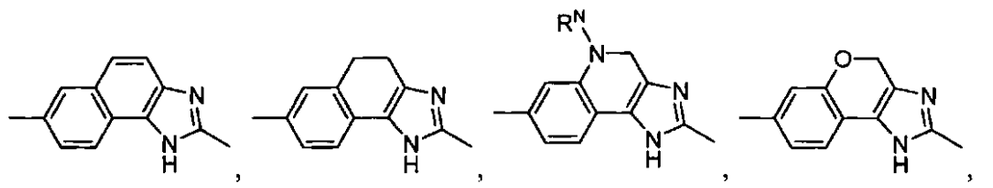
en donde

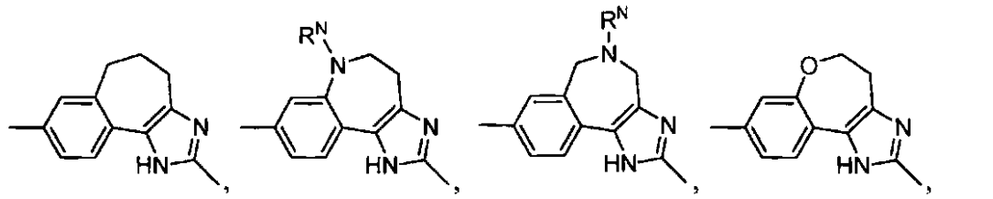
A y A' se seleccionan independientemente del grupo que consiste de una ligadura simple,

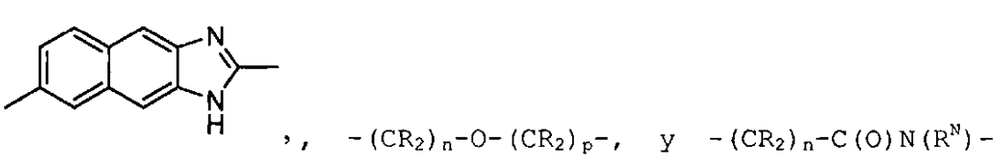


,

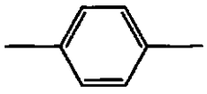








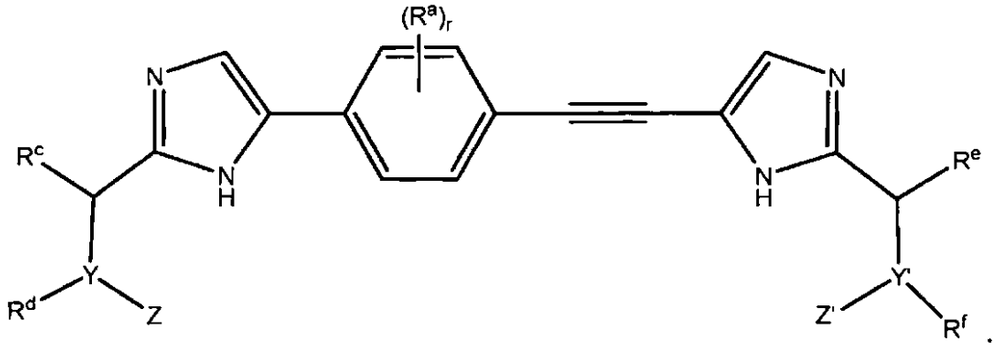
, , $-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$, y $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$;

 incluye opcionalmente 1 ó 2 nitrógenos como heteroátomos;

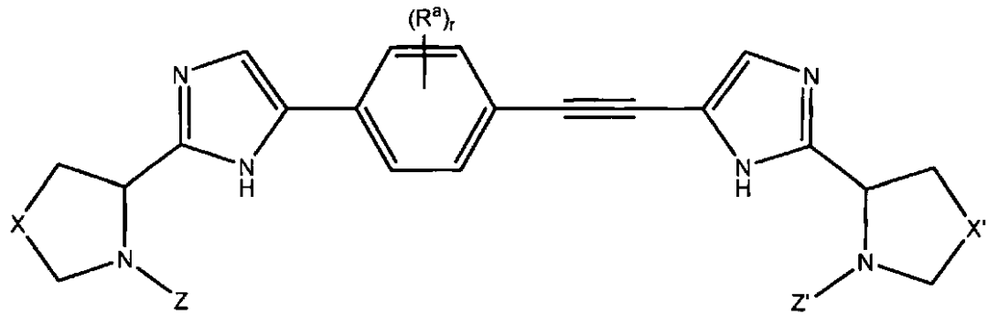
cada R^a se selecciona independiente del grupo que consiste de -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino;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

r es 0, 1, 2, 3, ó 4.

23. El compuesto según la reivindicación 22, en donde tiene la fórmula Va:



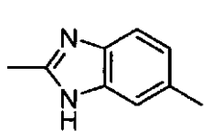
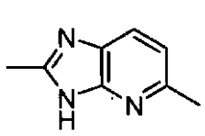
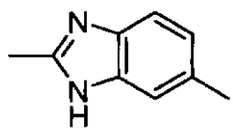
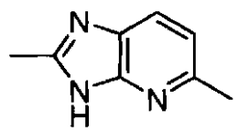
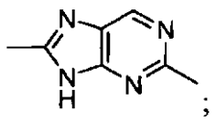
24. El compuesto según la reivindicación 23, en donde tiene la fórmula Vb:



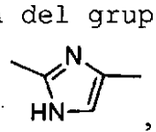
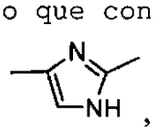
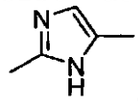
en donde cada uno de X y X' se seleccionan independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1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

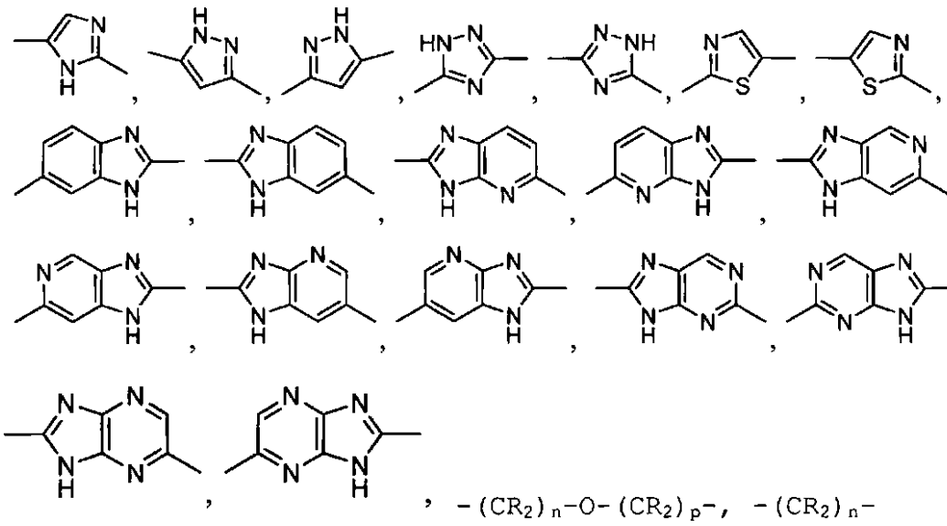
25. El compuesto según la reivindicación 22, en donde:

A se selecciona del grupo que consiste de

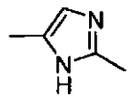
 ,  ,  ,  , y  ; y

A' se selecciona del grupo que consiste de

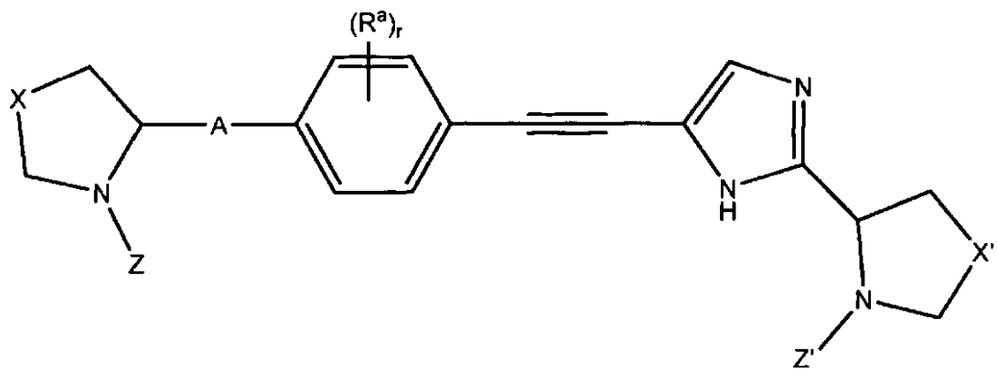
 ,  ,  ,



, $-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$ y $-(CR_2)_n-N(R^N)C(O)-(CR_2)_p-$.

26. El compuesto según la reivindicación 25, en donde A' es  .

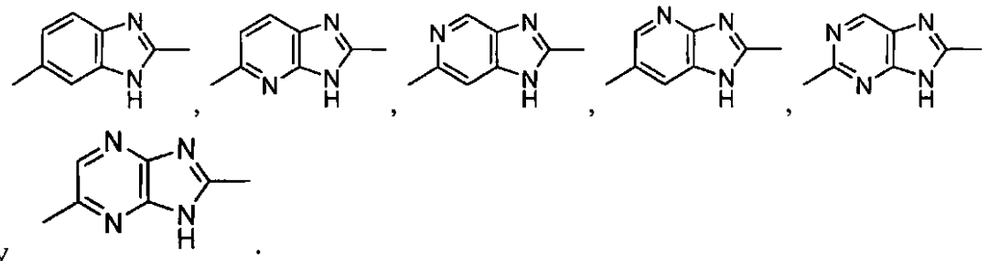
27. El compuesto según la reivindicación 26, en donde tiene la fórmula Vc:



en donde X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y -

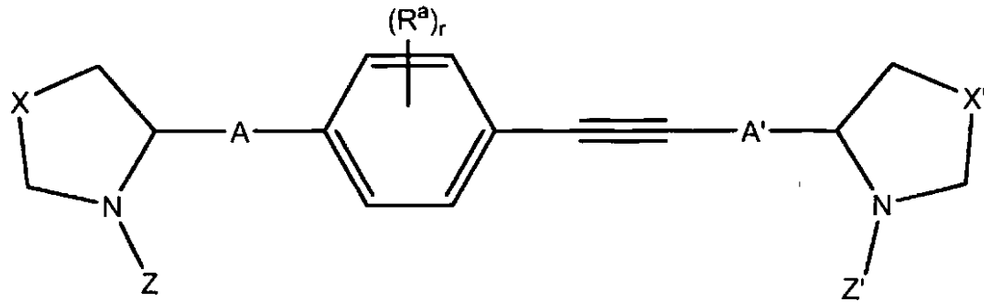
$CH_2N(R^1)$-, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

28. El compuesto según la reivindicación 25, en donde A' se selecciona del grupo que consiste de



y .

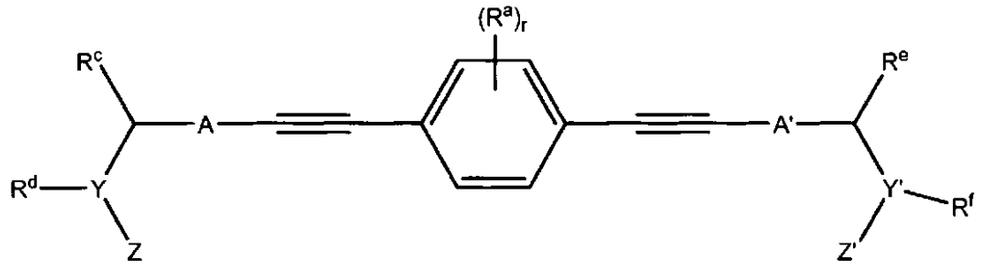
29. El compuesto según la reivindicación 28, en donde tiene la fórmula Vd:



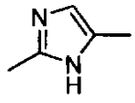
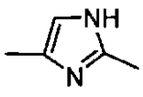
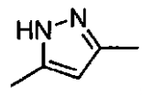
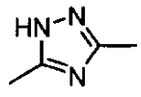
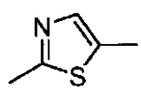
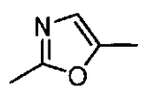
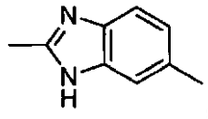
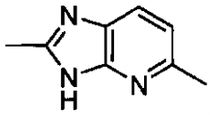
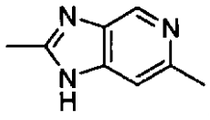
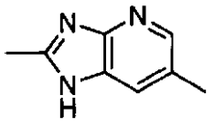
en donde X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a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

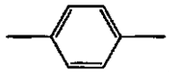
cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

30. El compuesto según la reivindicación 1, en donde tiene la fórmula VI:



en donde

A y A' se seleccionan independientemente del grupo que consiste de una ligadura simple,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , $-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$, y $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$;

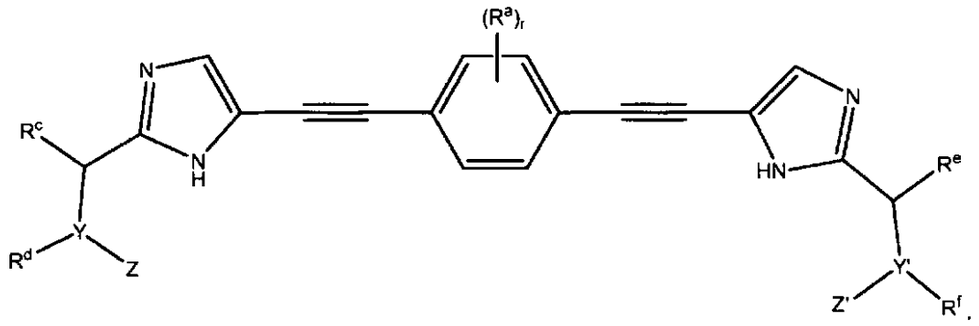
 incluye opcionalmente 1 ó 2 nitrógenos como heteroátomos;

cada R^a se selecciona independiente del grupo que consiste de -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo C_1 a C_{12},

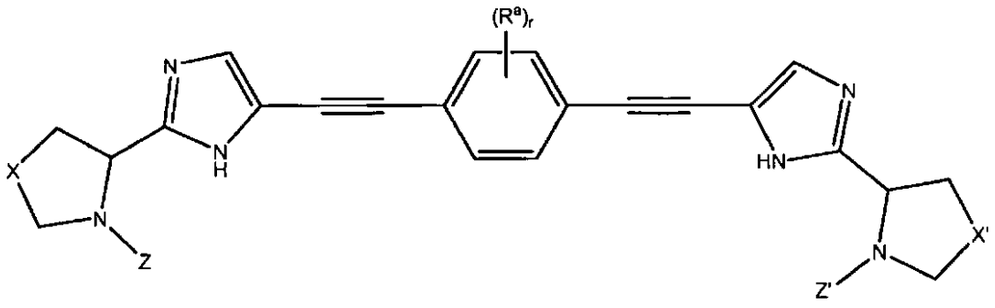
heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino; y

r es 0, 1, 2, 3, ó 4.

31. El compuesto según la reivindicación 30, en donde tiene la fórmula VIa:



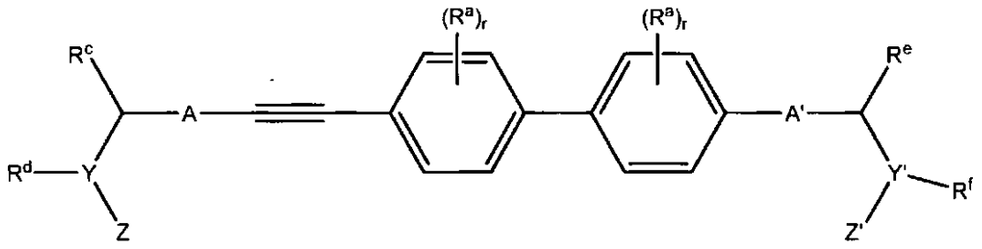
32. El compuesto según la reivindicación 31, en donde tiene la fórmula VIb:



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

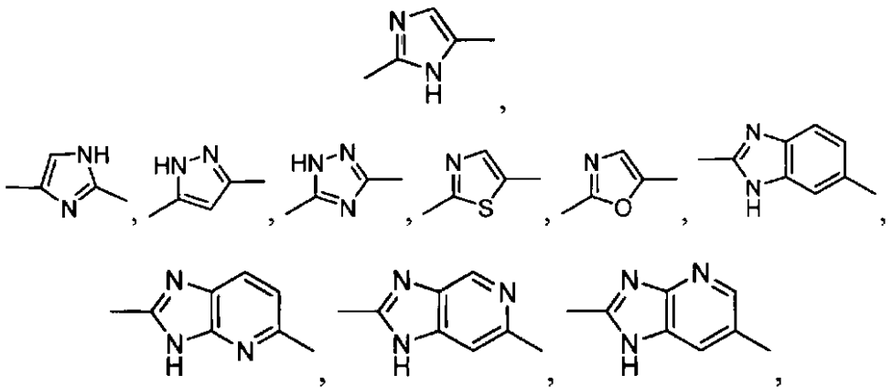
de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

33. El compuesto según la reivindicación 1, en donde tiene la fórmula VII:

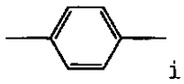


en donde,

A y A' se seleccionan independientemente del grupo que consiste de una ligadura simple,



$-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$ y $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$;

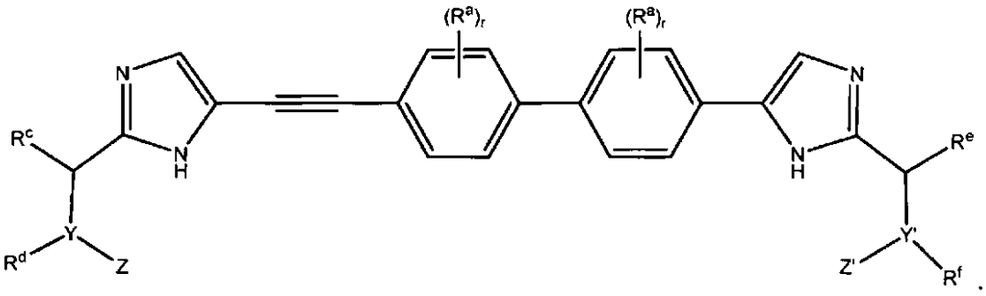
cada  incluye opcionalmente 1 ó 2 nitrógenos como heteroátomos;

cada R^a se selecciona independiente del grupo que

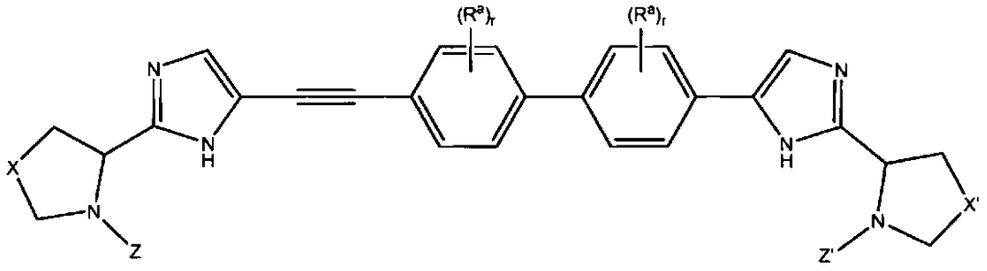
consiste de -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino; y

cada r es independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4.

34. El compuesto según la reivindicación 33, en donde tiene la fórmula VIIa:



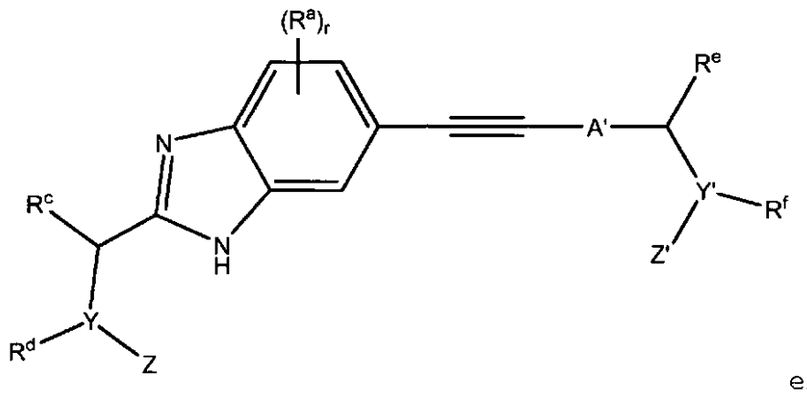
35. El compuesto según la reivindicación 34, en donde tiene la fórmula VIIb:



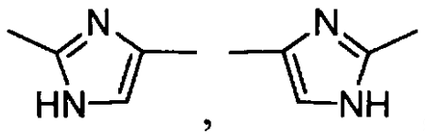
en donde, X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, -CH=CH-, -O-, -S-, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del

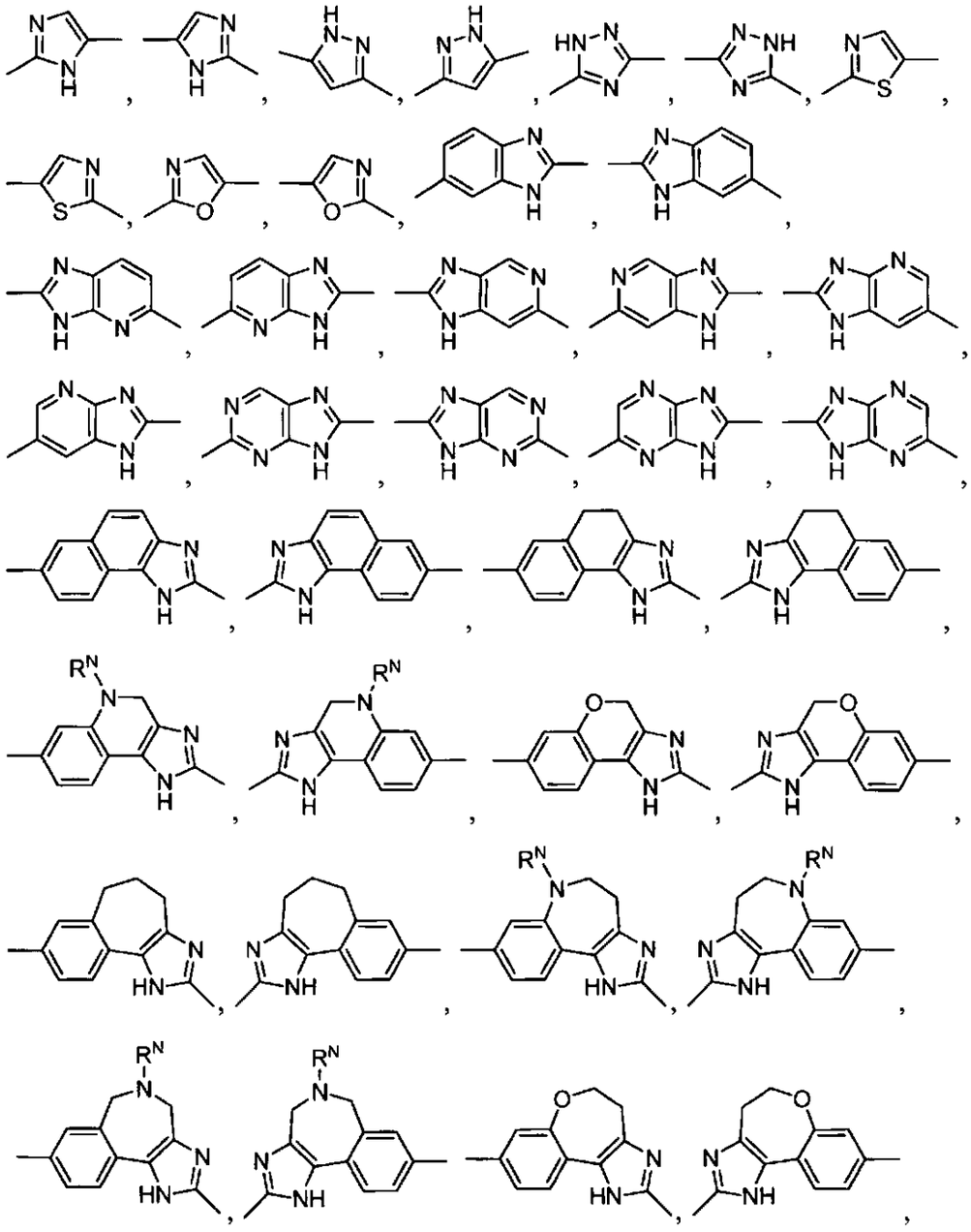
grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

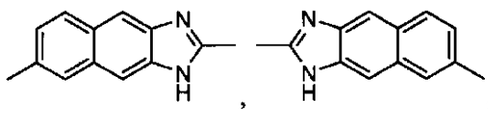
36. El compuesto según la reivindicación 1, en donde tiene la fórmula VIII:



en donde

A' se selecciona del grupo que consiste de una ligadura simple,  ,



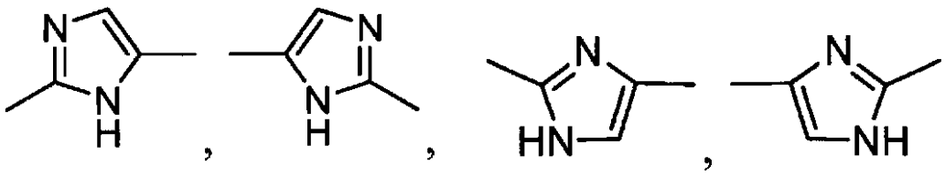


, $-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$ y $-(CR_2)_n-N(R^N)C(O)-(CR_2)_p-$.

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

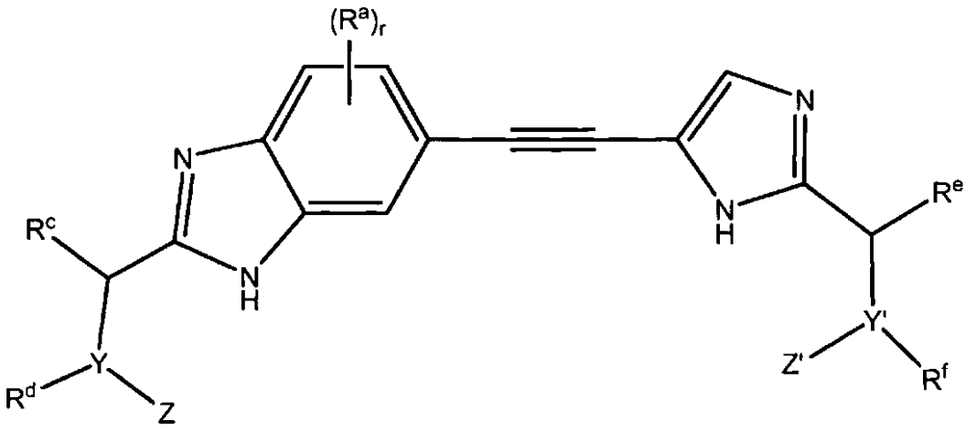
r es 0, 1, 2, ó 3.

37. El compuesto según la reivindicación 36, en donde A' es una ligadura simple,

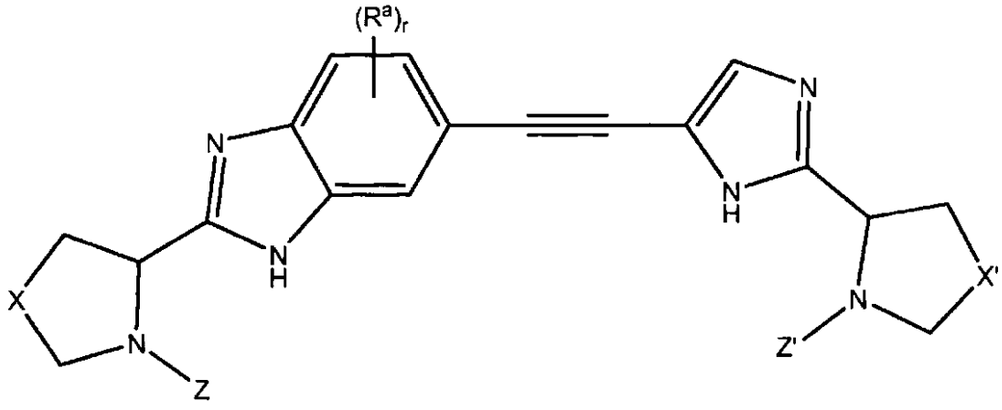


, $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$ o $-(CR_2)_n-N(R^N)C(O)-(CR_2)_p-$.

38. El compuesto según la reivindicación 36, en donde tiene la fórmula VIIIa:

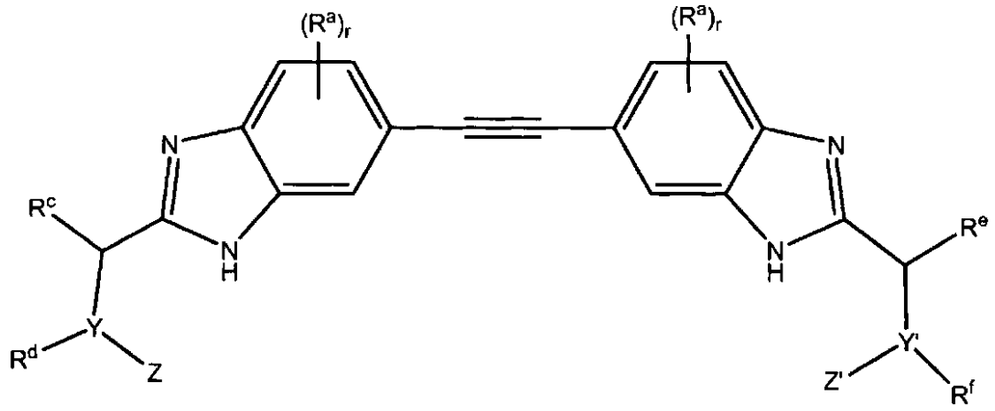


39. El compuesto según la reivindicación 28, en donde tiene la fórmula VIIIb:



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

40. El compuesto según la reivindicación 1, en donde tiene la fórmula IX:

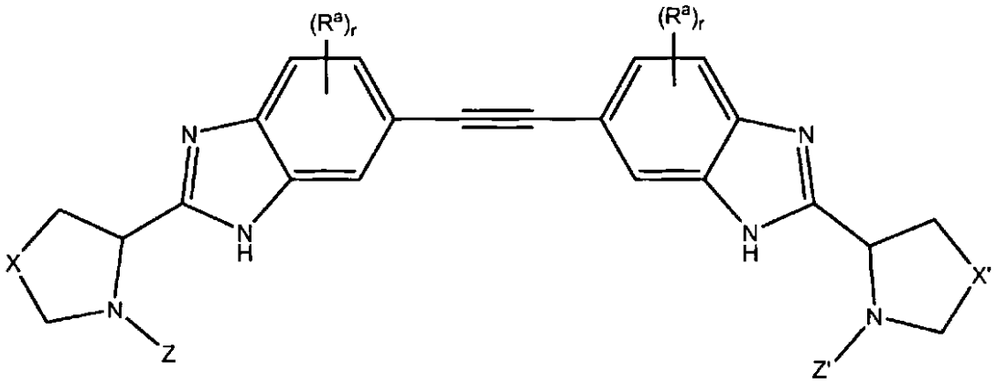


en donde

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

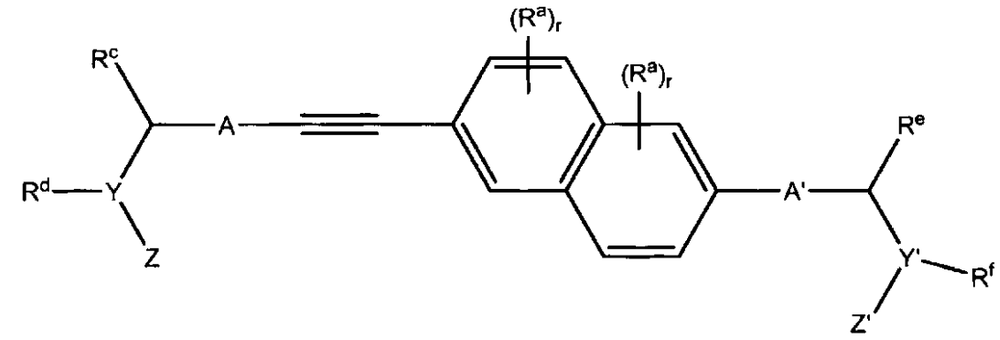
cada r es independientemente 0, 1, 2, ó 3.

41. El compuesto según la reivindicación 40, en donde tiene la fórmula IXa:



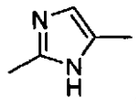
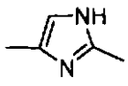
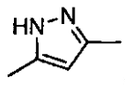
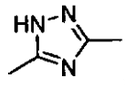
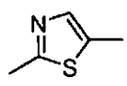
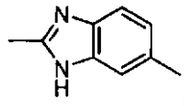
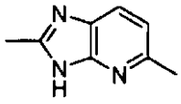
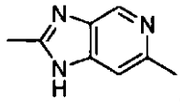
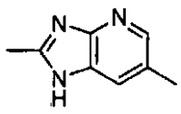
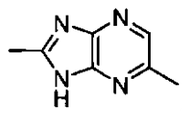
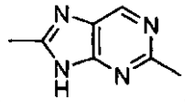
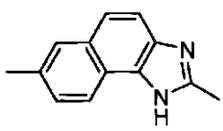
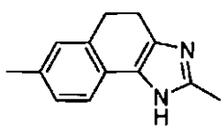
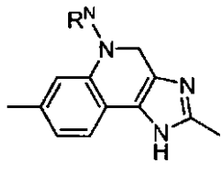
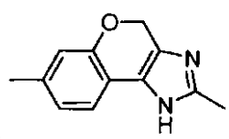
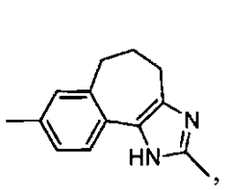
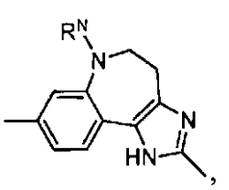
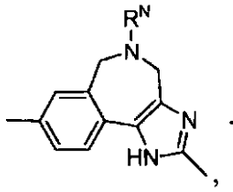
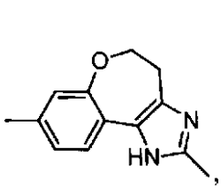
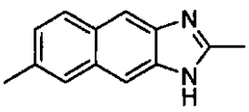
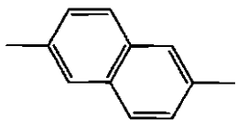
en donde, X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1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

42. El compuesto según la reivindicación 1, en donde tiene la fórmula X:



en donde

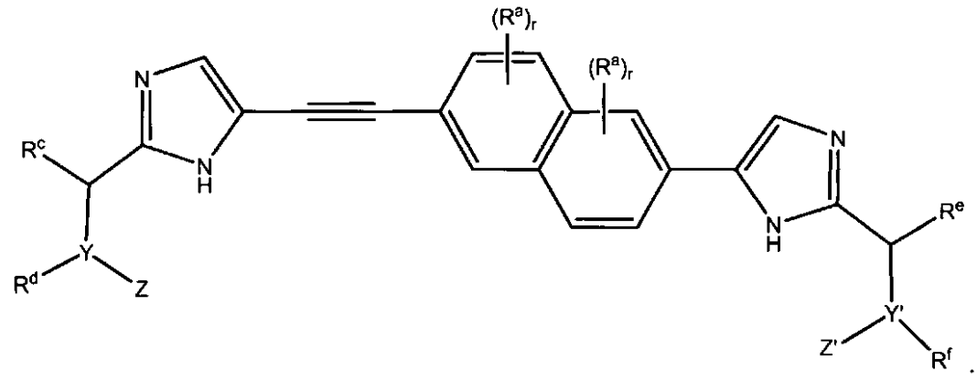
A y A' se seleccionan independientemente del

grupo que consiste de una ligadura simple,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , -$(CR_2)_n$-O-$(CR_2)_p$- y -$(CR_2)_n$-C(O)N(R^N)-$(CR_2)_p$-;  incluye opcionalmente 1, 2, 3 ó 4 nitrógenos como heteroátomos;

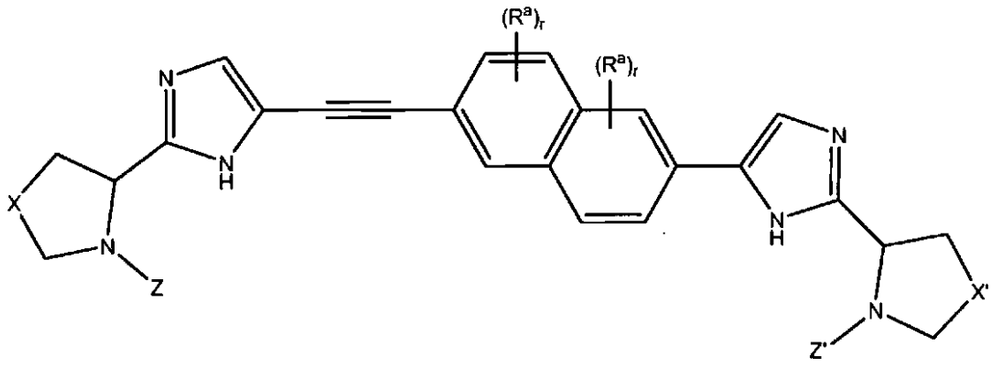
cada R^a se selecciona independiente del grupo que consiste de -OH, -CN, -NO_2, halógeno, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino; y

cada r es independientemente 0, 1, 2, ó 3.

43. El compuesto según la reivindicación 42, en donde tiene la fórmula Xa:



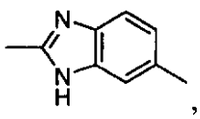
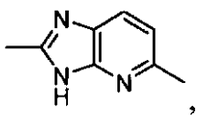
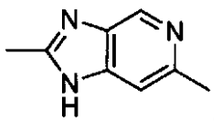
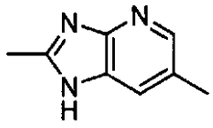
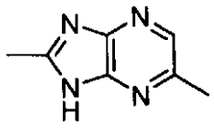
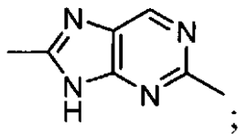
44. El compuesto según la reivindicación 43, en donde tiene la fórmula Xb:

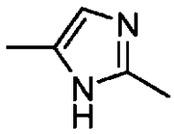


en donde, X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo,

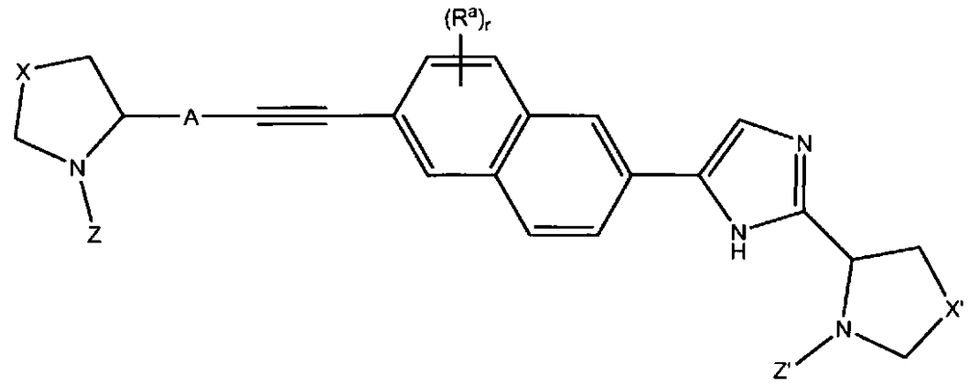
heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

45. El compuesto según la reivindicación 42 en donde:

A se selecciona del grupo que consiste de  ,  ,  ,  ,  y  ; y

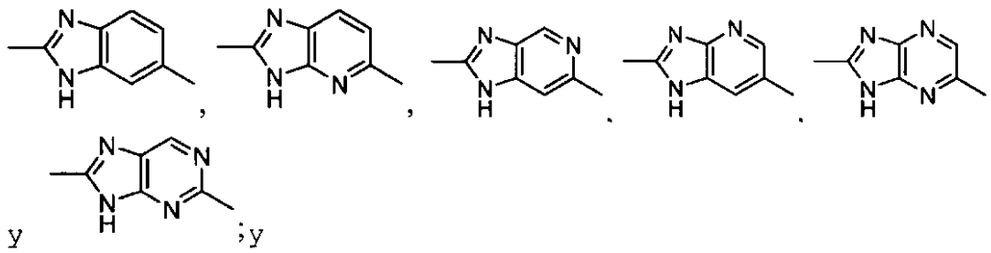
A′ es  .

46. El compuesto según la reivindicación 42, en donde tiene la fórmula Xc:



en donde:

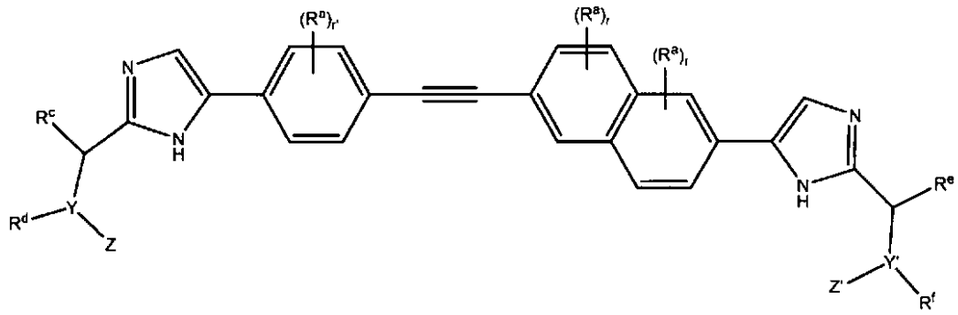
A se selecciona del grupo que consiste de



y ;y

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

47. El compuesto según la reivindicación 1, en donde tiene la fórmula Xd:

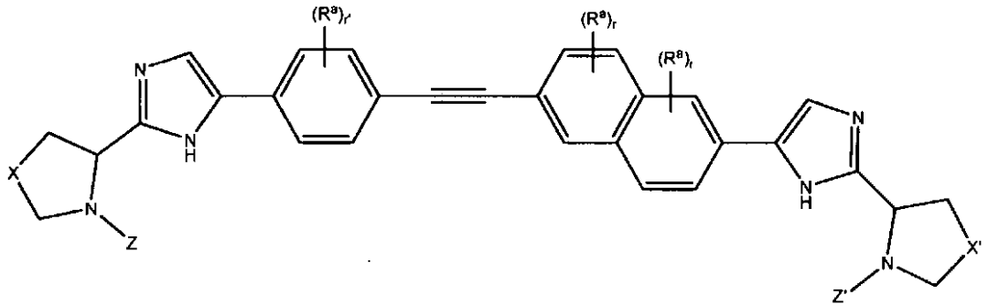


en donde:

r es 0, 1, 2, ó 3; y

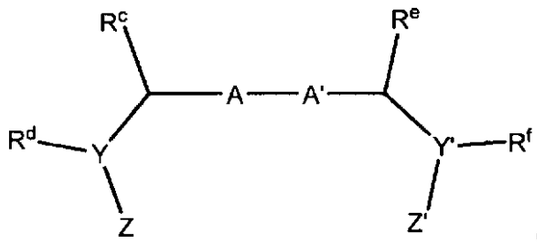
r' es 0, 1, 2, 3, ó 4.

48. El compuesto según la reivindicación 47, en donde tiene la fórmula Xe:

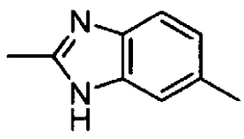
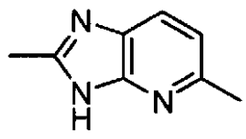
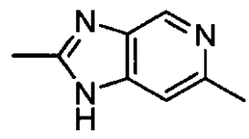


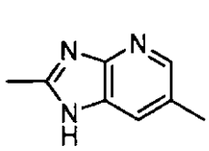
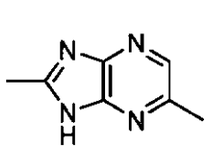
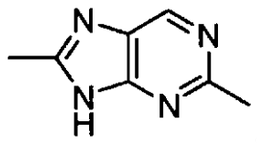
en donde, X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1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

49. El compuesto según la reivindicación 1, en donde tiene la fórmula XI:

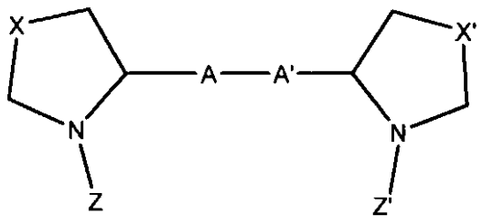


en donde A y A' se seleccionan independientemente del grupo que consiste de


, 
, 
,

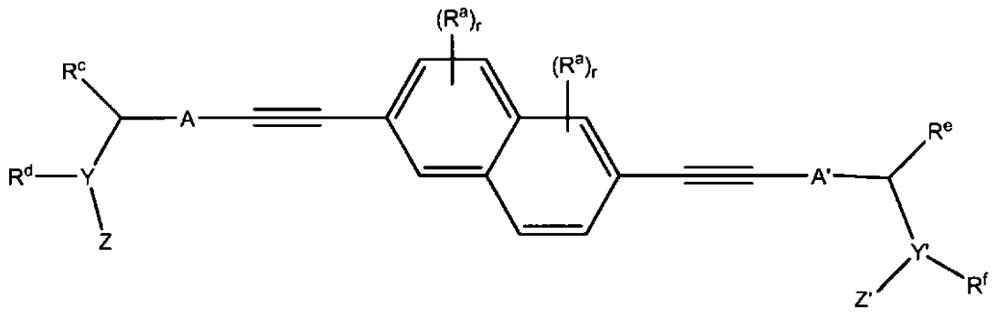

, 
y 
.

50. El compuesto según la reivindicación 49, en donde tiene la fórmula XIa:

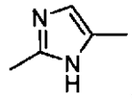
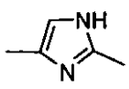
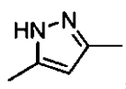
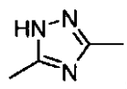
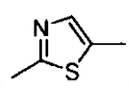
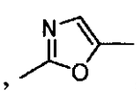
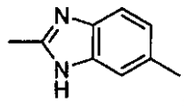
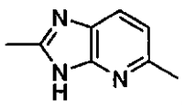
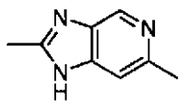
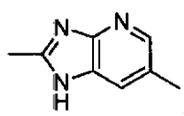
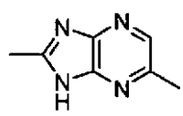
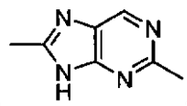
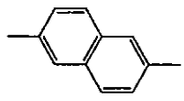


en donde, X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1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

51. El compuesto según la reivindicación 1, en donde tiene la fórmula XII:



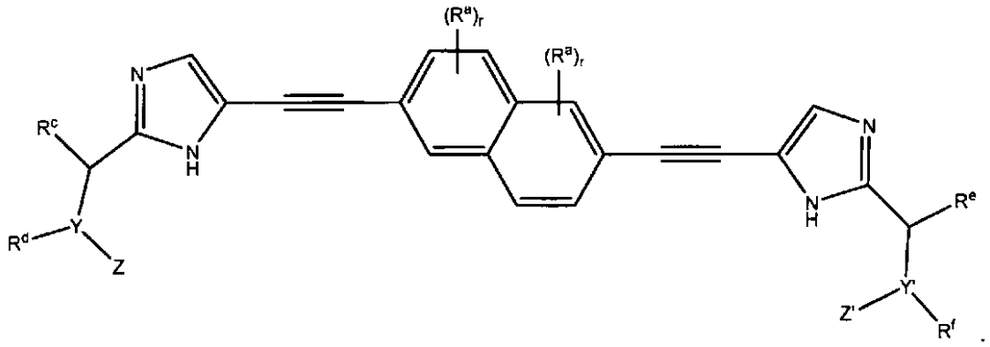
en donde:

A y A' se seleccionan independientemente del grupo que consiste de una ligadura simple,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , $-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$ y $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$;  incluye opcionalmente 1, 2, 3 ó 4 nitrógenos como heteroátomos;

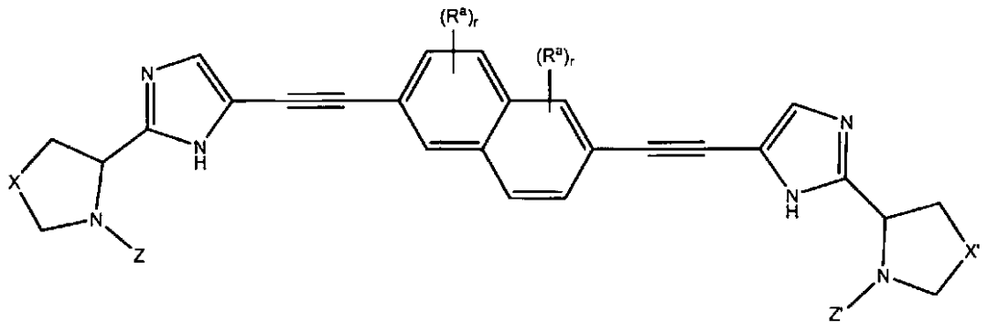
cada R^a se selecciona independiente del grupo que consiste de -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino;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

cada r es independientemente 0, 1, 2, ó 3.

52. El compuesto según la reivindicación 51, en donde tiene la fórmula XIIa:

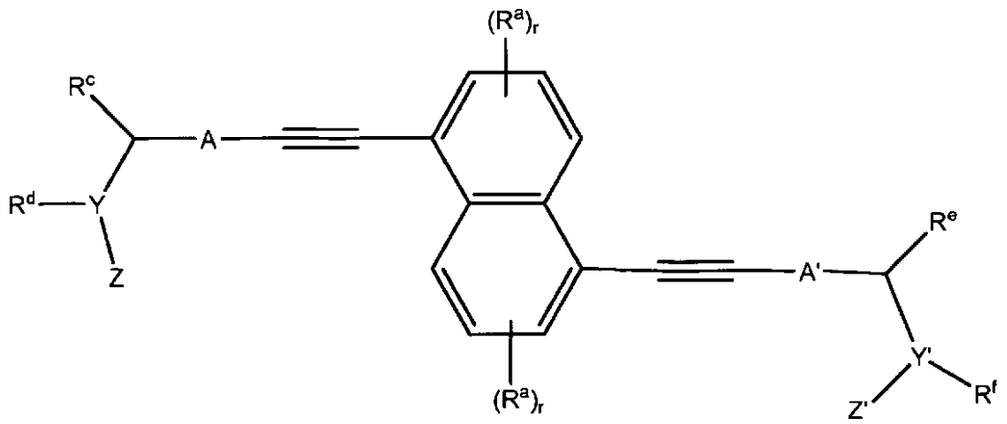


53. El compuesto según la reivindicación 52, en donde tiene la fórmula XIIb:

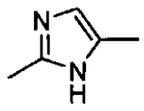
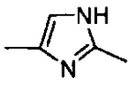
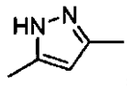
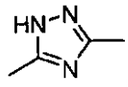
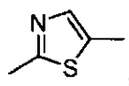
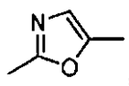
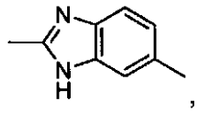
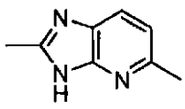
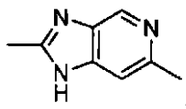
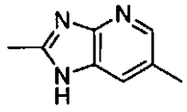
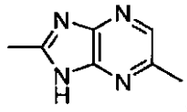
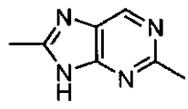


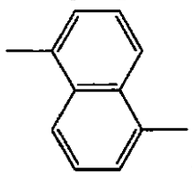
en donde, X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1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

54. El compuesto según la reivindicación 1, en donde tiene la fórmula XIII:



en donde

A y A' se seleccionan independientemente del grupo que consiste de una ligadura simple,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , $-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$ y $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$;



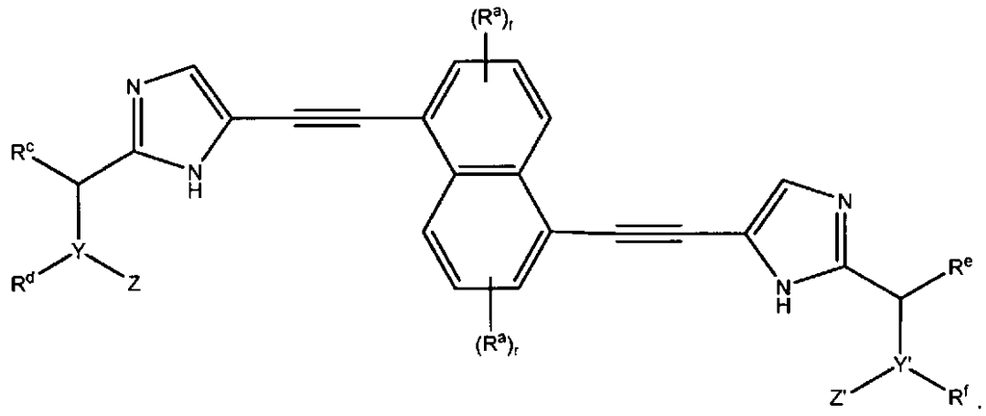
incluye opcionalmente 1, 2, 3 ó 4 nitrógenos como heteroátomos;

cada R^a se selecciona independiente del grupo que consiste de -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo,

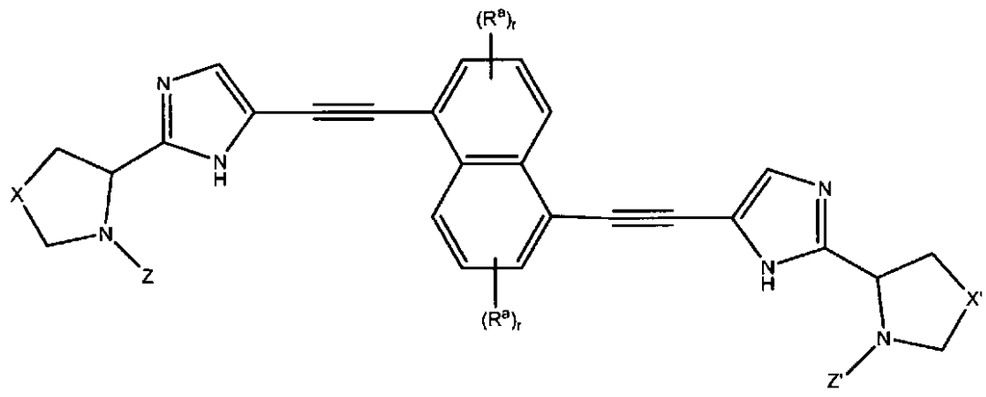
heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino; y

cada r es independientemente 0, 1, 2, ó 3.

55. El compuesto según la reivindicación 54, en donde tiene la fórmula XIIIa:



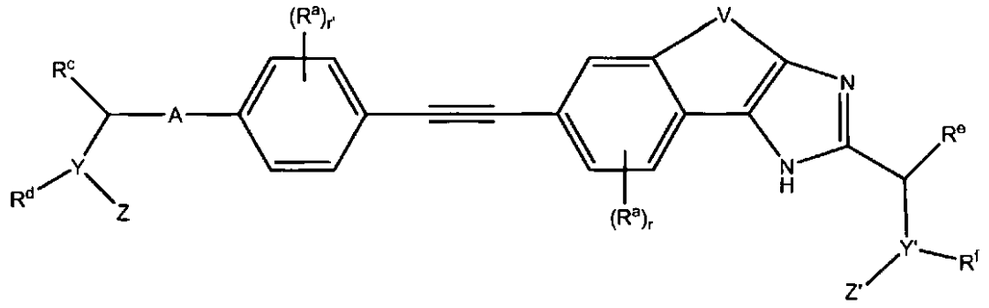
56. El compuesto según la reivindicación 55, en donde tiene la fórmula XIIIb:



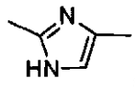
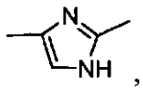
en donde, X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, -

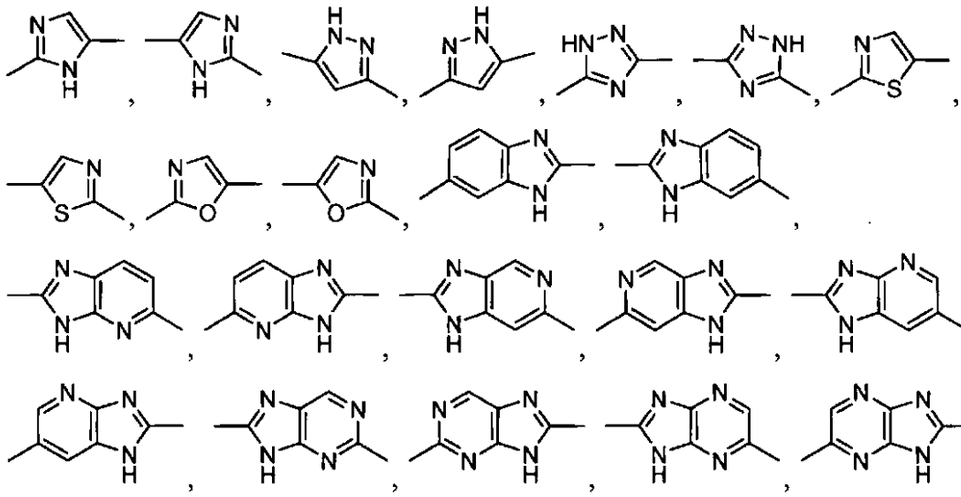
CH=CH-, -O-, -S-, -$S(O)_{1-2}$-, -CH_2O-, -CH_2S-, -CH2$S(O)_{1-2}$- y -$CH_2N(R^1)$-, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

57. El compuesto según la reivindicación 1, en donde tiene la fórmula XIV:

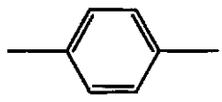


en donde:

A se selecciona del grupo que consiste de una ligadura simple,  ,  ,



$-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$ y $-(CR_2)_n-N(R^N)C(O)-(CR_2)_p-$.



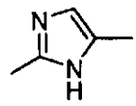
incluye opcionalmente 1 ó 2 nitrógenos como heteroátomos;

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

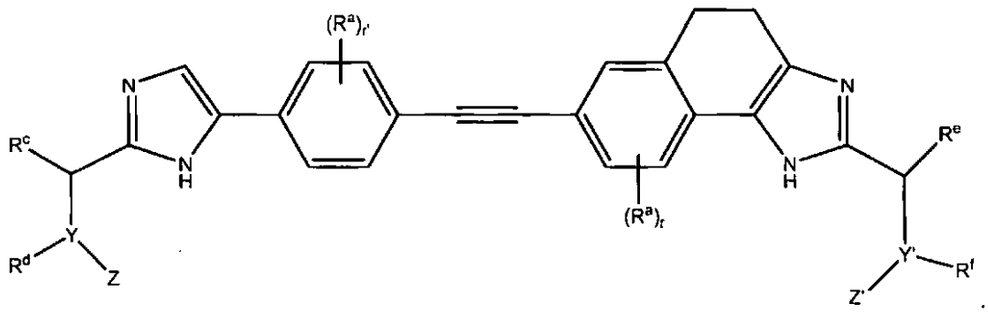
r es 0, 1, 2, ó 3; y

r' es 0, 1, 2, 3, ó 4.

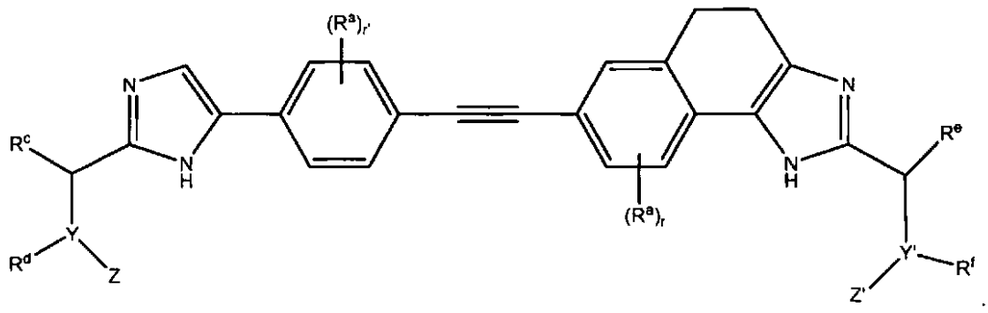
58. El compuesto según la reivindicación 57, en

donde A es una ligadura simple,  , $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$ o $-(CR_2)_n-N(R^N)C(O)-(CR_2)_p-$.

59. El compuesto según la reivindicación 57, en donde tiene la fórmula XIVa:



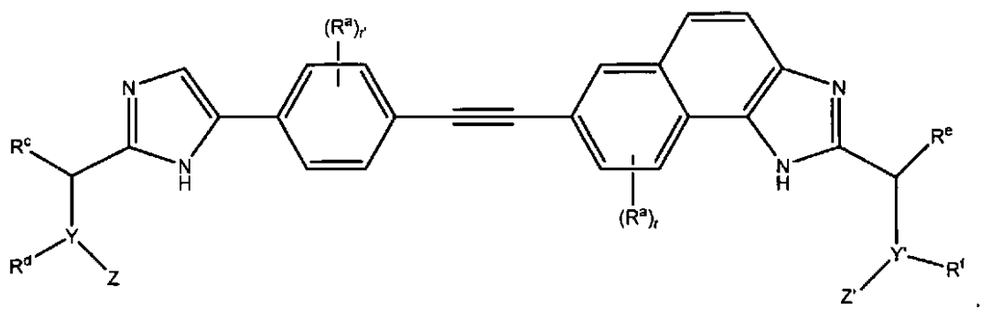
60. El compuesto según la reivindicación 59, en donde tiene la fórmula XIVb:



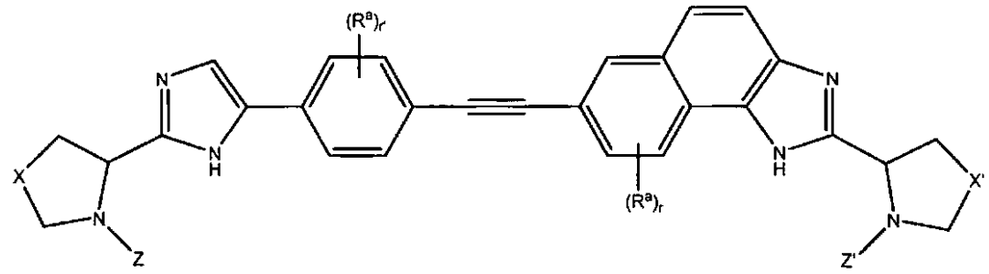
en donde, X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1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

alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

61. El compuesto según la reivindicación 57, en donde tiene la fórmula XIVc:

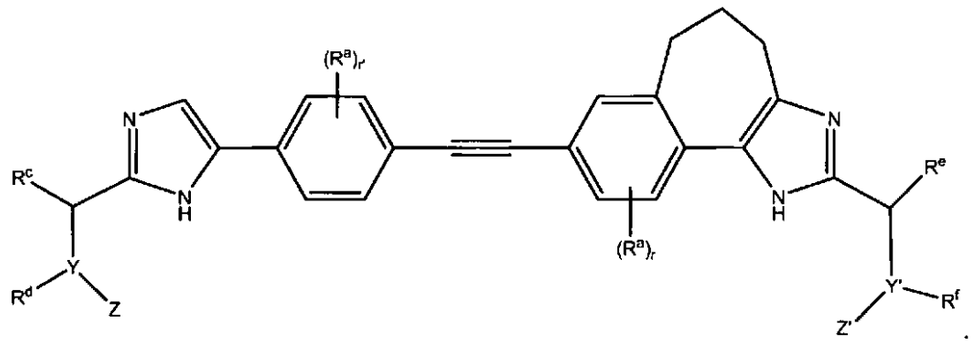


62. El compuesto según la reivindicación 61, en donde tiene la fórmula XIVd:

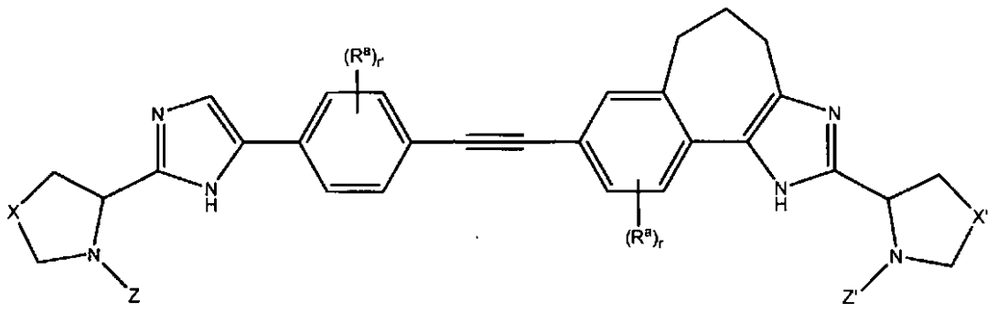


en donde, X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1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

63. El compuesto según la reivindicación 57, en donde tiene la fórmula XIVe:



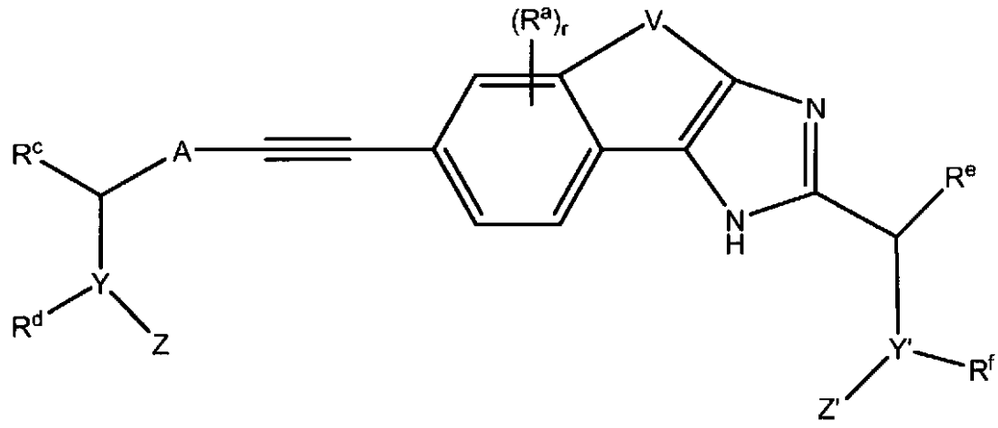
64. El compuesto según la reivindicación 63, en donde tiene la fórmula XIVf:



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

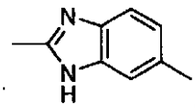
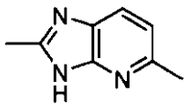
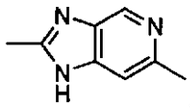
65. El compuesto según la reivindicación 1, en

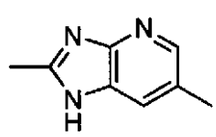
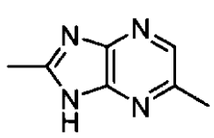
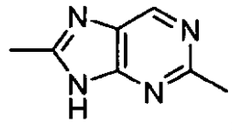
donde tiene la fórmula XV:



en donde:

A se selecciona del grupo que consiste de

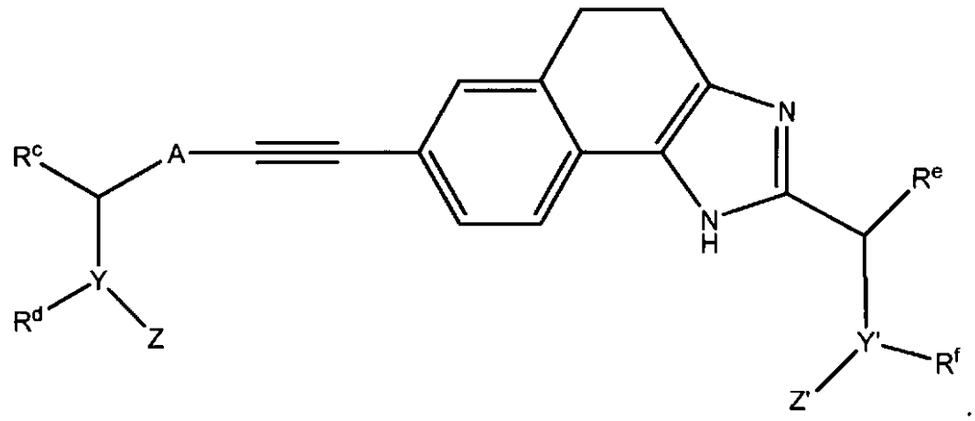
 ,  ,  ,

 ,  y  ;

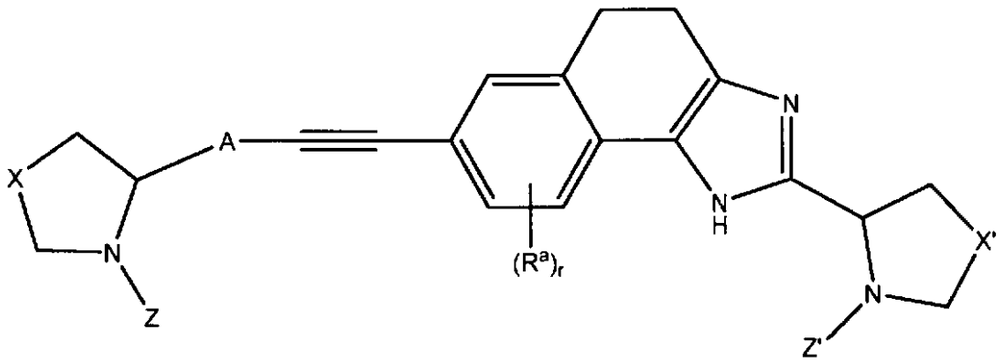
cada R^a se selecciona independiente del grupo que consiste de -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino;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

r es 0, 1, 2, ó 3.

66. El compuesto según la reivindicación 65, en donde tiene la fórmula XVa:



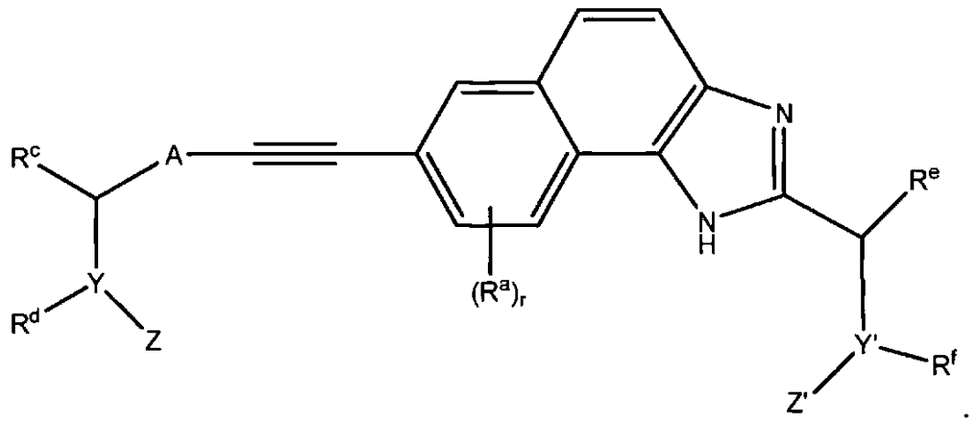
67. El compuesto según la reivindicación 66, en donde tiene la fórmula XVb:



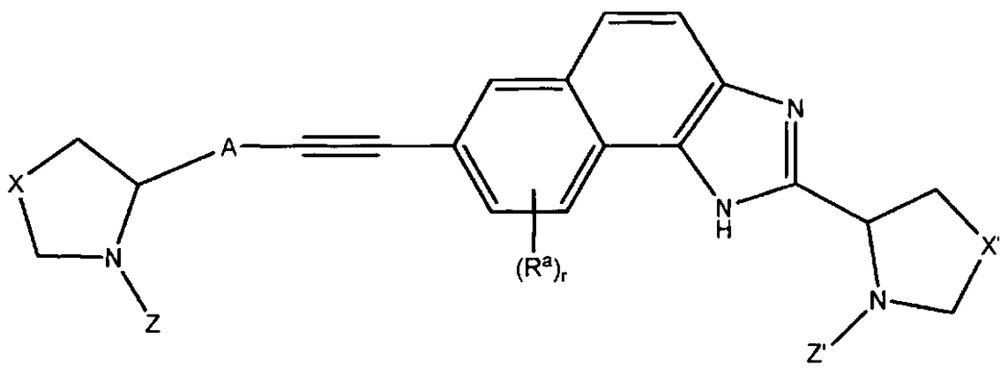
en donde

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

68. El compuesto según la reivindicación 65, en donde tiene la fórmula XVc:



69. El compuesto según la reivindicación 68, en donde tiene la fórmula XVd:

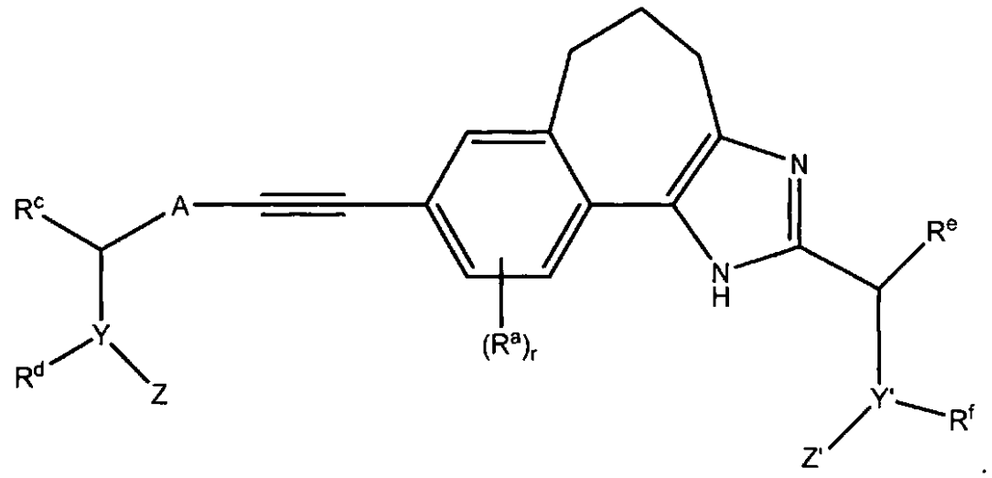


en donde

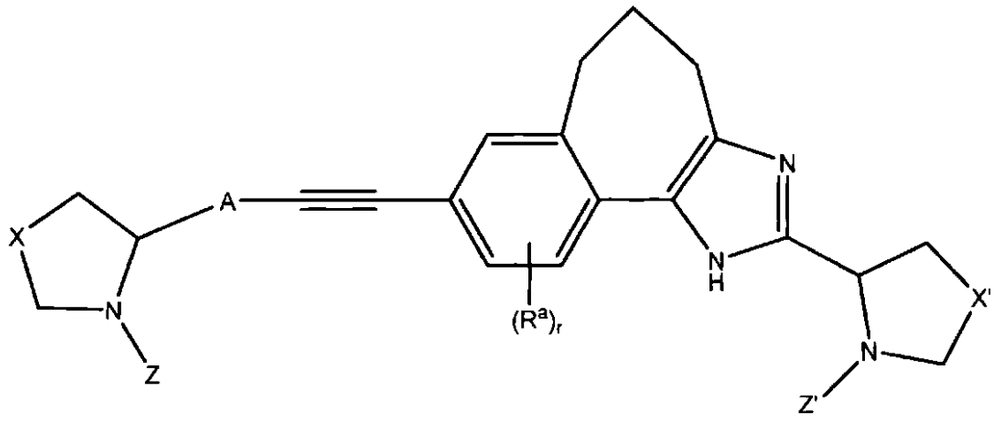
X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo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

alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

70. El compuesto según la reivindicación 65, en donde tiene la fórmula XVe:



71. El compuesto según la reivindicación 70, en donde tiene la fórmula XVf:



en donde

X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y -

$CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

72. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 15, 16, 18, 20, 22, 23, 30, 31, 33, 34, 36, 38, 40, 42, 43, 47, 49, 51, 52, 54, 55, 57, 58, 60, 62, 64, 65, 67, ó 69, en donde cada uno de R^c, R^d, R^e y R^f se selecciona independientemente del grupo que consiste de: hidrógeno, alquilo C_1 a C_8 y heteroalquilo C_1 a C_8, en donde

cada heteroátomo, si está presente, es independientemente N, O ó S,

R_c y R_d se unen opcionalmente para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros el cual está opcionalmente fusionado a otro heterociclo de 3 a 6 miembros, y

R_e y R_f se unen opcionalmente para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros el cual está opcionalmente fusionado a otro heterociclo de 3 a 6 miembros.

73. El compuesto según la reivindicación 72, en donde uno de R^c y R^d o R^e y R^f se unen opcionalmente para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros el cual está opcionalmente fusionado a otro heterociclo de 3 a 6 miembros.

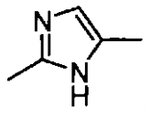
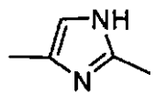
74. El compuesto según la reivindicación 72, en

donde uno tanto R^c y R^d como R^e y R^f se unen opcionalmente para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros el cual está opcionalmente fusionado a otro heterociclo de 3 a 6 miembros.

75. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 15-74, en donde uno cada R^a es independientemente -CN, $-OCF_3$, $-OCHF_2$ $-CF_3$, o -F.

76. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 15, 16, 18, 20, 22, 23, 30, 31, 33, 34, 36, 38, 40, 42, 43, 47, 49, 51, 52, 54, 55, 57, 58, 60, 62, 64, 65, 67, ó 69, en donde uno de Y y Y' es N.

77. El compuesto según la reivindicación 76, en donde tanto Y como Y' son N.

78. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 15, 22, 30, 33, 42, 51, ó 54, en donde A y A' son cada uno independientemente  ,  , o $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$.

79. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-78, en donde Z y Z' son cada uno 1-3 aminoácidos.

80. El compuesto según la reivindicación 79, en donde los aminoácidos están en la configuración D.

81. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-78, en donde Z y Z' se seleccionan cada

uno independientemente 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 $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$.

82. El compuesto según la reivindicación 81, en donde uno o ambos de Z y Z' son $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$.

83. El compuesto según la reivindicación 82, en donde uno o ambos de Z y Z' son $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$.

84. El compuesto según la reivindicación 82, en donde uno o ambos de Z y Z' son $-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$.

85. El compuesto según la reivindicación 82, en donde uno o ambos de Z y Z' son $-[C(O)-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$.

86. El compuesto según la reivindicación 85, en donde uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$.

87. El compuesto según la reivindicación 85, en donde uno o ambos de Z y Z' son $-[C(O)-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-C(O)-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$.

88. El compuesto según la reivindicación 87, en donde uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t-C(O)-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$.

89. El compuesto según la reivindicación 85, en donde uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$.

90. El compuesto según la reivindicación 89, en donde uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4_2)_n-NR^7-(CR^4_2)_n-C(O)-R^{81}$.

91. El compuesto según la reivindicación 90, en donde uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4_2)_n-NR^7-C(O)-R^{81}$.

92. El compuesto según la reivindicación 89, en donde uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4_2)n-NR^7-(CR^42)_n-C(O)-O-R^{81}$.

93. El compuesto según la reivindicación 92, en donde uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4_2)_n-NR^7-C(O)-O-R^{81}$.

94. El compuesto según la reivindicación 81, en donde uno o ambos de Z y Z' son $-U-(CR^4_2)_t-R^8$.

95. El compuesto según la reivindicación 94, en donde uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4_2)_t-R^8$.

96. El compuesto según la reivindicación 81, en donde uno o ambos de Z y Z' son $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$.

97. El compuesto según la reivindicación 96, en donde uno o ambos de Z y Z' son $-U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t-U-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$.

98. El compuesto según la reivindicación 64, en donde uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t-C(O)-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$.

99. El compuesto según la reivindicación 96, en donde uno o ambos de Z y Z' son $-U-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$.

100. El compuesto según la reivindicación 99, en donde uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$.

101. El compuesto según la reivindicación 81, en donde uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4_2)_n-NR^7-R^8$ en donde R^7 y R^8 forman juntos un anillo de 4 a 7 miembros.

102. Una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos según las reivindicaciones 1-101.

103. El uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-101 en la manufactura de un medicamento.

104. El uso de un compuesto según la reivindicación 103, en donde el medicamento es para el tratamiento de la hepatitis C.

105. Un método de tratamiento de la hepatitis C que comprende administrar a un sujeto que los necesita, una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los compuestos según las reivindicaciones 1-102.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

En la presente se proporcionan compuestos, composiciones farmacéuticas y terapias combinadas para la inhibición de la hepatitis C.

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 61/173,590 61/182,952 (32) Fecha 03 diciembre 2008 28 abril 2009 01 junio 2009 (33) País US	(72) Interventor (es) LI, Leping ZHONG, Min (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/US2009/066451	(87) Publicación internacional Fecha 10 06 10 ***Fecha (dd/mm/aa)*** No. Publicación ***WO*** 2010/065668

Resumen reivindicación (es):

La presente invención se refiere a compuestos, composiciones farmacéuticas y terapias de combinación para inhibir la hepatitis C.

400

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
	61/182,952	01 junio 2009	US

(54) Título INHIBIDORES DE HCV NS5A

(71) Solicitante (s) PRESIDIO PHARMACEUTICALS, INC.

(72) Inventor (es) LI, Leping y ZHONG, Min

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. 11-082846- -00000-0000
Fecha: 2011-07-01 17:11:58 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 400

ES

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ /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 ☐