SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RAD: 11-124967- -12 **FECHA**: 2013-08-23 09:31:59
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES **EVE:** 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II **FOLIOS**: 19
ACT: 519 PRESENTACION

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

Asunto: Radicación: 11-124967- -12
Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 519
Oficio: 15746
Folios: 19

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/US2010/028653				
Fecha de Presentación Internacional	25/03/2010				

Jurídicos:

Mediante oficio Nº 6357 notificado por fijación en lista de fecha de 16 de abril del 2013 este Despacho en forma equivocada requirió al doctor Mauricio Patiño Bonnet en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, para que dentro del plazo de sesenta días presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión, para la concesión de la patente que se tramita dentro del expediente de la referencia.

Teniendo en cuenta que el doctor Carlos Reinaldo Olarte mediante escrito radicado en esta entidad el 18 de febrero de 2013 bajo el número 11-124967-00010-0000 informa que la gestión del doctor Mauricio Patiño Bonnet se limitaba a la solicitud de cambio de titularidad, y que es el doctor Carlos Olarte quien continuará con el trámite de la solitud, es procedente revocar en su totalidad el oficio Nº 6357 de fecha de 16 de abril del 2013 y en su lugar efectuar un nuevo requerimiento a su nombre, en los siguientes términos :

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Radicado No. 11-124967-00000-0000	23/Septiembre/2011
Reivindicaciones:	Radicado No. 11-124967-00000-0000	23/Septiembre/2011

	Radicado No. 11-124967-00009-0000	12/Febrero/2013
Prioridad:	US 61/163,958	27/Marzo/2009
	US 61/247,318	30/Septiembre/2009

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad US 61/163,958 del 27 de marzo de 2009 para la materia reclamada en las reivindicaciones 1 a 36 porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

Por otra parte, para la materia reclamada en las reivindicaciones 30 y 37 a 43 no se acepta la reivindicación de prioridad US 61/163,958 del 27 de marzo de 2009 porque no se encuentra divulgación suficiente que permita a la persona del oficio normalmente versada en la materia llevar a cabo la invención. Para las reivindicaciones 30 y 37 a 43 se acepta la reivindicación de prioridad US 61/163,958 del 30 de septiembre de 2009.

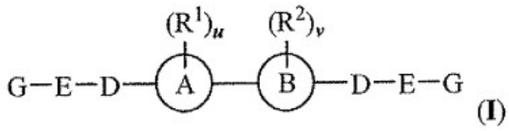
3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capitulo primero del Título 10 de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. En el presente caso se estudiarán las reivindicaciones 1 a 43 del capítulo reivindicatorio presentado bajo el radicado No. 11-124967-00009-0000.

Título de la solicitud: “Inhibidores de la Replicación del Virus de la Hepatitis C”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de desarrollar compuestos que sean útiles para tratar pacientes infectados por VHC y compuestos que inhiban selectivamente la replicación viral del VHC.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto de fórmula (I)



(I)

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A01N 37/18; A01K 31/16.

4. De la solicitud de patente

Titulo

Se sugiere modificar el título, haciendo referencia a las características estructurales de los compuestos objeto de la solicitud.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1 y 2 se encuentran como reivindicaciones independientes y únicamente difieren en que en la reivindicación 1 el sustituyente R^1 cuando es alquiloC_{1-6}, carbocicloC_{3-8}, y fenilo puede estar opcionalmente sustituido con cicloalquiloC_{3-8}, mientras que en la reivindicación 2 no se menciona. La presencia de 2 reivindicaciones independientes con mínimas diferencias estructurales, donde las dos se refieren a la misma fórmula (I) hace difícil definir cuál es objeto que se busca proteger y le restan

concisión a la solicitud. Por lo tanto, se sugiere dejar una sola reivindicación independiente donde se definan todas las características esenciales de la materia y las opciones preferentes se definan en reivindicaciones dependientes.
La reivindicación 11, la cual se encuentra como independiente, no se refiere a materia diferente a la reclamada en las reivindicaciones independientes 1 y 2, si bien se seleccionan opciones para los anillos A y B no es materia diferente. Se recuerda a la solicitante que varias reivindicaciones independientes de la misma categoría son un claro indicio de falta de concisión. Por lo cual, es necesario que la solicitante defina en una reivindicación independiente el objeto que desea proteger con todas sus características esenciales y de forma concisa.

Las reivindicaciones 1, 2, 11 nombran un sistema de anillos de 5 a 6 miembros D', sin definir el llamado D', se sugiere realizar las correcciones necesarias, teniendo en cuenta que esta forma de definir no es adecuada puesto que da lugar a múltiples de posibilidades que no encuentran soporte en la descripción.

En las reivindicaciones 1 y 2 se hace referencia a carbociclos y arilos que contienen heteroátomos, en este caso los términos correctos serian heterociclo y heteroarilo. Por lo cual se sugiere realizar las correcciones respectivas.

Las reivindicaciones 1 – 3, 11 no son concisas, porque presentan una excesiva complejidad, lo cual dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger.

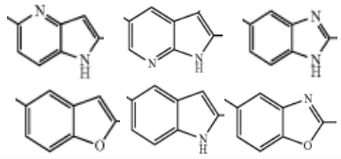
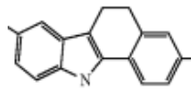
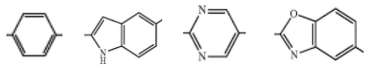
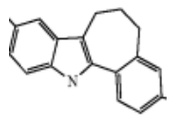
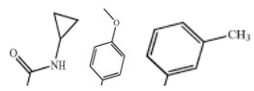
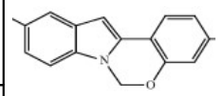
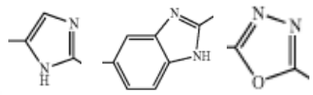
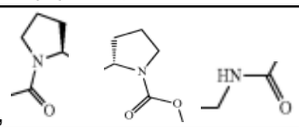
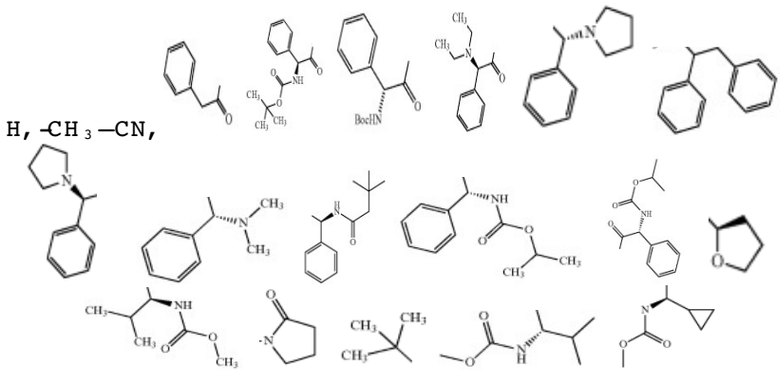
La reivindicación 11 no es clara porque se refiere a varias opciones en cuanto (B); sin embargo, luego se dice que (A) y (B) se unen forman unos grupos en los cuales (B) no podría ser -C≡C-, como se define en esta misma reivindicación. Se solicita realizar las modificaciones pertinentes para superar la incongruencia.

La reivindicación 34 no es clara porque utiliza la expresión relativa "cantidad eficaz", sin definirla, se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.

Las reivindicaciones 35, 36, 42 y 43 hacen referencia a una composición que además tiene otro ingrediente activo, el cual se está definiendo por su funcionalidad como agentes antivirales VHC, inmunomoduladores, agentes-infecciosos, inhibidor de proteasa VHC e inhibidores de polimerasa NS5B del VHC y no por un ingrediente como tal. Además no se encuentra soporte de la obtención o prueba de alguna composición como la reclamada ni se demuestra algún efecto técnico otorgado por la combinación de dos ingredientes activos. Por lo tanto, se sugiere eliminar esta reivindicación del alcance del pliego reivindicatorio.

Las reivindicación 1, 2, 3, 11, 18, 19, 21, 30 no son concisas porque las definiciones de (A), (B), R^1, R^2, R^{10}, R^{10a}, R^{11}, D y J incluyen géneros funcionales como anillos bicíclicos de 9 miembros que contienen de 0 a 4 heteroátomos independientemente elegidos entre el grupo que consiste en N, O y S, carbocicloC_{3-8} que contiene de 0 a 3 heteroátomos elegidos entre N, O y S, sistemas de anillos monocíclicos de 5 a 7 miembros, sistemas de anillos bicíclicos de 8 a 10 miembros, un anillo carbocíclico de 5 a 9 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos independientemente elegidos entre el grupo que consiste en N, O y S, un sistema de anillos arilo de 5 ó 6 miembros que contiene de 0 a 4 heteroatomos independientemente elegidos de N, O y S, carbociclo de 3 a 7 miembros que contienen de 0 a 4 heteroátomos independientemente elegidos entre el grupo que consiste en N, O y S, carbociclos de 3 a 8 miembros que contienen 0 a 3 heteroátomos independientemente elegidos entre el grupo que consiste en N, O y S, esta forma de definir heterociclos o heteroarilos no es adecuada puesto que da lugar a un sinnúmero de posibilidades que no encuentran soporte en la descripción, frente a lo cual se sugiere definirlos por el nombre especifico de los heterociclos y heteroarilos. A su vez teniendo en cuenta que la forma de definir los compuestos en el capítulo

reivindicatorio carece de concisión y que las reivindicaciones dan lugar a múltiples opciones de las cuales no se encuentra ningún tipo de soporte de obtención o prueba, se sugiere a la solicitante restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que ha sido sintetizado ó probado, es decir, que se encuentran debidamente soportados. En la descripción se encuentra:

Sustituciones	Soporte de los ejemplos presentados
A	 
B	 
R^1	H, Cl, F, Br,  
R^2	H, CH_3
D	Enlace sencillo, -NH-C(O)-, -C(O)-NH-, 
E	Enlace sencillo, 
G	H, $-CH_3$, $-CN$, 

Las reivindicaciones 37 – 43 no están sustentadas en la descripción porque se refieren a un compuesto de fórmula (II) que no se encuentra en la descripción. Se sugiere incorporarlo a la descripción para dar soporte.

Descripción (Art 28 D 486)

En la descripción se encuentra que el número que identifica cada uno de los ejemplos se encuentra junto al nombre del compuesto separado por un guion y al realizar la lectura, no se distingue claramente que este número es el del ejemplo y más bien parece parte del nombre del compuesto. Se solicita realizar las correcciones necesarias para que no existan confusiones en la lectura del nombre de cada uno de los ejemplos.

5. Unidad de invención (Art 25 D 486)

No hay unidad de invención entre las cuatro reivindicaciones independientes ya que se reclama un compuesto del tipo A-B-C-D, por lo tanto a priori se observa que no existe unidad de invención dado que la sola referencia a la actividad no puede ser el elemento común para agrupar todas las variantes derivadas de la fórmula (I). Adicionalmente, los compuestos de fórmula (I) para el tratamiento del virus de la hepatitis C, no cumplen

con el requisito de novedad de acuerdo con los documentos D1 a D4 (Análisis de patentabilidad para la reivindicación 1).

Los grupos inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

1° Compuestos de fórmula (I) donde B es -C≡C- (Divulgados en el documento D1 y D6)
2° Compuestos de fórmula (I) cuando R^1 y R^2 se toman junto con A y B para formar un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros (Divulgados en los documentos D2, D3)
3° Compuestos de fórmula (I) donde B es un sistema de anillo monocíclico de 5 a 9 miembros (Divulgados en el documento D4).
4° Compuestos de fórmula (I) donde A y/o B son biciclos (Divulgados en el documento D5)

Teniendo en cuenta el gran número de documentos que afectan la patentabilidad de la solicitud, es posible que existan más grupos inventivos. Adicionalmente, se recuerda a la solicitante que una fórmula de tipo A-B-C-D no tiene unidad de invención puesto que no permite representar estructuralmente al compuesto.

Se le sugiere al solicitante restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra entre otras formas definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

El solicitante también puede realizar una o más de las divisionales de acuerdo a los grupos de conceptos técnicos inventivos presentados en esta solicitud, esto claro, sin ampliar el objeto inicial de la invención.

6. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en fecha de presentación de la solicitud de prioridad marzo 27 de 2009 de la prioridad US 61/163,958, septiembre 30 de 2009 de la prioridad 61/163,958 y septiembre 29 de 2011como la fecha de presentación de la solicitud y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US 2006/0258682	“Benzofuran Compounds”	16/Noviembre/2006
D2	US 2007/0049593	“Tetracyclic Fused Heterocyclic Compound and Use Thereof as HCV Polymerase Inhibitor”	01/Mayo/2007
D3	EP 1 719 773	“Fused Heterotetracyclic Compounds and Use Thereof as HCV Polymerase Inhibitor”	15/Abril/2009*
D4	WO 2007/070556	“N-(6-Membered Aromatic Ring)-Amido Anti-Viral Compounds”	21/Junio/2007
D5	CO 11-082861	“Inhibidores de HCV NS5A”	01/Julio/2011**
D6	CO 11-082846	“Inhibidores de HCV NS5A”	01/Julio/2011**
D7	WO 2008/021928	“Hepatitis C Virus Inhibitors	21/Febrero/2008
D8	WO 2009/102568	“Conformational Restricted Biphenyl Derivates for Use as Hepatitis C Virus Inhibitors”	20/Agosto/2009

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D9	WO 2009/102633	“Hepatitis C Virus Inhibitors”	20/Agosto/2009

*Versión en idioma ingles del documento WO2005080399 publicado el 01/septiembre/2005.
** Fecha de presentación.

El documento D1[1] divulga un compuesto de la fórmula (I) y composiciones para el tratamiento de VHC (Pág. 2, Párr. 37; Págs. 19 y 20, Reivindicación 1).

El documento D2[2] divulga compuestos de fórmula (I) con antividad anti VHC basada en inhibitoria de la RNA polimerasa hepatitis (Pág. 1, párr. 1; Págs. 372 – 380, reivindicación 1).

El documento D3[3] divulga un compuesto heterocíclico tetracíclico fusionado de fórmula (I) con actividad contra el virus de la hepatitis C (Pág. 3, párr. 1; Págs. 662 – 673, reivindicación 1).

El documento D4[4] divulga un compuestos de fórmula (I) para el tratamiento de virus de la familia *Flaviviridae* tal como el virus de la hepatitis C (Pág. 2, líneas 14 y 15; Pág. 4, líneas 6 – 13; Págs. 104 y 105, reivindicación 1).

El documento D5 divulga compuestos de fórmula (I) útiles para inhibir la replicación del virus de la hepatitis C (Pág. 1, Líneas 11 – 14, Fl. 4; Pág. 279, reivindicación 1, Fl. 276).

El documento D6 divulga compuestos de fórmula (I) útiles para inhibir la replicación del virus de la hepatitis C (Pág. 1, Líneas 11 – 15, Fl. 4; Págs. 337 - 342, reivindicación 1, Fls. 340 - 345).

El documento D7[5] divulga compuestos de fórmula (I) útiles para inhibir la replicación del virus de la hepatitis C (Pág. 1, Líneas 6 – 9; Págs. 278 - 279, reivindicación 1).

El documento D8[6] divulga compuestos de fórmula (I) útiles para inhibir la función de la proteína NS5A codificada por el virus de la hepatitis C (Pág. 1, Líneas 6 – 9; Págs. 180 - 181, reivindicación 1).

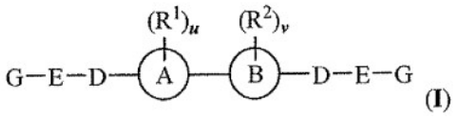
El documento D9[7] divulga compuestos de fórmula (I) útiles para inhibir la función de la proteína NS5A codificada por el virus de la hepatitis C (Pág. 1, Líneas 6 – 9; Págs. 232 - 234, reivindicación 1).

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Un compuesto que tiene la fórmula estructural (I)*

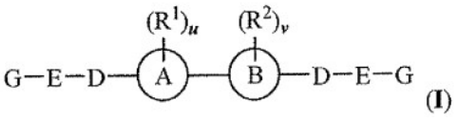
1http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2006019974A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20060126&DB=&locale=en_EP
2http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2007049593A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20070301&DB=&locale=en_EP
3http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=EP&NR=1719773A1&KC=A1&FT=D&ND=1&date=20061108&DB=EPODOC&locale=en_EP
4http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2007070556A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20070621&DB=EPODOC&locale=en_EP
5http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2008021928A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20080221&DB=EPODOC&locale=en_EP
6http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2009102568A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20090820&DB=EPODOC&locale=en_EP
7http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2009102633A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20090820&DB=EPODOC&locale=en_EP



(I)

y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo…"

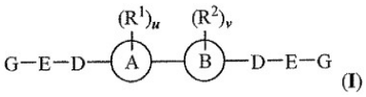
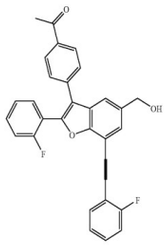
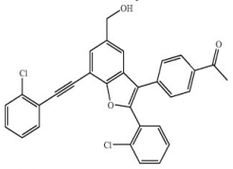
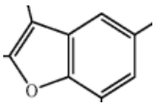
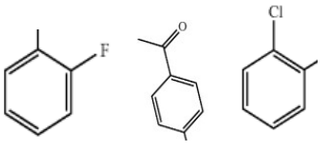
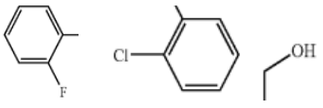
La reivindicación 2 consiste en: *"Un compuesto que tiene la fórmula estructural (I)*



(I)

y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo…"

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	**D1**
Un compuesto de fórmula (I)  (I)	 (Pág. 16, tabla 2, compuesto VQ_30668)  (Pág. 16, tabla 2, compuesto VQ_36165)
Ⓐ: sistema de anillo arilo bicíclico de 9 miembros que contiene de 0 a 4 heteroátomos independientemente elegidos entre el grupo que consiste en N, O y S.	
Ⓑ: -C≡C-	-C≡C-
D: Enlace simple	Enlace simple
E: Enlace simple	Enlace simple
G: arilo sustituido con halógeno, sistema de anillo monociclo de 5 a 7 miembros sustituido con R^{10} R^{10}: $-COR^{14}$ R^{14}: $alquilC_{1-6}$	
R^1: H, fenilo sustituido con halógeno, $alquilC_{1-6}$ sustituido con OH	

Las características esenciales del compuesto de las reivindicaciones 1 y 2 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual revela el compuesto VQ_30668 que coincide con la fórmula (I) de la solicitud cuando Ⓐ es un sistema de anillo arilo bicíclico de 9 miembros que contiene de 0 a 4 heteroátomos independientemente elegidos entre el grupo que consiste en N, O y S; Ⓑ es -C≡C-; D y E son enlaces simples; G es arilo sustituido con halógeno y sistema de anillo monociclo de 5 a 7 miembros sustituido con R^{10}, cuando R^{10} es $–COR^{14}$ y R^{14} es $alquilC_{1-6}$; y R^1 es H y fenilo sustituido con halógeno (Pág. 16, tabla 2). El documento D1 también da a conocer el

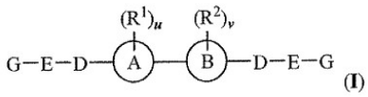
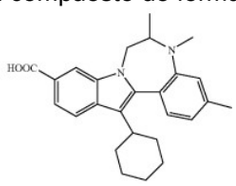
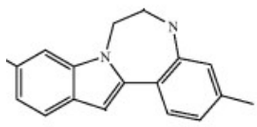
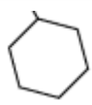
compuesto VQ_36165 que coincide con el compuesto de la solicitud cuando Ⓐ es un sistema de anillo arilo bicíclico de 9 miembros que contiene de 0 a 4 heteroátomos independientemente elegidos entre el grupo que consiste en N, O y S; Ⓑ es -C≡C-; D y E son enlaces simples; G es arilo sustituido con halógeno y sistema de anillo monociclo de 5 a 7 miembros sustituido con R^{10}, cuando R^{10} es $–COR^{14}$ y R^{14} es alquilC_{1-6}; y R^1 es H, fenilo sustituido con halógeno y alquilC_{1-6} sustituido con -OH (Pág. 16, tabla 2).

El documento D1 también revela una composición de los compuestos y composiciones con otros agentes antivirales (Pág. 22, reivindicaciones 12 – 16).

En consecuencia, las reivindicaciones 1 y 2 carecen de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

Las reivindicaciones dependientes 3, 4, 6, 9, 14, 16, 19, 21 y 34 - 36 no mencionan alguna característica que haga nuevo al compuesto de las reivindicaciones 1 y 2 por lo cual se considera que no son nuevas.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	**D2**
Un compuesto de fórmula (I)  (I)	Un compuesto de fórmula  (Pág. 273, Párr. 1798)
Ⓐ: Sistema de anillo arilo bicíclico de 9 miembros que contiene de 0 a 4 heteroátomos independientemente elegidos entre el grupo que consiste en N, O y S. Ⓑ: Sistema de anillo arilo monocíclico de 5 a 7 miembros R^1 y R^2 pueden tomarse junto con Ⓐ y Ⓑ para formar un anillo carbocíclico de 5 a 9 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos independientemente elegidos de N, O y S	
D: Enlace simple	Enlace simple
E: Enlace simple	Enlace simple
G: AlquilC_{1-6}, $-CO_2R^{10a}$ R^{10a}: H	-COOH, $-CH_3$
R^1: CarbocicloC_{3-8}	

Las características esenciales del compuesto de las reivindicaciones 1, 2 y 11 habían sido divulgadas previamente en el documento D2, el cual enseña múltiples compuestos que afectan la novedad de la solicitud, tal como el compuesto 1-567 que coincide con el compuesto de fórmula (I) de la solicitud cuando Ⓐ es un sistema de anillo arilo bicíclico de 9 miembros que contiene de 0 a 4 heteroátomos independientemente elegidos entre el grupo que consiste en N, O y S, Ⓑ es un sistema de anillo arilo monocíclico de 5 a 7 miembros y R^1 y R^2 se toman junto con Ⓐ y Ⓑ para formar un anillo carbocíclico de 5 a 9 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos

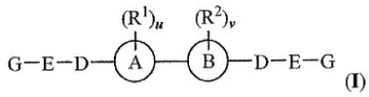
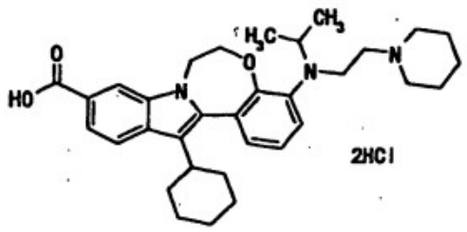
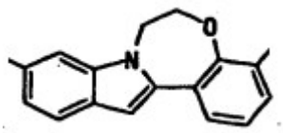
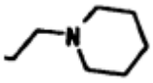
independientemente elegidos de N, O y S; D y E son enlaces simples; G es alquilC$_{1-6}$ y –CO_2R^{10a} cuando R^{10a} es H; y R^1 también es carbociloC$_{3-8}$ (Pág. 273, párr. 1798).

El documento D2 también revela composiciones que comprenden los compuestos (Pág. 383, reivindicación 53).

En consecuencia, las reivindicaciones 1, 2 y 11 carecen de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

Las reivindicaciones dependientes 3, - 5, 9, 10, 12 - 14, 16 - 19, 21, 23 – 27, 30 y 34 no mencionan alguna característica que haga nuevo al compuesto de las reivindicaciones 1 y 2, por lo cual se considera que no son nuevas.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	**D3**
Un compuesto de fórmula (I)  (I)	Un compuesto de fórmula  (Pág. 529, tabla 150, Ej. 2-161)
(A): Sistema de anillo arilo bicíclico de 9 miembros que contiene de 0 a 4 heteroátomos independientemente elegidos entre el grupo que consiste en N, O y S. (B): Sistema de anillo arilo monocíclico de 5 a 7 miembros R^1 y R^2 pueden tomarse junto con (A) y (B) para formar un anillo carbocíclico de 5 a 9 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos independientemente elegidos de N, O y S	
D: Enlace simple	Enlace simple
E: Enlace simple, -(C(R^7)$_2$)$_{0-2}$NR^7C(O)O$_{0-1}$-	
G: AlquilC$_{1-6}$ que tiene 0 a 4 sustituyentes R^{11}, -CO_2R^{10a} R^{10a}: H R^{11}: CarbociloC$_{3-8}$ que tiene 0 a 3 heteroátomos independientemente elegidos entre el grupo que consiste en N, O y S	
R^1: CarbociloC$_{3-8}$	

Las características esenciales del compuesto de las reivindicaciones 1, 2 y 11 habían sido divulgadas previamente en el documento D3, el cual divulga múltiples compuestos que afectan la novedad de la solicitud, tal como el compuesto 2-161 que coincide con el compuesto de fórmula (I) de la solicitud cuando (A) es un sistema de anillo arilo bicíclico de 9 miembros que contiene de 0 a 4 heteroátomos independientemente elegidos entre el grupo que consiste en N, O y S, (B) es un sistema de anillo arilo

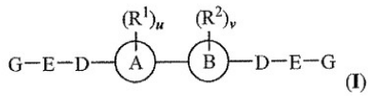
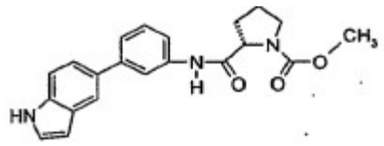
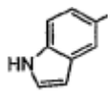
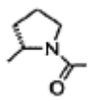
monocíclico de 5 a 7 miembros y R^1 y R^2 se toman junto con Ⓐ y Ⓑ para formar un anillo carbocíclico de 5 a 9 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos independientemente elegidos de N, O y S; D es un enlace simple; E es un enlace simple y -$(C(R^7)_2)_{0-2}NR^7C(O)O_{0-1}$-; G es alquil$C_{1-6}$ que tiene 0 a 4 sustituyentes R^{11} y –CO_2R^{10a} cuando R^{10a} es H y R^{11} es carbocicloC_{3-8} que tiene 0 a 3 heteroátomos independientemente elegidos entre el grupo que consiste en N, O y S (Pág. 529, tabla 150, Ej. 2-161).

Adicionalmente, el documento D3 revela composiciones del compuesto, y composiciones que comprenden además otros agentes farmacéuticos como antivirales, antiinflamatorios e inmunoestimulantes (Pág. 717, reivindicación 44)

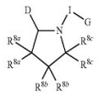
En consecuencia, las reivindicaciones 1, 2 y 11 carecen de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

Las reivindicaciones dependientes 3, 4, 5, 9, 10, 12 – 14, 16 – 21, 30, 34 y 35 no mencionan alguna característica que haga nuevo al compuesto de las reivindicaciones 1, 2 y 11, por lo cual se considera que no son nuevas.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	**D4**
Un compuesto de fórmula (I)  (I)	 (Pág. 46, tabla 1, compuesto 6205)
Ⓐ: sistema de anillo arilo bicíclico de 9 miembros que contiene de 0 a 4 heteroátomos independientemente elegidos entre el grupo que consiste en N, O y S.	
Ⓑ: un sistema de anillo monocíclico de 5 a 7 miembros	
D: Enlace simple, -$N(R^5)C(O)$-	Enlace simple, -NH-C(O)-
E: Enlace simple, I: -C(O)- R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}: H	Enlace simple, 
G: H, -OR^{10a} R^{10a}: alquilC_{1-6}	H, -CH_3
R^1: H	H
R^2: H	H

Las características esenciales del compuesto de las reivindicaciones 1, y 2 habían sido divulgadas previamente en el documento D4, el cual revela el compuesto 6205 que coincide con la fórmula (I) de la solicitud cuando Ⓐ es un sistema de anillo arilo bicíclico de 9 miembros que contiene de 0 a 4 heteroátomos independientemente elegidos entre el grupo que consiste en N, O y S; Ⓑ es un sistema de anillo monocíclico de 5 a 7 miembros; D es un enlace simple o -$N(R^5)C(O)$-; E es un enlace



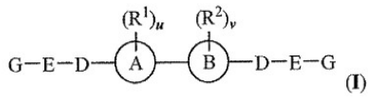
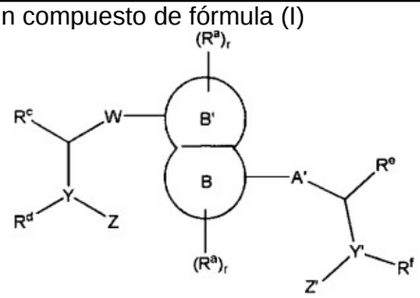
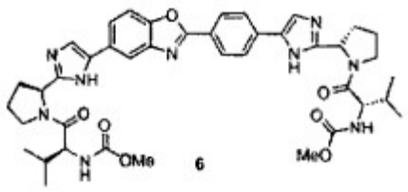
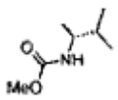
simple o , Ies -C(O)- y R^{8a}, R^{8b} y R^{8c} son H; G es H o –OR^{10a}, cuando R^{10a} es alquilC_{1-6}; R^1 es H; y R^2 es H (Pág. 46, tabla 1, compuesto 6205).

El documento D4 también divulga composiciones del compuesto (Pág. 111, reivindicación 21).

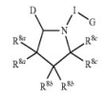
En consecuencia, las reivindicaciones 1 y 2 carecen de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

Las reivindicaciones dependientes 3 - 5, 7 – 10, 14, 19, 21 y 34 no mencionan alguna característica que haga nuevo al compuesto de las reivindicaciones 1, y 2 por lo cual se considera que no son nuevas.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	**D5**
Un compuesto de fórmula (I) 	Un compuesto de fórmula (I)  Como el compuesto:  (Pág. 230, Esquema de reacción 9-3,)
(A): sistema de anillo arilo bicíclico de 9 miembros que contiene de 0 a 4 heteroátomos independientemente elegidos entre el grupo que consiste en N, O y S.	
(B): un sistema de anillo arilo monocíclico de 5 a 7 miembros	
D: Un sistema de anillos arilo de 5 ó 6 miembros D' que contiene de 0 a 4 heteroátomos independientemente elegidos de N, O y S.	
 E: I: -C(O)-	
G: alquilC_{1-6} sustituido con $N(R^{10})_2$ R^{10}: $C(O)CH_3$	

Características esenciales	D5
R^1: H	H
R^2: H	H

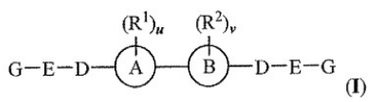
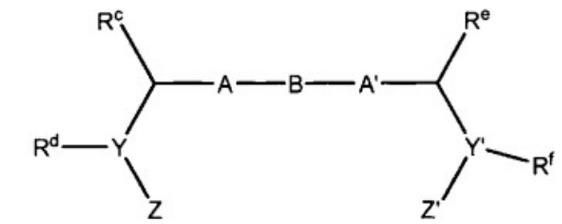
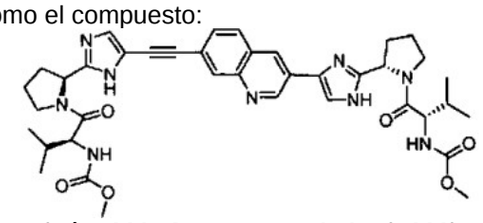
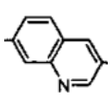
Las características esenciales del compuesto de las reivindicaciones 1 y 2 habían sido divulgadas previamente en el documento D5, el cual revela múltiples compuestos que coinciden con el compuesto de fórmula (I) de la solicitud, como por ejemplo el compuesto 6 en el esquema de reacción 9-3 que coincide cuando Ⓐ es un sistema de anillo arilo bicíclico de 9 miembros que contiene de 0 a 4 heteroátomos independientemente elegidos entre el grupo que consiste en N, O y S; Ⓑ es un sistema de anillo monocíclico de 5 a 7 miembros; D es un sistema de anillos arilo de 5 ó 6 miembros D' que contiene de 0 a 4 heteroátomos independientemente elegidos de N, O y S; E es un enlace simple o  , I es -C(O)-; G es alquilC_{1-6} sustituido con $N(R^{10})_2$, cuando R^{10} $C(O)CH_3$; R^1 es H; y R^2 es H (Pág. 230, Esquema de reacción 9-3, Fl. 227).

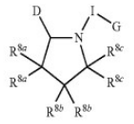
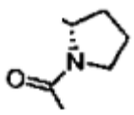
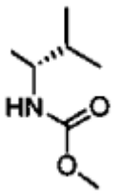
El documento D5 también divulga composiciones del compuesto (Pág. 327, reivindicación 92, Fl. 334).

En consecuencia, las reivindicaciones 1 y 2 carecen de novedad, según lo divulgado en el documento D5.

Las reivindicaciones dependientes 3 – 10, 14 – 26, 31 - 36 no mencionan alguna característica que haga nuevo al compuesto de las reivindicaciones 1 y 2 por lo cual se considera que no son nuevas.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D6
Un compuesto de fórmula (I) 	Un compuesto de fórmula (I)  (Pág.337,reivindicación1,Fl.340) Como el compuesto:  (Pág. 320, Compuesto 1076, Fl. 323)
Ⓐ: sistema de anillo arilo bicíclico de 9 miembros que contiene de 0 a 4 heteroátomos independientemente elegidos entre el grupo que consiste en N, O y S.	
Ⓑ: un sistema de anillo arilo monocíclico de 5 a 7 miembros	

Características esenciales	D6
D: Un sistema de anillos arilo de 5 ó 6 miembros D' que contiene de 0 a 4 heteroátomos independientemente elegidos de N, O y S.	
 E: I: -C(O)-	
G: alquilC_{1-6} sustituido con $N(R^{10})_2$ R^{10}: -$COOCH_3$	
R^1: H	H

Las características esenciales del compuesto de las reivindicaciones 1, 2 y 11 habían sido divulgadas previamente en el documento D6, el cual revela múltiples que coinciden con el compuesto de fórmula (I) de la solicitud, como por ejemplo el compuesto 112 que coincide cuando Ⓐ es un sistema de anillo arilo bicíclico de 9 miembros que contiene de 0 a 4 heteroátomos independientemente elegidos entre el grupo que consiste en N, O y S; Ⓑ es un -C≡C-; D es un sistema de anillos arilo de 5 ó 6 miembros D' que contiene de 0 a 4 heteroátomos independientemente elegidos de N, O y S; E es un enlace simple o  , I es -C(O)-; G es alquilC_{1-6} sustituido con $N(R^{10})_2$, cuando R^{10} H y -$COOCH_3$; y R^1 es H (Pág. 255, Compuesto 112, Fl. 258).

El documento D6 también divulga composiciones del compuesto (Pág. 394, reivindicación 102, Fl. 397).

En consecuencia, las reivindicaciones 1 y 2 carecen de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

Las reivindicaciones dependientes 9, 14 – 20, 34 - 36 no mencionan alguna característica que haga nuevo al compuesto de las reivindicaciones 1 y 2 por lo cual se considera que no son nuevas.

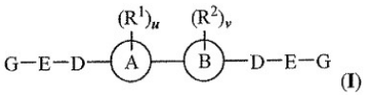
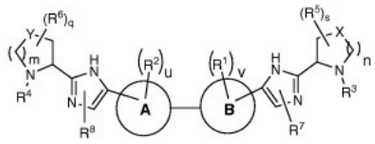
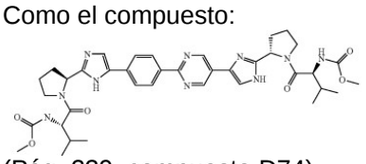
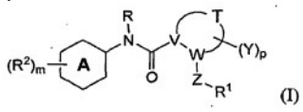
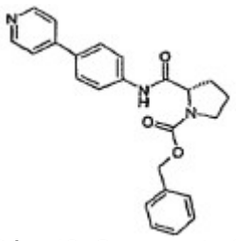
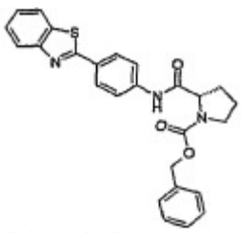
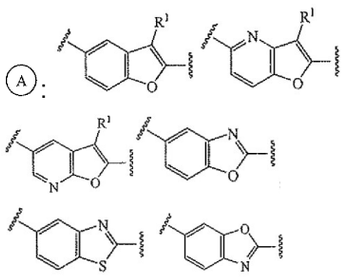
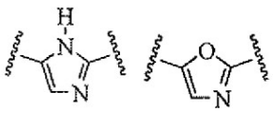
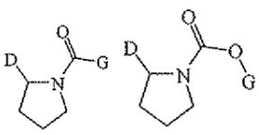
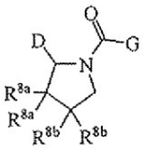
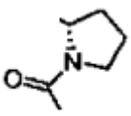
Nivel inventivo (Art18 D486)

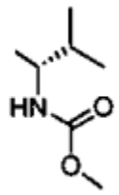
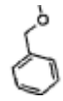
La reivindicación 22 consiste en: *"El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que…"*

Se realiza examen de nivel inventivo a las modalidades de la reivindicación 22 que no se afectan por novedad con las anterioridades citadas; sin embargo, se aclara que la reivindicación 22 y las demás las reivindicaciones afectadas por nivel inventivo con el siguiente examen, ya se encuentran afectadas por novedad con los documentos citados.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D7	D4
Un compuesto de fórmula (I)	Un compuesto de fórmula (I)	Un compuesto de fórmula

Características esenciales	D7	D4
 (I)	 (I), (Pág. 278, reivindicación 1) Como el compuesto:  (Pág. 239, compuesto D74)	(I)  (I) (Pág. 104, reivindicación 1) Como los compuestos:  (Pág. 43, Compuesto 6079)  (Pág. 42, Compuesto 6071)
Ⓐ: 	No se menciona	
Ⓑ: Fenil	Fenil	Fenil
D: 		No se menciona
E:   I: -C(O)-		

Características esenciales	D7	D4
G: alquilC_{1-6} sustituido con $N(R^{10})_2$ o fenilo R^{10}: $C(O)CH_3$		
R^1: H	H	H
R^2: H	H	H

Los documentos D7 y D4 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 22 porque divulgan compuestos para el tratamiento de hepatitis C.

El documento D7 revela compuestos de fórmula (I) que coinciden con la fórmula (I) de la solicitud tal como se revela en la tabla y como ejemplo se presenta el compuesto D74 de esta anterioridad (Pág. 278, reivindicación 1; Pág. 239, compuesto D74).

Por su parte el documento D4 revela compuestos de fórmula (I) que coinciden con la fórmula (I) de la solicitud tal como se revela en la tabla y como ejemplo se presentan los compuestos 6071 y 6079 de esta anterioridad (Pág. 104, reivindicación 1; Pág. 42, Compuesto 6071; Pág. 43, Compuesto 6079).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 22 y el compuesto del documento D1 consiste en que el anillo Ⓐ de la solicitud es un heterociclo de 9 miembros como se muestra en la tabla.

El efecto que logra el incluir reemplazar el heterociclo de 6 miembros del documento D7 por el heterociclo de 9 miembros en el compuesto de la solicitud, es la obtención de compuestos alternativos para el tratamiento de hepatitis C.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar el compuesto conocido en el documento D7 para obtener compuestos alternativos para el tratamiento de la hepatitis C”.

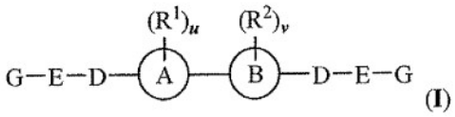
Sin embargo, el documento D4 ya revelaba compuestos útiles para el tratamiento de la hepatitis C que pueden tener anillos heterocíclicos de 6 o 9 miembros unidos al grupo fenilo (Pág. 42, Compuesto 6071; Pág. 43, Compuesto 6079).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, reemplazaría el heterociclo de 6 miembros de los compuestos divulgados en el documento D7 por el heterociclo de 9 miembros como se revela en el documento D4 para llegar así al objeto de la reivindicación 22 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 23 – 36 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

Conclusión:
Las reivindicaciones 22 – 29, 31 - 36 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

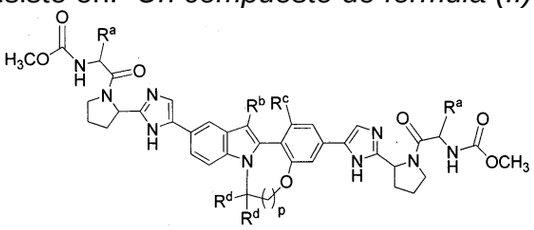
La reivindicación 11 se refiere a: *“Un compuesto que tiene la fórmula (I)*



(I)

y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo…"

La reivindicación 37 consiste en: *"Un compuesto de fórmula (II)*

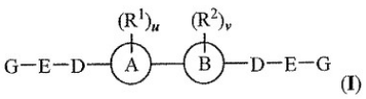
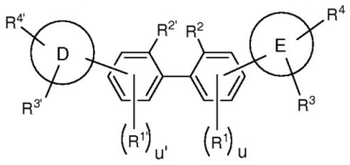
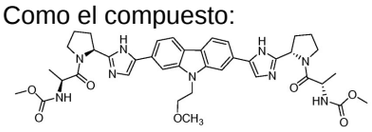
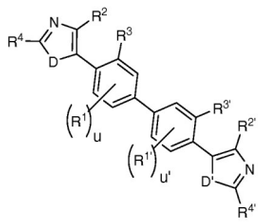
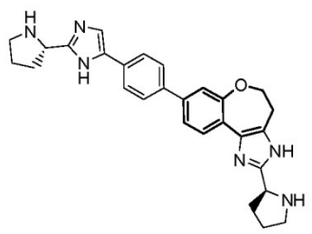
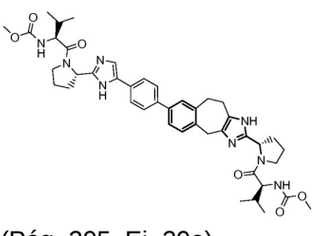


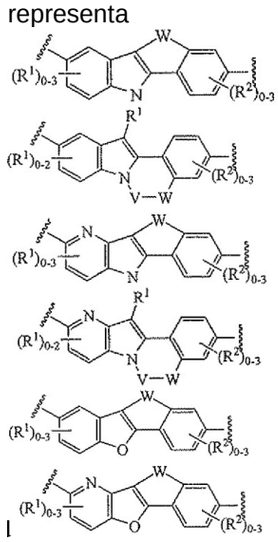
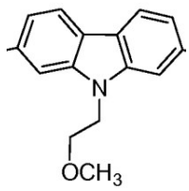
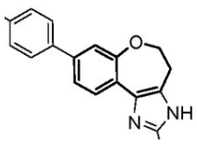
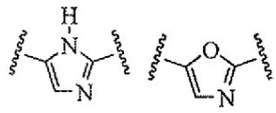
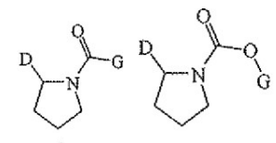
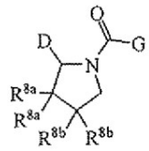
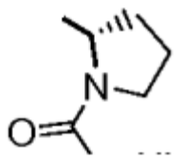
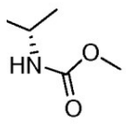
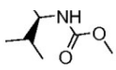
(II)

O una sal farmacéuticamente aceptable del mismo…"

Se realiza examen de nivel inventivo a las modalidades de la reivindicación 11 que no se afectan por novedad con las anterioridades citadas; sin embargo, se aclara que la reivindicación 11 y algunas de las reivindicaciones afectadas por nivel inventivo con el siguiente examen, ya se encuentran afectadas por novedad con los documentos citados.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	**D8**	**D9**
Un compuesto de fórmula (I)  (I)	Un compuesto de fórmula (I)  (I), (Pág. 180, reivindicación 1) Como el compuesto:  (Pág. 176, Ej. 34)	Un compuesto de fórmula (I)  (Pág. 232, reivindicación 1) Como los compuestos:  (Pág. 182, Ej. 21a)  (Pág. 205, Ej. 20o)

Características esenciales	D8	D9
Ⓐ y Ⓑ se toman juntos para representa  I		 
D: 		
E:   I: -C(O)-		
G: alquilC_{1-6} sustituido con $N(R^{10})_2$ o fenilo R^{10}: $C(O)CH_3$		

Los documentos D8 y D9 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en las reivindicaciones 11 y 37 porque divulgan compuestos para el tratamiento de hepatitis C.

El documento D8 revela compuestos de fórmula (I) que coinciden con la fórmula (I) de la solicitud tal como se revela en la tabla y como ejemplo se presenta el compuesto 34 de esta anterioridad (Pág. 176, Ej. 34).

Por su parte el documento D9 revela compuestos de fórmula (I) que coinciden con la fórmula (I) de la solicitud tal como se revela en la tabla y como ejemplo se presentan los compuestos 21a y 20o de esta anterioridad (Pág. 182; Pág. 205).

La diferencia entre la invención, definida en las reivindicaciones 11 y 37 y el compuesto del documento D8 consiste en que el anillo Ⓐ de la solicitud es un heterociclo de 9 miembros como se muestra en la tabla el cual se une al anillo B.

El efecto que logra el incluir reemplazar de 6 miembros del documento D8 por el

heterociclo de 9 miembros en el compuesto de la solicitud y unirlo al anillo B, es la obtención de compuestos alternativos para el tratamiento de hepatitis C.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar el compuesto conocido en el documento D8 para obtener compuestos alternativos para el tratamiento de la hepatitis C”.

Sin embargo, el documento D9 ya revelaba compuestos útiles para el tratamiento de la hepatitis C que pueden tener anillos unidos por cadenas carbonadas o cadenas que tiene heteroátomos (Pág. 182, Ej. 21a; Pág. 205, Ej. 20o).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, realizaría modificaciones como la unión de anillos presentes los compuestos revelados en los documentos D8 y D9 para obtener compuestos alternativos para el tratamiento del virus de la hepatitis C para llegar así al objeto de las reivindicaciones 11 y 37 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 12 – 21, 27– 36 y 38 - 43 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

Conclusión:
Las reivindicaciones 11 – 21 30 – 43 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

8. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US 2006/0258682	1 – 4, 6, 9, 14, 16, 19, 21, 34 - 36	Novedad
D2	US 2007/0049593	1 – 5, 9, 10 - 14, 16 – 19, 21, 23 – 27, 30, 34	Novedad
D3	EP 1719 773	1 – 5, 9, 10 – 14, 16 – 21, 30, 34, 35	Novedad
D4	WO 2007/070556	1 – 5, 7 – 11 14, 19, 21, 34	Novedad
		22 – 29, 31 - 36	Nivel Inventivo
D5	CO 11-082861	1 – 11, 14 – 26, 31 - 36	Novedad
D6	CO 11-082846	1, 2, 9, 14 – 20, 34 - 36	Novedad
D7	WO 2008/021928	22 – 29, 31 - 36	Nivel Inventivo
D8	WO 2009/102568	11 – 21, 27 - 43	Nivel Inventivo
D9	WO 2009/102633	11 – 21, 27 - 43	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2013-08-27

Elaboró: Jeny Paola Villate Becerra
Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-082861- -00000-0000

Fecha: 2011-07-01 17:26:23 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 413

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** INHIBIDORES DE HCV NSSA

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** PRESIDIO PHARMACEUTICALS INC

DOMICILIO CALIFORNIA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. **APODERADO** Andres Tobos Mateus

22. **BOGOTÁ, D.C.,** 1 Julio 2011

(FORMA P-10)

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

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

FORMULARIO ÙNICO DE SOLICITUD DE PATENTES
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

(1) SOLICITUD DE:

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

(5) PCT (86)

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

(6) 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	28 abril 2009	61/214,881
US	01 junio 2009	61/182,952
US	01 junio 2009	61/182,958

(9) Comprobante de pago No. 11-6036 **Fecha** 1 julio 2011

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

10 Anexos

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

11 FIGURA CARACTERISTICA:

12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE Andrea Tobos Mateus

FIRMA

C.C. 52.223.325 **TP** 148648

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

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0064560

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

RECIBIDO DE : TOBOS ABOGADOS SAS NI 900.367.556

*** Soporte del Pago ***

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

*** Conceptos Pagados ***

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

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

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

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

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

DECLARACIÓN DE LAS SOLICITUDES RELACIONADAS

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

CAMPO DE LA INVENCIÓN

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

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

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

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

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

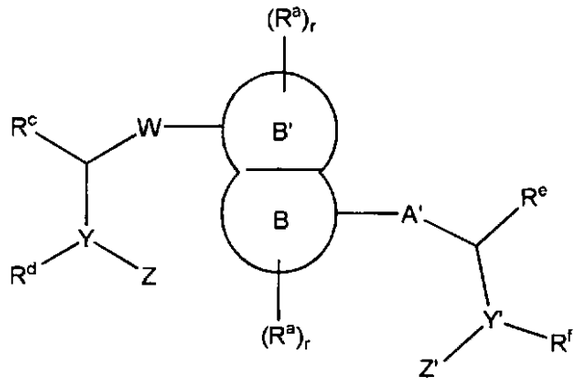
El presente estándar del régimen de tratamiento de cuidado para la infección con HCV involucra interferón alfa, solo o en combinación con ribavirina. El tratamiento es problemático y algunas veces tiene efectos secundarios debilitantes y severos, y muchos pacientes no responden de manera durable al tratamiento.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

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

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

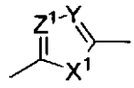
inhibidores. La presente descripción, describe una clase de compuestos dirigidos a la proteína NS5A y métodos para su uso para tratar la infección con HCV en humanos.

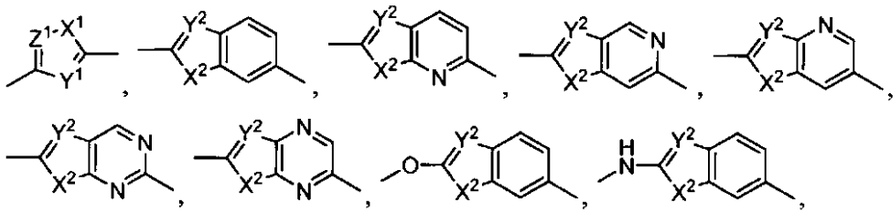
En un primer aspecto, se proporcionan los compuestos de fórmula I:

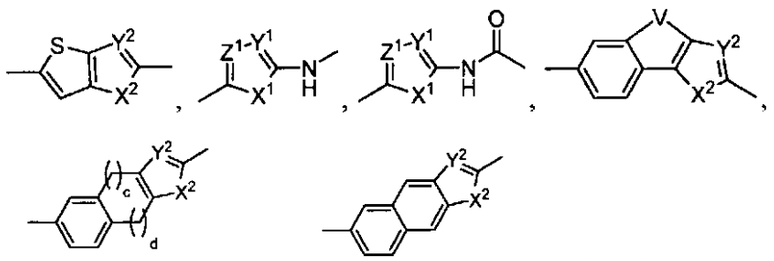


en donde:

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







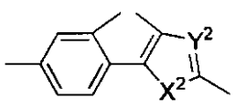
y en donde:

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

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

X^2 es NH, O o S,

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

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

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

los nitrógenos, si están presentes, del grupo

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

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

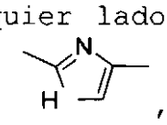
c y d son de manera independiente 1 ó 2,

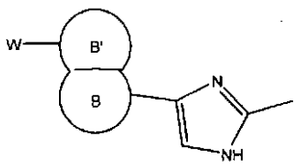
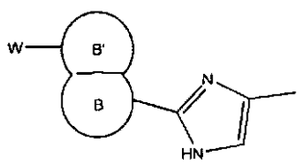
n y p son de manera independiente 0, 1, 2 ó 3,

k es 0, 1 ó 2,

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

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

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

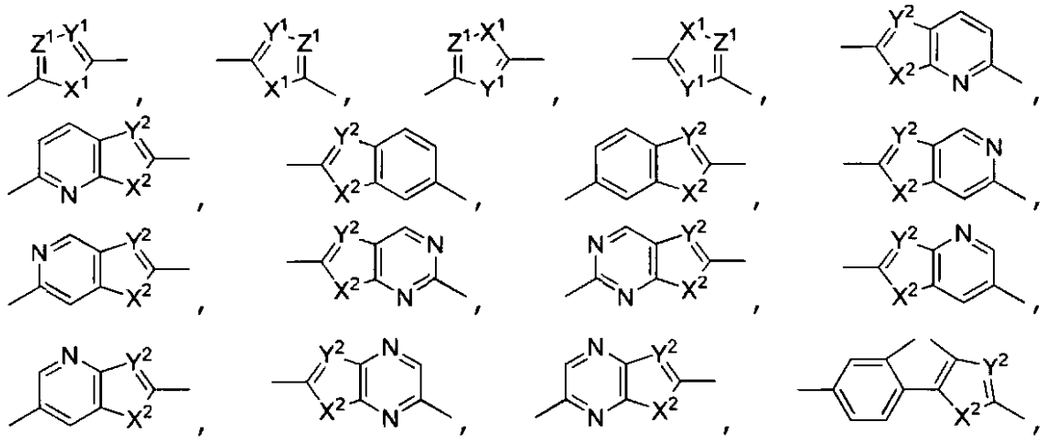
puede ser  o  ;

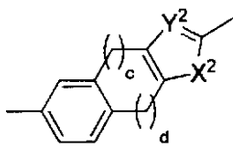
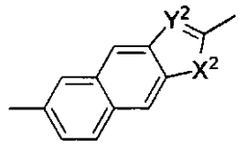
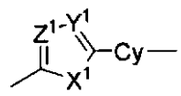
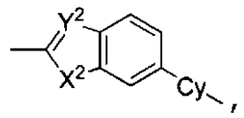
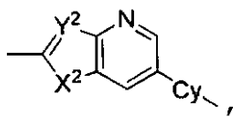
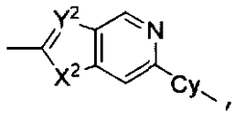
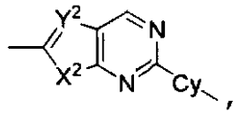
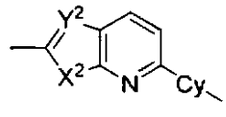
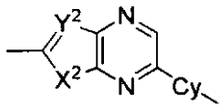
B y B' son cada uno, de manera independiente, un anillo de 4 a 8 miembros que es un arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclo, en donde cada heteroátomo, si está presente, es de manera independiente N, O o S, y en donde al menos uno de B o B' es aromático;

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

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

W se selecciona de manera independiente de



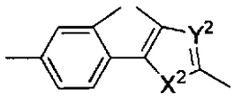
y en donde:

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

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

X^2 es NH, O o S,

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


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

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

W y el anillo B' pueden conectarse ya sea a

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

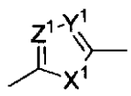
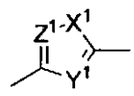
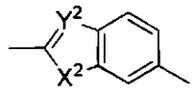
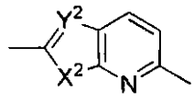
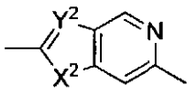
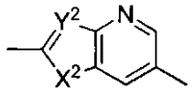
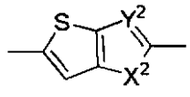
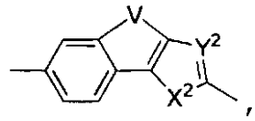
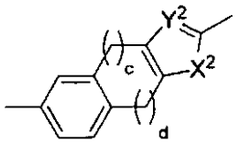
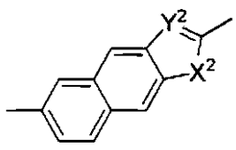
R^8 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, $-C(O)-R^{81}$, $-C(S)-R^{81}$, $-C(O)-O-R^{81}$, $-C(O)-N-R^{81}_2$, $-S(O)_2-R^{81}$ y

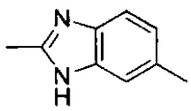
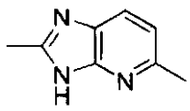
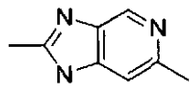
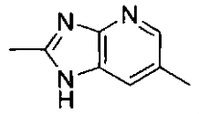
$-S(O)_2-N-R^{81}{}_2$, en donde cada R^{81} se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo y aralquilo,

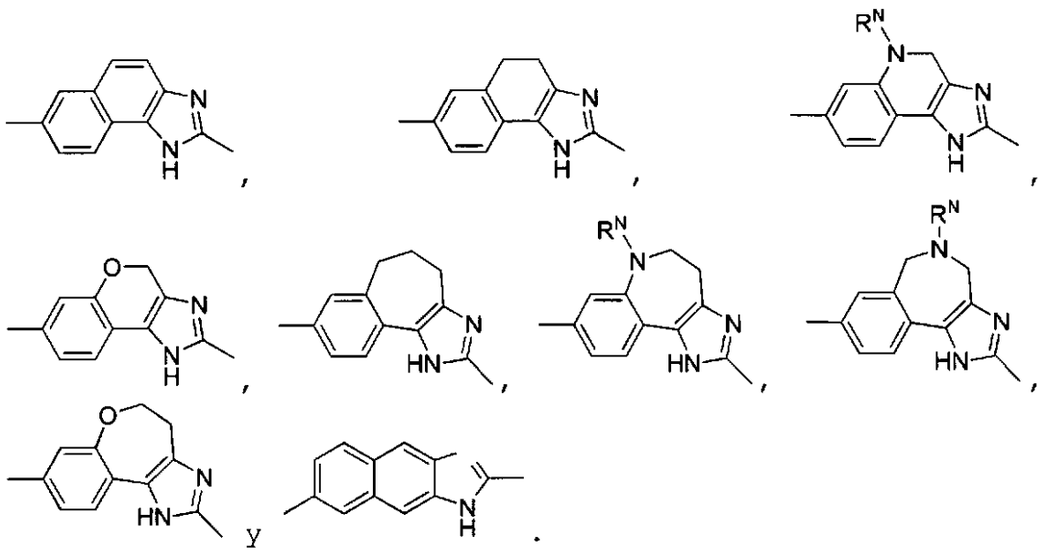
opcionalmente, R^7 y R^8 forman juntos un anillo de 4-7 miembros,

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

u es 0, 1 ó 2.

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

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



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

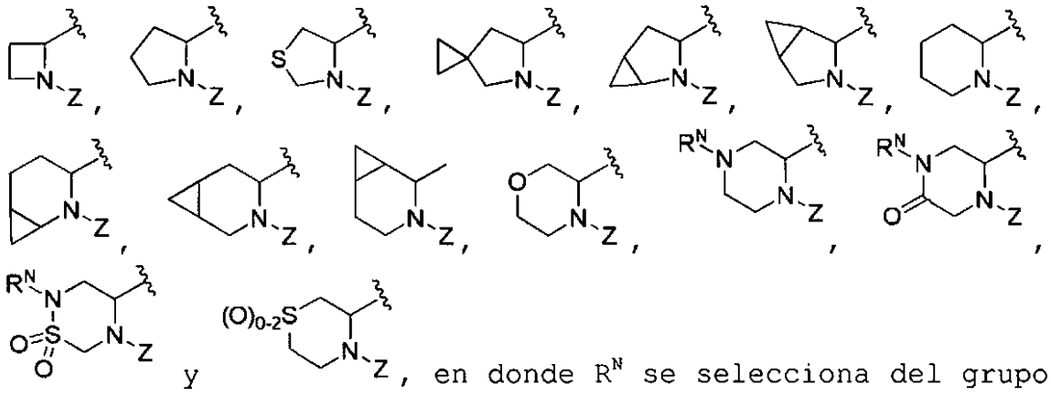
cada heteroátomo, si está presente, es de manera independiente N, O o S,

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

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

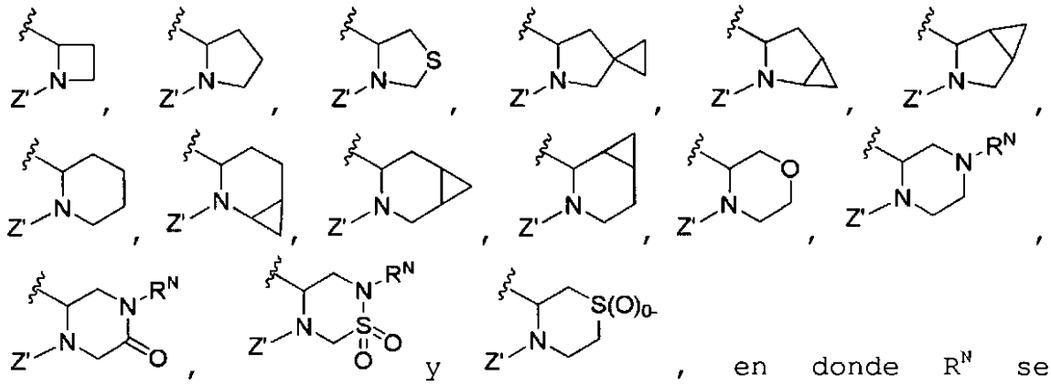
En una cuarta modalidad del primer aspecto, R^c y R^d o R^e y R^f están unidos opcionalmente para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, que está fusionado opcionalmente a otro heterociclo de 3 a 6 miembros.

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



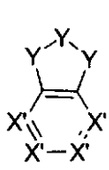
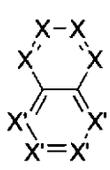
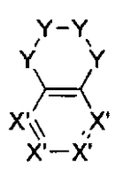
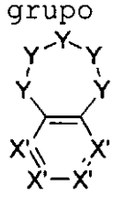
en donde R^N se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -OH, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida.

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



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

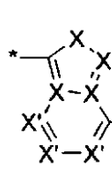
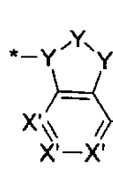
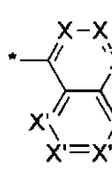
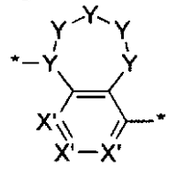
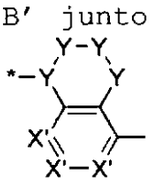
heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida.

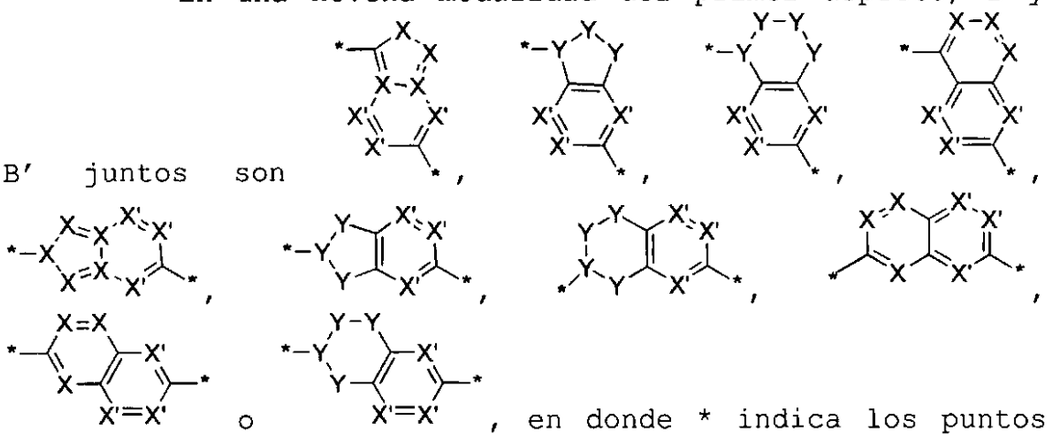
En una séptima modalidad del primer aspecto, B y B' juntos, se seleccionan del grupo que consiste de  ,  ,  ,  y  , en donde cada X es de manera independiente N o C, y si es C, puede incluir un hidrógeno conforme sea necesario para completar la cubierta de la valencia;

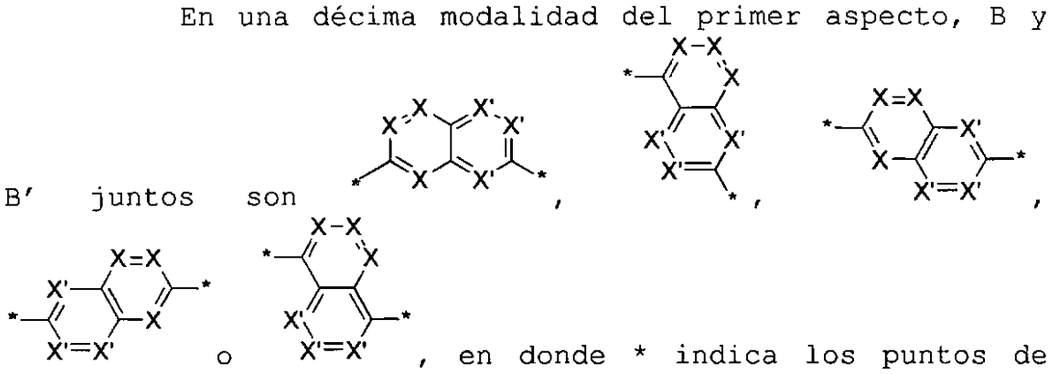
cada X' es de manera independiente -N- o -CH-, con la condición de que no más de dos X' sean -N-;

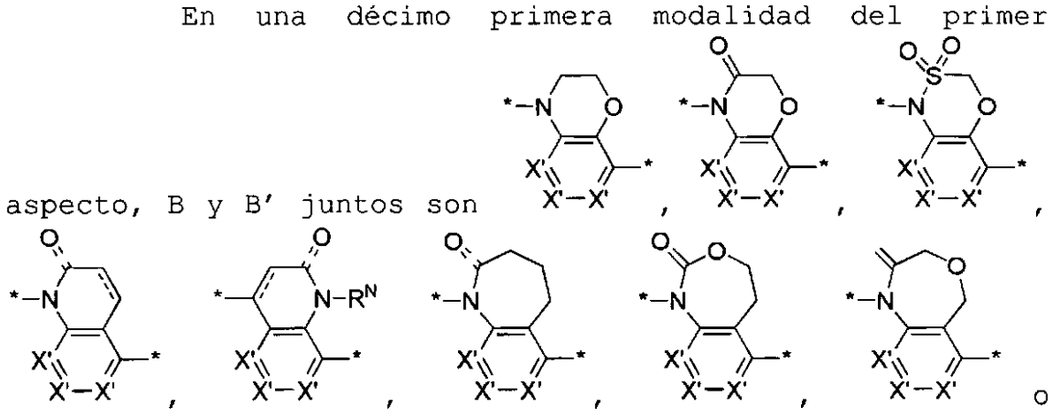
cada Y se selecciona de manera independiente de $-CH_2-$, -NH-, -O-, -S-, $-C(O)_2-$ o $-S(O)_{1-2}-$; y

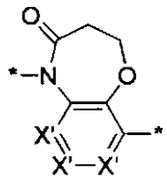
B y B' se unen al resto del compuesto en cualquier punto de unión disponible en la molécula.

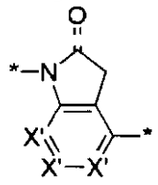
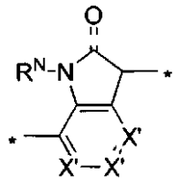
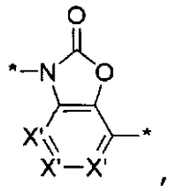
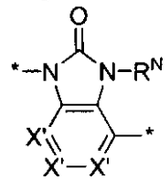
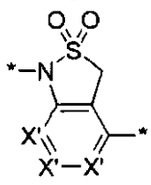
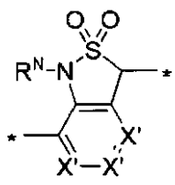
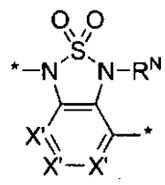
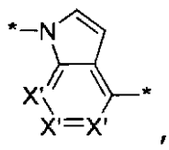
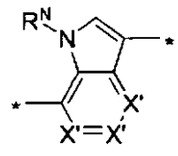
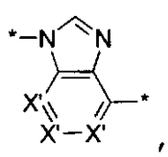
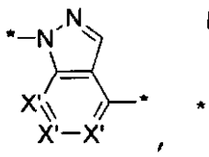
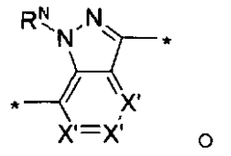
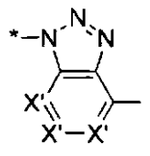
En una octava modalidad del primer aspecto, B y B' juntos son  ,  ,   o  , en donde * indica los puntos de unión al resto del compuesto.

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

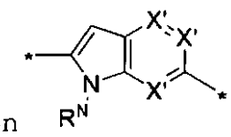
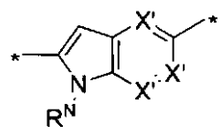
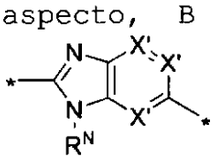
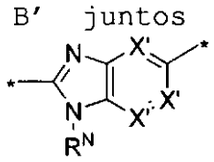
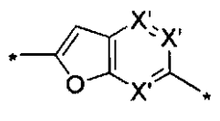
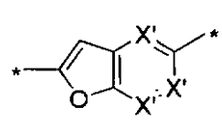
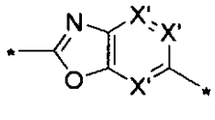
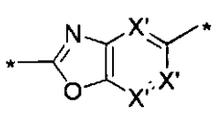
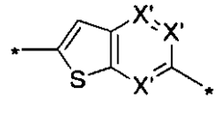
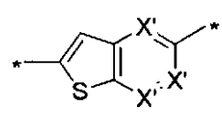
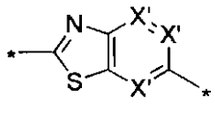
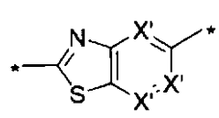
En una décima modalidad del primer aspecto, B y B' juntos son  , en donde * indica los puntos de unión al resto del compuesto, en donde no más de 2 de X son nitrógeno.

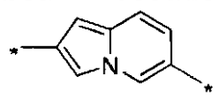
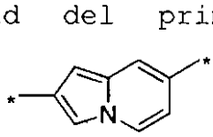
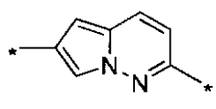
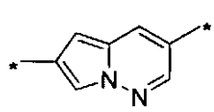
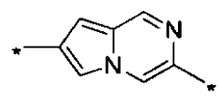
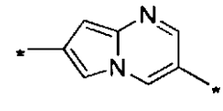
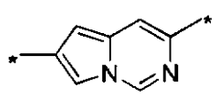
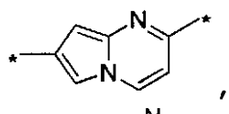
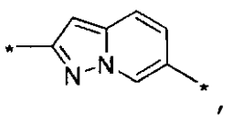
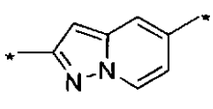
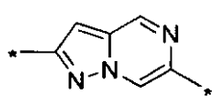
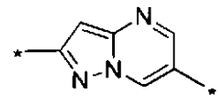
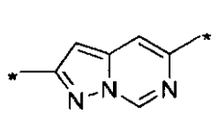
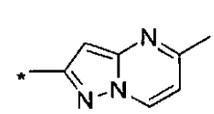
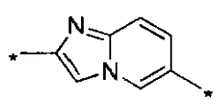
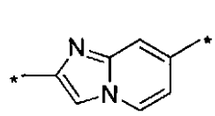
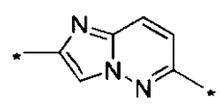
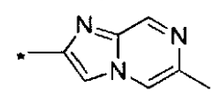
En una décimo primera modalidad del primer aspecto, B y B' juntos son  , o

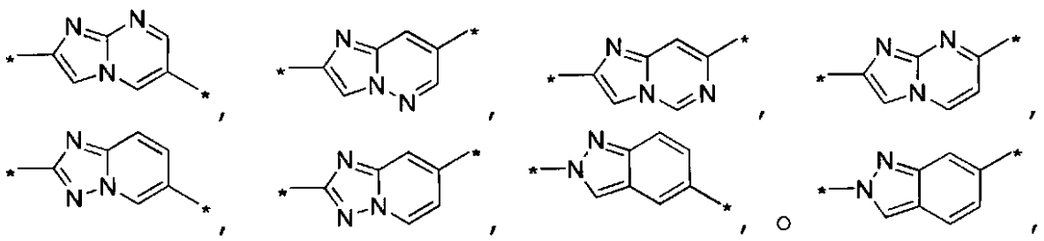

, en donde * indica los puntos de unión al resto del compuesto, y R^N se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -OH, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido,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

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

En una décimo tercera modalidad del primer

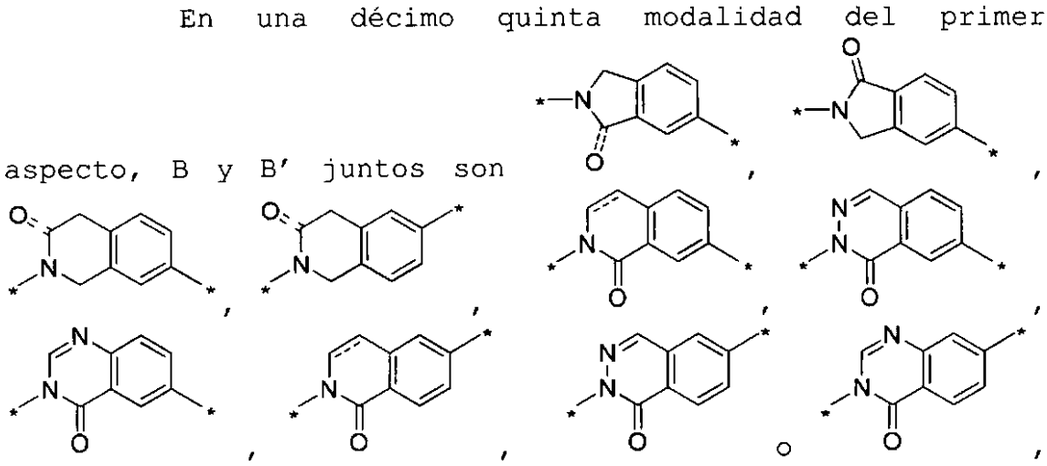
aspecto, B y B' juntos son  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o , en donde * indica los puntos de unión al resto del compuesto y R^N se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -OH, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo,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

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



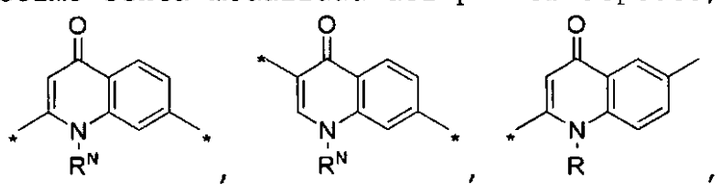
en donde * indica los puntos de unión al resto del compuesto y el anillo de seis miembros contiene opcionalmente uno o dos nitrógenos adicionales como heteroátomos, con la condición de que el número total de nitrógenos en el anillo de seis miembros no exceda de dos.

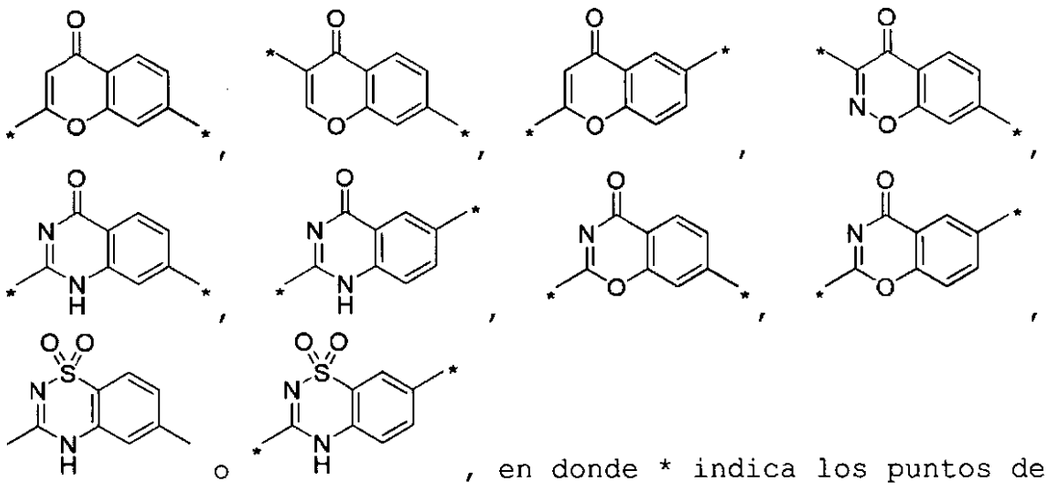
En una décimo quinta modalidad del primer aspecto, B y B' juntos son



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

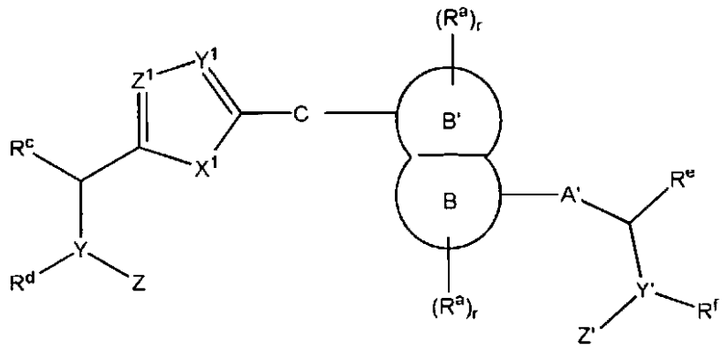
En una décimo sexta modalidad del primer aspecto, B y B' juntos son



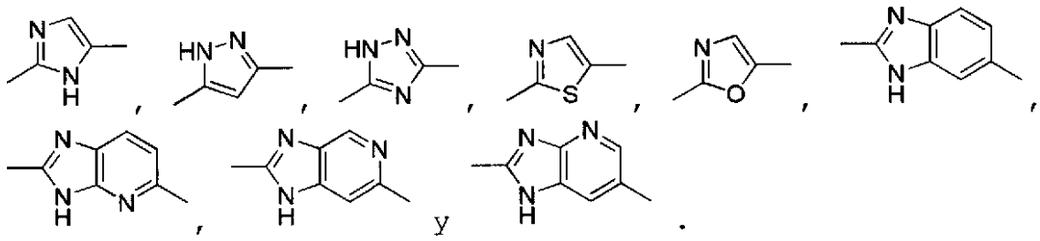


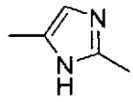
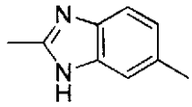
, en donde * indica los puntos de unión al resto del compuesto; la porción fenilo contiene opcionalmente uno o dos nitrógenos como heteroátomos; y R^N se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -OH, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo,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

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

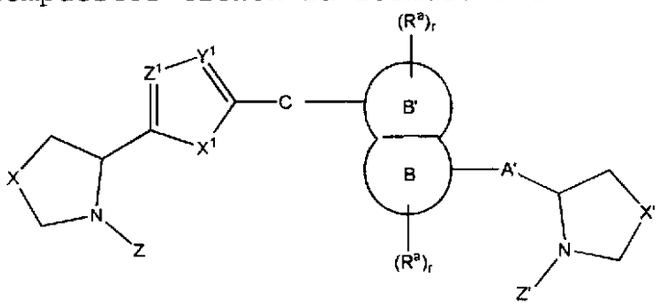


, en donde A' se selecciona del grupo que consiste de un enlace sencillo,



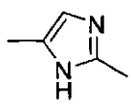
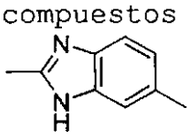
En una primera modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula II, en donde A' es  o  .

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

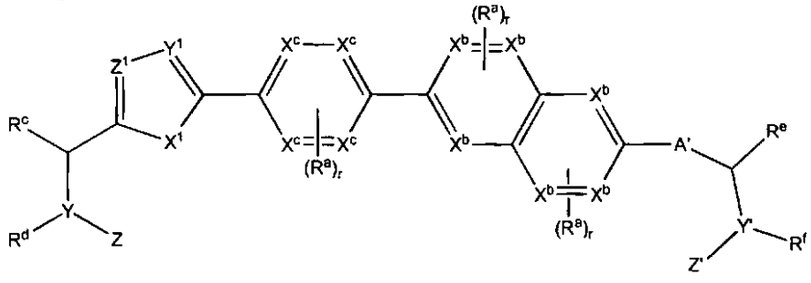


, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1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

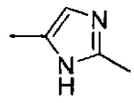
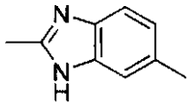
En una tercera modalidad del segundo aspecto, los

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

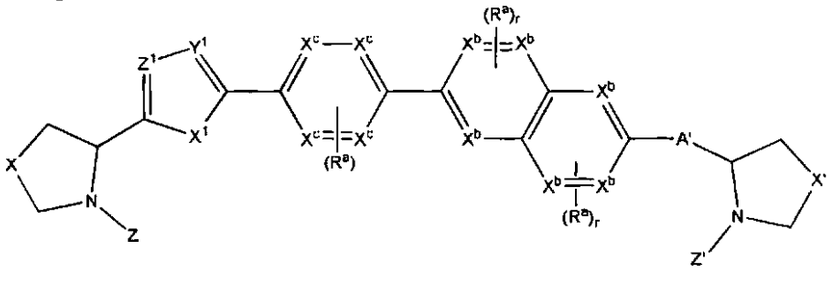
En una cuarta modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIb:



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

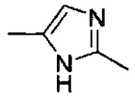
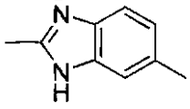
En una quinta modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIb, en donde A' es  o  .

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

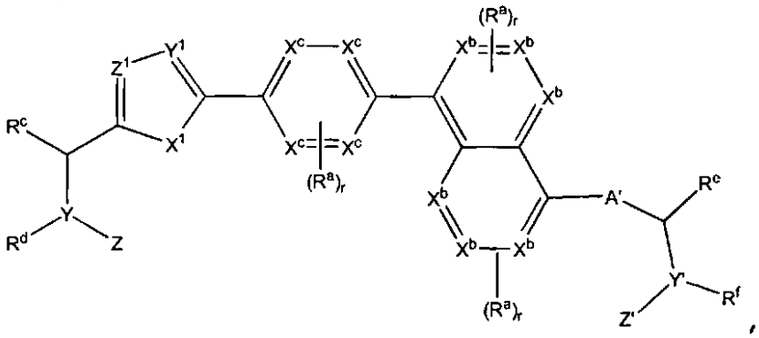


, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$,

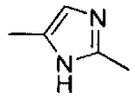
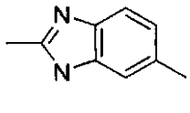
-O-, -S-, -S(O)$_{1-2}$-, -CH_2O-, -CH_2S-, -CH_2S(O)$_{1-2}$- y -CH_2N(R^1)-, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

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

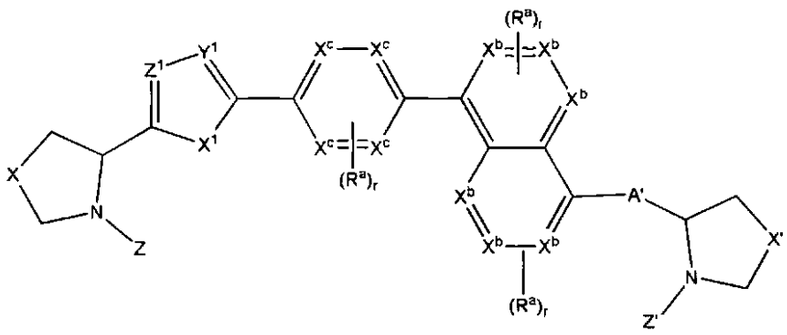
En una octava modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IId:



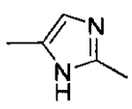
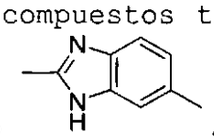
, en donde cada X^b y X^c es de manera independiente C o N.

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

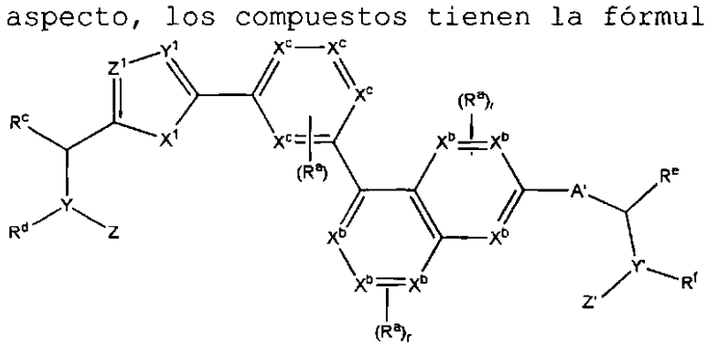
En una décima modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIe:



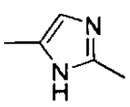
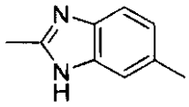
, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1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

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

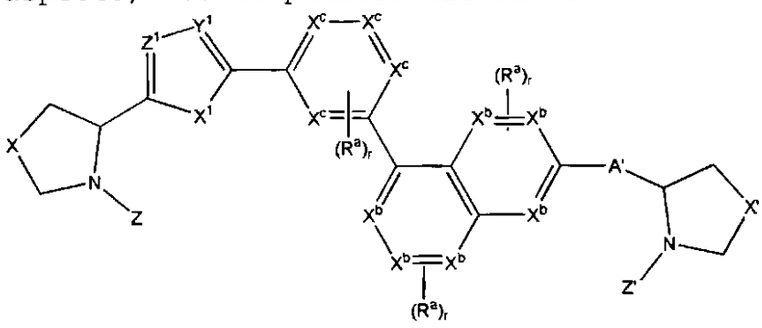
En una décimo segunda modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIf:



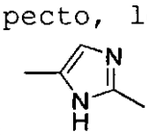
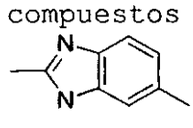
, en donde cada X^b y X^c es de manera independiente C o N.

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

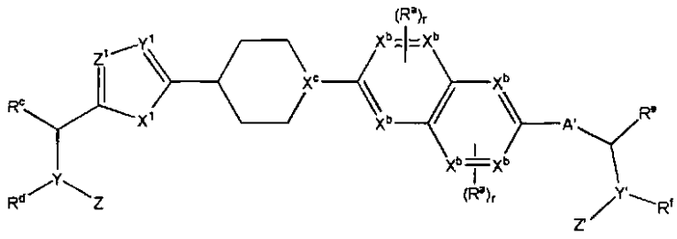
En una décimo cuarta modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIg:

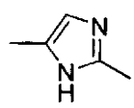
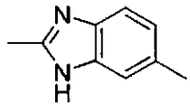


, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1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

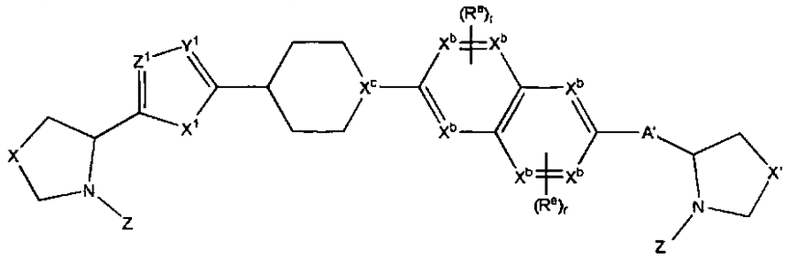
En una décimo quinta modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIg, en donde A' es  o  .

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

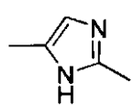
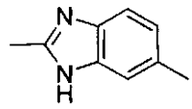

, en donde X^c y cada X^b es de manera independiente C o N.

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

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


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

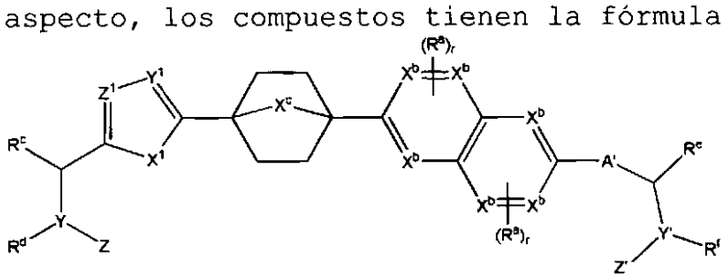
En una décimo novena modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIi, en donde A'

es  o  .

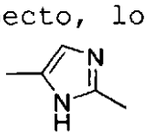
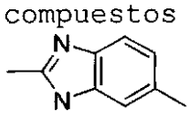
En una vigésima modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIh o IIi, en donde X^c es C.

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

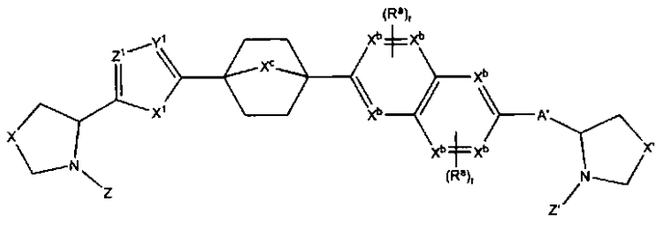
En una vigésimo segunda modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIj:



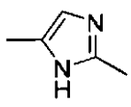
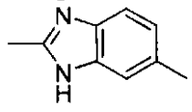
, en donde X^c es $-CH_2-$, $-NH-$ o $-CH_2-CH_2-$; y cada X^b es de manera independiente C o N.

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

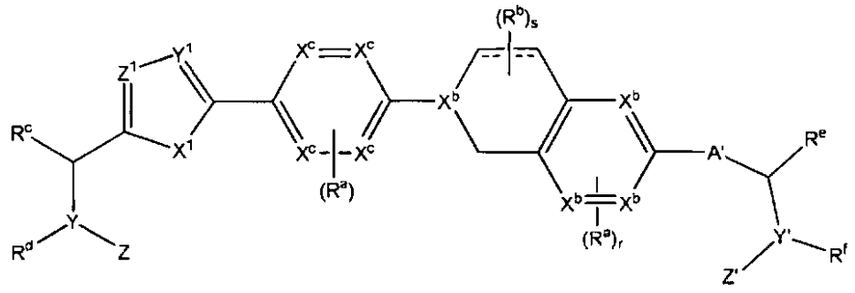
En una vigésimo cuarta modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIk:



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

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

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



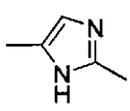
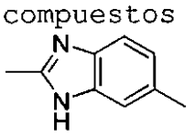
en donde:

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

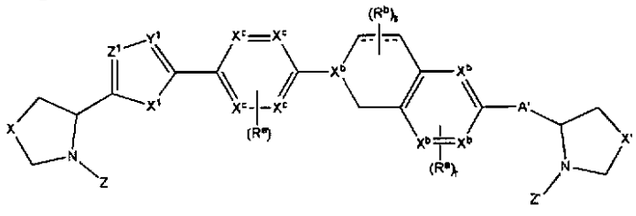
cada R^b se selecciona del grupo que consiste de

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

s es 0, 1, 2 ó 3.

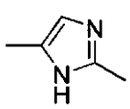
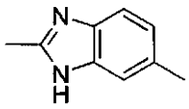
En una vigésimo séptima modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIl, en donde A' es  o  .

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

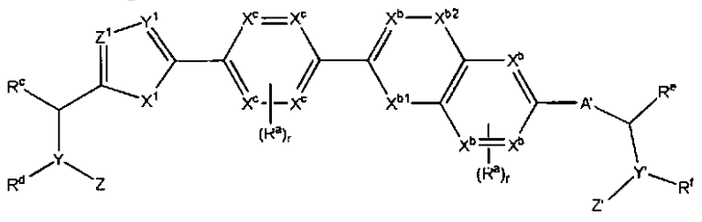


, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, -CH=CH-, -O-, -S-, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8,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

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

es  o  .

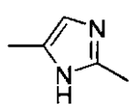
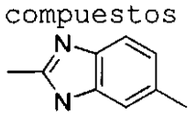
En una trigésima modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIn:

 , en donde:

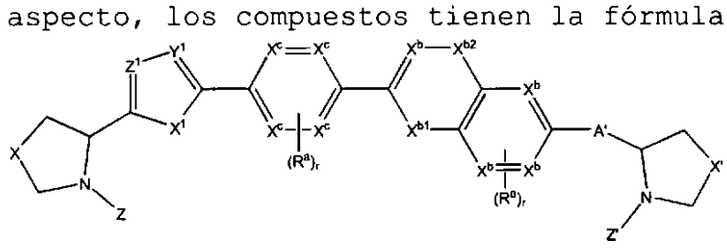
cada X^b y X^c es de manera independiente C o N;

X^{b1} es N u O; y

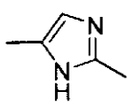
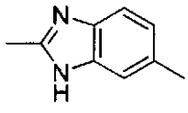
X^{b2} es $S(O)_2$ o C(O).

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

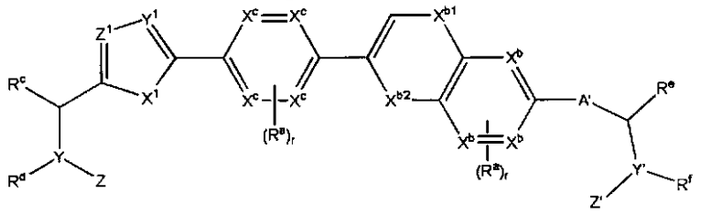
En una trigésimo segunda modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIo:

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

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

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

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

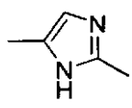
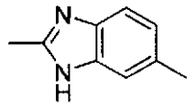


, en donde:

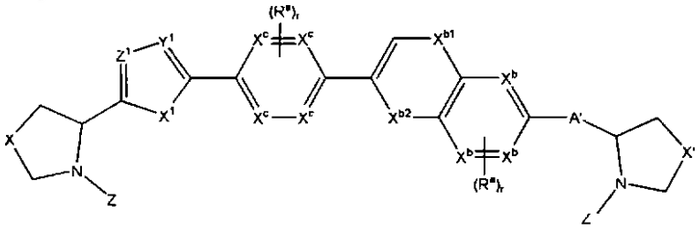
cada X^b y X^c es de manera independiente C o N;

X^{b1} es N u O; y

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

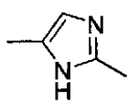
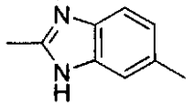
En una trigésimo quinta modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIp, en donde A' es  o  .

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

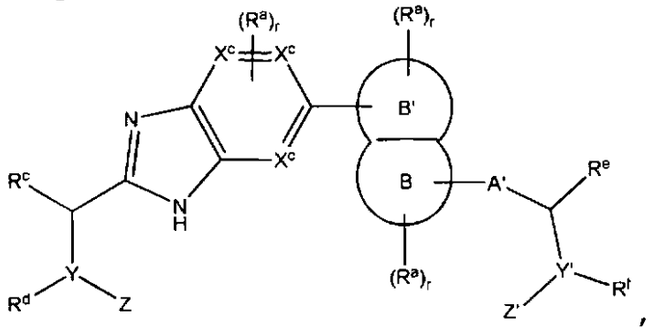


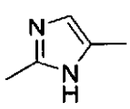
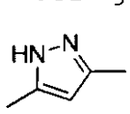
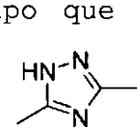
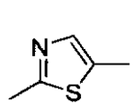
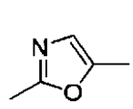
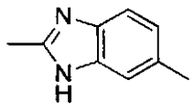
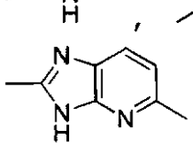
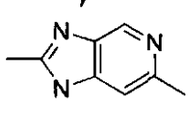
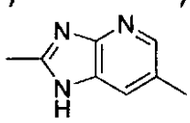
, en donde X y X'

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

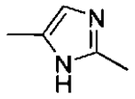
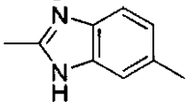
En una trigésimo séptima modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIq, en donde A' es  o  .

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

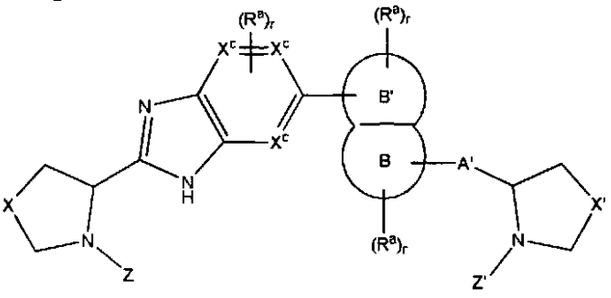


, en donde A' se selecciona del grupo que consiste de un enlace sencillo,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  ; y

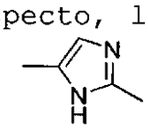
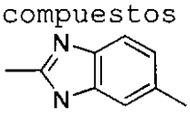
cada X^c es de manera independiente C o N.

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

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

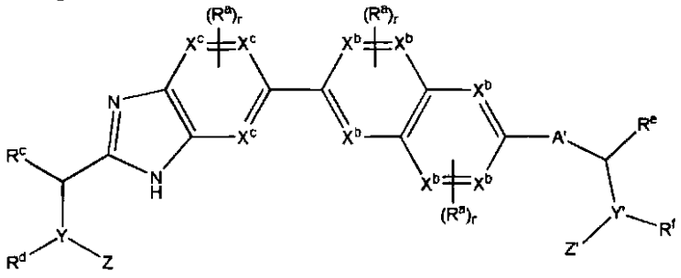


, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1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

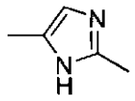
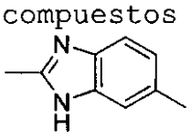
En una tercera modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIa, en donde A' es  o  .

En una cuarta modalidad del tercer aspecto, los

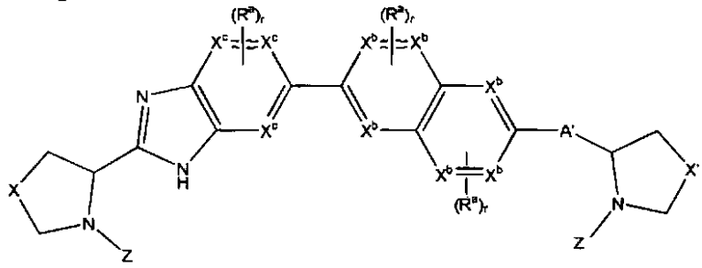
compuestos tienen la fórmula IIIb:



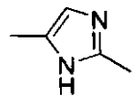
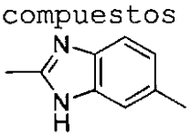
, en donde cada X^b es de manera independiente C o N.

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

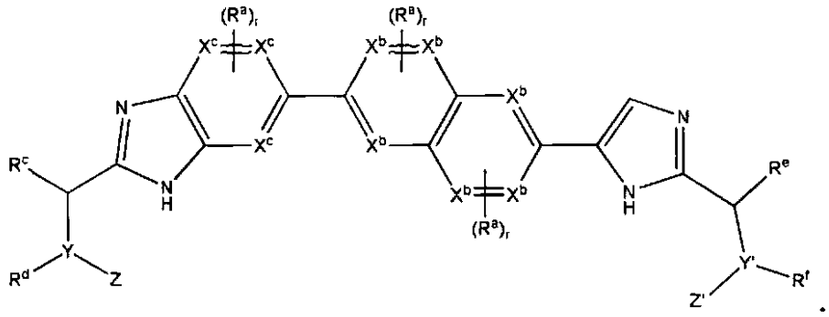
En una sexta modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIc:



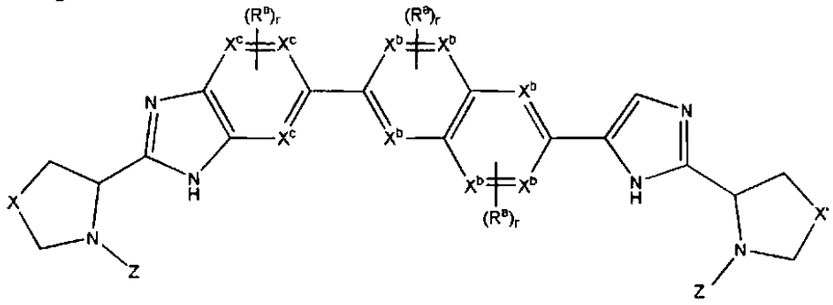
, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1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

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

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

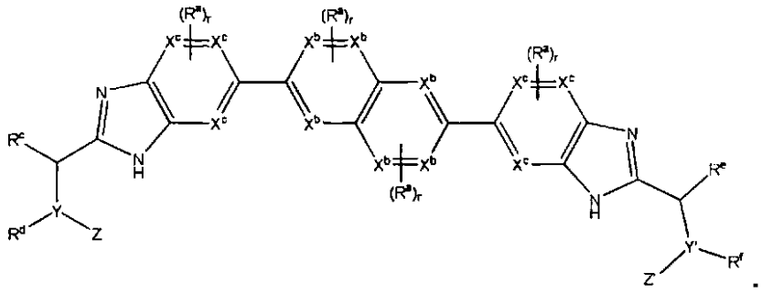


En una novena modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIe:

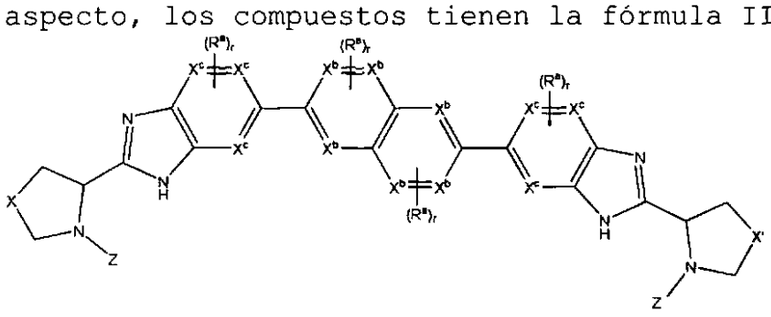
 , en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1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

alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

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

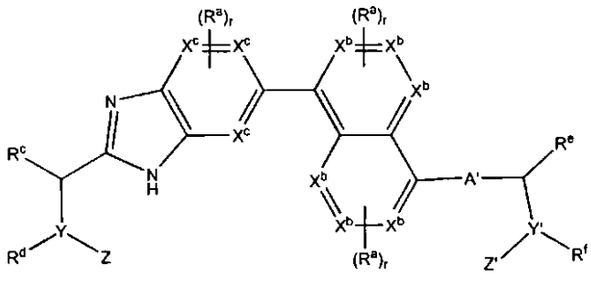


En una décimo primera modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIg:

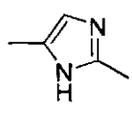
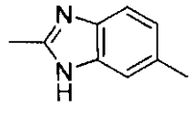


, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1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

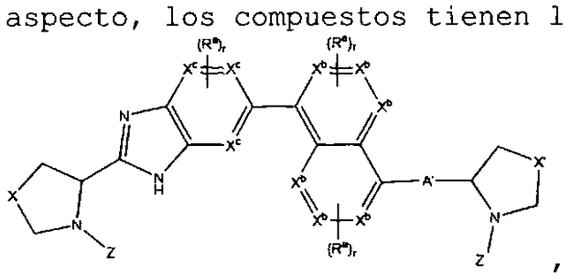
En una décimo segunda modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIh:



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

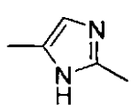
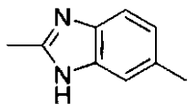
En una décimo tercera modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIh, en donde A' es  o  .

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

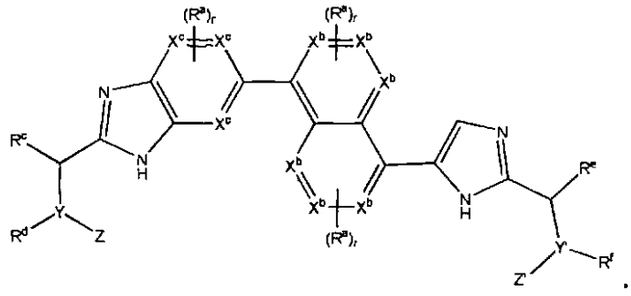


, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1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

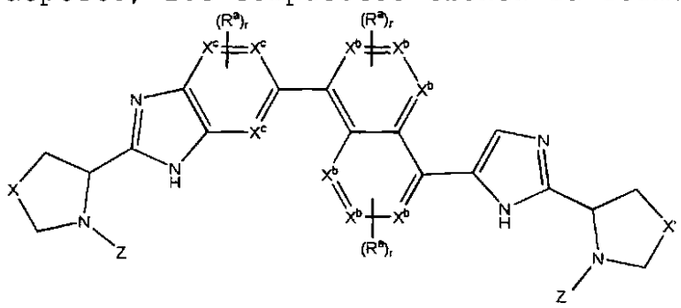
En una décimo quinta modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIi, en donde A'

es  o  .

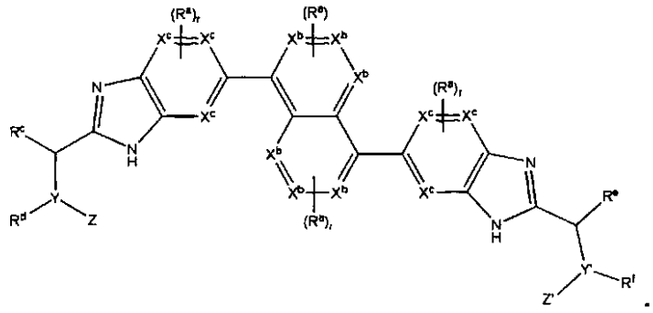
En una décimo sexta modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIj:

 .

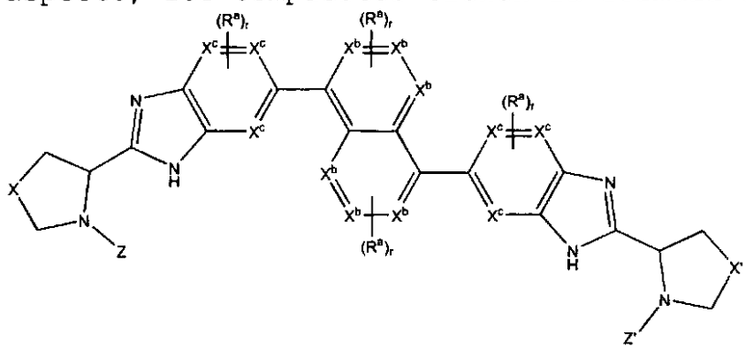
En una décimo séptima modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIk:

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

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

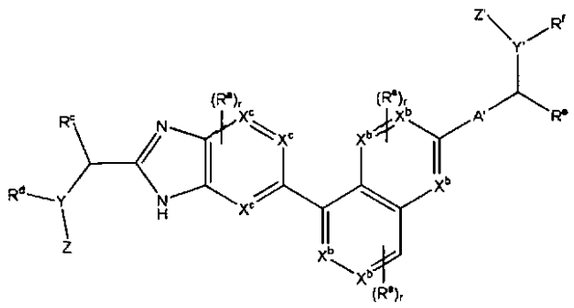


En una décimo novena modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIm:

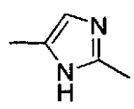
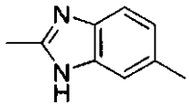


, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1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

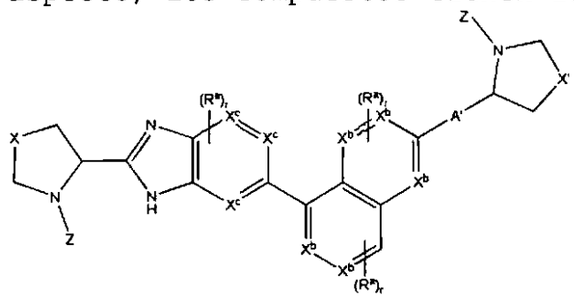
En una vigésima modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIn:



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

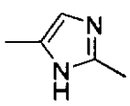
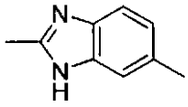
En una vigésimo primera modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIn, en donde A' es  o  .

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

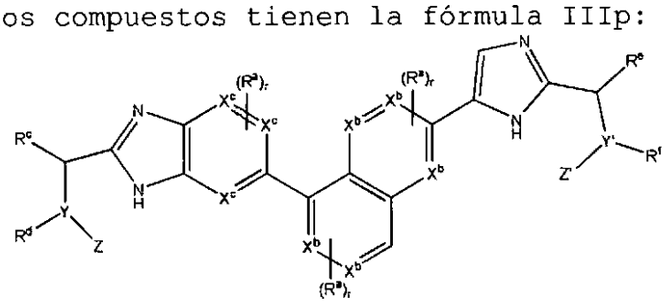


, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1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

En una vigésimo tercera modalidad del tercer

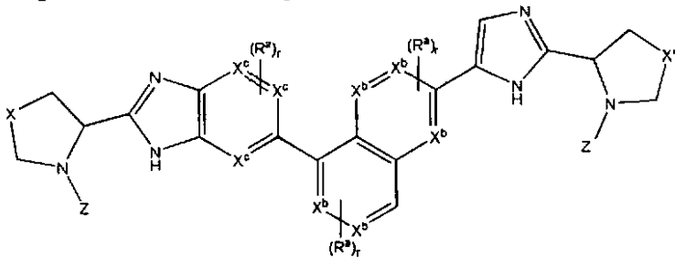
aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIo, en donde A' es  o  .

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



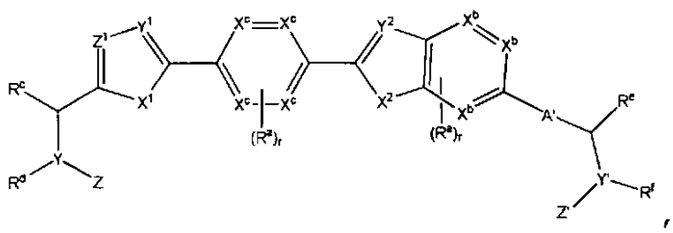
.

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

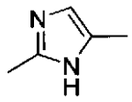
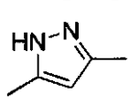
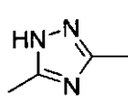
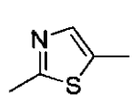
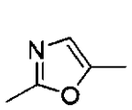
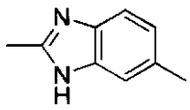
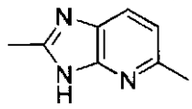
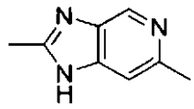
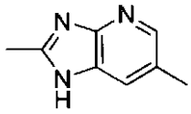


, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1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

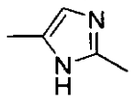
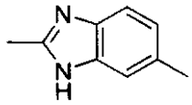
En un cuarto aspecto de la invención, los compuestos tienen la fórmula IV:



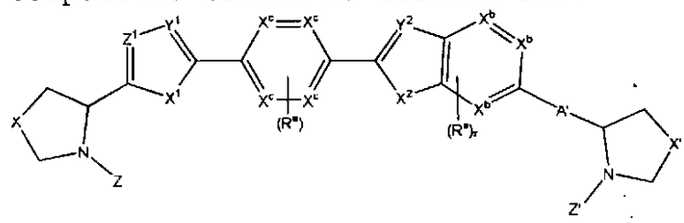
, en donde:

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

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

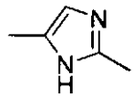
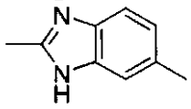
En una primera modalidad del cuarto aspecto, los compuestos tienen la fórmula IV, en donde A' es  o  .

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

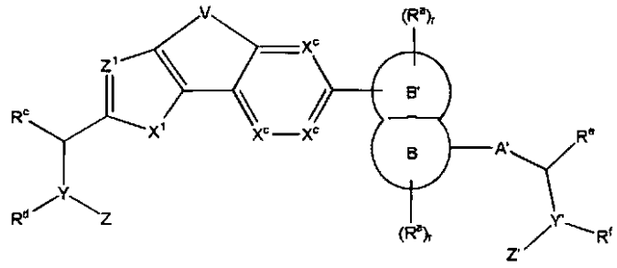


, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde

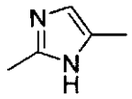
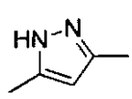
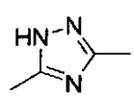
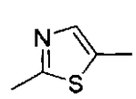
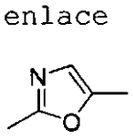
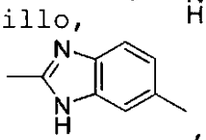
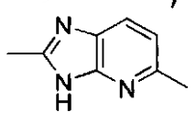
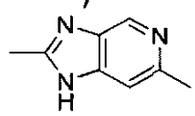
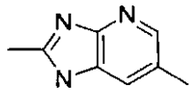
R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

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

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

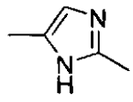
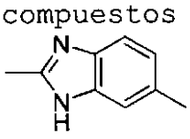


, en donde:

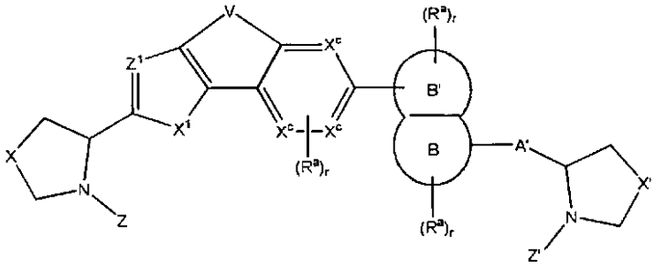
A' se selecciona del grupo que consiste de un enlace sencillo,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  ; y

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

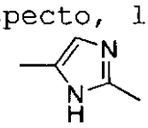
En una primera modalidad del quinto aspecto, los

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

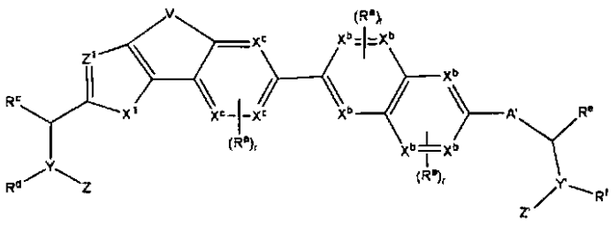
En una segunda modalidad del quinto aspecto, los compuestos tienen la fórmula Va:

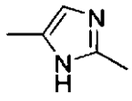
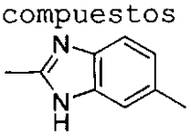


, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1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

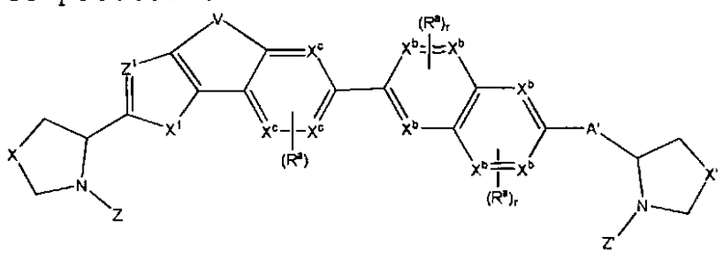
En una tercera modalidad del quinto aspecto, los compuestos tienen la fórmula Va, en donde A' es  o  .

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

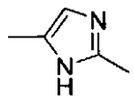
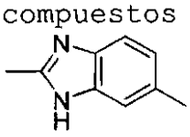

, en donde cada X^b es de manera independiente C o N.

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

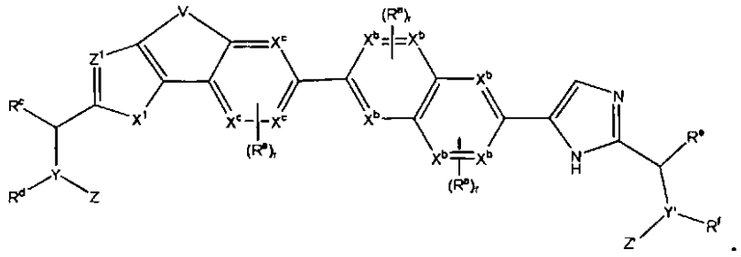
En una sexta modalidad del quinto aspecto, los compuestos tienen la fórmula Vc:


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

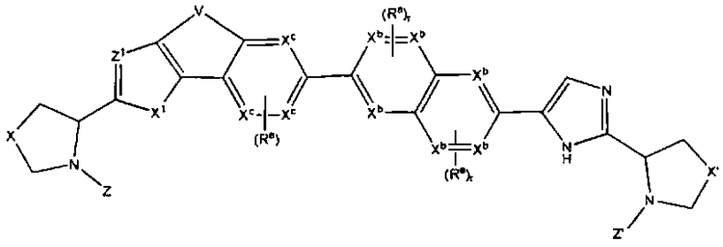
En una séptima modalidad del quinto aspecto, los

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

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



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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

aspectos, uno de Y y Y' es N.

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

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

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

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

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

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

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

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

En una quinta modalidad del décimo aspecto, uno o

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

En una décimo quinta modalidad del décimo

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

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

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

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

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

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

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

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

DESCRIPCIÓN DETALLADA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

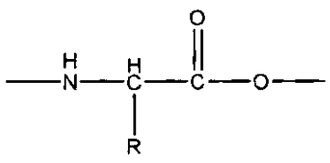
El término "alquilsulfonilo" como se utiliza en la presente, contempla un grupo sulfonilo que tiene un grupo alquilo inferior como un sustituyente.

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

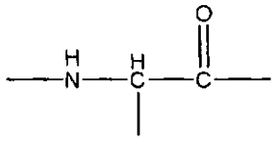
seleccionados de halo, -CN, NO_2, CO_2R, C(O)R, -O-R, $-N(R^N)_2$, $-N(R^N)C(O)R$, $-N(R^N)S(O)_2R$, -SR, $-C(O)N(R^N)_2$, -OC(O)R, $-OC(O)N(R^N)_2$, -SOR, $-SO_2R$, $-SO_3R$, $-S(O)_2N(R^N)_2$, fosfato, fosfonato, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo y heteroarilo.

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

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



o



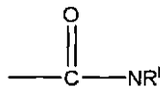
en la configuración D o L, e incluye de manera no exclusiva los veinte aminoácidos "estándar": isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano, valina, alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina e histidina.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

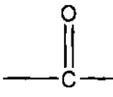
El término "aralquilo" como se utiliza en la presente, contempla un grupo alquilo inferior que tiene como un sustituyente un grupo aromático, grupo aromático el

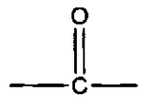
cual puede estar sustituido o no sustituido. El grupo aralquilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -CN, $-NO_2$, $-CO_2R$, -C(O)R, -O-R, $-N(R^N)_2$, $-N(R^N)C(O)R$, $-N(R^N)S(O)_2R$, -SR, $-C(O)N(R^N)_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)N(R^N)_2$, -SOR, $-SO_2R$,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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

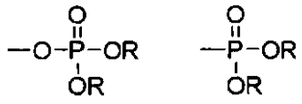
Por "farmacéuticamente aceptable" o "farmacológicamente aceptable", se quiere decir un material que no es biológicamente indeseable o indeseable de otra manera, es decir, el material puede administrarse a un individuo sin causar ningún efecto biológico indeseado o interactuar de una manera dañina con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

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

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

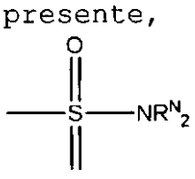
aminoácidos tales como arginatos y lo similar y sales de ácidos orgánicos, tales como ácidos glucúrmico o galactunírico y lo similar (véase, por ejemplo, Berge *et al.*, 1977, *J. Pharm. Sci.* 66:1-19).

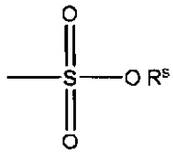
Los términos "fosfato" y "fosfonato", como se utilizan en la presente, se refieren a las porciones que tienen las siguientes estructuras, respectivamente:

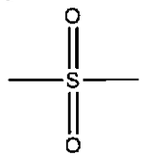


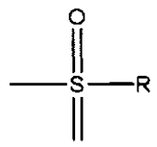
Los términos "sales" e "hidratos", se refieren a las formas hidratadas del compuesto que afectarían de manera favorable las propiedades físicas o farmacocinéticas del compuesto, tales como solubilidad, sabor agradable, absorción, distribución, metabolismo y excreción. Otros factores, de naturaleza más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

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



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

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

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

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

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

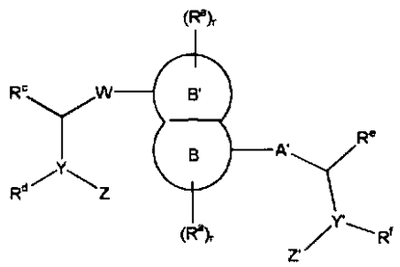
cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida, amino y oxo.

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

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

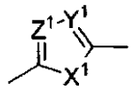
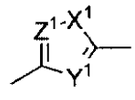
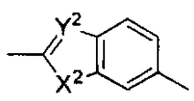
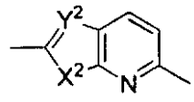
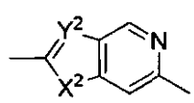
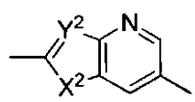
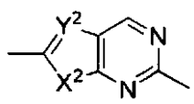
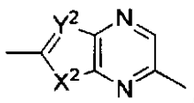
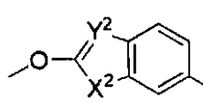
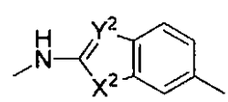
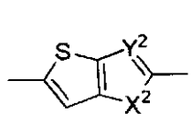
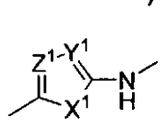
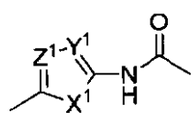
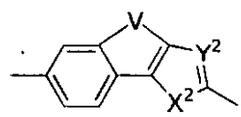
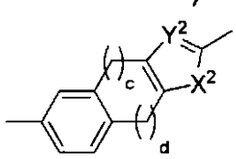
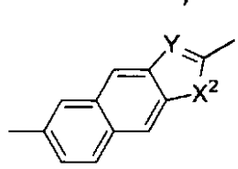
aplicaciones particulares.

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



, en donde:

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

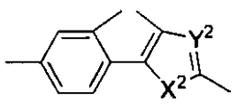
y , en donde:

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

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

X^2 es NH, O o S,

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



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

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

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

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

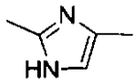
c y d son de manera independiente 1 ó 2,

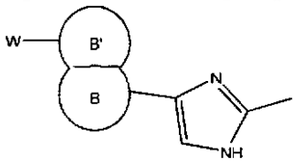
n y p son de manera independiente 0, 1, 2 ó 3,

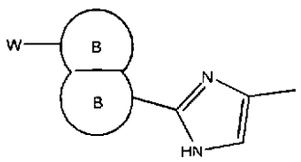
k es 0, 1 ó 2,

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

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

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

, W-B-A' puede ser 

o 

;

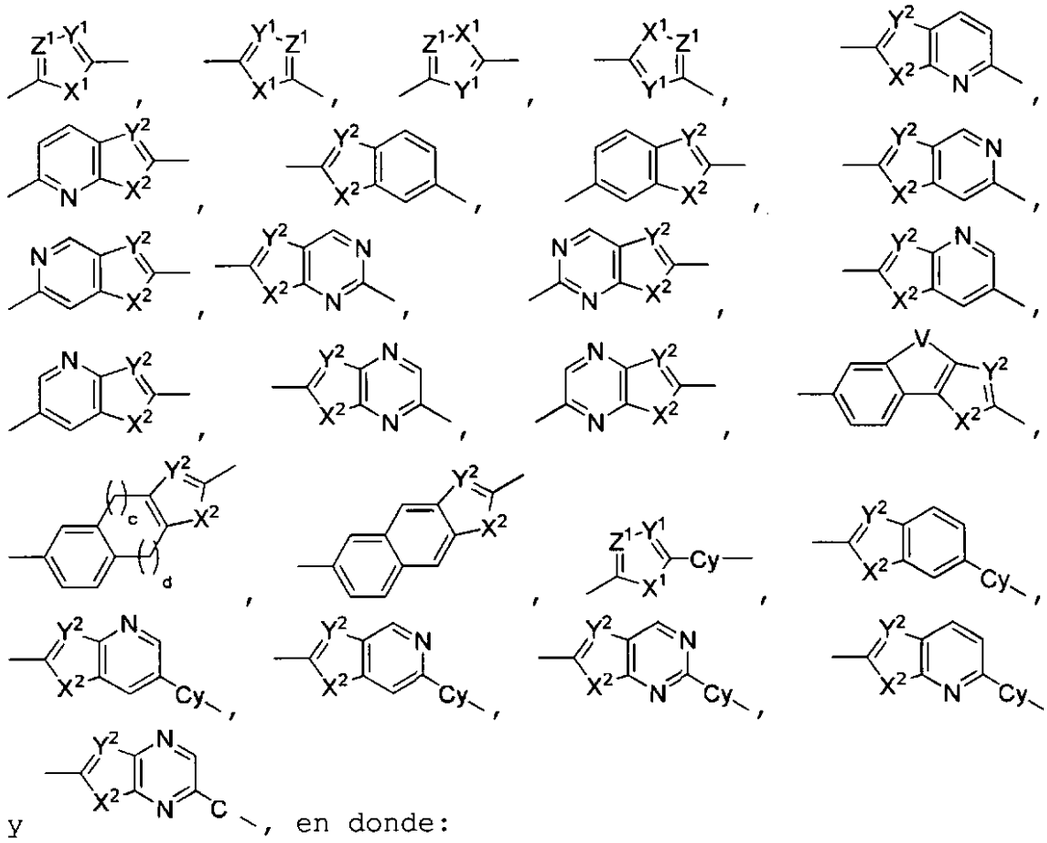
B y B' son cada uno, de manera independiente un anillo de 4 a 8 miembros que es un arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclo, en donde cada heteroátomo, si está presente, es de manera independiente N, O o S, y en

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

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

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

W se selecciona de manera independiente de



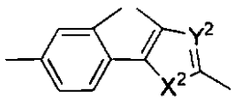
y , en donde:

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

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

X^2 es NH, O o S,

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Y y Y' son cada uno, de manera independiente

carbono o nitrógeno; y

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

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

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

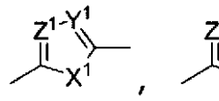
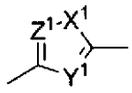
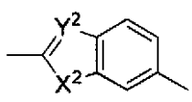
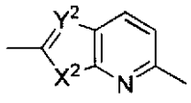
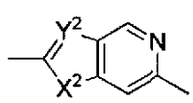
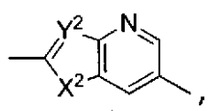
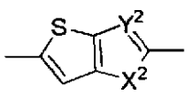
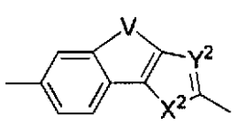
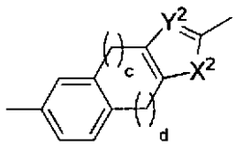
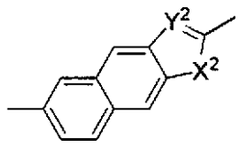
R^8 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, $-C(O)-R^{81}$, $-C(S)-R^{81}$, $-C(O)-O-R^{81}$, $-C(O)-N-R^{81}_2$, $-S(O)_2-R^{81}$ y $-S(O)_2-N-R^{81}_2$, en donde cada R^{81} se selecciona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

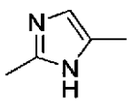
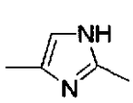
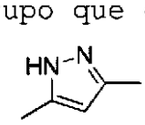
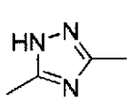
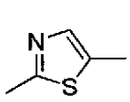
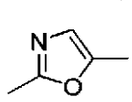
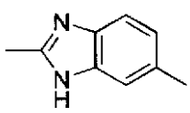
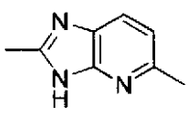
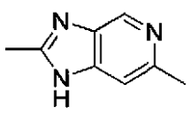
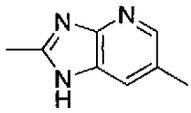
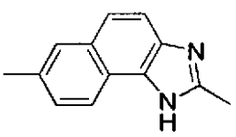
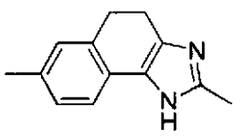
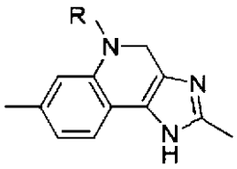
opcionalmente, R^7 y R^8 forman juntos un anillo de 4-7 miembros,

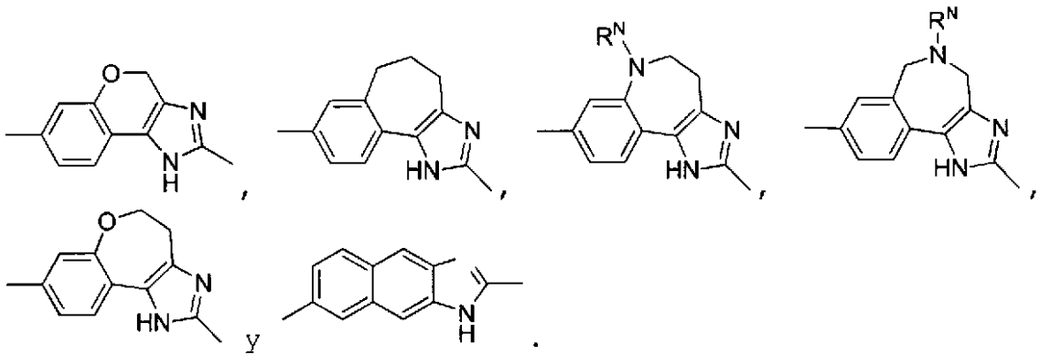
cada t es de manera independiente 0, 1, 2, 3 ó 4, y

u es 0, 1 ó 2.

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

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

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



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

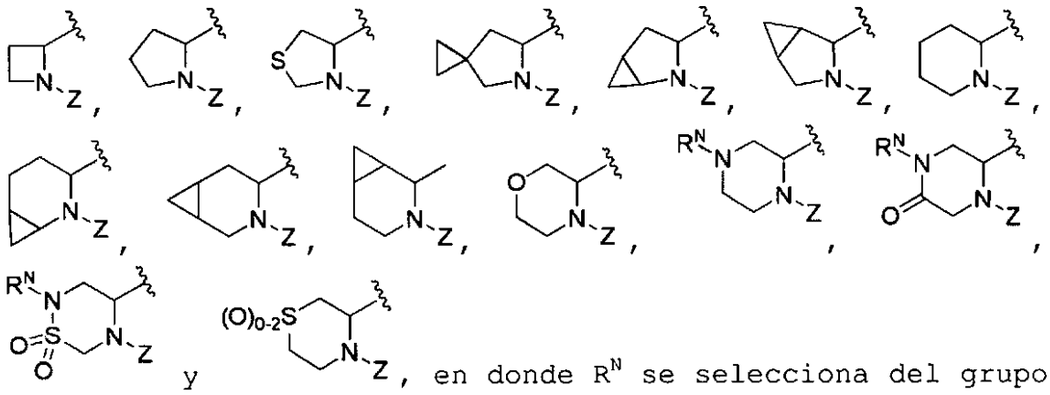
cada heteroátomo, si está presente, es de manera independiente N, O o S,

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

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

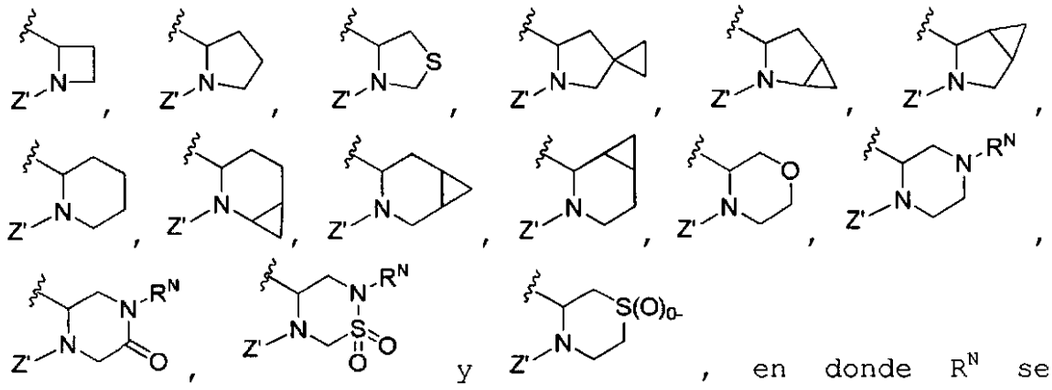
En una cuarta modalidad del primer aspecto, R^c y R^d o R^e y R^f están unidos opcionalmente para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, que está fusionado opcionalmente a otro heterociclo de 3 a 6 miembros.

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

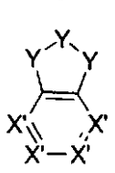
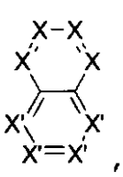
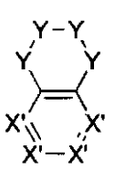
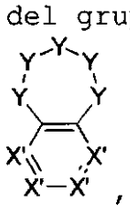


y , en donde R^N se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -OH, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida.

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



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

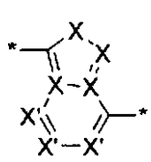
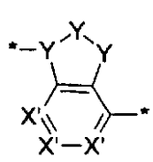
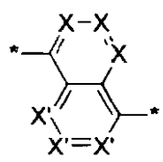
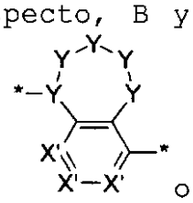
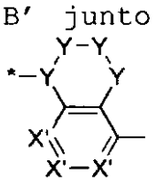
En una séptima modalidad del primer aspecto, B y B' juntos, se seleccionan del grupo que consiste de  ,  ,  ,  y  , en donde

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

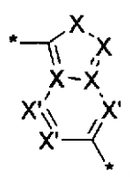
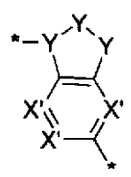
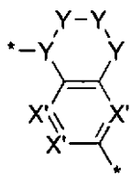
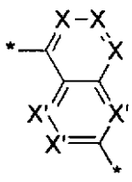
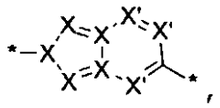
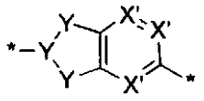
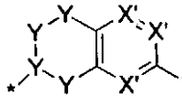
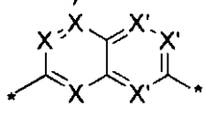
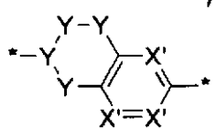
cada X' es de manera independiente -N- o -CH-, con la condición de que no más de dos X' son -N-;

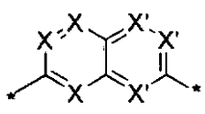
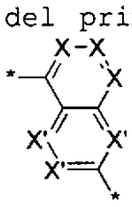
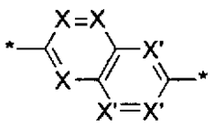
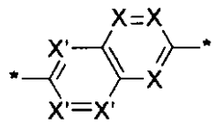
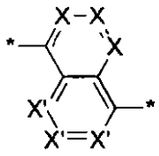
cada Y se selecciona de manera independiente de $-CH_2-$, -NH- , -O-, -S-, $-C(O)_2-$ o $-S(O)_{1-2}-$; y

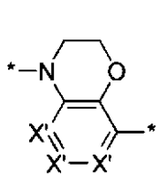
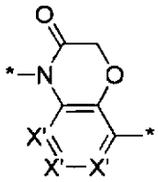
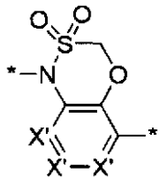
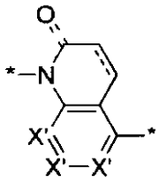
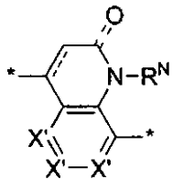
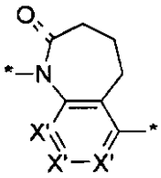
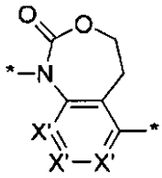
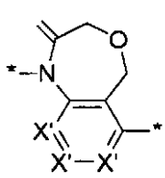
B y B' se unen al resto del compuesto en cualquier punto de unión disponible en la molécula.

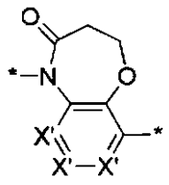
En una octava modalidad del primer aspecto, B y B' juntos son  ,  ,  ,  o  , en donde * indica los puntos de unión al resto del compuesto.

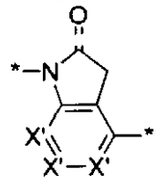
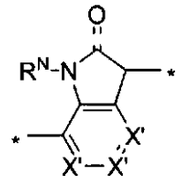
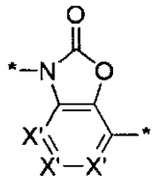
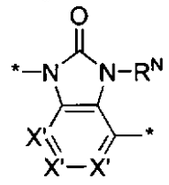
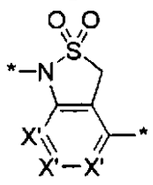
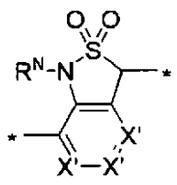
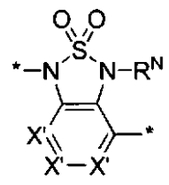
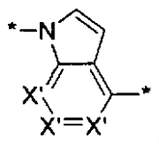
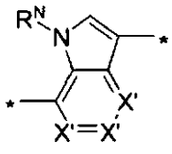
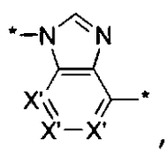
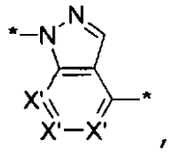
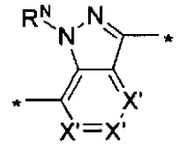
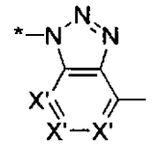
En una novena modalidad del primer aspecto, B y

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

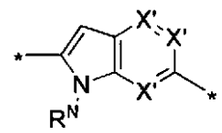
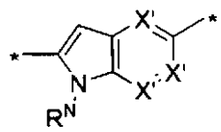
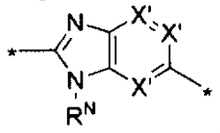
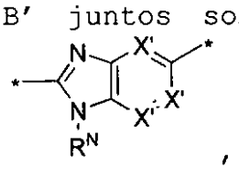
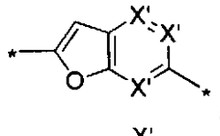
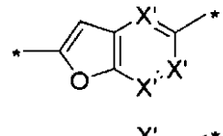
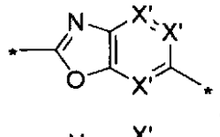
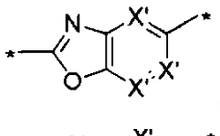
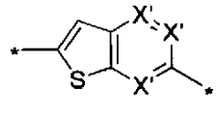
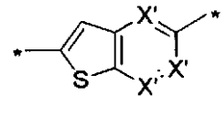
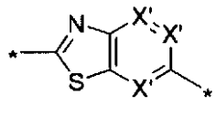
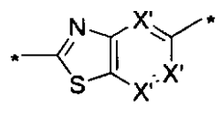
En una décima modalidad del primer aspecto, B y B' juntos son  ,  ,  ,  o  , en donde * indica los puntos de unión al resto del compuesto, en donde no más de 2 de X son nitrógeno.

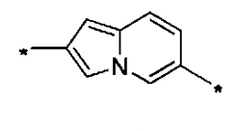
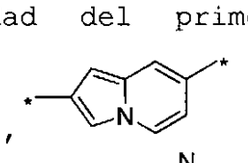
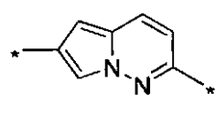
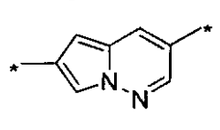
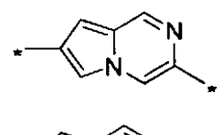
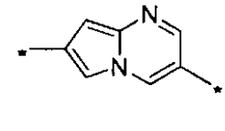
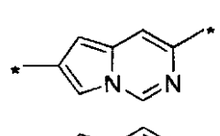
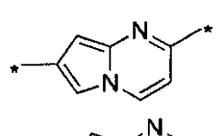
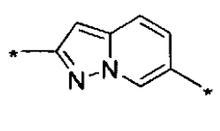
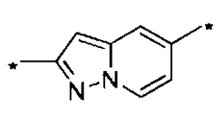
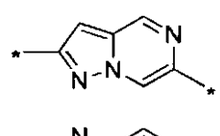
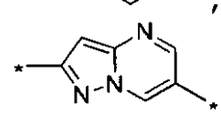
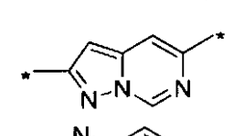
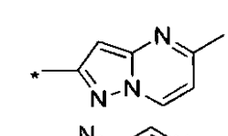
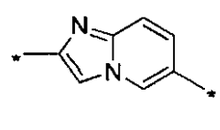
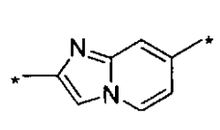
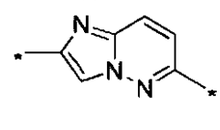
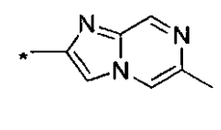
En una décimo primera modalidad del primer aspecto, B y B' juntos son  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  o

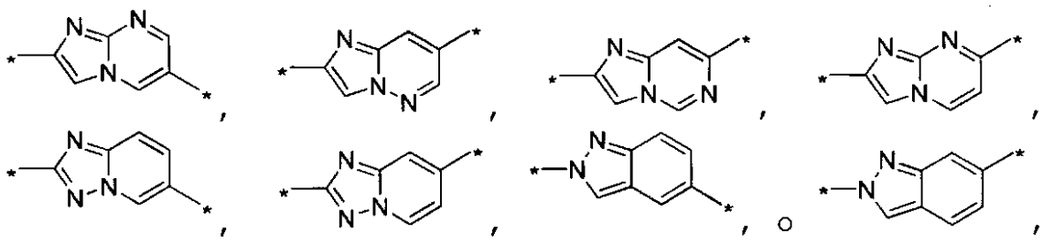

, en donde * indica los puntos de unión al resto del compuesto y R^N se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -OH, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido,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

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

En una décimo tercera modalidad del primer

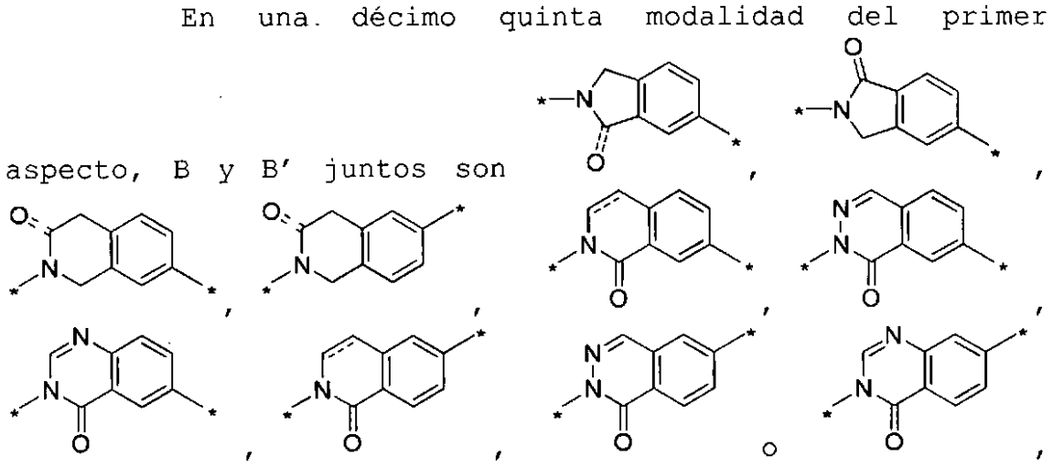
aspecto, B y B' juntos son  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  o , en donde * indica los puntos de unión al resto del compuesto y R^N se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -OH, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo,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

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



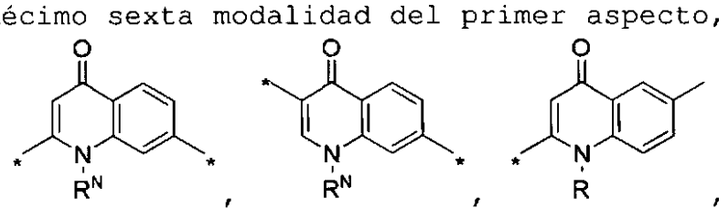
en donde * indica los puntos de unión al resto del compuesto y el anillo de seis miembros contiene opcionalmente uno o dos nitrógenos adicionales como heteroátomos, con la condición de que el número total de nitrógenos en el anillo de seis miembros no exceda de dos.

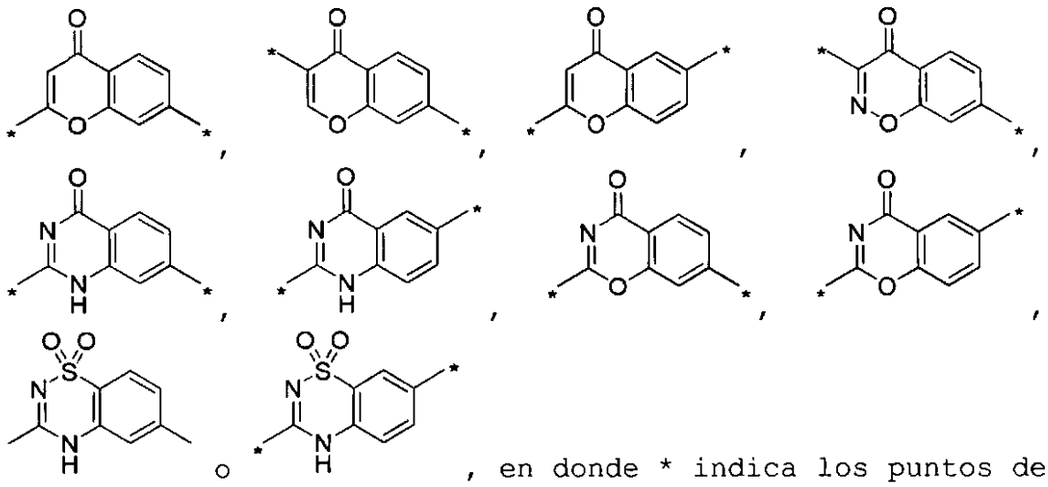
En una décimo quinta modalidad del primer aspecto, B y B' juntos son



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

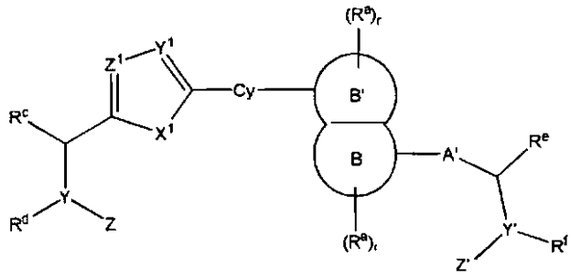
En una décimo sexta modalidad del primer aspecto, B y B' juntos son

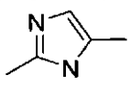


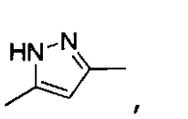
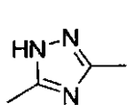
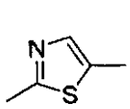
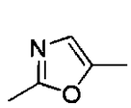
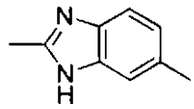
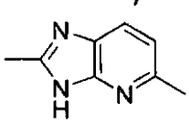
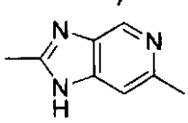
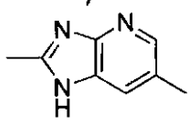


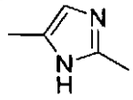
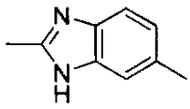
, en donde * indica los puntos de unión al resto del compuesto; la porción fenilo contiene opcionalmente uno o dos nitrógenos como heteroátomos; y R^N se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -OH, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo,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

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

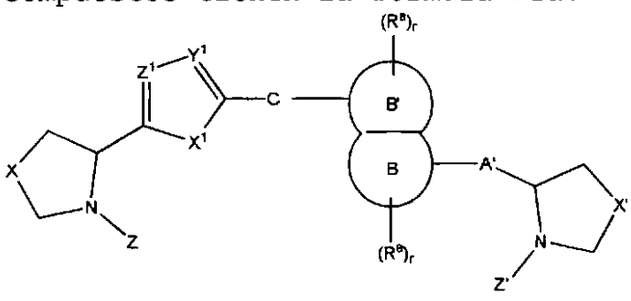


, en donde A' se selecciona del grupo que consiste de un enlace sencillo,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,  ,  y  .

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

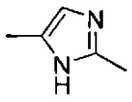
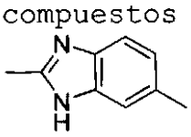
En una segunda modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIa:



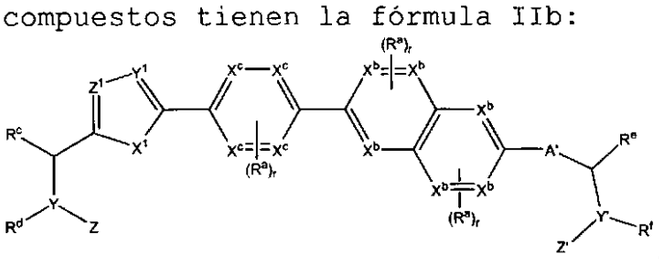
, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1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

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

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

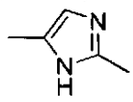
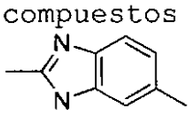
En una tercera modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIa, en donde A' es  o  .

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

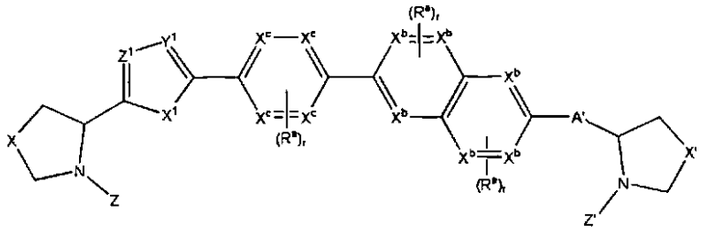


, en donde cada X^b y X^c es de manera independiente C o N.

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

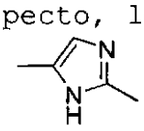
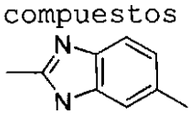
En una quinta modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIb, en donde A' es  o  .

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

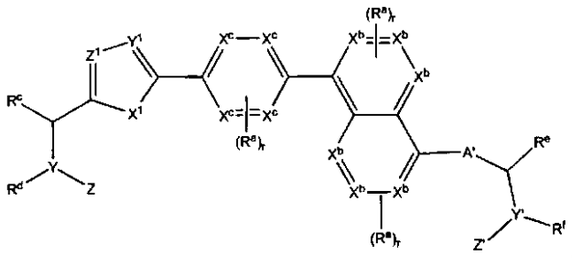


, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1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

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

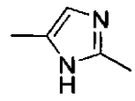
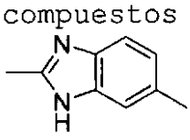
En una séptima modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIc, en donde A' es  o  .

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

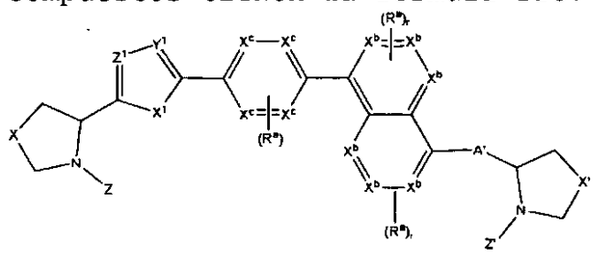


, en donde cada X^b y X^c es de manera independiente C o N.

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

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

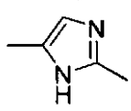
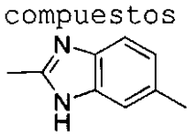
En una décima modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIe:



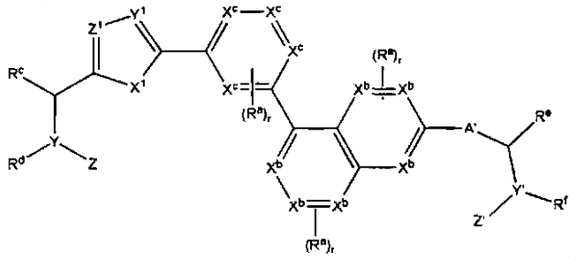
, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1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

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

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

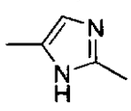
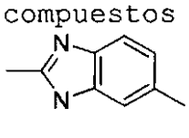
En una décimo primera modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIe, en donde A' es  o  .

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

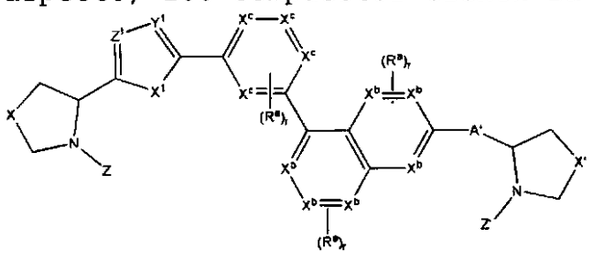


, en donde cada X^b y X^c es de manera independiente C o N.

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

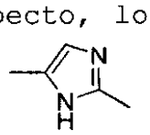
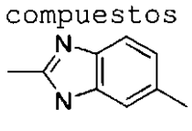
En una décimo tercera modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIf, en donde A' es  o  .

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

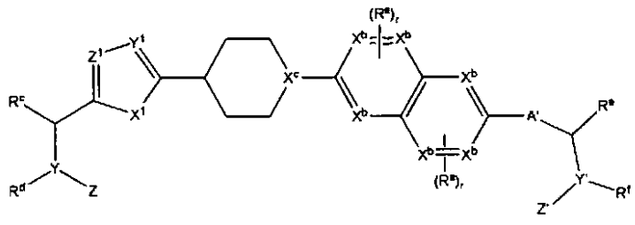


, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1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

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

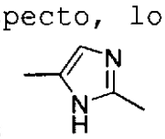
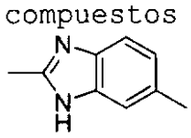
En una décimo quinta modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIg, en donde A' es  o  .

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

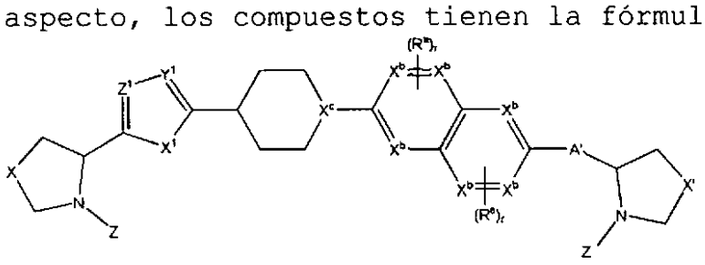


, en donde X^c y cada X^b es de manera independiente C o N.

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

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

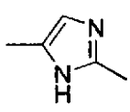
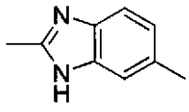
En una décimo octava modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIi:



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

alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

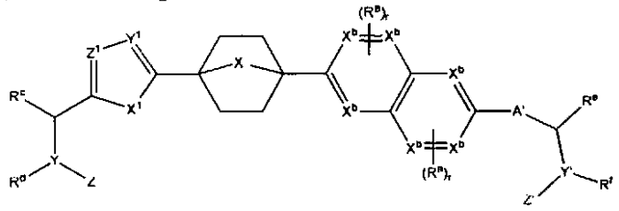
Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de IIi, así como un enantiómero ópticamente puro, racemato o mezclas diastereoméricas de los mismos.

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

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

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

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



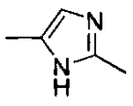
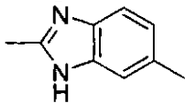
, en donde

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

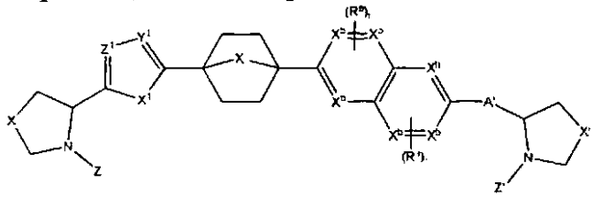
cada X^b es de manera independiente C o N.

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

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

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

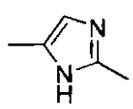
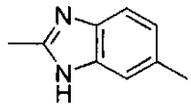
En una vigésimo cuarta modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIk:



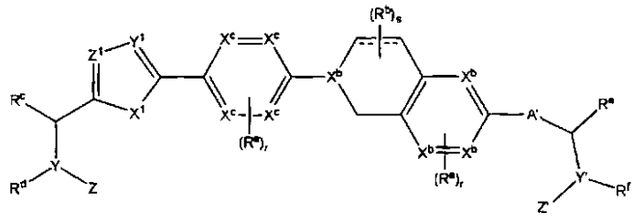
, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1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

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

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

es  o  .

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



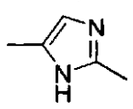
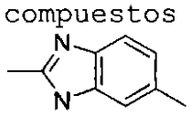
en donde:

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

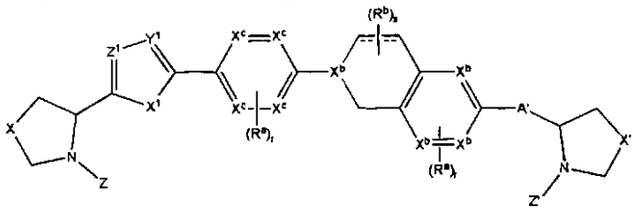
cada R^b se selecciona del grupo que consiste de oxo, -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino; y

s es 0, 1, 2 ó 3.

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

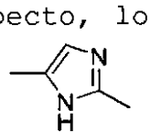
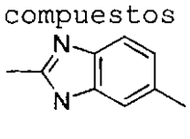
En una vigésimo séptima modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula III, en donde A' es  o  .

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

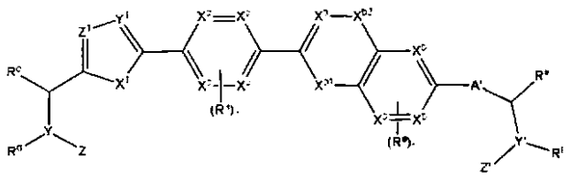


, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1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

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

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

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

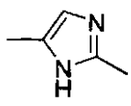
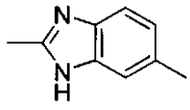
 , en donde:

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

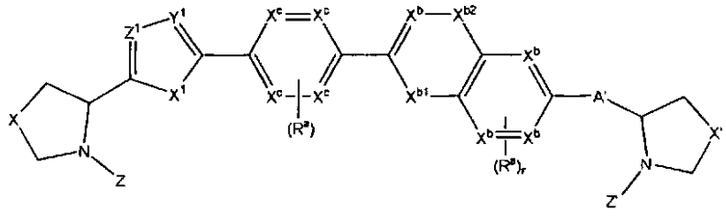
X^{b1} es N u O; y

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

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

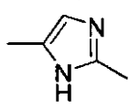
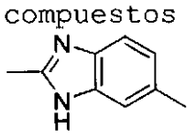
En una trigésimo primera modalidad del segundo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIn, en donde A' es  o  .

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

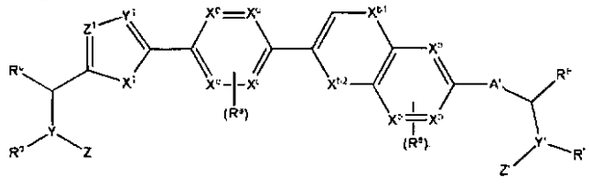
 , en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1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

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

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

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

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



, en donde:

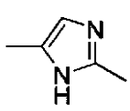
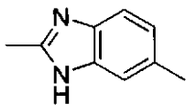
cada X^b y X^c es de manera independiente C o N;

X^{b1} es N u O; y

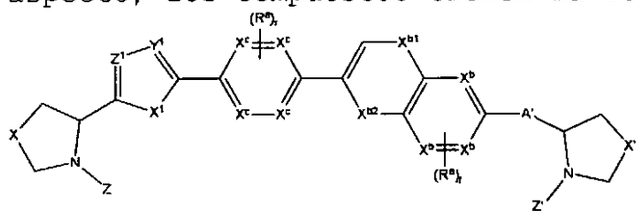
X^{b2} es $S(O)_2$ o C(O).

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

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

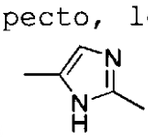
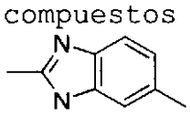
es  o  .

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

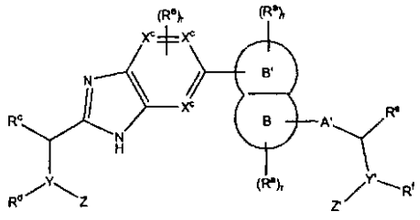


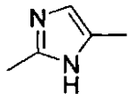
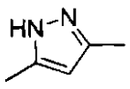
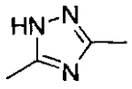
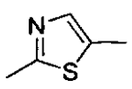
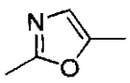
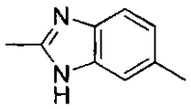
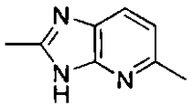
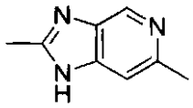
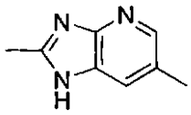
, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1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

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

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

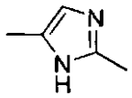
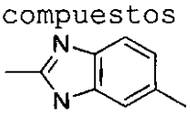
En un tercer aspecto de la invención, los compuestos tienen la fórmula III:

 , en donde

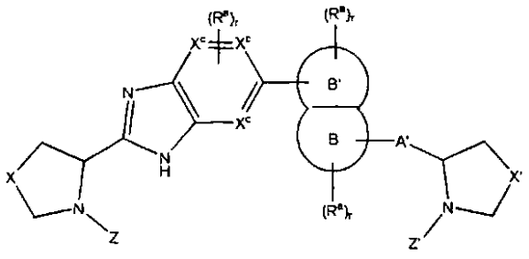
A' se selecciona del grupo que consiste de un enlace sencillo,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  ; y

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

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

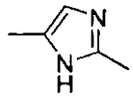
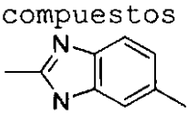
En una primera modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula III, en donde A' es  o  .

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

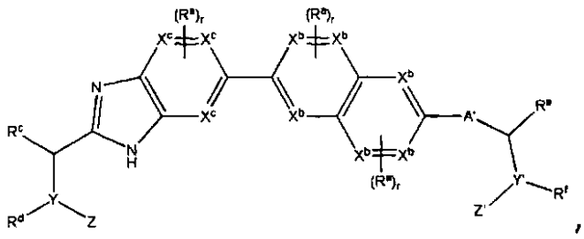


, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1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

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

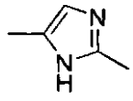
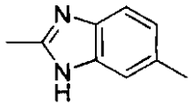
En una tercera modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIa, en donde A' es  o  .

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

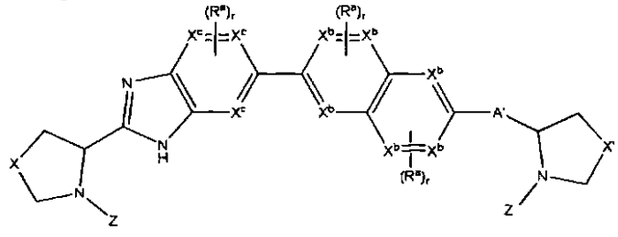


, en donde cada X^b es de manera independiente C o N.

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

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

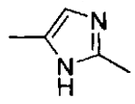
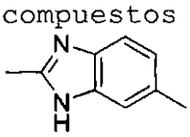
En una sexta modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIc:



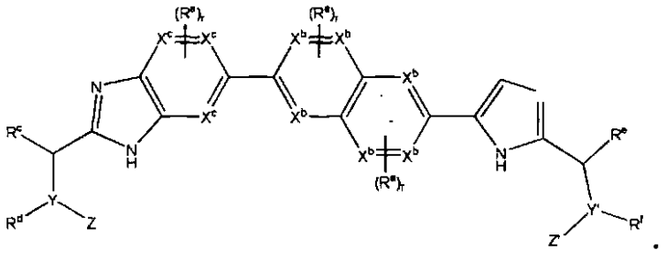
, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1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

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

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

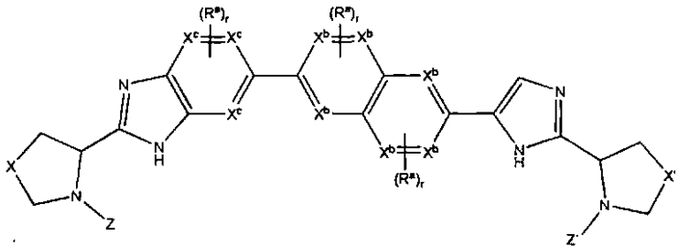
En una séptima modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIc, en donde A' es  o  .

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



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

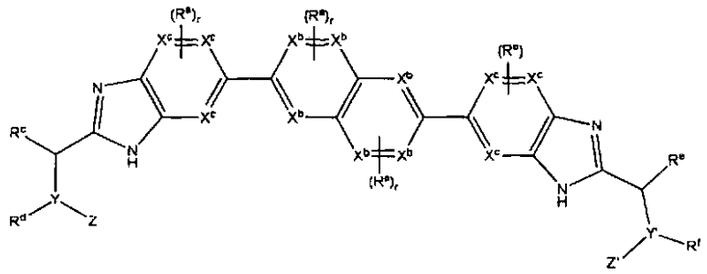
En una novena modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIe:



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

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

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

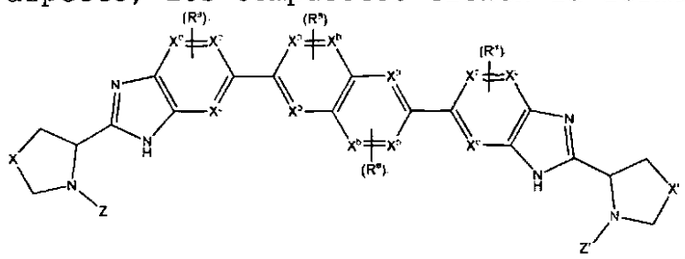


.

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

diastereoméricas de los mismos.

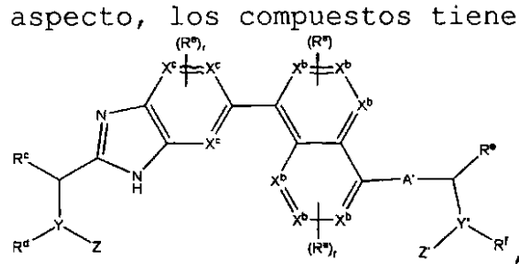
En una décimo primera modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIg:



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

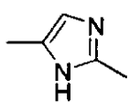
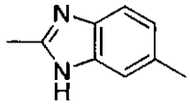
Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de IIIg, así como un enantiómero ópticamente puro, racemato o mezclas diastereoméricas de los mismos.

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

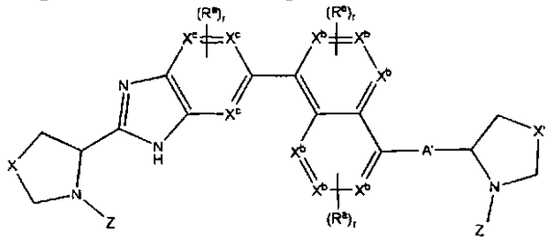


, en donde cada X^b es de manera independiente C o N.

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

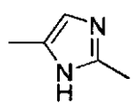
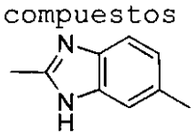
En una décimo tercera modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIh, en donde A' es  o  .

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

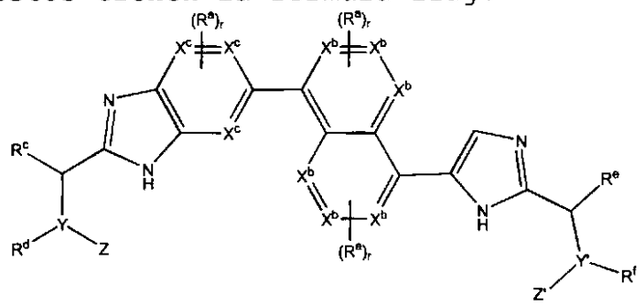


, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1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

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

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

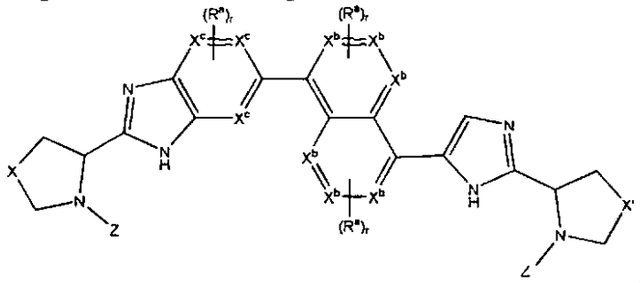
En una décimo sexta modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIj:



.

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

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

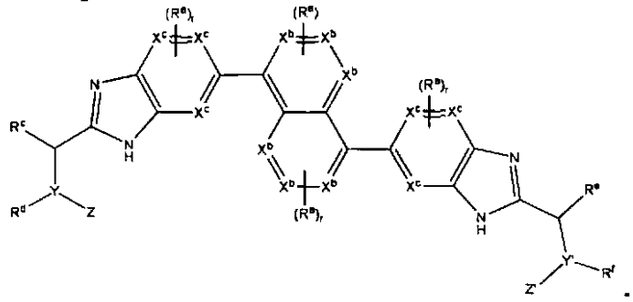


, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde

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

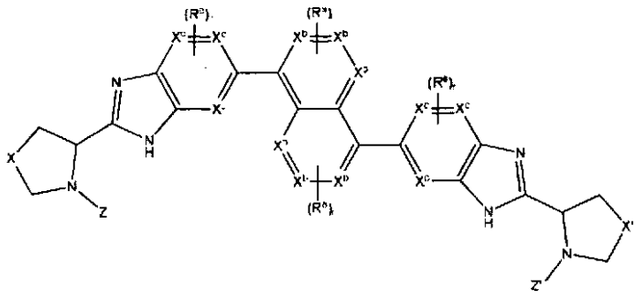
Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de IIIk, así como un enantiómero ópticamente puro, racemato o mezclas diastereoméricas de los mismos.

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



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

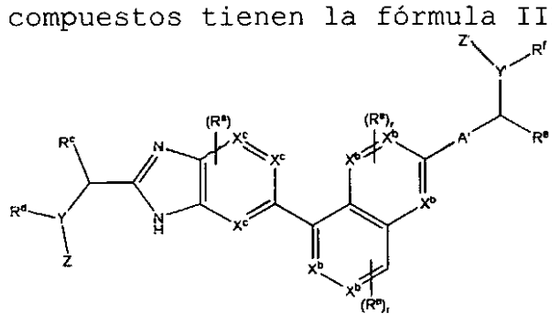
En una décimo novena modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIm:



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

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

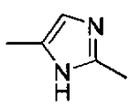
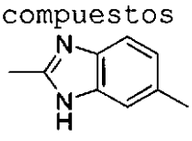
En una vigésima modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIn:



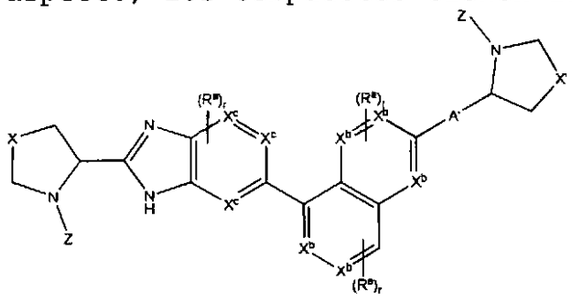
, en donde cada X^b es de manera independiente C o N.

Los compuestos de la presente invención incluyen

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

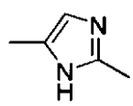
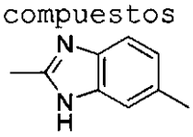
En una vigésimo primera modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIn, en donde A' es  o  .

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

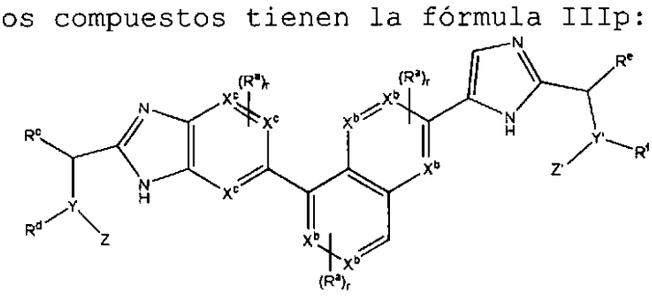


, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1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

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

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

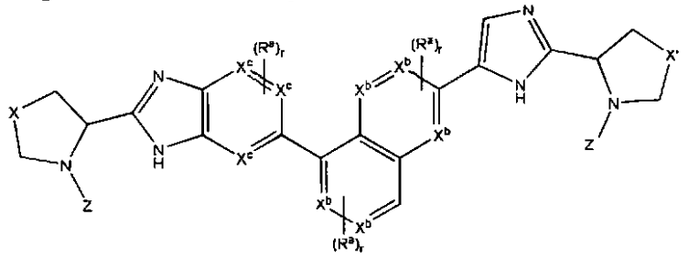
En una vigésimo cuarta modalidad del tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula IIIp:



.

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

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

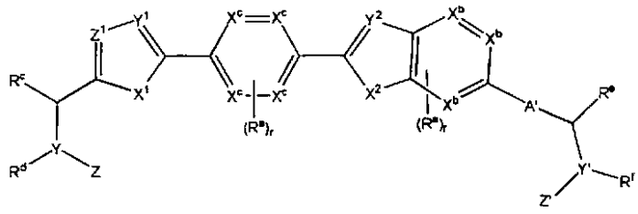


, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de

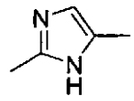
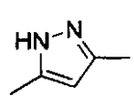
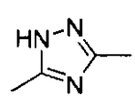
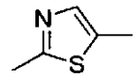
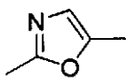
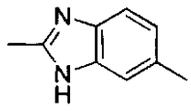
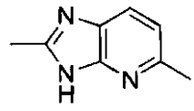
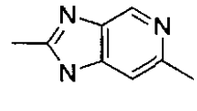
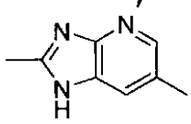
C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

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

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

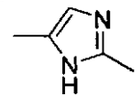
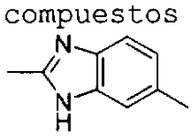


, en donde:

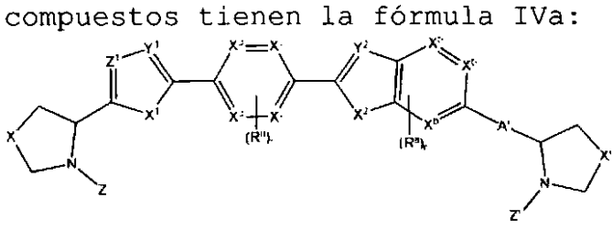
A' se selecciona del grupo que consiste de un enlace sencillo,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  ; y

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

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

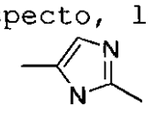
En una primera modalidad del cuarto aspecto, los compuestos tienen la fórmula IV, en donde A' es  o  .

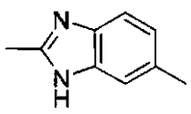
En una segunda modalidad del cuarto aspecto, los compuestos tienen la fórmula IVa:



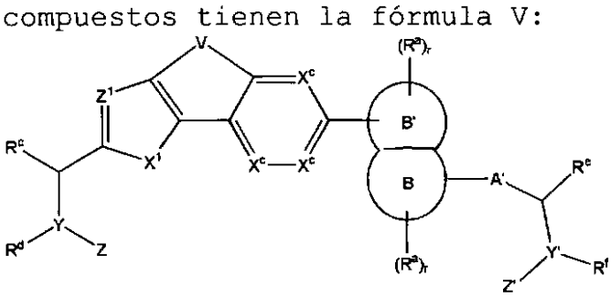
, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1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

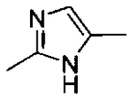
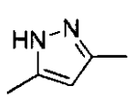
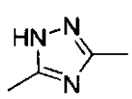
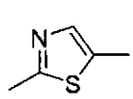
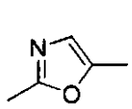
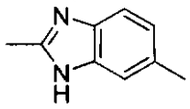
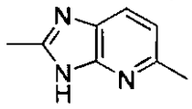
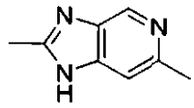
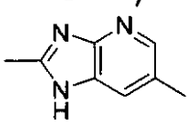
Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de IVa, así como un enantiómero ópticamente puro, racemato o mezclas diastereoméricas de los mismos.

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


.

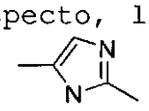
En un quinto aspecto de la invención, los compuestos tienen la fórmula V:

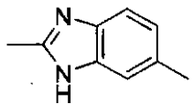

, en donde:

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

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

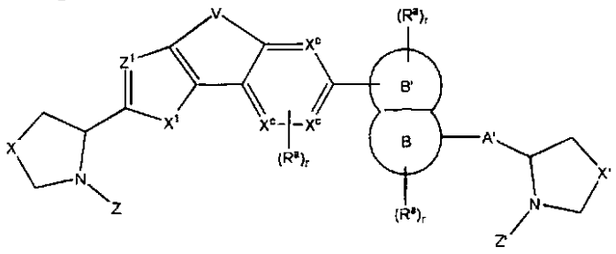
Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de V, así como un enantiómero ópticamente puro, racemato o mezclas diastereoméricas de los mismos.

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



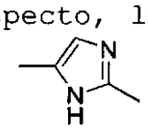
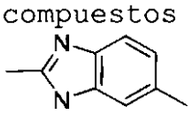
.

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



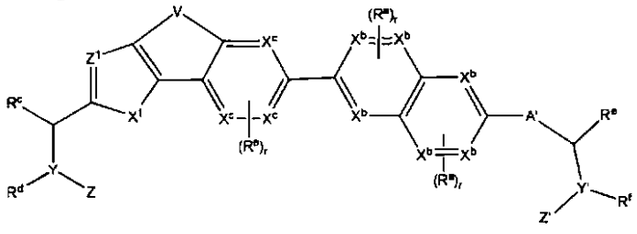
, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1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

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

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

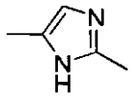
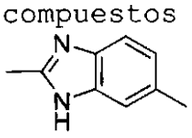
En una cuarta modalidad del quinto aspecto, los

compuestos tienen la fórmula Vb:

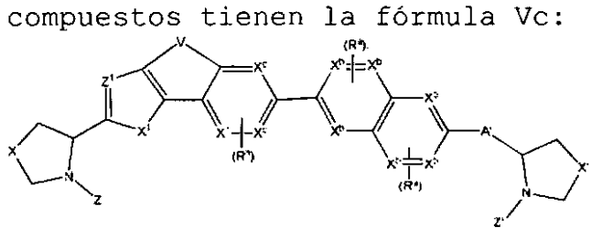


, en donde cada X^b es de manera independiente C o N.

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

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

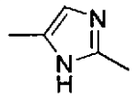
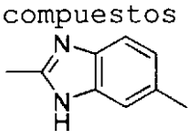
En una sexta modalidad del quinto aspecto, los compuestos tienen la fórmula Vc:



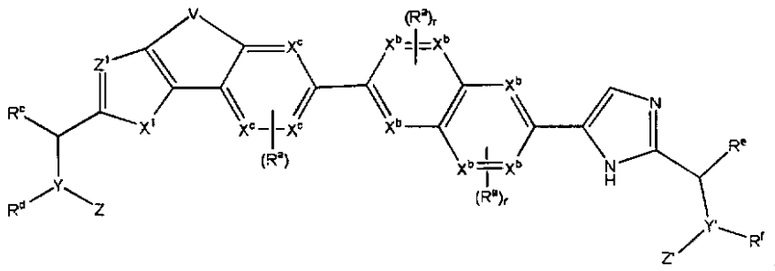
, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1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

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

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

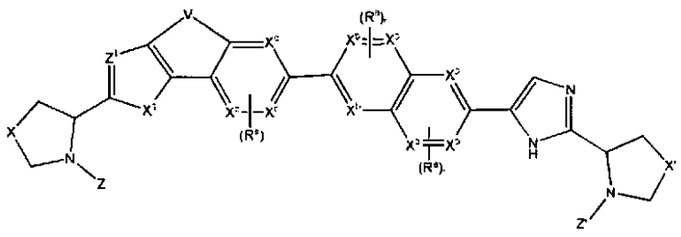
En una séptima modalidad del quinto aspecto, los compuestos tienen la fórmula Vc, en donde A' es  o  .

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



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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Síntesis General

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

Las siguientes abreviaturas se utilizan a través de esta solicitud:

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

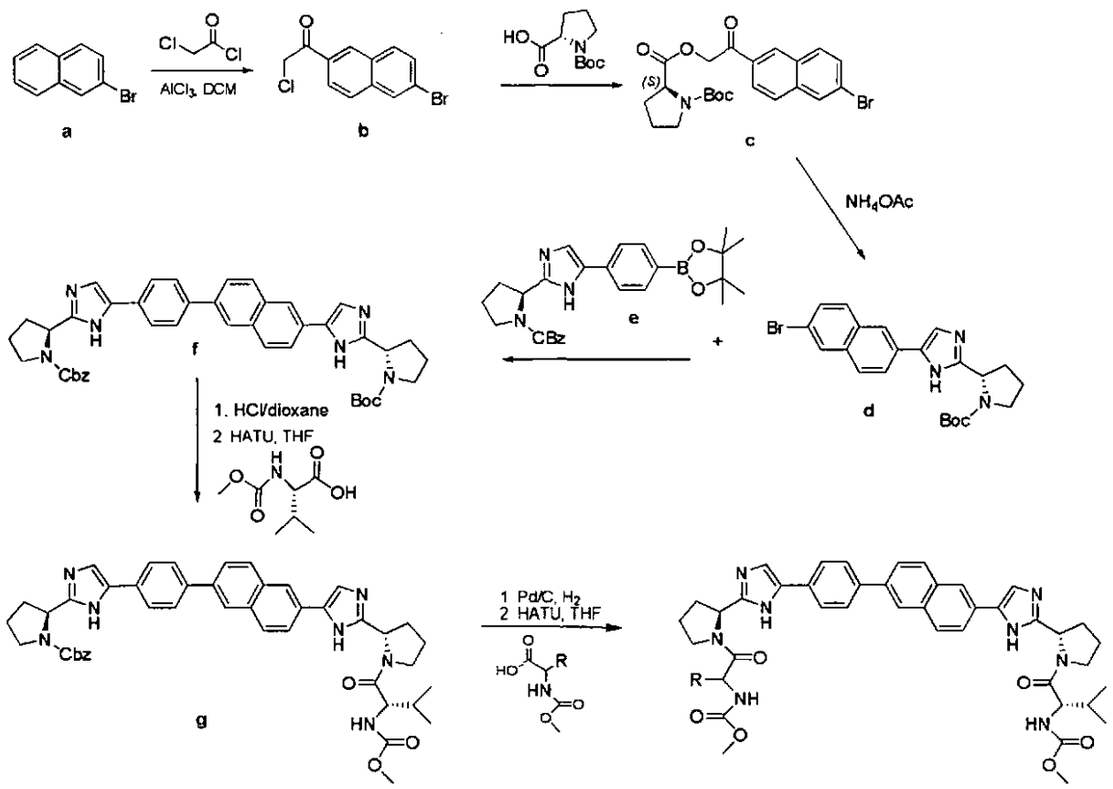
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
DMTMM	Cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triacin-2-il)-4-metilmorfolinio
DPPA	Difenilfosforil azida
DTT	Ditiotreitol
EDC	Clorhidrato de etilcarbodiimida
EDCl	Clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida
EDTA	Ácido etilen diamin tetraacético
ESI	Ionización con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

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

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

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

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



Esquema 1-1

EJEMPLO 1 - Síntesis de los compuestos de Fórmula IIc

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

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

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

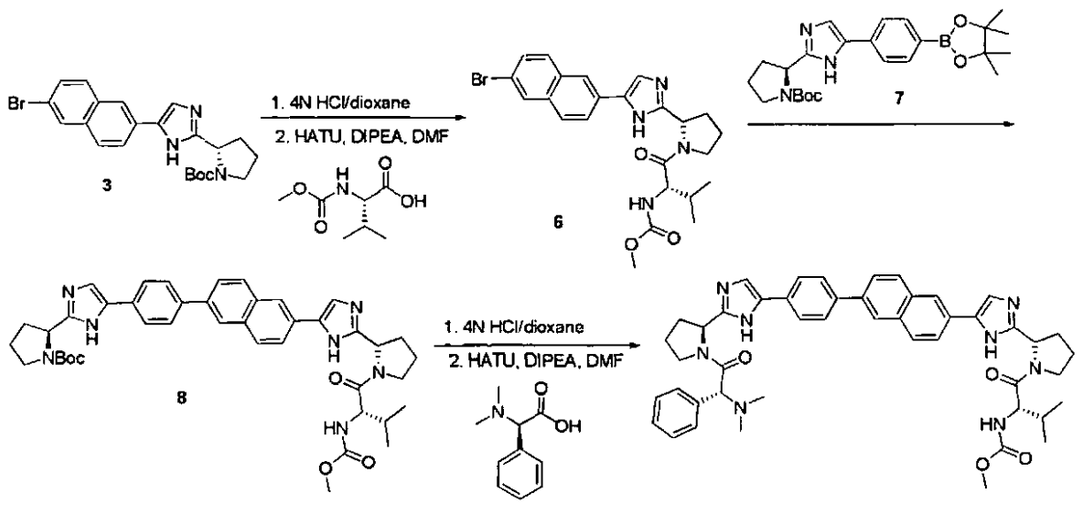
purificación adicional. LC-MS (ESI) *m/z* 462.1 $(M + H)^+$.

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

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

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

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



Esquema 1-2

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

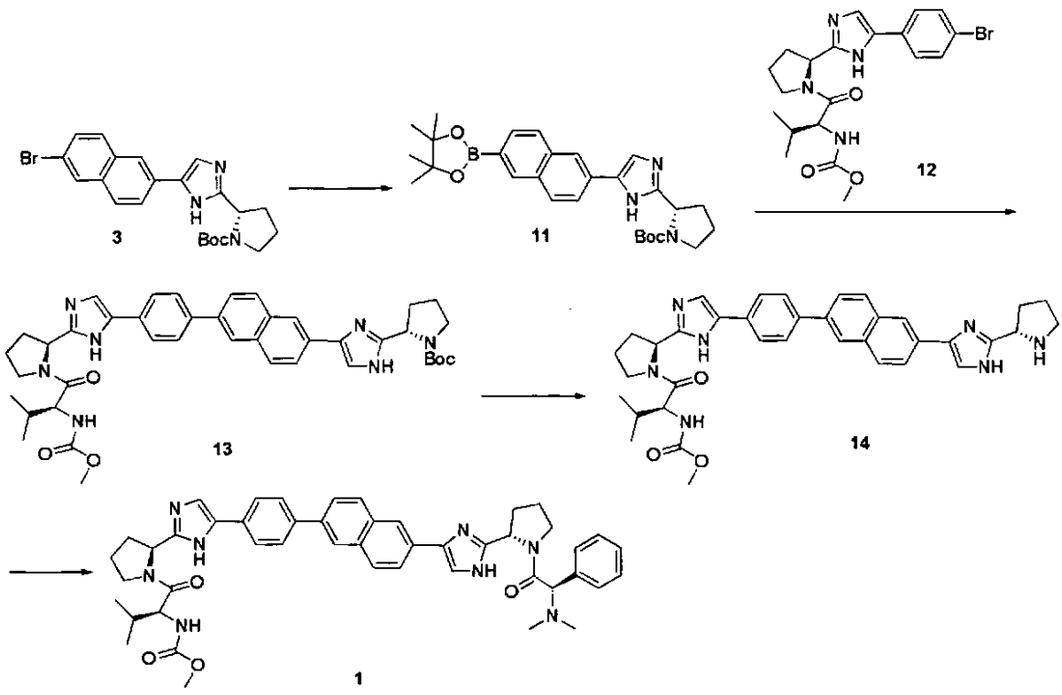
Paso b. Al residuo del paso a (4.5 mmoles), se le agregó DMF (25 mL), seguido por la adición de DIPEA (3.7 mL, 22.5 mmoles) y carbamato-L-valina de N-metilo (945 mg, 5.4 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos, la mezcla de reacción se agregó lentamente a H_2O (400 mL). Un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

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

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

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

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



Esquema 1-3

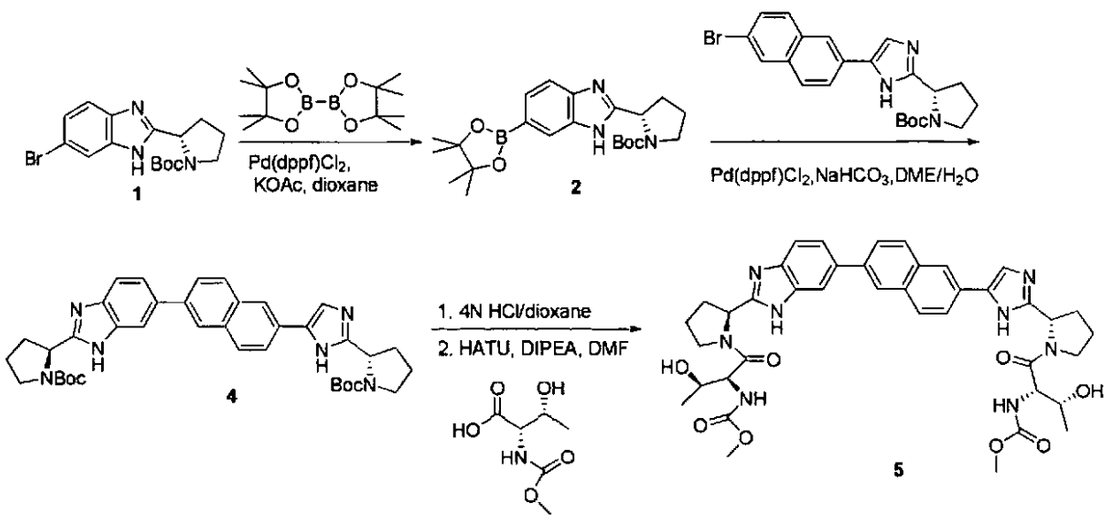
Paso a. A una mezcla del compuesto 3 (3.2 g, 7.2 mmoles), bis(pinacolato)diboro (3.86 g, 15.2 mmoles), y KOAc (1.85 g, 18.8 mmoles) en 1,4-dioxano (100 mL) se le agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (440 mg, 0.6 mmoles). Después de agitar a 80°C durante 3 horas bajo una atmósfera de N_2, la mezcla de reacción se concentró.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

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

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

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

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



Esquema 2-1

EJEMPLO 2 - Síntesis de los compuestos de Fórmula IIIe

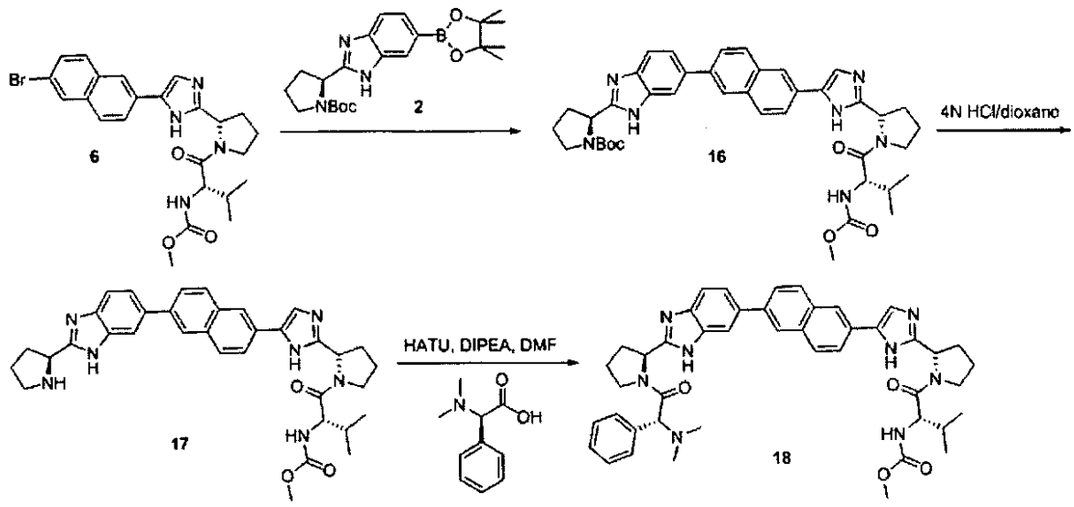
Paso a. Refiriéndose al Esquema de Reacción 2-1, a una mezcla del compuesto 1 (5.05 g, 13.8 mmoles), bis(pinacolato)diboro (7.1 g, 27.9 mmoles) y KOAc (3.2 g, 32.5 mmoles) en 1,4-dioxano (100 mL), se le agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (400 mg, 0.5 mmoles). Después de agitar a 80°C durante 3 horas bajo una atmósfera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

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

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

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

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



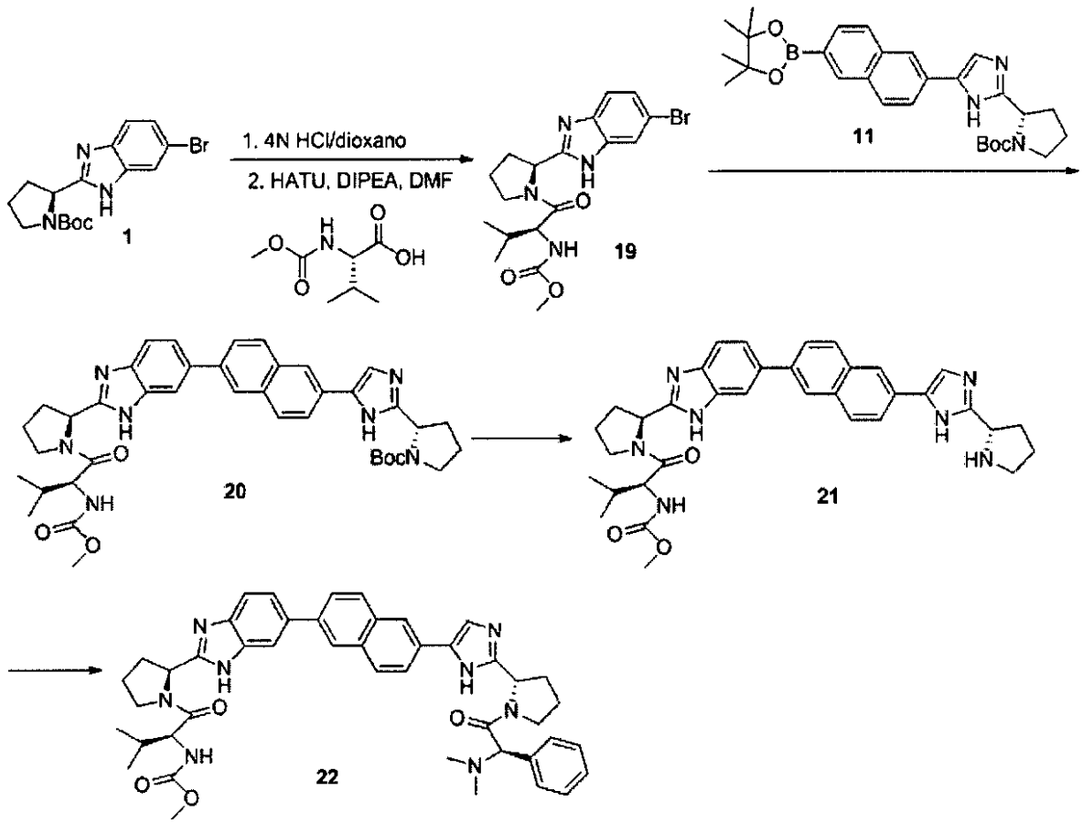
Esquema de Reacción 2-2

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

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

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

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



Esquema de Reacción 2-3

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

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

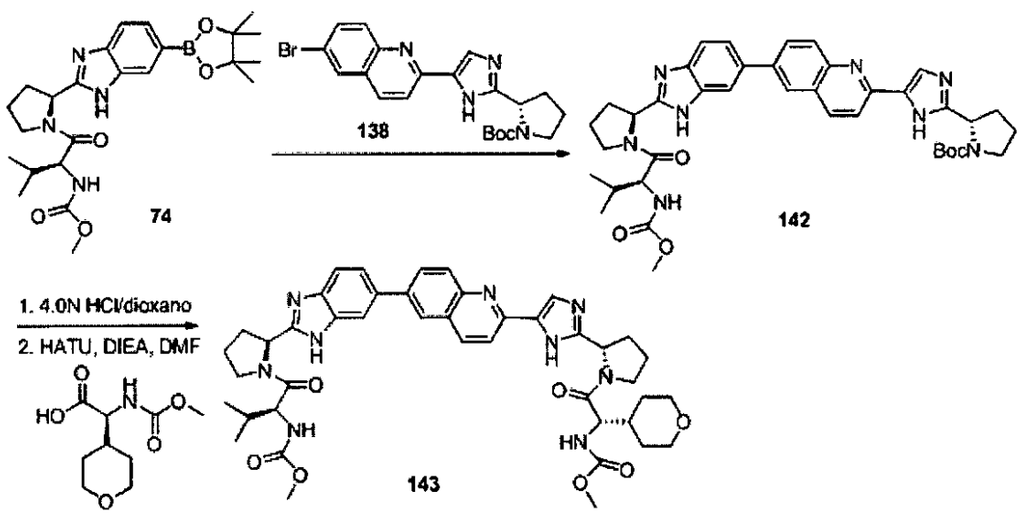
Paso c. A una mezcla del compuesto 11 (800 mg, 1.9 mmoles), el compuesto 19 (700 mg, 1.7 mmoles), y $NaHCO_3$ (561 mg, 6.6 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (60 mL) y H_2O (20 mL), se le agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (183 mg, 0.25 mmoles). Después de agitar a 80°C durante la noche bajo una

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

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

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

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



Esquema de Reacción 2-4

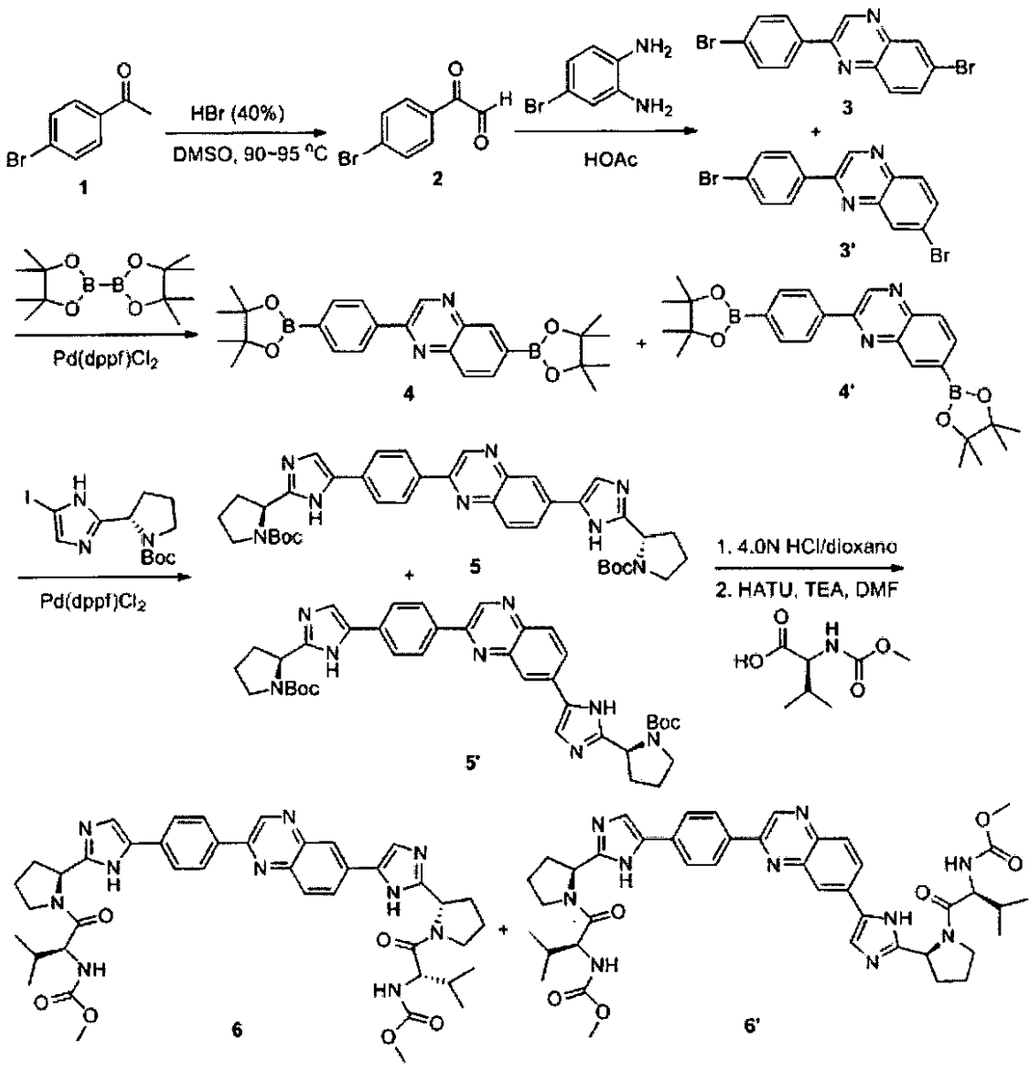
Paso a. A una mezcla del compuesto 74 (510 mg, 1.09 mmoles), el compuesto 138 (300 mg, 0.68 mmoles), $NaHCO_3$ (228 mg, 2.72 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (20 mL) y H_2O (5 mL), se le agregó $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (111 mg, 0.140 mmoles) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N_2. Después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

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

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

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

EJEMPLO 3 - Síntesis de los compuestos adicionales de Fórmula IIc



Esquema de Reacción 3-1

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

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

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

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

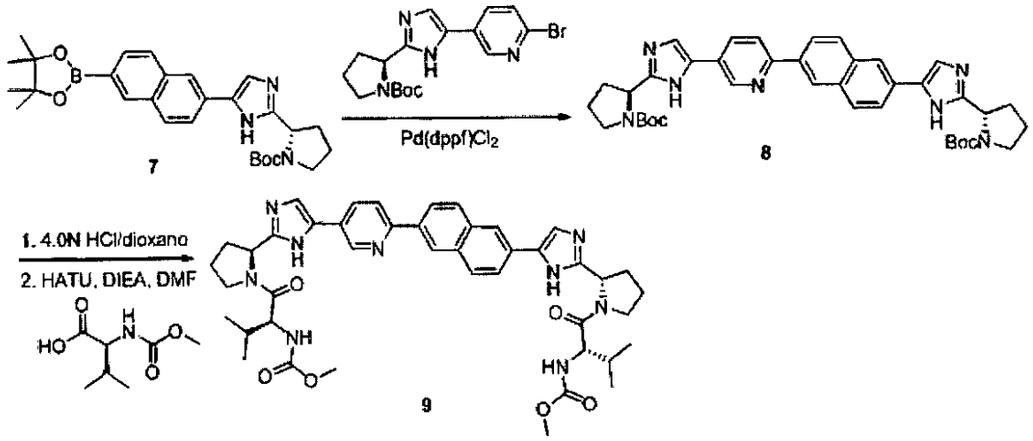
(2.2 g, 89% de rendimiento), como un par de regioisómeros. LC-MS (ESI): *m/z* 459.3 $(M+H)^+$. (El ácido borónico correspondiente también se aisló y utilizó como un intermediario activo para el siguiente paso).

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

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

Paso f. Posteriormente, la sal de HCl se

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



Esquema de Reacción 3-2

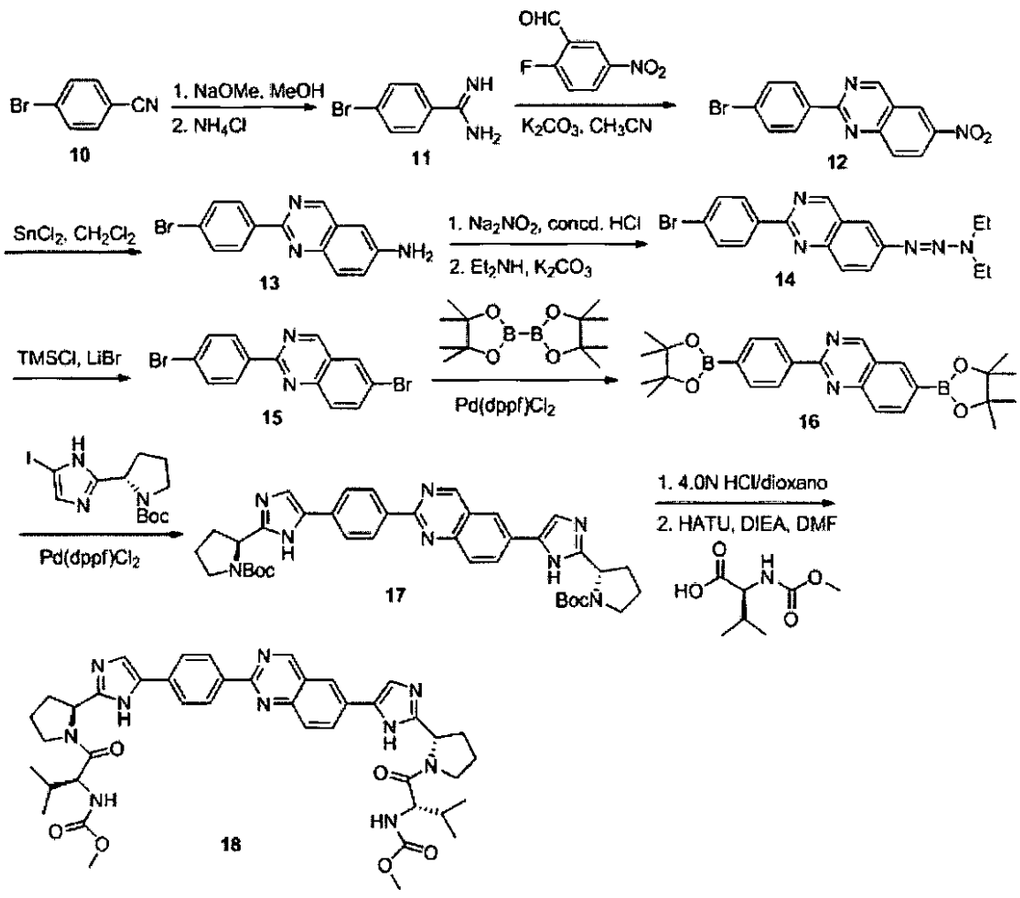
Paso a. Refiriéndose al Esquema de Reacción 3-2, a una solución del compuesto 7 (909 mg, 1.86 mmoles), 2-(5-(6-bromopiridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-ter-

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

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

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

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



Esquema de Reacción 3-3

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

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

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

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

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

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

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

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

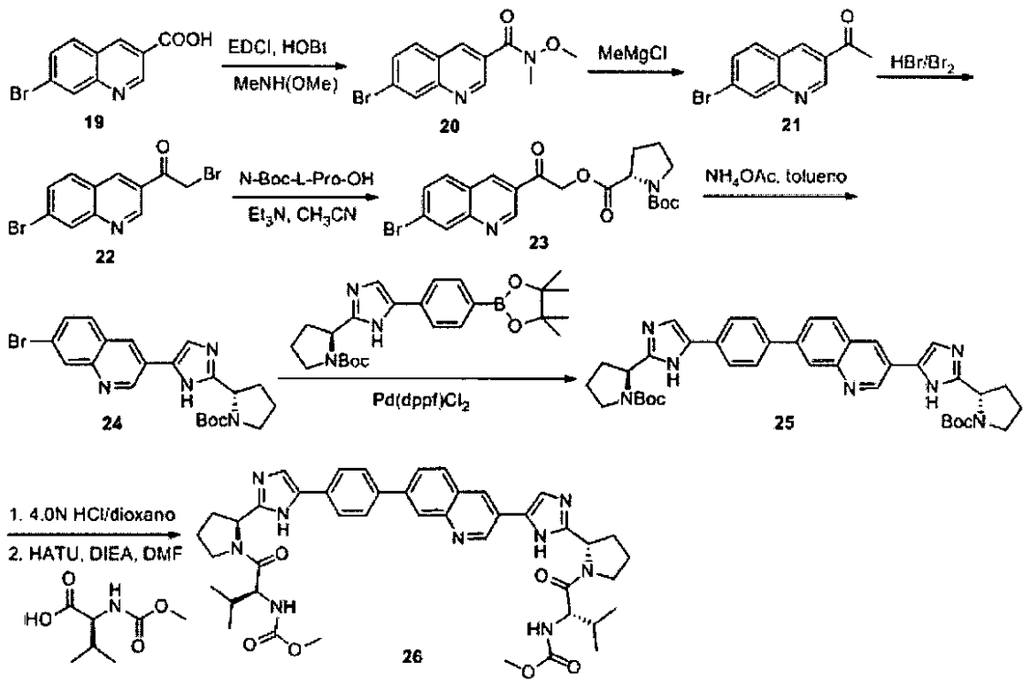
mmoles) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de Ar. Después de agitar a 80°C durante 17 horas bajo una atmósfera de Ar, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL). La mezcla resultante se lavó con H_2O y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante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

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

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

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

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



Esquema de Reacción 3-4

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

$(M + H)^+$.

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

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

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

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

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

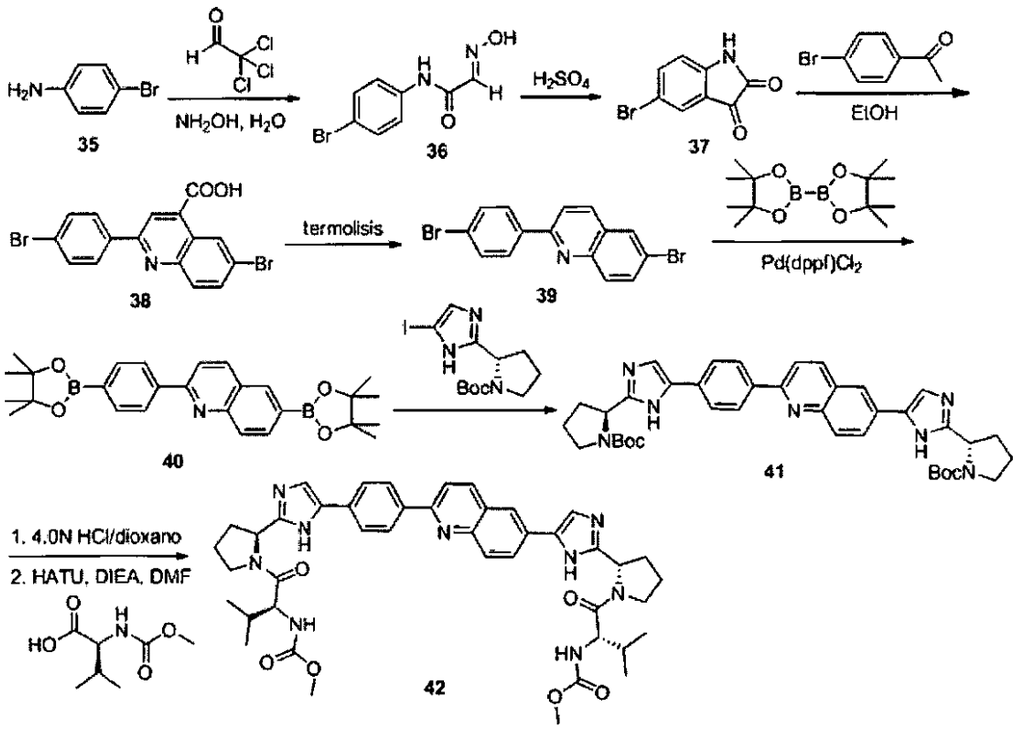
Paso f. A una mezcla del compuesto 24 (380 mg, 0.86 mmoles), 2-(5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-imidazol-2-il)pirolidin-1-carboxilato de (*S*)-ter-butilo (378 mg, 0.860 mmoles) y $NaHCO_3$ (253 mg, 3.01 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (15 mL) y H_2O (5 mL), se

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

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

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

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



Esquema de Reacción 3-5

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

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

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

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

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

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

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

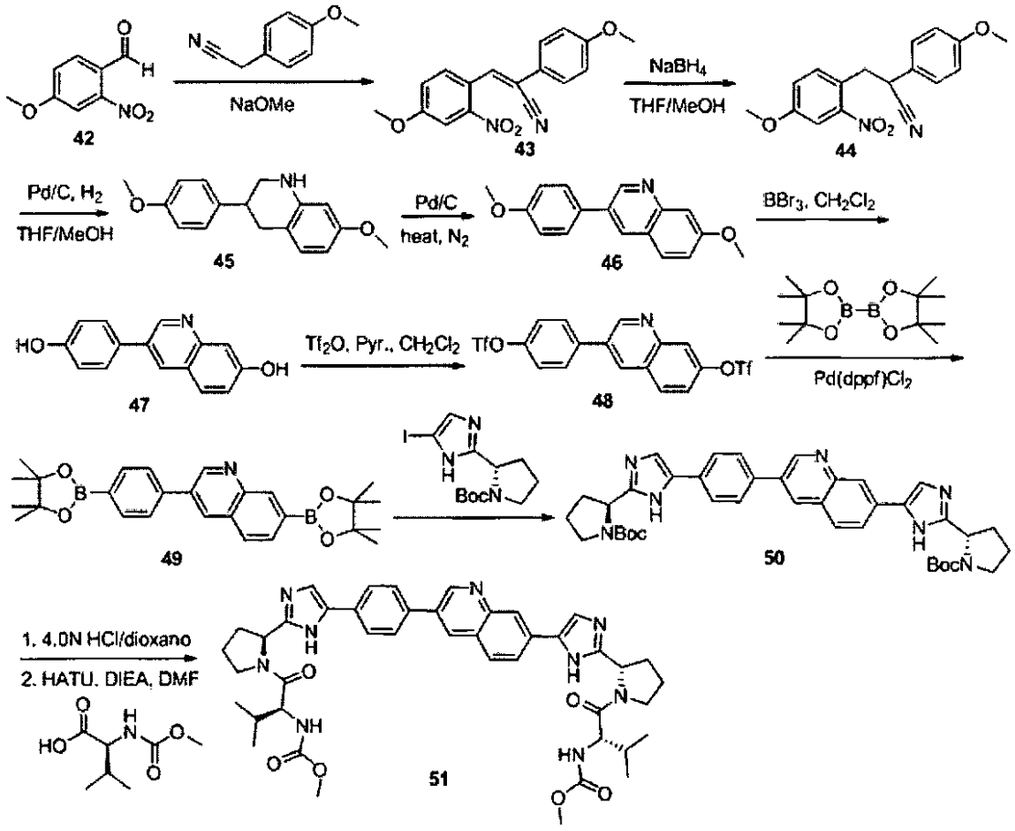
proporcionar el compuesto 40 (0.12 g, 86% de rendimiento). LC-MS (ESI) *m/z*: 458.3 $(M + H)^+$. (El ácido borónico correspondiente también se aisló y utilizó como un intermediario activo para el siguiente paso).

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

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

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

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



Esquema de Reacción 3-6

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

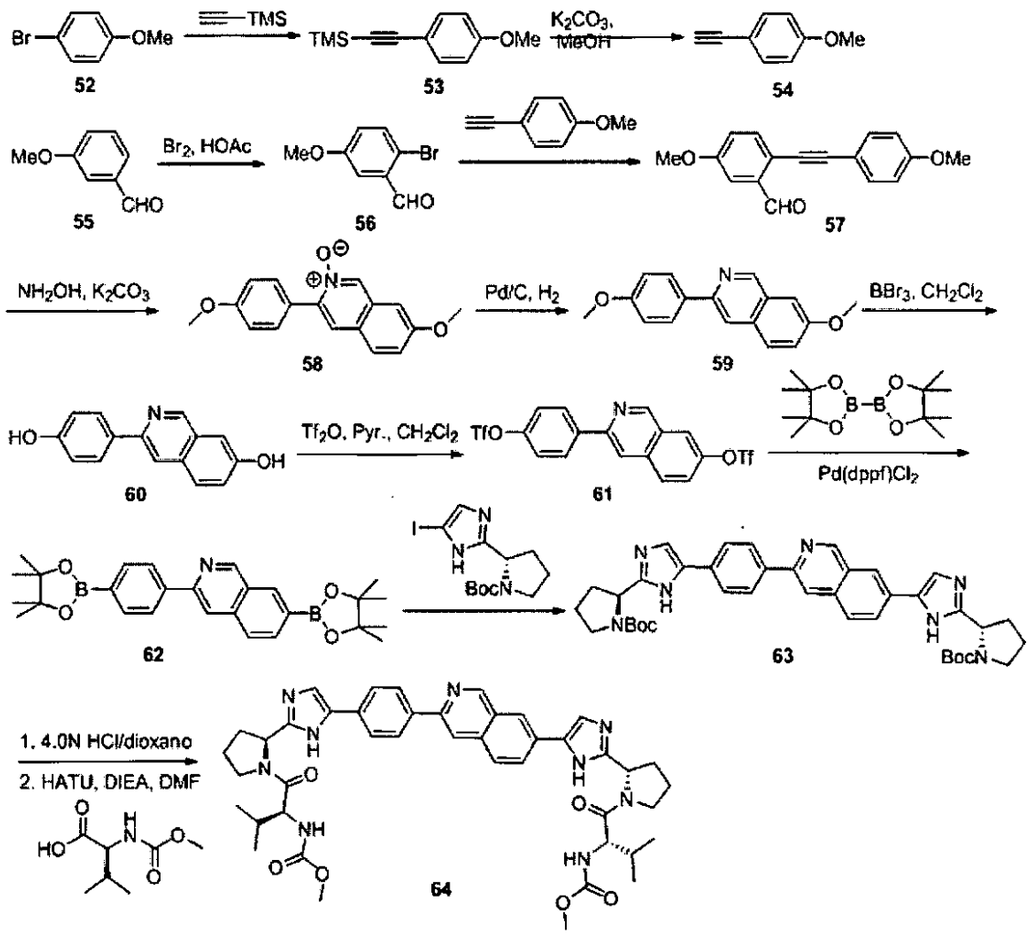
Paso h. A una solución del compuesto 49 (160 mg,

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

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

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

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



Esquema de Reacción 3-7

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

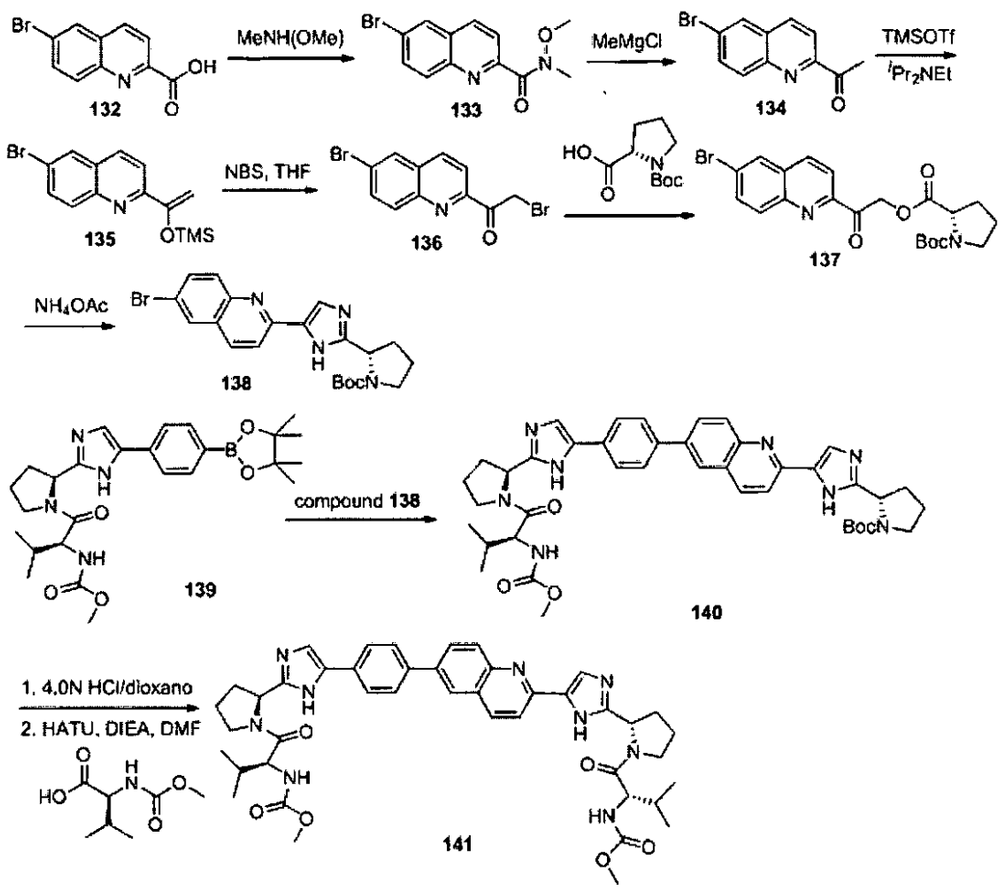
Paso j. A una solución del compuesto 62 (1.7 g, 3.7 mmoles) en DME/H_2O (3/1 (volumen/volumen); 40 mL), se le agregó secuencialmente 2-(5-yodo-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*ter*-butilo (3.70 g, 10.0 mmoles), $NaHCO_3$ (2.7 g, 32 mmoles) y Pd(dppf)Cl_2 (0.65 mg, 0.80 mmoles) a temperatura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

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

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

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

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



Esquema de Reacción 3-8

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

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

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

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

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

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

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

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

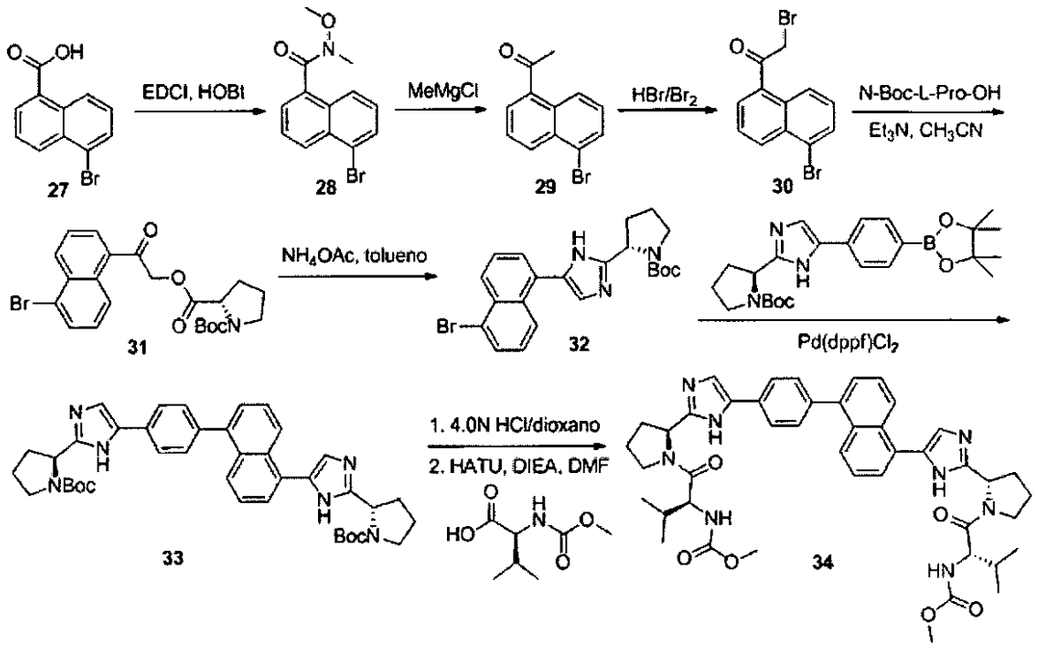
Paso f. Una mezcla del compuesto crudo 137 (5.0 g) y NH_4OAc (8.39 g, 109 mmoles) en tolueno (100 mL), se agitó a 115°C durante la noche. El solvente se eliminó y el residuo se diluyó con EtOAc (200 mL). La mezcla se lavó con agua y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se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

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

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

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

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



Esquema de Reacción 4-1

EJEMPLO 4 - Síntesis de los compuestos de Fórmula IIe

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

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

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

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

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

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

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

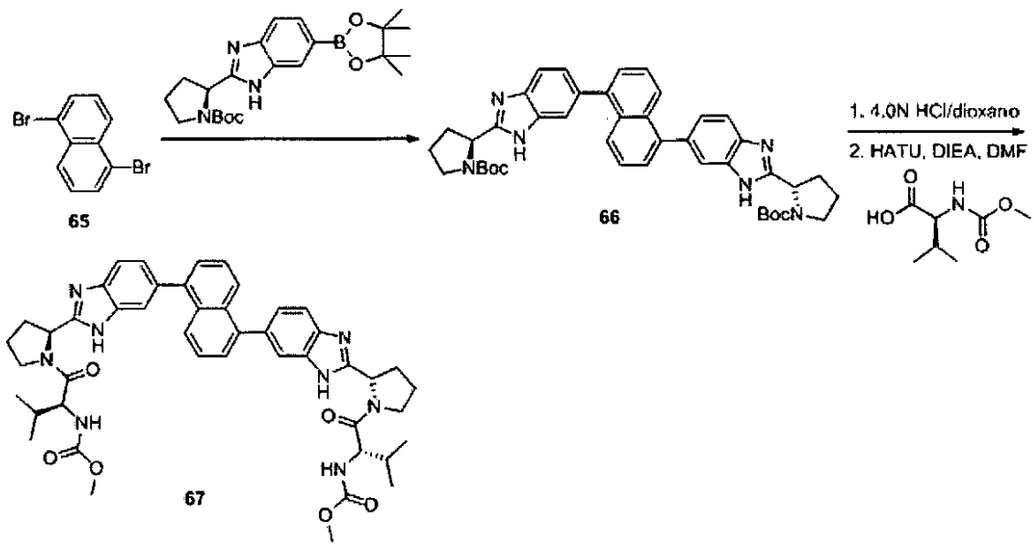
Paso f. A una mezcla del compuesto 32 (1.0 g, 2.3 mmoles), 2-(5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*ter*-butilo (1.0 g, 2.3 mmoles) y $NaHCO_3$ (0.76 g, 9.0 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (30 mL) y H_2O (10 mL), se le agregó $Pd(dppf)Cl_2$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

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

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

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

EJEMPLO 5 - Síntesis de los compuestos de Fórmula IIIl



Esquema de Reacción 5-1

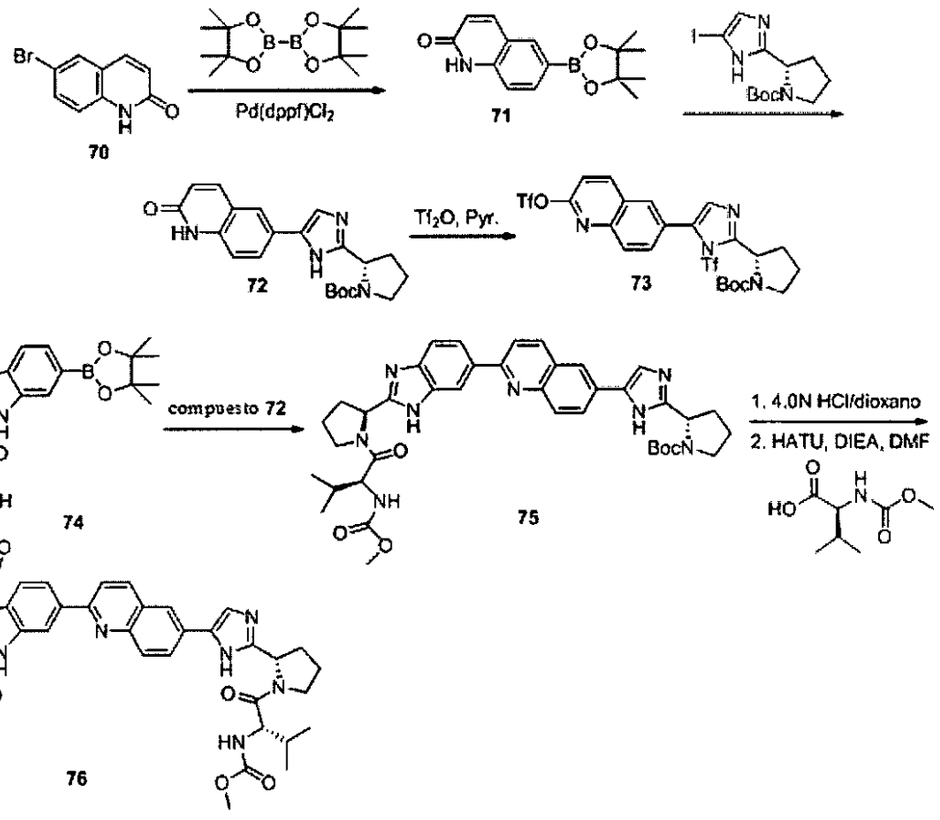
Paso a. Refiriéndose al Esquema de Reacción 5-1, una mezcla del compuesto 65 (300 mg, 1.05 mmoles), 2-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-terbutilo (1.14 g, 2.75 mmoles) y $NaHCO_3$ (740 mg, 8.80 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (30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

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

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

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

EJEMPLO 6 - Síntesis de los compuestos de Fórmula IIId



Esquema de Reacción 6-1

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

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

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

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

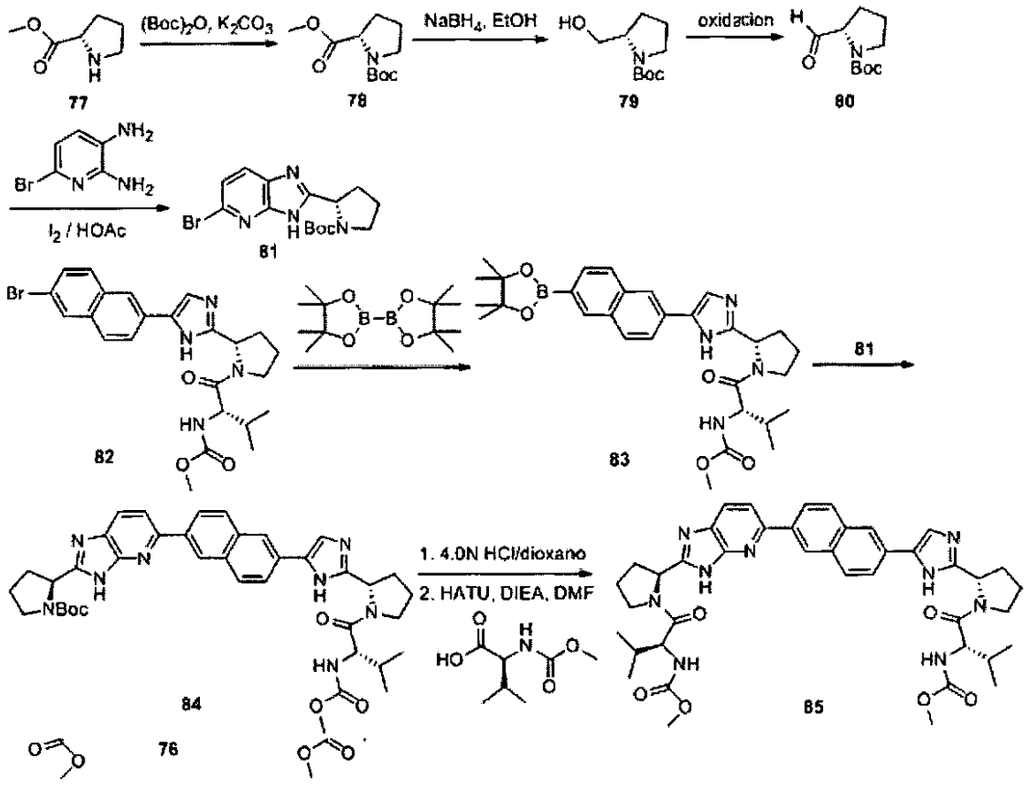
Tf_2O (3.71 g, 13.1 mmoles) a 0°C. Después de agitar a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetona = 4/1 (volumen/volumen)), para proporcionar el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

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

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

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

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



Esquema de Reacción 6-2

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

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

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

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

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

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

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

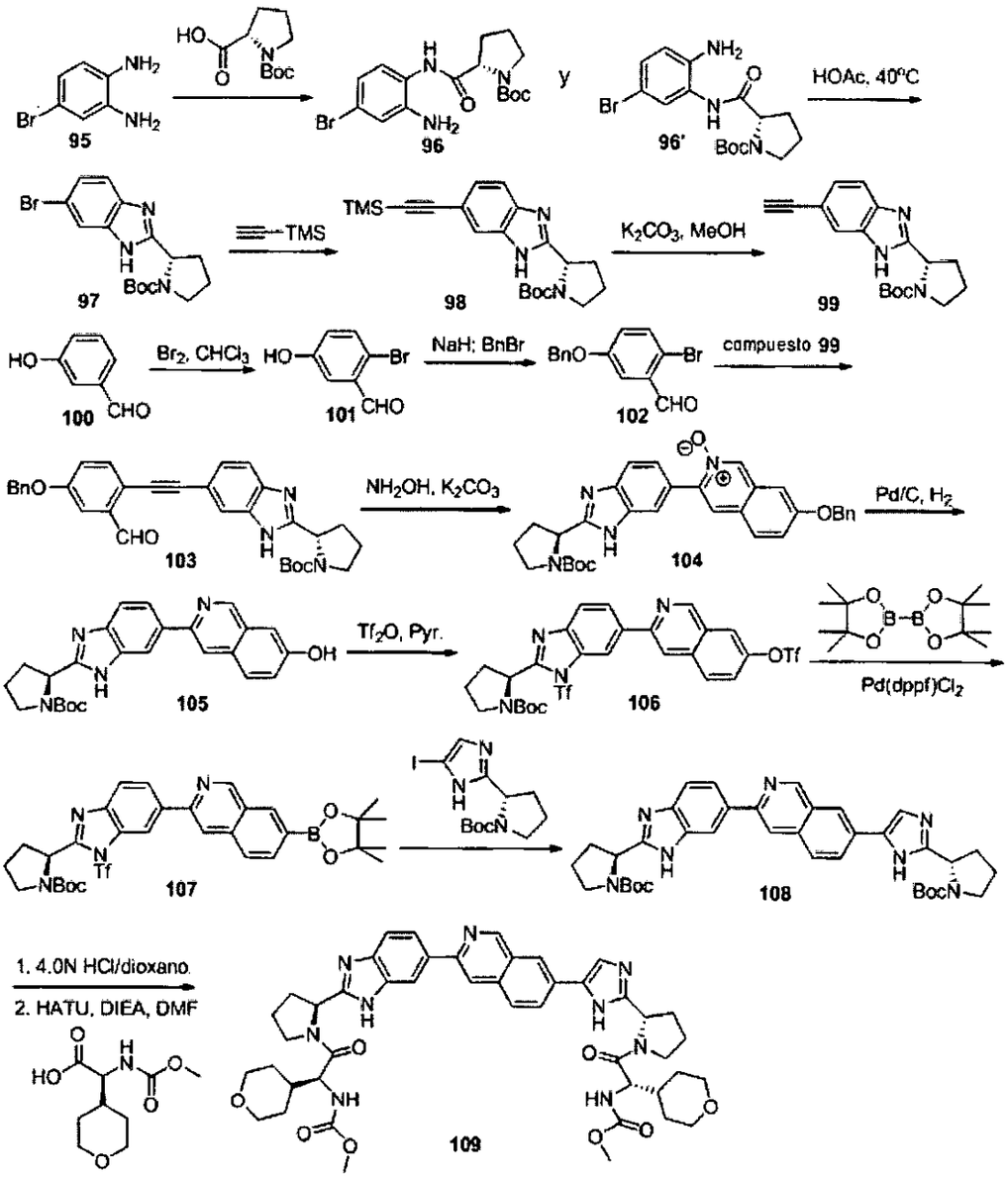
mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 50/1 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 83 (9.8 g, 89% de rendimiento) como un sólido blanco: LC-MS (ESI) *m/z* 547.3 $(M + H)^+$.

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

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

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

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



Esquema de Reacción 6-3

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

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

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

366.1 $(M+H)^+$.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

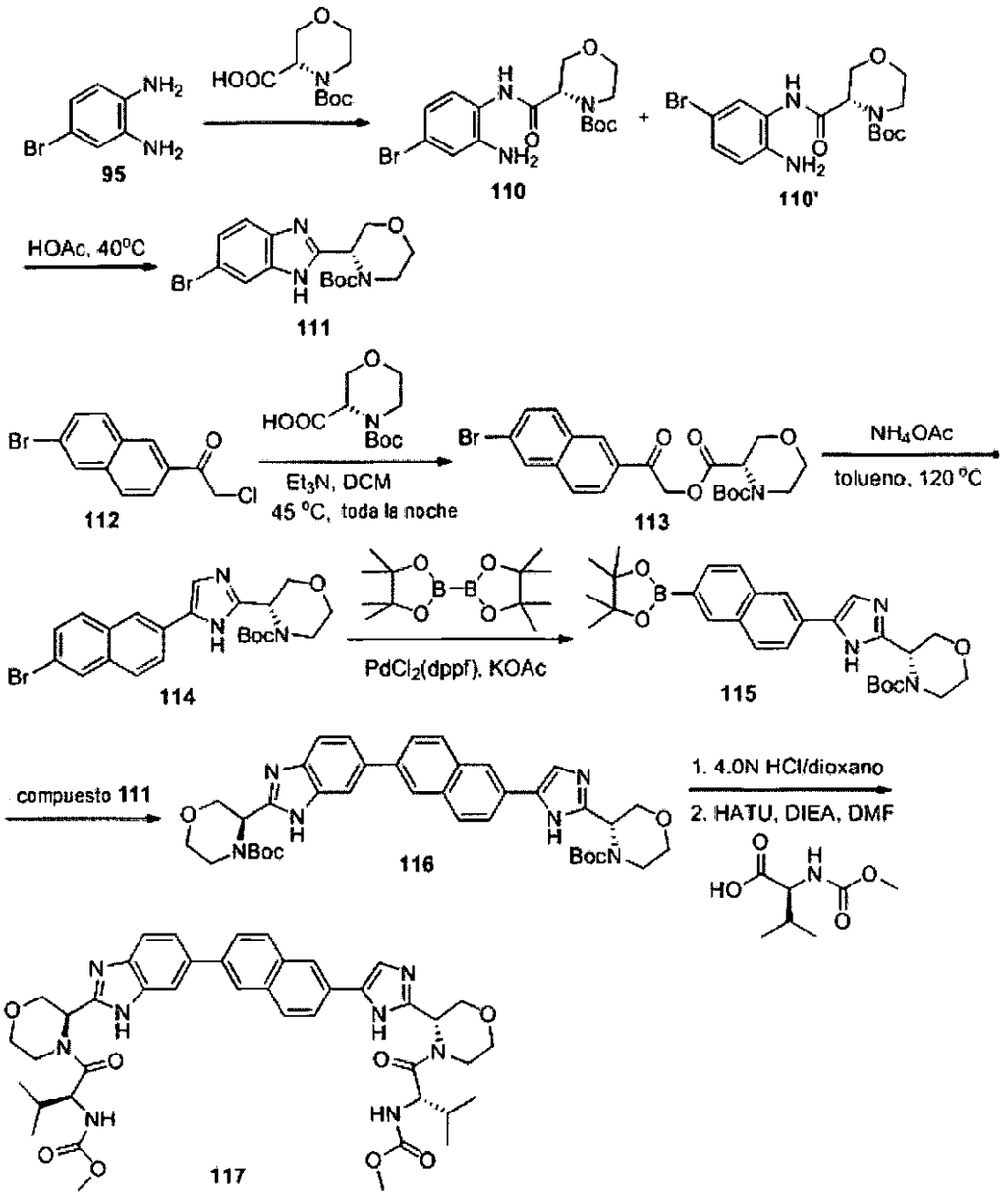
Paso k. Una mezcla del compuesto 106 (410 mg, 0.6 mmoles), bis(pinacolato)diboro (227 mg, 0.9 mmoles), $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ (100 mg, 0.12 mmoles) y KOAc (235 mg, 2.4 mmoles) en dioxano (15 mL), se agitó a 80°C durante 1 hora bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se utilizó para el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

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

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

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

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



Esquema de Reacción 6-4

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

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

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

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

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

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

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

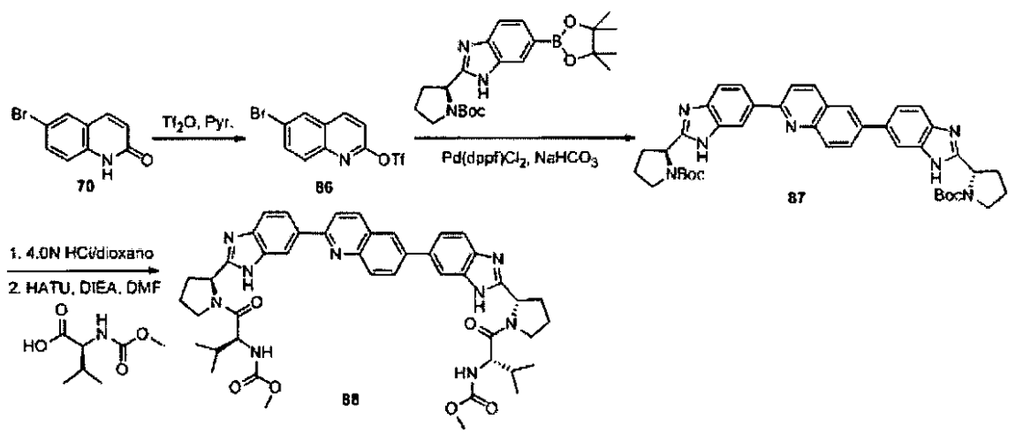
6.55 mmoles), bis(pinacolato)diboro (1.83 g, 7.2 mmoles) y K_2CO_3 (1.67 g, 17.03 mmoles) en 1,4-dioxano (100 mL), se le agregó Pd(dppf)Cl_2·DCM (0.8 g, 0.98 mmoles) bajo una atmósfera de N_2. Después de agitar a 80°C durante la noche bajo una atmósfera de N_2, la mezcla de reacción se filtró a través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

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

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

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

EJEMPLO 7 - Síntesis de los compuestos de Fórmula IIIg



Esquema de Reacción 7-1

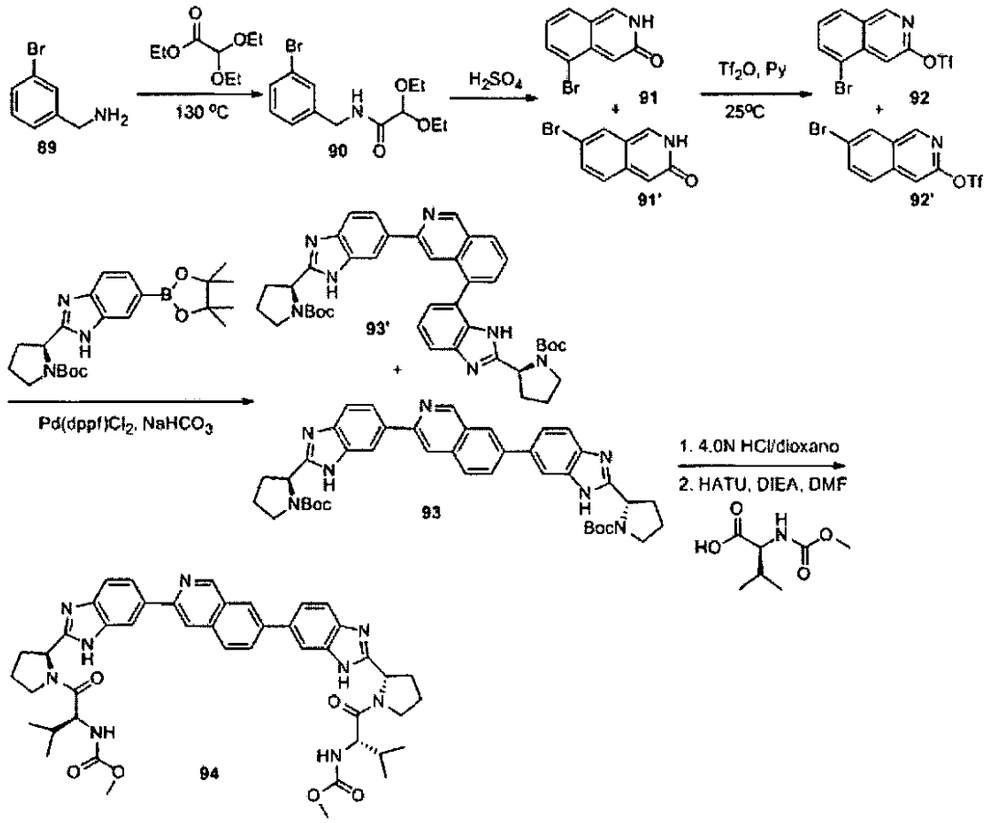
Paso a. Refiriéndose al Esquema de Reacción 7-1, a una solución de 6-bromoquinolin-2(1*H*)-ona (70) (0.40 g, 1.8 mmoles) en piridina anhidra (12 mL), se le agregó gota a gota Tf_2O (0.81 g, 2.9 mmoles) a 0°C. Después de agitar a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de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

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

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

Paso d. Posteriormente, la sal de HCl se

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



Esquema de Reacción 7-2

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

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

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

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

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

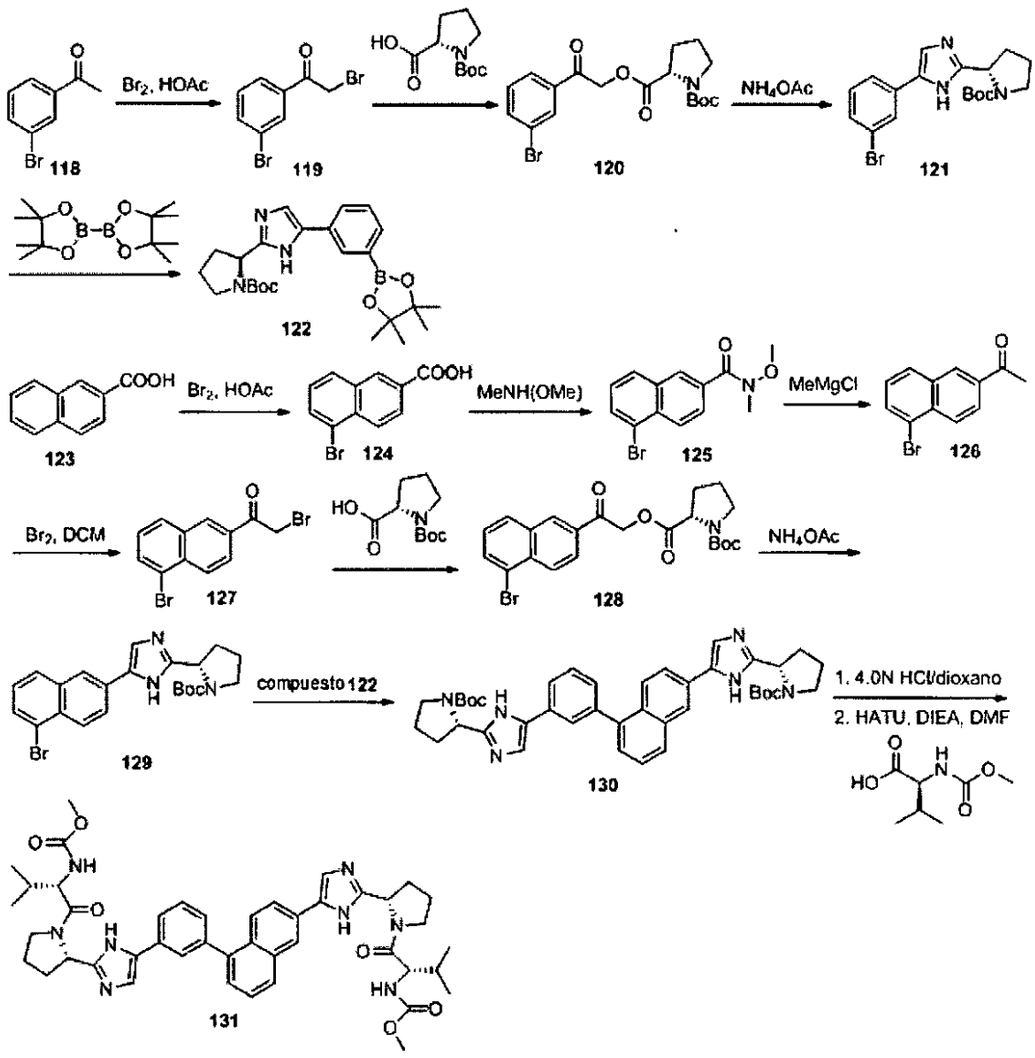
Paso d. A una mezcla de los compuestos 92 y 92' (160 mg, 0.45 mmoles), 2-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-ter-butilo (463 mg, 1.12 mmoles) y $NaHCO_3$ (227 mg, 2.7 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (30 mL) y agua (10 mL), se le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

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

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

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

EJEMPLO 8 - Síntesis de los compuestos de Fórmula IIg



Esquema de Reacción 8-1

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

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

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

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

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

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

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

minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con HOAc y se secó *in vacuo* para proporcionar el compuesto crudo 124 (50 g), que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ESI): *m/z* 251.0 $(M + H)^+$.

Paso f. A una mezcla del compuesto 124 (10.0 g, 39.8 mmoles) en CH_3CN (200 mL), se le agregó EDCI (18.3 g, 95.5 mmoles), Et_3N (16.08 mL, 159.2 mmoles) y clorhidrato de *N,O*-Dimetilhidroxilamina (4.8 g, 50 mmoles) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con DCM (250 mL). La mezcla se lavó con NH_4Cl saturado acuoso, $NaHCO_3$ saturado acuoso y salmuera, respectivamente, y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 8/1 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 125 (3.6 g, 31% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI): *m/z* 294.0 $(M + H)^+$.

Paso g. A una solución del compuesto 125 (3.60 g, 12.2 mmoles) en THF (150 mL), se le agregó lentamente MeMgCl 3M en THF (8.31 mL) a 0°C. Después de agitar a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 1 hora, la reacción se extinguió mediante la adición de NH_4Cl saturado acuoso (5 mL). El solvente se eliminó y el residuo se

diluyó con DCM. La mezcla se lavó con agua y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/AcOEt = 10/1 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 126 (3.05 g, 100% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI): *m/z* 249.0 $(M + H)^+$.

Paso h. A una solución del compuesto 126 (3.05 g, 12.2 mmoles) en DCM (100 mL), se le agregó lentamente Br_2 (1.93 g, 12.2 mmoles) en DCM (10 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la reacción se extinguió mediante la adición de $NaHCO_3$ saturado acuoso (10 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se secó *in vacuo* para proporcionar el compuesto crudo 127 (4.0 g), que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ESI): *m/z* 326.9 $(M + H)^+$.

Paso i. A una solución del compuesto crudo 127 (4.0 g) en CH_3CN (15 mL), se le agregó (*S*)-N-Boc-Pro-OH (3.14 g, 14.6 mmoles) y Et_3N (3.70 g, 36.6 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con DCM (200 mL). Posteriormente, la mezcla se lavó con NH_4Cl saturado acuoso y agua, respectivamente, y se secó

con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se secó *in vacuo* para proporcionar el compuesto crudo 128 (5.6 g), que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ESI): *m/z* 462.1 $(M + H)^+$.

Paso j. Una mezcla del compuesto crudo 128 (5.6 g) y NH_4OAc (9.36 g, 122 mmoles) en tolueno (80 mL) se agitó a 110°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con DCM (250 mL). La mezcla se lavó con agua y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 5/1 (volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto 129 (3.0 g, 56% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI): *m/z* 442.1 $(M + H)^+$.

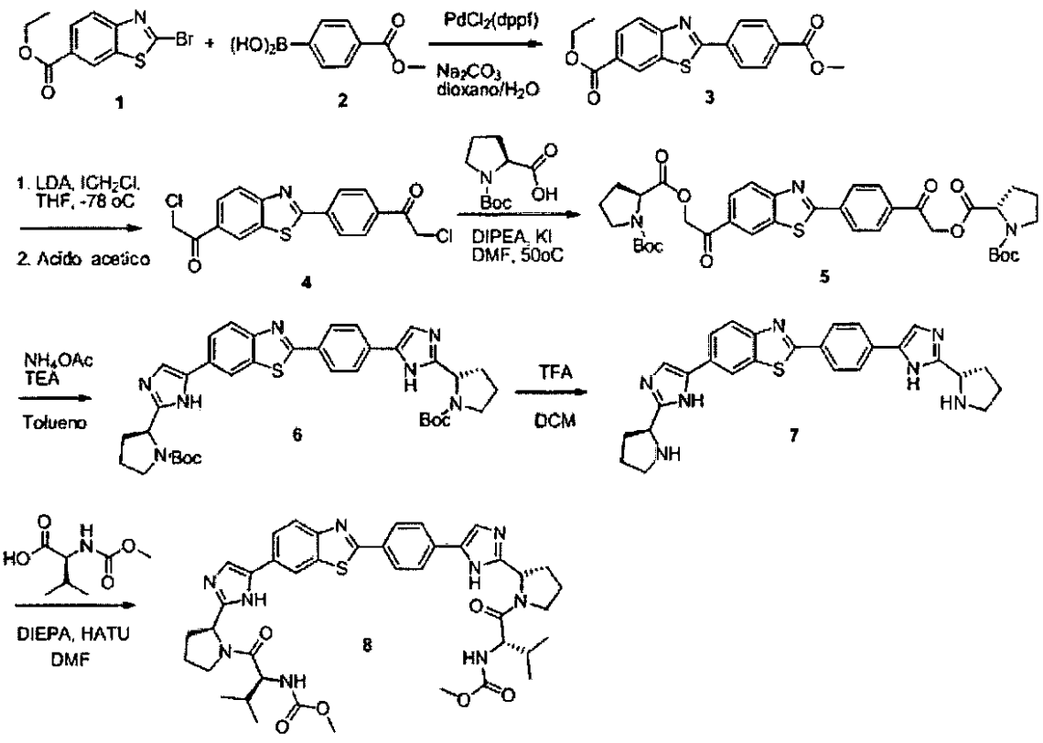
Paso k. A una mezcla del compuesto 122 (633 mg, 1.44 mmoles), el compuesto 129 (500 mg, 1.31 mmoles) y $NaHCO_3$ (330 mg, 3.01 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (15 mL) y agua (5 mL), se le agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (107 mg, 0.131 mmoles) bajo una atmósfera de N_2. Después de agitar a 80°C durante la noche, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc (50 mL) y agua (20 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 10/1 (volumen/volumen)), para

proporcionar el compuesto 130 (400 mg, 45% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI): *m/z* 675.4 $(M + H)^+$.

Paso l. A una solución del compuesto 130 (150 mg, 0.22 mmoles) en dioxano (2.0 mL), se le agregó HCl 4N en dioxano (2.0 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó *in vacuo* para proporcionar una sal de HCl, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ESI): *m/z* 475.3 $(M + H)^+$.

Paso m. Posteriormente, la sal de HCl se disolvió en DMF (2.0 mL) y a la mezcla se le agregó DIPEA (0.36 mL, 2.2 mmoles), N-Moc-L-Val-OH (86 mg, 0.49 mmoles) y HATU (202 mg, 0.49 mmoles) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto 131. LC-MS (ESI): *m/z* 789.4 $(M + H)^+$.

EJEMPLO 9 - Síntesis de los compuestos de Fórmula IVa



Esquema de Reacción 9-1

Paso a. Refiriéndose al Esquema de Reacción 9-1, una mezcla del 2-bromobenzotiazol 1 (2.72 g, 9.5 mmoles), ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico (2) (1.80 g, 10 mmoles), $Pd(dppf)Cl_2$ (388 mg, 0.475 mmoles) en Na_2CO_3 2 M (10 mL) y dioxano (20 mL), se trató mediante un proceso repetido de desgasificación y rellenado con nitrógeno tres veces. La mezcla de reacción se agitó a continuación a 95°C en una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas.

Después de enfriarla, la mezcla se diluyó con THF, y a continuación se filtró a través de una almohadilla de CELITE™545. El filtrado se concentró y el producto crudo se purificó directamente mediante cromatografía instantánea (utilizando cloruro de metileno como eluyente), para proporcionar el compuesto 3 (1.96 g, 60% de rendimiento) como un sólido blanco.

Paso b. Una solución de *n*-butillitio (2.5 M en hexano, 25.3 mL, 63.1 mmoles) se agregó lentamente en una solución de diisopropilamina (6.97 g, 68.8 mmoles) en THF (20 mL) a -78°C durante 15 minutos. Después de la adición, la solución se dejó agitar durante 30 minutos a -78°C y a continuación se calentó a 0°C. La solución de LDA se enfrió a -78°C durante el siguiente paso.

Paso c. Una solución de 3 (1.96 g, 5.74 mmoles) y cloroyodometano (7.30 g, 41.2 mmoles) en THF (15 mL) se enfrió a -78°C. La solución de LDA preparada anteriormente se canuló lentamente en esta solución durante 20 minutos. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora adicional. La reacción se extinguió mediante la adición lenta de una solución de ácido acético en THF (1/1 (volumen/volumen), 40 mL) a -78°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y a continuación se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Una capa orgánica combinada se secó sobre sulfato

de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo 4 (1.80 g) se secó *in vacuo* y el residuo se utilizó directamente para la siguiente reacción de condensación.

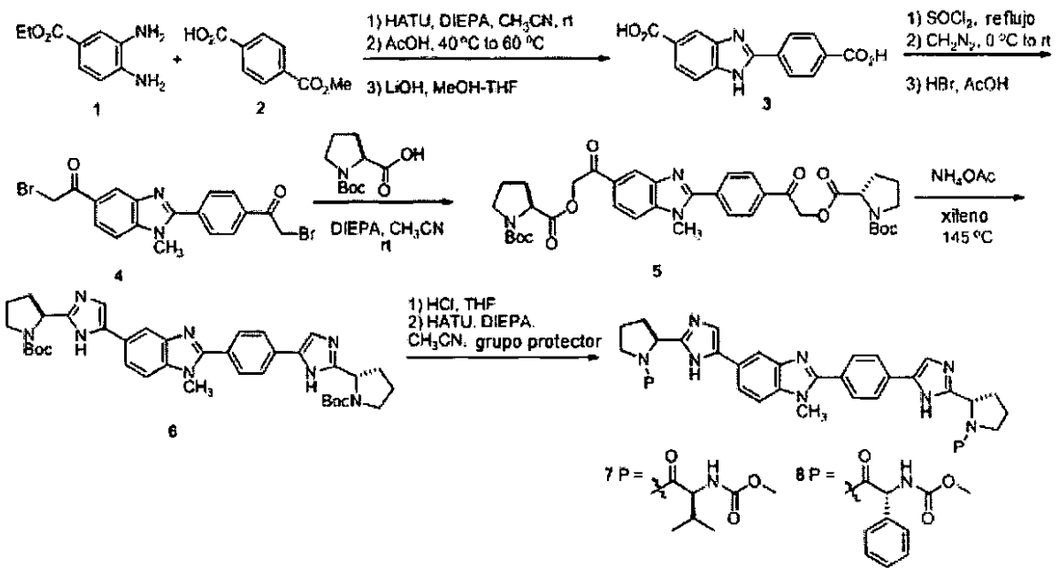
Paso d. Una mezcla de 4 (0.59 g, 1.61 mmoles), N-Boc-L-Prolina (0.83 g, 3.85 mmoles), KI (0.64 g, 3.85 mmoles) y diisopropiletilamina (0.64 g, 3.85 mmoles) en DMF (40 mL), se agitó a 50°C durante 4 horas. El solvente se evaporó y el residuo se trató con agua. El sólido se recolectó mediante filtración y se lavó con agua dos veces. Después de secarlo a vacío, el producto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea (acetato de etilo/hexanos = 1/9 a 1/5 (volumen/volumen)), para proporcionar a 5 (0.92 g, 67% de rendimiento) como un sólido blanco.

Paso e. Una mezcla del diéster 5 (0.81 g, 1.12 mmoles), acetato de amonio (2.59 g, 33.5 mmoles) y trietilamina (3.39 g, 33.5 mmoles) en tolueno (100 mL) en un tubo sellado, se agitó a 140°C durante 90 minutos. Después de enfriarla, la mezcla de reacción se transfirió en un matraz y se concentró hasta sequedad. El residuo se dividió entre cloroformo y agua, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea (NH_4OH/acetona/acetato de etilo = 1/2/100 (volumen/volumen/volumen)), para proporcionar el compuesto

6 (0.51 g, 67% de rendimiento) como un sólido blanco.

Paso f. Se agregó lentamente ácido trifluoroacético (3 mL) en una solución de 6 en cloruro de metileno (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a la temperatura durante 1 hora, y se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en agua, y la solución acuosa se hizo básica a pH 11. El producto se extrajo con cloroformo 5 veces. Después de la eliminación del solvente, 7 (274 mg, 76%), se obtuvo como una sal de TFA.

Paso g. Una mezcla de N-metoxicarbonil-L-valina (40 mg, 0.23 mmoles), DIPEA (98 mg, 0.76 mmoles) y HATU (87 mg, 0.23 mmoles) en DMF, se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se le agregó 7 (80 mg, 0.076 mmoles) como un sólido. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y a continuación se vertió en agua. Se formó el precipitado y se recolectó mediante filtración. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto 8 (16 mg). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.8-7.6 (4H, m), 7.5-7.3 (3H, m), 7.08 (2H, s), 5.5-5.4 (2H, d), 5.3-5.2 (2H, m), 5.05 (1H, s), 4.5-4.3 (2H, m), 4.2-4.1 (1H, m), 3.8-4.0 (4H, m), 3.74 (6H, s), 2.6-2.0 (10H, m), 1.10 (6H, d), 1.95 (6H, d) ppm. LC-MS (ESI): *m/z* 796.4 $(M+H)^+$.



Esquema de Reacción 9-2

Paso a. Refiriéndose al Esquema de Reacción 9-2, a una mezcla del compuesto 2 (6.31 g, 35 mmoles) y HATU (14.63 g, 38.5 mmoles) en CH_3CN (150 mL), se le agregó lentamente DIEPA (9.05 g, 11.35 mL, 70 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la mezcla se le agregó el éster etílico del ácido 3,4-diamino-benzoico 1 (6.31 g, 35 mmoles) a temperatura ambiente, y se continuo agitando a temperatura ambiente durante 17 horas. La reacción se extinguió con una solución saturada de $NaHCO_3$, y se extrajo con EtOAc (3 x 150 mL). Las fase orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (2 x 200 mL) y salmuera (200 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron en un evaporador

giratorio. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con hexano/EtOAc = 3/1 a 2/1 (volumen/volumen), para proporcionar una amida (11.2 g, 94%) como un sólido amarillo-marrón. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+H)^+$: 343, $(M-H)^-$: 341.

Paso b. Una mezcla del producto (11.2 g, 33 mmoles) de la reacción anterior en AcOH (100 mL), se calentó a 40°C durante 18 horas. La temperatura se dejó aumentar a 60°C, y se calentó adicionalmente la mezcla durante 24 horas. Toda la materia prima se consumió basándose en el análisis de LC-MS. El exceso de solvente se eliminó en un evaporador giratorio para proporcionar una mezcla cruda, que se sometió a purificación mediante cromatografía en columna, eluyendo con hexano/EtOAc = 3/1 (volumen/volumen), para proporcionar un bencimidazol funcionalizado (10.2 g, 96% de rendimiento). LC-MS (ESI): *m/z* 325.1 $(M+H)^+$.

Paso c. Una mezcla del producto (10.2 g, 31 mmoles) de la reacción anterior y LiOH (7.54 g, 0.31 moles) en MeOH (200 mL), se calentó bajo condición de reflujo durante 60 horas. La mezcla lechosa se acidificó con una solución de HCl al 10% para ajustar el pH a 1, para proporcionar precipitados blancos. El precipitado se recolectó mediante filtración, y a continuación se secó *in vacuo* para proporcionar el compuesto 3 (8.9 g, rendimiento

cuantitativo), que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ESI): *m/z* 283.1 $(M+H)^+$.

Paso d. Una mezcla de 3 (8.9 g, 31 mmoles) e cloruro de tionilo (60 mL), se sometió a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó *in vacuo* para proporcionar el cloruro ácido, que se suspendió en una mezcla de éter dietílico seco (200 mL)/THF (50 mL). A la suspensión se le agregó gota a gota una solución de diazometano generada instantáneamente (aproximadamente 166 mmoles de solución de diazometano generada a partir de 251 mmoles de 4-N,N-trimetil-bencensulfonamida) a 0°C, y a continuación se agitó de 0°C a temperatura ambiente durante la noche (20 horas). Todos los volátiles se eliminaron en un evaporador giratorio para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con hexanos/EtOAc = 3/1 (volumen/volumen), para proporcionar un sólido amarillo (1.89 g, 17% de rendimiento).

Paso e. A una mezcla de la 2-diazo-1-{2-[4-(2-diazo-acetil)-fenil]-1-metil-1H-benzoimidazol-5-il}-etanona obtenida de lo anterior (1.89 g, 5.49 mmoles) en AcOH (50 mL), se le agregó lentamente HBr (48% en AcOH, 1.62 mL, 14.31 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas, y a continuación todos los volátiles se eliminaron en un

evaporador giratorio para proporcionar una mezcla cruda. La mezcla cruda se secó adicionalmente con tolueno en un evaporador giratorio (2 x 25 mL), para proporcionar el compuesto 4 como un sólido amarillo, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ESI): *m/z* 448.9 $(M+H)^+$.

Paso f. A una mezcla cruda del compuesto 4 (~5.49 mmoles) en CH_3CN (50 mL), se le agregó N-Boc-L-Prolina (2.59 g, 12.01 mmoles), seguido por la adición de DIEPA (3.71 mL, 22.9 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, y se extinguió con H_2O. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (50 mL) y salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron en un evaporador giratorio. La mezcla cruda se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ESI): *m/z* 719.3 $(M+H)^+$.

Paso g. A una solución cruda de 5 (~5.72 mmoles) en xileno (50 mL), se le agregó NH_4OAc (6.61 g, 85.8 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 145°C durante 1.5 horas, y a continuación todo el solvente se eliminó en un evaporador giratorio para proporcionar una mezcla cruda, que se sometió a cromatografía en columna eluyendo con hexano:EtOAc = 1:3 a EtOAc únicamente. Se obtuvo un sólido

amarillo-marrón como el compuesto 6 (717 mg). LC-MS (ESI): *m/z* 679.4 $(M+H)^+$.

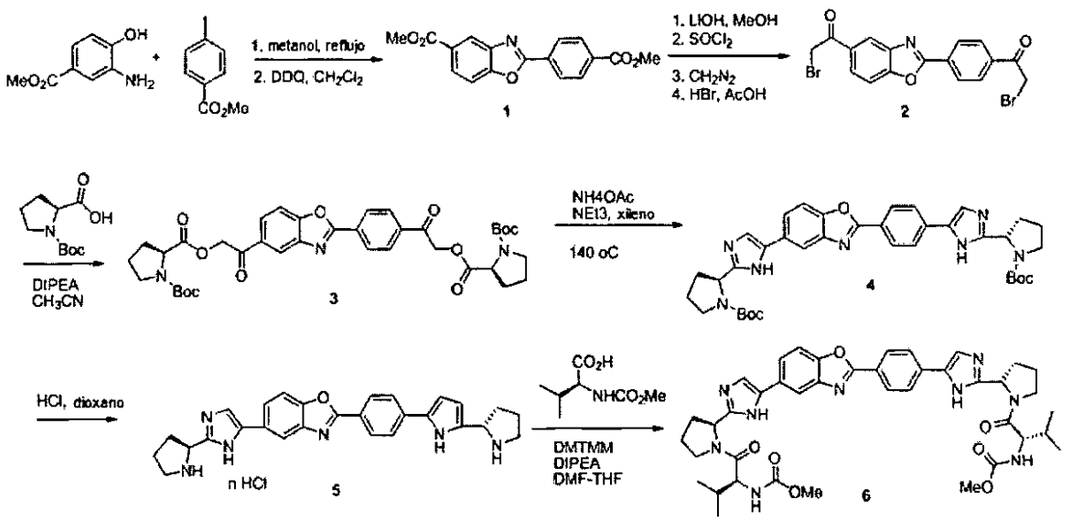
Paso h. A una solución cruda de 6 (717 mg, 1.06 mmoles) en THF (7.5 mL), se le agregó HCl (4.0 M en dioxano, 10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, y a continuación todos los volátiles se eliminaron en un evaporador giratorio, para proporcionar un sólido amarillo. El sólido amarillo se lavó con éter dietílico (2 x 10 mL), y a continuación se secó adicionalmente *in vacuo* para proporcionar una sal de HCl, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ESI): *m/z* 479.3. El espectro de ^1H RMN mostró que el producto crudo era una mezcla de dos regioisómeros con una relación de 1:1. $(M+H)^+$.

Paso i. A una solución cruda de la sal de HCl (48 mg, ~0.1 mmoles), N-Boc-L-Val-OH (35 mg, 0.2 mmoles) y HATU (76 mg, 0.2 mmoles) en CH_3CN (1.0 mL), se le agregó DIEPA (65 µL, 0.4 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas, y a continuación todo el solvente se eliminó en un evaporador giratorio para proporcionar una mezcla cruda. La mezcla cruda se purificó mediante HPLC preparativa, eluyendo con H_2O a CH_3CN. Se obtuvieron dos regioisómeros como 10.0 mg (sólido amarillo, 7) y 8.7 mg (sólido amarillo, 7'), respectivamente.

Caracterización de 7: ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (s amplio, 1H), 7.19-7.92 (m, 8H), 5.39-5.86 (m, 2H), 5.21-5.34 (m, 2H), 4.30-4.42 (m, 2H), 3.60-3.78 (m, 12H), 2.76 (s amplio, 1H), 2.20-2.44 (m, 4H), 1.98-2.18 (m, 4H), 0.89-1.12 (m, 12H) ppm. LC-MS (ESI): m/z $(M+2)/2^+$: 397, $(M+1)^+$: 794.

Caracterización del compuesto 7'. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (s amplio, 1H), 7.10-7.84 (m, 8H), 5.44-5.64 (m, 2H), 5.22-5.32 (m, 2H), 4.39 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.63-4.00 (m, 12H), 2.68 (s amplio, 1H), 2.21-2.38 (m, 4H), 2.00-2.16 (m, 4H), 0.87-1.07 (m, 12H). LC-MS (ESI): *m/z* 793.4 $(M+H)^+$.

El análogo coronado 8 de N-Moc-D-Phg-OH se obtuvo siguiendo el mismo procedimiento que aquél utilizado para sintetizar los compuestos 7 y 7', y utilizando N-Moc-D-Phg-OH en lugar de N-Moc-L-Val-OH como un reactivo de amida. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (s amplio, 1H), 7.23-8.00 (m, 18H), 5.42-5.60 (m, 2H), 5.24-5.40 (m, 2H), 3.86 (s amplio, 4H), 3.56-3.74 (m, 6H), 2.64-2.86 (m, 2H), 2.00-2.36 (m, 4H), 1.91 (s amplio, 2H) ppm. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+2)/2^+$: 431, $(M+1)^+$: 860.



Esquema de Reacción 9-3

Paso a. Una mezcla de 3-amino-4-hidroxibenzoato de metilo (2.5 g, 15 mmoles) y 4-formilbenzoato de metilo (2.46 g, 15 mmoles) en metanol (75 mL), se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo restante se disolvió en diclorometano (150 mL). Se agregó DDQ (3.5 g, 15.4 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó $NaHCO_3$ saturado (200 mL). La suspensión se filtró, el sólido resultante se lavó con $NaHCO_3$ saturado (50 mL), agua (50 mL) y acetato de etilo (100 mL) y se secó *in vacuo* para proporcionar el compuesto 1 (4 g, 86% de rendimiento) como un sólido amarillo.

Paso b. Una mezcla del diéster 1 (4 g, 12.8 mmoles) y monohidrato de hidróxido de litio (2.7 g, 64 mmoles) en una mezcla de solventes de metanol y agua (60 mL, metanol/agua = 1/5), se sometió a reflujo durante 6 horas. El metanol se evaporó y la solución acuosa restante se neutralizó con HCl (concentrado). La solución de la suspensión resultante se filtró, el sólido se lavó con agua (50 mL) y se secó *in vacuo* para proporcionar el ácido dicarboxílico correspondiente (3.3 g, 95% de rendimiento) como un sólido amarillo.

Paso c. Una muestra del ácido dicarboxílico

(2.88 g, 10.2 mmoles), se suspendió en cloruro de tionilo (30 mL), la mezcla se sometió a reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida y se secó *in vacuo* para proporcionar el cloruro de diacilo correspondiente (3.25 g) como un sólido amarillo.

Paso d. Una suspensión del cloruro de diacilo obtenido (1.5 g, 4.7 mmoles) en éter, se trató con diazometano (71 mL, 0.33 N en éter, 23 mmoles) a 0°C durante 2 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida y se secó *in vacuo* para proporcionar la diazocetona correspondiente (1.55 g) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI): *m/z* 332.1 $[M+H]^+$.

Paso e. La diazocetona obtenida (1.55 g, 4.7 mmoles), se suspendió en ácido acético (10 mL), y a la mezcla se le agregó gota a gota HBr al 48% en AcOH (3.93 g, 23.3 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a continuación a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se agregó lentamente Na_2CO_3 saturado a la mezcla de reacción para neutralizar el ácido. La solución de la suspensión resultante se filtró y el sólido se lavó con agua y se secó *in vacuo* para proporcionar la bromocetona 2 (1.38 g, 69% de rendimiento) como un sólido amarillo.

Paso f. Una solución de la bromocetona 2 (1.38 g, 3.2 mmoles), N-Boc-L-Prolina (2.7 g, 12.6 mmoles) y DIPEA (2.2 mL, 12.6 mmoles) en acetonitrilo (3 mL), se

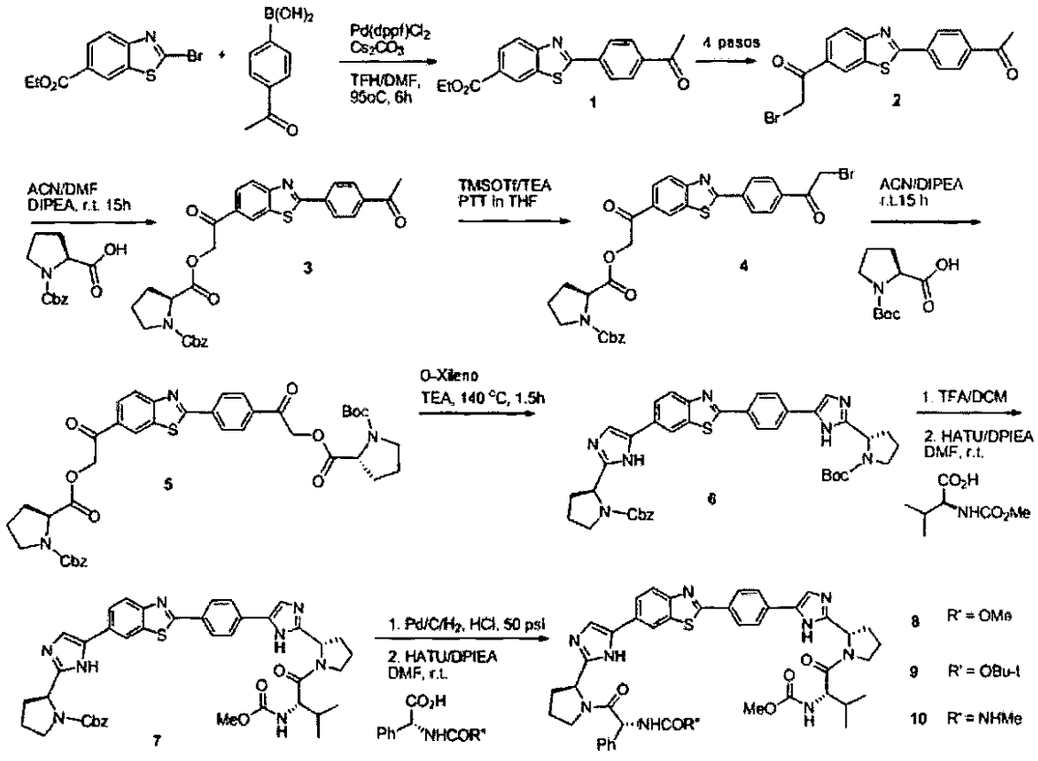
agitó a temperatura ambiente durante la noche. El acetonitrilo se evaporó y el residuo restante se repartió entre acetato de etilo (50 mL) y agua (25 mL). La fase orgánica se recolectó a continuación y se secó sobre Na_2SO_4. Después de la concentración bajo presión reducida, el producto crudo se purificó sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 35/65) para proporcionar el éster 3 (0.56 g, 25% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI): *m/z* 706.3 $[M+H]^+$.

Paso g. Una mezcla del éster 3 (560 mg, 0.8 mmoles) y acetato de amonio (1.84 g, 24 mmoles) en xileno desgasificado (3.3 mL) en una botella parr sellada, se agitó a 140°C durante 90 minutos. Tras la eliminación de los solventes volátiles, el material residual se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 100%, a continuación acetato de etilo/metanol = 90/10 (volumen/volumen)), para proporcionar el bisimidazol 4 (474 mg, 89% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI): *m/z* 666.3 $[M+H]^+$.

Paso h. A una solución del bisimidazol 4 (474 mg, 0.71 mmoles) en THF (20 mL), se le agregó HCl 4N en dioxano (3.6 mL, 14 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se evaporó y el residuo se secó *in vacuo* para proporcionar 5 (aproximadamente 330 mg) como una

sal de HCl amarilla, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ESI): m/z 465.2 $[M+H]^+$.

Paso i. A una solución de 5 (135 mg, 0.29 mmoles), N-Moc-L-Val-OH (152.6 mg, 0.87 mmoles) y DMTMM (240.5 mg, 0.87 mmoles) en una mezcla de solventes de DMF-THF (2 mL, DMF/THF = 1/3 (volumen/volumen)), se le agregó DIPEA (0.5 mL, 2.9 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El THF se evaporó y la mezcla de reacción restante se purificó vía HPLC preparativa para proporcionar el compuesto 6 como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 0.92 (m, 12 H), 2.05 (m, 4 H). 2.26 (m, 4 H), 3.65 (s, 6 H), 3.9 (m, 2 H), 3.99 (m, 2 H), 4.22 (m, 2H), 5.18 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.88 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.99 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.7 Hz, 2H) ppm. LC-MS (ESI): *m/z* 780.4 $(M+H)^+$.



Esquema de Reacción 9-4

Paso a. Refiriéndose al Esquema de Reacción 9-4, se disolvió 2-bromo-6-benotiazolcarboxilato de etilo (100 mg, 0.35 mmoles), ácido 4-acetilfenilborónico (69 mg, 0.42 mmoles), $Pd(dppf)Cl_2$ (14 mg, 0.05 mmoles) y Cs_2CO_3 (228 mg, 0.70 mmoles) en una mezcla de solventes (THF/DMF = 3:2, 5 mL) en un matraz Schlenk. La mezcla de reacción se desgasificó y se rellenó con nitrógeno tres veces. El matraz se calentó a 95°C bajo nitrógeno 6 horas, se enfrió

a temperatura ambiente. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se disolvió nuevamente en diclorometano (DCM). La solución de DCM se lavó con $NaHCO_3$ saturado, salmuera y se secó con Na_2SO_4, se concentró, se purificó mediante columna sobe gel de sílice (DCM/MeOH = 9.8/0.2 (volumen/volumen)), para proporcionar 1 como un sólido ligeramente amarillo (70 mg, 62% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (s, 1H), 8.17-8.21 (m, 3H), 8.06-8.13 (m, 3H), 4.43 (c, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.44 (t, 3H) ppm. LC-MS (ESI): *m/z* 326.1 $(M+H)^+$.

Paso b. A una suspensión de 1 (4.0 g, 12.3 mmoles) en la mezcla de solventes de THF/MeOH/H_2O (100 mL), se le agregó $LiOH.H_2O$ (2.58 g, 61.5 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los volátiles se eliminaron, y se agregó agua (50 mL), y el pH se ajustó a 1-2 con HCl 2N. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar un ácido libre (3.6 g, 100%) como un sólido blanco. LC-MS (ESI) *m/z*: 298.0 $(M+H)^+$.

Paso c. Una muestra del ácido (3 g, 10 mmoles), se suspendió en cloruro de tionilo (50 mL), se calentó a reflujo durante 2 horas. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el residuo (3.2 g) se secó *in vacuo* para proporcionar el cloruro de acilo correspondiente.

Paso d. A la suspensión del cloruro de acilo anterior (3 g, 9.5 mmoles) en el solvente mezclado de

DCM/THF (7/3 (volumen/volumen), 100 mL) a 0°C, se le agregó diazometano hecho recientemente (5.0 equivalentes) en éter dietílico. La mezcla de reacción se agitó de 0°C a temperatura ambiente 1 hora. La LC-MS y el ^{1}H RMN mostraron que la reacción se había completado. El solvente se eliminó para proporcionar el producto crudo de diazocetona. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43 (s, 1H), 8.20-8.23 (d, *J* = 7.5, 2H), 8.08-8.15 (m, 3H), 7.86 (d, *J* = 7.8, 1H), 6.0 (s, 1H), 2.68 (s, 3H) ppm.

Paso e. La diazocetona se disolvió en ácido acético (50 mL) y se le agregó HBr (1.1 equivalentes, solución acuosa al 48%), se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se concentró para proporcionar el compuesto 2 (4.5 g).

Paso f. A una solución de la N-Cbz-L-Prolina (3.59 g, 14.4 mmoles) en acetonitrilo (100 mL) y DMF (50 mL), se le agregó diisopropiletilamina (6.0 mL, 36 mmoles) y 2 (4.5 g, 12 mmoles) en acetonitrilo (50 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó y el producto se extrajo con diclorometano (3x), se lavó con $NaHCO_3$ (200 mL) y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4. Después de la eliminación del solvente, el producto crudo se purificó sobre una columna sobre sílice (Hexano/EtOAc = 1/1 (volumen/volumen)), para proporcionar 3 (1.2 g). LC-MS (ESI): *m/z* 543.2 $(M+H)^+$.

Paso g. A una solución de 3 (1.2 g, 2.2 mmoles) y TEA (2.18 mL, 13.2 mmoles) en DCM, se le agregó TMS-OTf (0.8 mL, 4.4 mmoles) a -78°C. Después de que la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se le agregó PTT (910 mg, 2.42 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se extinguió con una solución de $NaHCO_3$. La mezcla se repartió entre agua y CH_2Cl_2 (3x), y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró *in vacuo* para proporcionar el compuesto crudo 4 (1.37 g).

Paso h. A una solución de N-Boc-L-Prolina (568 mg, 2.6 mmoles) en acetonitrilo (10 mL), se le agregó DIPEA (0.54 mL, 3.3 mmoles) y 4 (1.37 g, 2.2 mmoles) en acetonitrilo (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó y el producto se extrajo con diclorometano (3x), se lavó con $NaHCO_3$ (200 mL) y salmuera, se secó con Na_2SO_4. Después de la eliminación del solvente, el producto crudo se purificó sobre una columna sobre sílice (Hexanos/EtOAc = 1/1 (volumen/volumen)), para proporcionar 5 (900 mg, 54% de rendimiento). LC-MS (ESI): *m/z* 756.3 $(M+H)^+$.

Paso i. A una solución de 5 (900 mg, 1.19 mmoles) en *o*-xileno (20 mL) en un tubo a presión, se le agregó acetato de amonio (2.75 g, 35.7 mmoles) y trietilamina (5 mL, 35.7 mmoles). El tubo se selló y se

calentó a 140°C durante 1.5 horas, se enfrió a temperatura ambiente. El componente volátil se eliminó a vacío, y el residuo se repartió entre agua y CH_2Cl_2, y la fase orgánica se secó, se filtró y se concentró a vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía instantánea (Hex:EA:MeOH = 5:5:1), para proporcionar 6 como un residuo amarillo (630 mg, 74% de rendimiento). LC-MS (ESI): *m/z* 716.3 $(M+H)^+$.

Paso j. A una solución de 6 (630 mg, 0.88 mmoles) en DCM (20 mL), se le agregó TFA (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas; el TFA se eliminó para proporcionar una sal de TFA, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso k. A una solución de la sal de TFA (550 mg, 0.88 mmoles) en DMF (10 mL), se le agregó N-Moc-L-Val-OH (308 mg, 1.76 mmoles), HATU (502 mg, 1.32 mmoles) y DIPEA (871 µL, 5.28 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó en columna sobre gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH = 9.8/0.2 (volumen/volumen)), para proporcionar 7 (500 mg, 74% de rendimiento). LC-MS (ESI): *m/z* 773.3 $(M+H)^+$.

Paso l. A una solución de 7 (500 mg, 0.647 mmoles) en MeOH (20 mL), se le agregó Pd/C (50 mg) y varias

gotas de HCl concentrado, se purgó con H_2. La mezcla de reacción se agitó en el agitador bajo 4.2184 kg_f/cm^2 (60 psi) durante 48 horas. La mezcla se filtró sobre CELITE™ y se concentró; el residuo se purificó en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 8/2 (volumen/volumen)), para proporcionar una amina libre (300 mg).

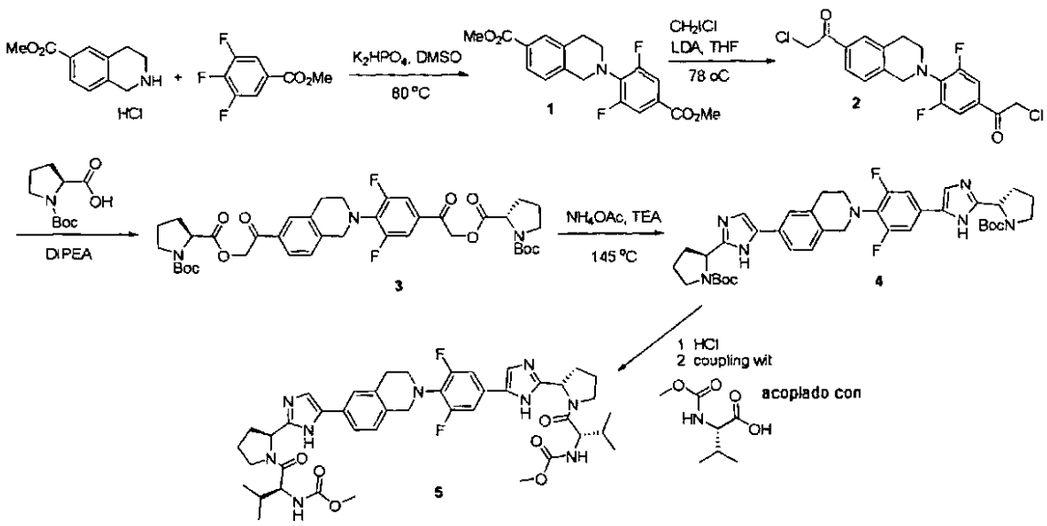
Paso m. A una solución de la amina libre del Paso 8a (100 mg, 0.16 mmoles) en DMF (5 mL), se le agregó N-Moc-D-Phg-OH (43 mg, 0.204 mmoles), HATU (60 mg, 0.157 mmoles) y DIPEA (155 µL, 0.942 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó en HPLC preparativa para proporcionar 8 (33 mg), en el cual R" es un grupo metilo. LC-MS (ESI): *m/z* 830.3 $(M+H)^+$.

Ejemplos Adicionales. De manera similar, tomando una muestra de la amina libre del Paso 8a y sustituyendo N-Boc-D-Phg-OH por N-Moc-D-Phg-OH en el Paso b anterior, se obtuvo el análogo 9 de N-Boc correspondiente (75 mg). LC-MS (ESI) *m/z*: 872.4 $(M+H)]^+$.

Tomar una muestra de 9 (70 mg, 0.08 mmoles) en DCM (15 mL) y tratarlo con TFA (4 mL). El producto de Boc correspondiente se obtuvo como una sal de TFA.

A una solución de la sal de TFA en THF (10 mL), se le agregó DIPEA (132 µL, 0.8 mmoles) y CDI (39 mg, 0.24

mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó (verificado mediante LC-MS). A la solución se le agregó clorhidrato de metil amina (54 mg, 0.8 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto 10 (12 mg) LC-MS (ESI): *m/z* 829.4 $(M+H)^+$.



Esquema de Reacción 10-1

EJEMPLO 10 - Síntesis de los compuestos de Fórmula IIm

Paso a. Refiriéndose al Esquema de Reacción 10-1, una mezcla del clorhidrato de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-carboxilato de metilo (4.28 g, 18.8 mmoles), éster metílico del ácido 3,4,5-trifluorobenzoico (3.8 g, 20 mmoles) y K_2HPO_4 (17.0 g, 98 mmoles) en 60 mL de DMSO se agitó a 80°C durante 8 horas. Después de enfriar, la mezcla resultante se repartió en 800 mL de EtOAc y 800 mL de H_2O. La capa orgánica se lavó con H_2O, seguido por salmuera y se secó (Na_2SO_4). Después de la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo (volumen/volumen), 3/1 a 1/1), para proporcionar el compuesto 1 (4.1 g, 60% de rendimiento) como un sólido ligeramente amarillo. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80-7.88 (m, 2H), 7.48-7.62 (m, 2H), 7.13 (d, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.58 (t, 2H), 3.04 (t, 2H) ppm.

Paso b. A una solución de 1 (2.0 g, 5.53 mmoles) y cloroyodometano (5.86 g, 33.2 mmoles) en THF (40 mL), se le agregó LDA (preenfriado a -78°C, hecho recientemente a partir de 10 mL de diisoproilamina y 26.5 mL de *n*-BuLi 2.5 M en hexanos en 40 mL de THF) a -78°C vía una cánula durante 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante dos horas a -78°C antes de la extinción mediante la adición

gota a gota de 12 mL de AcOH/THF (volumen/volumen, 1/1). La mezcla resultante se calentó y se repartió en EtOAc y $NaHCO_3$ saturado. La capa orgánica se lavó con H_2O y se secó sobre Na_2SO_4. Después de la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice, hexanos/acetato de etilo, volumen/volumen, 4/1), para proporcionar el compuesto 2 (1.19 g, 54% de rendimiento) como un sólido marrón. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76-7.81 (m, 2H), 7.42-7.56 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.64 (t, 2H), 3.07 (t, 2H) ppm.

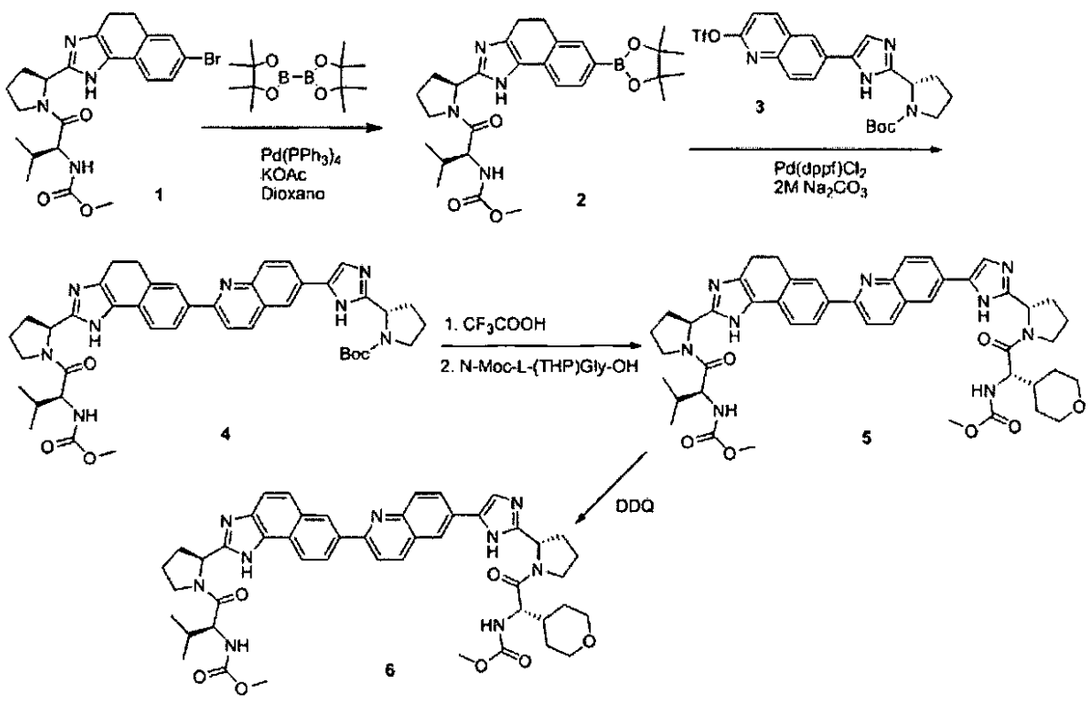
Paso c. El compuesto 2 (1.19 g, 2.99 mmoles), N-Boc-L-Prolina (1.65 g, 7.64 mmoles), KI (1.27 g, 7.65 mmoles) y DIPEA (1.32 mL, 7.63 mmoles), se disolvieron en CH_3CN (15.3 mL). La mezcla de reacción se calentó a continuación a 50°C en un baño de aceite durante 4 horas y se enfrió a temperatura ambiente. El solvente se eliminó bajo vacío, y el material crudo se repartió en EtOAc (20 mL) y H_2O (10 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas de EtOAc combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna eluyendo con hexanos/acetato de etilo (2/1 a 1/1 (volumen/volumen)), para proporcionar a 3 como un sólido amarillo (1.1 g, 49%

de rendimiento).

Paso d. El compuesto 3 (1.0 g, 1.32 mmoles), NH_4OAc (2.89 g, 39.6 mmoles), TEA (5.52 mL, 96.6 mL) se disolvieron en xileno (6.6 mL). La mezcla de reacción en un tubo sellado se calentó a continuación a 140°C en un baño de aceite durante 2 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó EtOAc y H_2O y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas combinadas de EtOAc se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1/2 a 0/1 (volumen/volumen)), para proporcionar a 4 como un sólido amarillo (0.7 g, 74% de rendimiento).

Paso 5. Una muestra del compuesto 4 (0.50 g, 0.70 mmoles), disuelto en dioxano (2 mL) con agitación, se trató con HCl 4M en dioxano (14.3 mL, 57.3 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó *in vacuo* para proporcionar una sal de HCl, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional a temperatura ambiente. La sal de HCl (50 mg, 0.097 mmoles) y N-Moc-L-Valina (34 mg, 0.194 mmoles) se disolvieron en DMF (2 mL). Se le agregó DIPEA (0.2 mL, 1.16 mmoles) y DMTMM (53.6 mg, 0.19 mmoles) a la mezcla. Después de agitar a temperatura

ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar compuesto 5 (9.3 mg) a temperatura ambiente como un sólido ligeramente amarillo. ^{1}H RMN (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.18 (1H, s), 7.52-6.99 (7H, m), 5.35-5.27 (1H, m), 5.19-5.11 (2H, m), 4.33 (2H, s), 4.25-4.19 (2H,m), 4.03-3.95 (3H, m), 3.90-3.80 (2H, m), 3.70-3.65 (6H, s), 3.50-3.45 (2H, m), 3.00-2.95 (2H, m), 2.40-1.98 (12H, m), 0.99-0.88 (12H, m) ppm. LC-MS (ESI): *m/z* 830.4 $(M+H)^+$.



Esquema de Reacción 11-1

EJEMPLO 11 - Síntesis de los compuestos de Fórmula Vc

Paso a. Refiriéndose al Esquema de Reacción 11-1, a una solución del bromuro 1 (2.0 g, 4.2 mmoles, preparado de acuerdo con las condiciones publicadas) en dioxano (60 mL), se le agregó bis(pinacolato)diboro (4.32 g, 17 mmoles), $Pd(PPh_3)_4$ (0.49 g, 0.42 mmoles) y acetato de potasio (2.06 g, 21 mmoles) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 5 horas, y a continuación se diluyó con acetato de etilo (150 mL). La fase orgánica se lavó con H_2O (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo = 1/4 a 0/1 (volumen/volumen)), para proporcionar 2 (1.73 g, 79% de rendimiento). LC-MS (ESI): *m/z* 523.3 $(M+H)^+$.

Paso b. Una mezcla del triflato de 2-quinolinol 3 (0.72 g, 1.4 mmoles), el éster borónico 2 (0.73 g, 1.4 mmoles), $Pd(dppf)Cl_2$-DCM (114 mg, 0.14 mmoles) en Na_2CO_3 2 M (2.8 mL) y dioxano (5.6 mL), se trató mediante un proceso de desgasificación y relleno con nitrógeno tres veces. La mezcla de reacción se agitó a continuación a 90°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. Después de enfriarla, la mezcla se diluyó con THF, y a continuación se filtró a través de una almohadilla de CELITE™. El filtrado se concentró y el producto crudo se purificó mediante

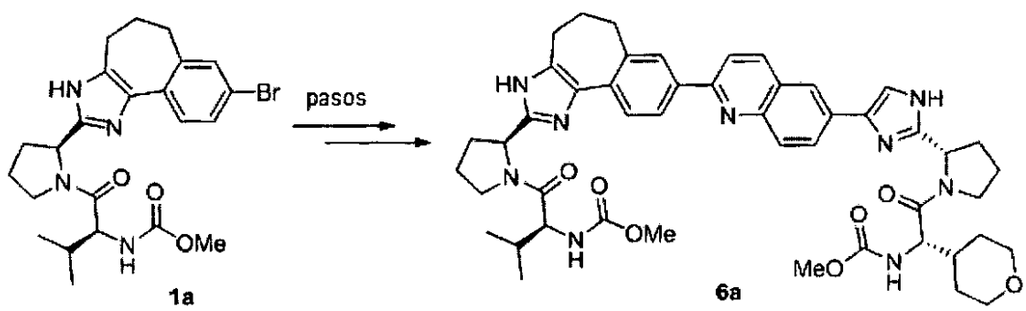
cromatografía instantánea (NH_4OH/acetonitrilo/acetato de etilo, 1:8:100), proporcionando el producto puro 4 (0.80 g, 75% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI): *m/z* 759.4 $(M+H)^+$.

Paso c. Se agregó lentamente ácido trifluoroacético (2.5 mL) en una solución de 4 (0.80 g, 1.5 mmoles) en CH_2Cl_2 (5.0 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y a continuación se concentró hasta sequedad. El producto crudo se secó *in vacuo* para proporcionar una sal de TFA, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS (ESI): *m/z* 659.3 $(M+H)^+$.

Paso d. A una mezcla de la sal de TFA (69.1 mg, 0.11 mmoles) obtenida de la reacción anterior en DMF (3 mL), se le agregó DIPEA (0.23 mL, 1.4 mmoles), seguido por L-N-metoxicarbonil-(4-tetrahidro-2*H*-piran-4-il)glicina (30 mg, 0.14 mmoles) y HATU (52 g, 0.14 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se goteó lentamente en H_2O mientras se agitaba. El precipitado resultante se recolectó mediante filtración. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto 5 (34.5 mg). ^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.90 (m, 1H), 7.80-7.60 (m, 4H), 7.5 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.10 (s amplio, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 5.28 (m, 2H), 4.54 (t, 1H), 4.42 (t, 1H), 4.10-3.93

(m, 7H), 3.68 (m, 7H), 3.42 (m, 2H), 3.00-2.22 (m, 8H), 2.08 (m, 5H), 1.80-1.40 (4H), 1.10-0.90 (m, 6H) ppm LC-MS (ESI): *m/z* 858.4 $(M+H)^+$.

Paso e. Una solución del compuesto 5 (37.7 mg, 0.044 mmoles), DDQ (10.0 mg, 0.044 mmoles) en 6 mL de benceno se sometió a reflujo durante 2.5 horas. Después de la eliminación del solvente, el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 6 (23 mg) como un polvo amarillo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.40-7.40 (m, 10H), 7.22 (s, 1H), 5.60-5.40 (m, 3H), 5.30 (m, 2H), 4.60-4.40 (m, 2H), 4.20-3.80 (m, 6H), 3.70 (m, 7H), 3.44 (m, 3H), 2.50-2.00 (m, 13H), 1.10-0.92 (m, 6H) ppm. LC-MS (ESI): *m/z* 856.4 $(M+H)^+$.

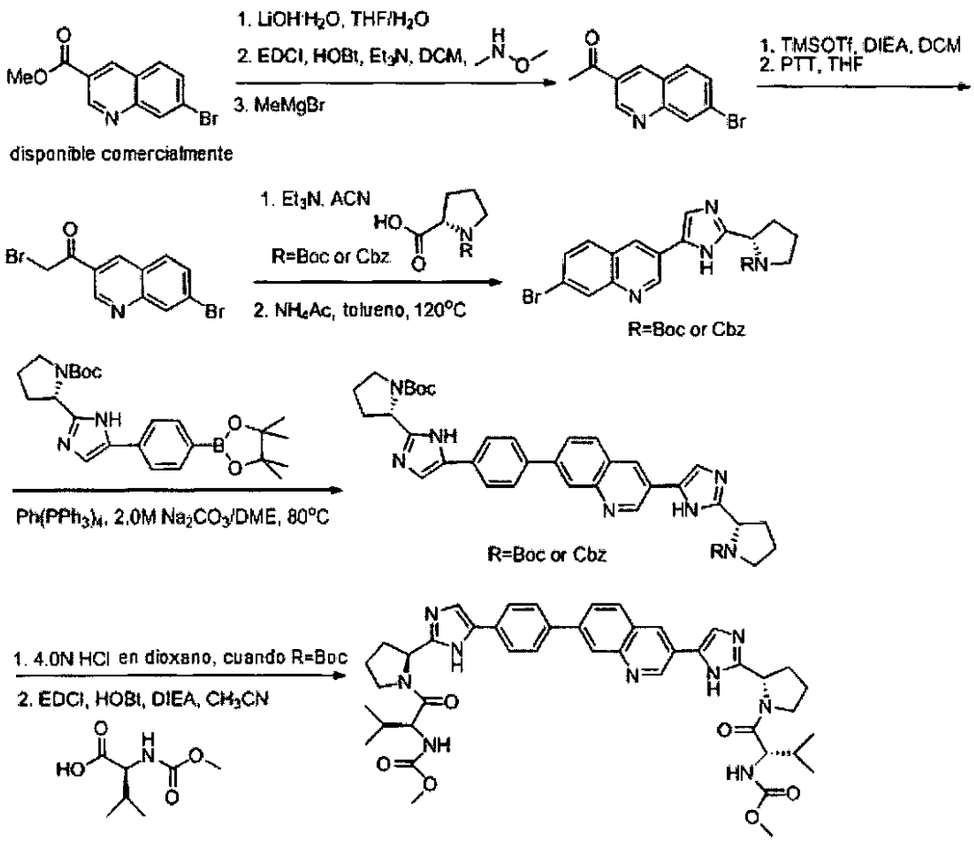


1a 6a

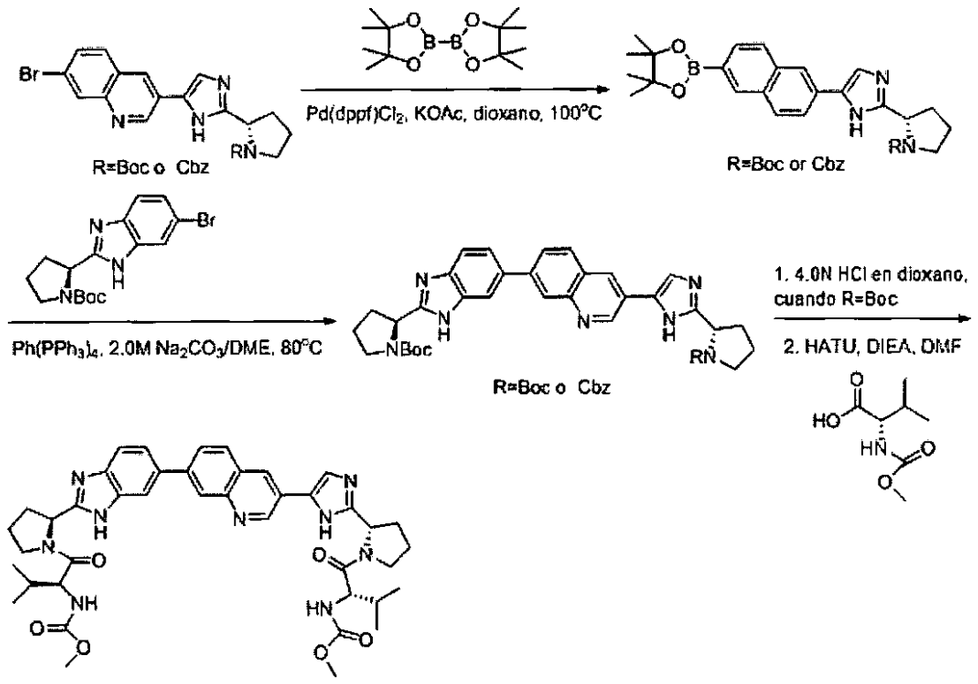
Siguiendo los procedimientos y condiciones descritos en el Esquema de Reacción 11-1 y sustituyendo el compuesto 1a por el compuesto 1, se preparó el compuesto 6a. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 9.21-9.18 (m, 1H), 8.79 (s,

1H), 8.56-8.50 (m, 3H), 8.26-8.19 (m, 3H), 8.10-8.07 (m, 1H), 5.32-5.25 (m, 2H), 4.34-4.24 (m, 2H), 4.13-4.06 (m, 2H), 3.95-3.89 (m, 4H), 3.67 (s, 6H), 3.24-3.09 (m, 6H), 2.65-2.10 (m, 12H), 1.60-1.30 (m, 4H), 1.01-0.91 (m, 6H) ppm; LC-MS (ESI): *m/z* 872.4 $(M+H)^+$.

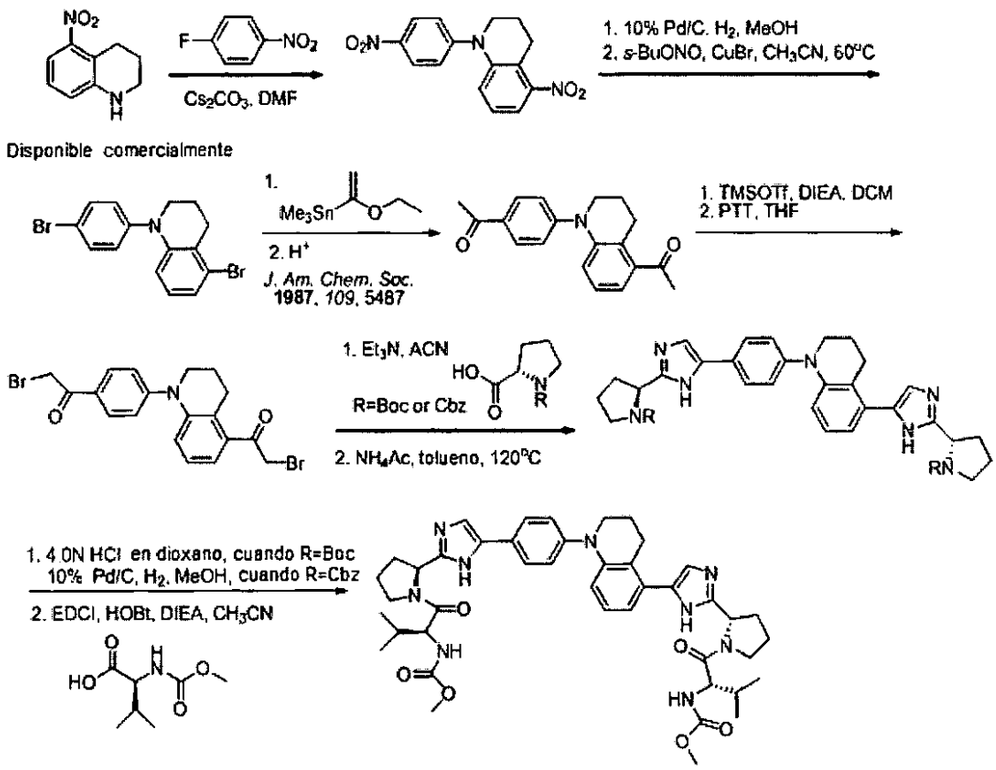
EJEMPLO 12 - Esquemas de Reacción Sintéticos Adicionales para los Compuestos de la Invención



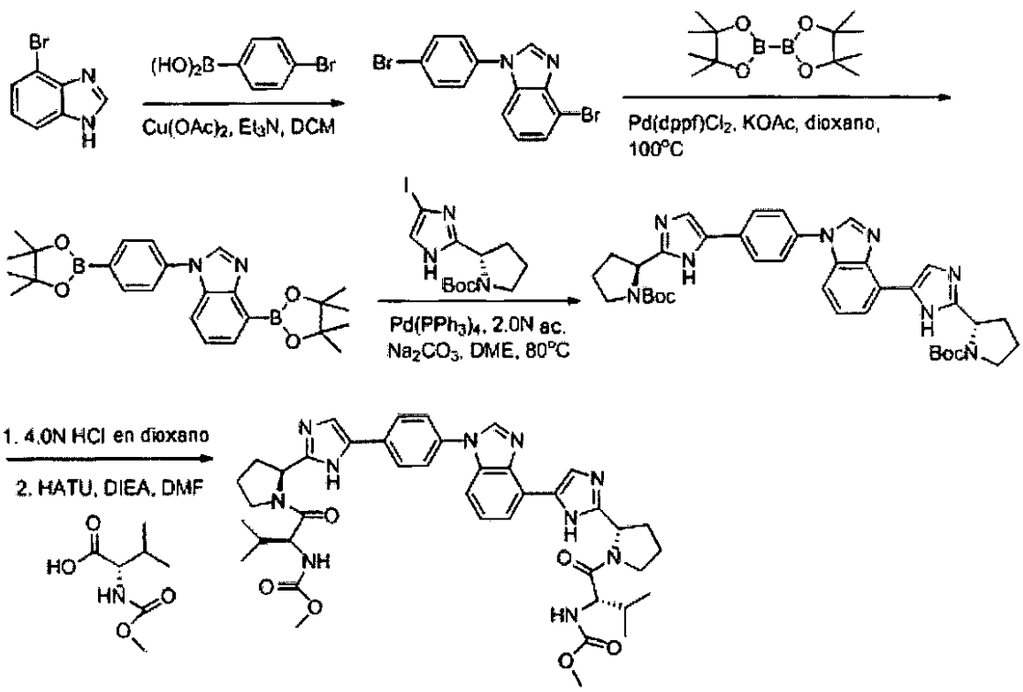
Esquema de Reacción 12-1



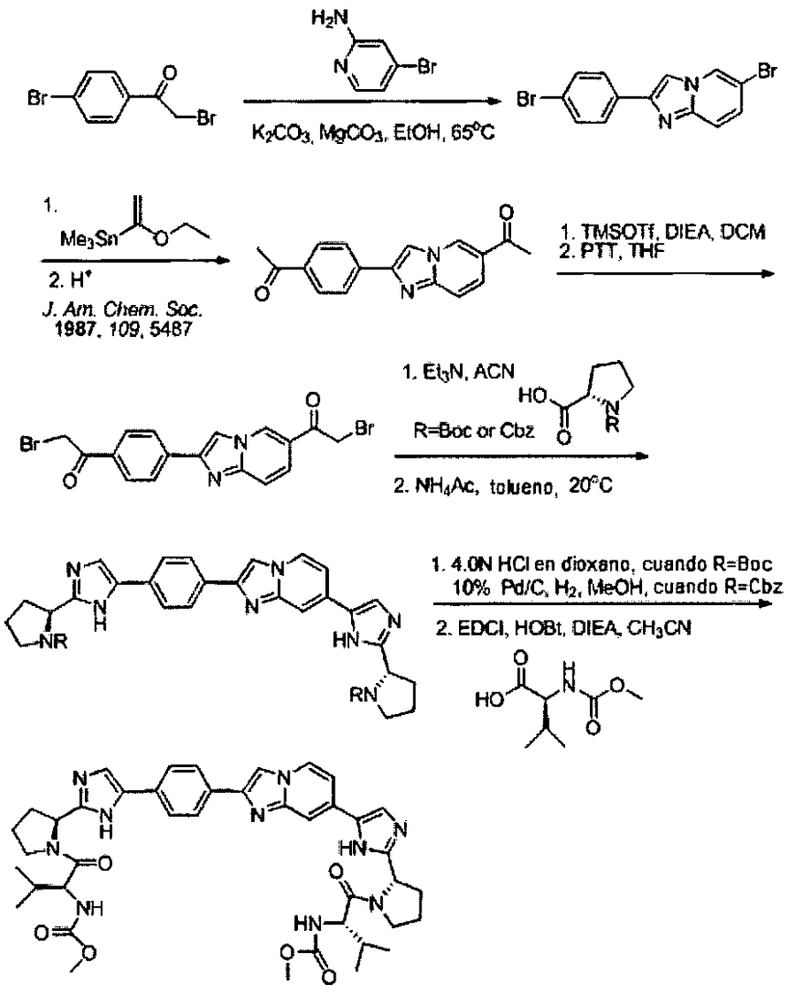
Esquema de Reacción 12-2



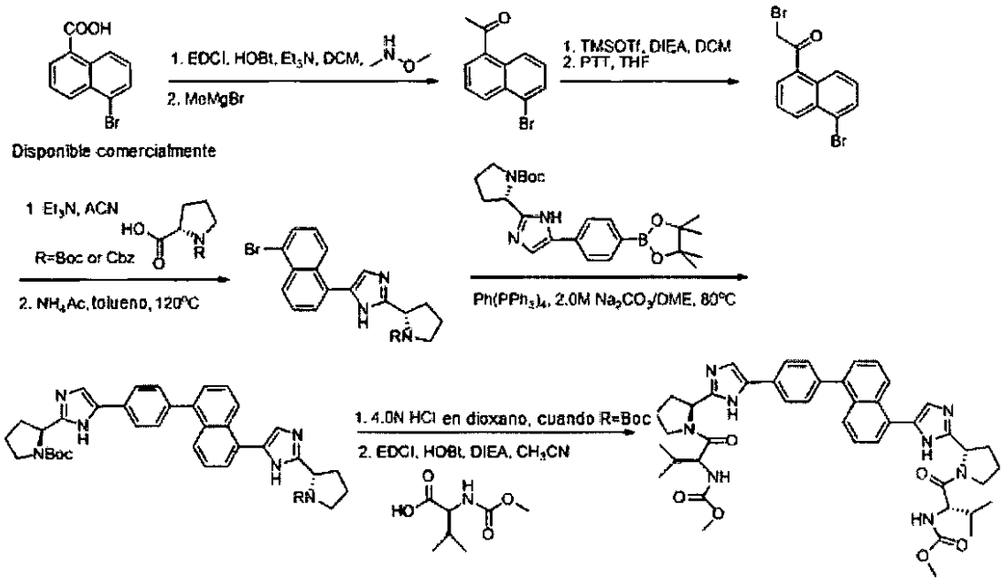
Esquema de Reacción 12-3



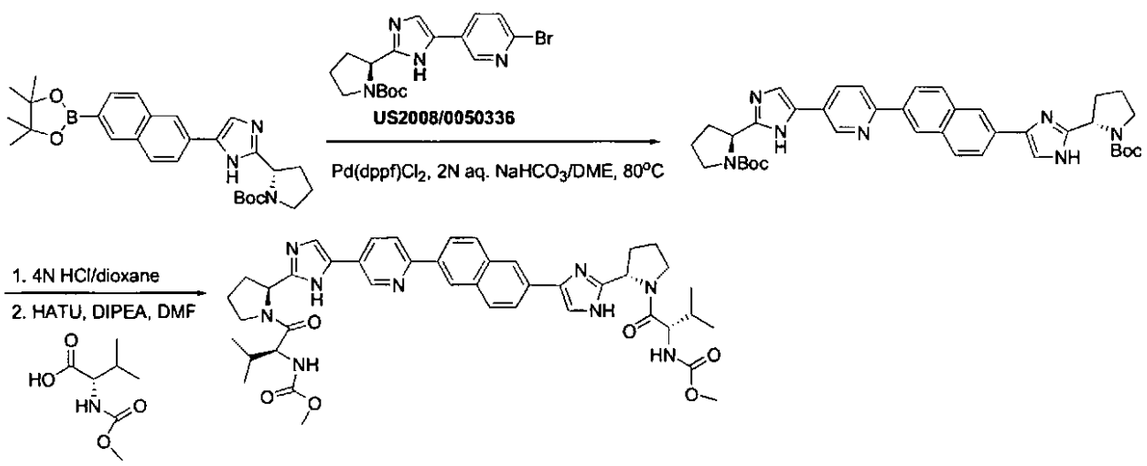
Esquema de Reacción 12-4



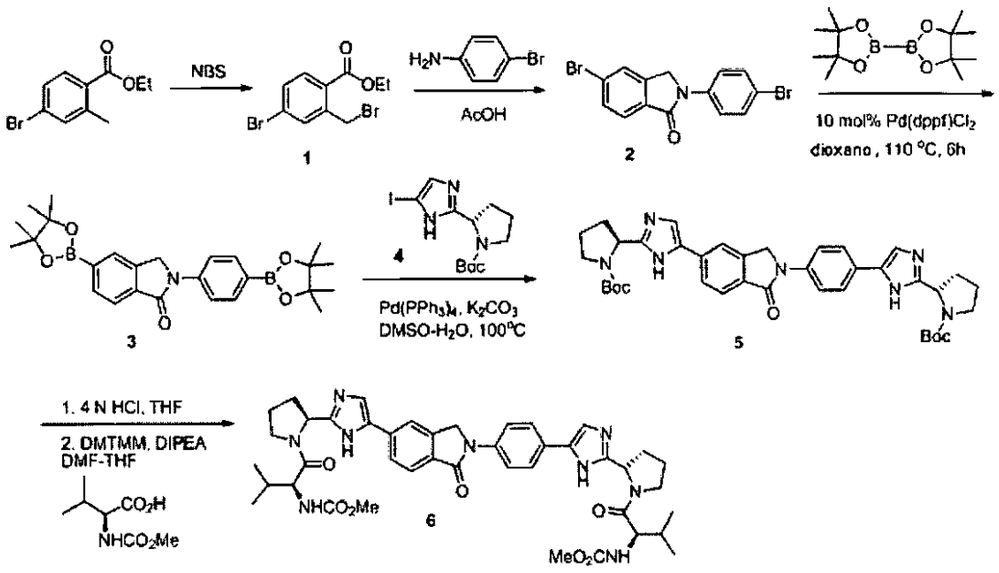
Esquema de Reacción 12-5



Esquema de Reacción 12-6



Esquema de Reacción 12-7



Esquema de Reacción 12-8

Paso a. Refiriéndose al Esquema de Reacción 12-8, una mezcla de 4-bromo-2-metilbenzoato de etilo (1.0 g, 4.11 mmoles) y NBS (1.15 g, 6.46 mmoles) en CCl_4 (13.7 mL), se calentó a reflujo durante 6 horas. El precipitado blanco se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener un aceite amarillo 1 (1.47 g), que contenía aproximadamente 25% de materia prima sin reaccionar mediante LC/MS. El material crudo se utilizó sin purificación adicional.

Paso b. El éster crudo 1 (4.11 mmoles) se disolvió en ácido acético glacial (13.7 mL), y se le agregó 4-bromoanilina (0.85 g, 4.93 mmoles) a la solución. La mezcla de reacción se calentó a continuación a reflujo

durante 12 horas y se enfrió a temperatura ambiente. H_2O (150 mL), se le agregó y se neutralizó con Na_2CO_3 sólido a pH 7. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL), y las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna eluyendo con hexanos/acetato de etilo (12/1 a 10/1) para eliminar el subproducto, y a continuación con acetato de etilo puro para proporcionar un sólido marrón 2 (0.54 g, 36% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79-7.69 (m, 3H), 7.68-7.67 (m, 2H), 7.65-7.52 (m, 2H), 4.82 (m, 2H) ppm.

Paso c. Una mezcla del compuesto 2 (0.54 g, 1.46 mmoles), pinacol diborano (0.82 g, 3.22 mmoles), KOAc (0.86 g 8.76 mmoles) y catalizador de Pd (0.12 g, 0.15 mmoles) en dioxano (28 mL), se calentó a 110°C durante 30 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con H_2O. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna eluyendo con acetato de etilo para proporcionar un sólido amarillo oscuro 3 (0.49 g, 73% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90-7.70 (m, 7H), 4.81 (s, 2H), 1.40-1.20 (m, 24H) ppm.

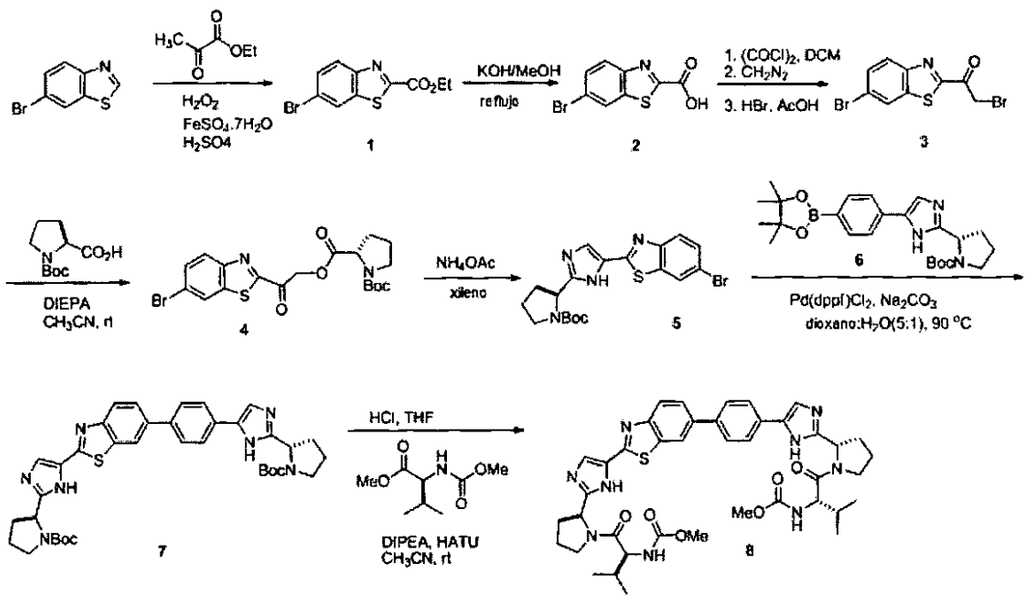
Paso d. Una mezcla de 3 (400 mg, 0.87 mmoles), el compuesto de yodoimidazol 4 (630 mg, 1.73 mmoles) y $Pd(PPh_3)_4$ (200 mg, 0.17 mmoles) y carbonato de potasio (311 mg, 2.25 mmoles) en DMSO (10 mL) y H_2O (3.5 mL), se calentó a 100°C durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con H_2O y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (acetato de etilo/metanol = 97/3 (volumen/volumen)), para proporcionar a 5 (357 mg, 61% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.95-6.90 (m, 9H), 4.95(m, 2H), 3.41 (m, 4H), 2.95 (m, 2H), 2.28-1.85 (m, 6H), 1.50 (s, 9H), 1.48 (s, 9H) ppm.

Paso e. A una suspensión agitada de 5 (40 mg, 0.059 mmoles) en THF (0.6 mL) a temperatura ambiente, se le agregó una solución de HCl 4 N en 1,4-dioxano (0.6 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para proporcionar una sal de HCl (37 mg, 100% de rendimiento), que se utilizó sin purificación en el siguiente paso. LC-MS (ESI) *m/z*: $[(M+2H)/2]^+$ 478.5.

Paso f. A una solución agitada de la sal de HCl de lo anterior (37 mg, 0.059 mmoles) y N-metoxicarbonil-L-

valina (22.6 mg, 0.13 mmoles) en DMF (2 mL), se le agregó HATU (49 mg, 0.13 mmoles), seguido por diisopropiletil amina (0.1 mL, 0.59 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo vacío para proporcionar el producto crudo, que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 6 (6.4 mg, 14% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.95-7.20 (m, 9H), 5.20 (m, 2H), 4.40-3.61 (m, 6H), 3.34 (s, 6H), 3.20-1.90 (m, 12H), 0.95 (dd, 6H), 0.90 (dd, 6H). LC-MS (ESI) *m/z*: $[M-H]^-$ 793.

Paso g. De manera similar, los análogos de seis miembros (2a, 2b, 2c) del compuesto 2, se prepararon siguiendo los procedimientos publicados. Los compuestos 2a, 2b y 2c se transformaron adicionalmente siguiendo las mismas secuencias sintéticas y condiciones descritas anteriormente, proporcionando sus análogos respectivos del compuesto 6.



Esquema de Reacción 12-9

Paso a. Refiriéndose al Esquema de Reacción 12-9, al piruvato de etilo (24.4 g, 23.4 mL, 210 mmoles), se le agregó gota a gota H_2O_2 (35%, 13.6 g, 13.6 mL, 140 mmoles) a 0°C, seguido por agitación durante 5 minutos. A una mezcla de 6-bromo-benzotiazol (10.0 g, 46.7 mmoles) en H_2O (45 mL) y H_2SO_4 (13.7 g, 7.5 mL, 140 mmoles), se le agregó de manera simultánea la mezcla de piruvato de etilo preparada recientemente y $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ (38.9 g, 140 mmoles) en H_2O (90 mL) a 0°C. La mezcla resultante se mantuvo a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se le agregó H_2SO_4 adicional (27.4 g, 15.0 mL, 280 mmoles), seguido por la mezcla de piruvato de etilo preparada recientemente (28.8 g de piruvato de etilo, 46.8 mL, 420 mmoles y H_2O_2 35%, 27.2 g, 27.2 mL, 280 mmoles) y $FeSO_4$ $7H_2O$ (77.8 g, 280 mmoles) en H_2O (180 mL) a 0°C. Después de agitar a 0°C durante 7.5 horas, se agregó un exceso de hielo a la mezcla de reacción, y el pH se ajustó a 10-11 con una solución de KOH 2.0 M. La mezcla básica se extrajo con EtOAc (5 x 300 mL), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron en un evaporador giratorio para proporcionar un aceite amarillo. El producto crudo 1 se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z: $(M+1)^+$ 288.

Paso b. A una mezcla cruda de 1 (~46.7 mmoles)

en MeOH (250 mL), se le agregó KOH (25.2 g, 450 mmoles). Después, la mezcla se calentó bajo condición de reflujo durante 3 horas, todos los volátiles se eliminaron en un evaporador giratorio para proporcionar un sólido marrón. El sólido marrón se disolvió en H_2O (200 mL) y a continuación se extrajo con EtOAc (3x200 mL). El pH de la fase acuosa se ajustó a 3-4 con una solución de HCl al 10% y se extrajo con EtOAc (5 x 200 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró en un evaporador giratorio para proporcionar 2 como un sólido amarillo (9.66 g, 80% de rendimiento). LC-MS (ESI) m/z $(M+1)^+$ 260.

Paso c. A una mezcla de 2 (1.43 g, 5.5 mmoles) en DCM (50 mL), se le agregó lentamente cloruro de oxalilo (14.0 g, 9.5 mL, 110 mmoles), seguido por una gota de DMF a temperatura ambiente. Después, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche (15 horas), todos los volátiles se eliminaron en un evaporador giratorio. La mezcla cruda se utilizó para el siguiente paso sin purificación.

Paso d. A una solución del cloruro de 6-bromo-benzotiazol-2-carbonilo 2 (~5.5 mmoles) en THF (50 mL), se le agregó gota a gota una solución de diazometano generada de manera instantánea (aproximadamente 16.6 mmoles de la solución de diazometano generada a partir de 25.1 mmoles de

4-N,N-trimetil-bencensulfonamida) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos y a continuación la temperatura se dejo calentar a temperatura ambiente. Después de que se continuó agitando a temperatura ambiente durante 2.5 horas, todos los volátiles se eliminaron en un evaporador giratorio. La mezcla cruda se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso e. A una mezcla de la 1-(6-bromo-benzotiazol-2-il)-2-diazo-etanona obtenida de lo anterior (~5.5 moles) en AcOH (30 mL), se le agregó lentamente HBr acuoso (48%, 0.69 mL, 6.1 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas adicionales. Todos los volátiles se eliminaron en un evaporador giratorio para proporcionar un sólido oscuro. La mezcla cruda se secó adicionalmente mediante evaporación azeotrópica con tolueno en un evaporador giratorio (15 mL X 2). El compuesto 3 se obtuvo como un sólido marrón oscuro, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso f. A una mezcla cruda de la 2-bromo-1-(6-bromo-benzotiazol-2-il)-etanona A7 (~5.5 mmoles) en CH_3CN (50 mL), se le agregó el éster 1-ter-butílico del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico (1.31 g, 6.1 mmoles), seguido por la adición de DIPEA (2.14 g, 2.69 mL, 16.6 mmoles) a

temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, y a continuación se extinguió con H_2O. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL), y a continuación las fases orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (50 mL) y salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron en un evaporador giratorio. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con hexanos/EtOAc = 6:1 a 4:1 (volumen/volumen), para proporcionar los compuestos del título como sólidos marrón (297 mg, 12% para 4 pasos totales a partir de 2). LC-MS (ESI) *m/z*: $(M+H)^+$ 493.

Paso g. A una solución del 1-ter-butil pirrolidin-1,2-dicarboxilato de (S)-2-(2-(6-bromobenzo[d]tiazol-2-il)-2-oxoetilo) 4 (297 mg, 0.63 mmoles) en xileno (5.0 mL), se le agregó NH_4OAc (488 mg, 6.32 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 145°C durante 2 horas, y a continuación todo el solvente se eliminó en un evaporador giratorio, para proporcionar una mezcla cruda, que se sometió a cromatografía en columna eluyendo con hexanos:EtOAc (relación 1:1 a 0:1). El compuesto 5 se obtuvo como un sólido marrón (65 mg, 23%). LC-MS (ESI) *m/z*: $(M+H)^+$ 451.

Paso h. Una mezcla de 5 (43 mg, 0.1 mmoles), 6 (44 mg, 0.1 mmoles, preparado como se describió previamente), $Pd(dppf)Cl_2$ (4 mg, 5 µmoles) y Na_2CO_3 (35 mg,

0.33 mmoles) en dioxano/H_2O (2.0 mL/0.4 mL), se purgó con N_2. La mezcla resultante se agitó a 90°C durante 8 horas, y a continuación se diluyó con H_2O. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, y los orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron en un evaporador giratorio. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con hexanos:EtOAc = 1:3 (volumen/volumen), para proporcionar 7, un sólido amarillo (60 mg, 60% de rendimiento). LC-MS (ESI) *m/z*: $(M+H)^+$ 683; $(M-H)^-$ 681.

Paso i. A una solución cruda del compuesto 7 (717 mg, 1.056 mmoles) en THF (7.5 mL), se le agregó HCl (4.0 M en dioxano, 10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, y a continuación todos los volátiles se eliminaron en un evaporador giratorio para proporcionar un sólido amarillo. El sólido amarillo se lavó con éter dietílico (2 x 10 mL), y a continuación se secó adicionalmente en un evaporador giratorio, para proporcionar un sólido amarillo. El sólido crudo se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. La amina libre desprotegida de lo anterior (48 mg, ~0.1 mmoles), se disolvió en CH_3CN (1.0 mL), se trató con N-metoxicarbonil-L-valina (35 mg, 0.2 mmoles), HATU (76 mg, 0.2 mmoles) y DIEPA (52 mg, 65 µL, 0.4 mmoles). La mezcla

resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas, y a continuación todos los solventes se eliminaron en un evaporador giratorio para proporcionar una mezcla cruda. La mezcla cruda se purificó mediante HPLC preparativa eluyendo con H_2O a CH_3CN, y el compuesto aislado fue de ~80% de pureza. El producto se purificó adicionalmente mediante TLC preparativa, eluyendo con EtOAc con NH_4OH al 5% para proporcionar el producto 8 (4.5 mg) como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 (s amplio, 1H), 7.58-7.84 (m, 5H), 7.28-7.46 (m, 4H), 5.38-5.58 (m, 4H), 4.36-4.42 (m, 2H), 3.87-3.98 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.10-2.40 (m, 2H), 1.20-1.40 (m, 8H), 0.81-0.91 (m, 12H). LC-MS (ESI) *m/z*: $(M+H)^+$ 795.

Actividad Biológica

La actividad biológica de los compuestos de la invención se determinó utilizando un ensayo del replicón del HCV. La línea celular 1b_Huh-Luc/Neo-ET, que expresa de manera persistente un replicón del genotipo 1b bicistrónico en las células Huh 7, se obtuvo de ReBLikon GMBH. Esta línea celular se utilizó para probar la inhibición del compuesto utilizando la lectura de la actividad de la enzima luciferasa como una medida de la inhibición del compuesto de los niveles del replicón.

En el Día 1 (el día después del emplacado), cada

compuesto se agregó por triplicado a las células. Las placas se incubaron durante 72 horas antes de correr el ensayo con luciferasa. La actividad de la enzima se midió utilizando un Equipo Bright-Glo (número de catálogo E2620), fabricado por Promega Corporation. La siguiente ecuación se utilizó para generar un valor del por ciento de control para cada compuesto.

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

El valor de EC_{50} se determinó utilizando GraphPad Prism y la siguiente ecuación:

Y = Inferior + (Superior-Inferior)/ (1+10^ ((Log CI50-X)*Pendiente de Hill))

Los valores de EC_{50} de los compuestos se repitieron varias veces en el ensayo del replicón.

Los compuestos del Ejemplo de la invención descrita se ilustran en las Tablas 1 y 2. La Tabla 1 incluye la actividad inhibidora para muchos de los compuestos con respecto al HCV 1b. Además, se proporcionan los resultados de la espectrometría de masas. La Tabla 2 proporciona los compuestos del ejemplo adicionales de la invención. La actividad biológica se indica como *, **, *** o ****, que corresponden a intervalos de EC_{50} de >1000 nM, 999 nM a 10 nM, 9.9 nM a 1 nM, o <1 nM, respectivamente.

Composiciones Farmacéuticas

Un décimo primer aspecto de la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende los compuestos de la invención. En una primera modalidad, la composición farmacéutica comprende además uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos. Tales excipientes son conocidos por aquellos con experiencia en la técnica. Los compuestos de la presente invención incluyen, de manera no exclusiva, compuestos básicos tales como bases libres. Una discusión completa de los excipientes y sales farmacéuticamente aceptables está disponible en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18a Edición (Easton, Pensilvania: Mack Publishing Company, 1990).

Dependiendo del modo de administración pretendido, las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de formas de dosificación sólidas, semisólidas o líquidas, tales como, por ejemplo, tabletas, supositorios, píldoras, cápsulas, polvos, líquidos, suspensiones, cremas, ungüentos, lociones o lo similar, de manera preferida en una forma de dosificación unitaria adecuada para una sola administración de una dosificación precisa. Las composiciones incluirán una cantidad efectiva del fármaco seleccionado en combinación con un portador

farmacéuticamente aceptable, y además, pueden incluir otros agentes farmacéuticos, adyuvantes, diluyentes, amortiguadores, etc.

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

Para las composiciones sólidas, los portadores sólidos no tóxicos convencionales incluyen, por ejemplo, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio y lo similar.

Para la administración oral, la composición tomará generalmente la forma de una tableta, cápsula, una cápsula de gelatina suave, solución no acuosa, suspensión o jarabe. Las tabletas y cápsulas son las formas de administración oral preferidas. Las tabletas y cápsulas para uso oral generalmente incluirán uno o más de los portadores utilizados comúnmente, tales como lactosa y almidón de maíz. Los agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, también se agregan de manera típica. Cuando se utilizan suspensiones líquidas, el agente activo

puede combinarse con agentes emulsificantes y de suspensión. Si se desea, pueden agregarse también agentes saborizantes, colorantes y/o edulcorantes. Otros componentes opcionales para la incorporación en una formulación oral en la presente incluyen, de manera no exclusiva, conservadores, agentes de suspensión, agentes espesantes y lo similar.

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

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

Un décimo tercer aspecto de la invención, proporciona un método para tratar la hepatitis C, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, opcionalmente en una composición farmacéutica. Una cantidad farmacéutica o terapéuticamente efectiva de la composición se suministrará al sujeto. La cantidad efectiva precisa variará de sujeto a sujeto, y dependerá de la especie, edad, el tamaño y salud del sujeto, la naturaleza y grado de la condición siendo tratada, las recomendaciones del médico tratante y los agentes terapéuticos o combinación de agentes terapéuticos

seleccionados para la administración. Así, la cantidad efectiva para una situación dada, puede determinarse mediante experimentación de rutina. Pueden administrarse al sujeto tantas dosis como se requiera para reducir y/o aliviar los signos, síntomas o causas del trastorno en cuestión, o provocar cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Alguien con experiencia ordinaria en la técnica para tratar tales enfermedades, será capaz, sin experimentación indebida y basándose en el conocimiento personal y la descripción de esta solicitud, de determinar una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos de esta invención para una enfermedad dada.

Terapia de Combinación

Los compuestos de la presente invención y sus formas isoméricas y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son útiles para el tratamiento y prevención de la infección con HCV, solos o cuando se utilizan en combinación con otros compuestos dirigidos a los elementos o funciones virales o celulares involucrados en el ciclo de vida del HCV. Las clases de compuestos útiles en la invención pueden incluir, de manera no exclusiva, todas las clases de antivirales de HCV. Para las terapias de combinación, las clases mecanísticas de agentes que pueden ser útiles cuando se combinen con los compuestos de la

presente invención incluyen, por ejemplo, inhibidores nucleosídicos y no nucleosídicos de la polimerasa del HCV, inhibidores de la proteasa, inhibidores de la helicasa, inhibidores de NS4B y agentes medicinales que inhiben funcionalmente el sitio de entrada ribosomal interna (IRES) y otras medicaciones que inhiben la unión de las células del HCV o la entrada del virus, traducción del ARN del HCV, transcripción del ARN del HCV, replicación o maduración del HCV, montaje o liberación del virus. Los compuestos específicos en estas clases y útiles en la invención incluyen, de manera no exclusiva, inhibidores de la proteasa del HCV macrocíclicos, heterocíclicos y lineales, tales como telaprevir (VX-950), boceprevir (SCH-503034), narlaprevir (SCH-900518), ITMN-191 (R-7227), TMC-435350 (también conocido como TMC-435), MK-7009, BI-201335, BI-2061 (ciluprevir), BMS-650032, ACH-1625, ACH-1095 (inhibidor del cofactor de la proteasa NS4A de HCV), VX-500, VX-813, PHX-1766, PHX2054, IDX-136, IDX-316, ABT-450 EP-013420 (y congéneres) y VBY-376; los inhibidores de la polimerasa nucleosídica del HCV (replicasa) útiles en la invención incluyen, de manera no exclusiva, R7128, PSI-7851, IDX-184, IDX-102, R1479, UNX-08189, PSI-6130, PSI-938 y PSI-879 y varios otros análogos de nucleósidos y nucleótidos e inhibidores de HCV incluyendo (de manera no exclusiva), aquéllos derivados como nucleótidos modificados

de 2'-C-metilo, nucleótidos modificados de 4'-aza, y nucleótidos modificados de 7'-desaza. Los inhibidores de la polimerasa no nucleosídica del HCV (replicasa) útiles en la invención incluyen, de manera no exclusiva, HCV-796, HCV-371, VCH-759, VCH-916, VCH-222, ANA-598, MK-3281, ABT-333, ABT-072, PF-00868554, BI-207127, GS-9190, A-837093, JKT-109, GL-59728 y GL-60667.

Además, los inhibidores NS5A de la presente invención pueden utilizarse en combinación con antagonistas de ciclofilina e inmunofilina (por ejemplo, de manera no exclusiva, compuestos DEBIO, NM-811 así como ciclosporina y sus derivados), inhibidores de la cinasa, inhibidores de las proteínas del choque por calor (por ejemplo, HSP90 y HSP70), otros agentes inmunomoduladores que pueden incluir, de manera no exclusiva, interferones (-alfa, -beta, -omega, -gamma, -lambda o sintéticos), tales como el Intron A™, Roferon-A™, Canferon-A300™, Advaferon™, Infergen™, Humoferon™, Sumiferon MP™, Alfaferone™, IFN-β™, Feron™ y lo similar; compuestos de interferón derivados de polietilenglicol (pegilados), tales como PEG interferón-α-2a (Pegasys™), PEG interferón-α-2b (PEGIntron™), IFN-α-con1 pegilado y lo similar; formulaciones de larga acción y derivaciones de compuestos de interferón, tales como el interferón fusionado a albúmina, Albuferon™, Locteron ™ y lo similar; interferones con varios tipos de sistemas de

suministro controlado (por ejemplo, ITCA-638, omega-interferón suministrado por el sistema de suministro subcutáneo DUROS™); compuestos que estimulan la síntesis del interferón en las células, tales como resiquimod y lo similar; interleucinas; compuestos que mejoran el desarrollo de las respuestas de los linfocitos T auxiliares del tipo 1, tales como SCV-07 y lo similar; agonistas del receptor similar a TOLL tal como CpG-10101 (actilon), isotorabina, ANA773 y lo similar; timosin α-1; ANA-245 y ANA-246; diclorhidrato de histamina; propagermanio; tetraclorodecaóxido; ampligen; IMP-321; KRN-7000; anticuerpos, tales como civacir, XTL-6865 y lo similar y vacunas profilácticas y terapéuticas tales como InnoVac C, HCV E1E2/MF59 y lo similar. Además, cualquiera de los métodos descritos anteriormente que involucran la administración de un inhibidor de NS5A, un agonista del receptor del interferón del Tipo I (por ejemplo, un IFN-α) y un agonista del receptor del interferón del Tipo II (por ejemplo, un IFN-γ), puede aumentarse mediante la administración de una cantidad efectiva de un antagonista del TNF-α. Los antagonistas de TNF-α ejemplares, no limitantes, que son adecuados para utilizarse en tales terapias de combinación incluyen ENBREL ™, REMICADE™ y HUMIRA ™.

Además, los inhibidores de NS5A de la presente

invención pueden utilizarse en combinación con antiprotozoarios y otros antivirales que se piensan que son efectivos en el tratamiento de la infección con HCV, tal como, de manera no exclusiva, el profármacos nitazoxanida. La nitazoxanida puede utilizarse como un agente en combinación con los compuestos descritos en esta invención, así como en combinación con otros agentes útiles para tratar la infección por HCV, tales como el peginterferón alfa-2a y ribavarina (véase, por ejemplo, Rossignol, JF y Keeffe, EB, *Future Microbiol*. 3:539-545, 2008).

Los inhibidores de NS5A de la presente invención pueden utilizarse con formas alternas de interferones e interferones pegilados, ribavirina o sus análogos (por ejemplo, tarabavarina, levoviron), microARN, compuestos de ARN interfiriente pequeños (por ejemplo, SIRPLEX-140-N y lo similar), análogos nucleotídicos o nucleosídicos, inmunoglobulinas, hepatoprotectores, agentes antiinflamatorios y otros inhibidores de NS5A. Los inhibidores de otros objetivos en el ciclo de vida del HCV incluyen inhibidores de la helicasa NS3; inhibidores del cofactor NS4A; inhibidores oligonucleotídicos antisentido, tales como ISIS-14803, AVI-4065 y lo similar; ARN en horquilla corta codificado por el vector (ARNsh); ribozimas específicas del HCV tales como heptazima, RPI, 13919 y lo similar; inhibidores de la entrada, tales como HepeX-C,

HuMax-HepC y lo similar; inhibidores de la alfa glucosidasa tales como celgosivir, UT-231B y lo similar; KPE-02003002 y BIVN 401 e inhibidores de IMPDH. Otros compuestos inhibidores del HCV ilustrativos incluyen aquéllos descritos en las siguientes publicaciones: Patente de los Estados Unidos No. 5,807,876; Patente de los Estados Unidos No. 6,498,178; Patente de los Estados Unidos No. 6,344,465; Patente de los Estados Unidos No. 6,054,472; WO97/40028; WO98/40381; WO00/56331, WO 02/04425; WO 03/007945; WO 03/010141; WO 03/000254; WO 01/32153; WO 00/06529; WO 00/18231; WO 00/10573; WO 00/13708; WO 01/85172; WO 03/037893; WO 03/037894; WO 03/037895; WO 02/100851; WO 02/100846; EP 1256628; WO 99/01582; WO 00/09543; WO02/18369; WO98/17679, WO00/056331; WO 98/22496; WO 99/07734; WO 05/073216, WO 05/073195 y WO 08/021927.

Además, las combinaciones de, por ejemplo, ribavirina e interferón, pueden administrarse como una terapia de combinación múltiple con al menos uno de los compuestos de la presente invención. La presente invención no está limitada a las clases o compuestos mencionados anteriormente, y contempla compuestos conocidos y novedosos, y combinaciones de los agentes biológicamente activos (véase, Strader, D.B., Wright, T., Thomas, D.L. y Seeff, L.B., *AASLD Practice Guidelines*. 1-22, 2009 y Manns, M.P., Foster, G.R., Rockstroh, J.K., Zeuzem, S., Zoulim, F.

y Houghton, M., *Nature Reviews Drug Discovery*. 6:991-1000, 2007, Pawlotsky, J-M., Chevaliez, S. y McHutchinson, J.G., *Gastroenterology*. 132:179-1998, 2007, Lindenbach, B.D. y Rice, C.M., *Nature* 436:933-938, 2005, Klebl, B.M., Kurtenbach, A., Salassidis, K., Daub, H. y Herget, T., *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*. 16:69-90, 2005, Beaulieu, P.L., *Current Opinion in Investigational Drugs*. 8:614-634, 2007, Kim, S-J., Kim, J-H., Kim, Y-G., Lim, H-S. y Oh, W-J., *The Journal of Biological Chemistry*. 48:50031-50041, 2004, Okamoto, T., Nishimura, Y., Ichimura, T., Suzuki, K., Miyamura, T., Suzuki, T., Moriishi, K. y Matsuura, Y., *The EMBO Journal*. 1-11, 2006, Soriano, V., Peters, M.G. y Zeuzem, S. *Clinical Infectious Diseases*. 48:313-320, 2009, Huang, Z., Murray, M.G. y Secrist, J.A., *Antiviral Research*. 71:351-362, 2006 y Neyts, J., *Antiviral Research*. 71:363-371, 2006, cada una de las cuales se incorpora como referencia en su totalidad en la presente). Se pretende que las terapias de combinación de la presente invención incluyan cualquier combinación químicamente compatible de un compuesto de este grupo inventivo con otros compuestos del grupo inventivo u otros compuestos fuera del grupo inventivo, siempre que la combinación no elimine la actividad antiviral del compuesto de este grupo inventivo o la actividad antiviral de la composición farmacéutica misma.

La terapia de combinación puede ser secuencial, esto es, el tratamiento con un agente primero, y a continuación un segundo agente (por ejemplo, en donde cada tratamiento comprende un compuesto diferente de la invención, o en donde un tratamiento comprende un compuesto de la invención y el otro comprende uno o más agentes biológicamente activos), o puede ser el tratamiento con ambos agentes al mismo tiempo (de manera concurrente). La terapia secuencial puede incluir un tiempo razonable después de la terminación de la primera terapia, antes de empezar la segunda terapia. El tratamiento con ambos agentes al mismo tiempo, puede ser en la misma dosis diaria o en dosis separadas. La terapia de combinación no necesita limitarse a dos agentes, y puede incluir tres o más agentes. Las dosificaciones de la terapia de combinación concurrente y secuencial dependerán de la absorción, distribución, metabolismo y velocidades de excreción de los componentes de la terapia de combinación, así como otros factores conocidos por alguien con experiencia en la técnica. Los valores de la dosificación también variarán con la severidad de la condición a ser aliviada. Se entiende además que, para cualquier sujeto particular, los regimenes y programas de dosificación específicos pueden ajustarse con el tiempo, de acuerdo con la necesidad individual y el juicio profesional de la

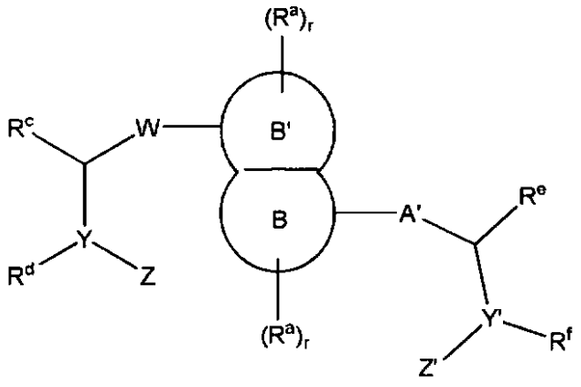
persona que administra o supervisa la administración de la terapia de combinación.

Todas las publicaciones y solicitudes de patente citadas en esta especificación, se incorporan en la presente como referencia, como si cada publicación individual o solicitud de patente estuviera indicada de manera específica e individual como incorporada por referencia.

Aunque la invención anterior se ha descrito con algún detalle a manera de ilustración y ejemplo para los propósitos de claridad del entendimiento, será fácilmente evidente para alguien con experiencia en la técnica ordinaria en la técnica, a la luz de las enseñanzas de esta invención, que ciertos cambios y modificaciones pueden hacerse a la misma, sin apartarse del espíritu o alcance de la invención, como se define en las reivindicaciones anexas.

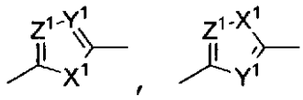
REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto que tiene la fórmula I:

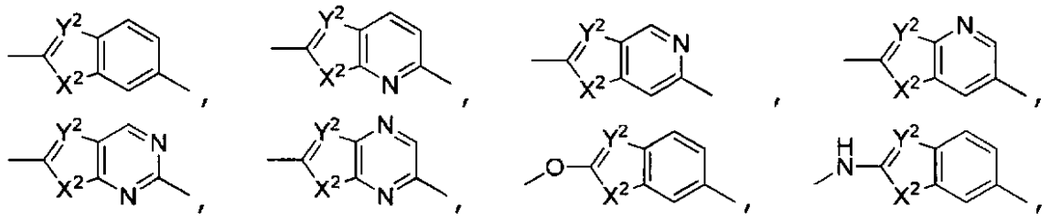


, en donde:

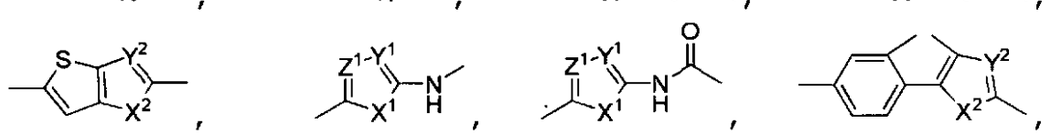
A' se selecciona del grupo que consiste de un enlace sencillo, $-(CR_2)_n-C(O)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-N(R^N)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-S(O)_k-N(R^N)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-C(O)-N(R^N)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-N(R^N)-C(O)-N(R^N)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-C(O)-O-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-N(R^N)-S(O)_k-N(R^N)-(CR_2)_p-$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



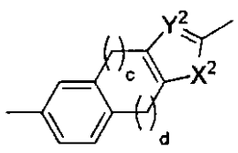
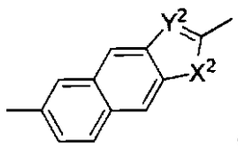
,



,



,

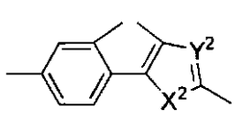

y

en donde:

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

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

X^2 es NH, O o S,

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


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

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

los nitrógenos, si están presentes, del grupo heteroarilo, están cada uno, de manera independiente, sustituidos opcionalmente con un sustituyente seleccionado

del grupo que consiste de -OH, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida,

a y b son de manera independiente 1, 2 ó 3.

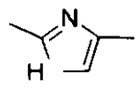
c y d son de manera independiente 1 ó 2,

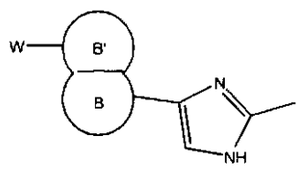
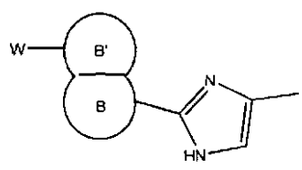
n y p son de manera independiente 0, 1, 2 ó 3,

k es 0, 1 ó 2,

cada R se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino,

cada R^N se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de hidrógeno, -OH, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida, y

en donde B puede unirse a cualquier lado de A', de manera que en el ejemplo de A' siendo  , W-B-A'

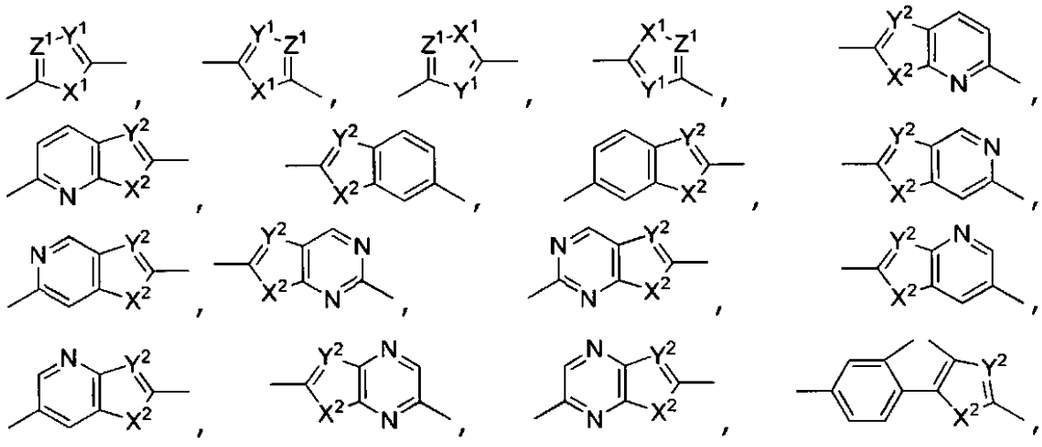
puede ser  o  ;

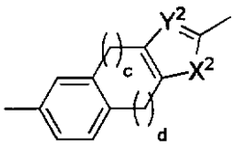
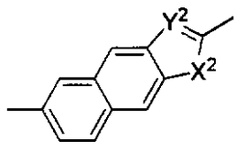
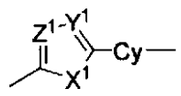
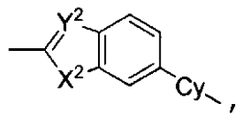
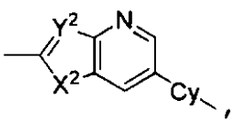
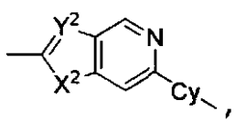
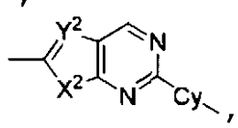
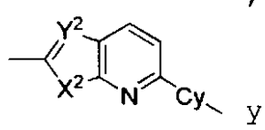
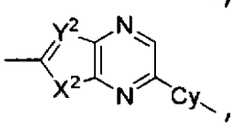
B y B' son cada uno, de manera independiente, un anillo de 4 a 8 miembros que es un arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclo, en donde cada heteroátomo, si está presente, es de manera independiente N, O o S, y en donde al menos uno de B o B' es aromático;

cada R^a se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino; y si B o B' no es aromático, también puede sustituirse con uno o más oxo;

cada r es de manera independiente 0, 1, 2 ó 3;

W se selecciona de manera independiente de



y

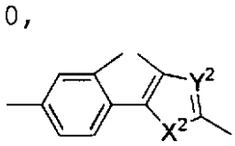
, en donde:

X^1 es CH_2, NH, O o S,

Y^1, Y^2 y Z^1 son cada uno, de manera independiente, CH o N,

X^2 es NH, O o S,

V es $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-N=CH-$, $-(CH_2)_a-N(R^N)-(CH_2)_b-$ o $-(CH_2)_a-O-(CH_2)_b-$, en donde a y b son de manera independiente 0, 1, 2 ó 3, con la condición de que a y b no son ambos 0,



incluye opcionalmente 1 ó 2 nitrógenos como heteroátomos en el residuo de fenilo,

W está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino,

W y el anillo B' pueden conectarse ya sea a

través de un átomo de carbono o nitrógeno en B', y

Cy es un grupo cicloalquilo, heterociclo, arilo o un grupo heteroarilo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 5 a 12 miembros, en donde hasta tres heteroátomos son de manera independiente N, S u O, y que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino;

cada R^c, R^d, R^e y R^f se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de: hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, aralquilo y un anillo de 4 a 8 miembros que puede ser cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo o arilo, en donde,

cada heteroátomo, si está presente, es de manera independiente N, O o S,

cada uno de R^c, R^d, R^e y R^f puede sustituirse opcionalmente con alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, aralquilo, o un anillo de 4 a 8 miembros que puede ser cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo o arilo y en donde cada heteroátomo, si está presente, es de manera independiente N, O o S,

R^c y R^d están unidos opcionalmente para formar un

heterociclo de 4 a 8 miembros que está fusionado opcionalmente a otro anillo de heterociclo o heteroarilo de 3 a 5 miembros, y

R^e y R^f están unidos opcionalmente para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, que está fusionado opcionalmente a otro anillo de heterociclo o heteroarilo de 3 a 5 miembros;

Y y Y' son cada uno, de manera independiente carbono o nitrógeno; y

Z y Z' se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, 1-3 aminoácidos, $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-C(R^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$, $-U-(CR^4_2)_t-R^8$, y $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$, en donde,

U se selecciona del grupo que consiste de $-C(O)-$, $-C(S)-$ y $-S(O)_2-$,

cada R^4, R^5 y R^7 se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo y aralquilo,

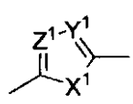
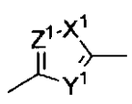
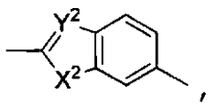
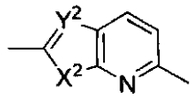
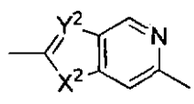
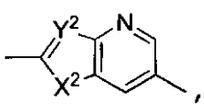
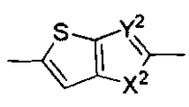
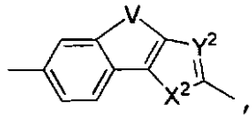
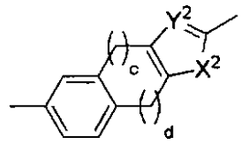
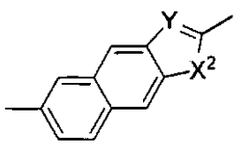
R^8 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, $-C(O)-R^{81}$, $-C(S)-R^{81}$, $-C(O)-O-R^{81}$, $-C(O)-N-R^{81}_2$, $-S(O)_2-R^{81}$ y

$-S(O)_2-N-R^{81}{}_2$, en donde cada R^{81} se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo y aralquilo,

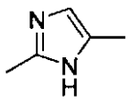
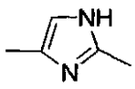
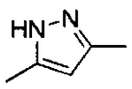
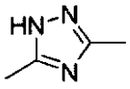
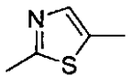
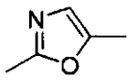
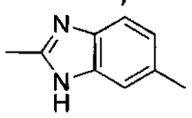
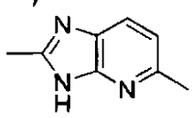
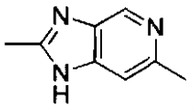
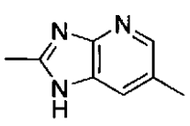
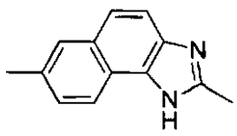
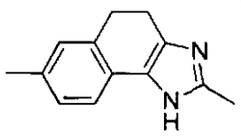
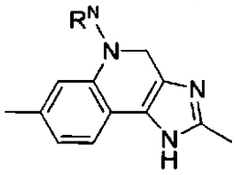
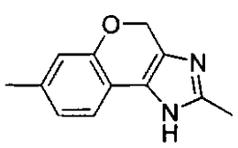
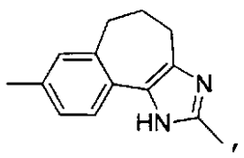
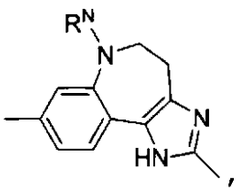
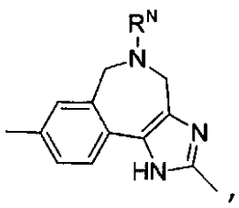
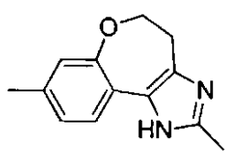
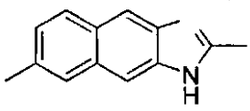
opcionalmente, R^7 y R^8 forman juntos un anillo de 4-7 miembros,

cada t es de manera independiente 0, 1, 2, 3 ó 4, y

u es 0, 1 ó 2.

2. El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque A' se selecciona del grupo que consiste de un enlace sencillo, $-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-N(R^N)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-C(O)-N(R^N)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-N(R^N)-C(O)-N(R^N)-(CR_2)_p-$ y $-(CR_2)_n-N(R^N)-C(O)-O-(CR_2)_p-$ y un grupo heteroarilo seleccionado del grupo que consiste de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  y  .

3. El compuesto según la reivindicación 2, caracterizado porque A' se selecciona del grupo que

consiste de un enlace sencillo,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

4. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque

R^c, R^d, R^e y R^f se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de: hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8 y heteroalquilo de C_1 a C_8, en donde,

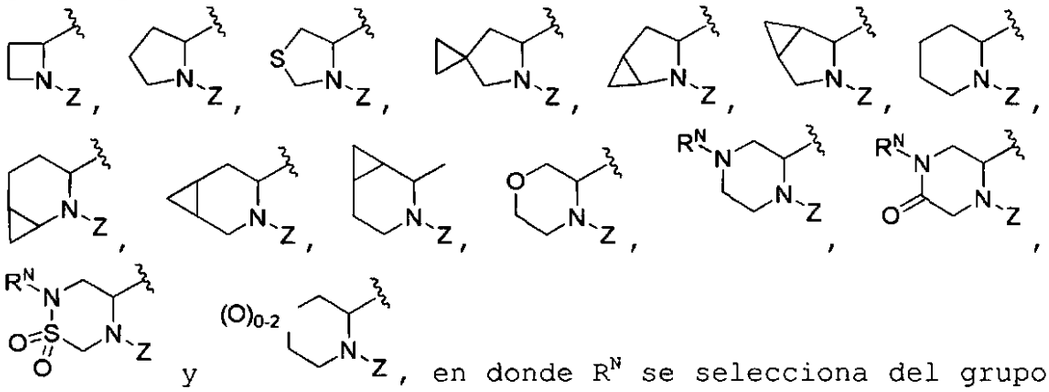
cada heteroátomo, si está presente, es de manera independiente N, O o S,

R^c y R^d están unidos opcionalmente para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, que está fusionado opcionalmente a otro heterociclo de 3 a 6 miembros, y

R^e y R^f están unidos opcionalmente para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, que está fusionado opcionalmente a otro heterociclo de 3 a 6 miembros.

5. El compuesto según la reivindicación 4, caracterizado porque uno o ambos de R^c y R^d o R^e y R^f están unidos opcionalmente para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, que está fusionado opcionalmente a otro heterociclo de 3 a 6 miembros.

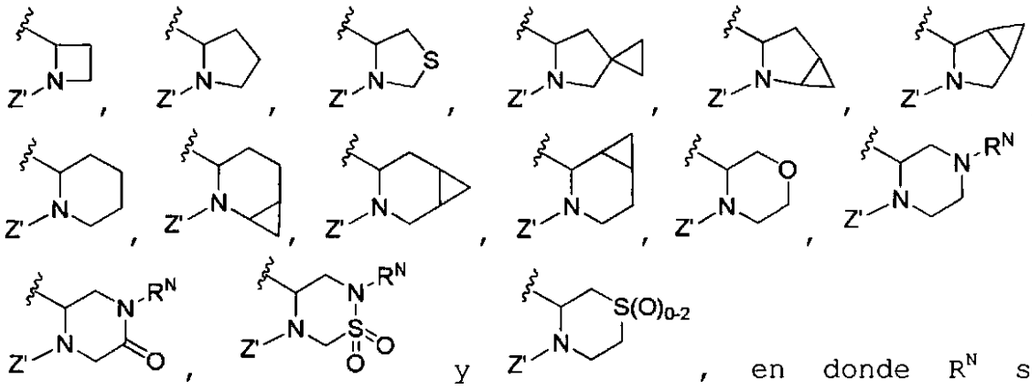
6. El compuesto según la reivindicación 4, caracterizado porque R^c y R^d están unidos y forman un sistema anular fusionado heterocíclico seleccionado del grupo que consiste de:



y , en donde R^N se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -OH, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida.

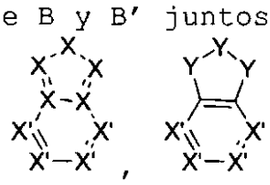
7. El compuesto según la reivindicación 4 o la reivindicación 6, caracterizado porque R^e y R^f están unidos

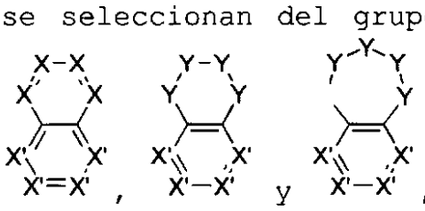
y forman un sistema anular fusionado heterocíclico seleccionado del grupo que consiste de:



, en donde R^N se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -OH, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida.

8. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque B y B' juntos, se seleccionan del grupo que consiste de





, en donde

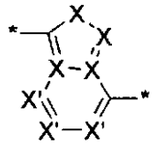
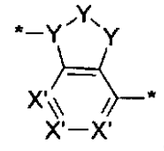
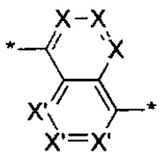
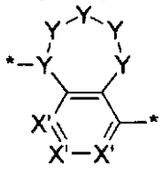
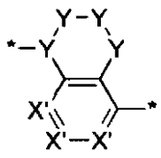
cada X es de manera independiente N o C, y si es C, puede incluir un hidrógeno conforme sea necesario para completar la cubierta de la valencia;

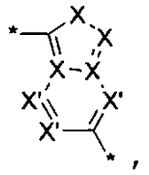
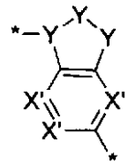
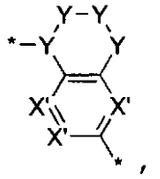
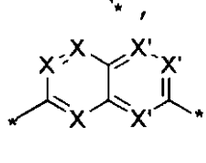
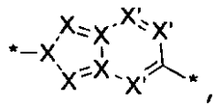
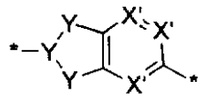
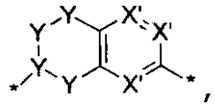
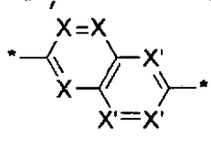
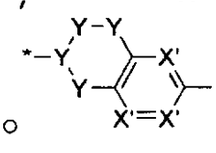
cada X' es de manera independiente -N- o -CH-,

con la condición de que no más de dos X' son -N-;

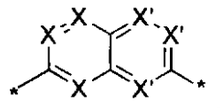
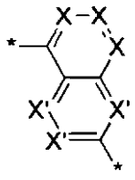
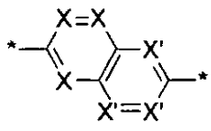
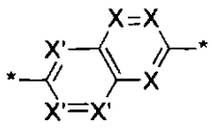
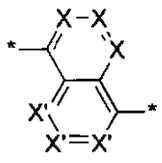
cada Y se selecciona de manera independiente de $-CH_2-$, -NH-, -O-, -S-, $-C(O)_2-$ o $-S(O)_{1-2}-$; y

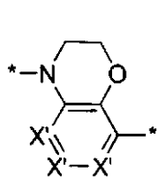
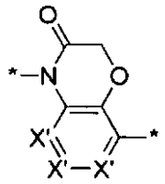
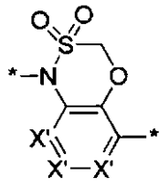
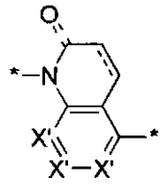
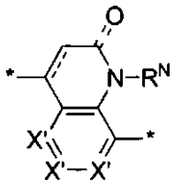
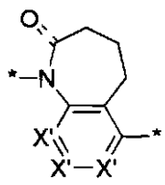
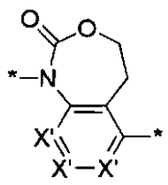
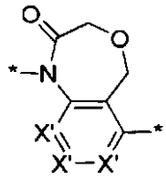
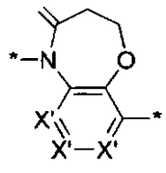
B y B' se unen al resto del compuesto en cualquier punto de unión disponible en la molécula.

9. El compuesto según la reivindicación 8, caracterizado porque B y B' juntos son  ,  ,  ,  o  , en donde * indica los puntos de unión al resto del compuesto.

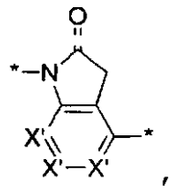
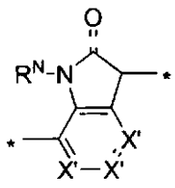
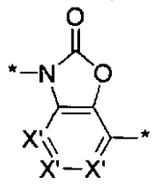
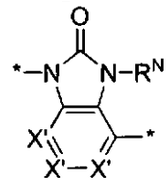
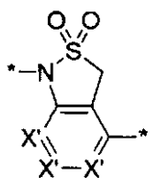
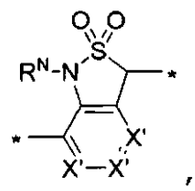
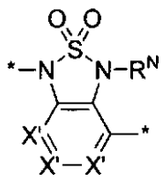
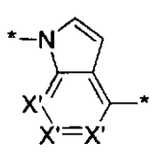
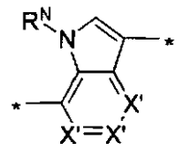
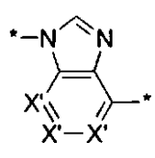
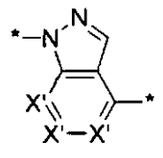
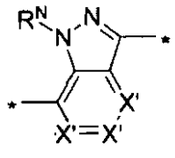
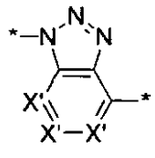
10. El compuesto según la reivindicación 8, caracterizado porque B y B' juntos son  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ,  ,  o , en donde * indica los puntos de unión al resto del compuesto.

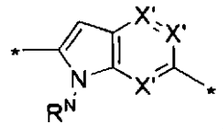
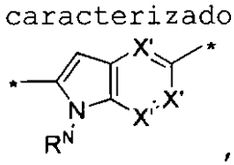
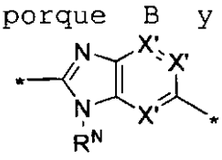
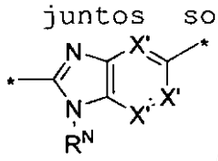
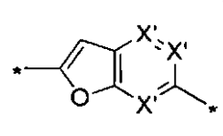
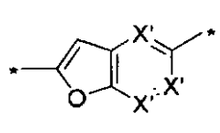
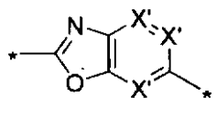
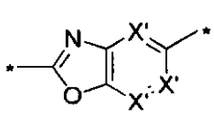
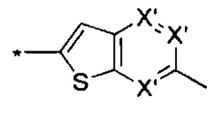
11. El compuesto según la reivindicación 8,

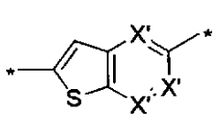
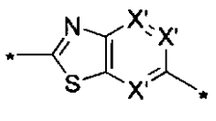
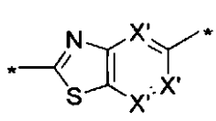
caracterizado porque B y B' juntos son  ,  ,  ,  , o  , en donde * indica los puntos de unión al resto del compuesto, en donde no más de 2 de X son nitrógeno.

12. El compuesto según la reivindicación 8, caracterizado porque B y B' juntos son  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o , en donde * indica los puntos de unión al resto del compuesto y R^N se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -OH, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida.

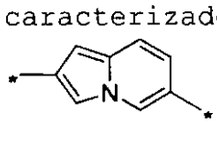
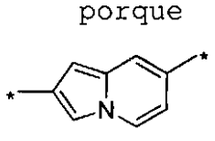
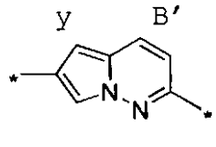
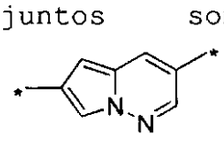
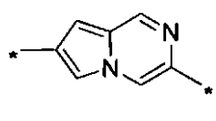
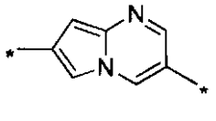
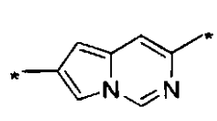
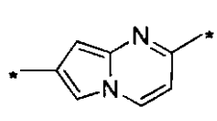
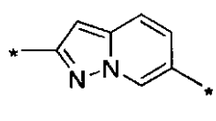
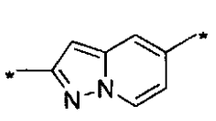
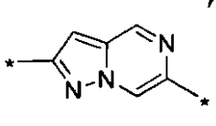
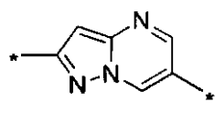
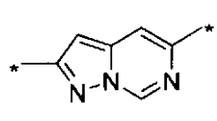
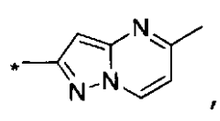
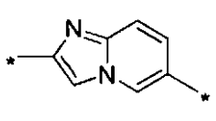
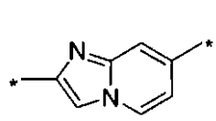
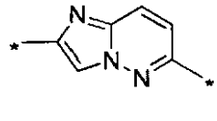
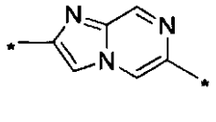
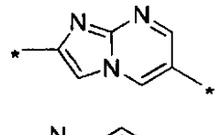
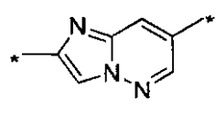
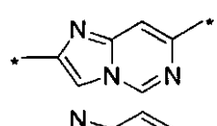
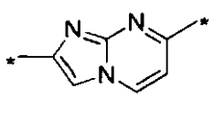
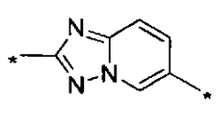
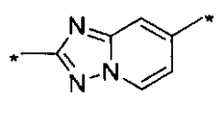
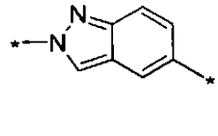
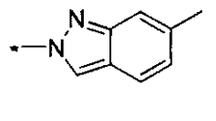
13. El compuesto según la reivindicación 8,

caracterizado porque B y B' juntos son  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  , en donde * indica los puntos de unión al resto del compuesto y R^N se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -OH, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida.

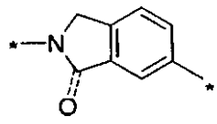
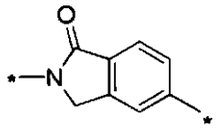
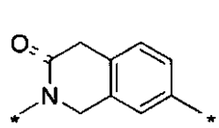
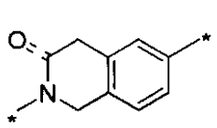
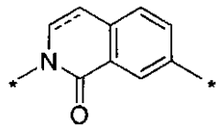
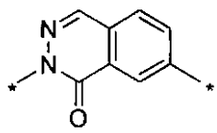
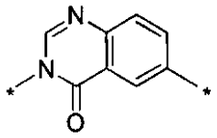
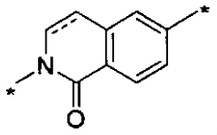
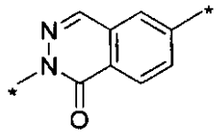
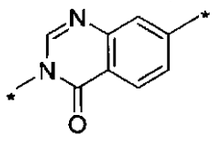
14. El compuesto según la reivindicación 8, caracterizado porque B y B' juntos son  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

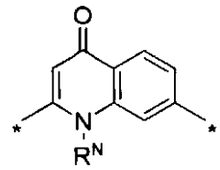
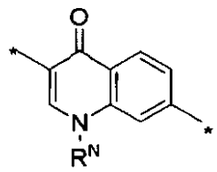
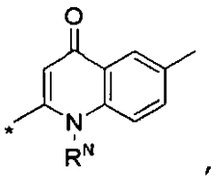
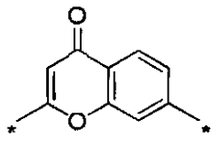
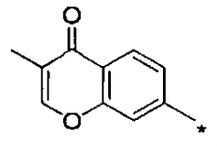
 ,  , o  , en donde * indica los puntos de unión al resto del compuesto y R^N se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -OH, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida.

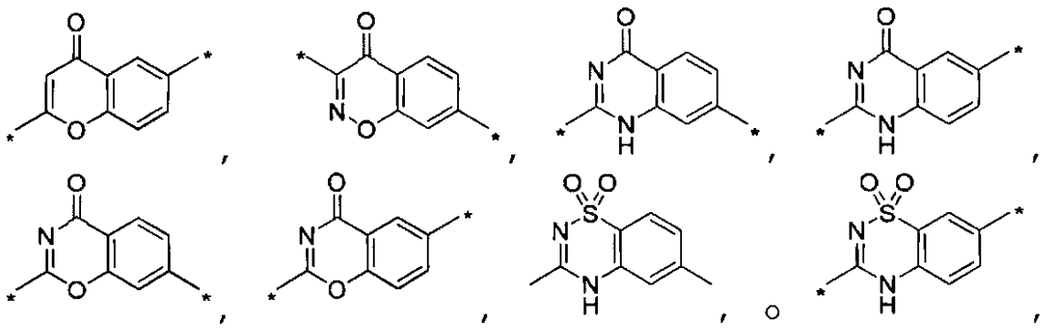
15. El compuesto según la reivindicación 8, caracterizado porque B y B' juntos son

 ,  ,  ,  ,
 ,  ,  ,  ,
 ,  ,  ,  ,
 ,  ,  ,  ,
 ,  ,  ,  ,
 ,  ,  ,  ,
 , o  , en donde * indica los puntos de unión al resto del compuesto y el anillo de seis

miembros contiene opcionalmente uno o dos nitrógenos adicionales como heteroátomos, con la condición de que el número total de nitrógenos en el anillo de seis miembros no exceda de dos.

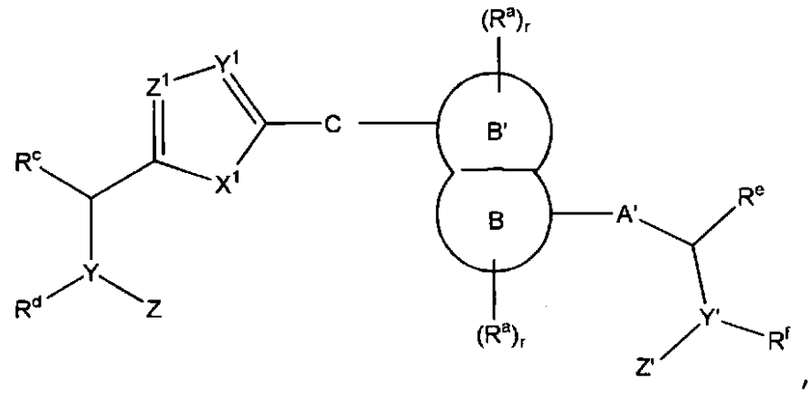
16. El compuesto según la reivindicación 8, caracterizado porque B y B' juntos son  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o , en donde * indica los puntos de unión al resto del compuesto y la porción fenilo contiene opcionalmente uno o dos nitrógenos como heteroátomos.

17. El compuesto según la reivindicación 8, caracterizado porque B y B' juntos son  ,  ,  ,  ,  ,

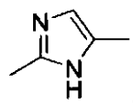
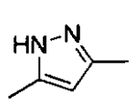
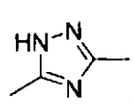
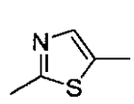
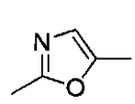
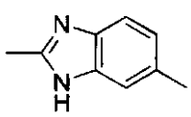
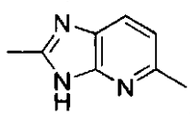
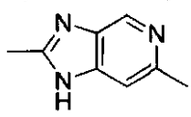
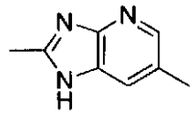


en donde * indica los puntos de unión al resto del compuesto; la porción fenilo contiene opcionalmente uno o dos nitrógenos como heteroátomos; y R^N se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -OH, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida.

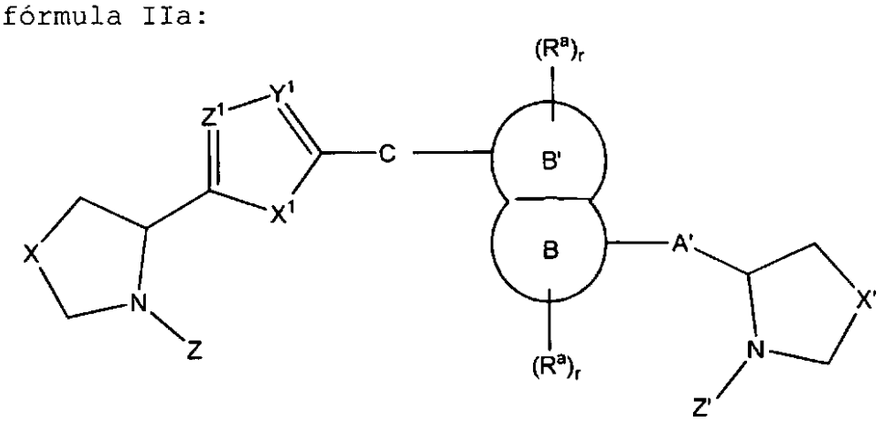
18. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula II:



en donde A' se selecciona del grupo que consiste de un

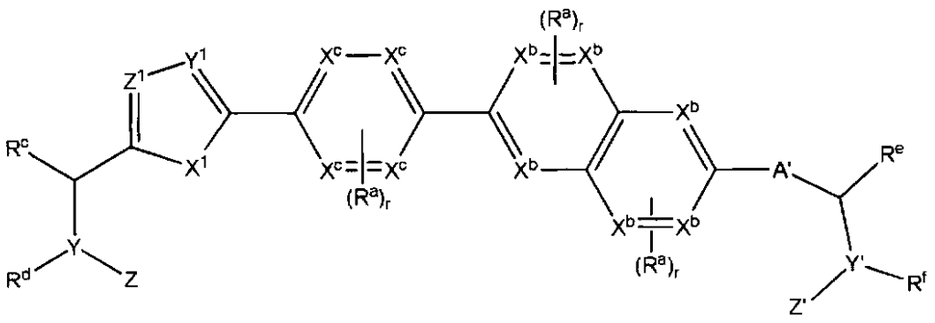
enlace sencillo,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  y  .

19. El compuesto según la reivindicación 18, que tiene la fórmula IIa:



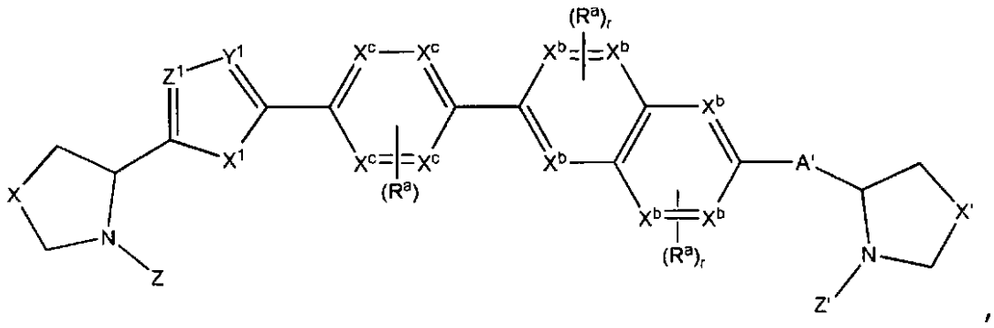
, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

20. El compuesto según la reivindicación 18, que tiene la fórmula IIb:



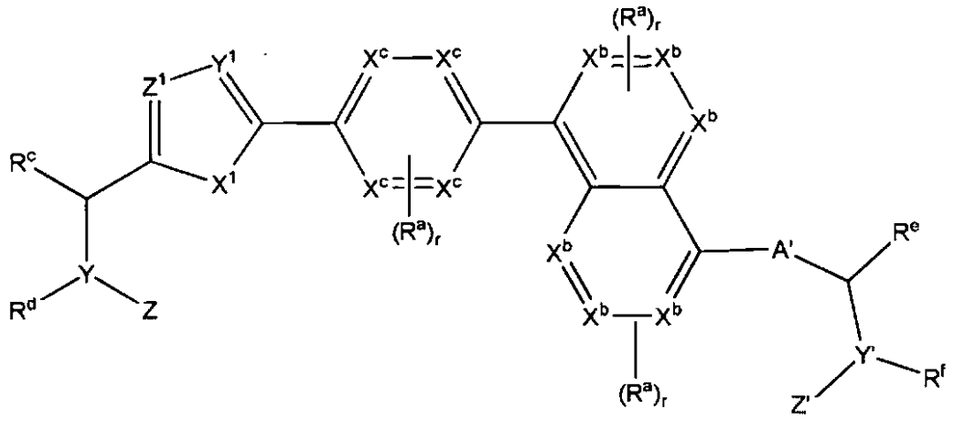
, en donde cada X^b y X^c es de manera independiente C o N.

21. El compuesto según la reivindicación 20, que tiene la fórmula IIc:



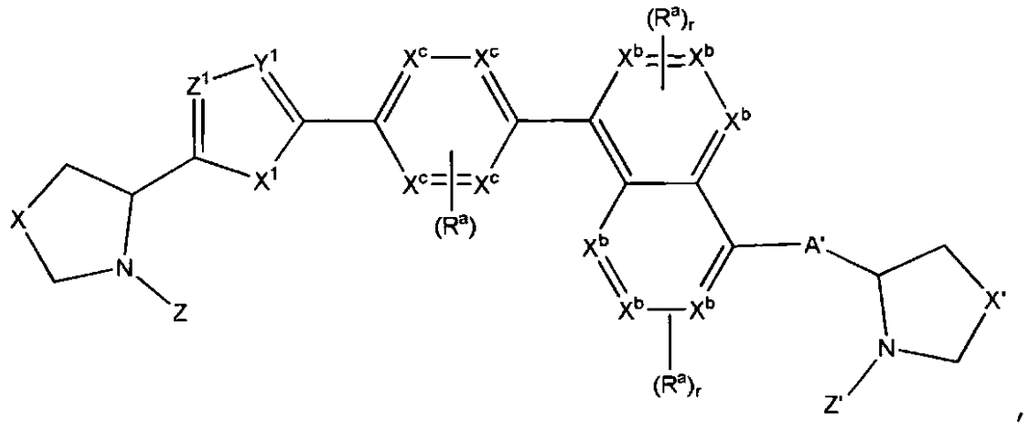
en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

22. El compuesto según la reivindicación 18, que tiene la fórmula IId:



, en donde cada X^b y X^c es de manera independiente C o N.

23. El compuesto según la reivindicación 22, que tiene la fórmula IIe:

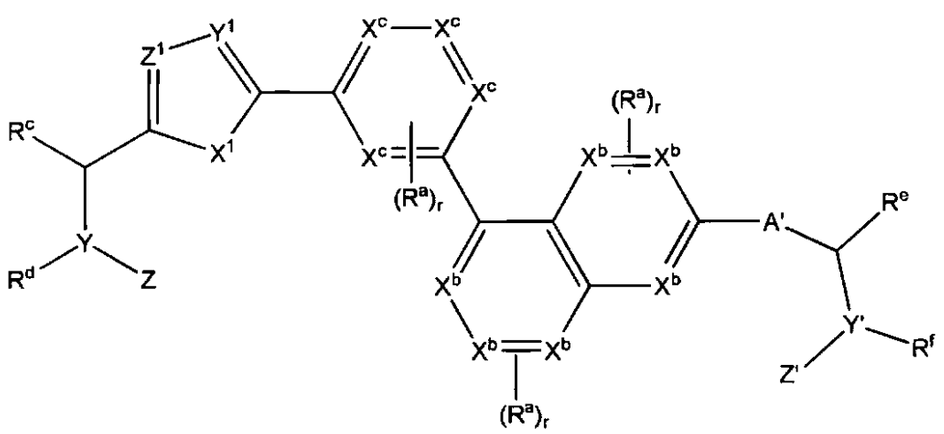


,

en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo,

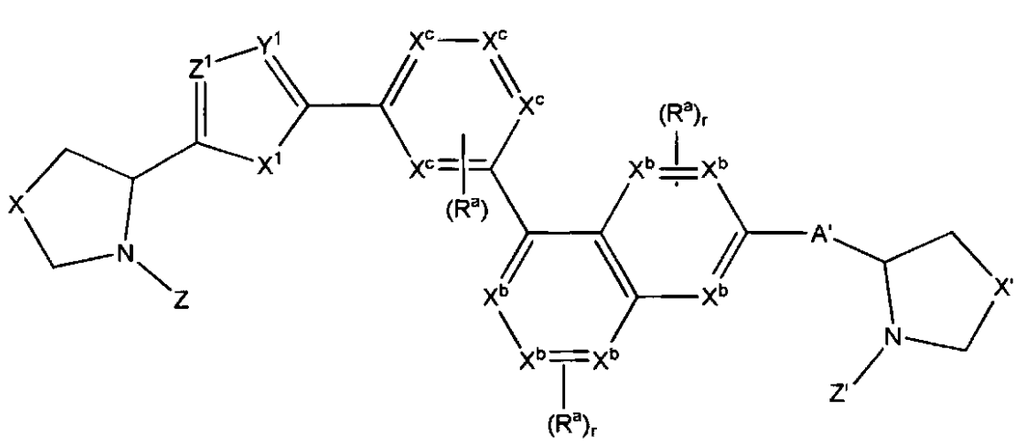
aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

24. El compuesto según la reivindicación 18, que tiene la fórmula IIf:



, en donde cada X^b y X^c es de manera independiente C o N.

25. El compuesto según la reivindicación 24, que tiene la fórmula IIg:

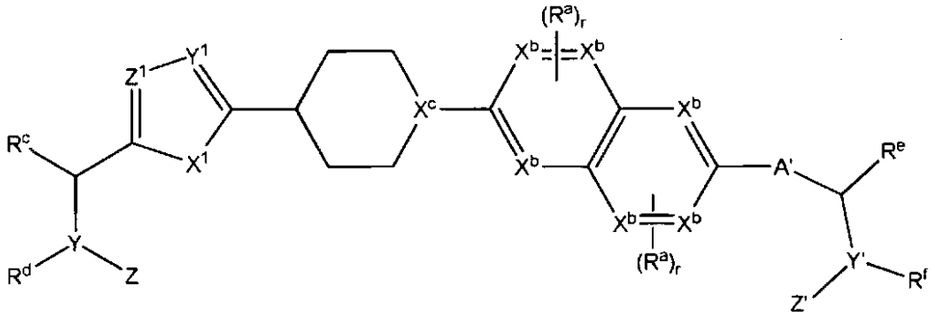


,

en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera

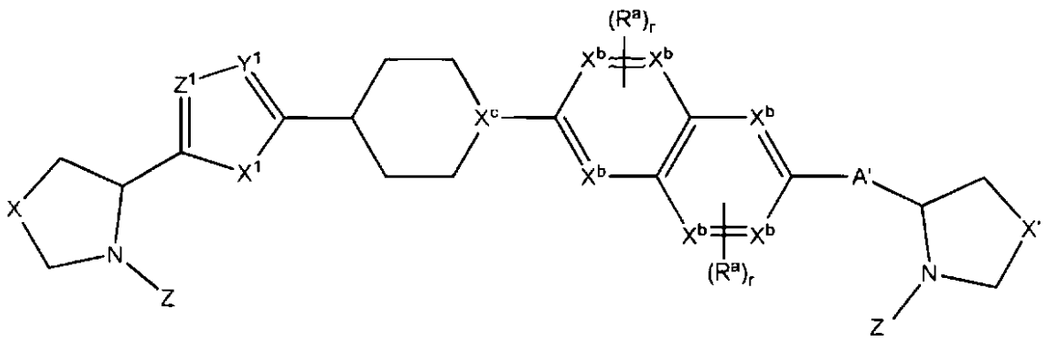
independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

26. El compuesto según la reivindicación 18, que tiene la fórmula IIh:



, en donde X^c y cada X^b es de manera independiente C o N.

27. El compuesto según la reivindicación 26, que tiene la fórmula IIi:

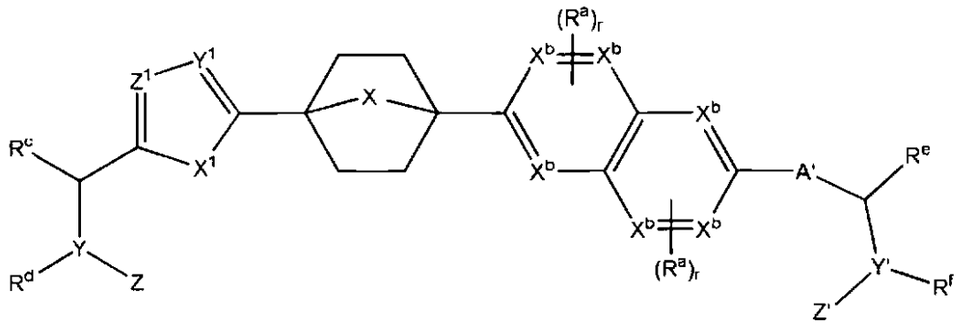


, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

28. El compuesto según la reivindicación 26 o la reivindicación 27, caracterizado porque X^c es C.

29. El compuesto según la reivindicación 26 *o la reivindicación* 27, caracterizado porque X^c es N.

30. El compuesto según la reivindicación 18, que tiene la fórmula IIj:



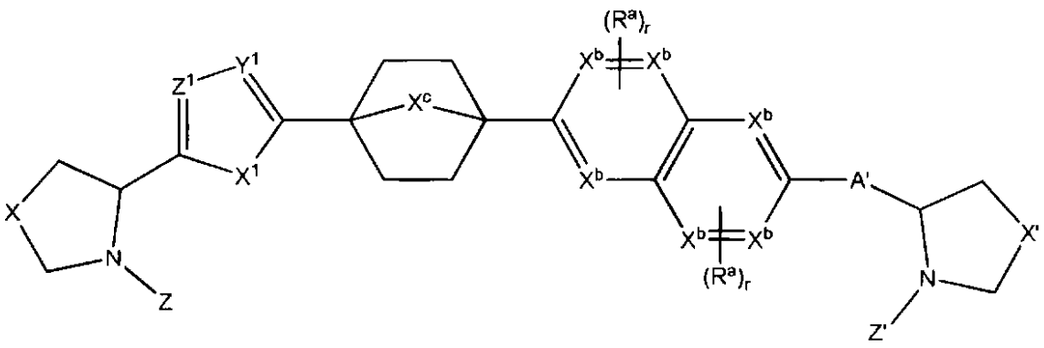
, en donde

X^c es $-CH_2-$, $-NH-$ o $-CH_2-CH_2-$; y

cada X^b es de manera independiente C o N.

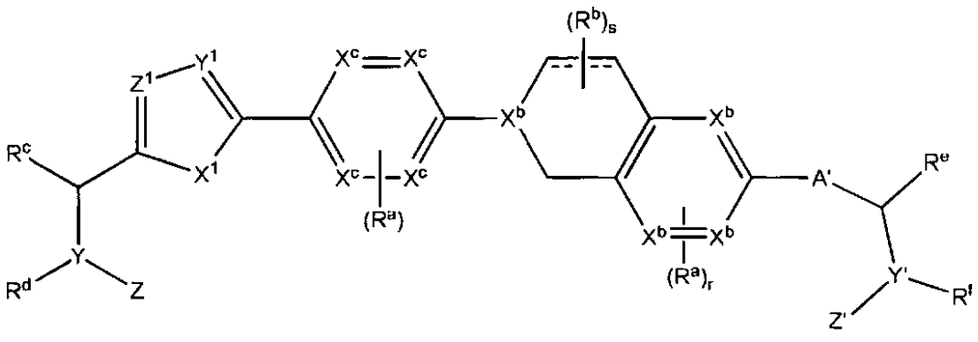
31. El compuesto según la reivindicación 30, que

tiene la fórmula IIk:



, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

32. El compuesto según la reivindicación 18, que tiene la fórmula IIl:



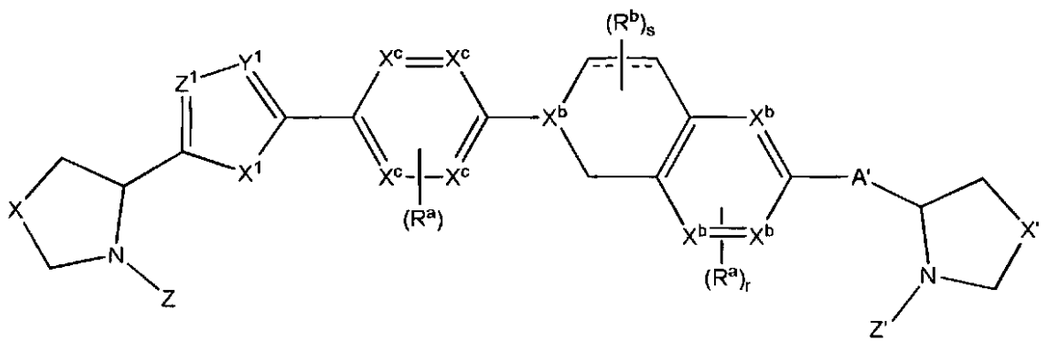
en donde:

cada X^b y X^c es de manera independiente C o N;

cada R^b se selecciona del grupo que consiste de oxo, -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo de C_1 a C_{12}, heteroalquilo de C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino; y

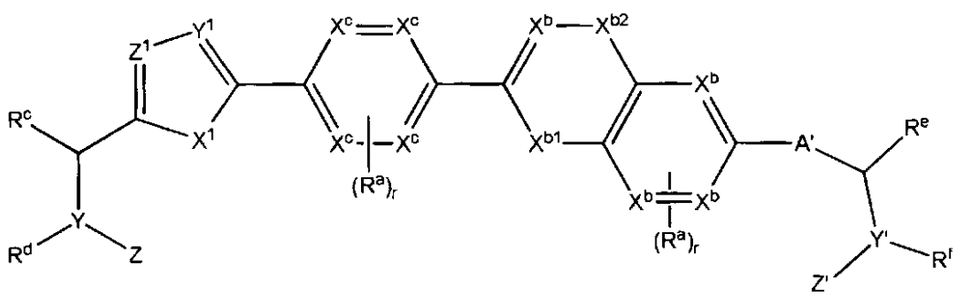
s es 0, 1, 2 ó 3.

33. El compuesto según la reivindicación 32, que tiene la fórmula IIm:



, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

34. El compuesto según la reivindicación 18, que tiene la fórmula IIn:



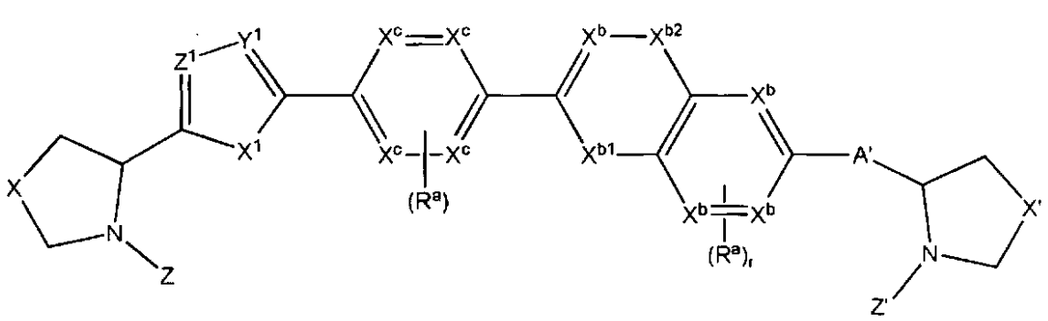
en donde:

cada X^b y X^c es de manera independiente C o N;

X^{b1} es N u O; y

X^{b2} es $S(O)_2$ o C(O).

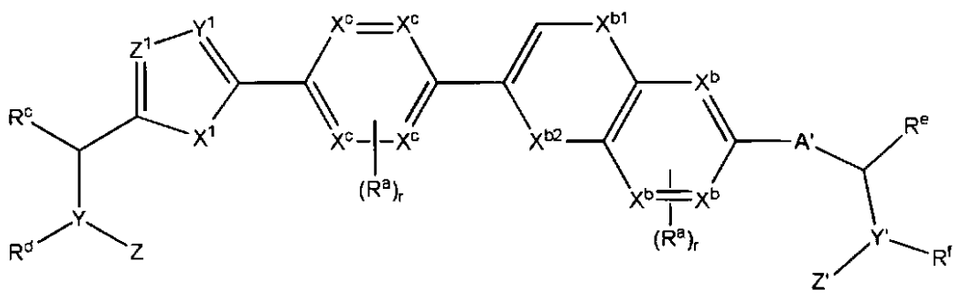
35. El compuesto según la reivindicación 34, que tiene la fórmula IIo:



, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de

C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

36. El compuesto según la reivindicación 18, que tiene la fórmula IIp:



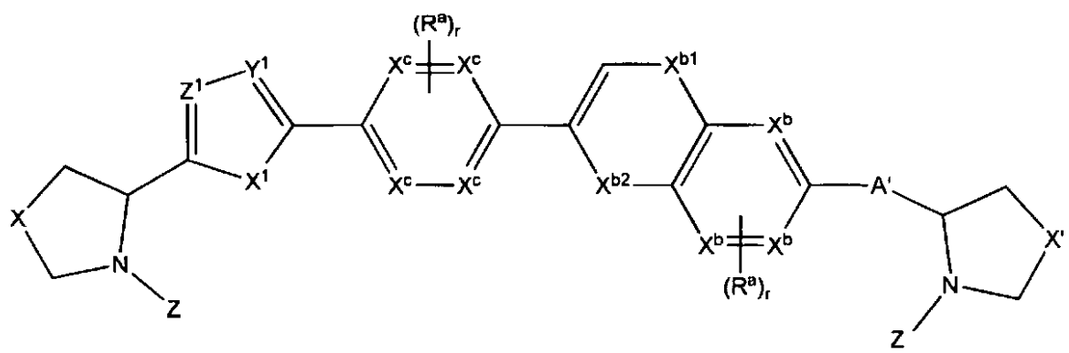
en donde:

cada X^b y X^c es de manera independiente C o N;

X^{b1} es N u O; y

X^{b2} es $S(O)_2$ o C(O).

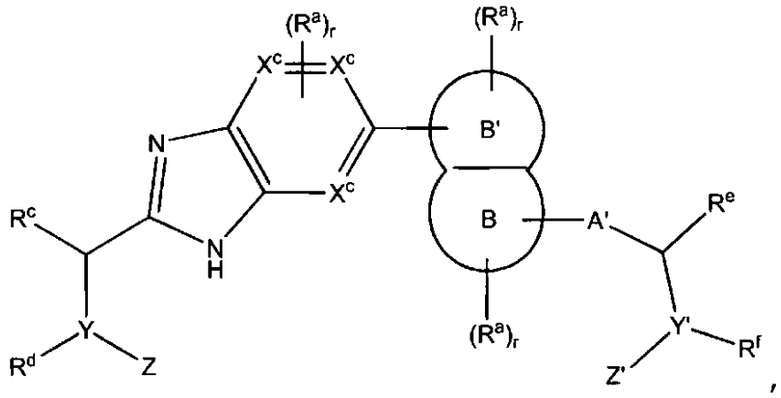
37. El compuesto según la reivindicación 36, que tiene la fórmula IIq:



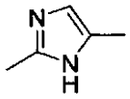
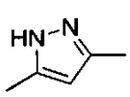
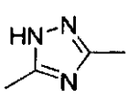
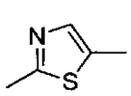
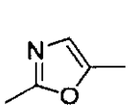
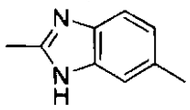
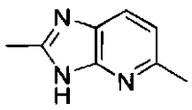
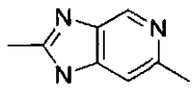
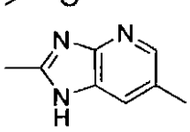
, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera

independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

38. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula III:

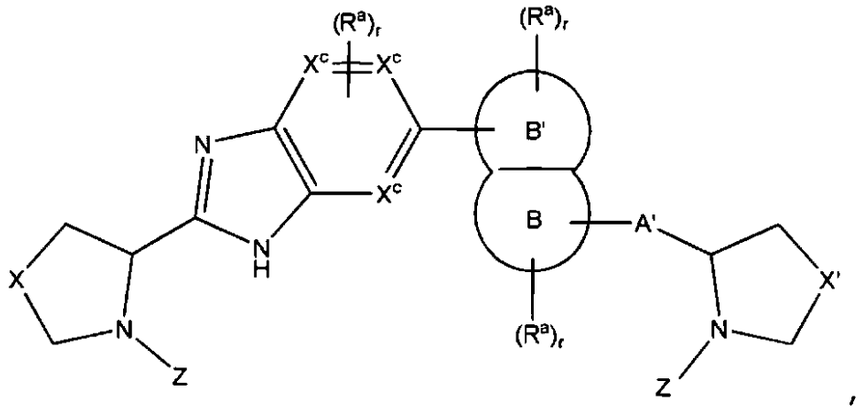


en donde

A' se selecciona del grupo que consiste de un enlace sencillo,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  ; y

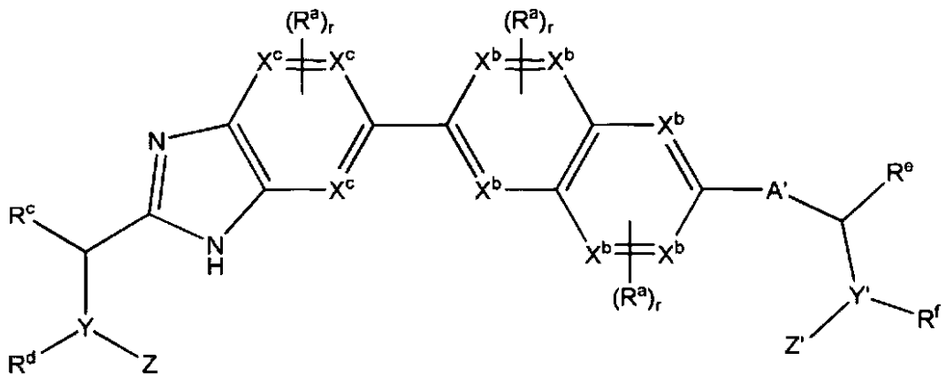
cada X^c es de manera independiente C o N.

39. El compuesto según la reivindicación 38, que tiene la fórmula IIIa:



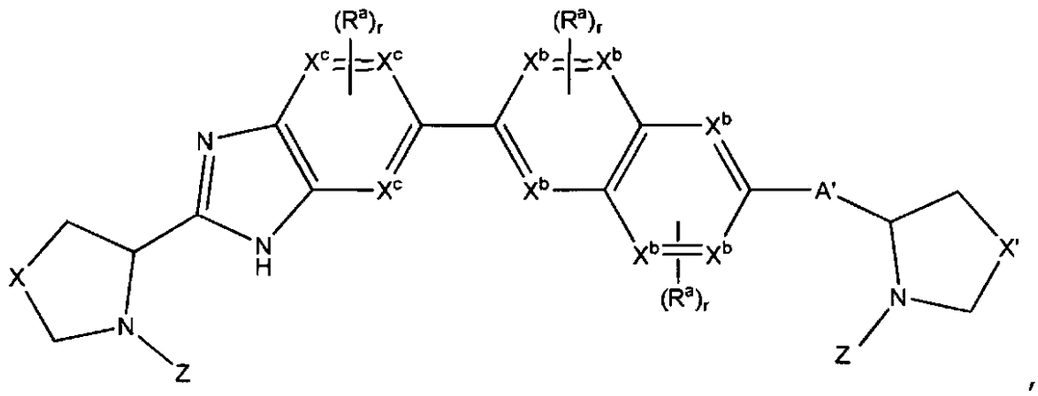
en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

40. El compuesto según la reivindicación 38, que tiene la fórmula IIIb:



, en donde cada X^b es de manera independiente C o N.

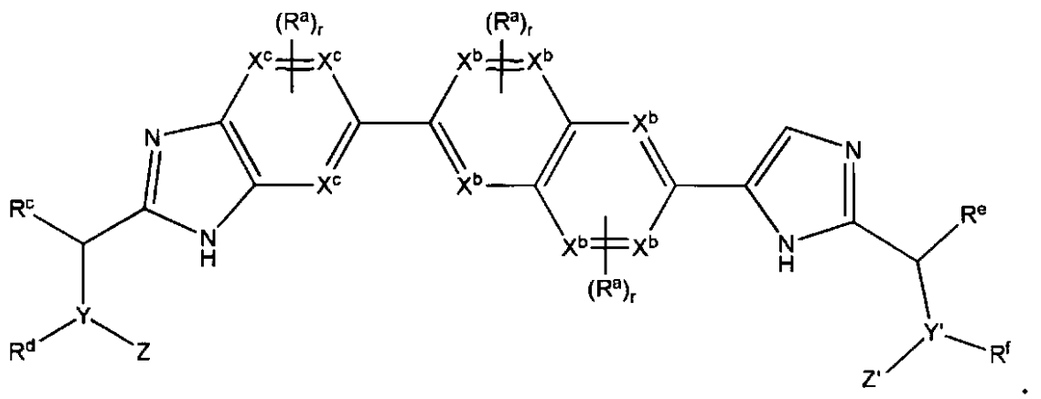
41. El compuesto según la reivindicación 40, que tiene la fórmula IIIc:



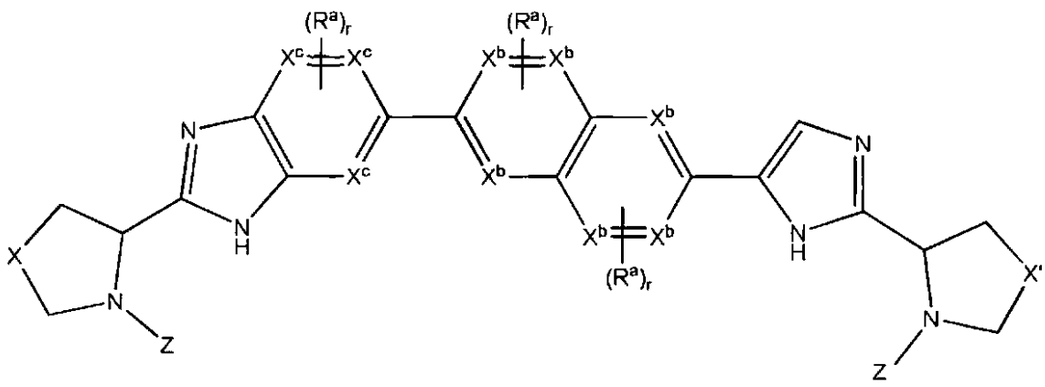
,

en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

42. El compuesto según la reivindicación 40, que tiene la fórmula IIId:



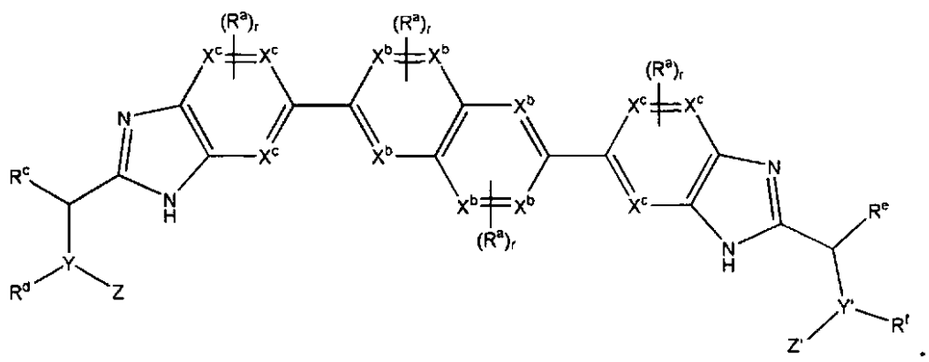
43. El compuesto según la reivindicación 42, que tiene la fórmula IIIe:



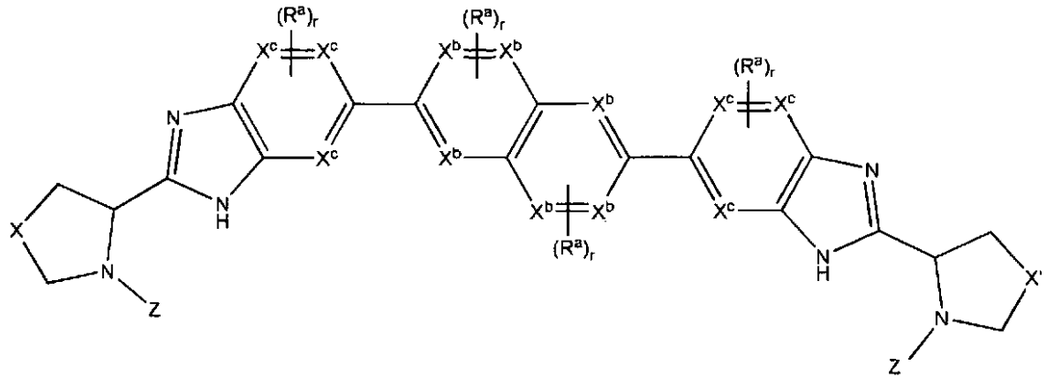
, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo,

aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

44. El compuesto según la reivindicación 40, que tiene la fórmula IIIf:



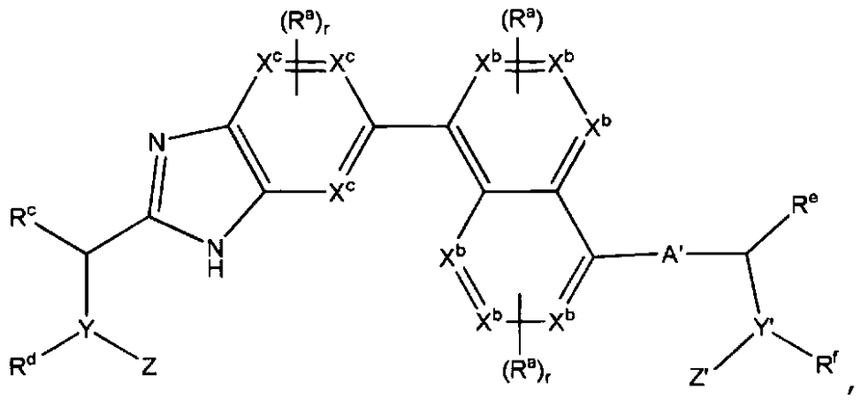
45. El compuesto según la reivindicación 44, que tiene la fórmula IIIg:



, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que

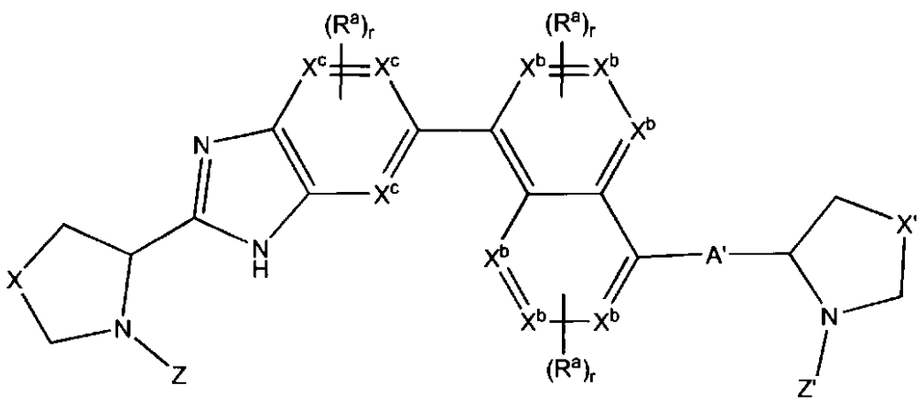
consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

46. El compuesto según la reivindicación 38, que tiene la fórmula IIIh:



en donde cada X^b es de manera independiente C o N.

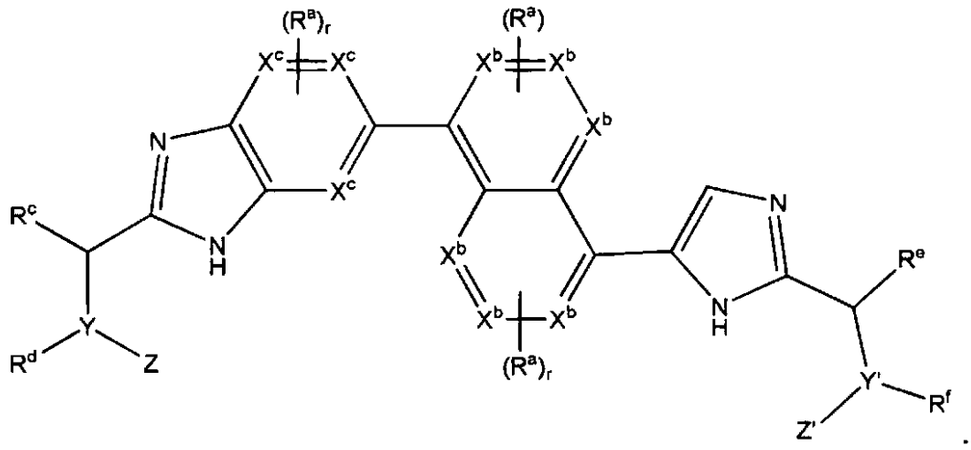
47. El compuesto según la reivindicación 46, que tiene la fórmula IIIi:



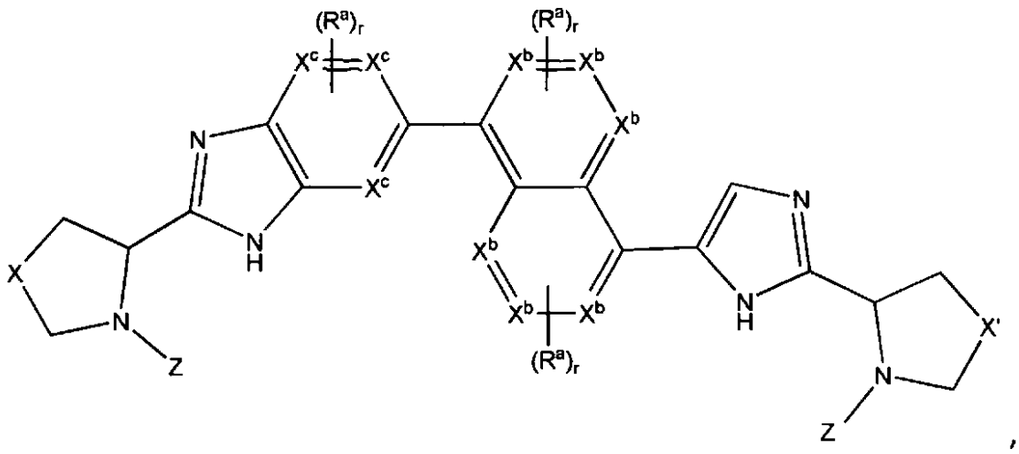
, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera

independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

48. El compuesto según la reivindicación 46, que tiene la fórmula IIIj:

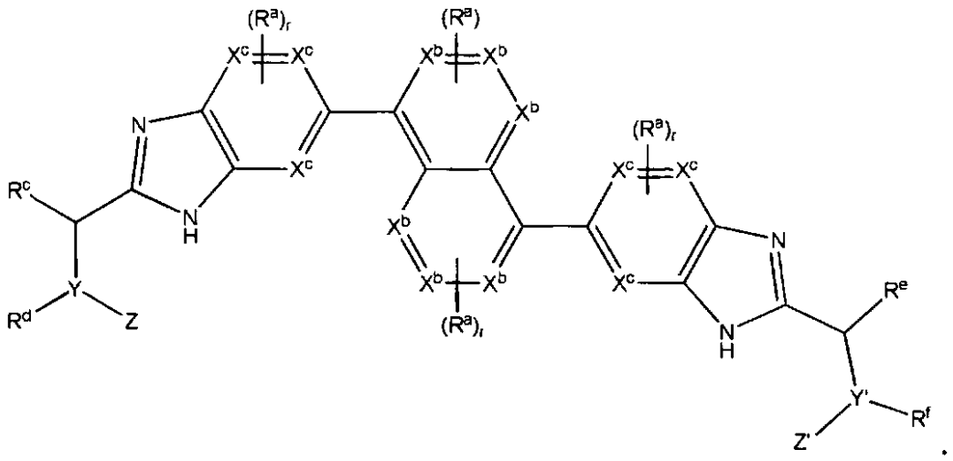


49. El compuesto según la reivindicación 48, que tiene la fórmula IIIk:

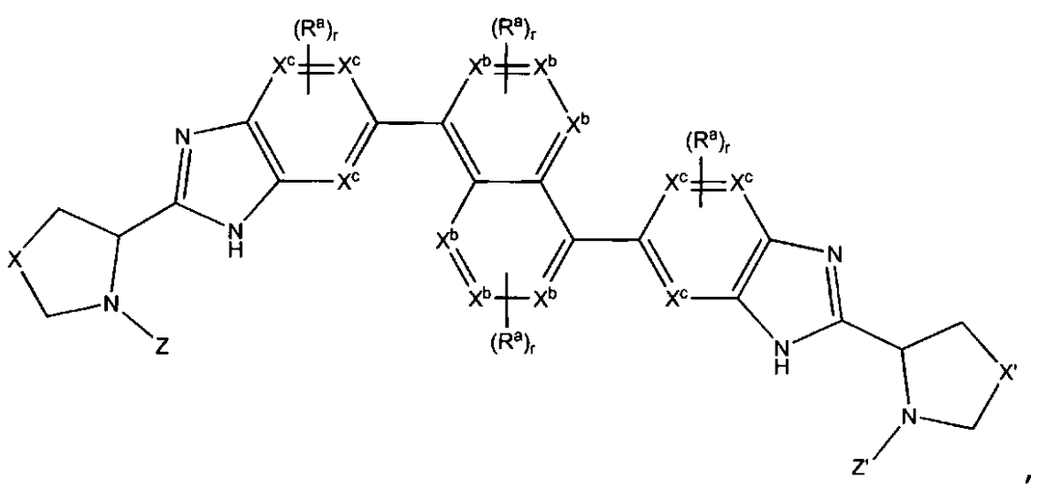


en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

50. El compuesto según la reivindicación 46, que tiene la fórmula IIIl:



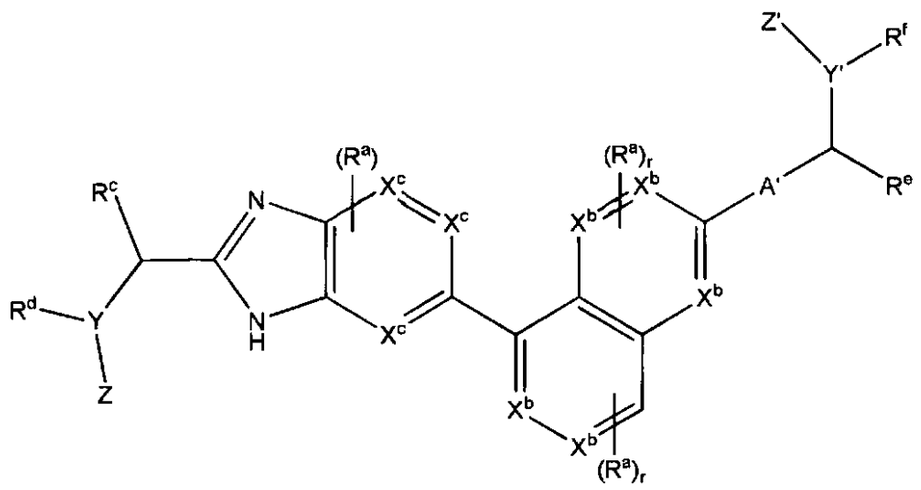
51. El compuesto según la reivindicación 50, que tiene la fórmula IIIm:



en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo,

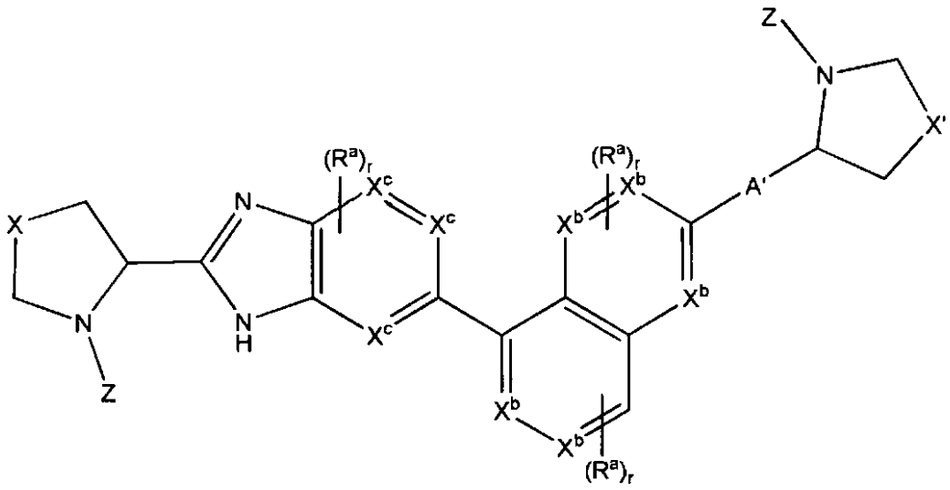
aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

52. El compuesto según la reivindicación 38, que tiene la fórmula IIIn:



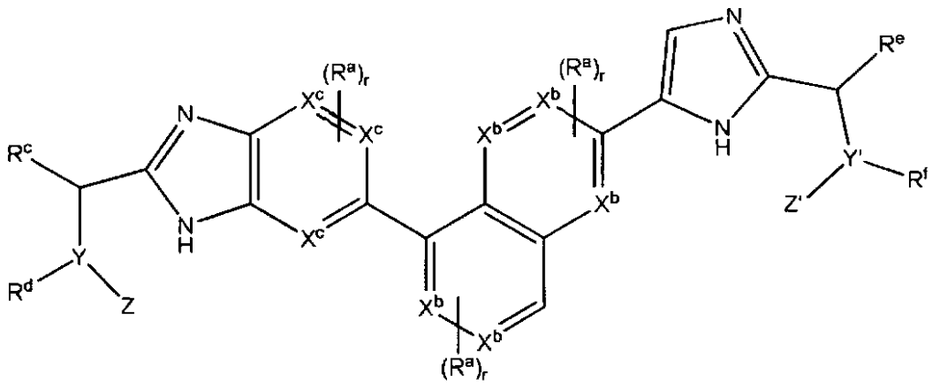
, en donde cada X^b es de manera independiente C o N.

53. El compuesto según la reivindicación 52, que tiene la fórmula IIIo:

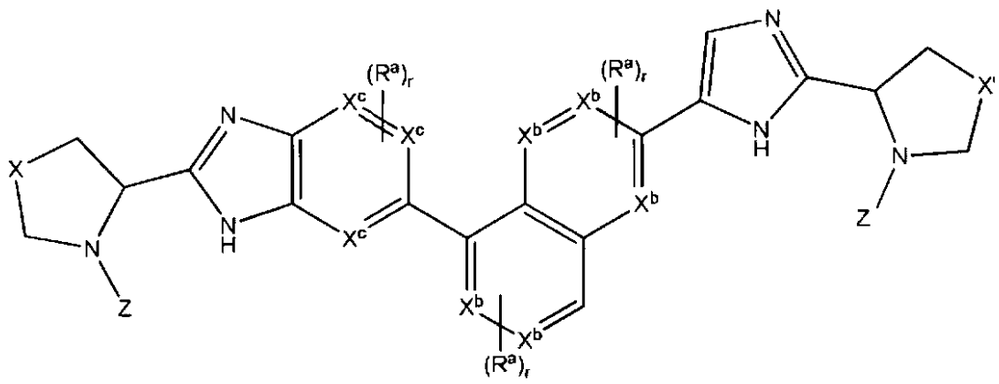


, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

54. El compuesto según la reivindicación 52, que tiene la fórmula IIIp:



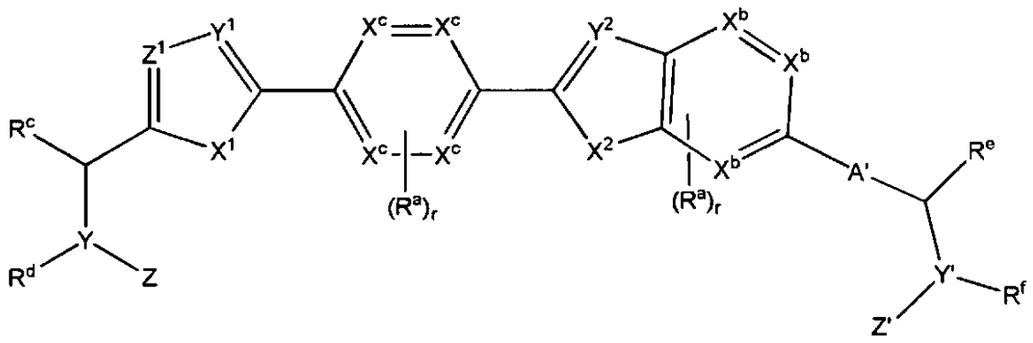
55. El compuesto según la reivindicación 54, que tiene la fórmula IIIq:



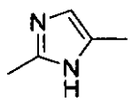
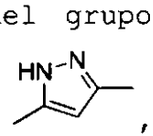
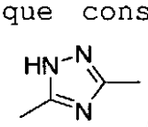
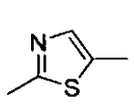
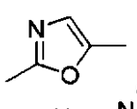
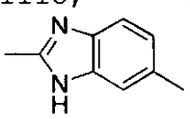
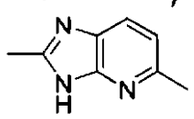
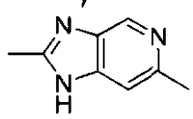
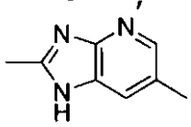
en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

56. El compuesto según la reivindicación 1, que

tiene la fórmula IV:

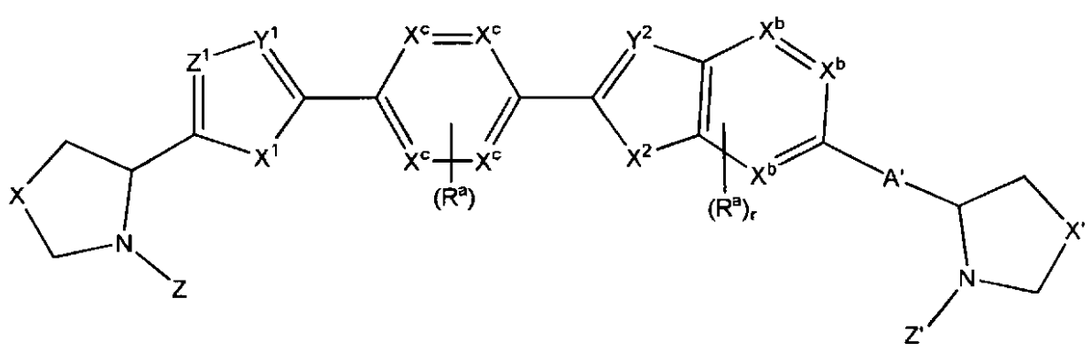


en donde:

A' se selecciona del grupo que consiste de un enlace sencillo,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  ; y

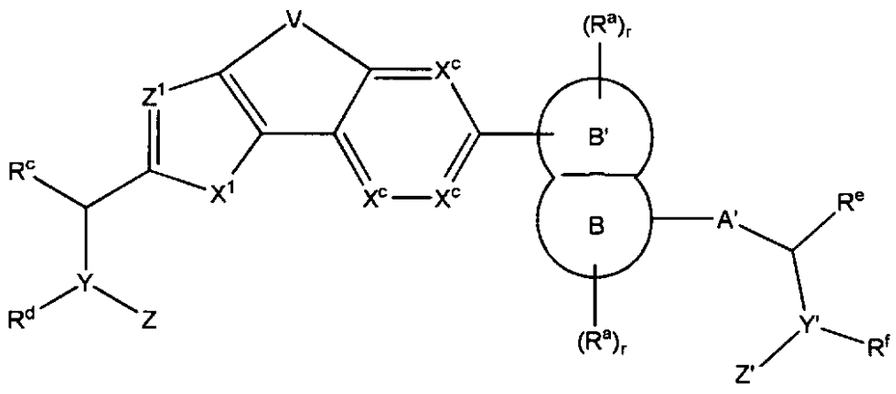
cada X^b y X^c es de manera independiente C o N.

57. El compuesto según la reivindicación 55, que tiene la fórmula IVa:

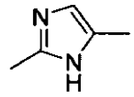
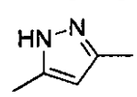
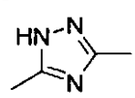
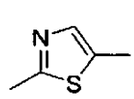
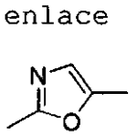
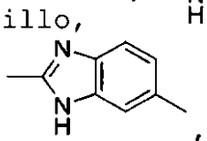
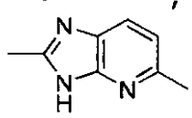
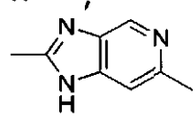
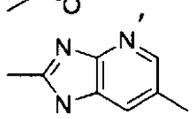


, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

58. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula V:

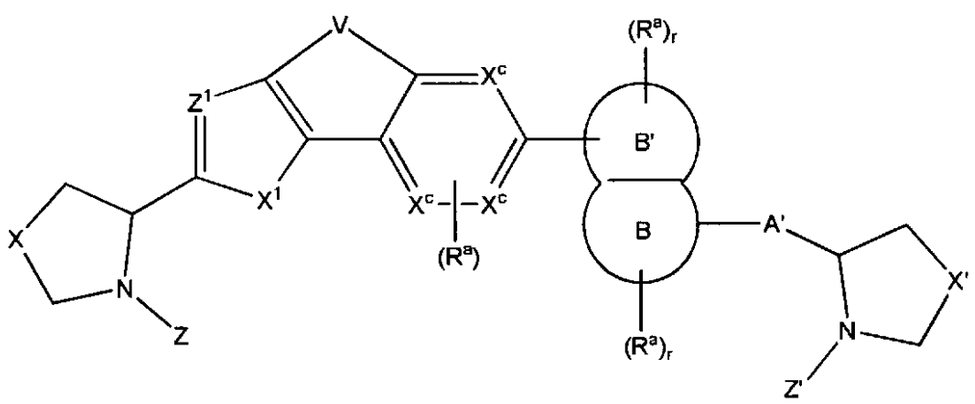


, en donde:

A' se selecciona del grupo que consiste de un enlace sencillo,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  ; y

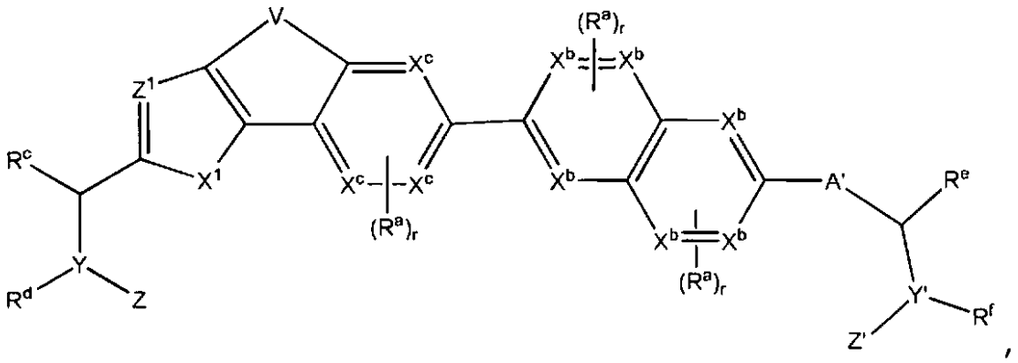
cada X^c es de manera independiente C o N con la condición de que no más de dos X^c son N.

59. El compuesto según la reivindicación 57, que tiene la fórmula Va:



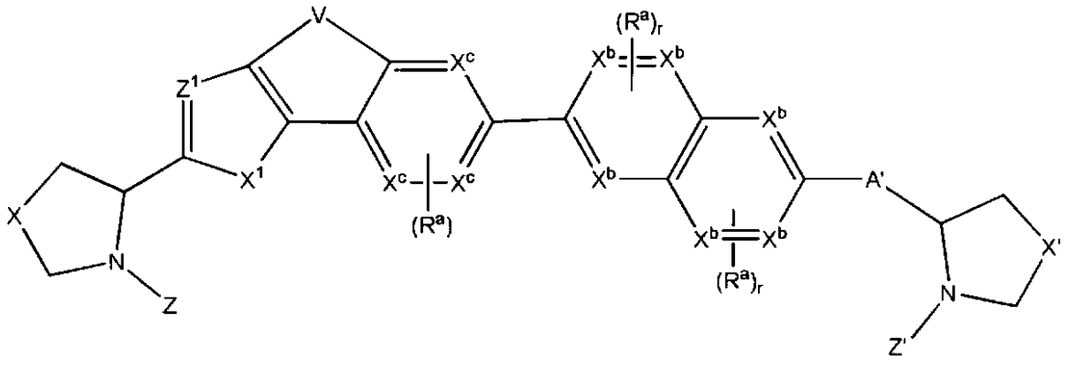
, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

60. El compuesto según la reivindicación 57, que tiene la fórmula Vb:



en donde cada X^b es de manera independiente C o N.

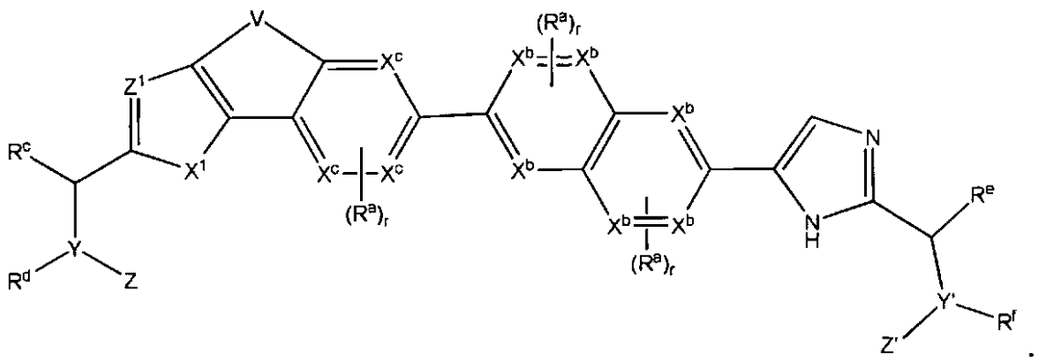
61. El compuesto según la reivindicación 59, que tiene la fórmula Vc:



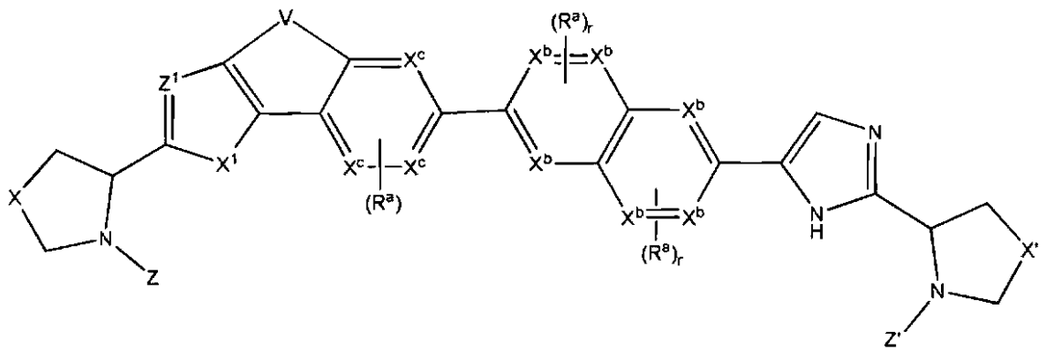
, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

62. El compuesto según la reivindicación 59, que

tiene la fórmula Vd:



63. El compuesto según la reivindicación 61, que tiene la fórmula Ve:



, en donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8, heteroalquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

64. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 18, 20, 22, 24, 26, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60 y 62, caracterizado porque R^c, R^d, R^e y R^f se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de: hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8 y heteroalquilo de C_1 a C_8, en donde,

cada heteroátomo, si está presente, es de manera independiente N, O o S,

R^c y R^d están unidos opcionalmente para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, que está fusionado opcionalmente a otro heterociclo de 3 a 6 miembros, y

R^e y R^f están unidos opcionalmente para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, que está fusionado opcionalmente a otro heterociclo de 3 a 6 miembros.

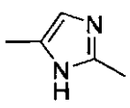
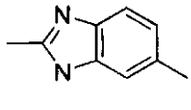
65. El compuesto según la reivindicación 64, caracterizado porque uno de R^c y R^d o R^e y R^f están unidos para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, que está fusionado opcionalmente a otro heterociclo de 3 a 6 miembros.

66. El compuesto según la reivindicación 64, caracterizado porque ambos de R^c y R^d y R^e y R^f están unidos para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, que está fusionado opcionalmente a otro heterociclo de 3 a 6 miembros.

67. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 18-63, caracterizado porque cada R^a es de manera independiente -CN,-$OCHF_2$, -OCF_3, -CF_3 o -F.

68. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 20, 22, 24, 26, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60 y 62, caracterizado porque uno de Y y Y' es N.

69. El compuesto según la reivindicación 68, caracterizado porque ambos de Y y Y' son N.

70. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 18-41, 46, 47, 52, 53, 56-61, caracterizado porque A' es  o  .

71. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-70, caracterizado porque Z y Z' son cada uno 1-3 aminoácidos.

72. El compuesto según la reivindicación 71, caracterizado porque los aminoácidos están en la configuración D.

73. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-70, caracterizado porque Z y Z' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$, $-U-(CR^4_2)_t-R^8$ y $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$.

74. El compuesto según la reivindicación 73,

caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$.

75. El compuesto según la reivindicación 74, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$.

76. El compuesto según la reivindicación 74, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$.

77. El compuesto según la reivindicación 74, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-[C(O)-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$.

78. El compuesto según la reivindicación 77, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$.

79. El compuesto según la reivindicación 77, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-[C(O)-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-C(O)-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$.

80. El compuesto según la reivindicación 79, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t-C(O)-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$.

81. El compuesto según la reivindicación 77, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$.

82. El compuesto según la reivindicación 81, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son

$-C(O)-(CR^4_2)_n-NR^7-(CR^4_2)_n-C(O)-R^{81}$.

83. El compuesto según la reivindicación 82, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4_2)_n-NR^7-C(O)-R^{81}$.

84. El compuesto según la reivindicación 81, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4_2)_n-NR^7-(CR^4_2)_n-C(O)-O-R^{81}$.

85. El compuesto según la reivindicación 84, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4_2)_n-NR^7-C(O)-O-R^{81}$.

86. El compuesto según la reivindicación 73, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-U-(CR^4_2)_t-R^8$.

87. El compuesto según la reivindicación 86, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4_2)_t-R^8$.

88. El compuesto según la reivindicación 73, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$.

89. El compuesto según la reivindicación 88, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t-U-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$.

90. El compuesto según la reivindicación 89, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t-C(O)-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$.

91. El compuesto según la reivindicación 88, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-U-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$.

92. Una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos de las reivindicaciones 1-55.

93. El uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-92, en la fabricación de un medicamento.

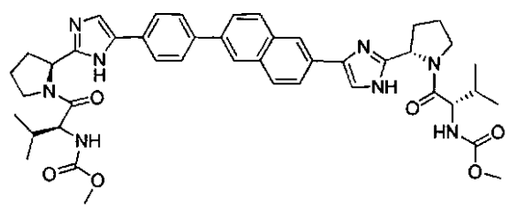
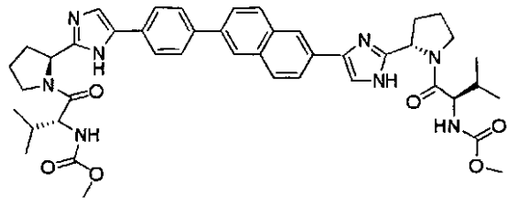
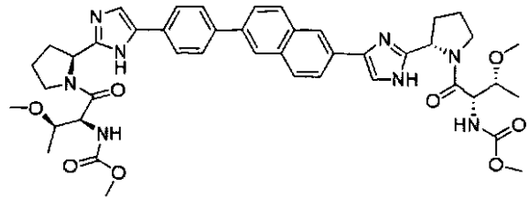
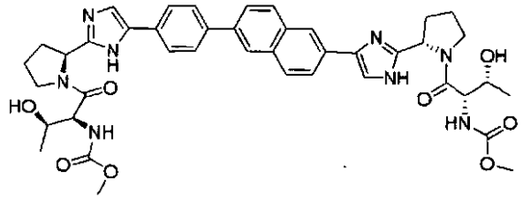
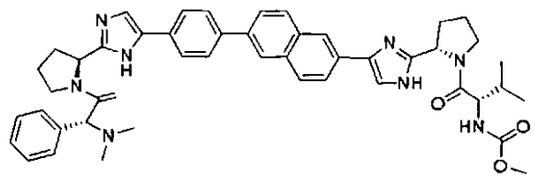
94. El uso del compuesto según la reivindicación 93, caracterizado porque el medicamento es para el tratamiento de la hepatitis C.

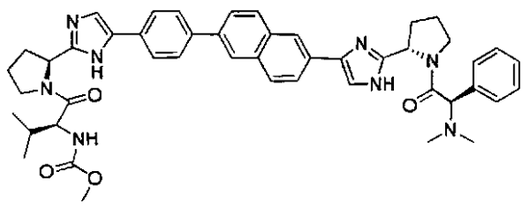
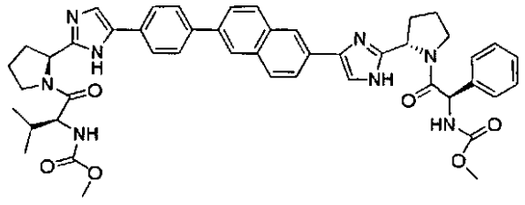
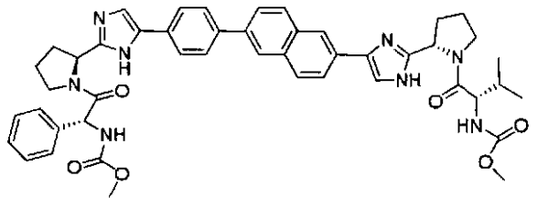
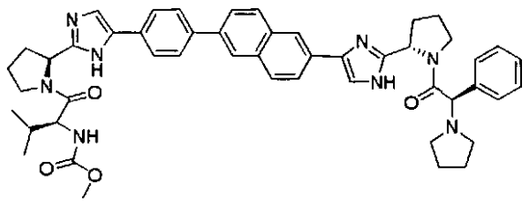
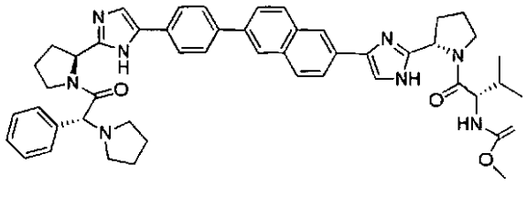
95. Un método para tratar la hepatitis C, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los compuestos según las reivindicaciones 1-92.

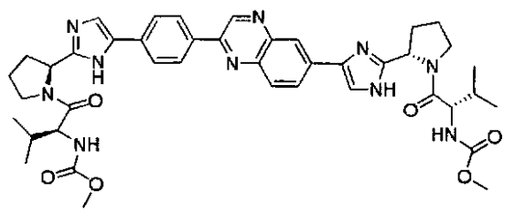
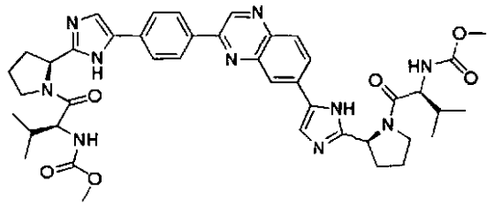
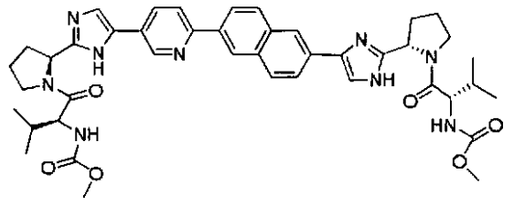
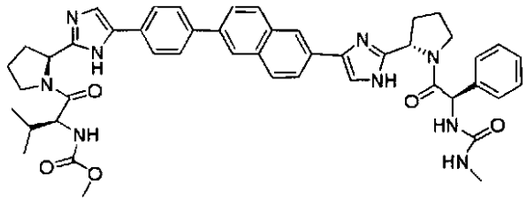
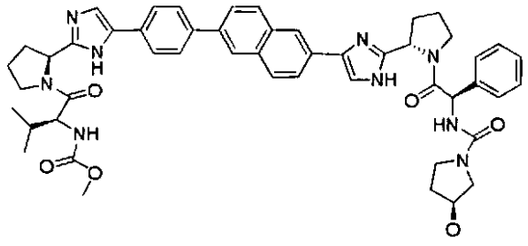
RESUMEN DE LA INVENCIÓN

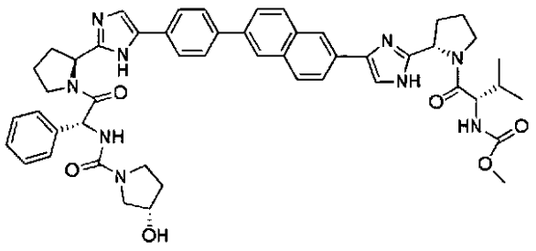
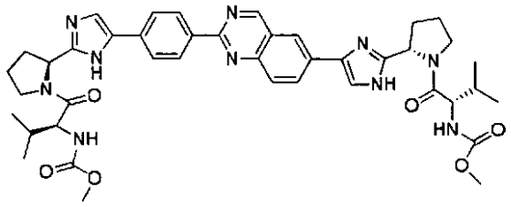
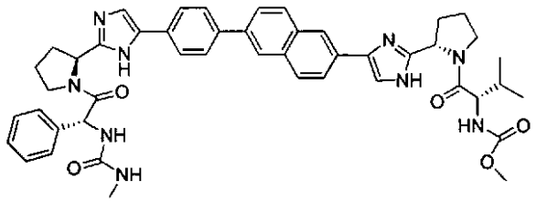
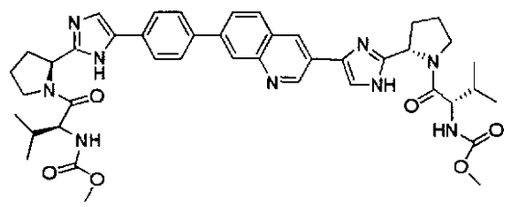
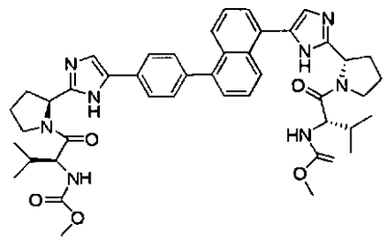
Se proporcionan en la presente compuestos, composiciones farmacéuticas y terapias de combinación para la inhibición de la hepatitis C.

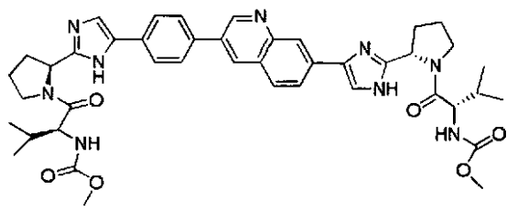
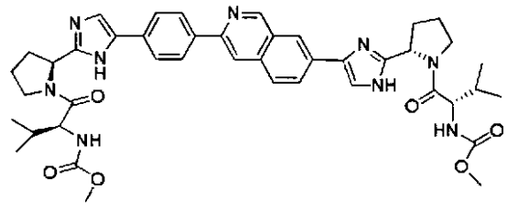
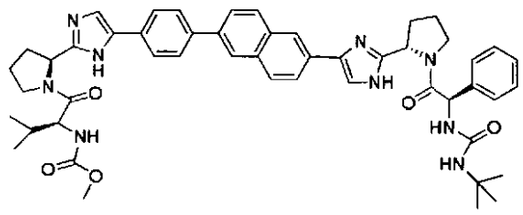
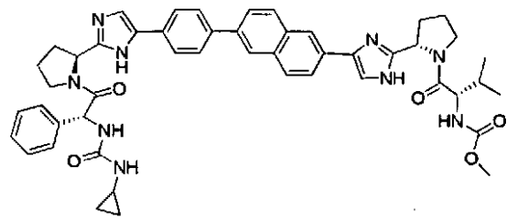
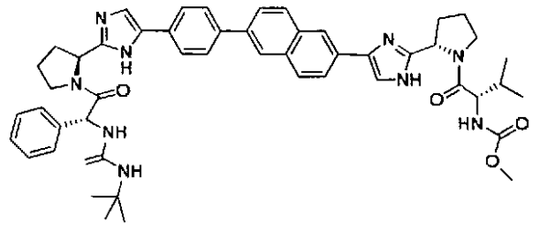
Tabla 1

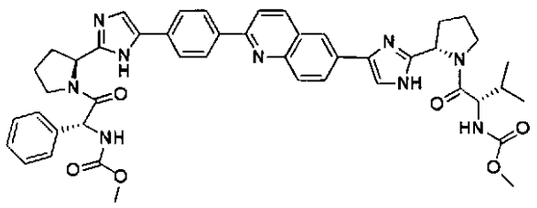
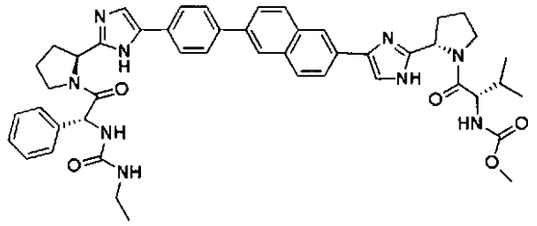
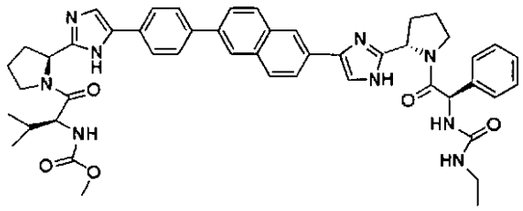
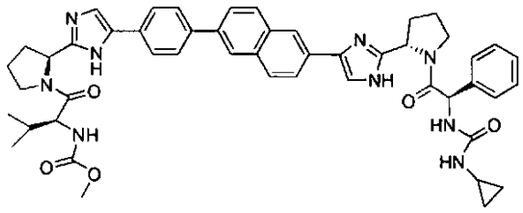
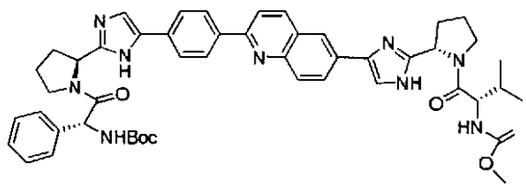
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
1		****	789.4
2		***	789.4
3		****	821.4
4		****	793.4
5		****	793.4

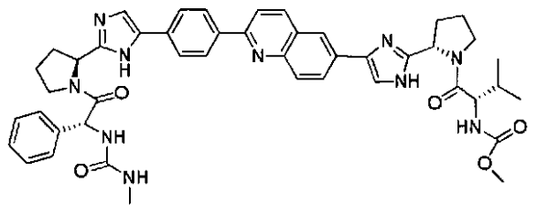
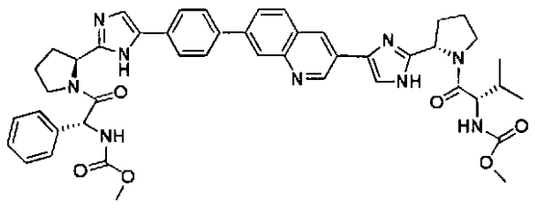
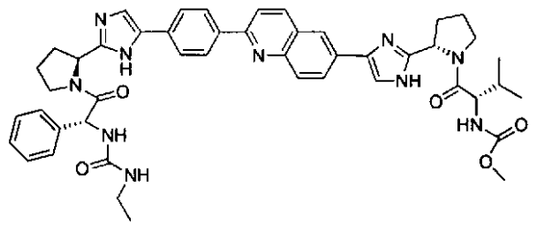
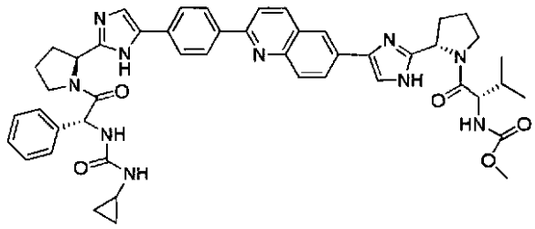
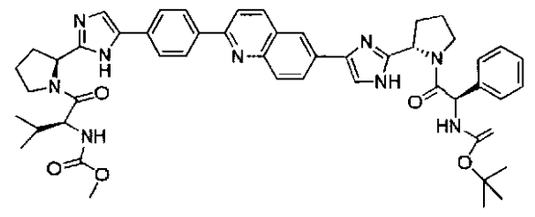
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
6		****	793.4
7		****	823.4
8		****	823.4
9		****	819.4
10		****	819.4

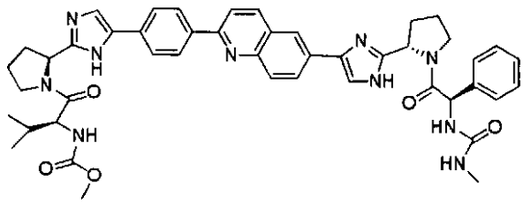
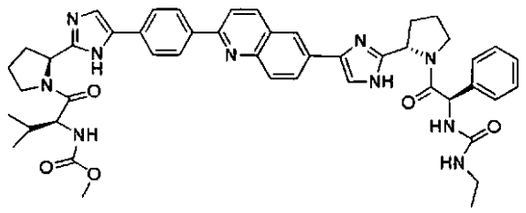
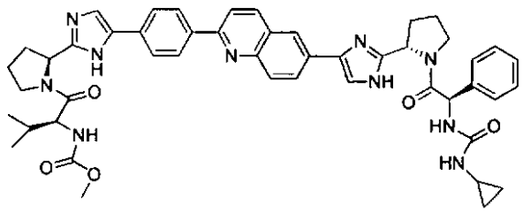
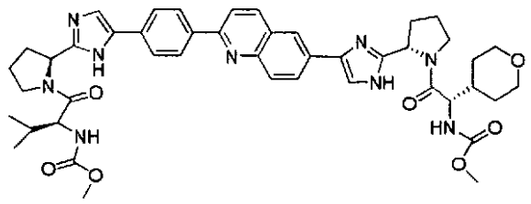
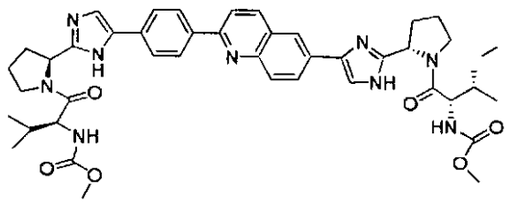
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
11		****	791.4
12		***	791.4
13		****	790.4
14s		****	822.4
15		****	878.4

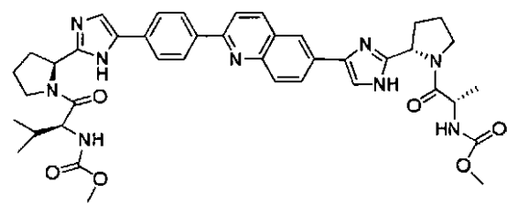
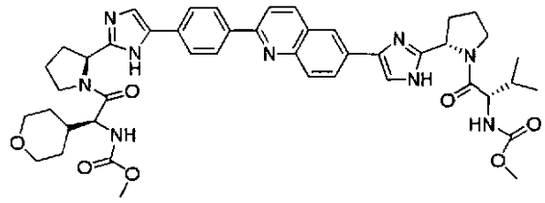
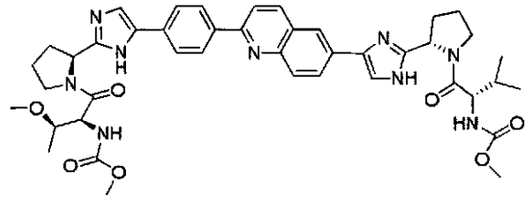
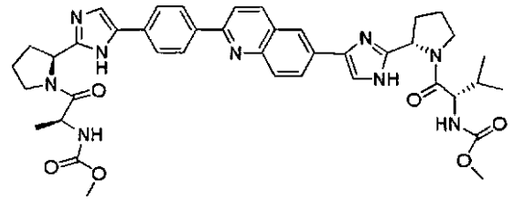
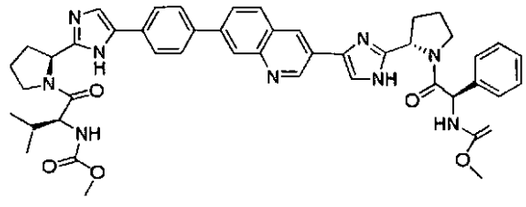
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
16		****	878.4
17		****	791.4
18		****	822.4
19		****	790.4
20		****	789.4

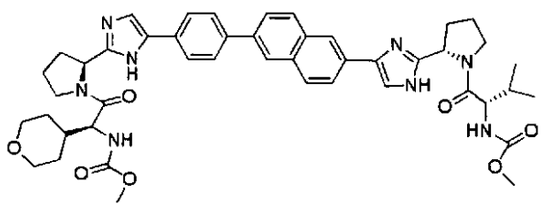
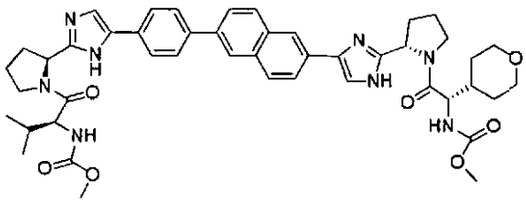
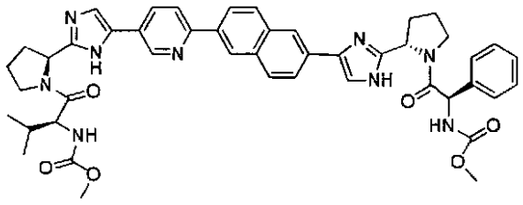
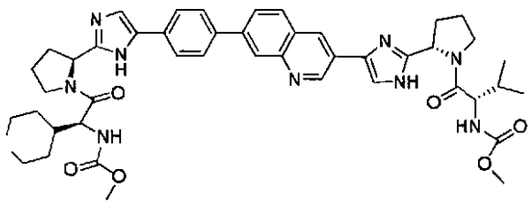
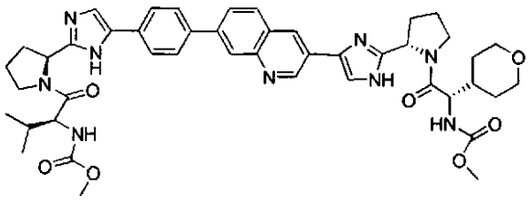
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
21		****	790.4
22		****	790.4
23		****	864.4
24		****	848.4
25		****	864.4

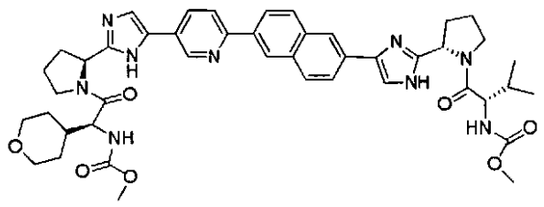
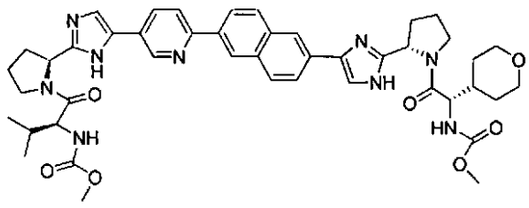
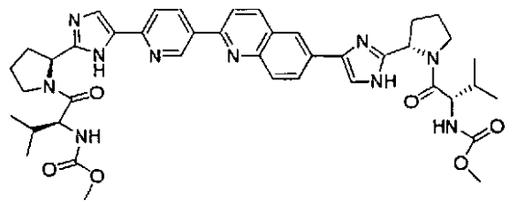
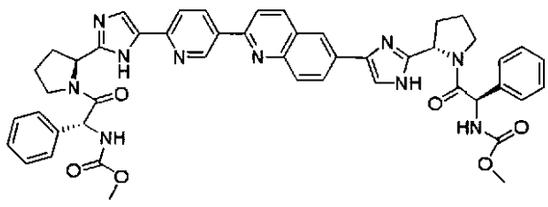
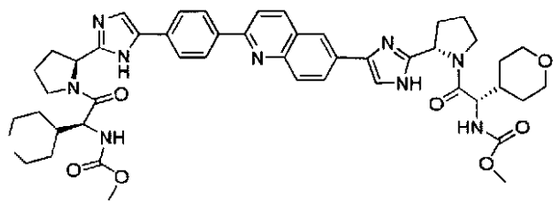
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
26		****	824.4
27		****	836.4
28		****	836.4
29		****	848.4
30		****	866.4

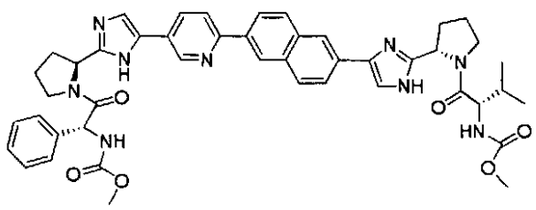
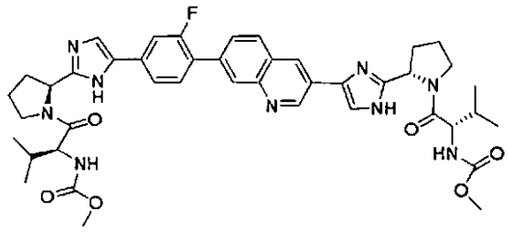
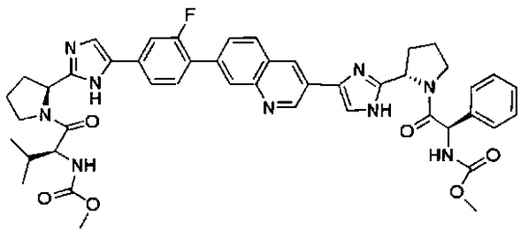
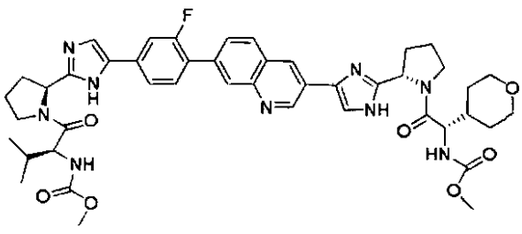
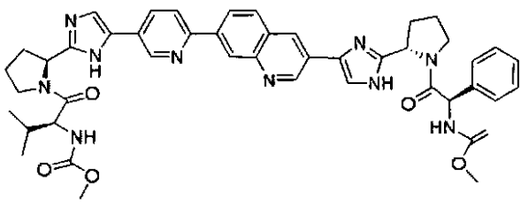
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
31		****	823.4
32		****	824.4
33		****	837.4
34		****	849.4
35		****	866.4

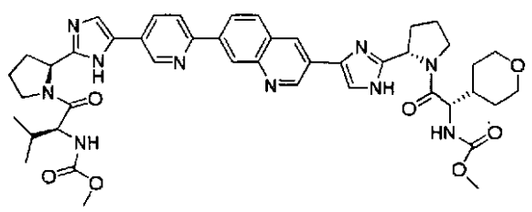
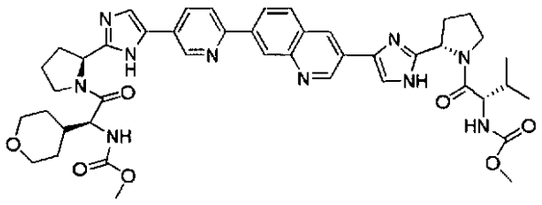
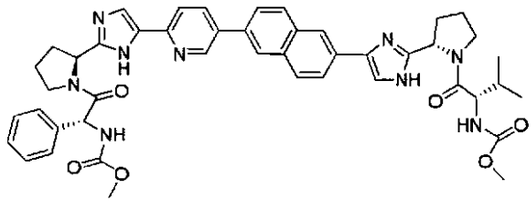
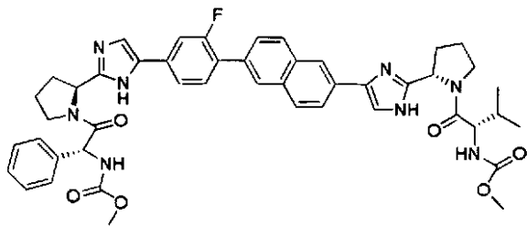
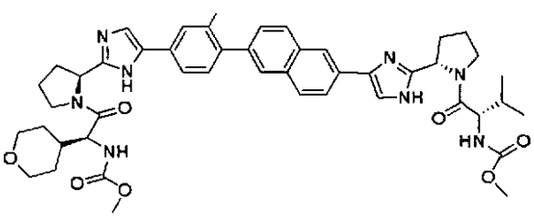
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
36		****	823.4
37		****	837.4
38		****	849.4
39		****	832.4
40		****	806.4

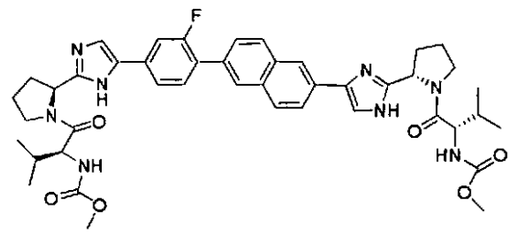
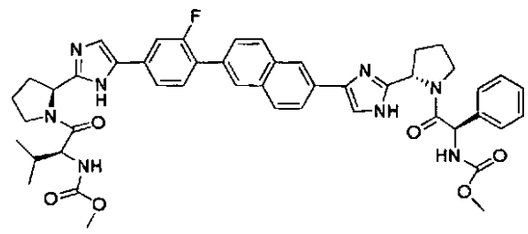
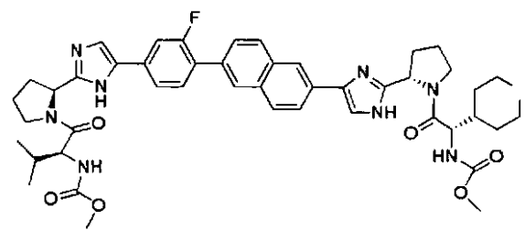
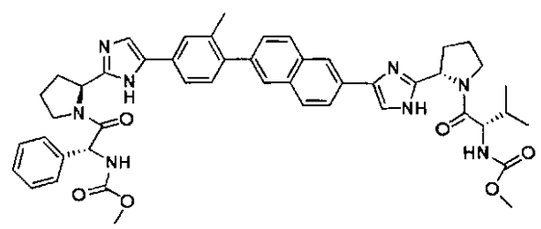
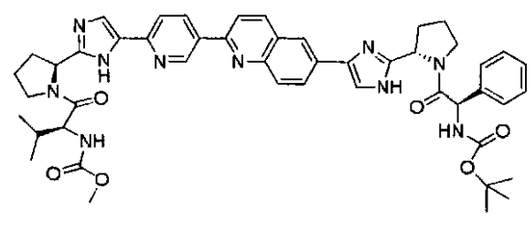
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
41		****	762.4
42		****	832.4
43		****	806.4
44		****	762.4
45		****	824.4

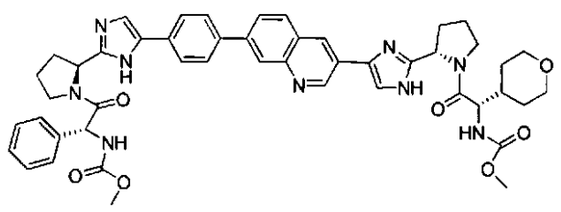
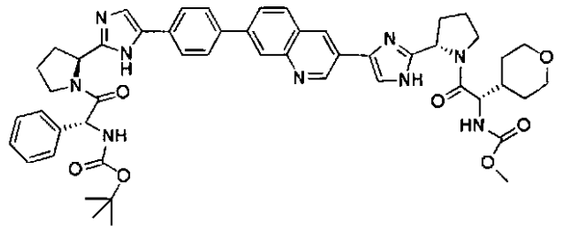
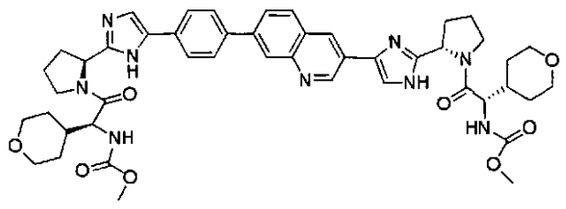
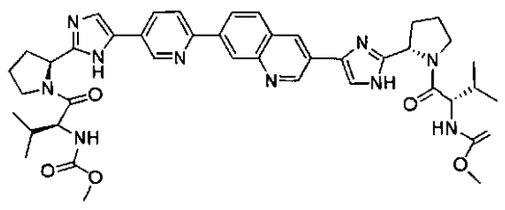
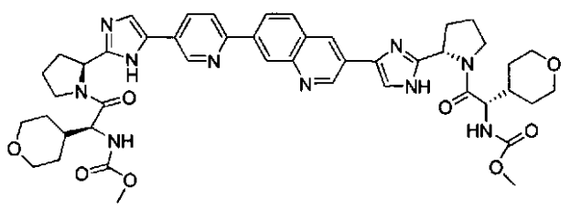
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
46		****	831.4
47		****	831.4
48		****	824.4
49		****	832.4
50		****	832.4

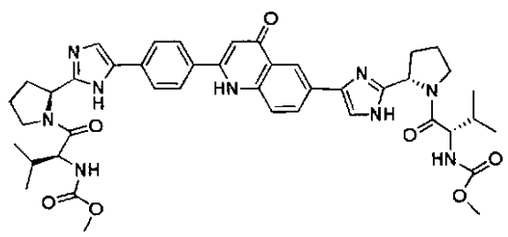
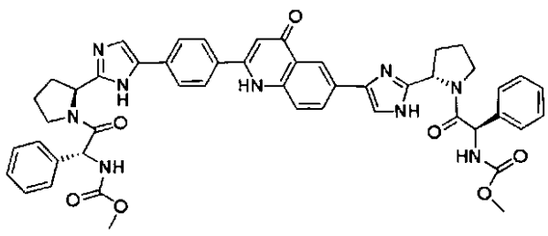
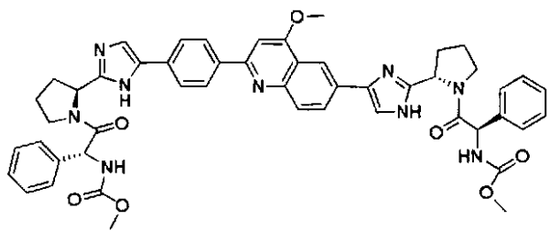
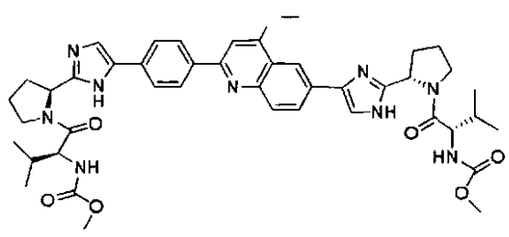
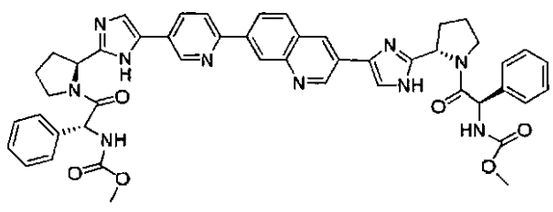
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
51		****	832.4
52		****	832.4
53		****	791.4
54		****	859.4
55		****	877.4

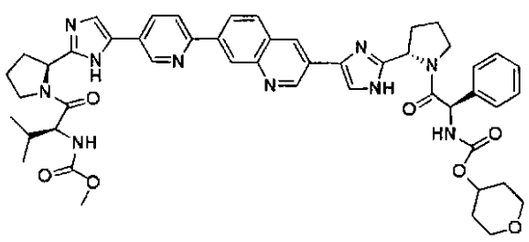
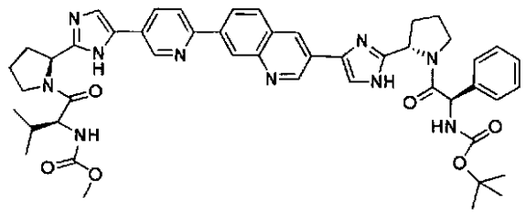
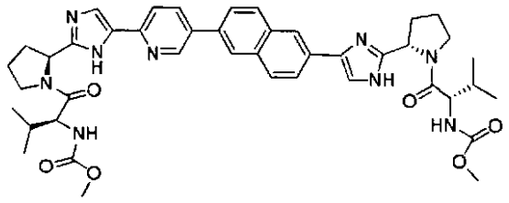
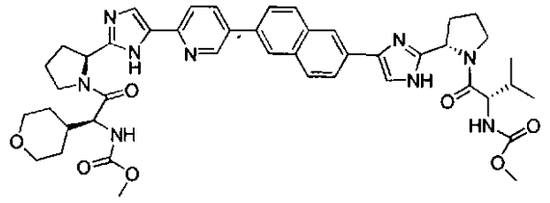
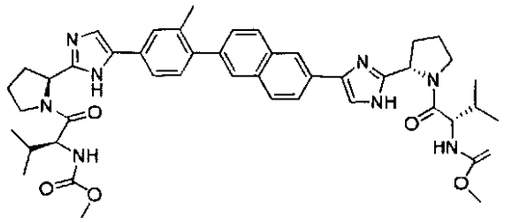
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
56		****	824.4
57		****	808.4
58		****	842.4
59		****	850.4
60		****	825.4

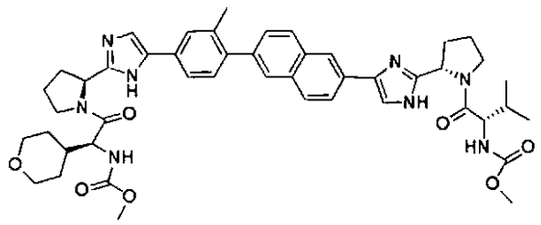
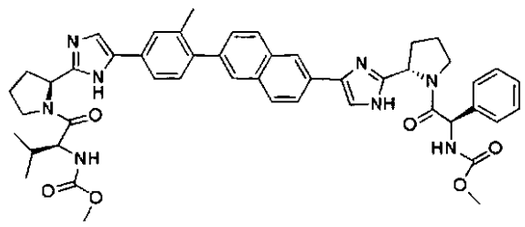
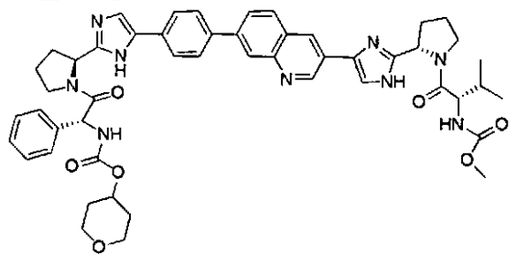
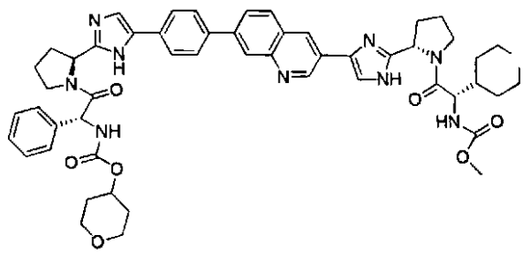
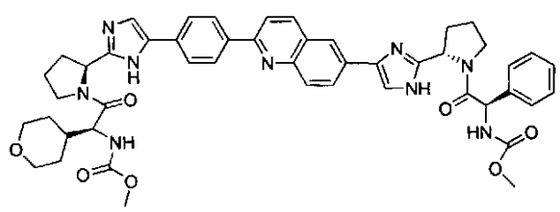
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
61		****	833.4
62		****	833.4
63		****	824.4
64		****	841.4
65		****	849.4

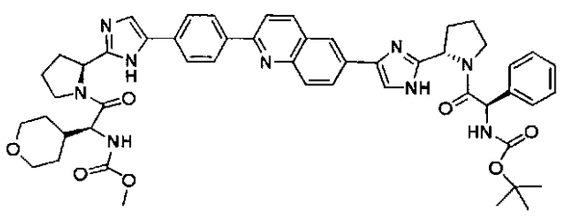
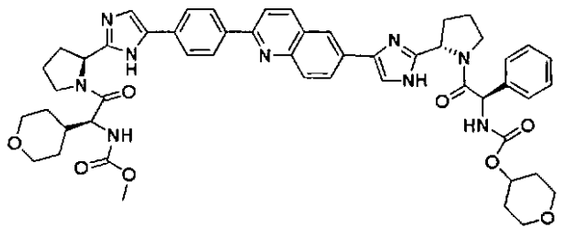
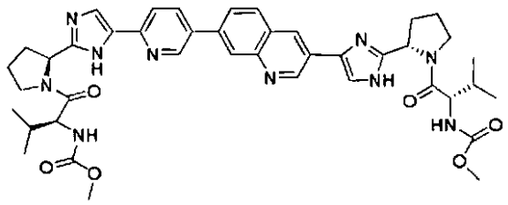
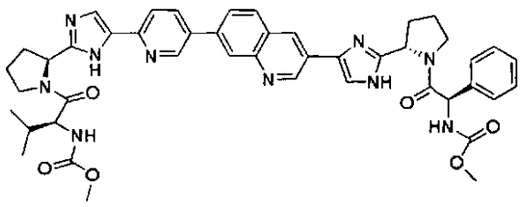
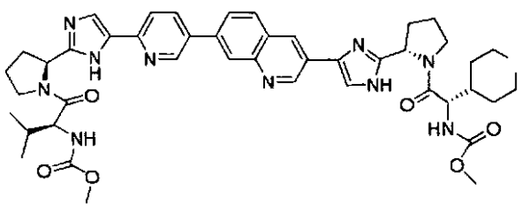
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
66		****	807.4
67		****	841.4
68		****	849.4
69		****	837.4
70		****	867.4

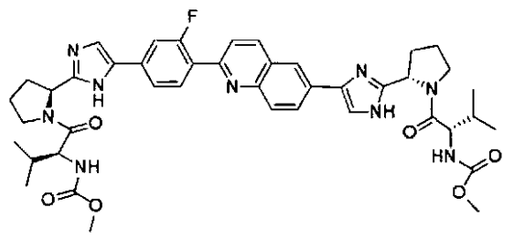
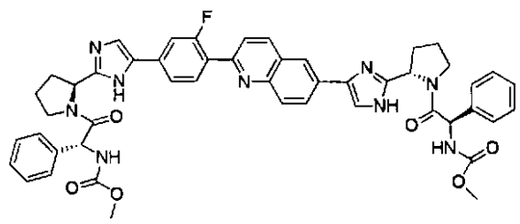
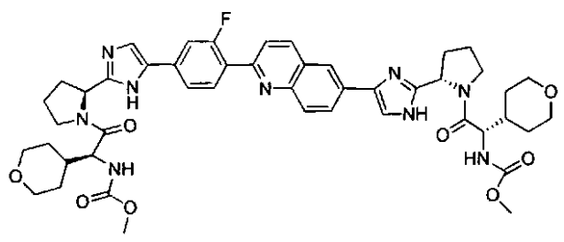
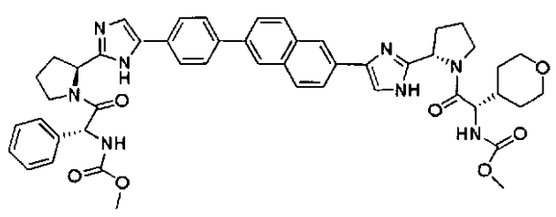
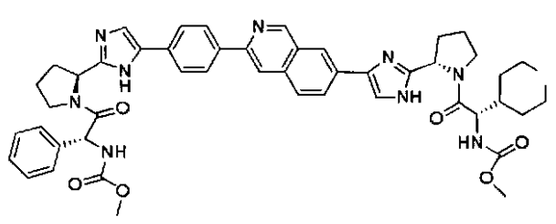
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
71		****	866.4
72		****	908.4
73		****	874.4
74		****	791.4
75		****	875.5

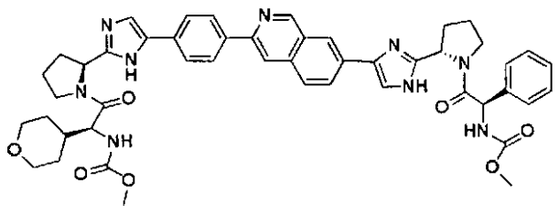
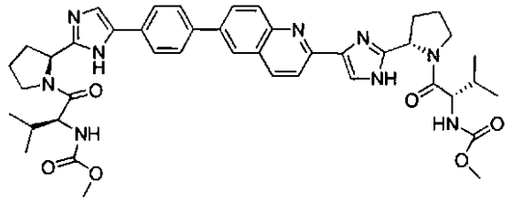
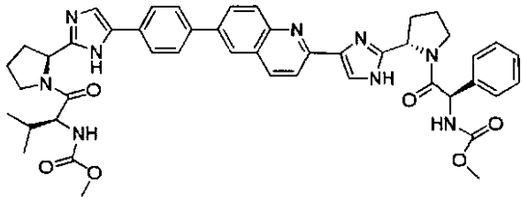
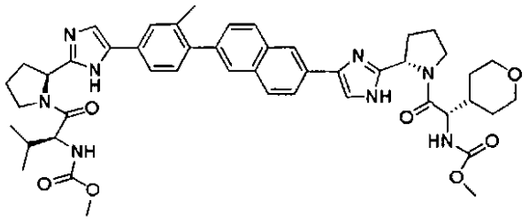
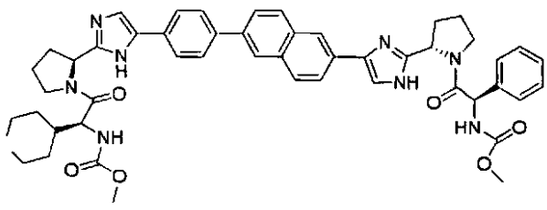
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
76		****	806.4
77		**	874.4
78		****	888.4
79		****	820.4
80		****	859.4

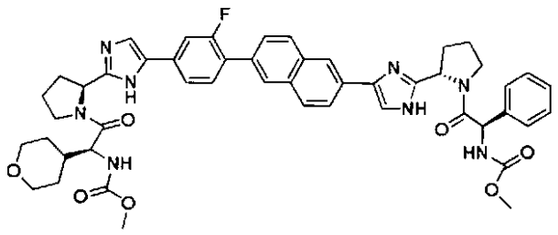
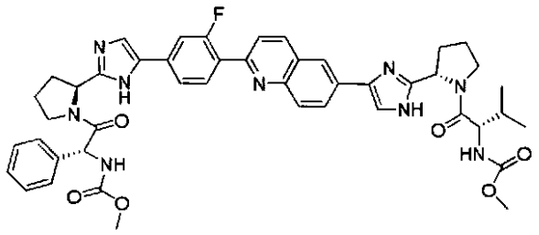
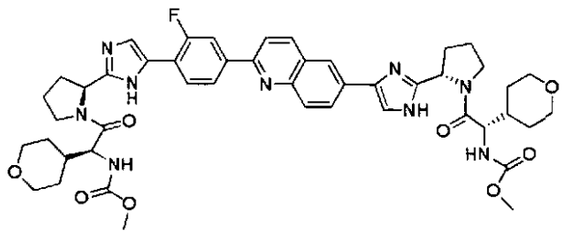
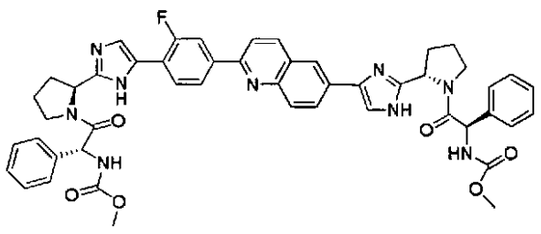
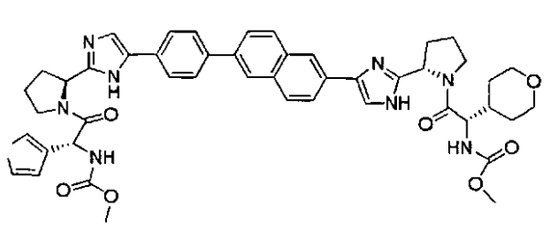
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
81		****	895.4
82		****	867.4
83		****	790.4
84		****	832.4
85		****	803.4

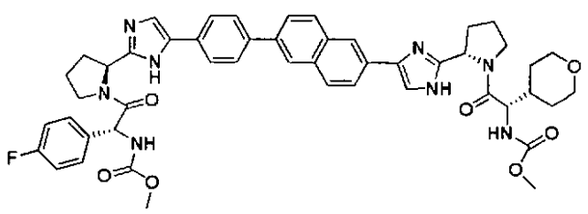
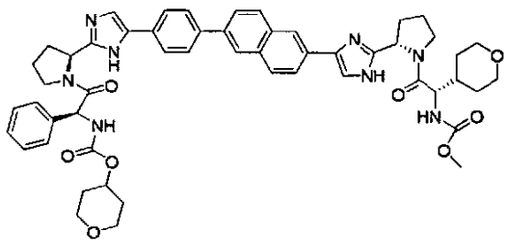
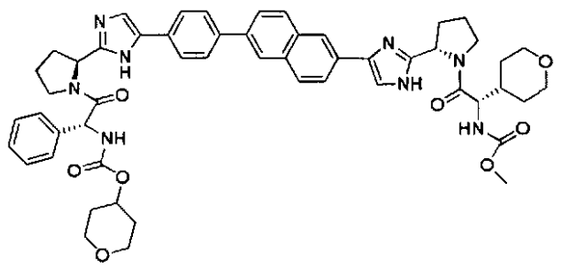
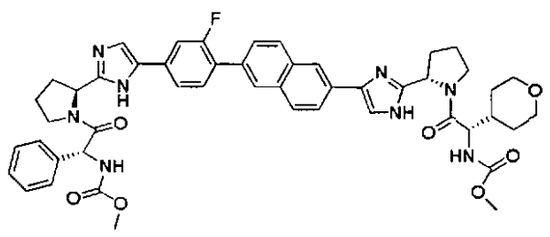
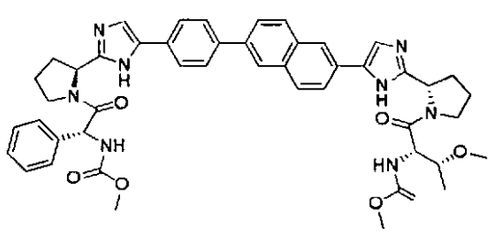
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
86		****	845.4
87		****	837.4
88		****	894.4
89		****	936.4
90		****	866.4

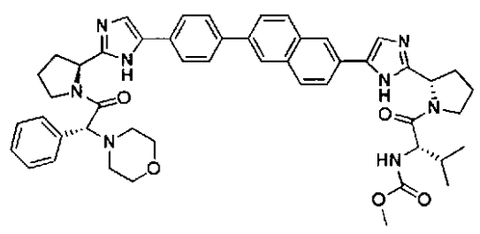
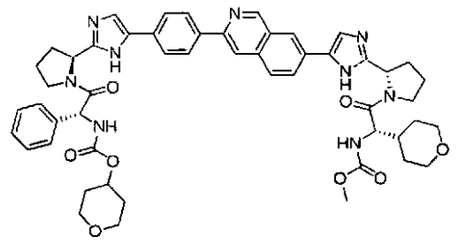
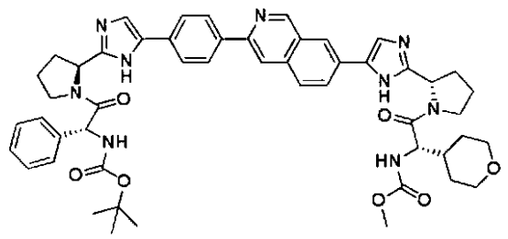
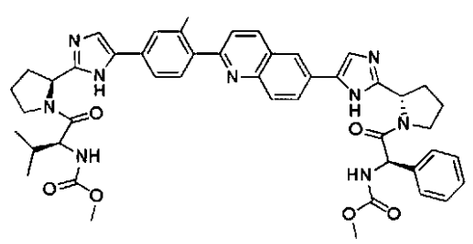
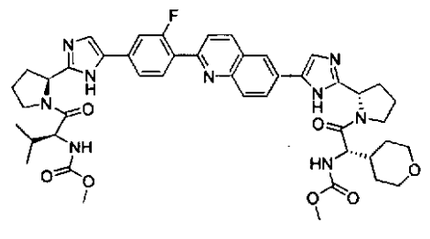
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
91		****	908.4
92		****	936.4
93		****	791.4
94		****	825.4
95		****	833.4

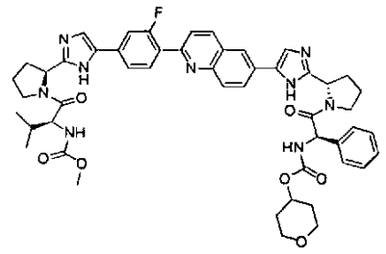
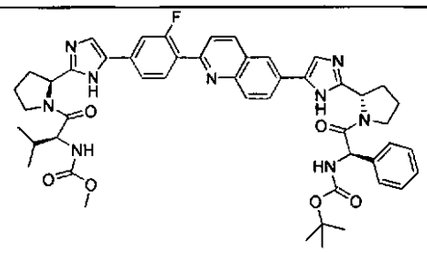
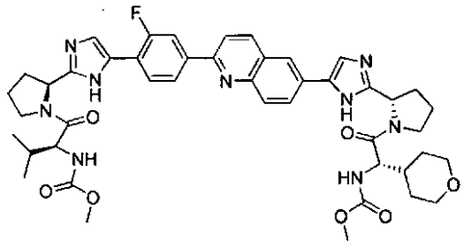
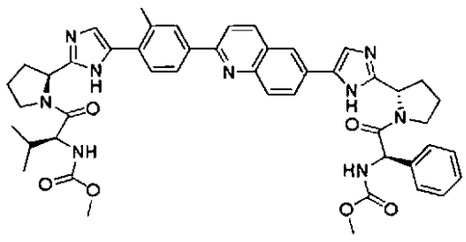
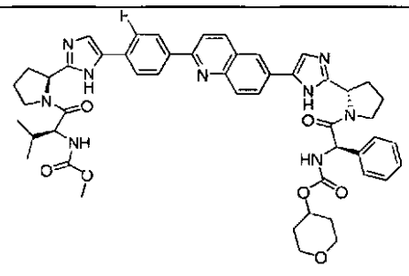
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
96		****	808.4
97		****	876.4
98		****	892.4
99		****	865.4
100		****	866.4

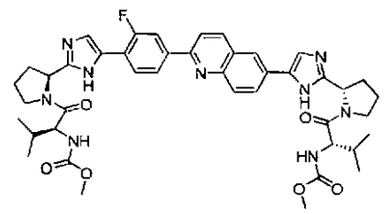
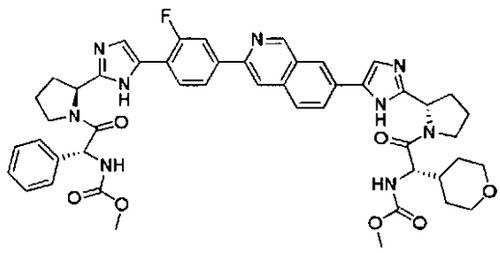
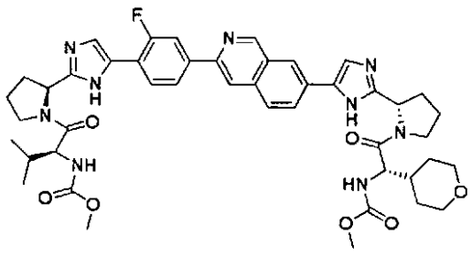
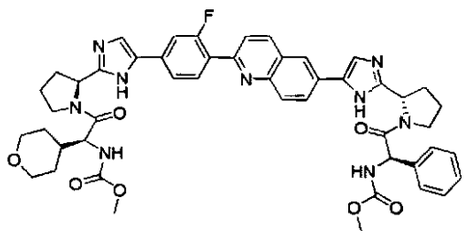
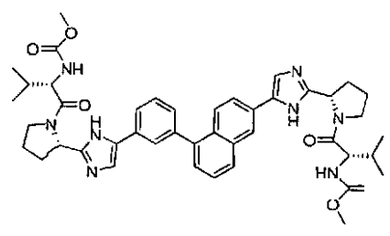
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
101		****	866.4
102		****	790.4
103		****	824.4
104		****	845.4
105		****	865.4

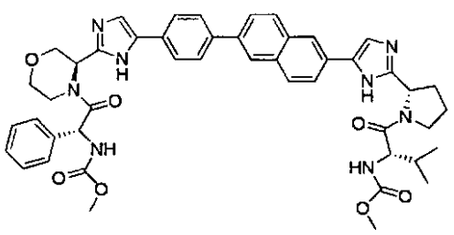
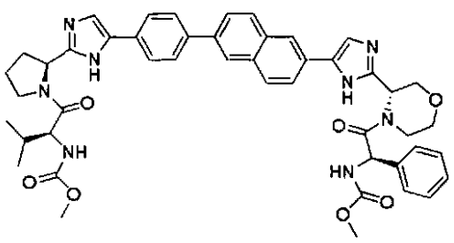
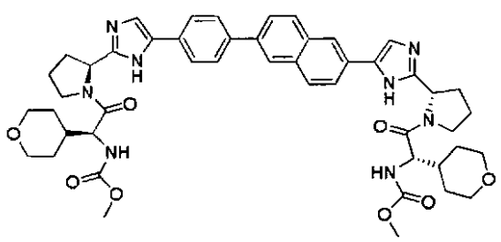
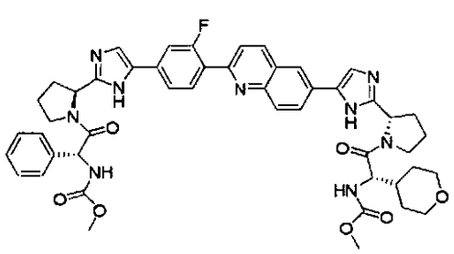
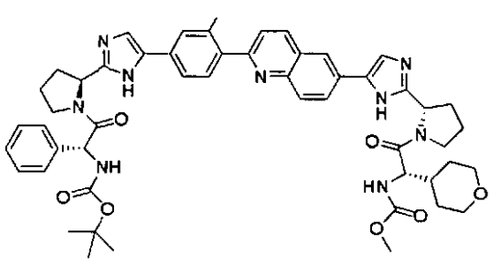
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
106		****	883.4
107		****	842.4
108		****	892.4
109		****	876.4
110		****	871.4

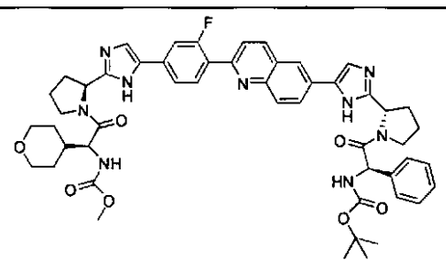
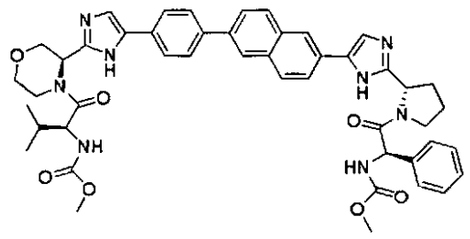
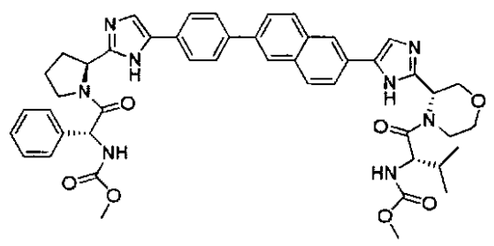
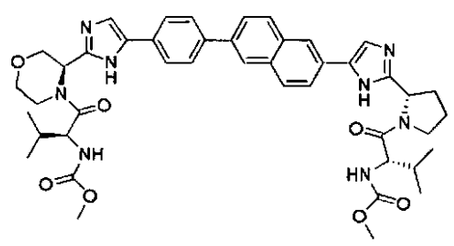
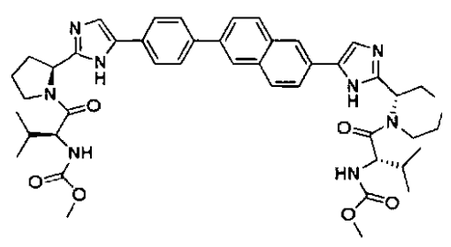
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
111		****	883.4
112		****	935.4
113		****	935.4
114		****	883.4
115		****	839.4

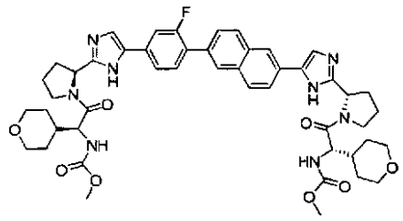
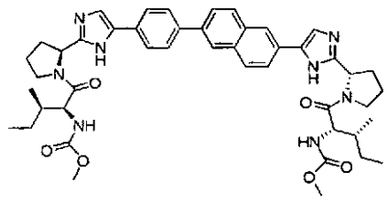
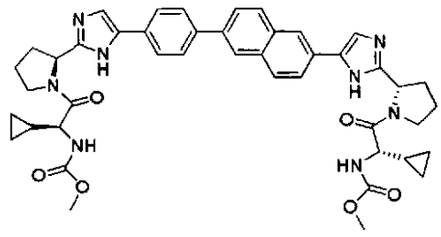
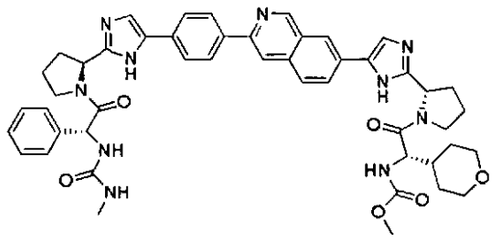
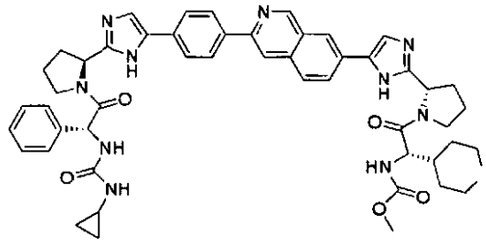
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
116		****	835.4
117		****	936.4
118		****	908.4
119		****	842.4
120		****	850.4

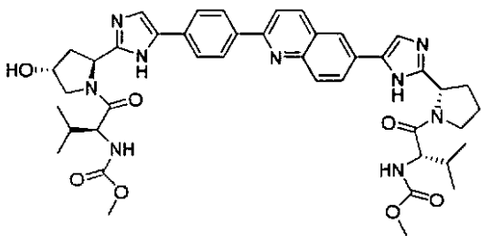
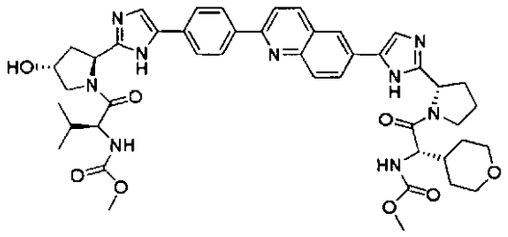
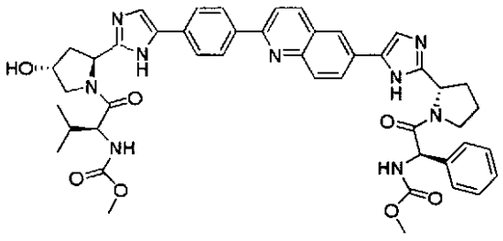
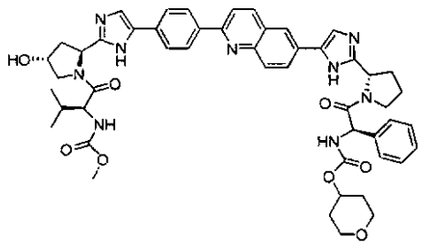
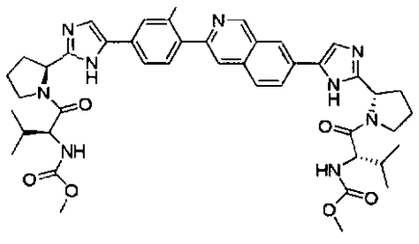
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
121		****	912.4
122		****	884.4
123		****	850.4
124		****	842.4
125		****	912.4

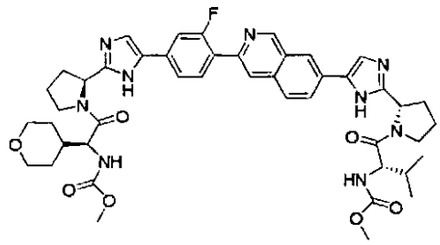
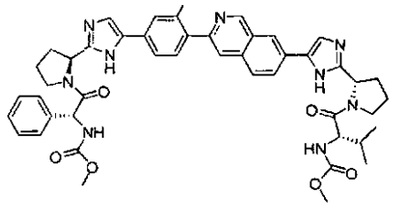
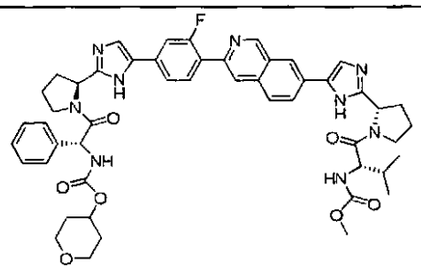
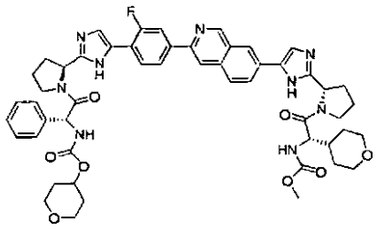
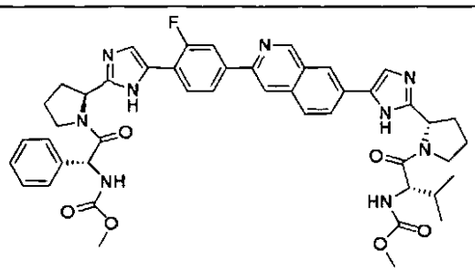
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
126		****	808.4
127		****	884.4
128		****	850.4
129		****	884.4
130		****	789.4

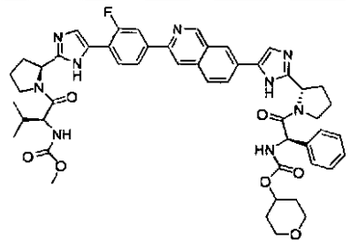
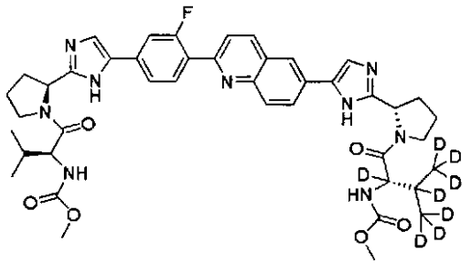
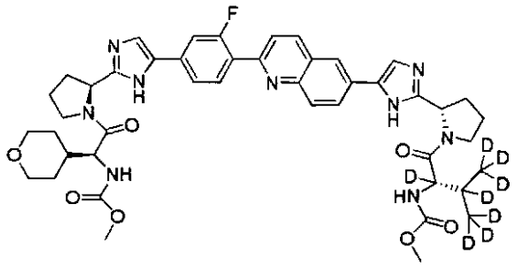
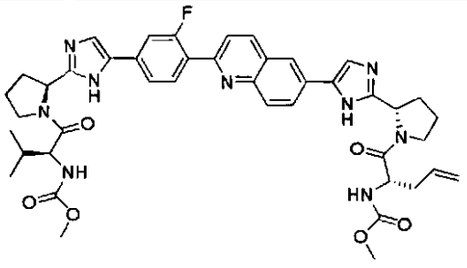
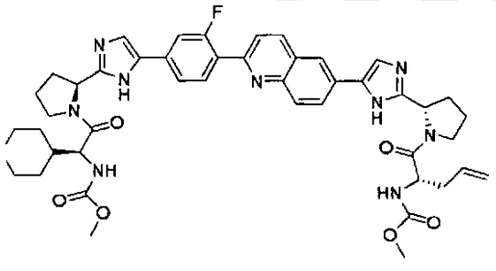
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
131		****	839.4
132		****	839.4
133		****	873.4
134		****	884.4
135		****	926.4

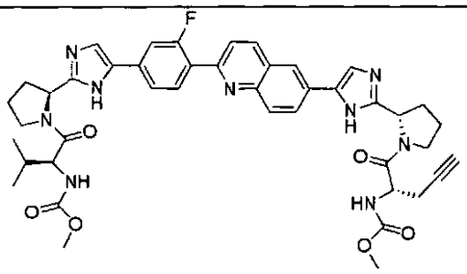
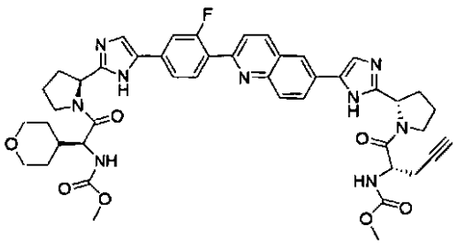
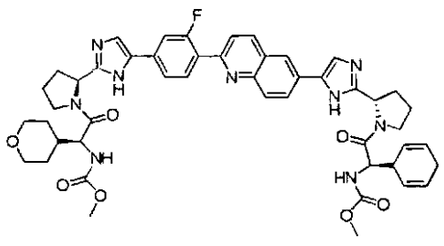
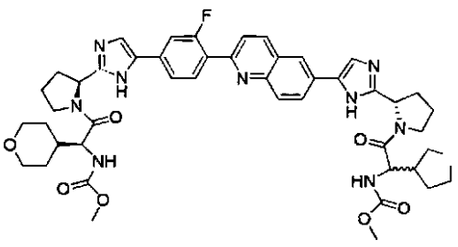
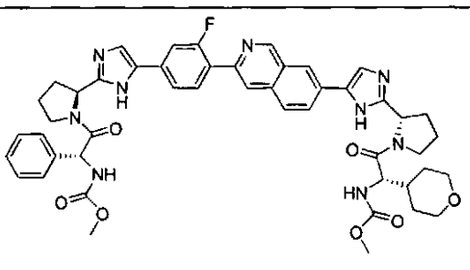
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
136		****	926.4
137		****	839.4
138		****	839.4
139		****	805.4
140		****	805.4

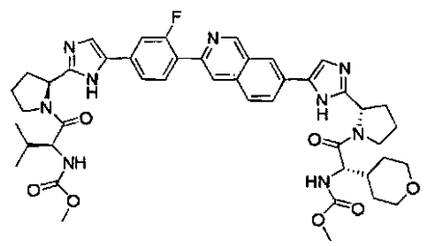
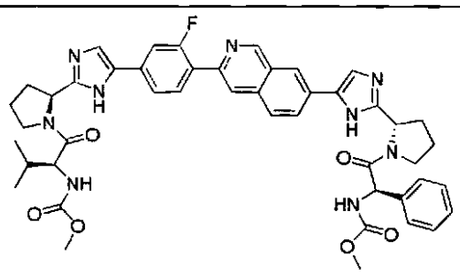
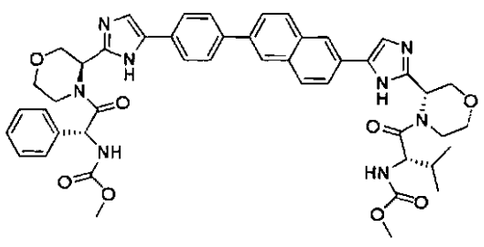
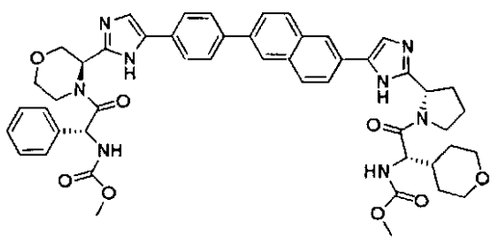
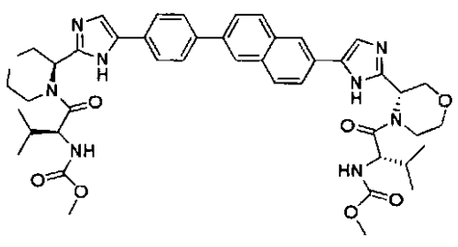
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
141		****	891.4
142		****	817.4
143		****	785.4
144		****	865.4
145		****	891.4

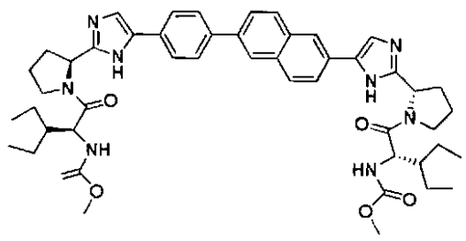
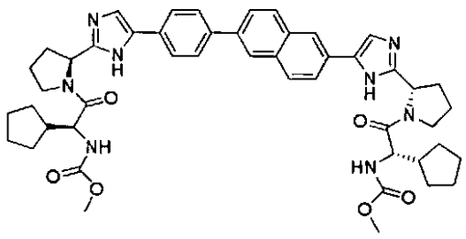
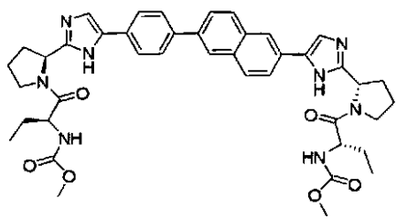
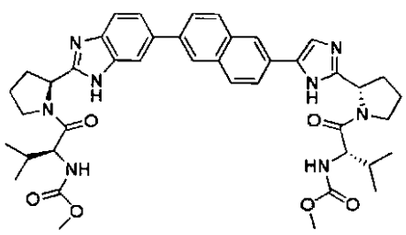
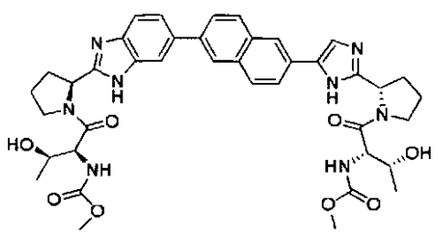
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
146		****	806.4
147		****	848.4
148		****	840.4
149		****	910.4
150		****	808.4

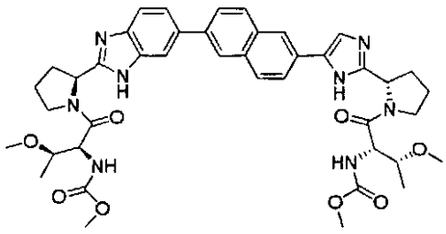
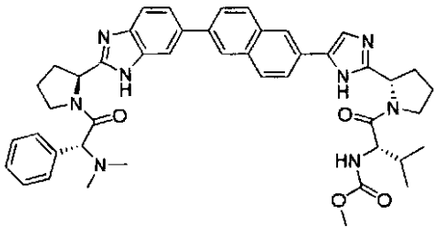
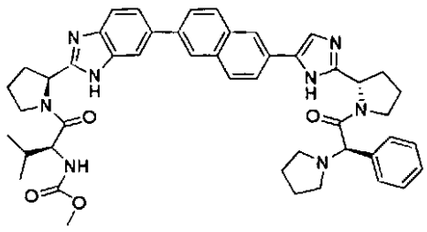
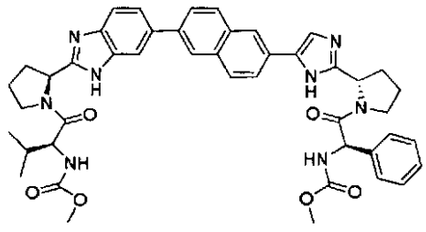
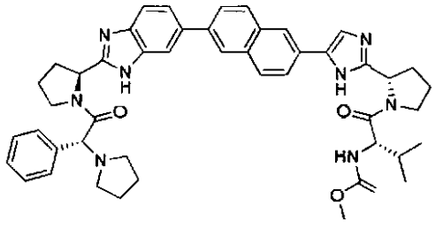
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
151		****	850.4
152		****	842.4
153		****	912.4
154		****	954.4
155		****	842.4

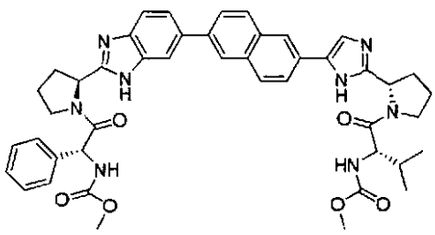
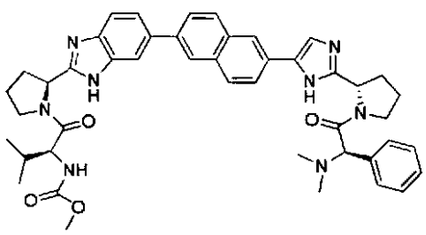
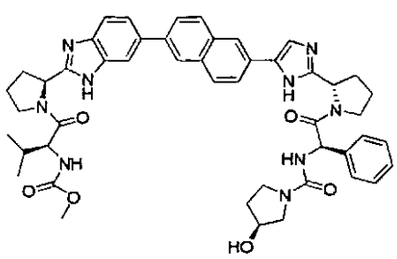
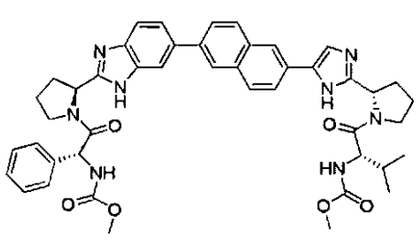
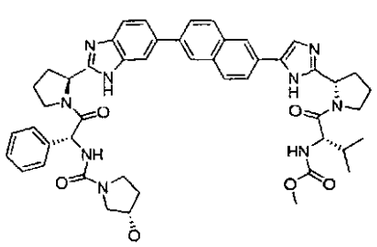
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
156		****	912.4
157			816.4
158			858.4
159			806.4
160			848.4

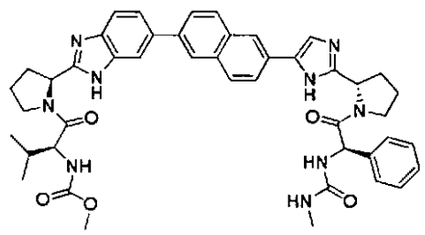
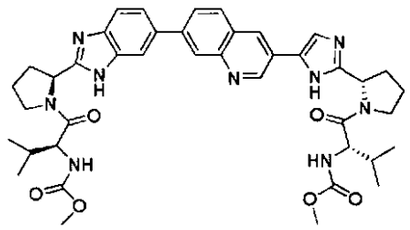
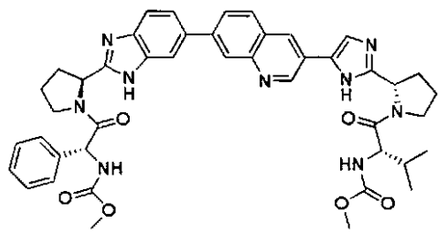
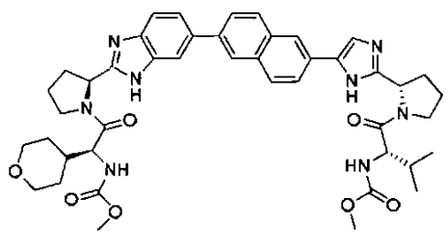
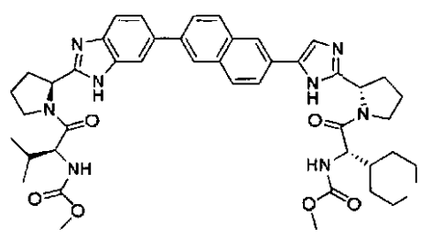
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
161			804.4
162			846.4
163			886.4
164			878.4
165			884.4

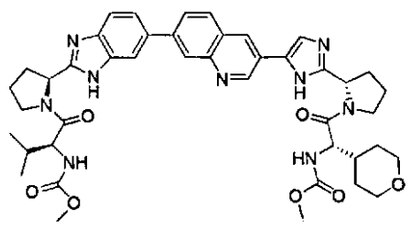
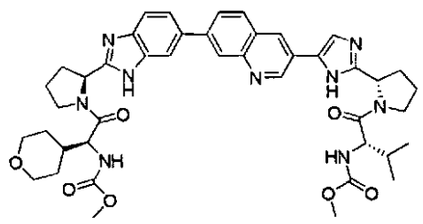
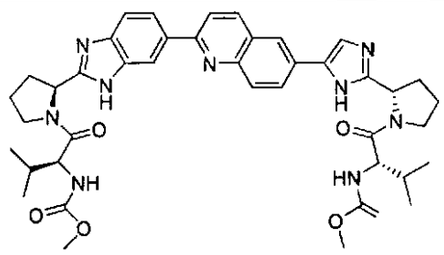
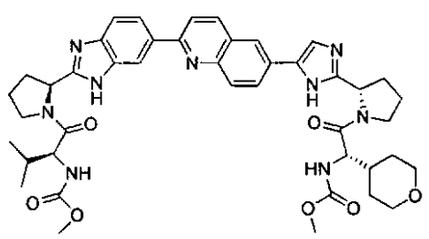
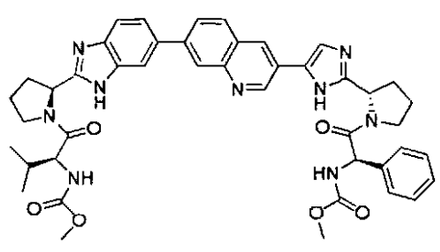
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
166			850.4
167			842.4
168			855.4
169			881.4
170			821.4

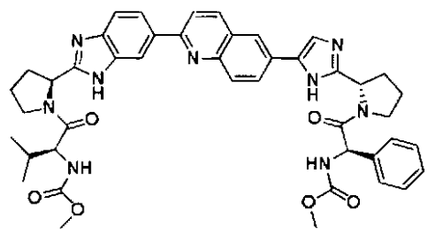
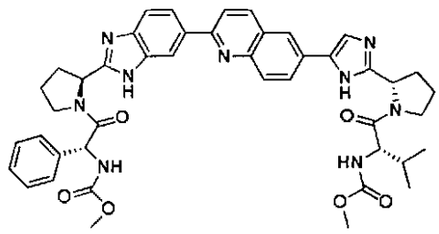
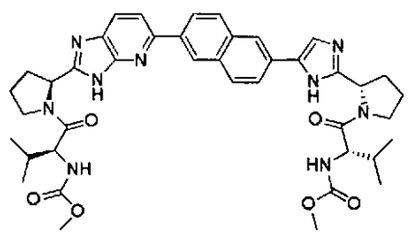
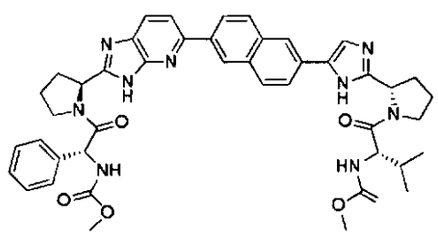
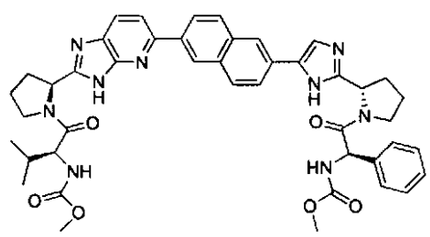
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
171			845.4
172			841.4
173			761.4
174		****	763.4
175		****	767.3

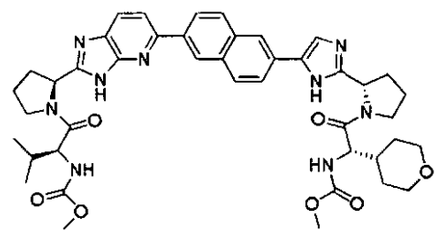
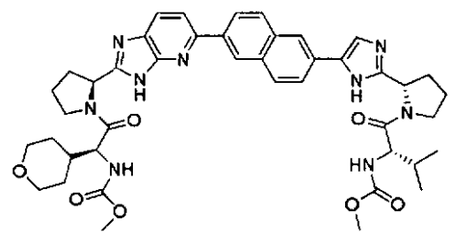
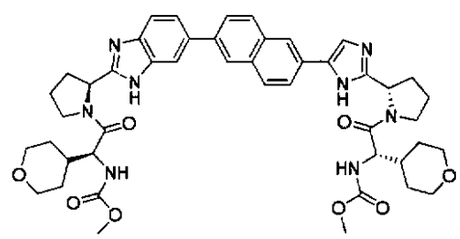
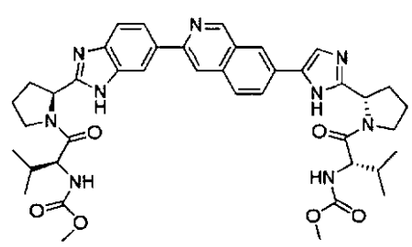
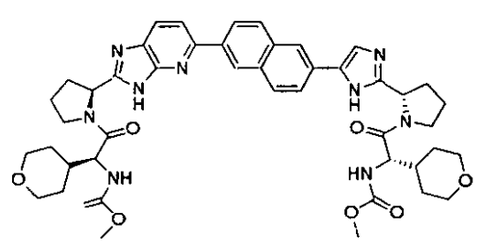
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
176		****	795.4
177		****	767.4
178		****	793.4
179		****	797.4
180		****	793.4

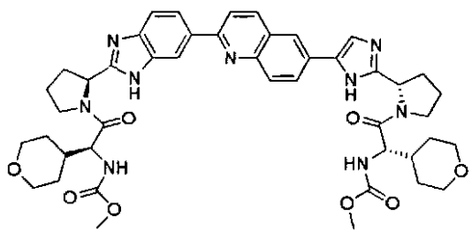
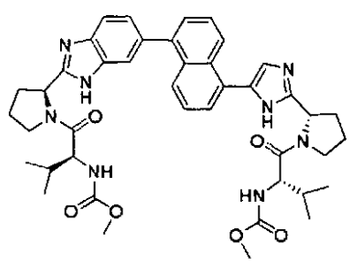
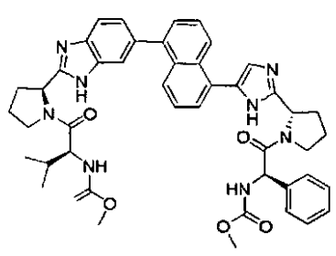
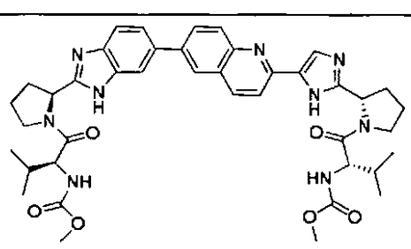
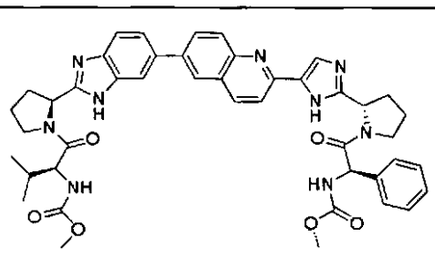
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
181		****	797.4
182		****	767.4
183		****	852.4
184		****	797.4
185		****	852.4

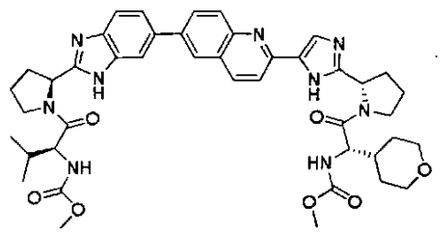
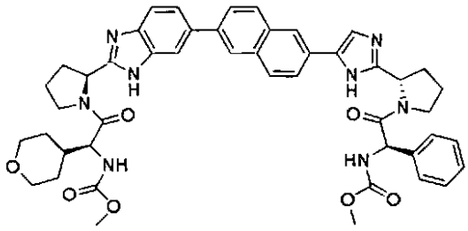
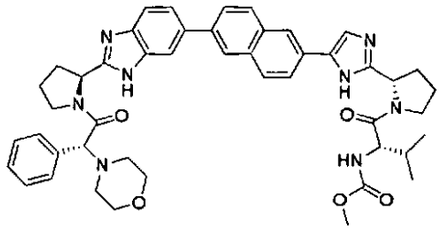
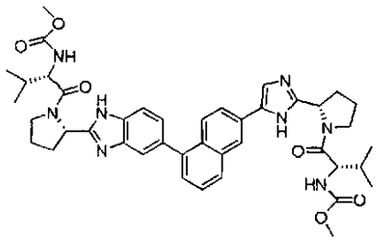
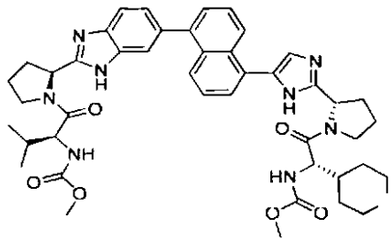
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
186		****	796.4
187		****	764.4
188		***	798.4
189		****	805.4
190		****	805.4

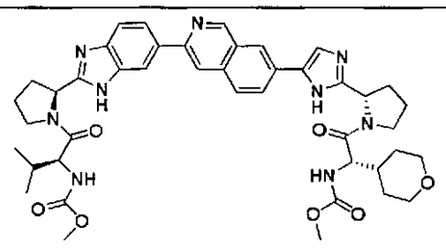
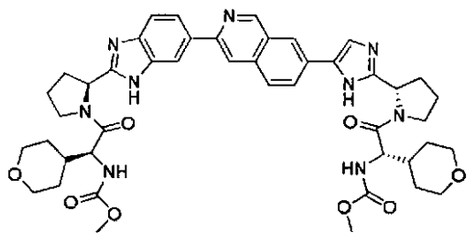
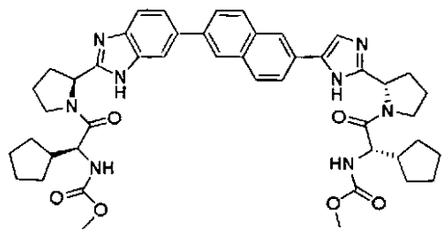
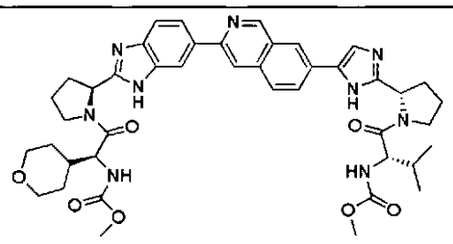
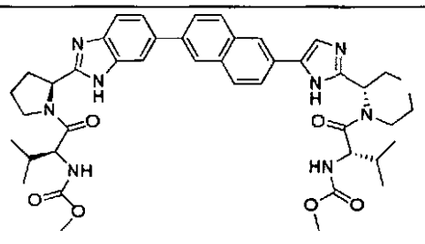
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
191		****	806.4
192		****	806.4
193		****	764.4
194		****	806.4
195		****	798.4

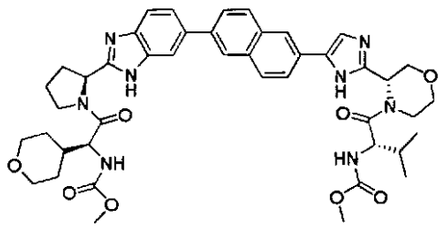
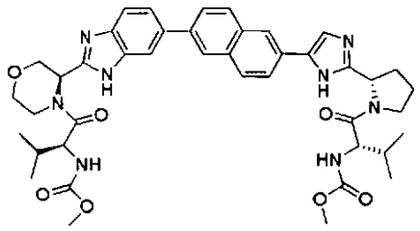
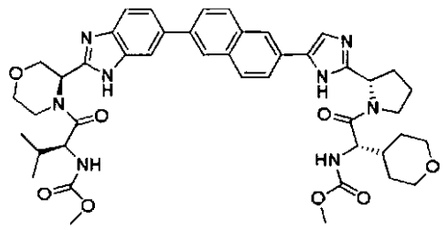
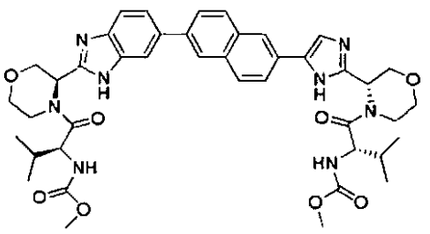
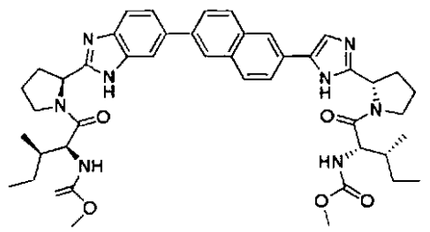
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
196		****	798.4
197		****	798.4
198		****	764.4
199		****	798.4
200		****	798.4

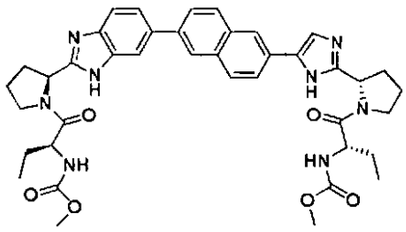
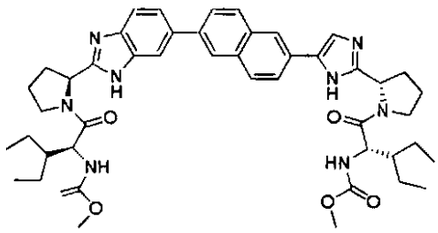
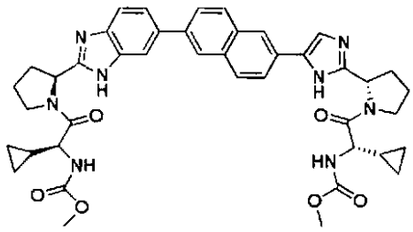
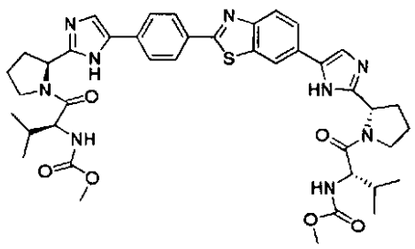
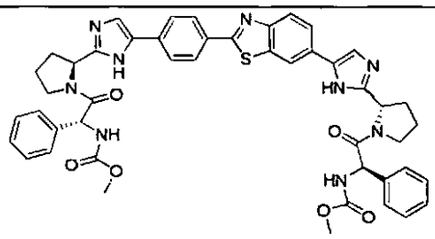
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
201		****	806.4
202		****	806.4
203		****	847.4
204		****	764.4
205		****	848.4

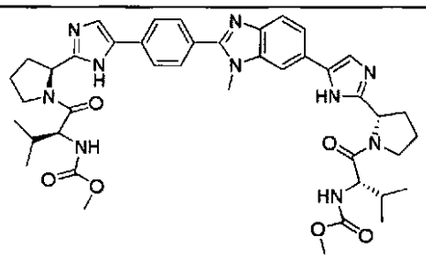
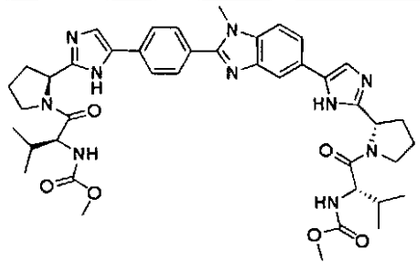
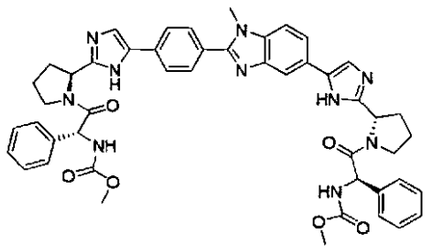
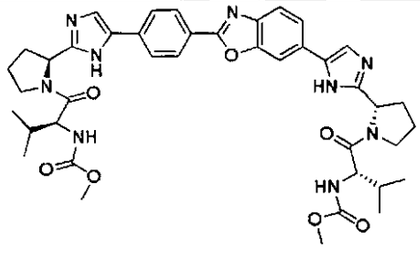
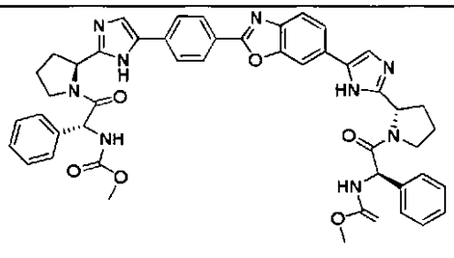
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
206		***	848.4
207		****	763.4
208		****	797.4
209		****	764.4
210		****	798.4

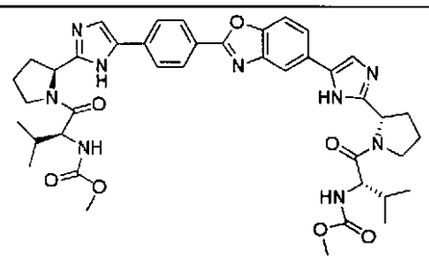
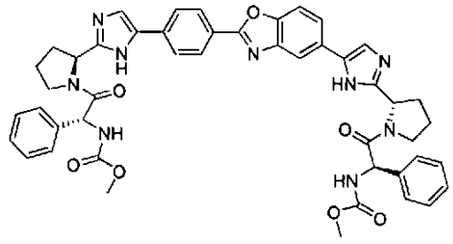
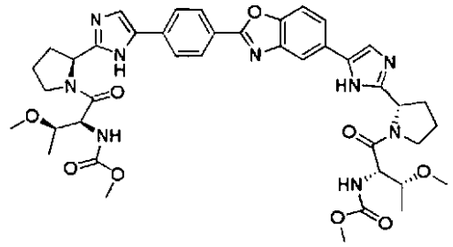
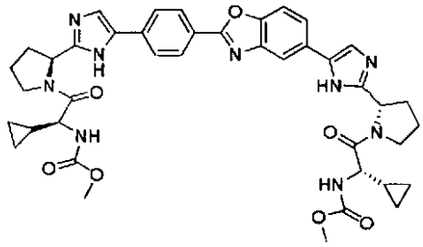
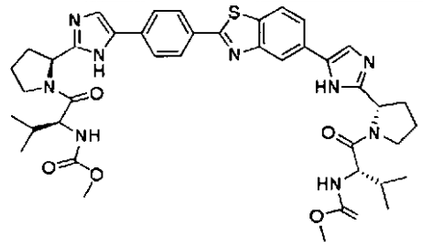
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
211		****	806.4
212		****	839.4
213		****	809.4
214		**	763.4
215		****	805.4

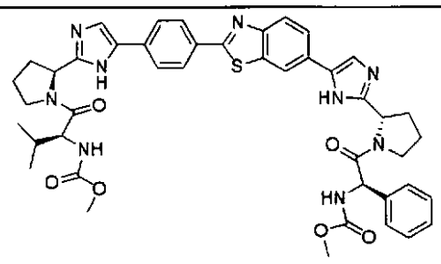
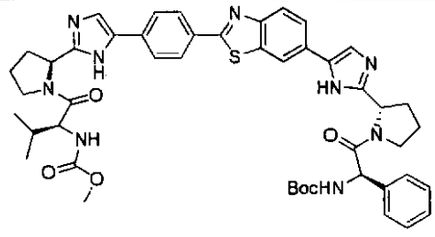
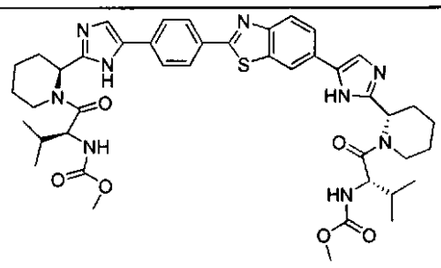
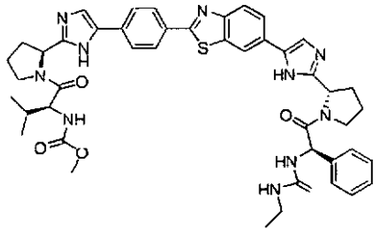
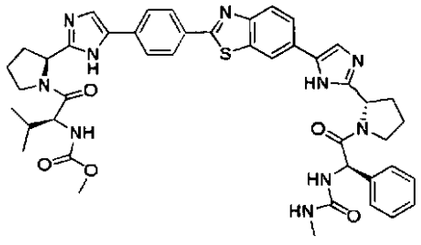
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
216		****	806.4
217		***	848.4
218		****	815.4
219			806.4
220			779.4

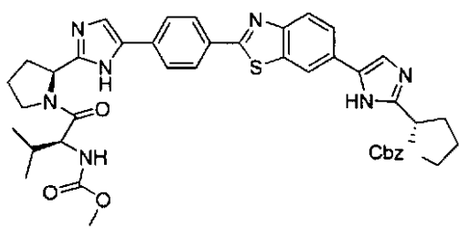
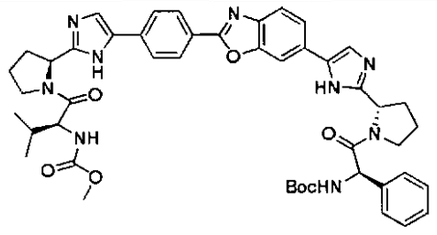
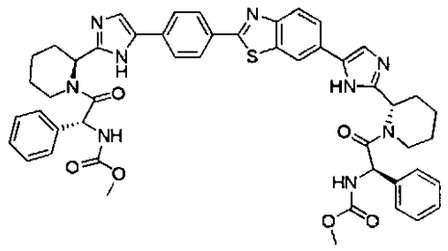
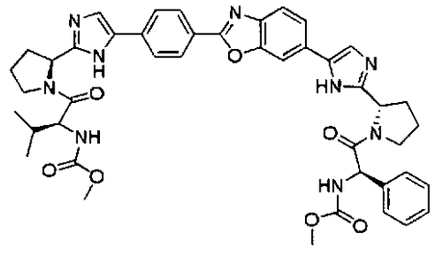
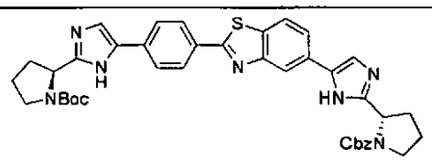
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
221			821.4
222			779.4
223			821.4
224			795.4
225			791.4

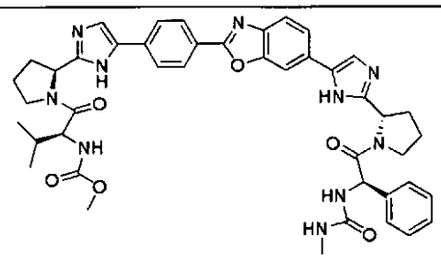
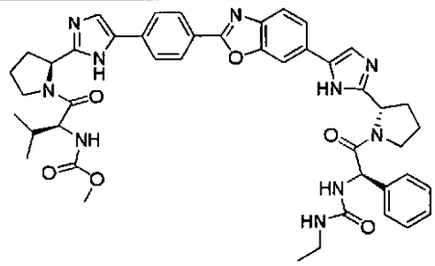
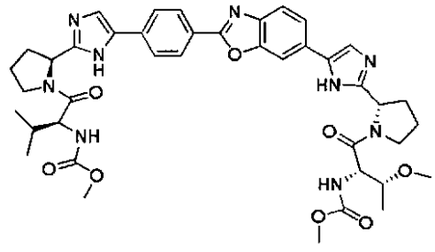
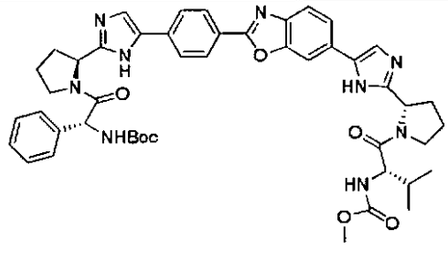
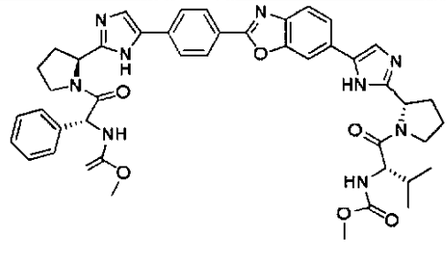
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
226			735.4
227			819.4
228			759.4
229		****	796.4
230		****	864.3

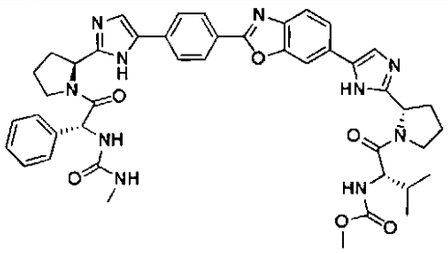
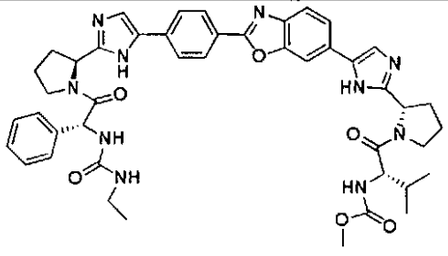
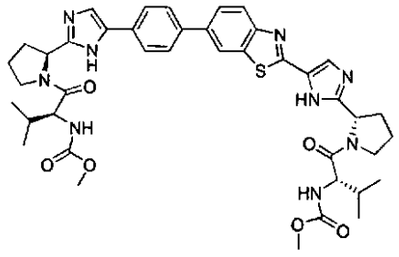
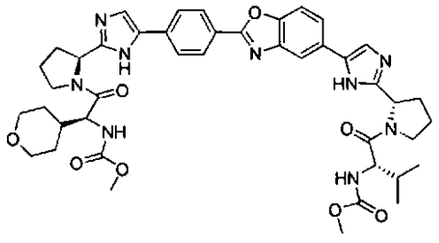
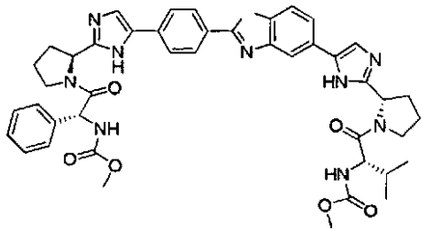
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
231		****	793.4
232		****	793.4
233		****	861.4
234		****	780.4
235		****	848.3

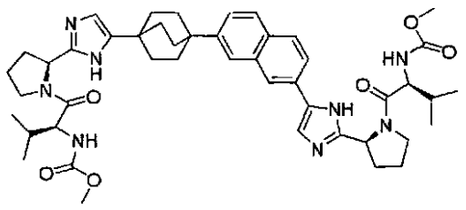
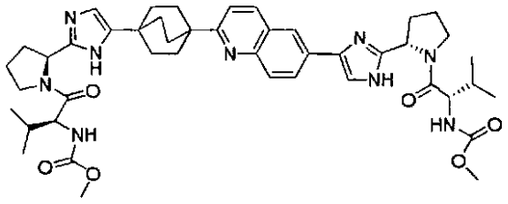
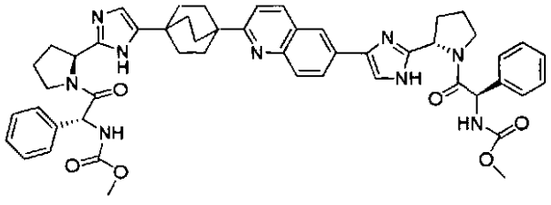
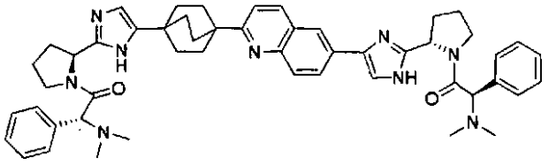
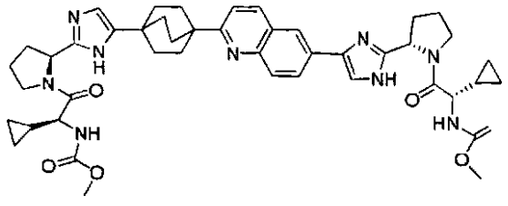
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
236		****	780.4
237		****	848.3
238		****	812.4
239		****	776.3
240		****	796.4

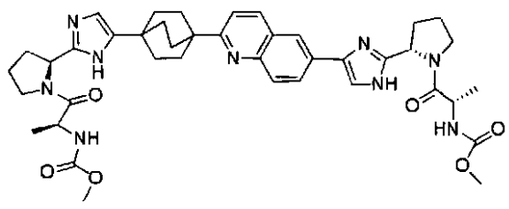
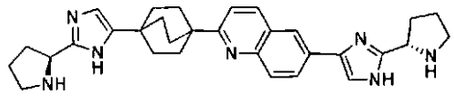
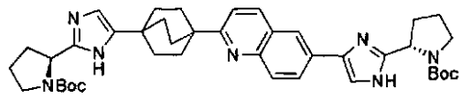
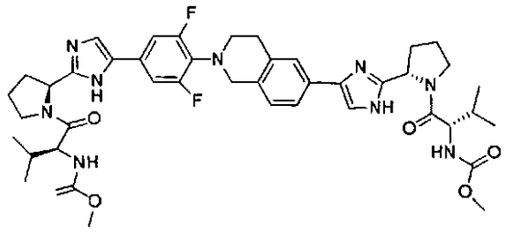
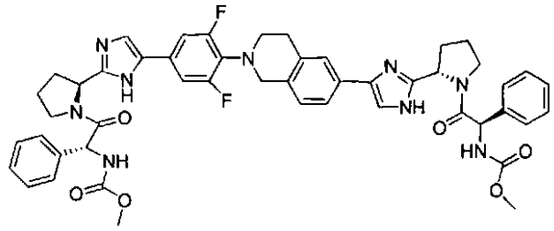
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
241		****	830.3
242		****	872.4
243		****	824.4
244		****	843.4
245		****	829.4

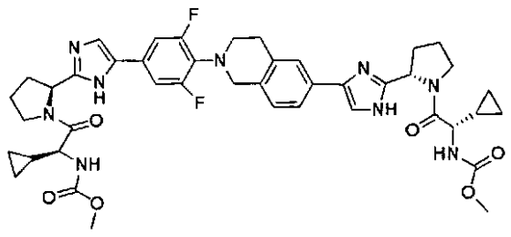
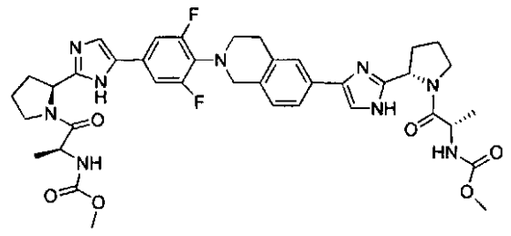
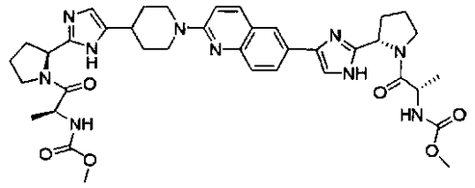
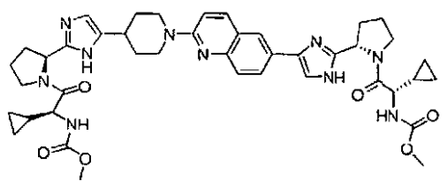
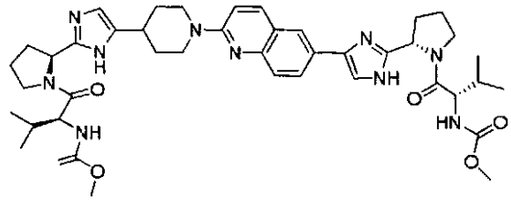
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
246		****	773.3
247		****	856.4
248		****	892.4
249		****	814.4
250		**	716.3

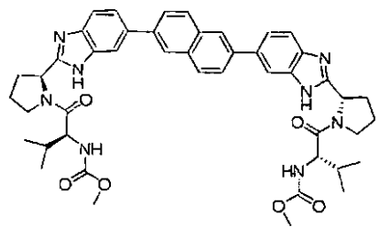
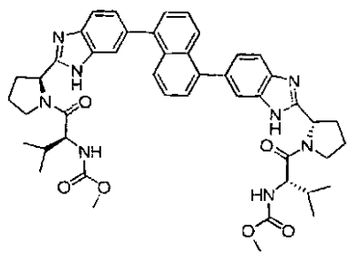
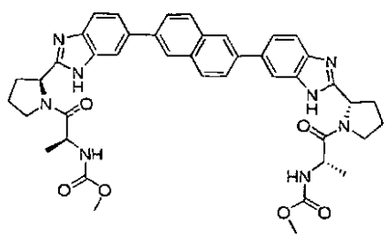
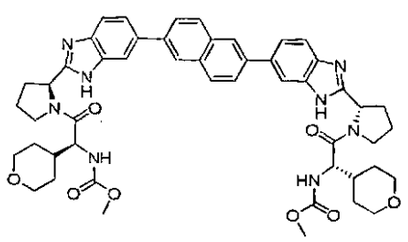
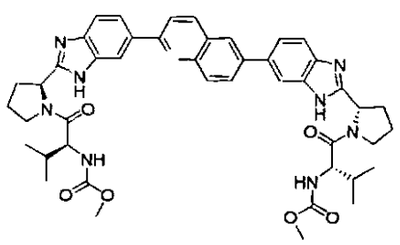
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
251		****	813.4
252		****	827.4
253		****	796.4
254		****	856.4
255		****	814.4

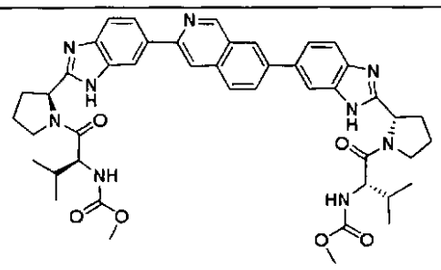
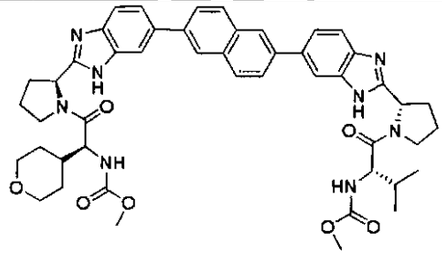
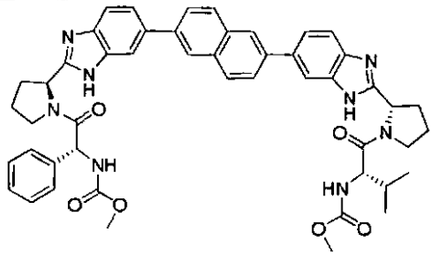
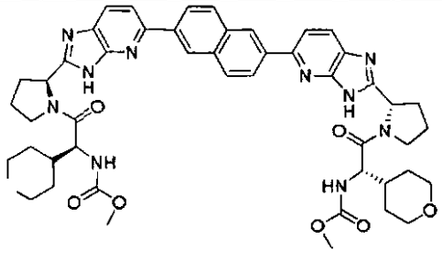
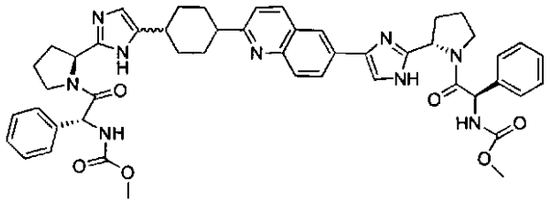
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
256		****	813.4
257		****	827.4
258		****	796.4
259		****	822.4
260		****	814.4

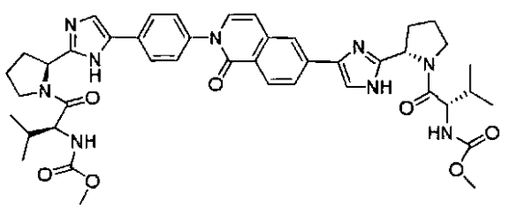
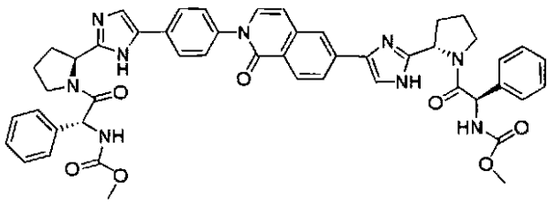
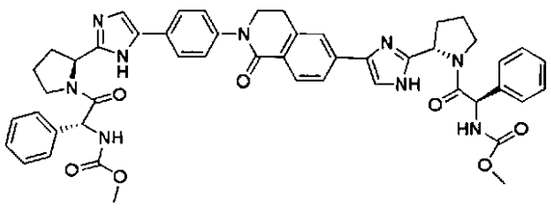
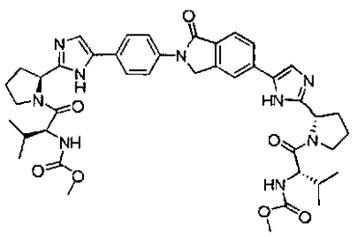
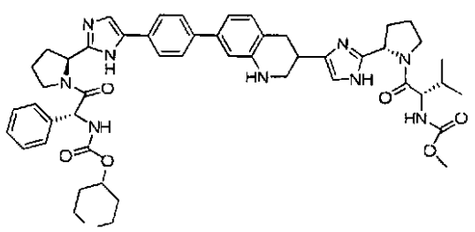
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
261		***	821.5
262		****	822.5
263		****	890.4
264		***	830.5
265		****	818.4

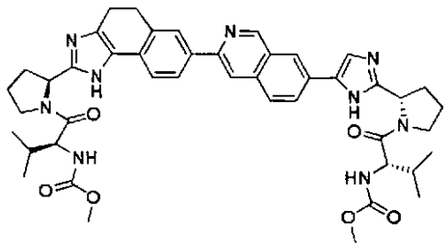
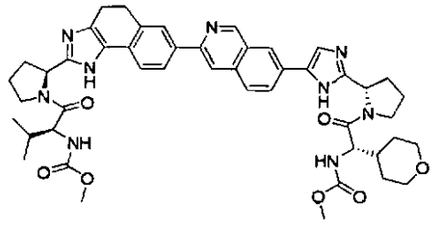
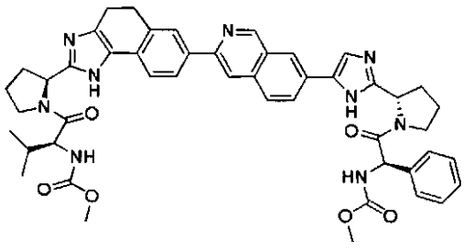
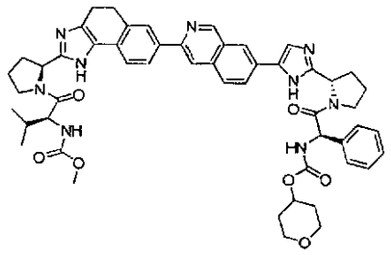
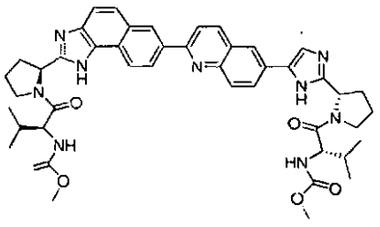
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
266		****	766.4
267		*	508.3
268		**	708.4
269		****	830.4
270		****	898.4

Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
271		****	826.4
272		****	774.3
273		***	741.4
274		***	793.4
275		****	797.4

Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
276		****	813.4
277		****	813.4
278		****	757.3
279		****	897.4
280		****	814.4

Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
281		****	814.4
282		****	855.4
283		****	847.4
284			899.4
286		****	864.4

Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
287		****	806.4
288		****	874.4
289		****	876.4
290		****	794.4
291		****	898.5

Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
292		****	816.4
293		****	858.4
294		****	850.4
295		****	920.4
296		****	814.4

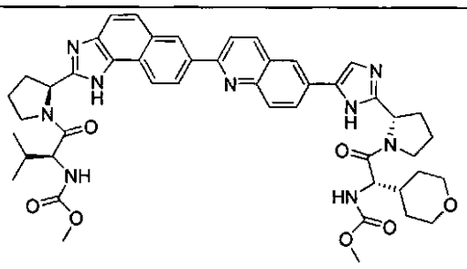
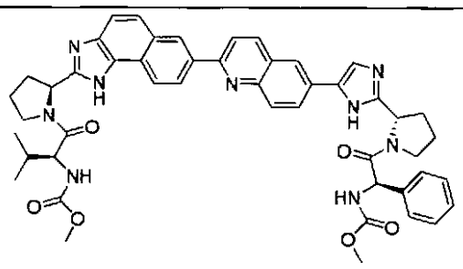
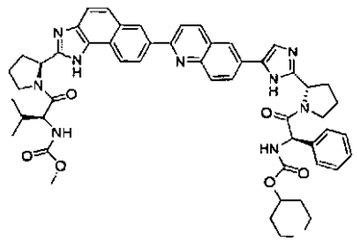
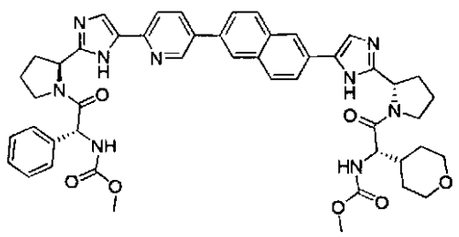
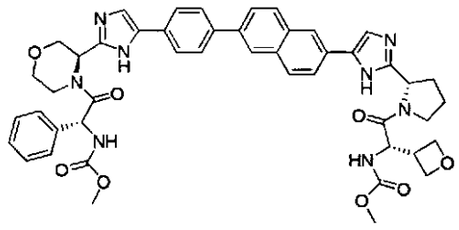
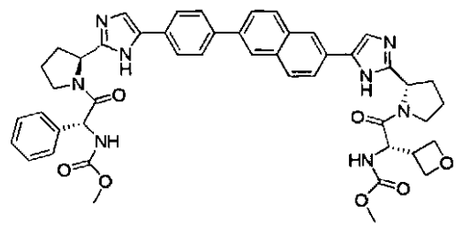
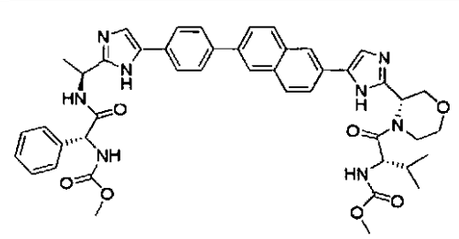
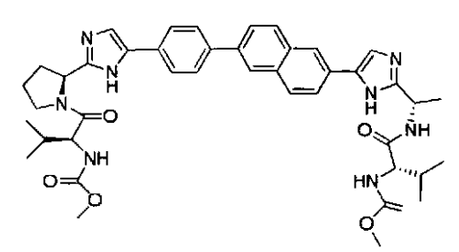
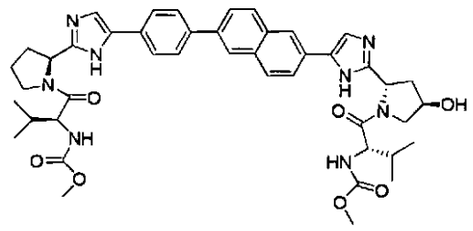
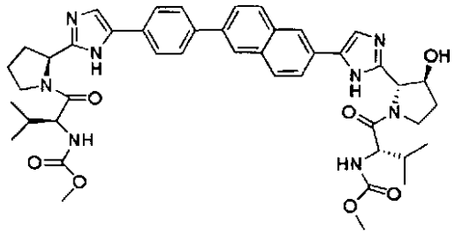
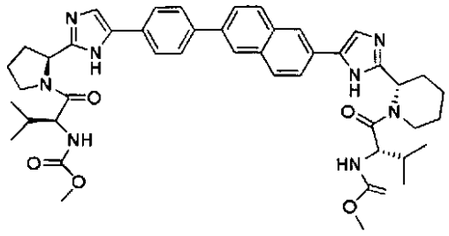
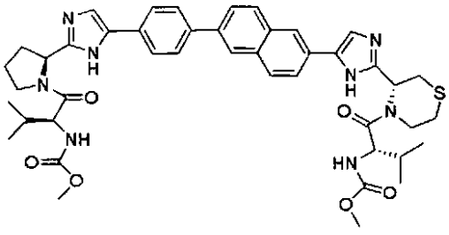
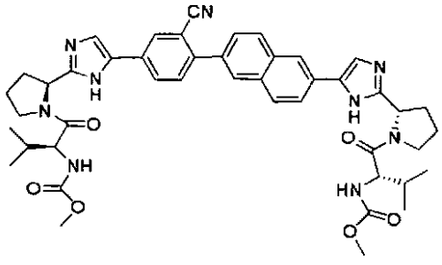
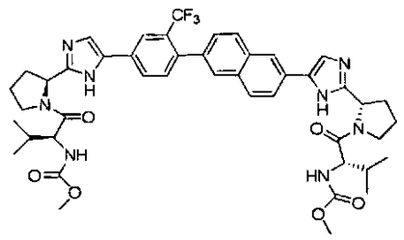
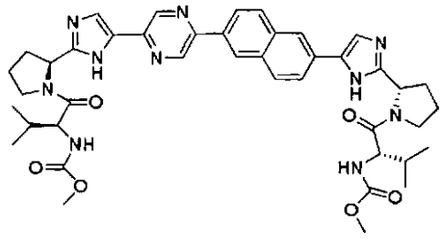
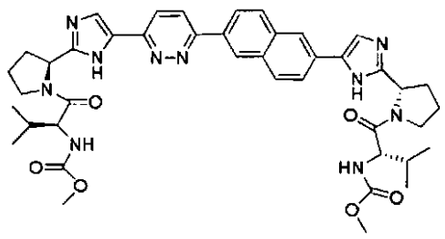
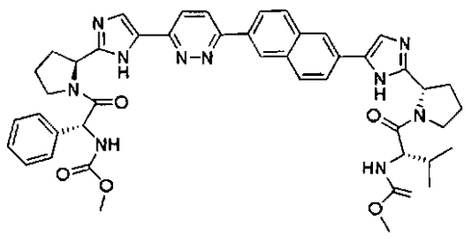
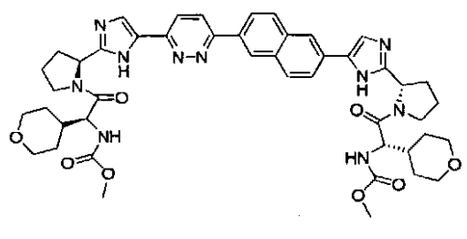
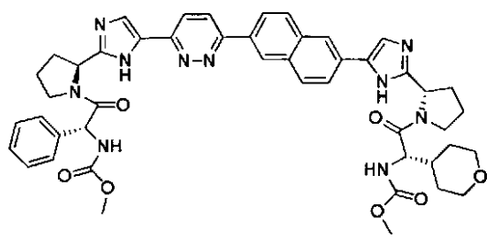
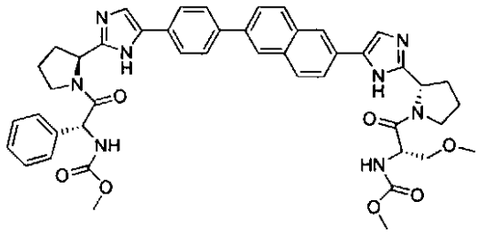
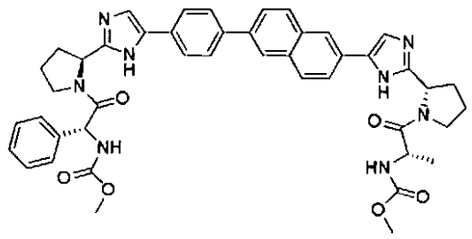
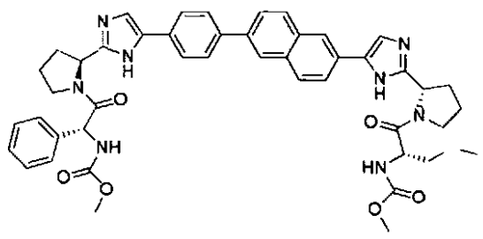
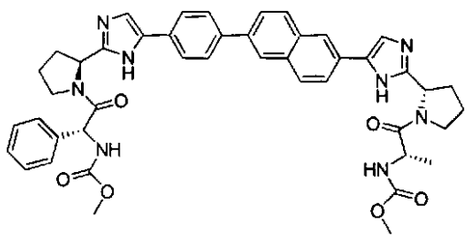
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)+
297		****	856.4
298		****	848.4
299		****	918.4

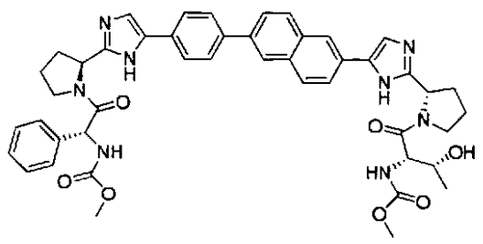
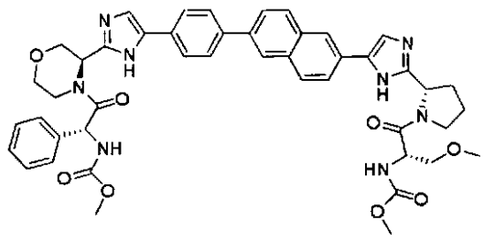
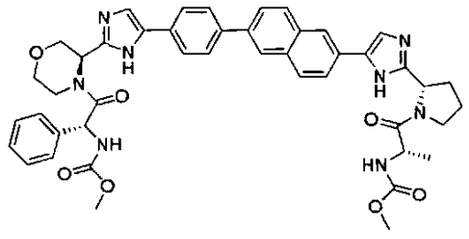
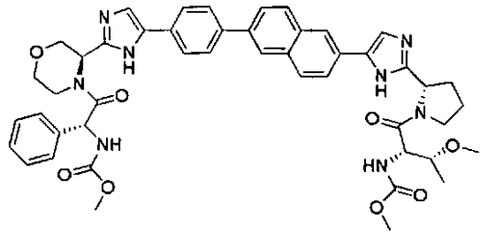
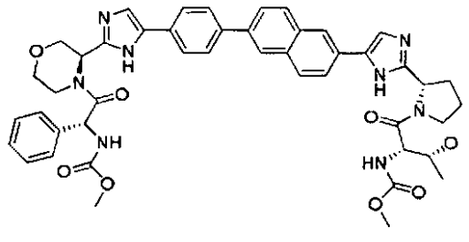
Tabla 2

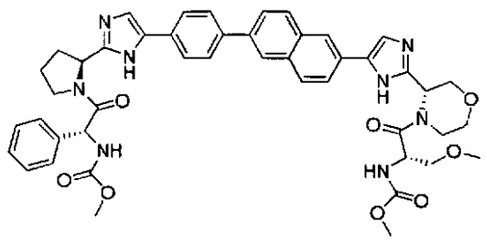
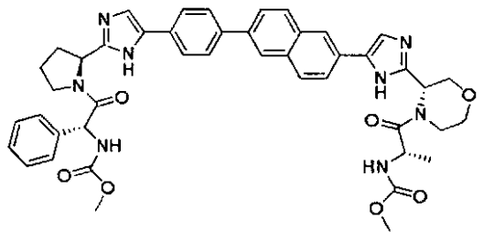
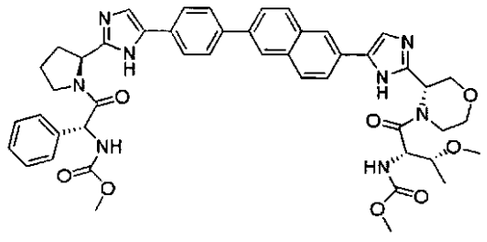
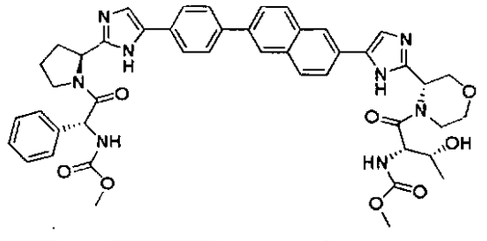
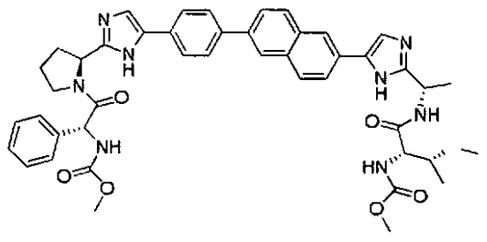
Compuesto	Estructura
300	
301	
302	
303	
304	

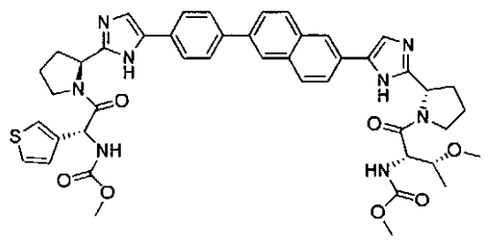
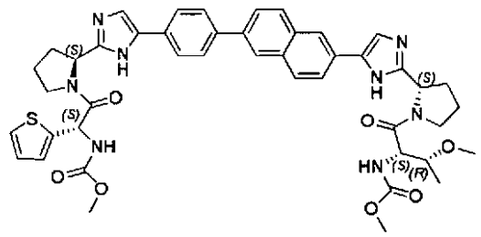
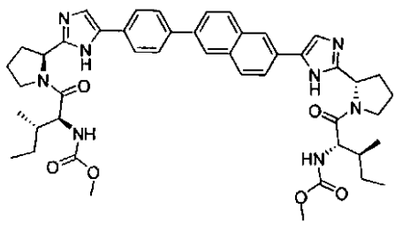
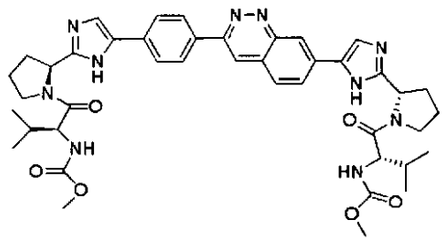
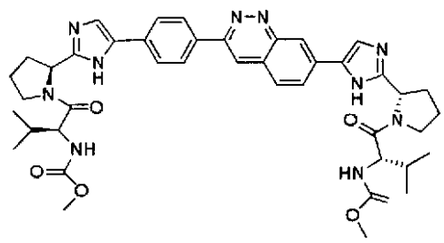
Compuesto	Estructura
305	
306	
307	
308	
309	

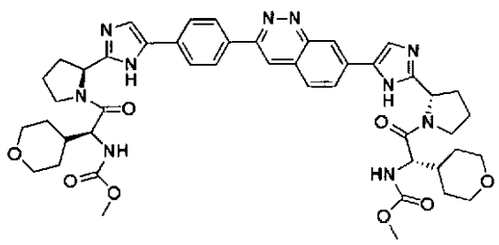
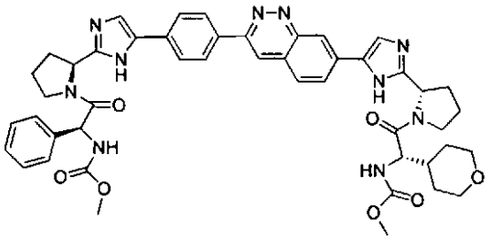
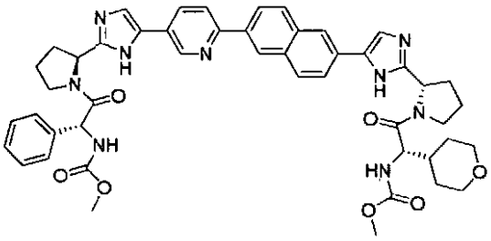
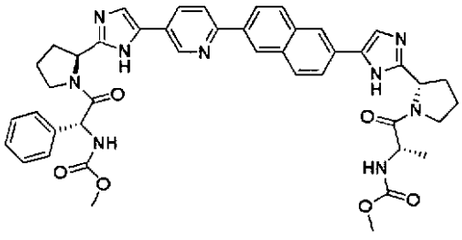
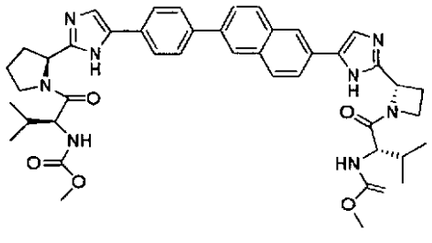
Compuesto	Estructura
310	
311	
312	
313	
314	

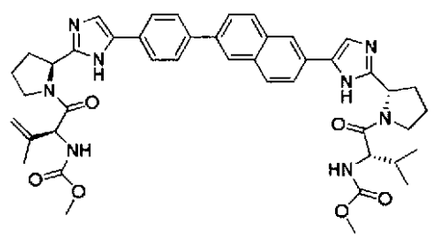
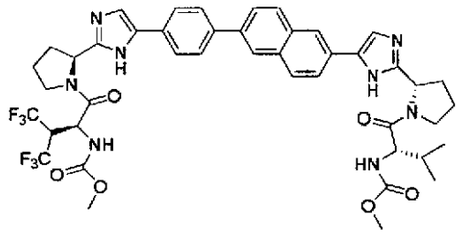
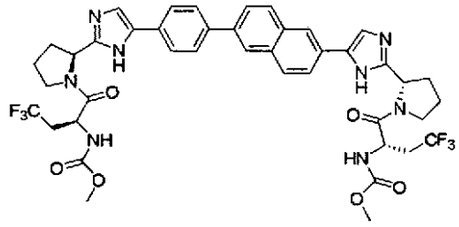
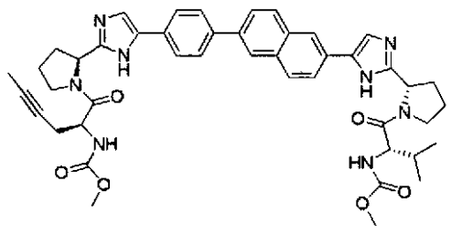
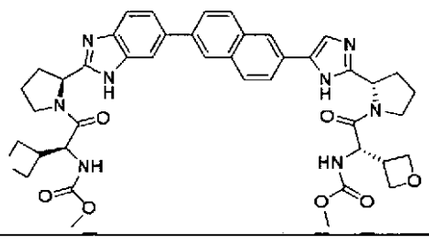
Compuesto	Estructura
315	
316	
317	
318	
319	

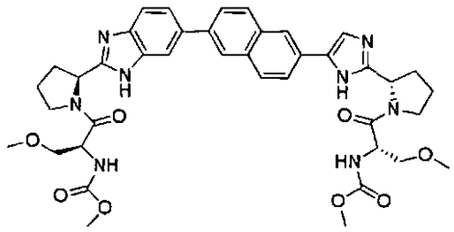
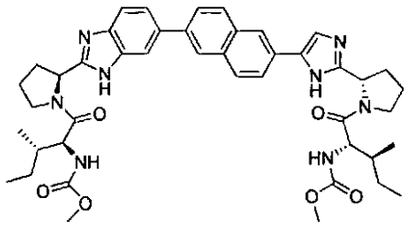
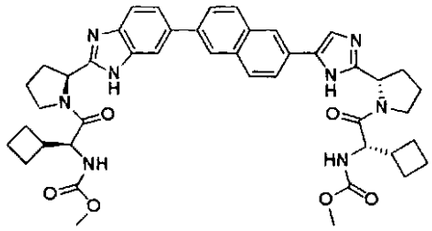
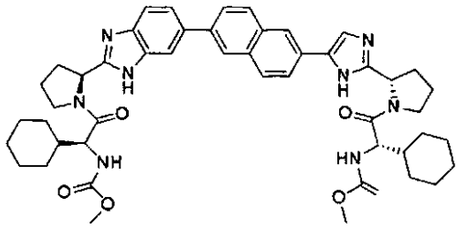
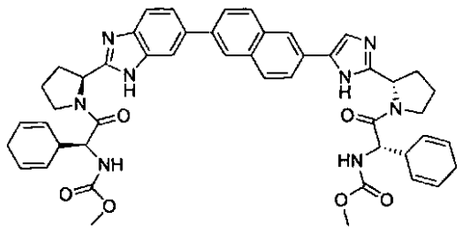
Compuesto	Estructura
320	
321	
322	
323	
324	

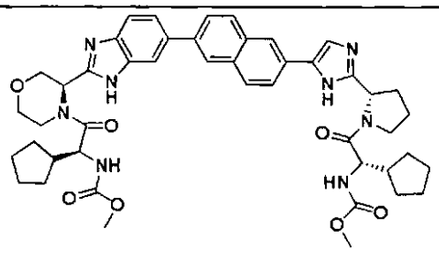
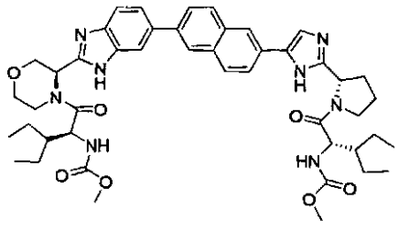
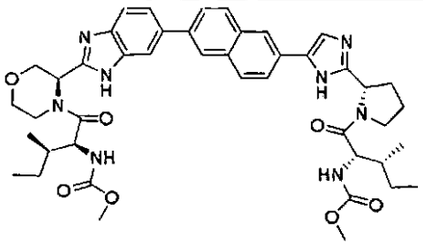
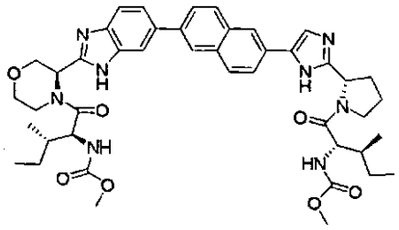
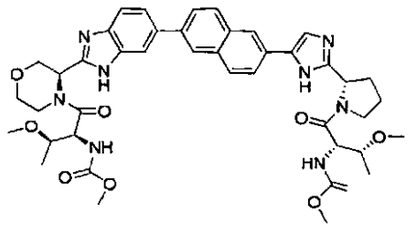
Compuesto	Estructura
325	
326	
327	
328	
329	

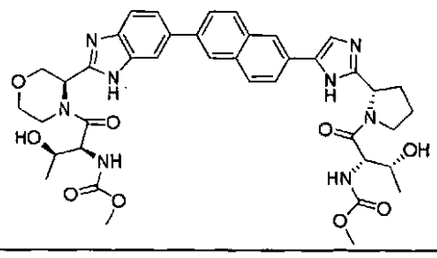
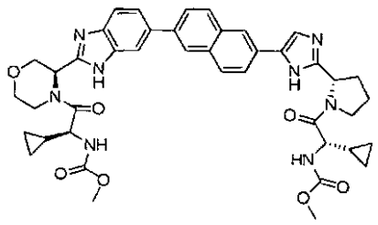
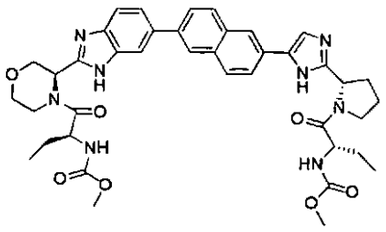
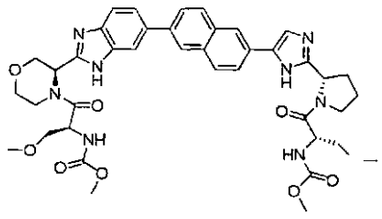
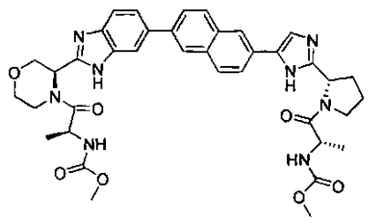
Compuesto	Estructura
330	
331	
332	
333	
334	

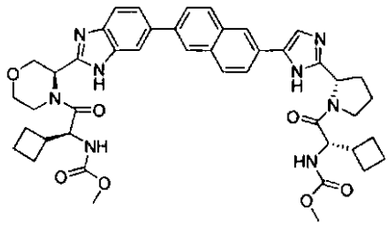
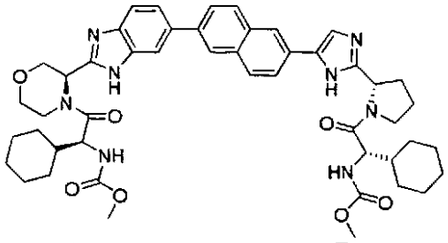
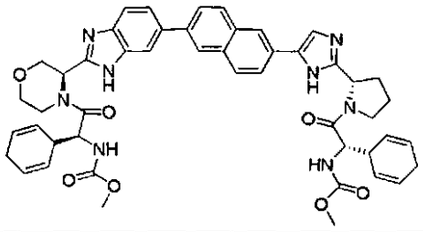
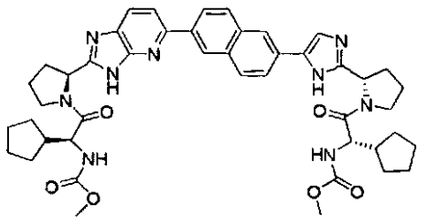
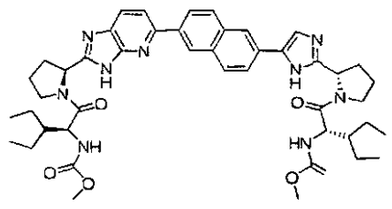
Compuesto	Estructura
335	
336	
337	
338	
339	

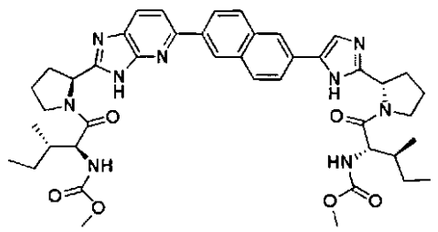
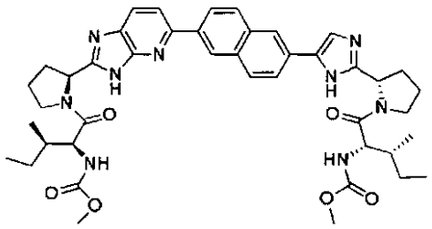
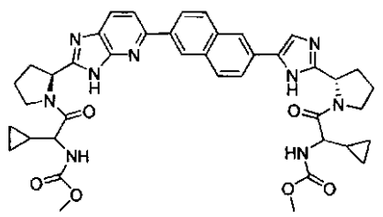
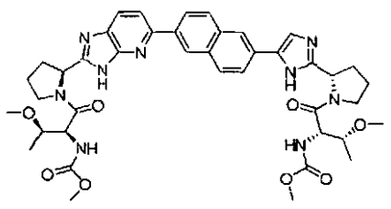
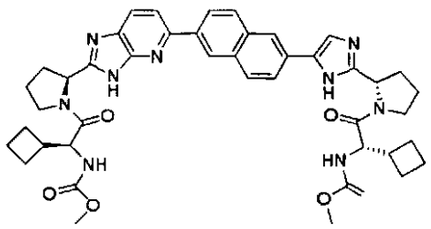
Compuesto	Estructura
340	
341	
342	
343	
344	

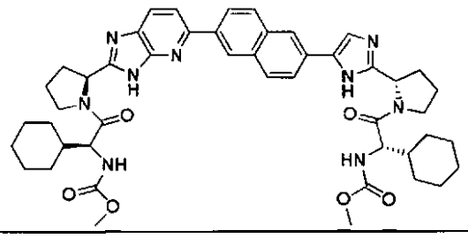
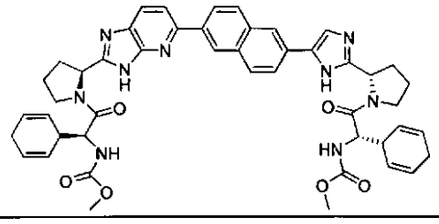
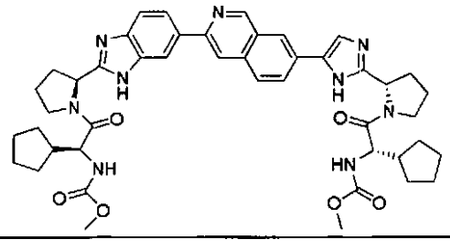
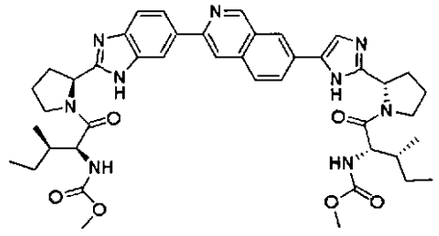
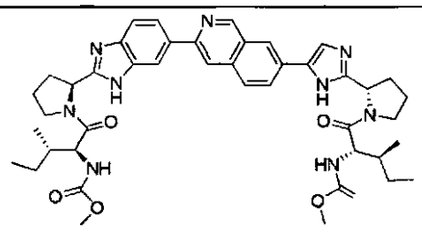
Compuesto	Estructura
345	
346	
347	
348	
349	

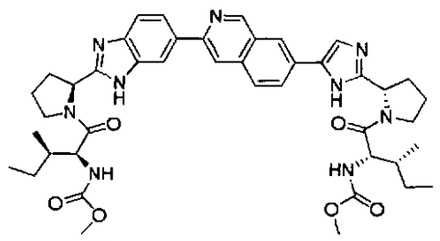
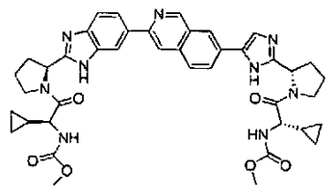
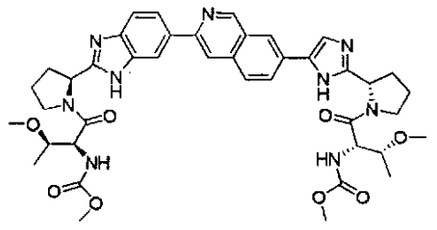
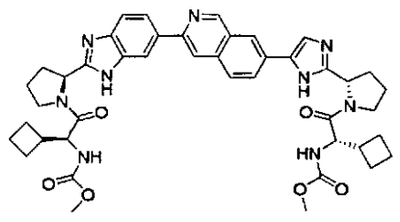
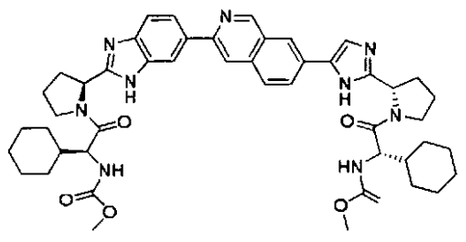
Compuesto	Estructura
350	
351	
352	
353	
354	

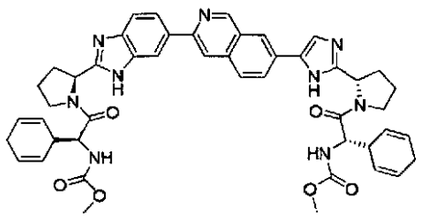
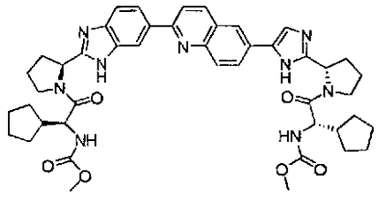
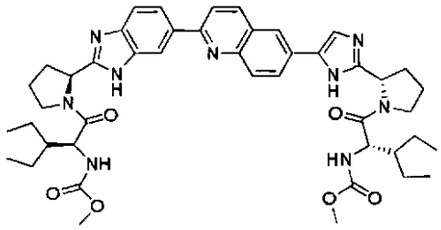
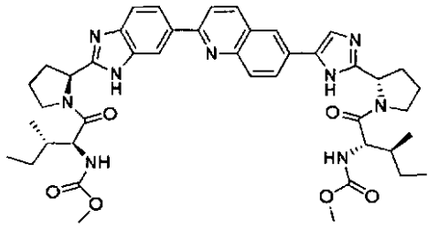
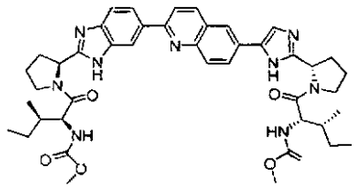
Compuesto	Estructura
355	
356	
357	
358	
359	

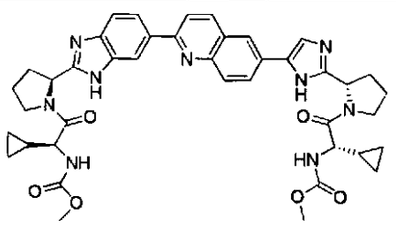
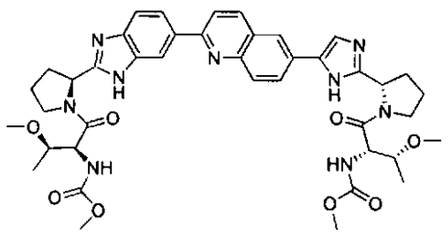
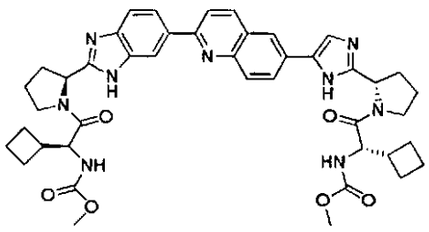
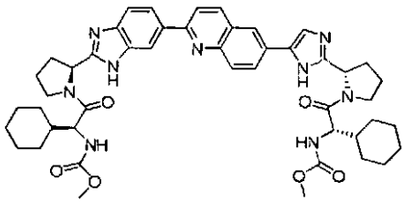
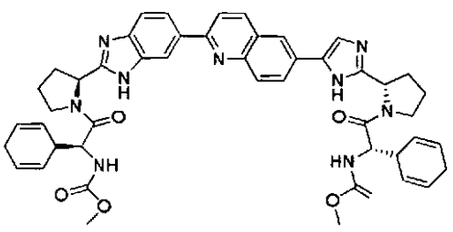
Compuesto	Estructura
360	
361	
362	
363	
364	

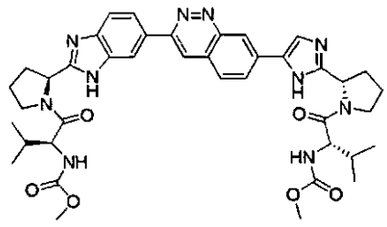
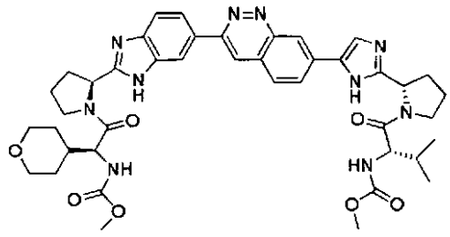
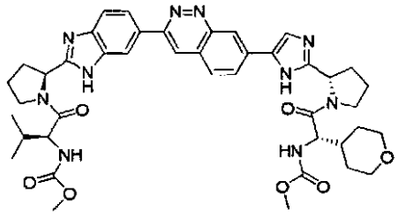
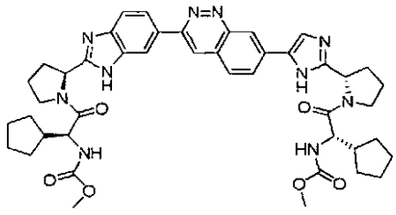
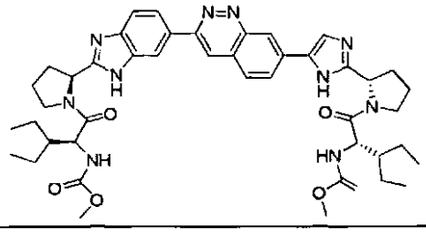
Compuesto	Estructura
365	
366	
367	
368	
369	

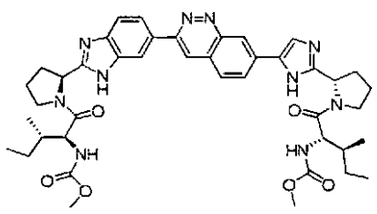
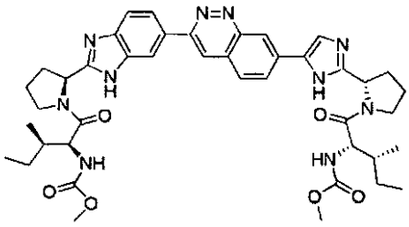
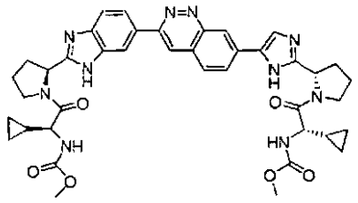
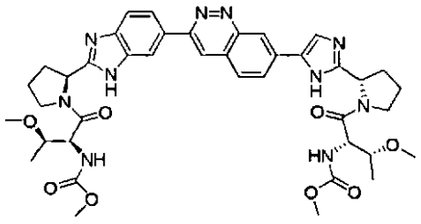
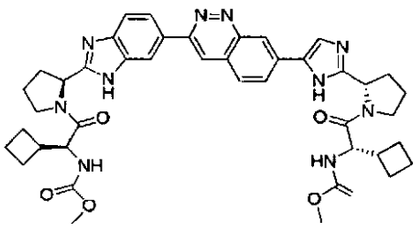
Compuesto	Estructura
370	
371	
372	
373	
374	

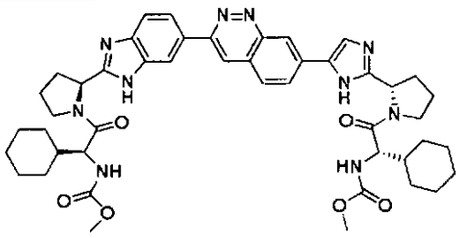
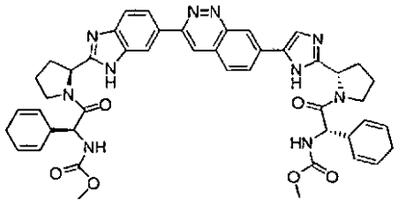
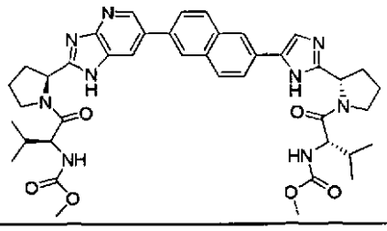
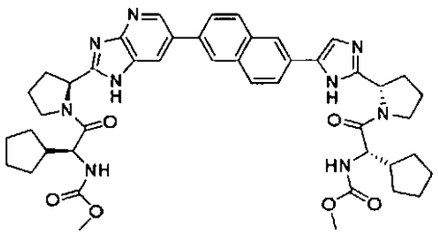
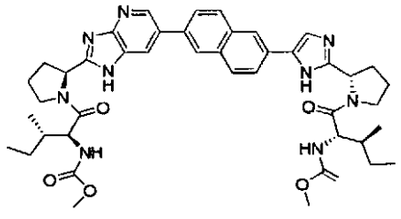
Compuesto	Estructura
375	
376	
377	
378	
379	

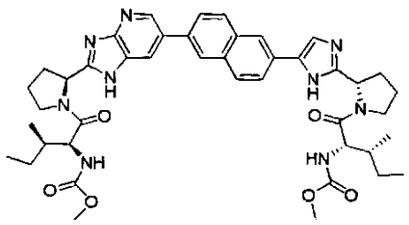
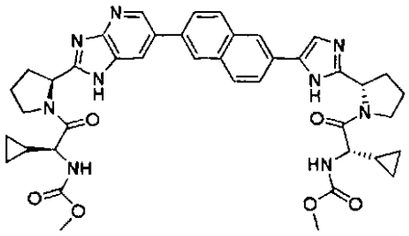
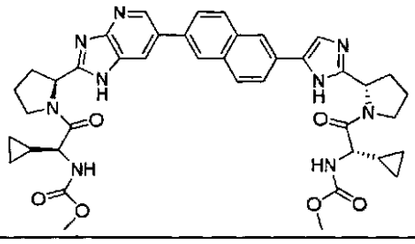
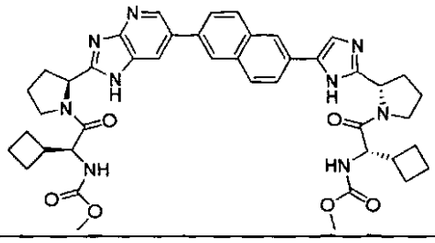
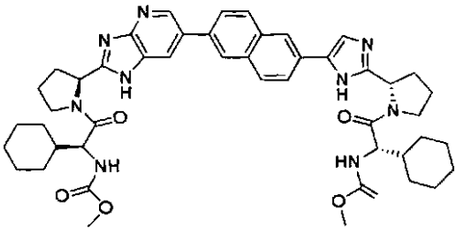
Compuesto	Estructura
380	
381	
382	
383	
384	

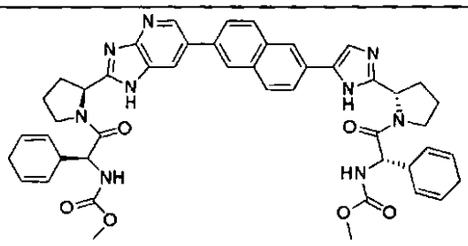
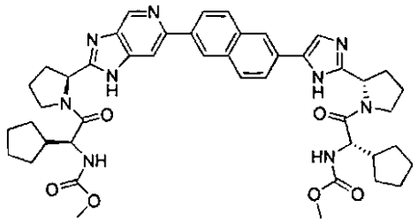
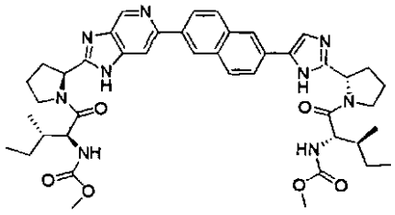
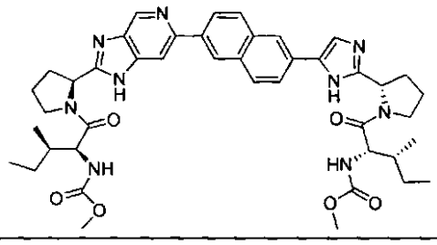
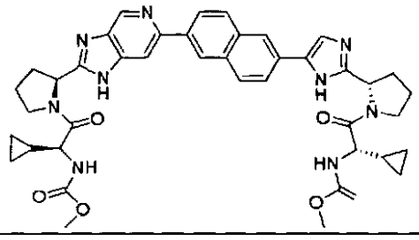
Compuesto	Estructura
385	
386	
387	
388	
389	

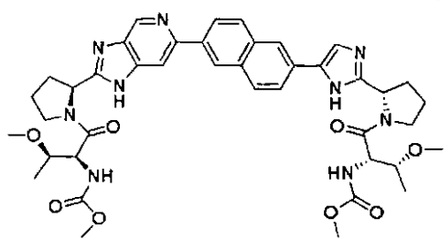
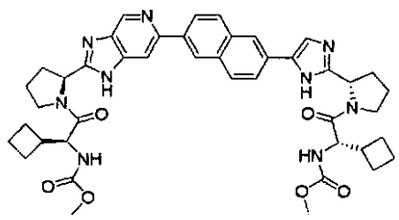
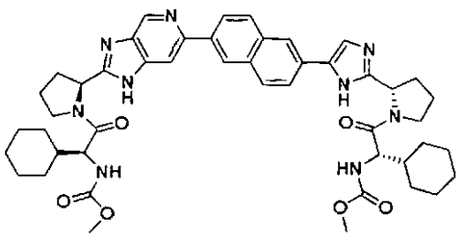
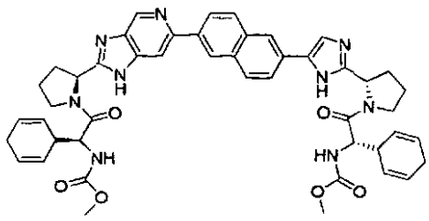
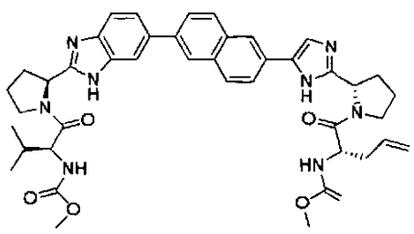
Compuesto	Estructura
390	
391	
392	
393	
394	

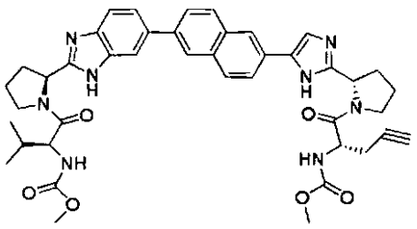
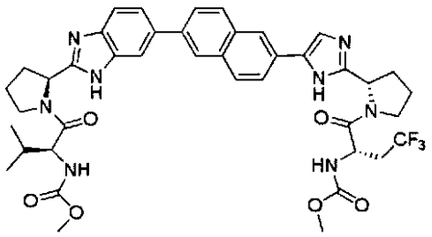
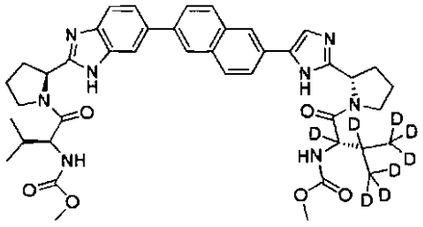
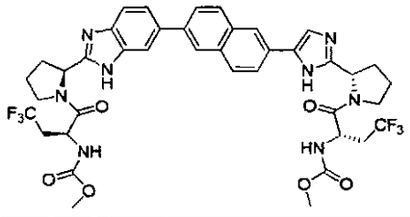
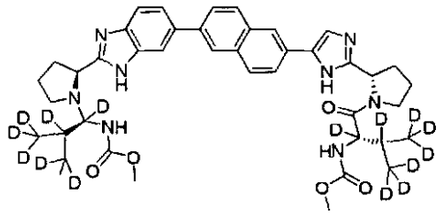
Compuesto	Estructura
395	
396	
397	
398	
399	

Compuesto	Estructura
400	
401	
402	
403	
404	

Compuesto	Estructura
405	
406	
407	
408	
409	

Compuesto	Estructura
410	
411	
412	
413	
414	

Compuesto	Estructura
415	
416	
417	
418	
419	

Compuesto	Estructura
420	
421	
422	
423	
424	

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN

[X] **Patente de Invención** [ ] **Patente modelo de utilidad** [X] **PCT**

(21) No. De solicitud	(51) int. Cl:
(22) Fecha de solicitud	(71) Solicitante (s) PRESIDIO PHARMACEUTICALS, INC.
(30) Prioridad Si (31) No. Prioridad 61/119,723 61/182,952 61/173,590 61/182,958 61/214,881 (32) Fecha 03 diciembre 2008 01 junio 2009 28 abril 2009 01 junio 2009 (33) País 28 abril 2009 US	(72) Interventor (es) ZHONG, Min LI, Leping
	(74) Apoderado (s) Andrea Tobos Mateus
(54) Título INHIBIDORES DE HCV NS5A	
Las casillas identificadas con 85, 86 y 87 sólo aplican para PCT	
(85) Fecha límite inicio Fase Nacional 3 julio 2011 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud 02 dic. 2009 ***No. de solicitud PCT*** PCT/US2009/066459	(87) Publicación internacional Fecha 10 06 10 ***Fecha (dd/mm/aa)*** No. Publicación ***WO*** 2010/065674

Resumen reivindicación (es):

La presente invención se refiere a compuestos, composiciones farmacéuticas y terapias de combinación para inhibir la hepatitis C.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

TARJETA ARCHIVO TEMATICO
PATENTE

(21) No. De solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional:

(74) Apoderado: Andrea Tobos Mateus

(30) Prioridad	(31) No. De Prioridad	(32) Fecha	(33) País
SI	61/119,723	03 diciembre 2008	US
	61/173,590	28 abril 2009	US
	61/214,881	28 abril 2009	US
	61/182,952	01 junio 2009	US
	61/182,958	01 junio 2009	US

(54) Título: INHIBIDORES DE HCV NS5A

(71) Solicitante (s): PRESIDIO PHARMACEUTICALS, INC.

(72) Inventor (es): ZHONG, Min y LI, Leping

PI02-F10 (2009-11-18)

AL DILIGENCIAR POR FAVOR NO VARIAR EL TAMAÑO DE LA TARJETA

ESTA SE IMPRIME EN CARTULINA BLANCA

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-082861- -00000-0000
Fecha: 2011-07-01 17:26:23 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 413

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MOD...** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

Industria y
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.

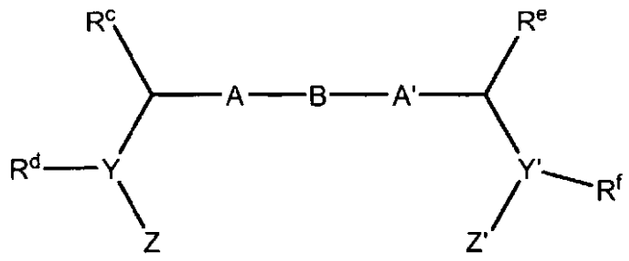
El estándar actual del régimen de tratamiento de cuidados para la infección por HCV incluye interferón alfa, solo, o combinado con ribavirina. El tratamiento es molesto y algunas veces tiene efectos de debilitamiento y efectos secundarios severos y muchos pacientes no responden de forma duradera al tratamiento. 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

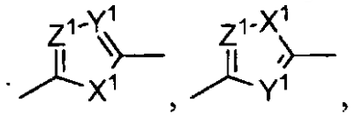
NS5A del HCV lo hacen una diana ideal para inhibidores. La presente descripción describe una clase de compuestos dirigidos a la proteína NS5A y métodos de uso de los mismos para tratar la infección por HCV en humanos.

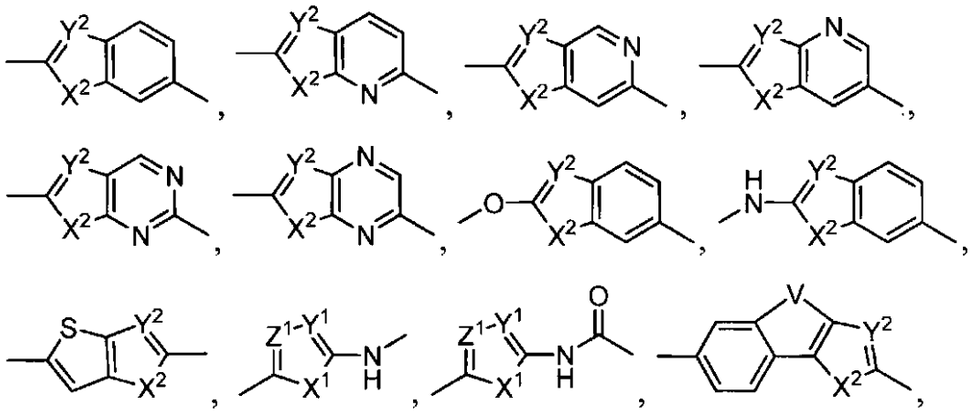
En un primer aspecto, se proporcionan los compuestos de fórmula I:



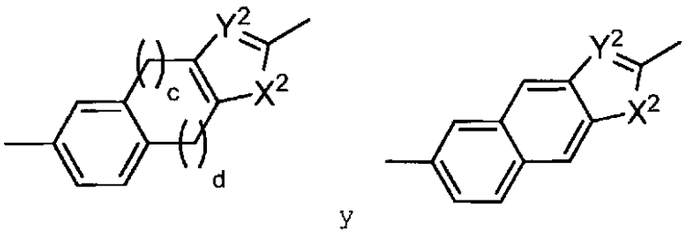
en donde:

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:

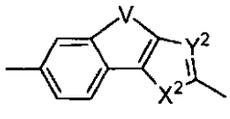
X^1 es CH_2, NH, O ó S,

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,

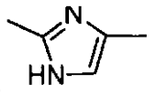
k es 0, 1, ó 2,

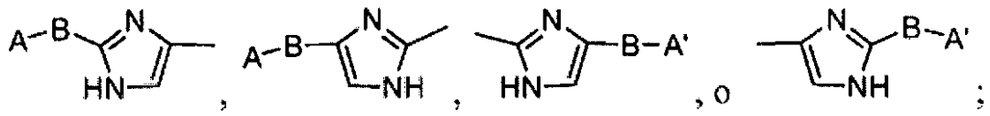
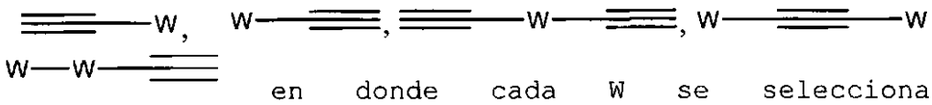
cada uno seleccionado independiente del grupo que consiste de hidrógeno, -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo,

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

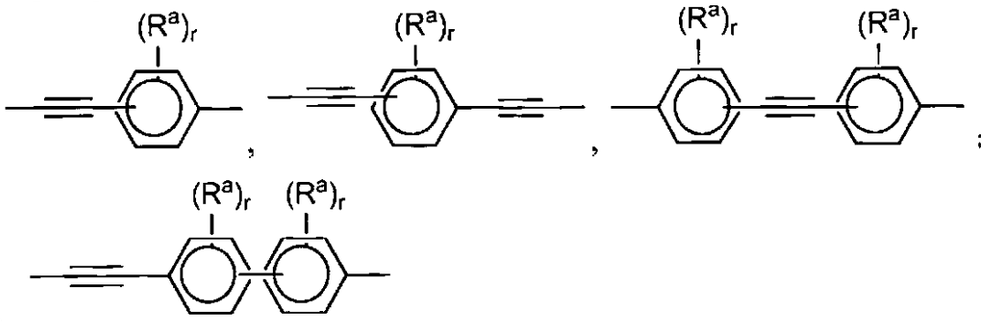
u es 0, 1, ó 2,

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.

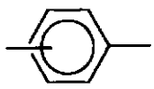
En una segunda modalidad cada W está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno del grupo que consiste de -CN, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-CF_3$ y -F.

En una tercera modalidad B se selecciona del grupo que consiste de una triple ligadura,



y

en donde:

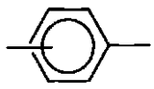


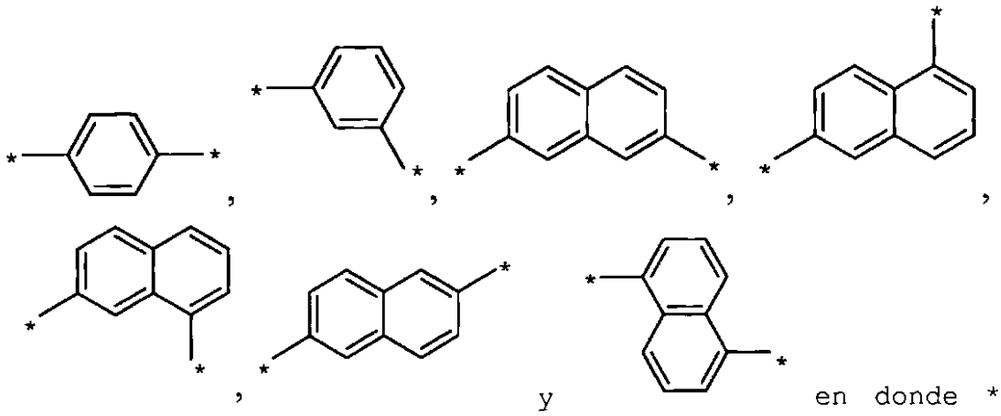
es un grupo arilo o heteroarilo divalente el cual puede ser policíclico con patrones conectivos variables;

cada r es independientemente de 0 a 4; y

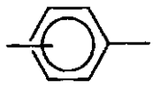
cada R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste de -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo,

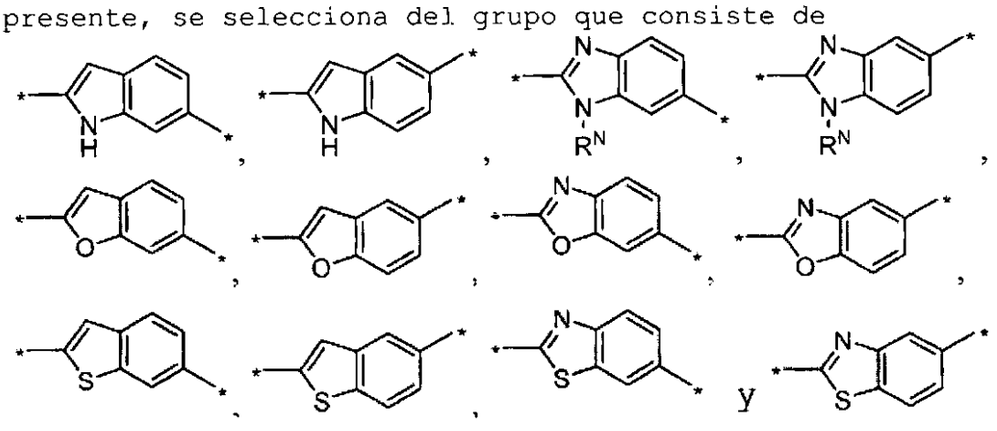
alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino.

En una cuarta modalidad,  , cuando está presente, se selecciona del grupo que consiste de

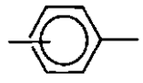


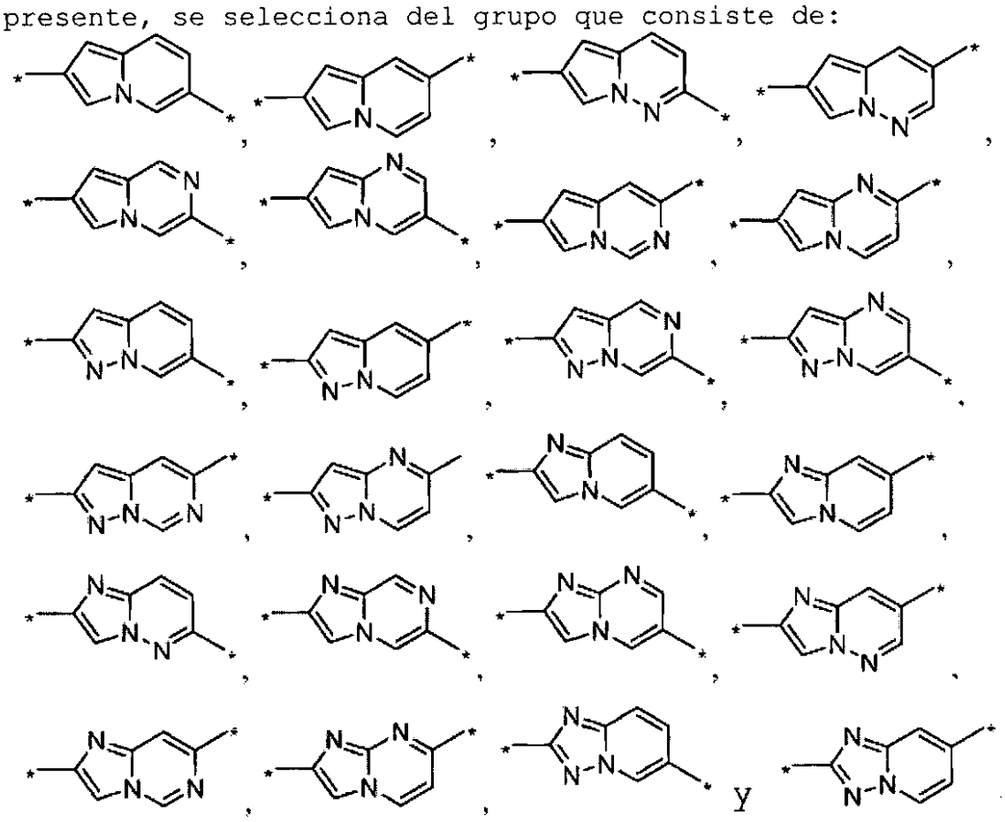
en donde * indica puntos de unión al resto del compuesto y cada residuo fenilo incluye opcionalmente de manera independiente 1 ó 2 nitrógenos como heteroátomos.

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:

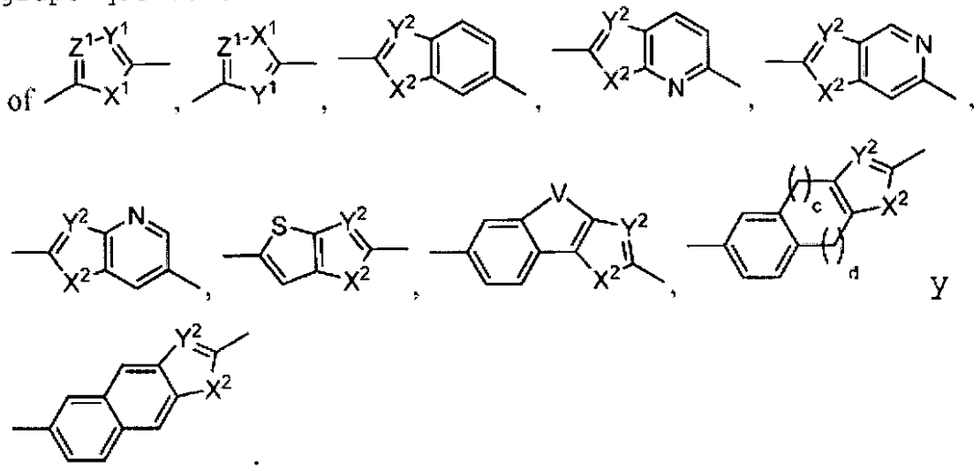


en donde * indica puntos de unión al resto del compuesto, y

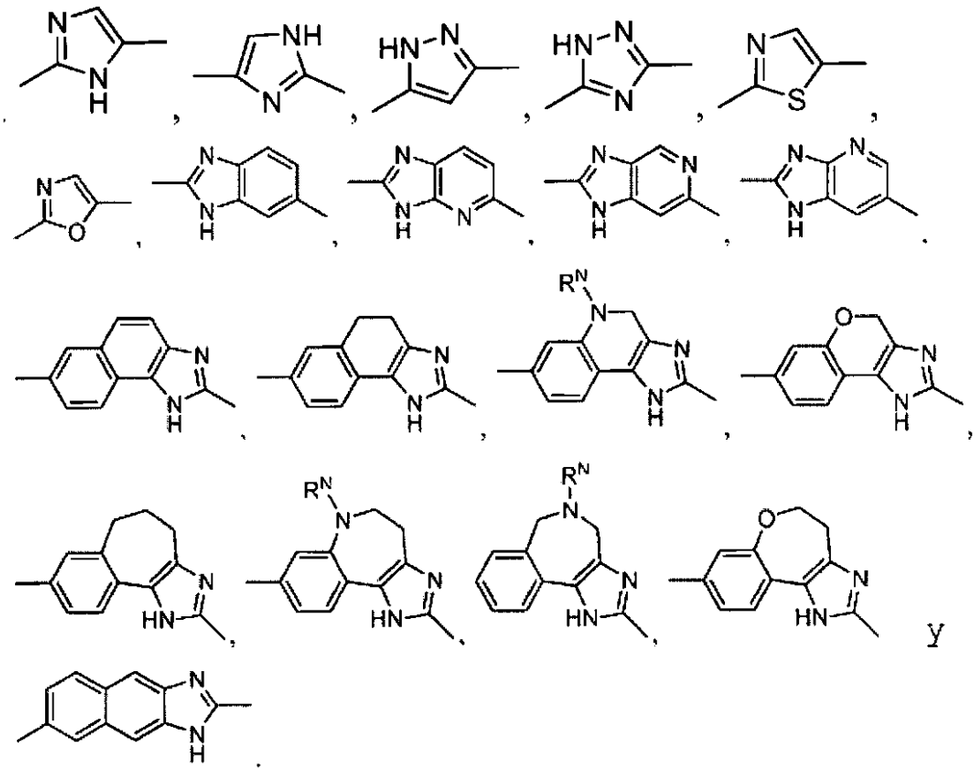
el residuo fenilo incluye opcionalmente 1 ó 2 nitrógenos adicionales como heteroátomos siempre y cuando no sean más de 2 nitrógenos totales en el residuo fenilo.

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,

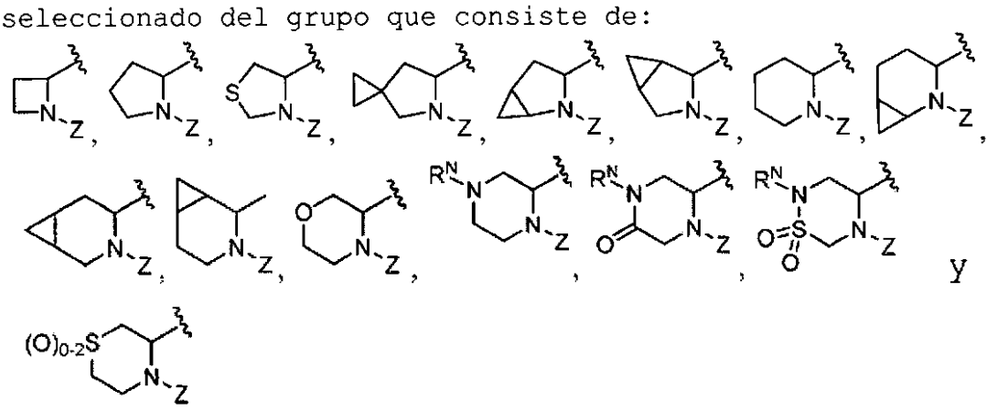
R^c y R^d se unen opcionalmente para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros el cual está opcionalmente fusionado a otro heterociclo de 3 a 6 miembros, y

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.

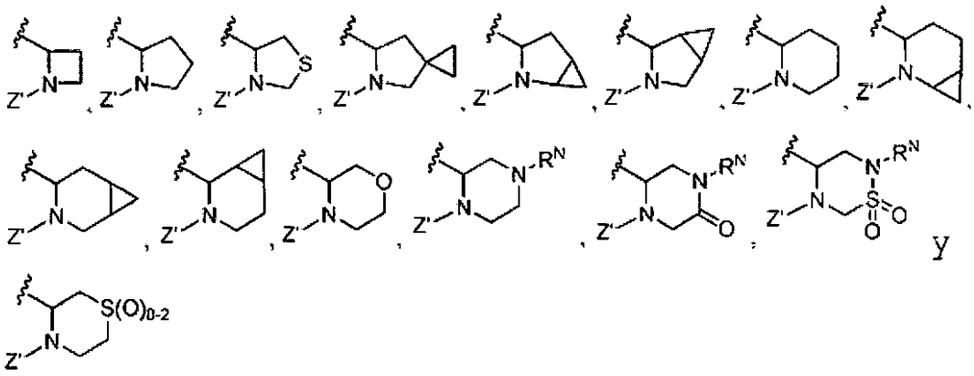
En una duodécima modalidad R^c y R^d se unen para formar un sistema de anillo fusionado de heterociclo seleccionado del grupo que consiste de:



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.

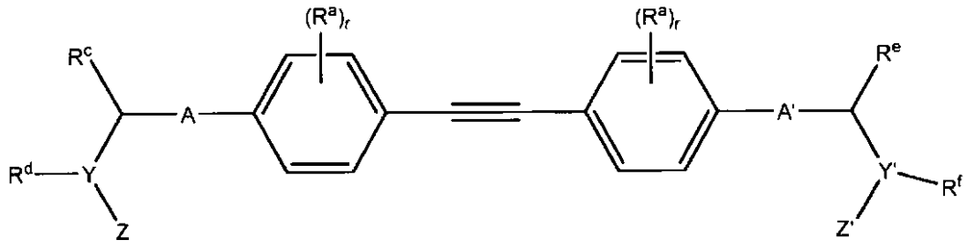
En una décimo tercera modalidad R^e y R^f se unen para formar un sistema de anillos fusionados de heterociclos seleccionado del grupo que consiste de:



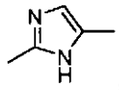
y

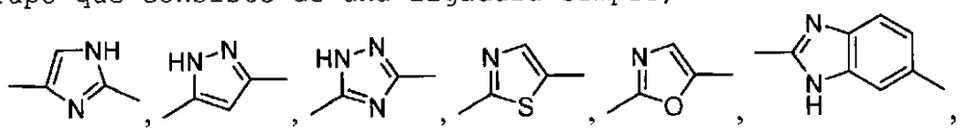
en donde R^N se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -OH, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida.

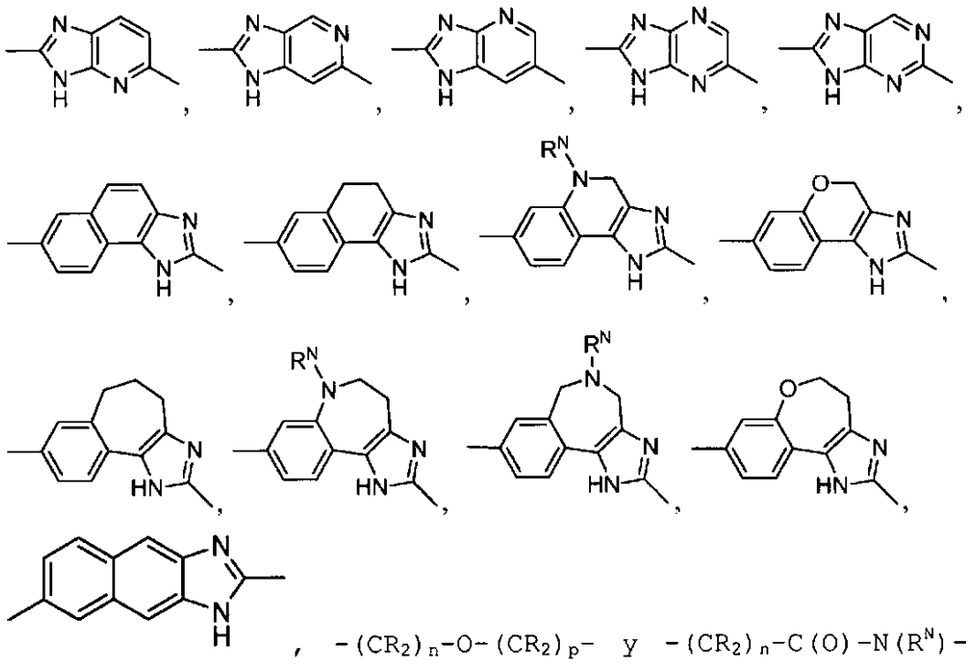
En un segundo aspecto de la invención, se proporcionan los compuestos de fórmula III:



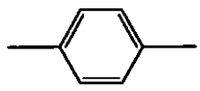
en donde:

A y A' se seleccionan independientemente del grupo que consiste de una ligadura simple,  ,





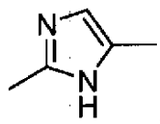
y , $-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$ y $-(CR_2)_n-C(O)-N(R^N)-(CR_2)p-$;

cada  incluye opcionalmente de manera independientemente 1 ó 2 nitrógenos como heteroátomos;

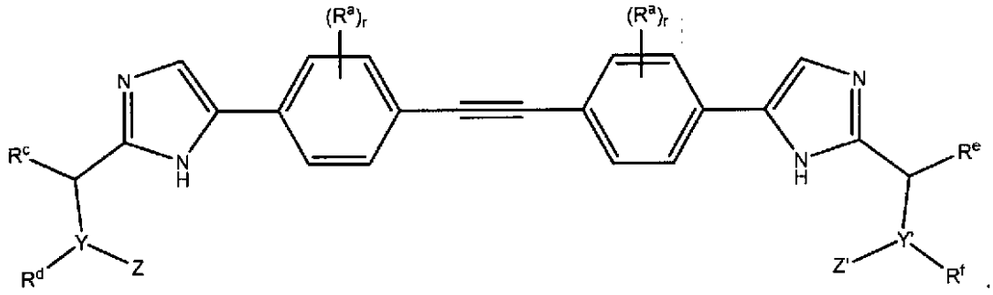
cada R^a se selecciona independiente del grupo que consiste de -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C1 a C12, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino; y

cada r es independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4.

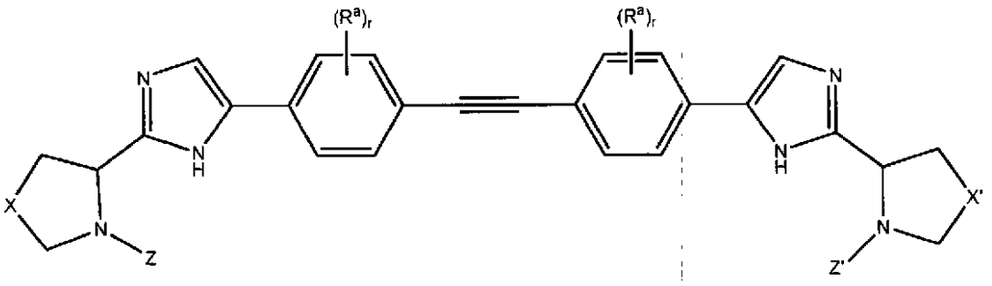
En una primera modalidad del segundo aspecto, A y

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:



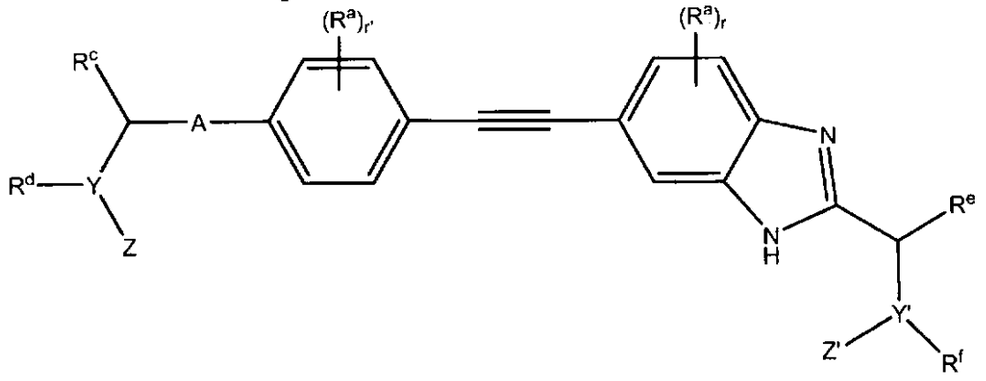
En una tercera modalidad del segundo aspecto, el compuesto es de fórmula IIIb:



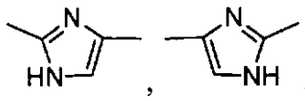
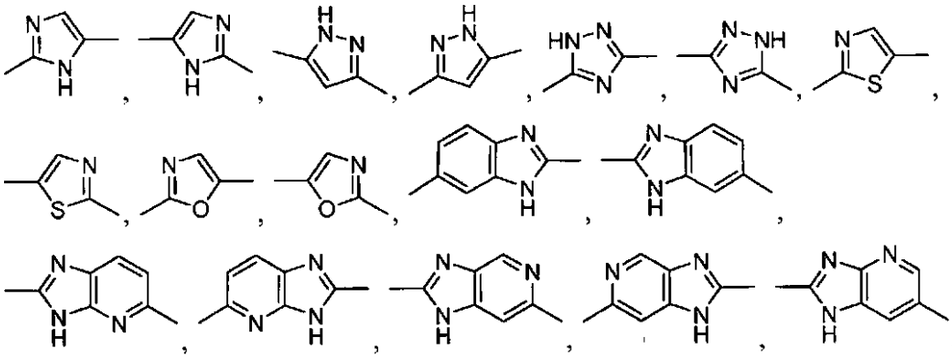
en donde, X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo

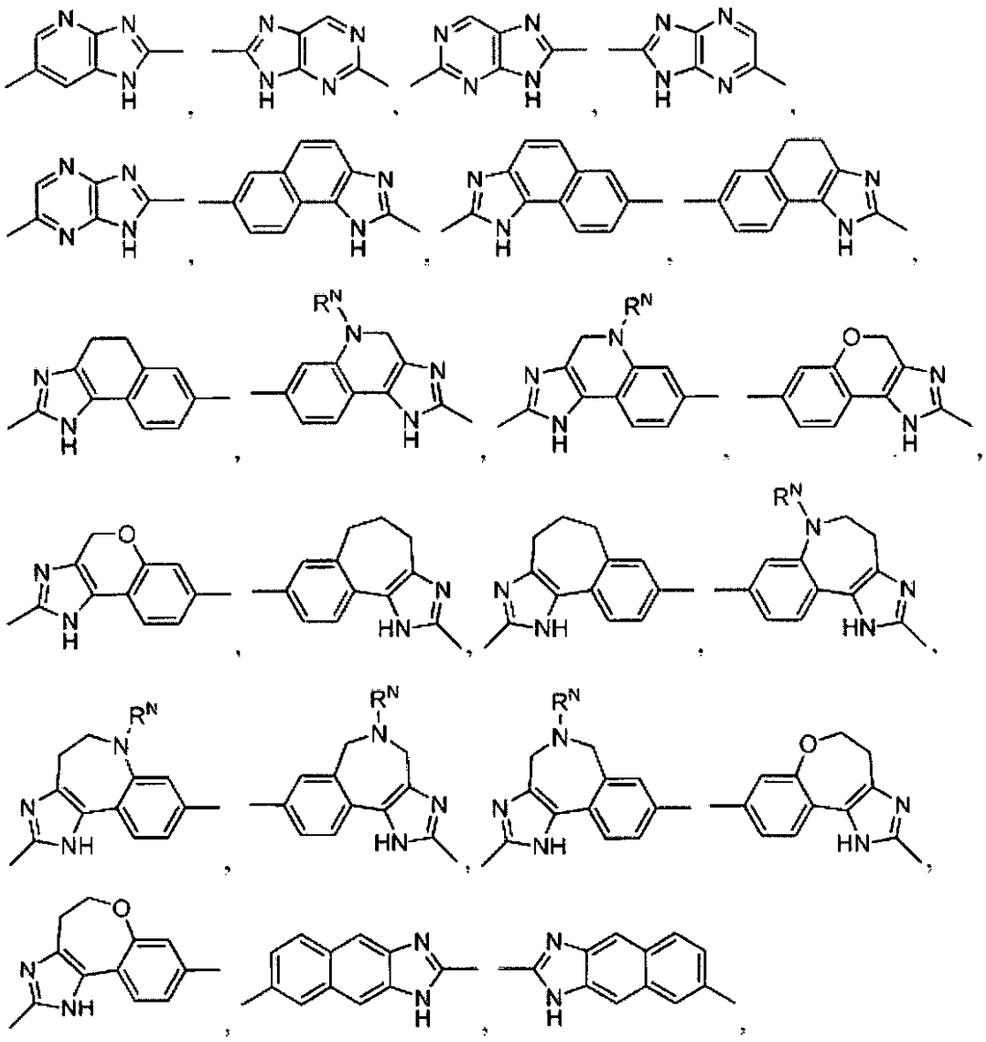
sustituido.

En un tercer aspecto de la invención, se describen los compuestos de fórmula IV:

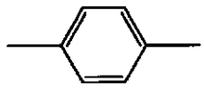


en donde:

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 $-(CR_2)n-N(R^N)C(O)-(CR_2)_p-$;



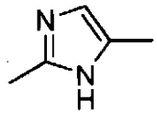
incluye opcionalmente 1 ó 2 nitrógenos como heteroátomos;

cada R^a se selecciona independiente del grupo que consiste de -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo C_1 a C_{12},

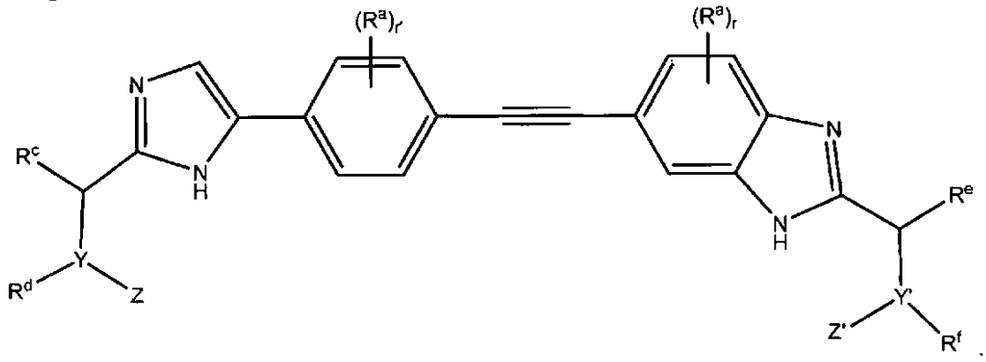
heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino;

r es 0, 1, 2, ó 3; y

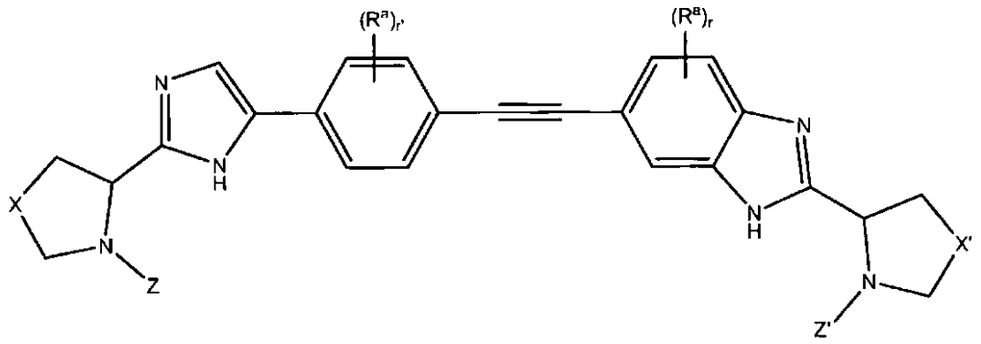
r' es 0, 1, 2, 3, ó 4.

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:

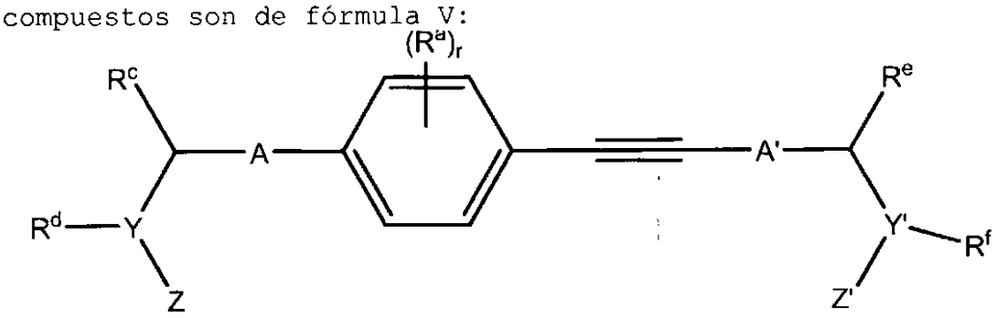


En una tercera modalidad del tercer aspecto, los compuestos son de fórmula IVb:



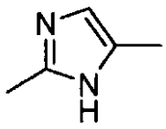
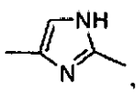
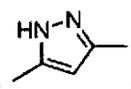
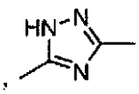
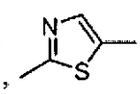
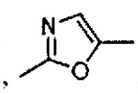
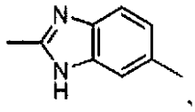
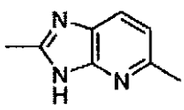
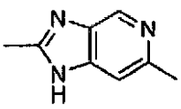
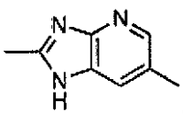
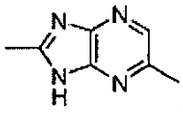
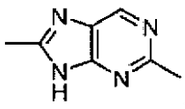
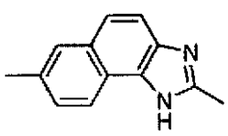
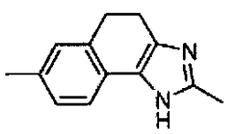
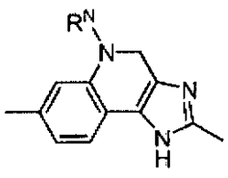
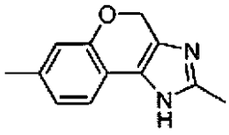
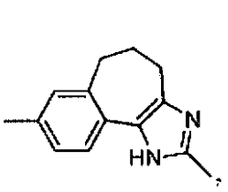
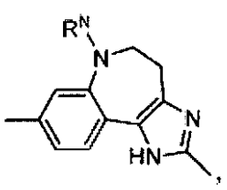
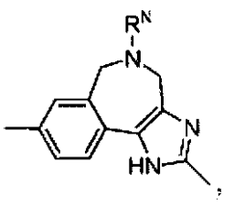
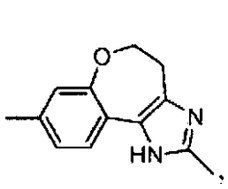
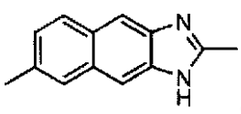
en donde, X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 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:

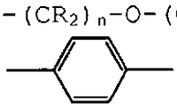


en donde:

A y A' se seleccionan independientemente del

grupo que consiste de una ligadura simple,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ;

$-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$, y $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$;

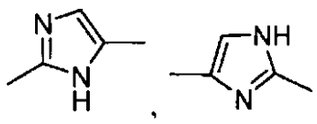
 incluye opcionalmente 1 ó 2 nitrógenos como heteroátomos;

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

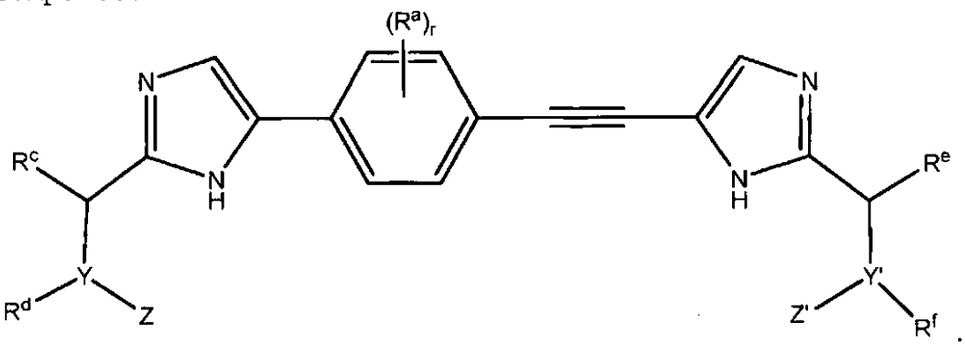
amino; y

r es 0, 1, 2, 3, ó 4.

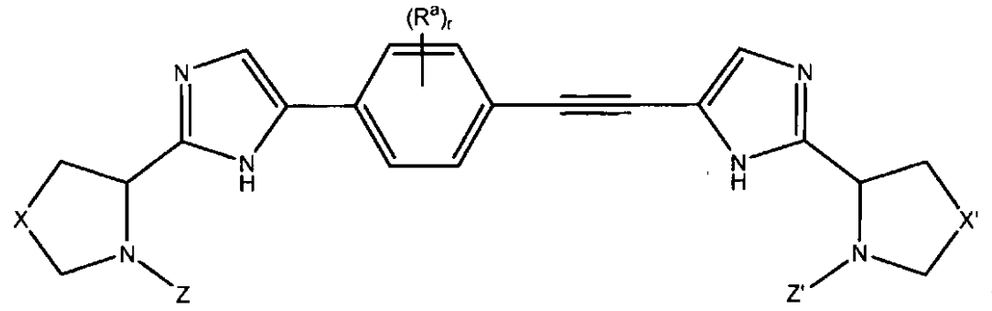
En una primera modalidad del cuarto aspecto, A y A' son cada uno independientemente


, 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:

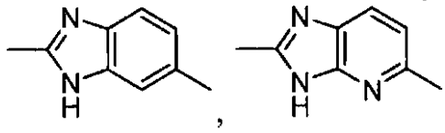
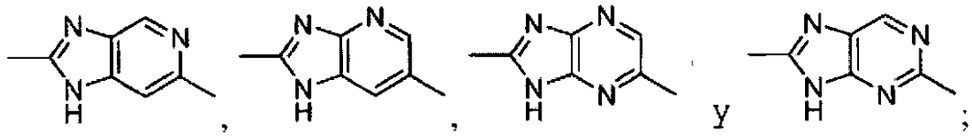


en donde cada uno de X y X' se selecciona independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$

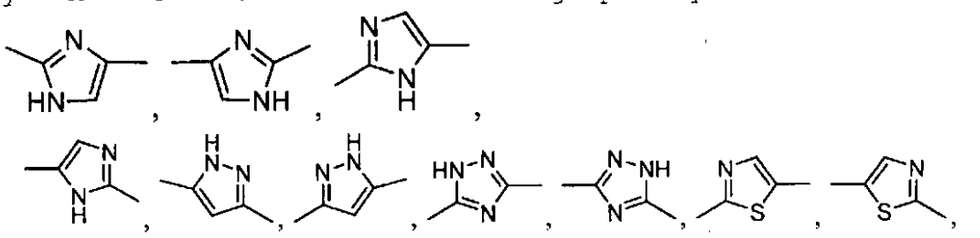
, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

En una cuarta modalidad del cuarto aspecto, los compuestos tienen la fórmula V en donde:

A se selecciona del grupo que consiste de

y



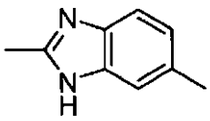
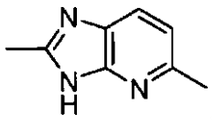
y A' se selecciona del grupo que consiste de

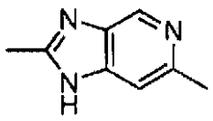
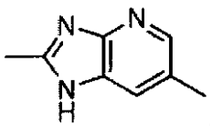
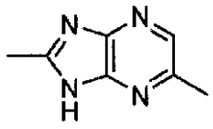
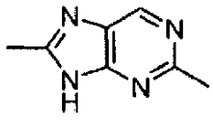
, $-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-$

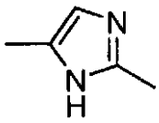
$C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$ y $-(CR_2)_n-N(R^N)C(O)-(CR_2)_p-$.

En una quinta modalidad del cuarto aspecto, los compuestos tienen la fórmula V en donde:

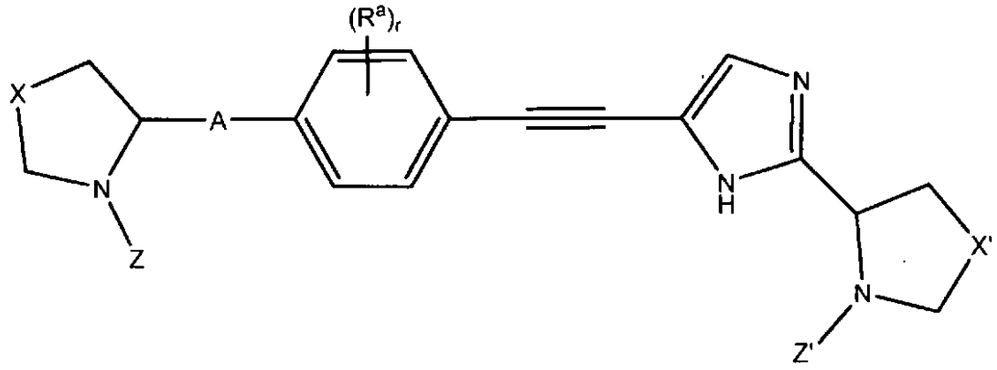
A se selecciona del grupo que consiste de


, 
,


, 
, 
y 
; y

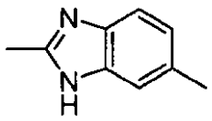
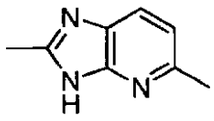
A' es 
.

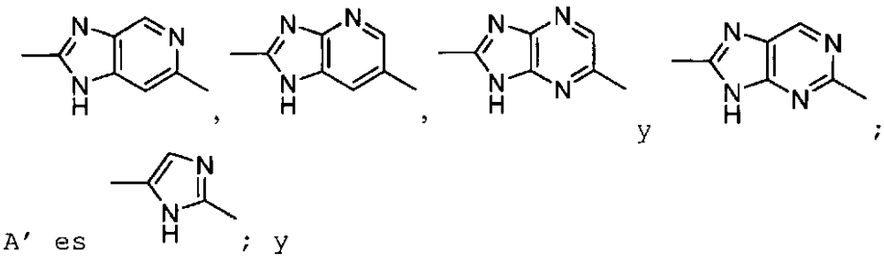
En una sexta modalidad del cuarto aspecto, los compuestos tienen la fórmula Vc:



en donde:

A se selecciona del grupo que consiste de


, 
,

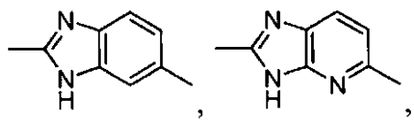


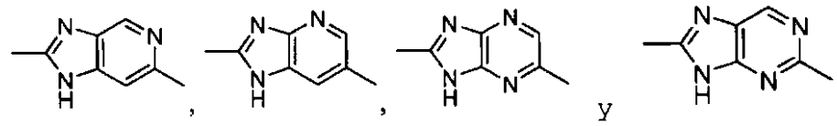
A' es ; y

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.

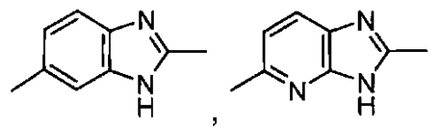
En una séptima modalidad del cuarto aspecto, los compuestos tienen la fórmula V en donde:

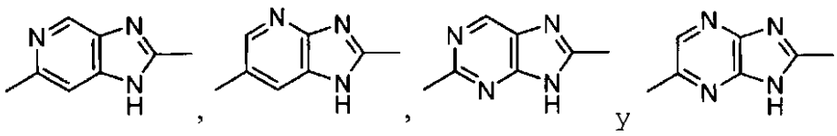
A se selecciona del grupo que consiste de



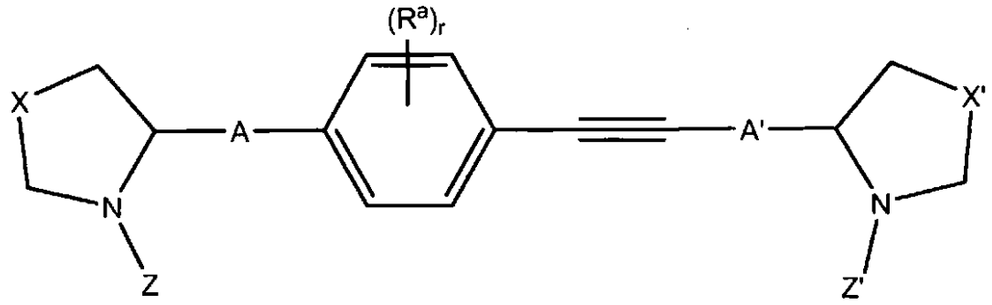


y A' se selecciona del grupo que consiste de



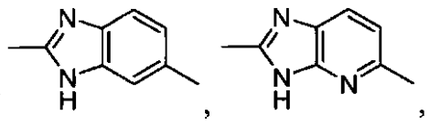


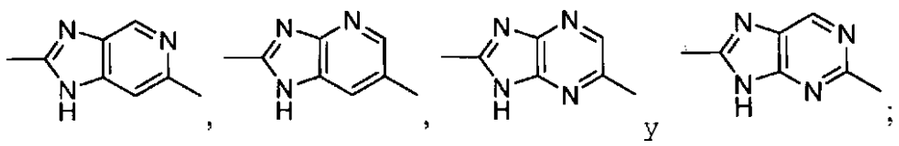
En una octava modalidad del cuarto aspecto, los compuestos tienen la fórmula Vd:



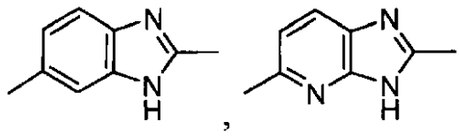
en donde:

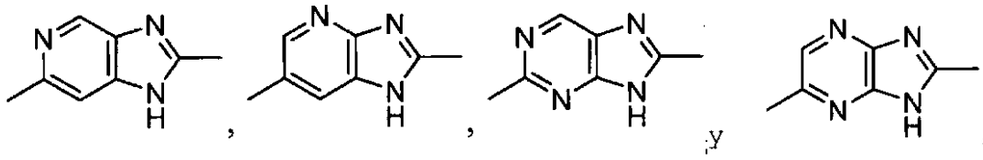
A se selecciona del grupo que consiste de





A' se selecciona del grupo que consiste de



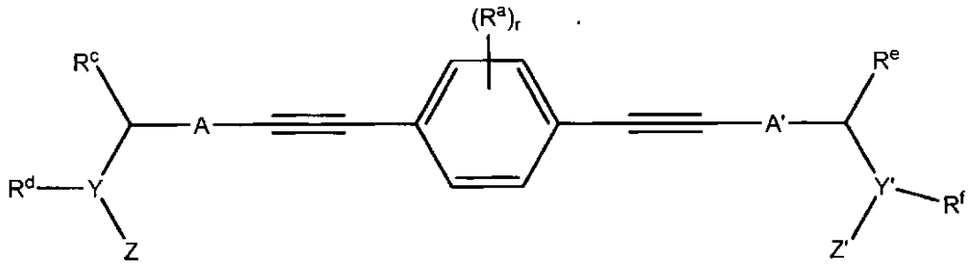


y

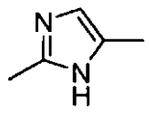
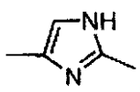
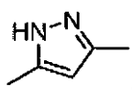
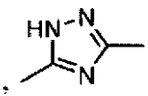
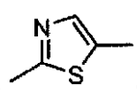
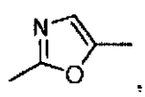
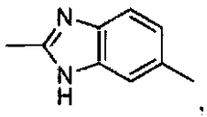
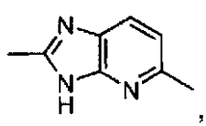
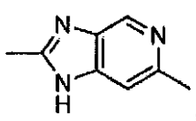
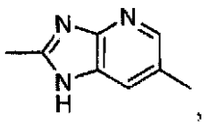
X y X' se seleccionan cada uno independientemente

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.

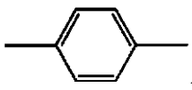
En un quinto aspecto de la invención, los compuestos tiene la fórmula VI:



en donde

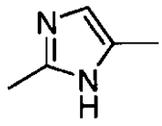
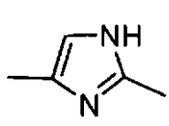
A y A' se seleccionan independientemente del grupo que consiste de una ligadura simple,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

$-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$, y $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$;

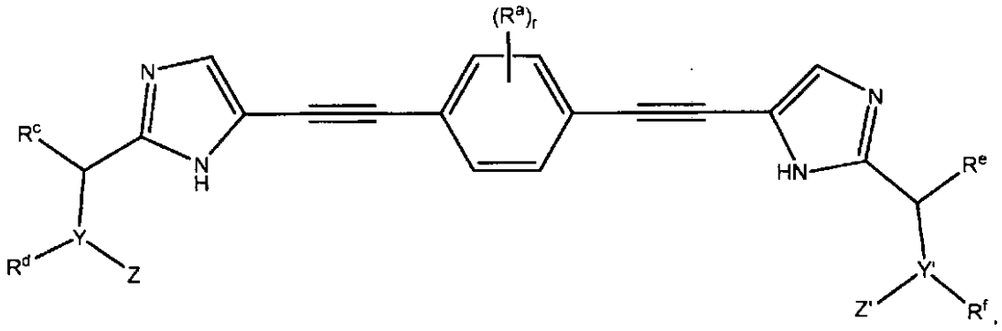
 incluye opcionalmente 1 ó 2 nitrógenos como heteroátomos;

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

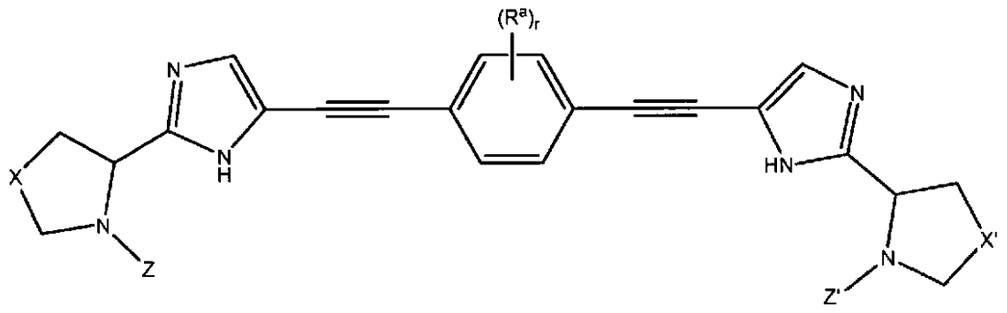
r es 0, 1, 2, 3, ó 4.

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:



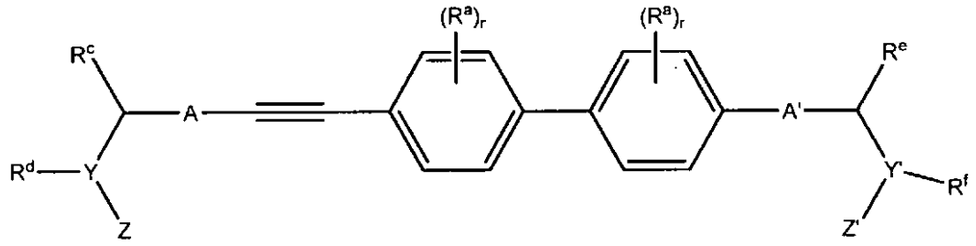
En una tercera modalidad del quinto aspecto, los compuestos tienen la fórmula VIb:



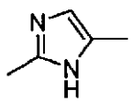
en donde:

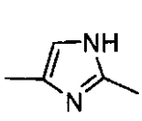
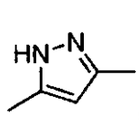
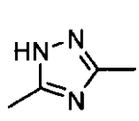
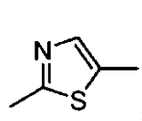
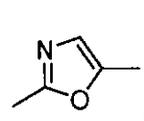
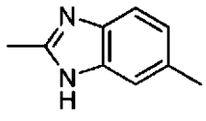
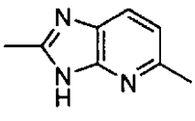
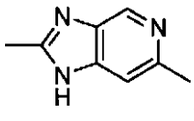
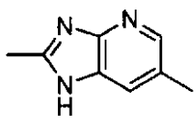
X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo 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:

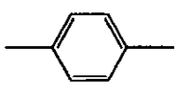


en donde,

A y A' se seleccionan independientemente del grupo que consiste de una ligadura simple,  ,

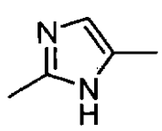
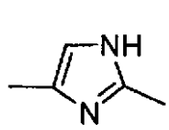










$-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$ y $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$;

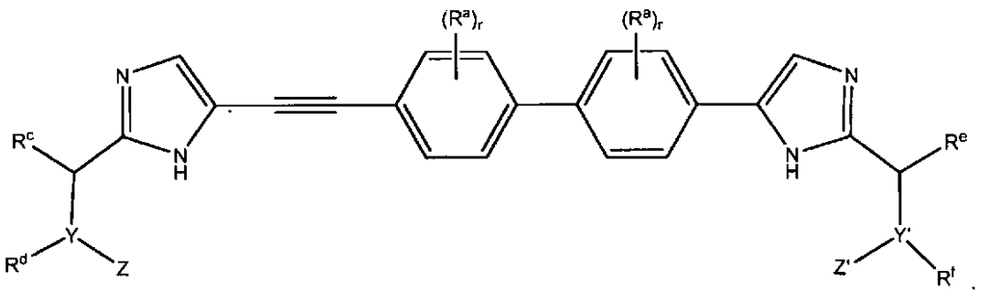
cada  incluye opcionalmente 1 ó 2 nitrógenos como heteroátomos;

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

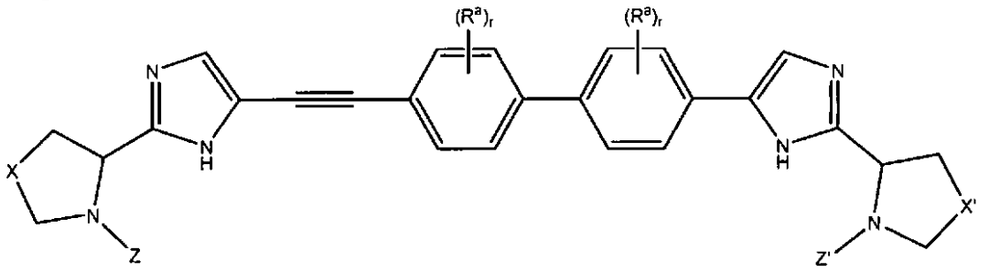
cada r es independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4.

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:

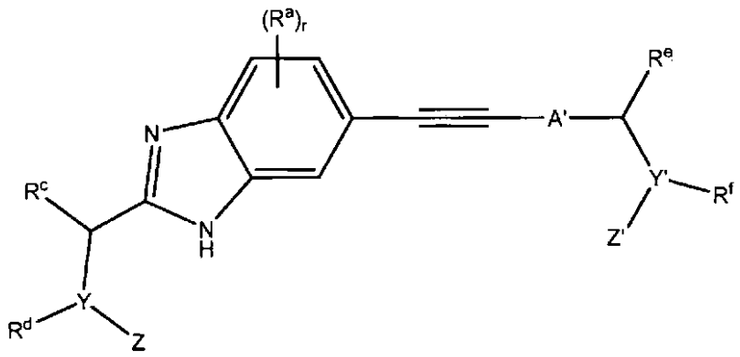


En una tercera modalidad del sexto aspecto, los compuestos tienen la fórmula VIIb:

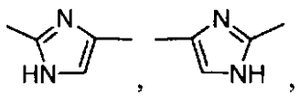
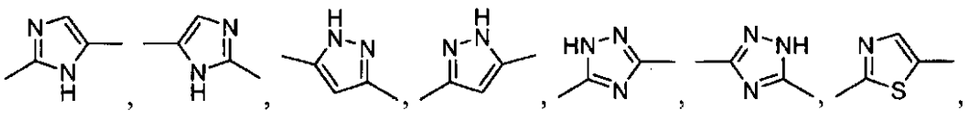


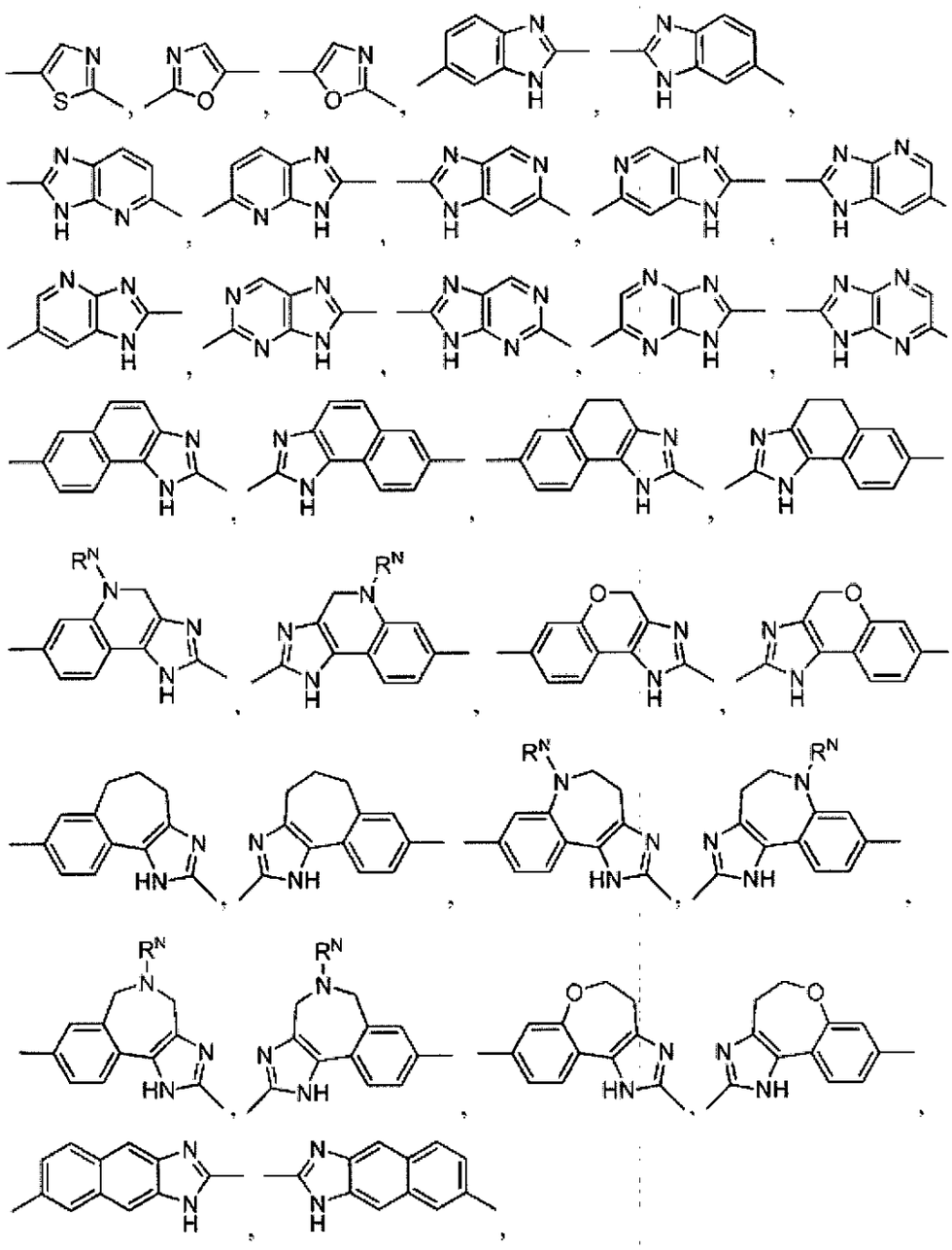
en donde, X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C1 a 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

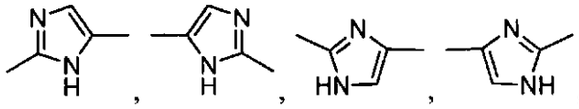
A' se selecciona del grupo que consiste de una ligadura simple,  , 



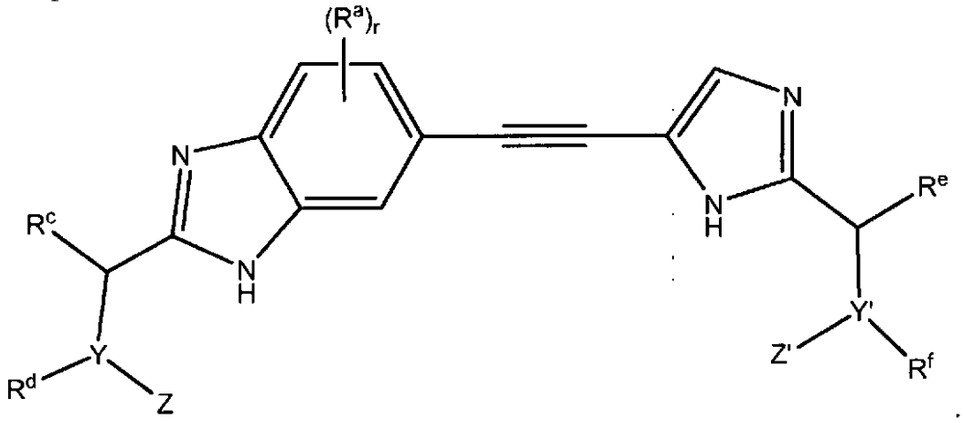
$-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$ y $-(CR_2)_n-N(R^N)C(O)-(CR_2)_p-$.

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

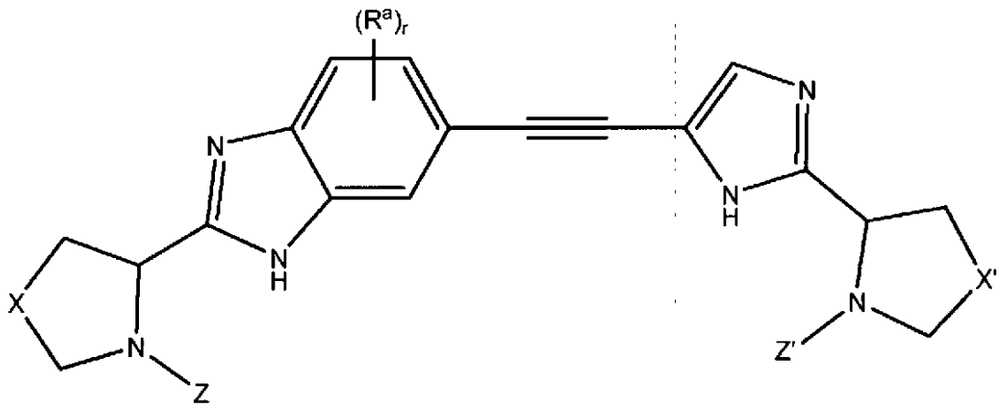
r es 0, 1, 2, ó 3.

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:

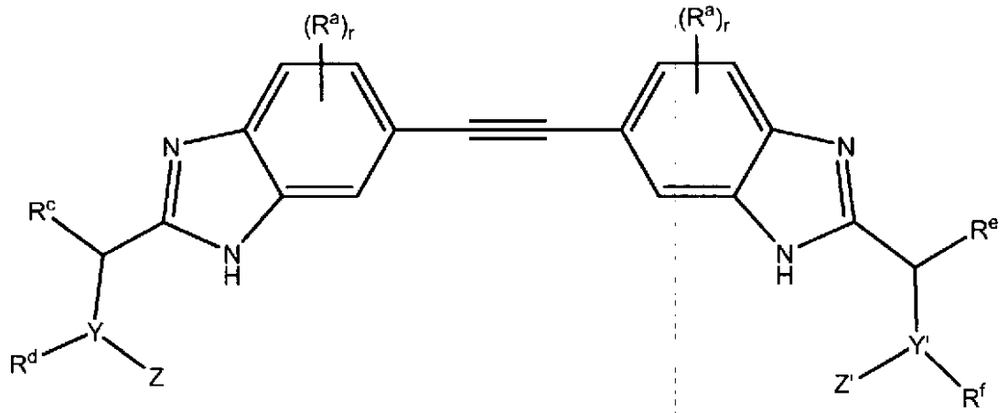


En una tercera modalidad del séptimo aspecto, los compuestos tienen la fórmula VIIIb:



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:

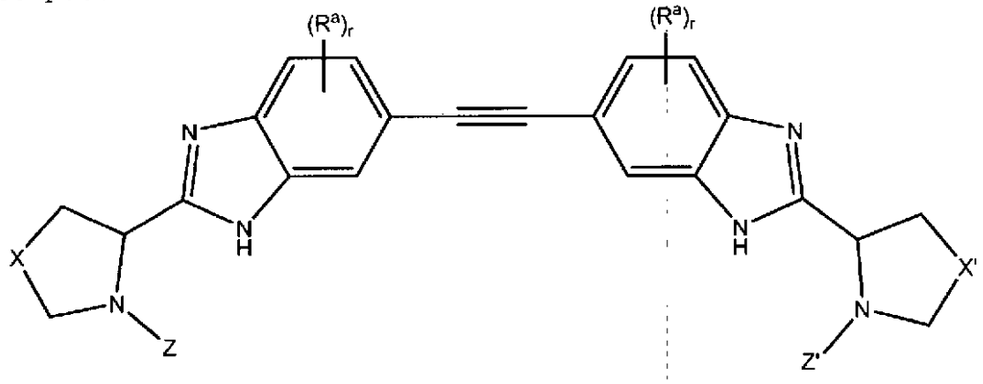


en donde

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

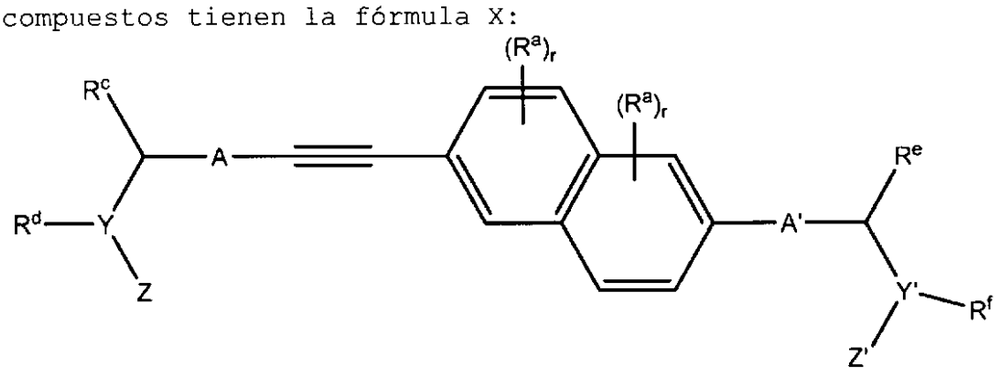
cada r es independientemente 0, 1, 2, ó 3.

En una primera modalidad del octavo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IXa:



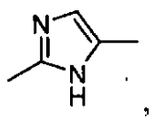
en donde, X y X′ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

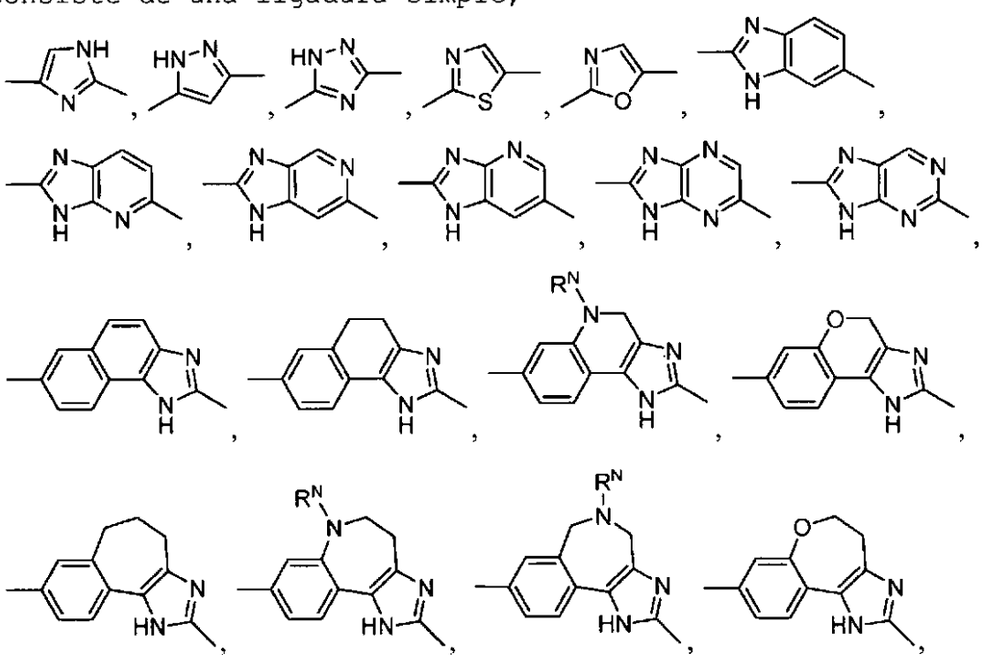
En un noveno aspecto de la invención, los compuestos tienen la fórmula X:

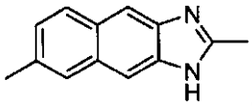


en donde

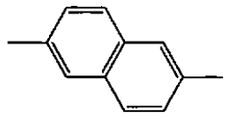
A y A' se seleccionan independientemente del grupo que consiste de una ligadura simple,







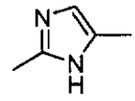
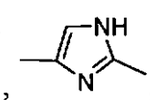
, $-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$ y $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$;



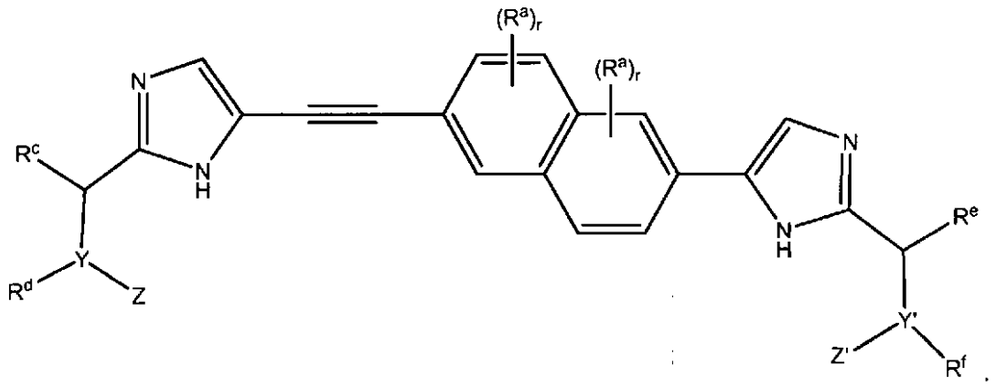
incluye opcionalmente 1, 2, 3 ó 4 nitrógenos como heteroátomos;

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

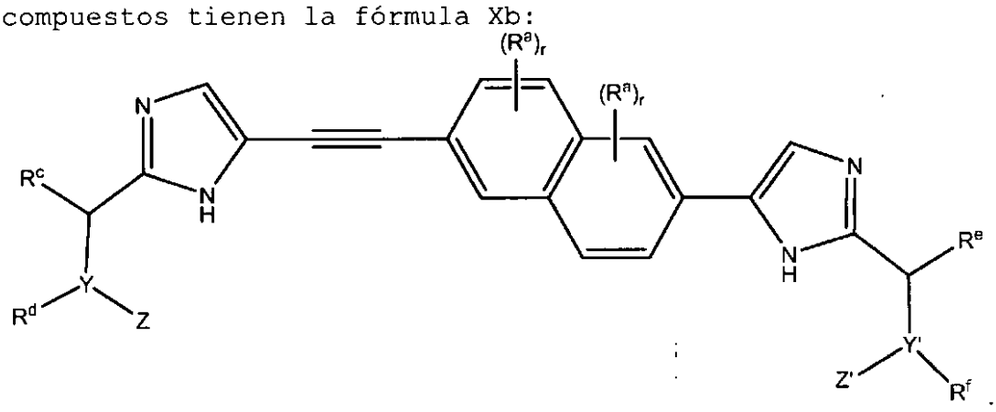
cada r es independientemente 0, 1, 2, ó 3.

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:



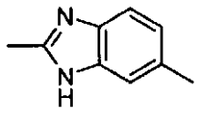
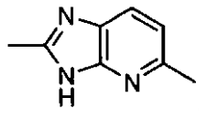
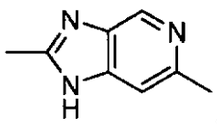
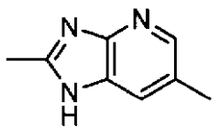
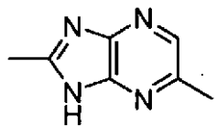
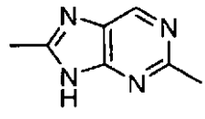
En una tercera modalidad del noveno aspecto, los compuestos tienen la fórmula Xb:

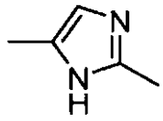


en donde, X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

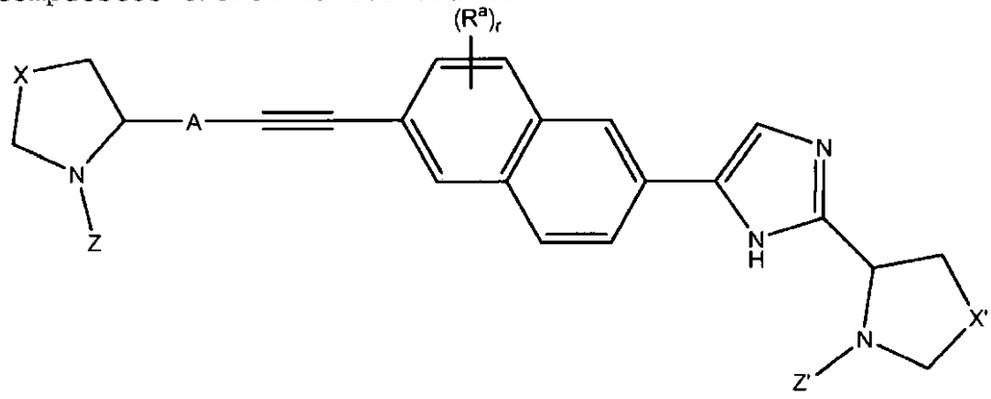
En una cuarta modalidad del noveno aspecto, los

compuestos tienen la fórmula X en donde:

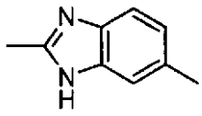
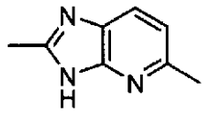
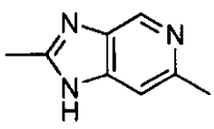
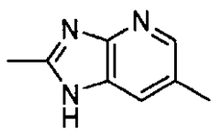
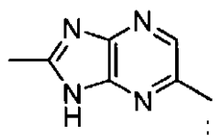
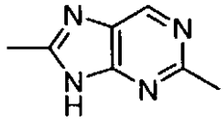
A se selecciona del grupo que consiste de  ,  ,  ,  ,  y  ; y

A′ es  .

En una quinta modalidad del noveno aspecto, los compuestos tienen la fórmula Xc:

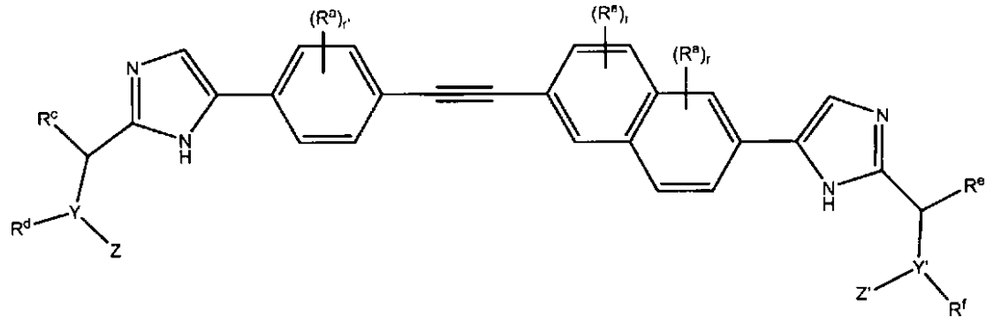


en donde:

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:

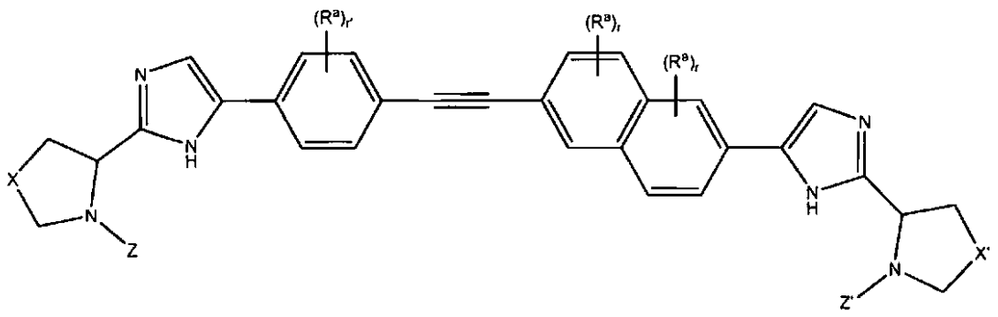


en donde:

r es 0, 1, 2, ó 3; y

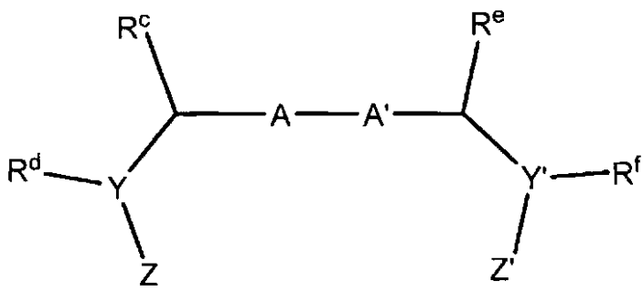
r' es 0, 1, 2, 3, ó 4.

En una séptima modalidad del noveno aspecto, los compuestos tienen la fórmula Xe:

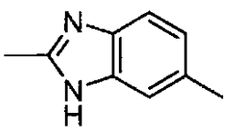
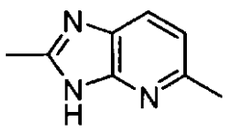
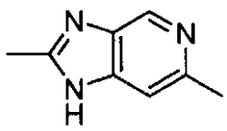
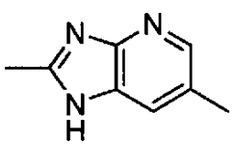
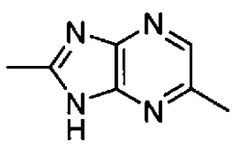
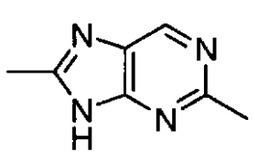


en donde, X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

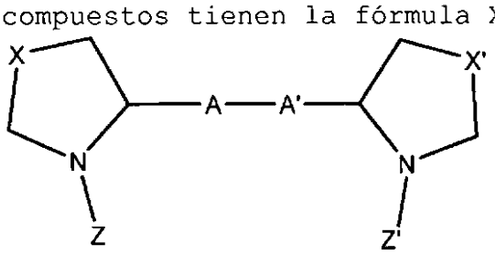
En un décimo aspecto de la invención, los compuestos tienen la fórmula XI:



en donde A y A' se seleccionan independientemente del grupo que consiste de

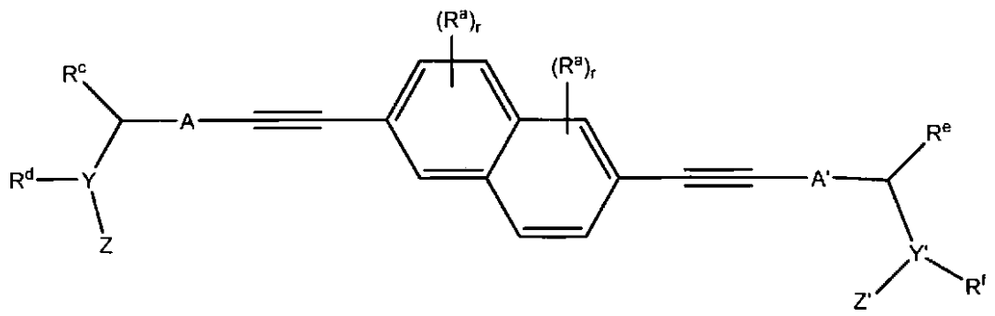

,

,

,

,

y

.

En una primera modalidad del décimo aspecto, los compuestos tienen la fórmula XIa:

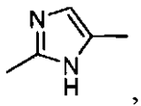
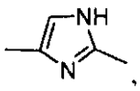
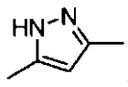
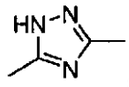
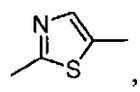
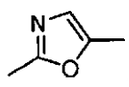
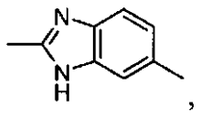
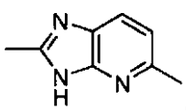
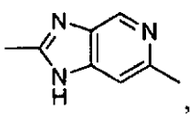
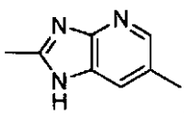
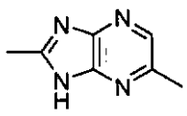
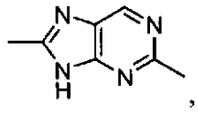


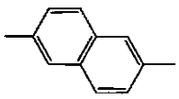
en donde, X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 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:



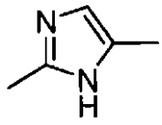
en donde:

A y A' se seleccionan independientemente del grupo que consiste de una ligadura simple,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , $-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$ y $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$;

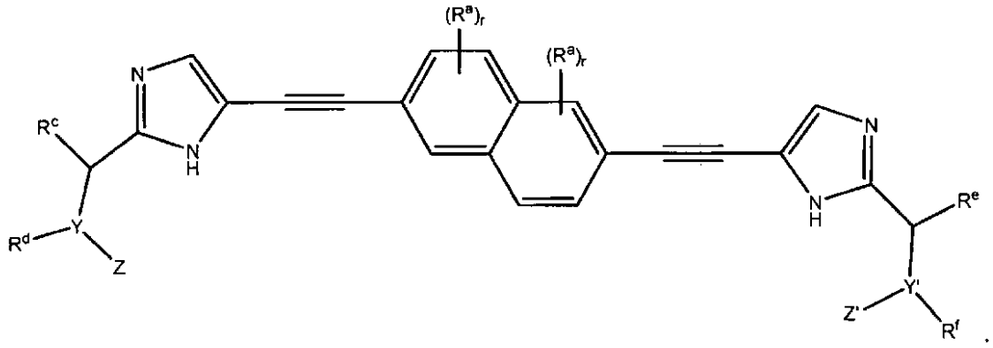
 incluye opcionalmente 1, 2, 3 ó 4 nitrógenos como heteroátomos;

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

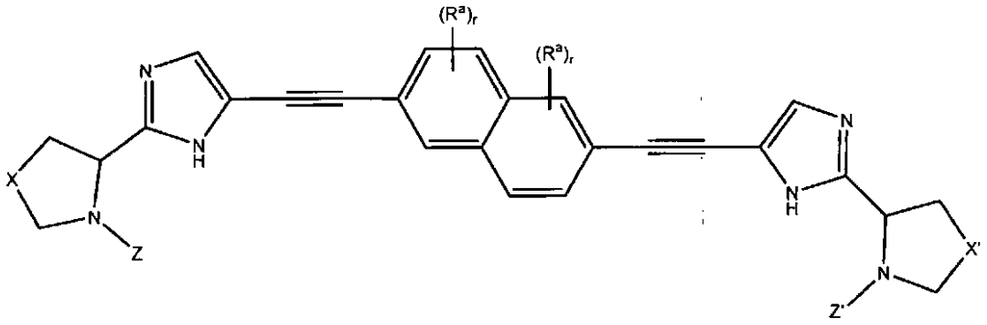
cada r es independientemente 0, 1, 2, ó 3.

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:



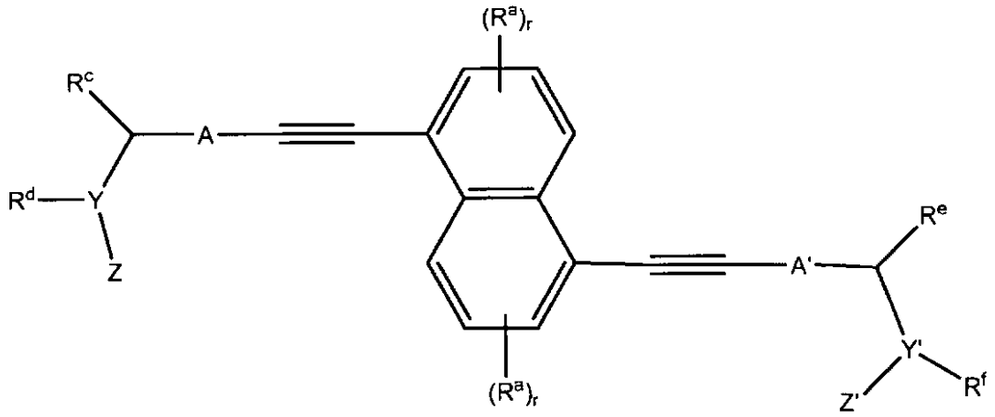
En una tercera modalidad del undécimo aspecto, los compuestos tienen la fórmula XIIb:



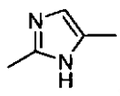
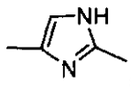
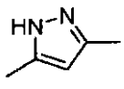
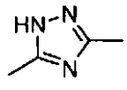
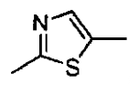
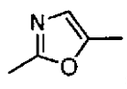
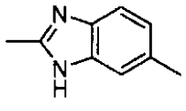
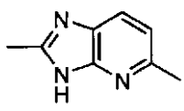
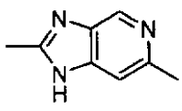
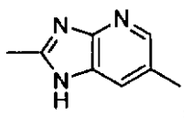
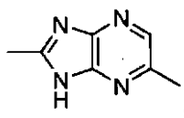
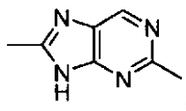
en donde, X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo C_1 a C_8,

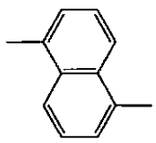
cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

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 $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$;

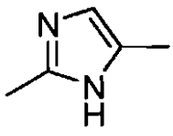
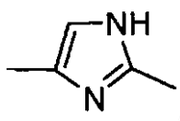
 incluye opcionalmente 1, 2, 3 ó 4

nitrógenos como heteroátomos;

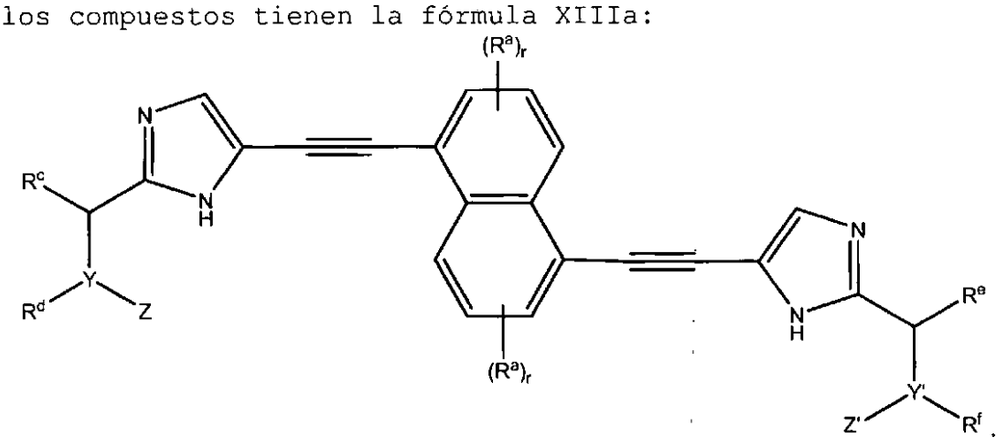
cada R^a se selecciona independiente del grupo que consiste de -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino; y

cada r es independientemente 0, 1, 2, ó 3.

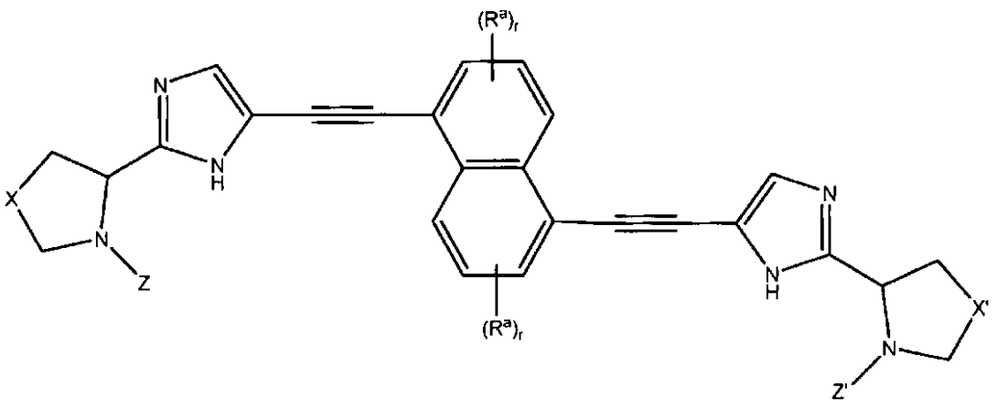
En una primera modalidad del duodécimo aspecto, A y A' son cada uno independientemente


,  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:

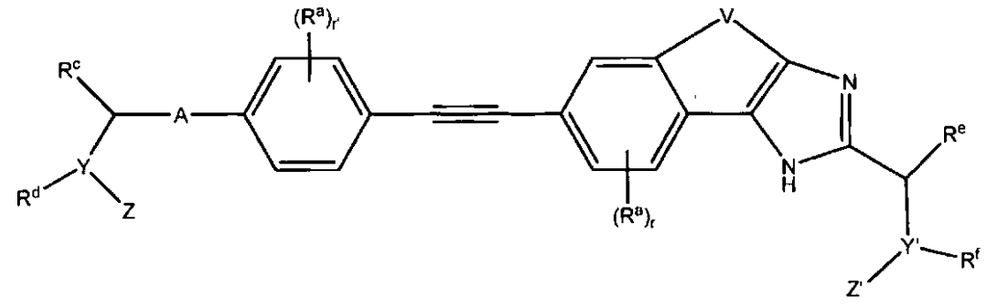


En una tercera modalidad del duodécimo aspecto, los compuestos tienen la fórmula XIIIb:



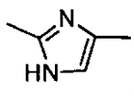
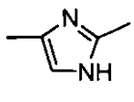
en donde, X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

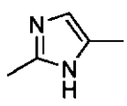
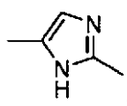
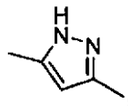
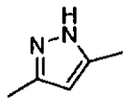
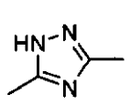
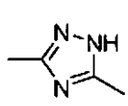
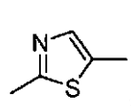
En un décimo tercer aspecto de la invención, los compuestos tienen la fórmula XIV:

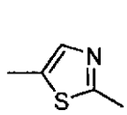
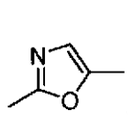
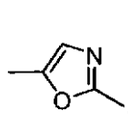
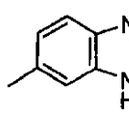
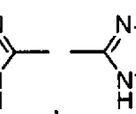


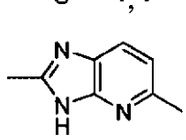
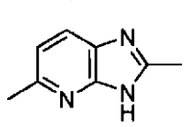
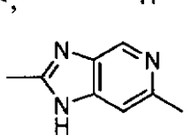
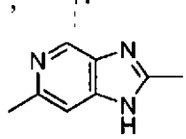
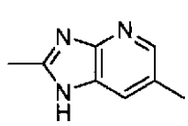
en donde:

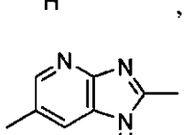
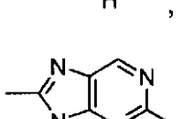
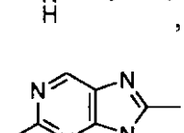
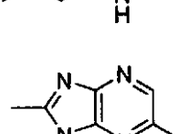
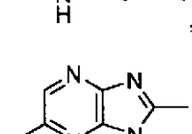
A se selecciona del grupo que consiste de una

ligadura simple,  ,  ,

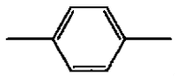
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,

$-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$ y $-(CR_2)_n-N(R^N)C(O)-(CR_2)_p-$.

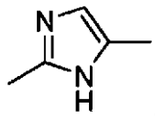
 incluye opcionalmente 1 ó 2 nitrógenos como heteroátomos;

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;

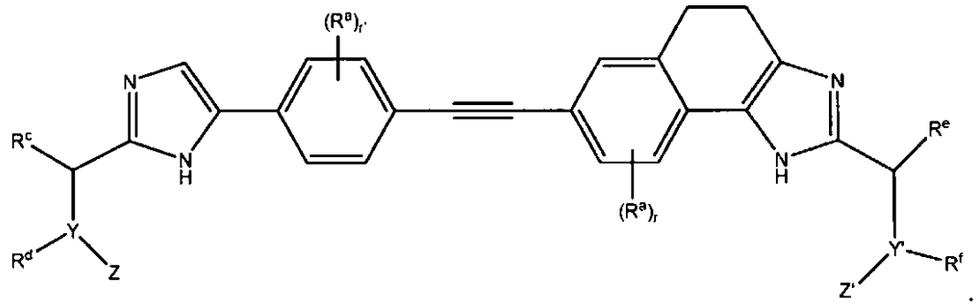
r es 0, 1, 2, ó 3; y

r' es 0, 1, 2, 3, ó 4.

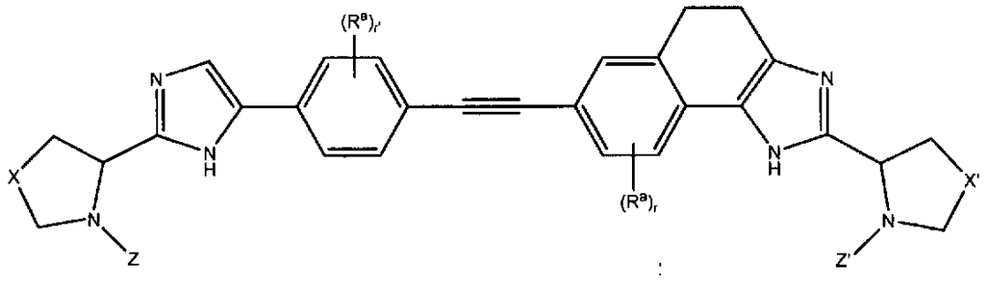
En una primera modalidad del décimo tercer

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:



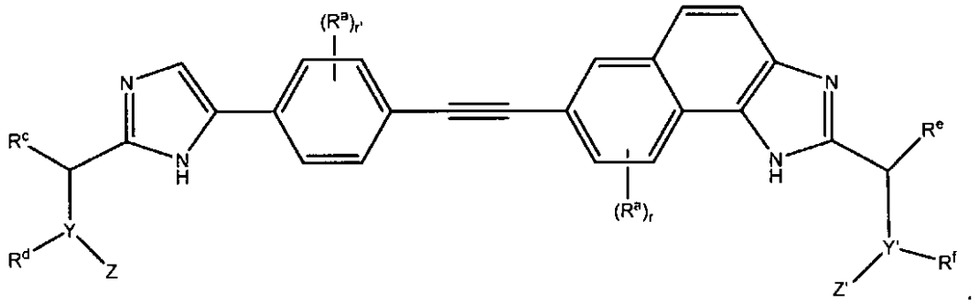
En una tercera modalidad del treceavo aspecto, los compuestos tienen la fórmula XIVb:



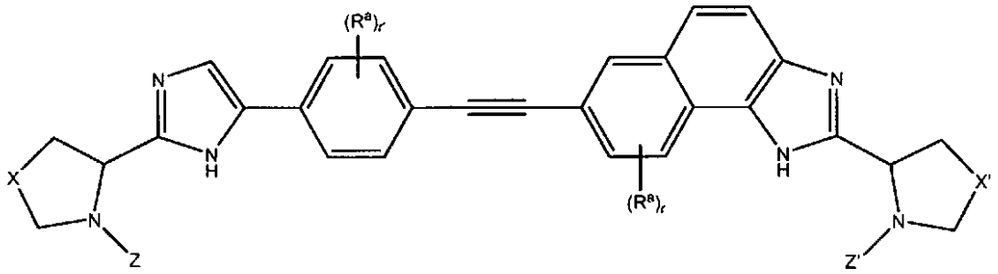
en donde, X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 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:



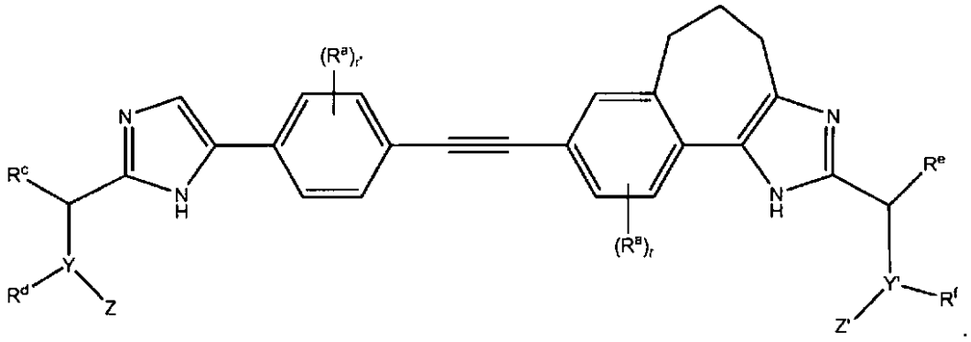
En una quinta modalidad del décimo tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula XIVd:



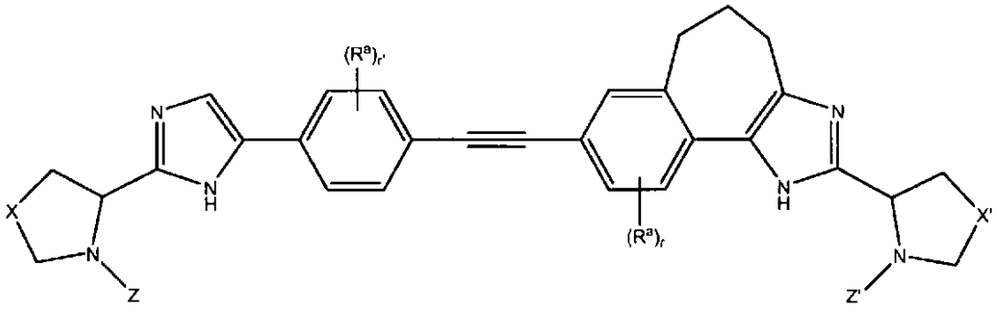
en donde, X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 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:

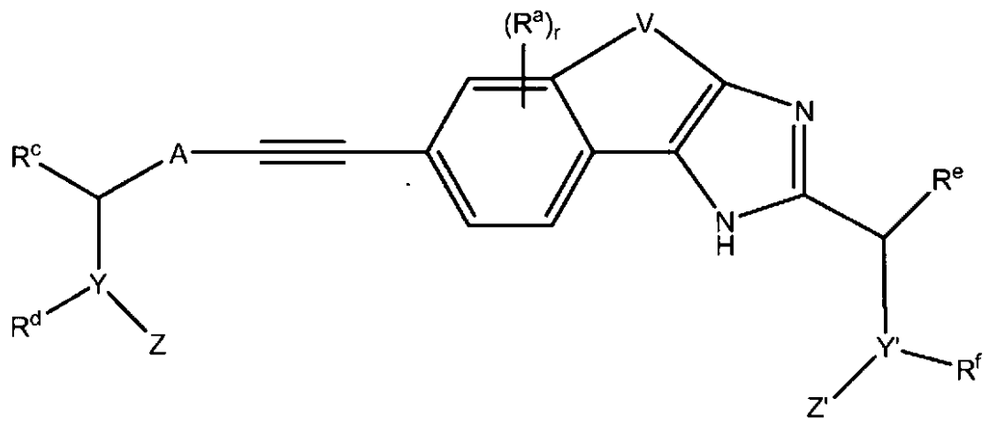


En una séptima modalidad del décimo tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula XIVf:

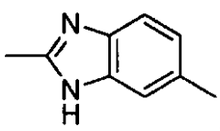
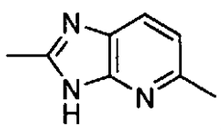
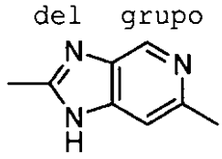
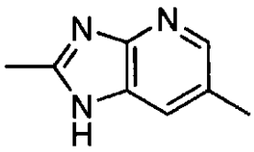
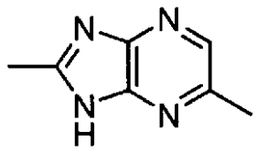
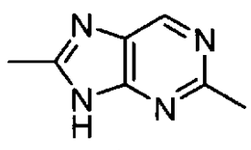


en donde X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a 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:



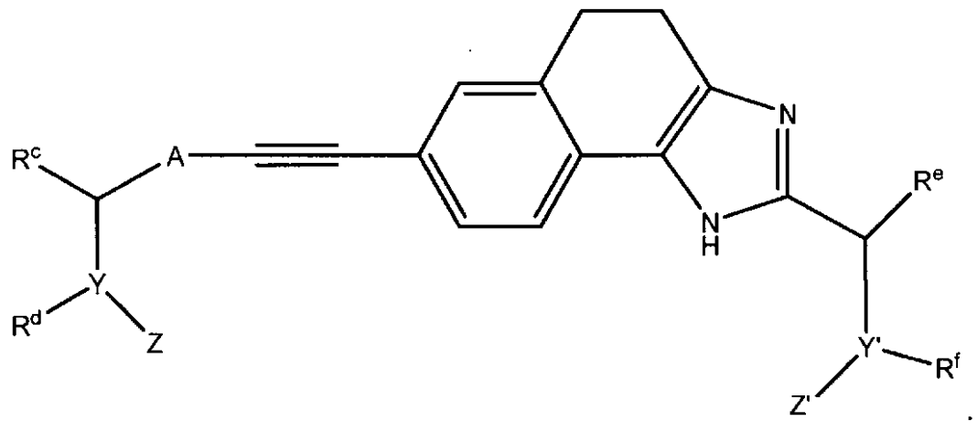
en donde:

A se selecciona del grupo que consiste de  ,  ,  ,  ,  y  ;

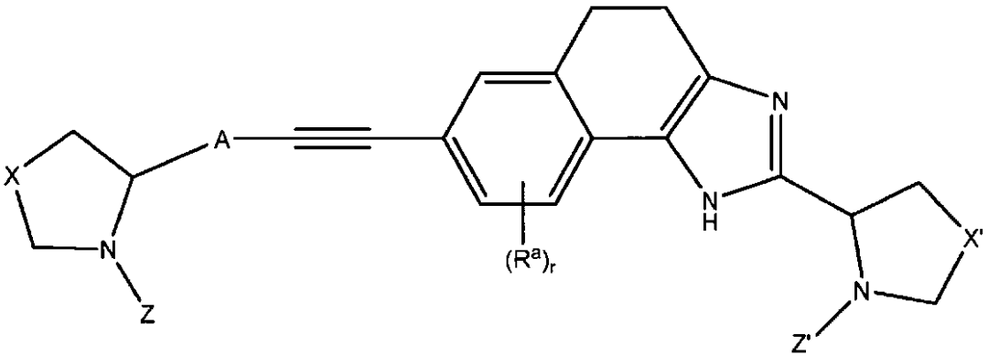
cada R^a se selecciona independiente del grupo que consiste de -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino; y

r es 0, 1, 2, ó 3.

En una primera modalidad del décimo cuarto aspecto, los compuestos tienen la fórmula XVa:



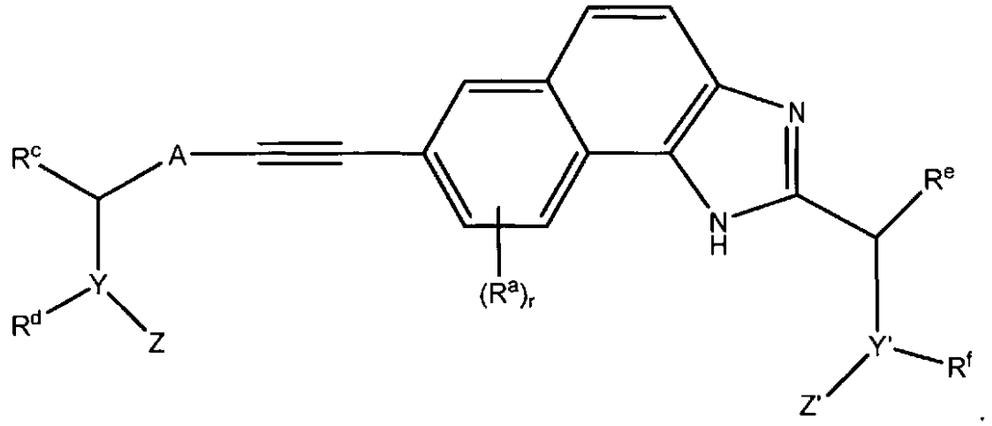
En una segunda modalidad del décimo cuarto aspecto, los compuestos tienen la fórmula XVb:



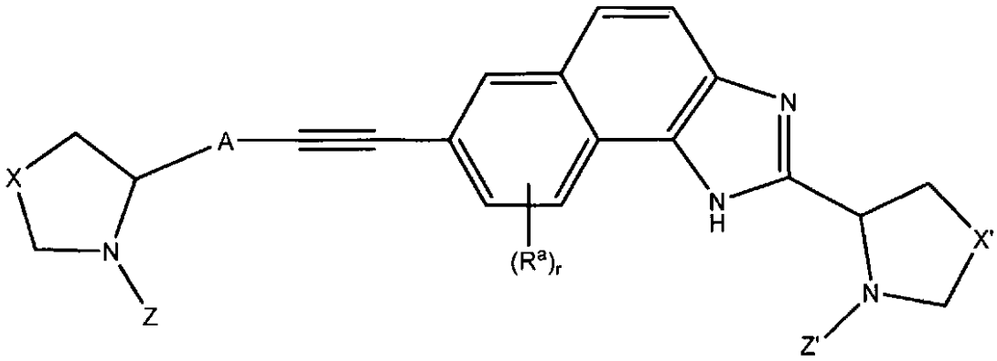
en donde

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:

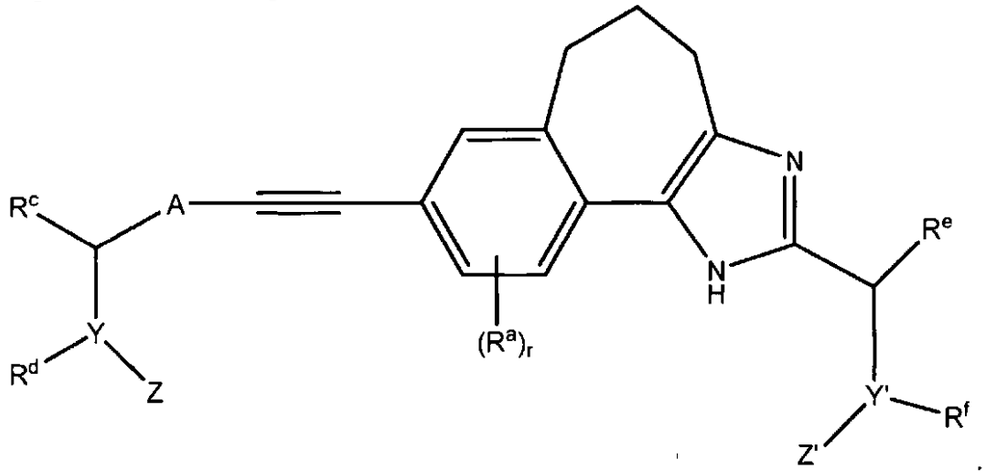


en donde

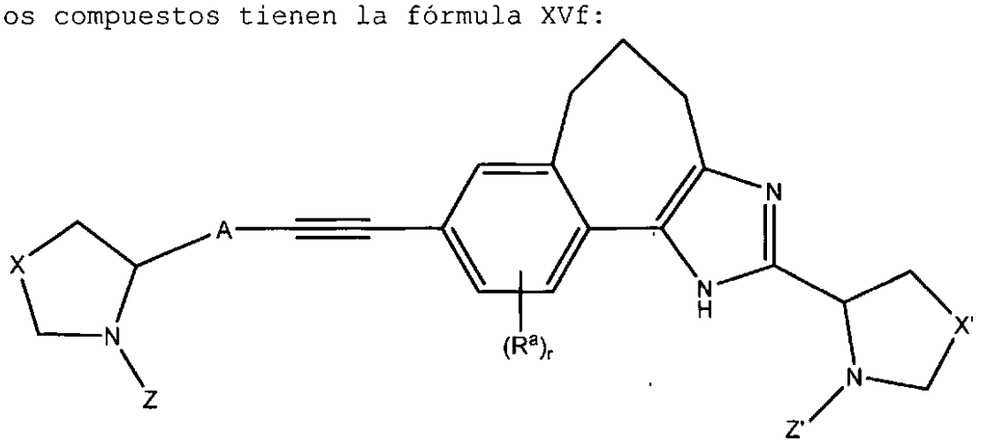
X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo 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 $-U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t-U-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$.

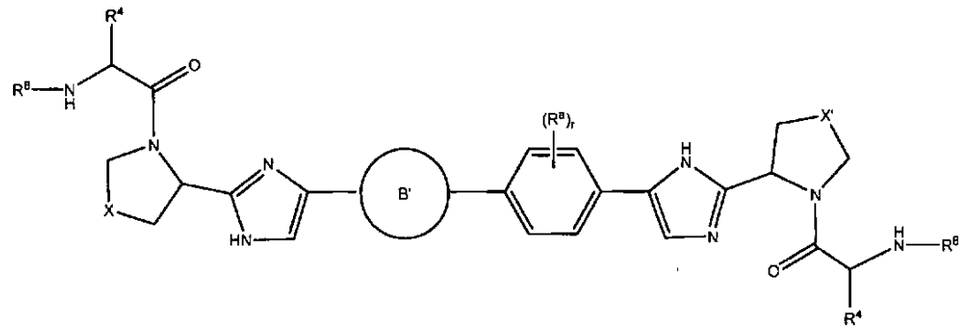
En una décimo novena modalidad del décimo octavo aspecto, uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t-C(O)-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$.

En una vigésima modalidad del décimo octavo aspecto, uno o ambos de Z y Z' son $-U-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$.

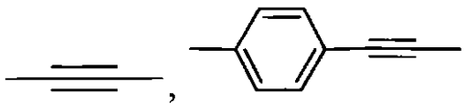
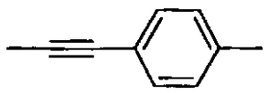
En una vigésimo primera modalidad del décimo octavo aspecto, uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$.

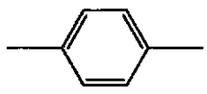
En una vigésimo segunda modalidad del décimo octavo aspecto, uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4_2)_n-NR^7-R^8$ en donde R^7 y R^8 forman juntos un anillo de 4 a 7 miembros.

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;

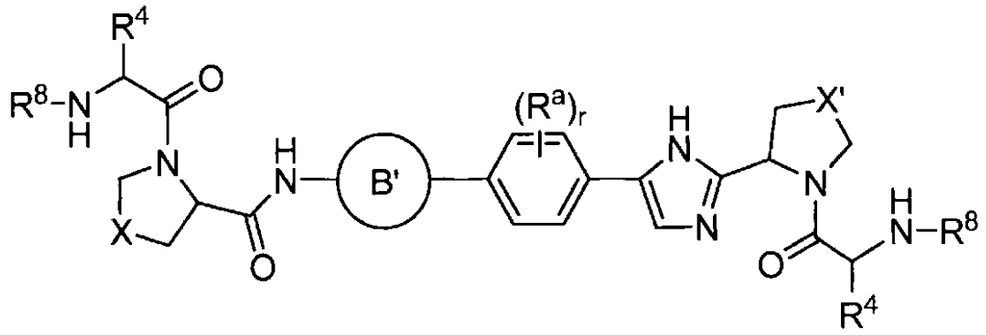
cada X y X' se seleccionan independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C8, heteroalquilo 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

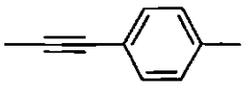
cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo y aralquilo.

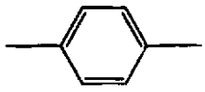
En una primera modalidad del décimo noveno aspecto, cada R^a, si está presente, se selecciona del grupo que consiste de $-CN$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-CF_3$ y $-F$.

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 -

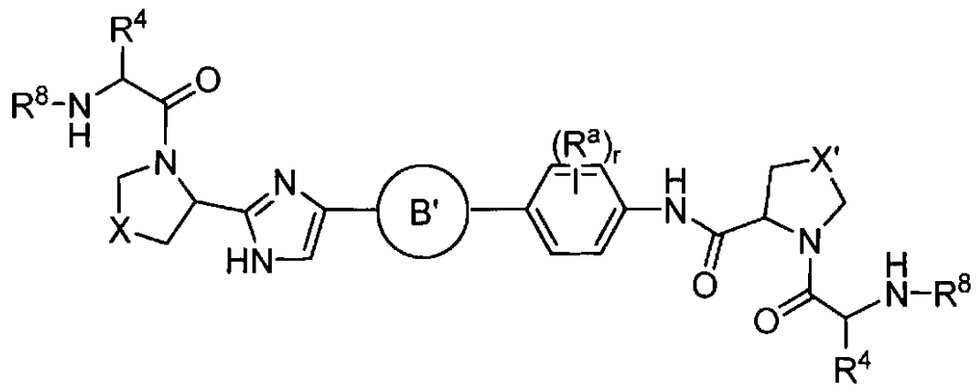
$CH_2N(R1)$-, en donde R1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido;

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

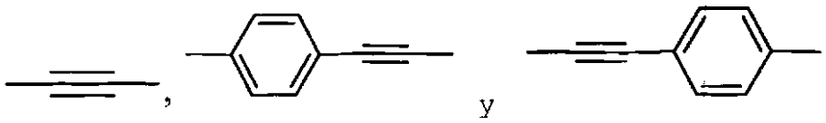
cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo y aralquilo.

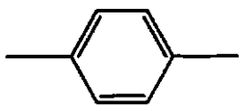
En una primera modalidad del vigésimo aspecto, cada R^a, si está presente, se selecciona del grupo que consiste de -CN, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-CF_3$ y -F.

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.

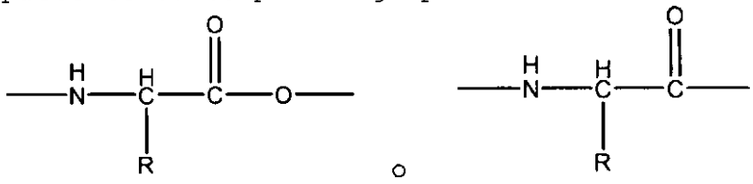
El término "alquilsulfonilo" tal como se usa en

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.

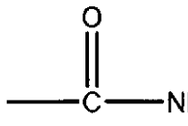
El término "aralquilo" como se usa en la presente contempla un grupo alquilo menos el cual tiene como sustituyente un grupo aromático, cuyo grupo aromático puede estar sustituido o no sustituido. El grupo aralquilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 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

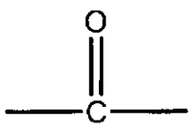
de los anillos es aromático, por ejemplo, los otros anillos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, arilo, heterociclos y/o heteroarilos. El grupo arilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo -CN, $-NO_2$, $-CO_2R$, -C(O)R, -O-R, $-N(R^N)_2$, $-N(R^N)C(O)R$, $-N(R^N)S(O)_2R$, -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).

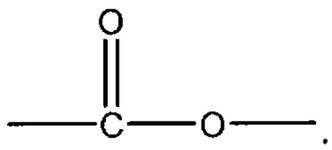
El término "carbamoilo" como se usa en la presente contempla un grupo de la estructura



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.

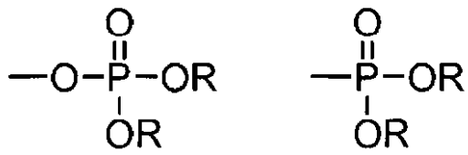
Por "farmacéuticamente aceptable" o

"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).

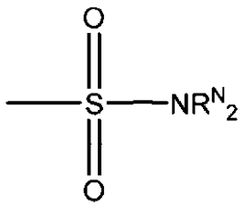
Los términos "fosfato" y "fosfonato" como se usan en la presente se refieren a las porciones que tienen las siguientes estructuras, respectivamente:



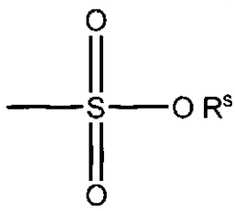
Los términos "sales" e "hidratos" se refieren a las formas hidratadas del compuesto que afectaría favorablemente las propiedades físicas o farmacocinéticas

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

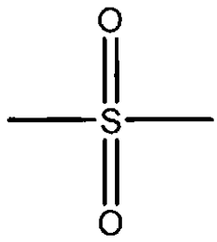


El término "sulfonato" como se usa en la presente contempla un grupo que tiene la estructura

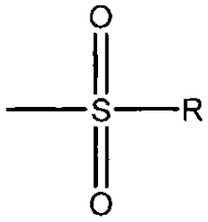


en donde R^S se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10}, alcanoilo C_1-C_{10}, o alcoxicarbonilo C_1-C_{10}.

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.

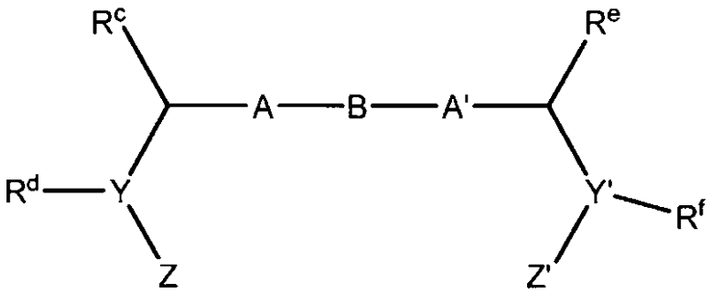
Cada R se selecciona independiente de hidrógeno -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C_1 a C_{12}, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida, 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.

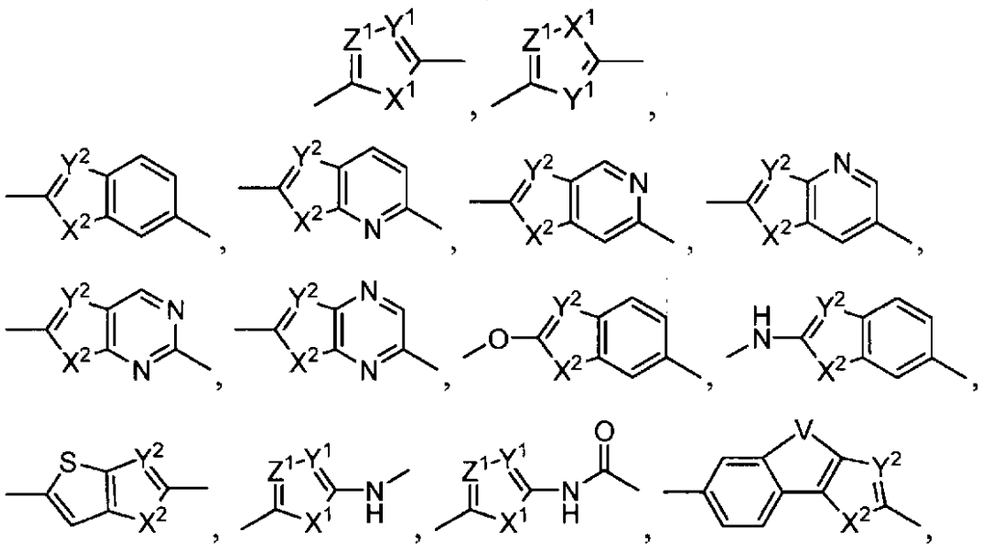
Los compuestos de la presente invención pueden usarse para inhibir o reducir la actividad del HCV, particularmente la proteína NS5A del HCV. En estos contextos, la inhibición y la reducción de la actividad de la proteína NS5A se refiere a un nivel inferior de la actividad medida en relación con un experimento 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.

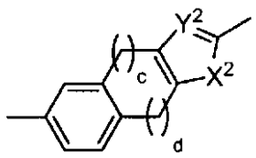
En un primer aspecto, se proporcionan los compuestos de fórmula I:



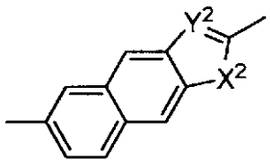
en donde:

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



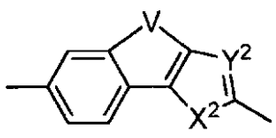
en donde:

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.

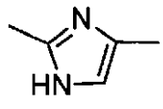
c y d son independientemente 1 ó 2,

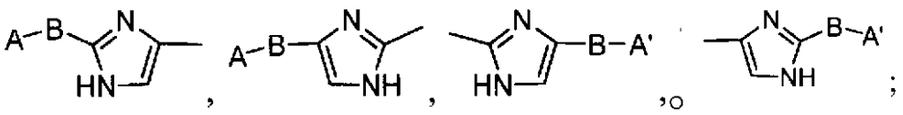
n y p son independientemente 0, 1, 2, ó 3,

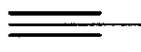
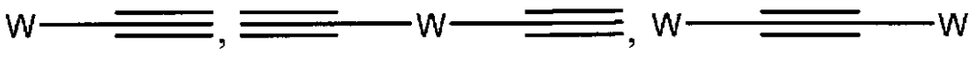
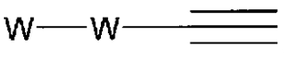
k es 0, 1, ó 2,

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.

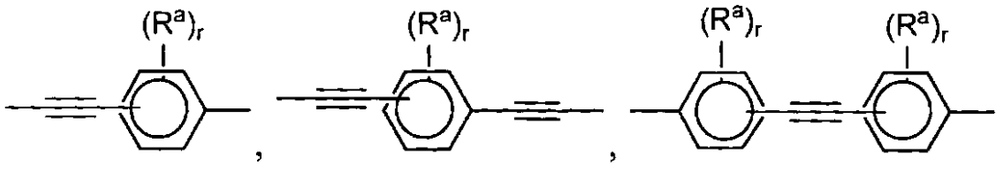
Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptable de I así como un enantiómero ópticamente puro, una mezcla racémica o mezclas diaestereoméricas de los mismos.

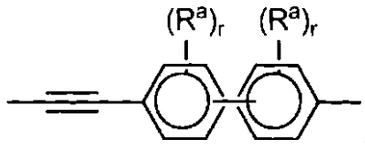
En una primera modalidad del primer aspecto, cada W está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de -OH, -CN, -NO_2, halógeno, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino, y si W no es aromático, está opcionalmente sustituido con oxo.

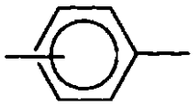
En una segunda modalidad cada W está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno del grupo que consiste de -CN, -OCF_3, -$OCHF_2$, -CF_3 y -F.

En una tercera modalidad B se selecciona del

grupo que consiste de una triple ligadura,

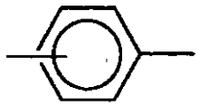


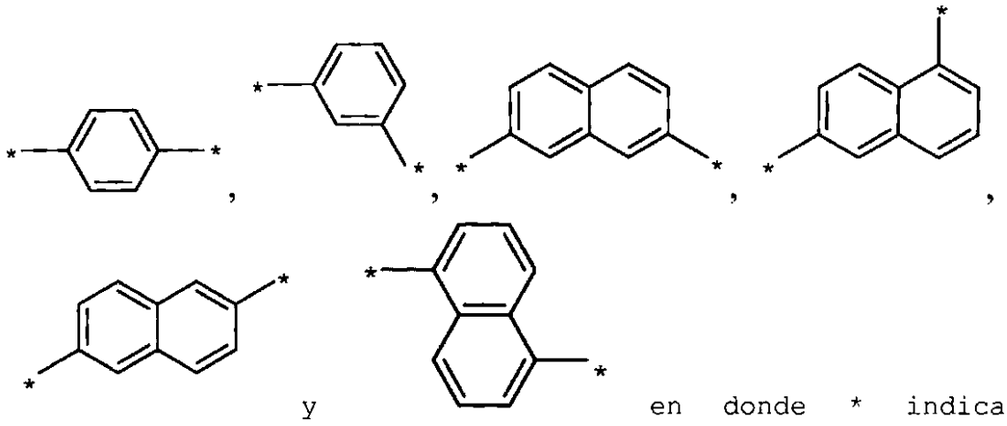
y  en donde:

 es un grupo arilo o heteroarilo divalente el cual puede ser policíclico con patrones conectivos variables;

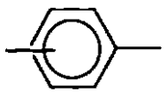
cada r es independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4; y

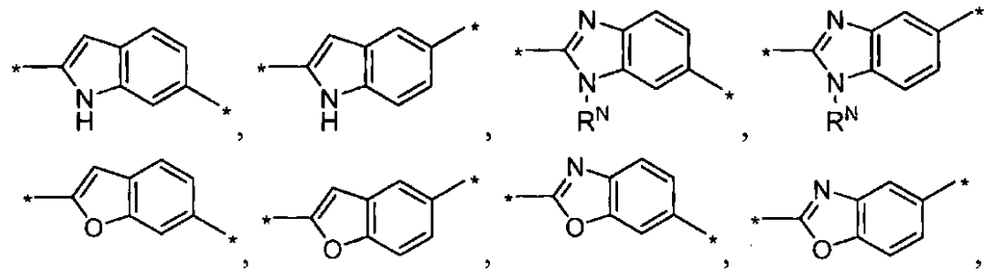
cada R^a se selecciona independiente del grupo que consiste de -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino.

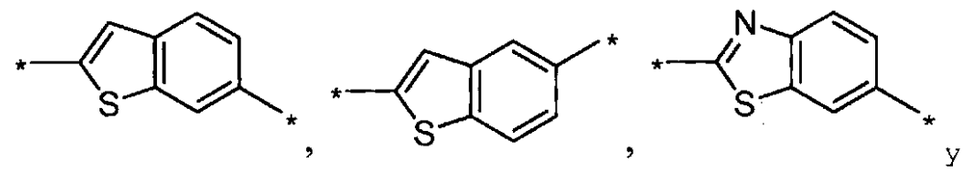
En una cuarta modalidad,  cuando está presente, se selecciona del grupo que consiste de:



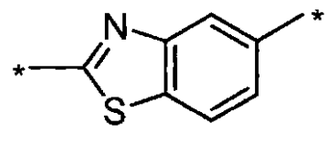
y en donde * indica puntos de unión al resto del compuesto y cada residuo fenilo incluye opcionalmente de manera independiente 1 ó 2 nitrógenos como heteroátomos.

En una quinta modalidad,  cuando está presente, se selecciona del grupo que consiste de:

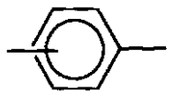


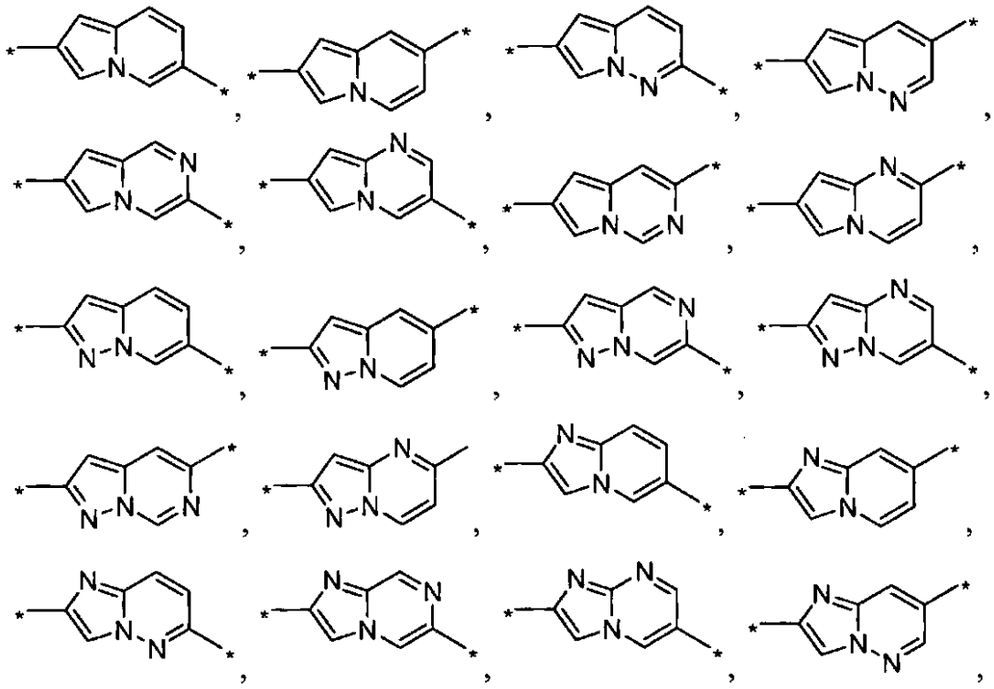


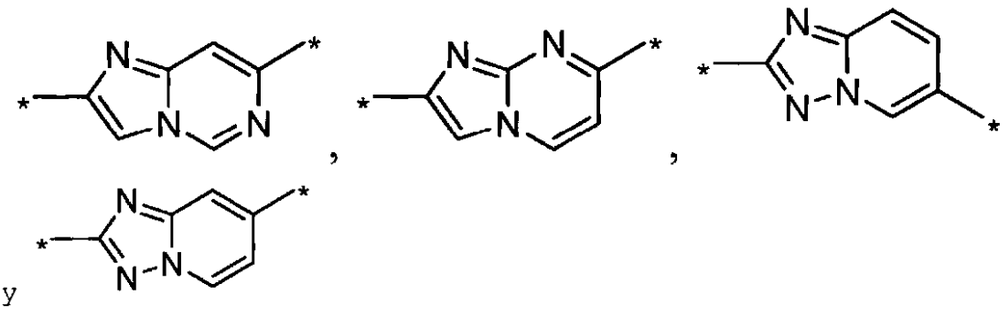
y



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:



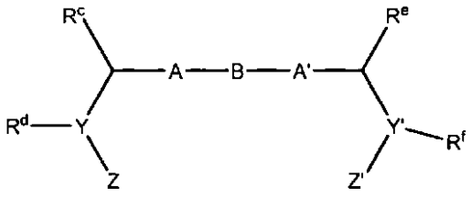


y

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.

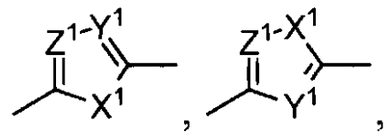
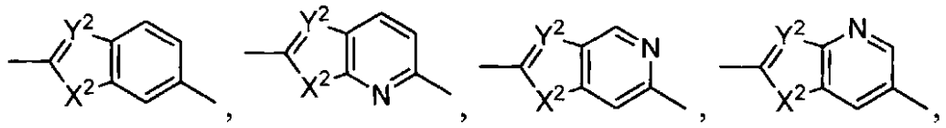
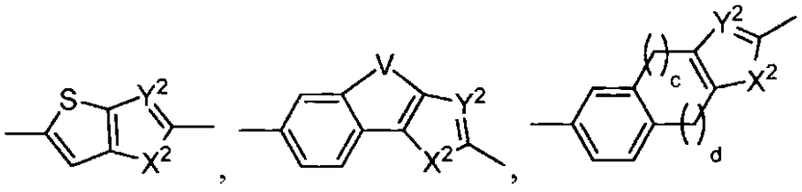
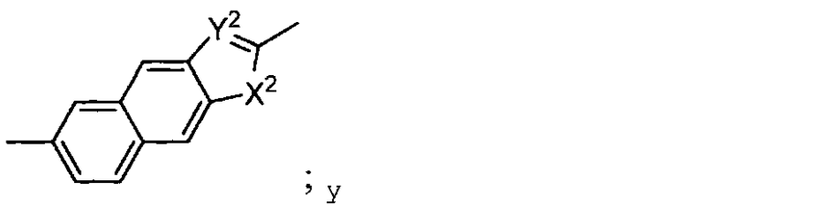
En una séptima modalidad cada R^a, cuando está presente, se selecciona independientemente del grupo que consiste de -CN, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-CF_3$, y -F.

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

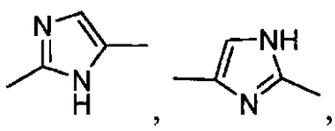
y

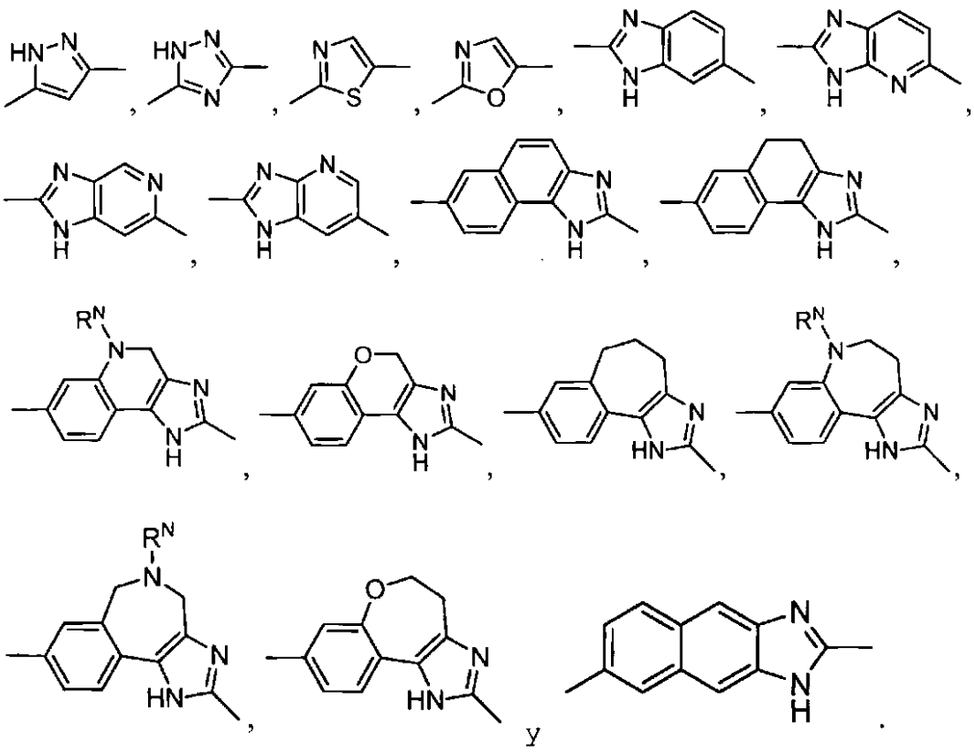
; y

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,

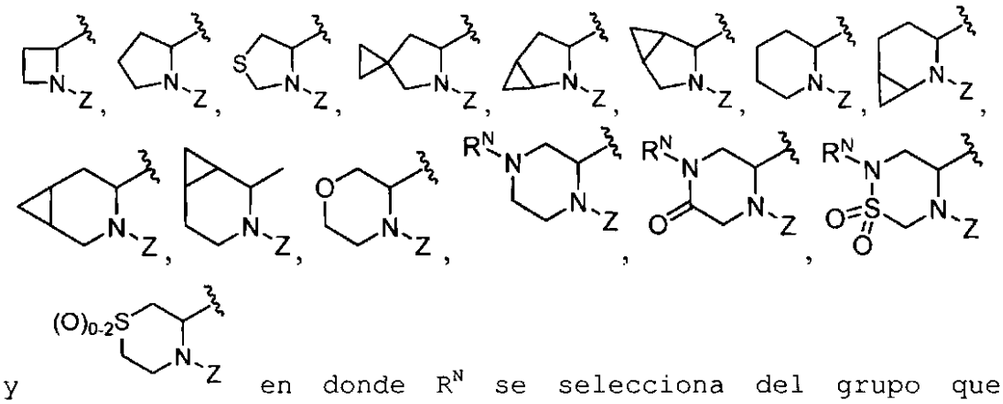
cada heteroátomo, si está presente, es independientemente N, O ó S,

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.

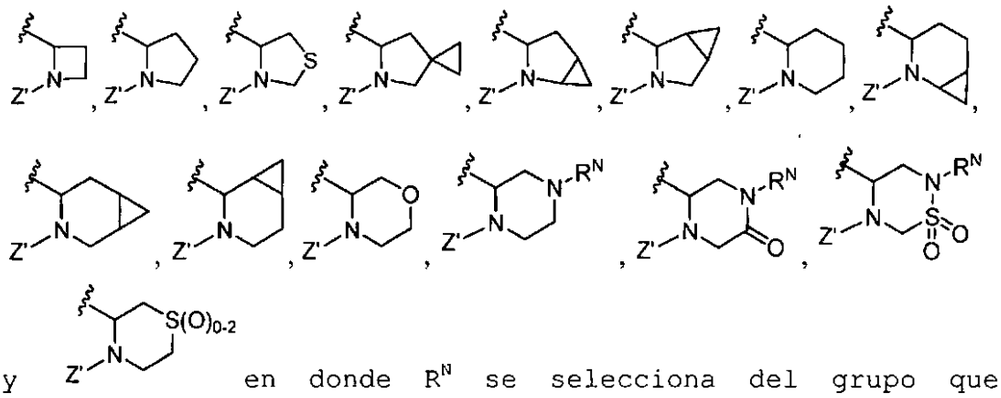
En una undécima modalidad, los compuestos tienen la fórmula II y uno o ambos de R^c y R^d o R^e y R^f se unen opcionalmente para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros el cual está opcionalmente fusionado a otro heterociclo de 3 a 6 miembros.

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:



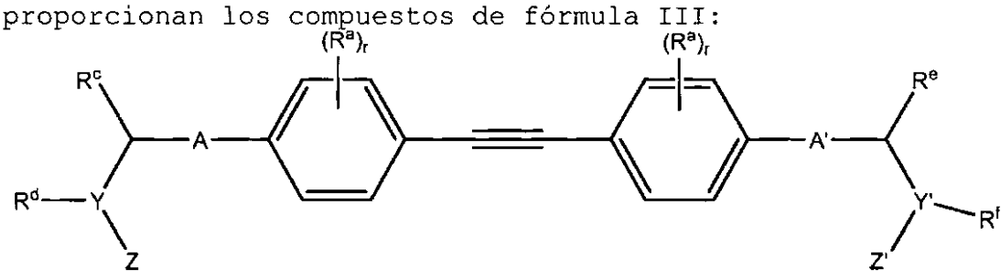
y en donde R^N se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -OH, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida.

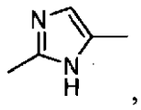
En una décimo tercera modalidad, los compuestos tienen la fórmula II y R^e y R^f están unidos y forman un sistema de anillos fusionados heterocíclicos seleccionado del grupo que consiste de:

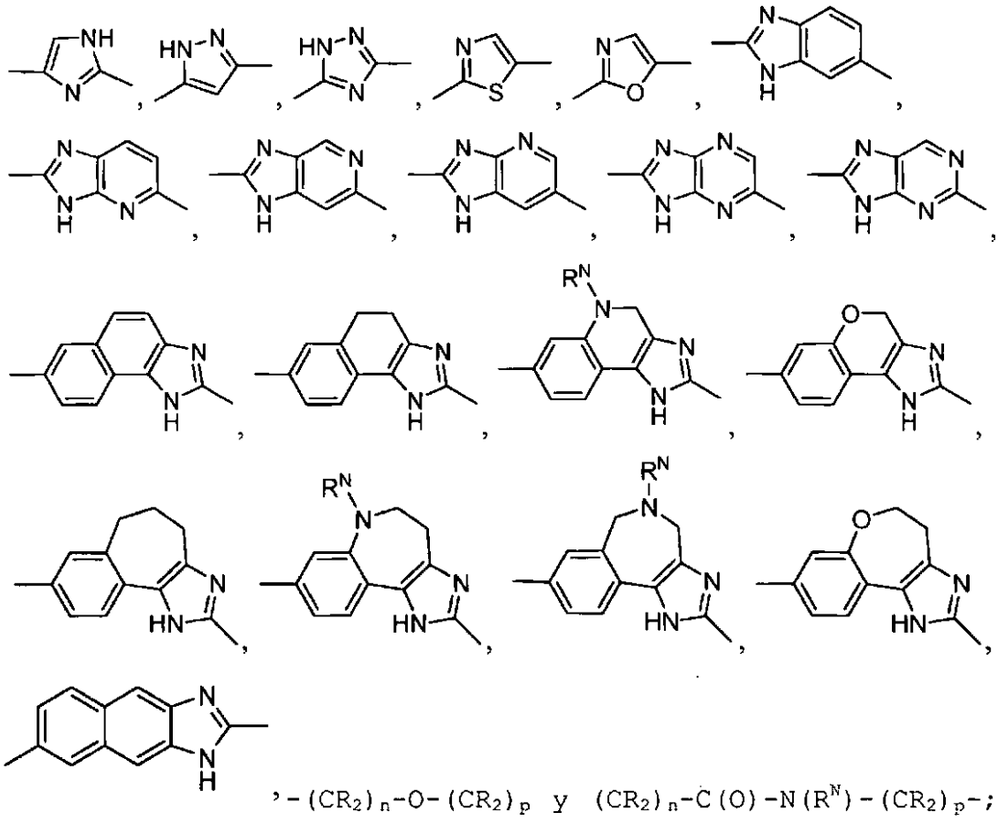


y en donde R^N se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -OH, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida.

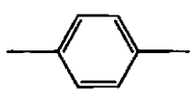
En un segundo aspecto de la invención, se proporcionan los compuestos de fórmula III:



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;

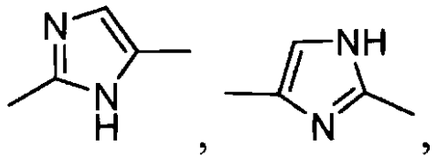
cada R^a se selecciona independiente del grupo que consiste de -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino; y

cada r es independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4.

Los compuestos de la presente invención incluyen

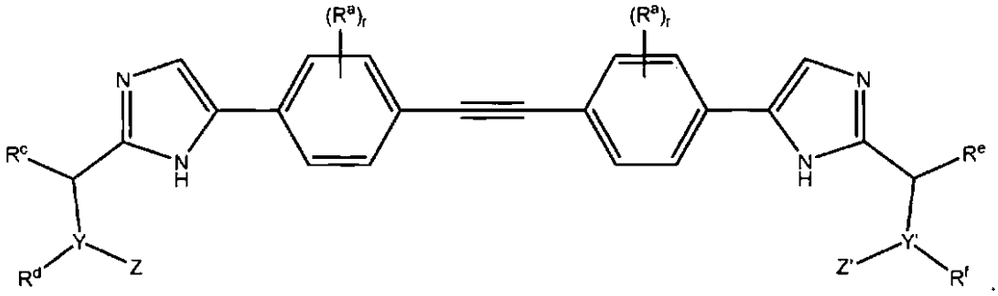
sales farmacéuticamente aceptable de III así como un enantiómero ópticamente puro, una mezcla racémica o mezclas diaestereoméricas de los mismos.

En una primera modalidad del segundo aspecto, A y A' son cada uno independientemente

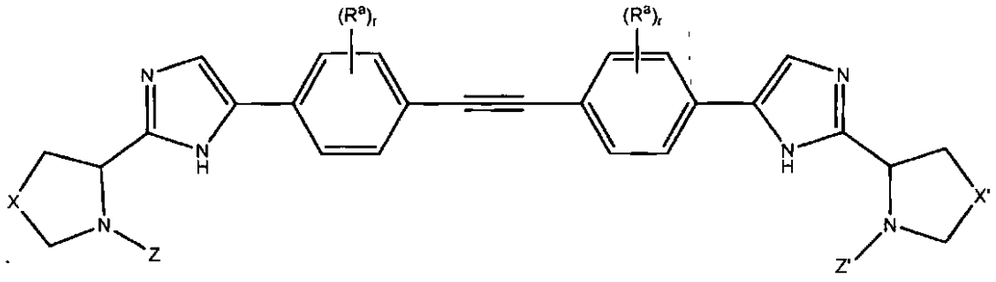


, ' o $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$.

En una segunda modalidad del segundo aspecto, el compuesto es de fórmula IIIa:



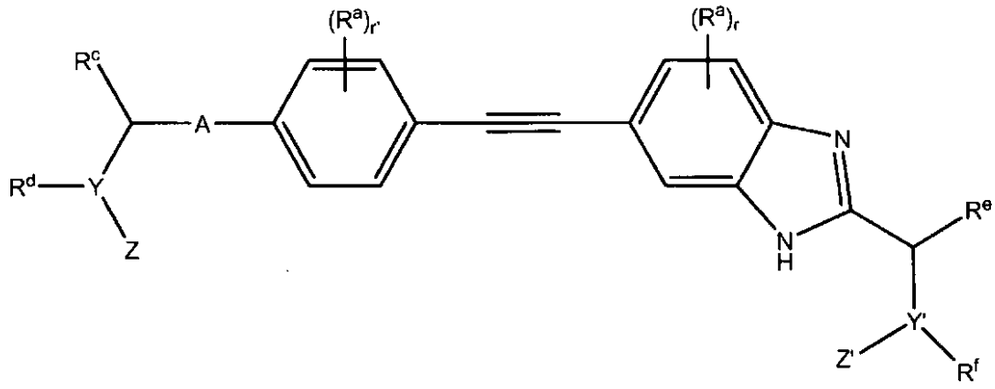
En una tercera modalidad del segundo aspecto, el compuesto es de fórmula IIIb:



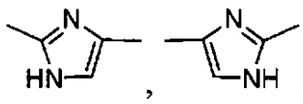
en donde, X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, -

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.

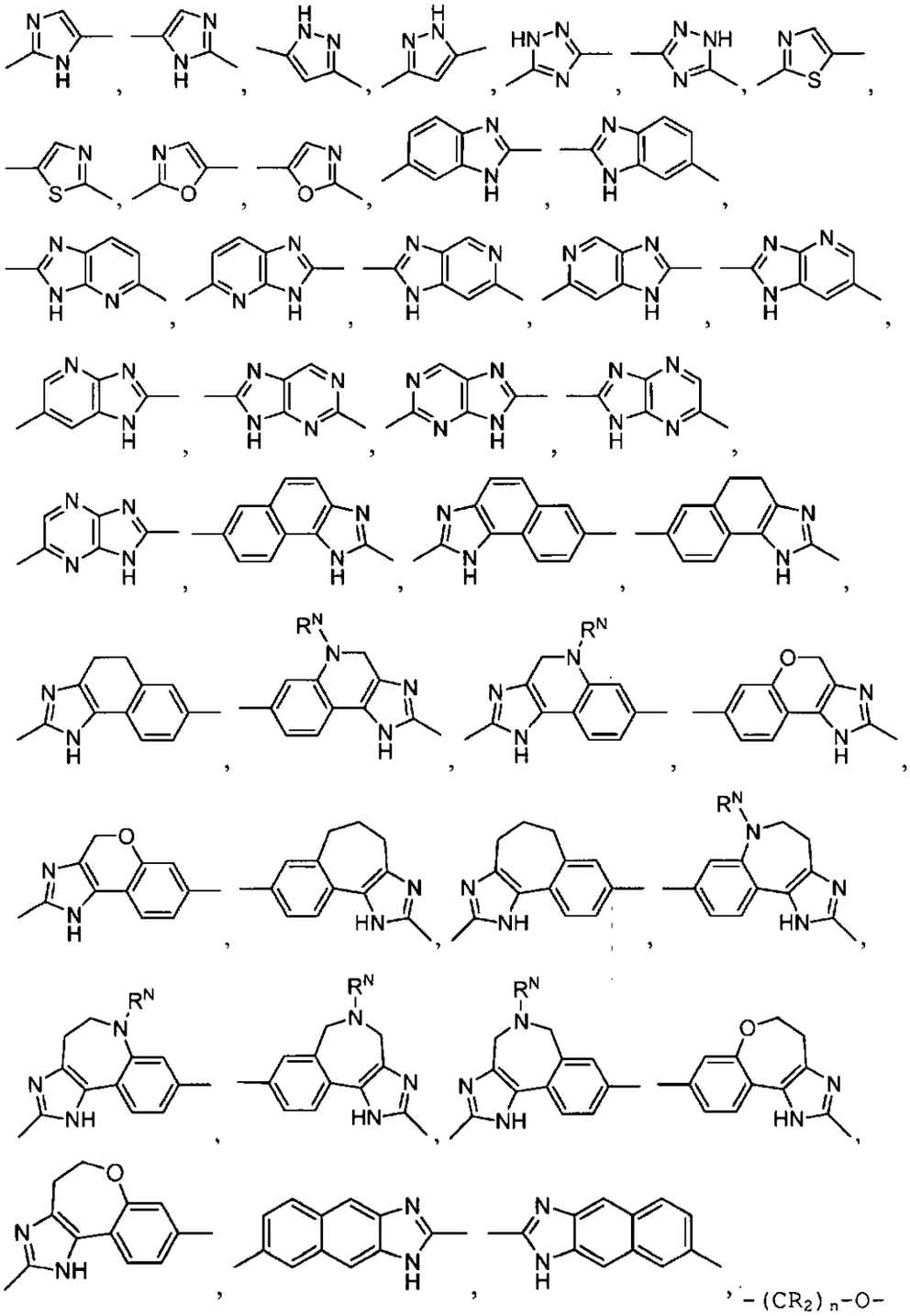
En un tercer aspecto de la invención, se describen los compuestos de fórmula IV:



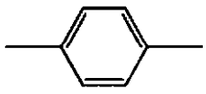
en donde:

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;

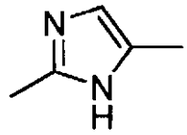
cada R^a se selecciona independiente del grupo que consiste de -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino;

r es 0, 1, 2, ó 3; y

r' es 0, 1, 2, 3, ó 4.

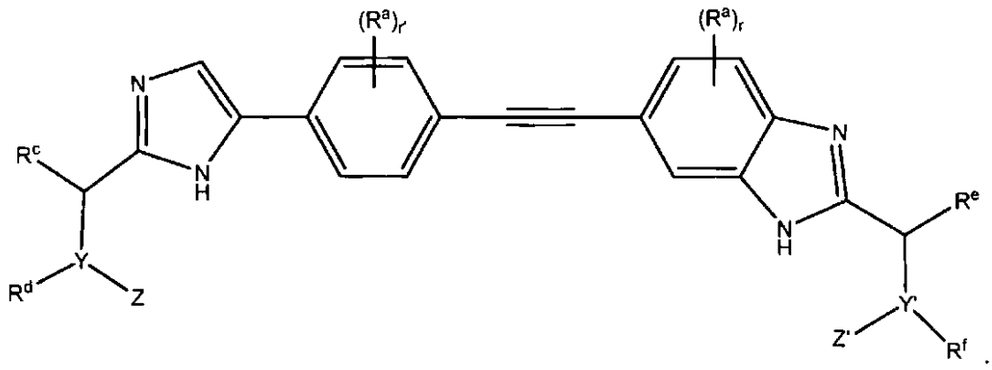
Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de IV así como un enantiómero ópticamente puro, una mezcla racémica o mezclas diaestereoméricas de los mismos.

En una primera modalidad del tercer aspecto de la

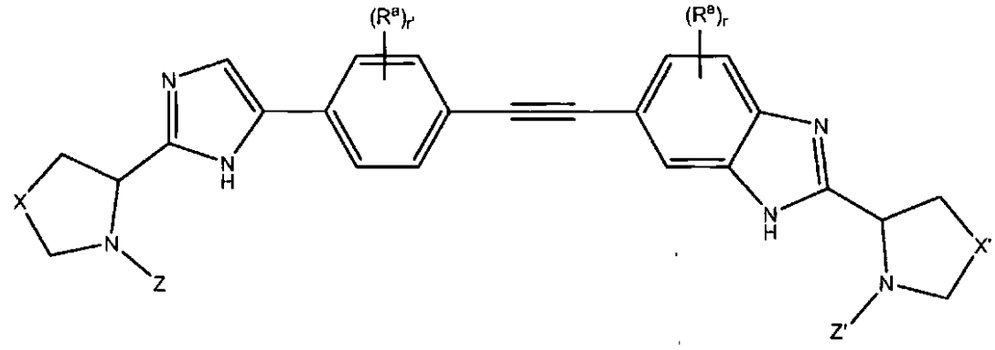


invención A es una ligadura simple, $'-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$ o $-(CR_2)_n-N(R^N)C(O)-(CR_2)_p-$.

En una segunda modalidad del tercer aspecto, los compuestos son de fórmula IVa:

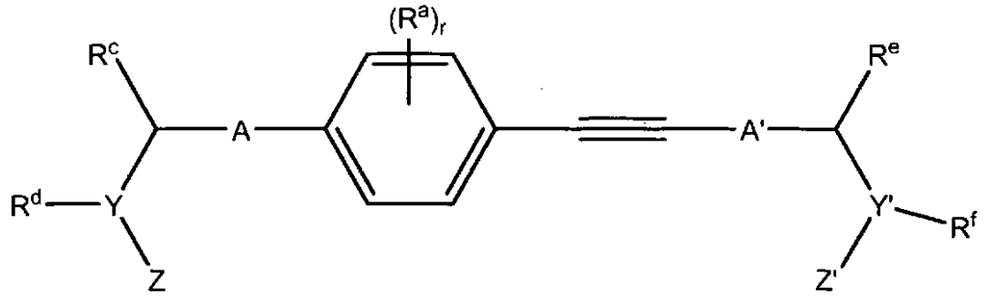


En una tercera modalidad del tercer aspecto, los compuestos son de fórmula IVb:

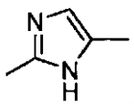
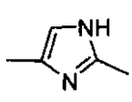
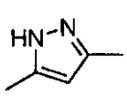
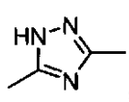
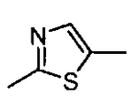
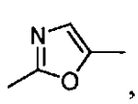
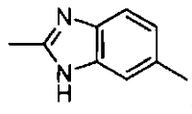
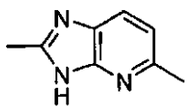
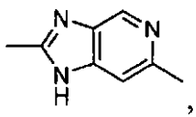
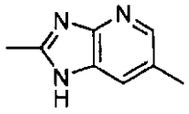
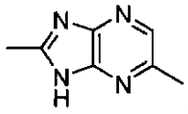
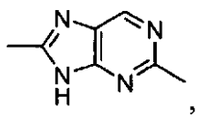
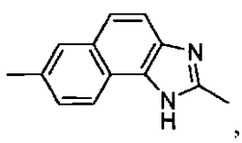
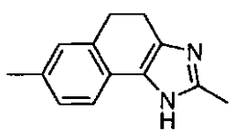
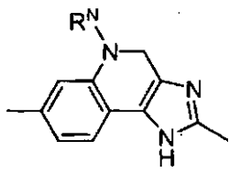
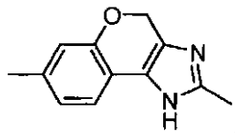
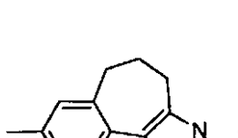
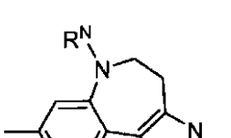
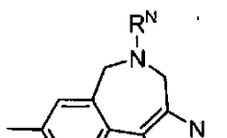
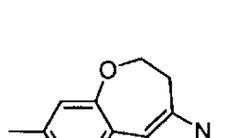
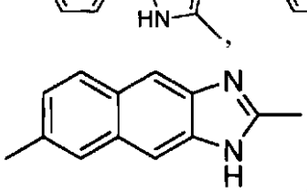


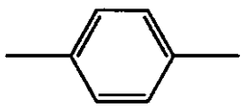
en donde, X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 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 $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$;

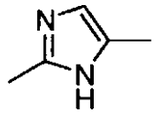
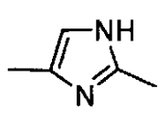


incluye opcionalmente 1 ó 2 nitrógenos como heteroátomos;

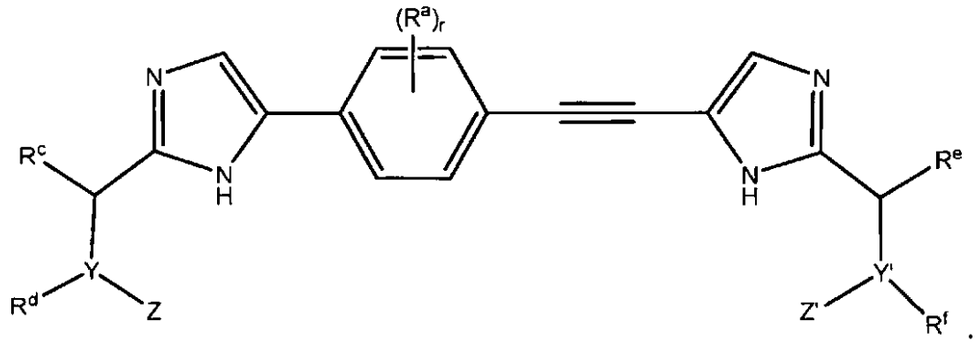
cada R^a se selecciona independiente del grupo que consiste de -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino; y

r es 0, 1, 2, 3, ó 4.

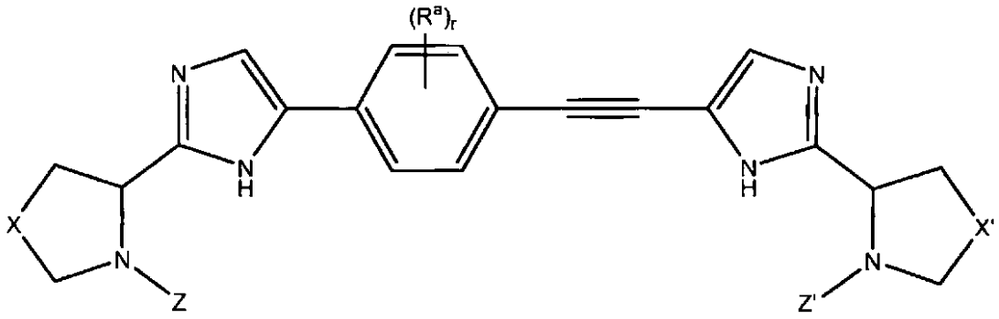
Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptable de V así como un enantiómero ópticamente puro, una mezcla racémica o mezclas diaestereoméricas de los mismos.

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:



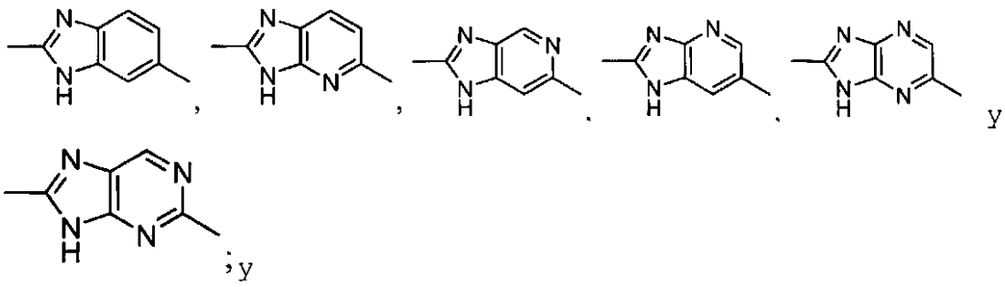
En una tercera modalidad del cuarto aspecto, los compuestos tienen la fórmula Vb:



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:

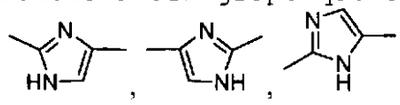
A se selecciona del grupo que consiste de

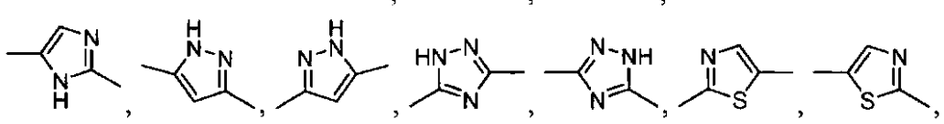


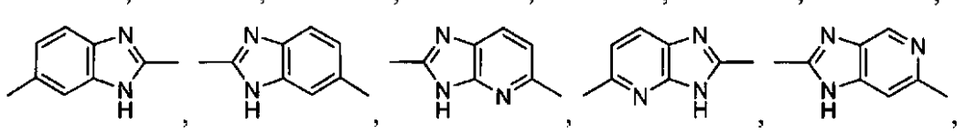
y

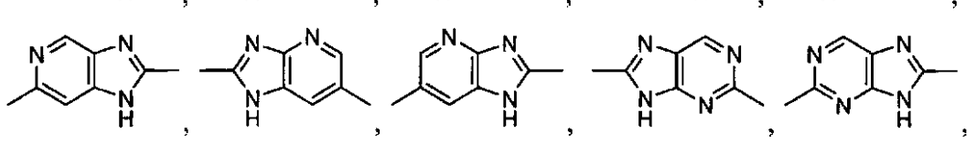
;y

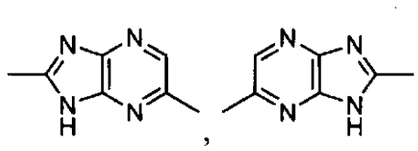
A' se selecciona del grupo que consiste de







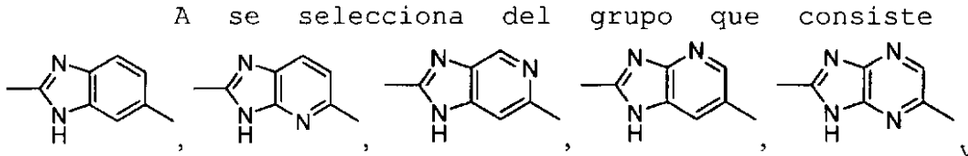




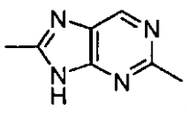
$-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$ y $-(CR_2)_n-N(R^N)C(O)-(CR_2)_p-$.

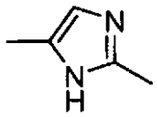
En una quinta modalidad del cuarto aspecto, los compuestos tienen la fórmula V en donde:

A se selecciona del grupo que consiste de

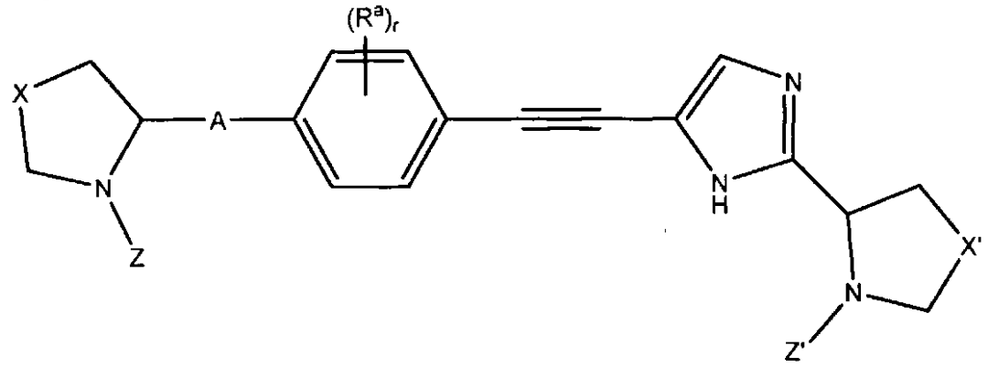


y

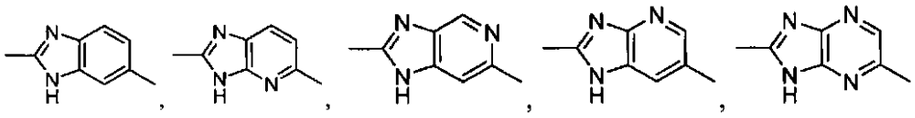

;y

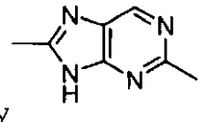
A' es  .

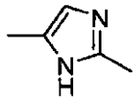
En una sexta modalidad del cuarto aspecto, los compuestos tienen la fórmula Vc:



en donde:

A se selecciona del grupo que consiste de  ;

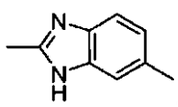
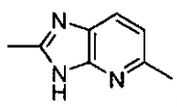
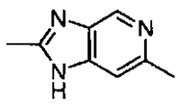
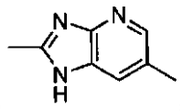
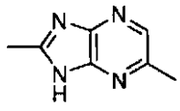
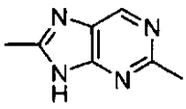
y  ;

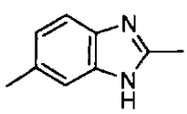
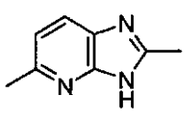
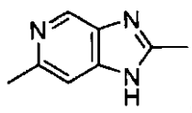
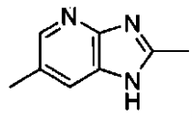
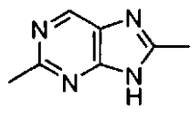
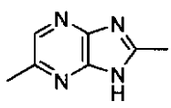
A' es  ; y

X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, -

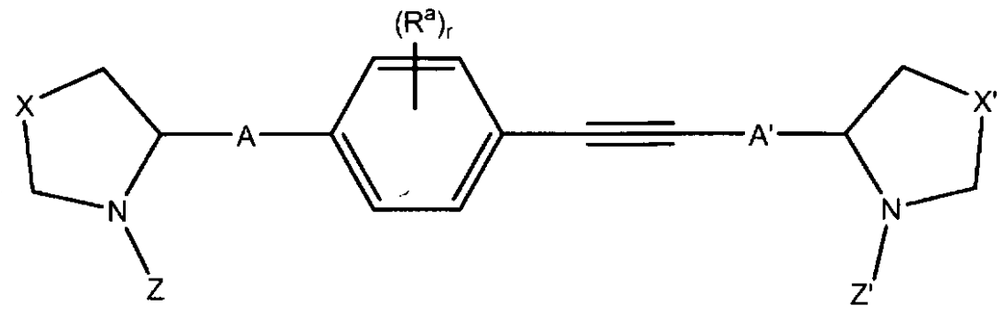
$CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

En una séptima modalidad del cuarto aspecto, los compuestos tienen la fórmula V en donde:

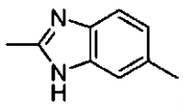
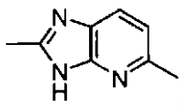
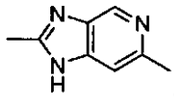
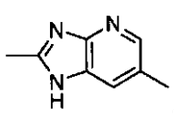
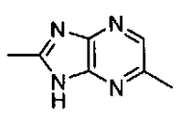
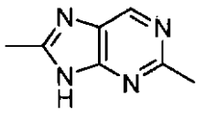
A se selecciona del grupo que consiste de  ,  ,  ,  ,  y  ;y

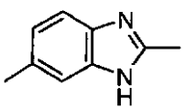
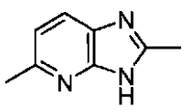
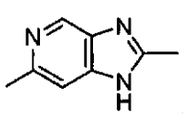
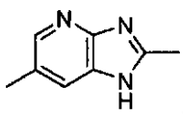
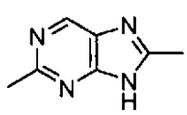
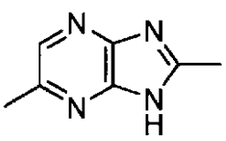
A′ se selecciona del grupo que consiste de  ,  ,  ,  ,  y  .

En una octava modalidad del cuarto aspecto, los compuestos tienen la fórmula Vd:



en donde:

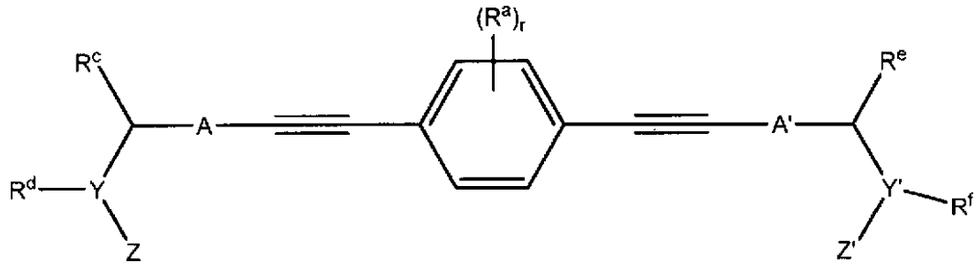
A se selecciona del grupo que consiste de  ,  ,  ,  ,  y  ; y

A' se selecciona del grupo que consiste de  ,  ,  ,  ,  y  ;y

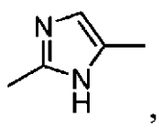
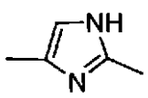
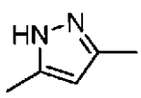
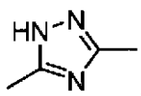
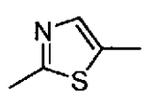
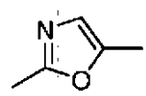
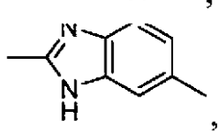
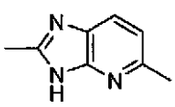
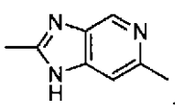
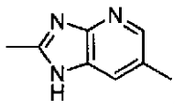
X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo,

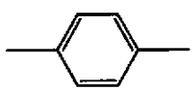
alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

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 $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$;

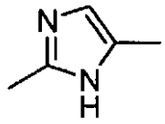
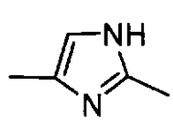
 opcionalmente incluye 1 ó 2 nitrógenos como heteroátomos;

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,

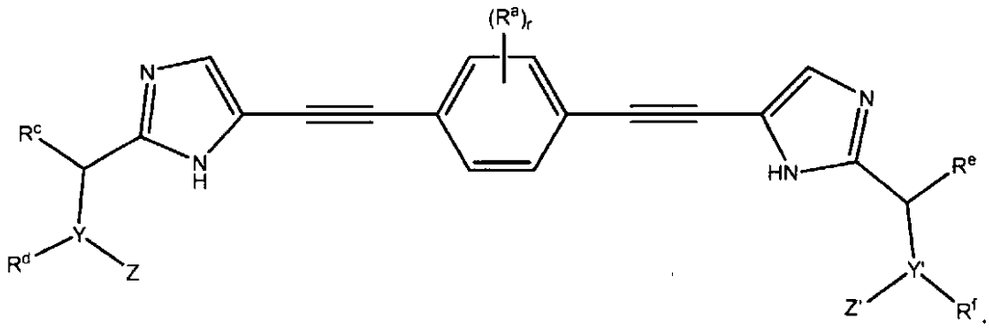
heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino; y

r es 0, 1, 2, 3, ó 4.

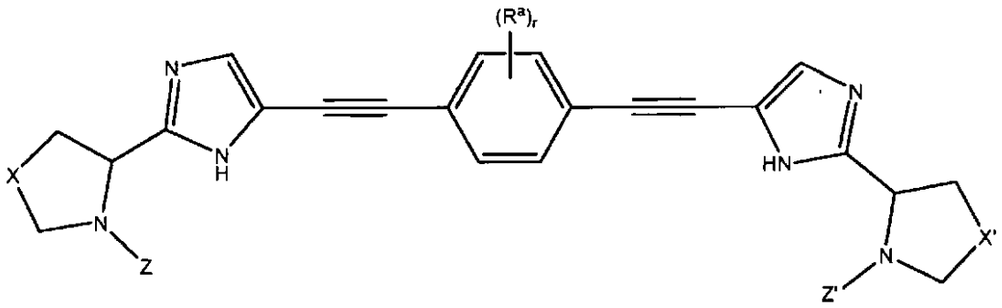
Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de VI así como un enantiómero ópticamente puro, una mezcla racémica o mezclas diaestereoméricas de los mismos.

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:



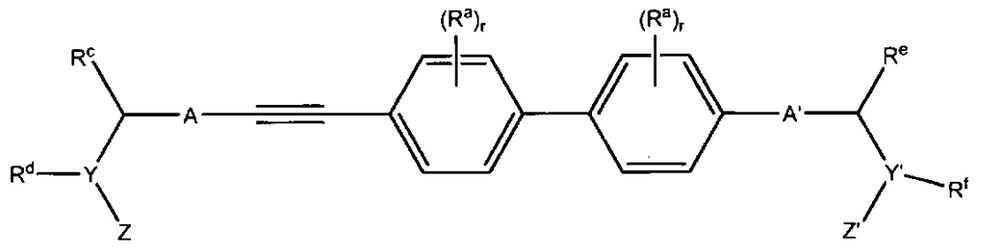
En una tercera modalidad del quinto aspecto, los compuestos tienen la fórmula VIb:



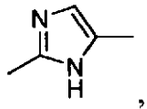
en donde

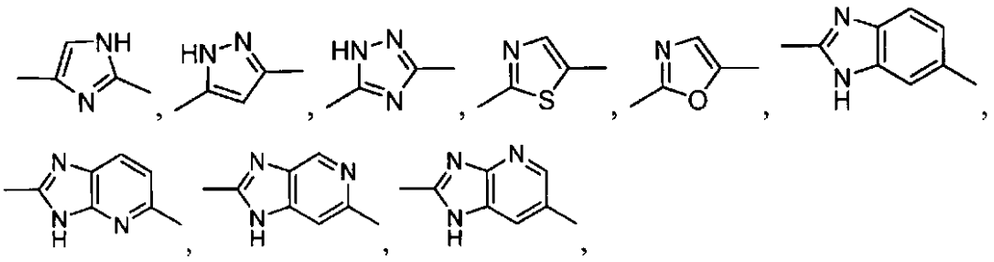
X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo 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:

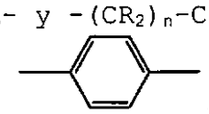


en donde,

A y A' se seleccionan independientemente del grupo que consiste de una ligadura simple,  ,



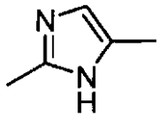
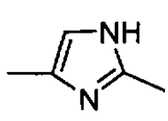
$-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$ y $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$;

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

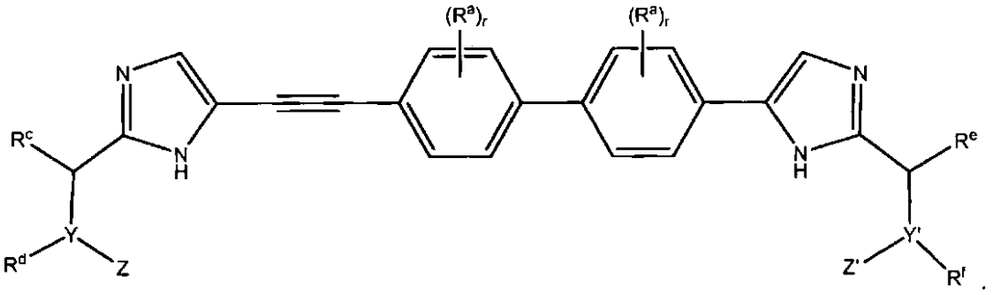
cada r es independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4.

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.

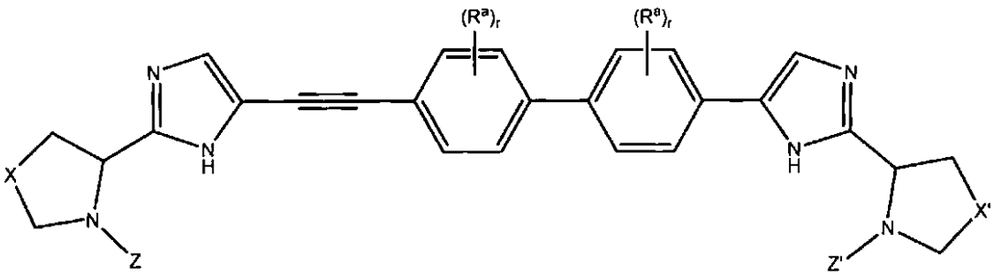
En una primera modalidad del sexto aspecto, A y A' son cada uno independientemente  ,  o $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$.

En una segunda modalidad del sexto aspecto, los

compuestos tienen la fórmula VIIa:

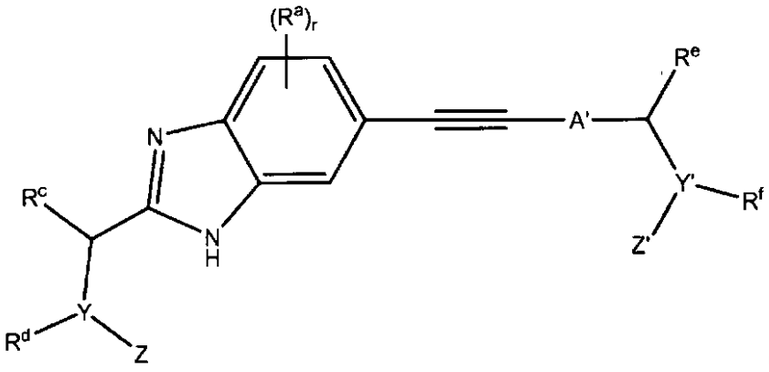


En una tercera modalidad del sexto aspecto, los compuestos tienen la fórmula VIIb:

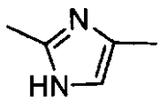
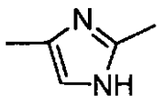


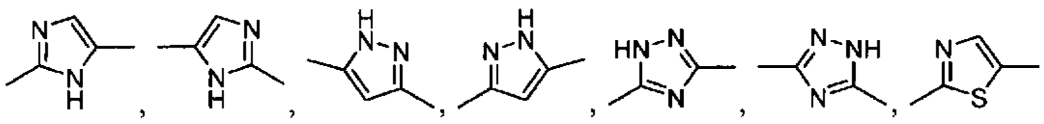
en donde X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

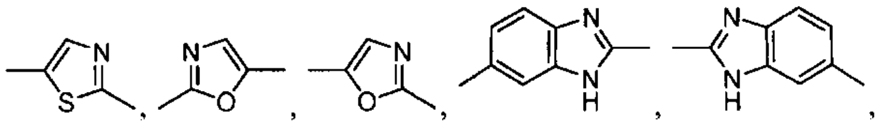
En un séptimo aspecto de la invención, los compuestos tienen la fórmula VIII:

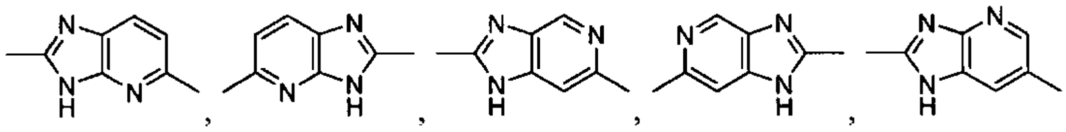


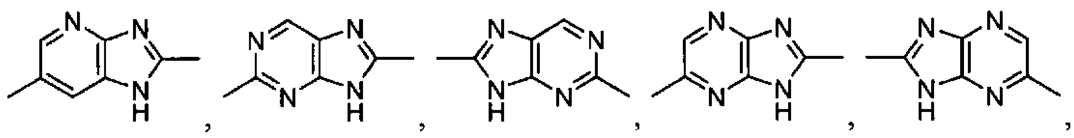
en donde

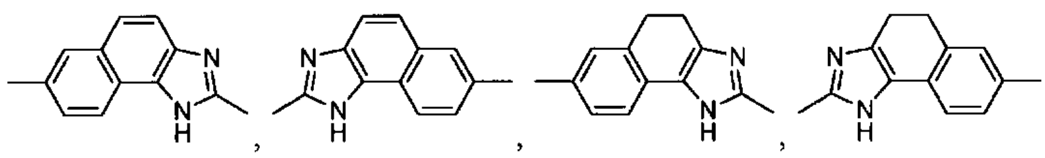
A' se selecciona del grupo que consiste de una ligadura simple,  ,  ,

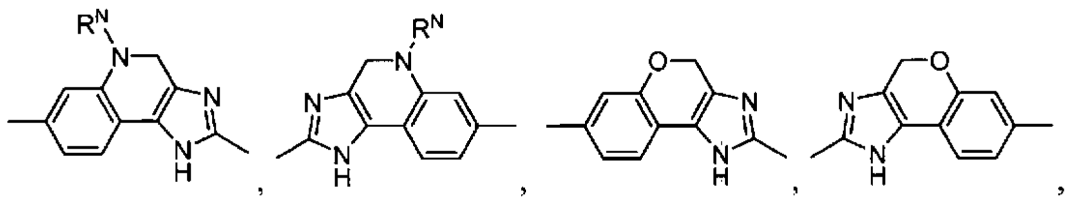


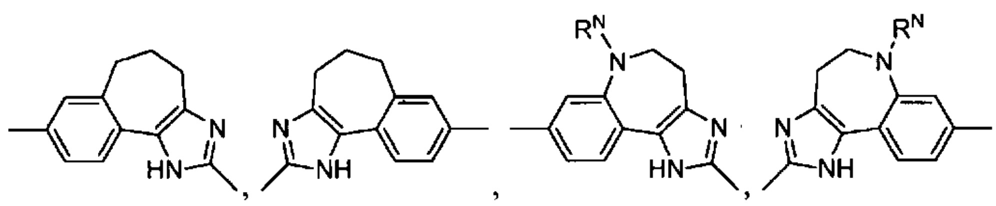


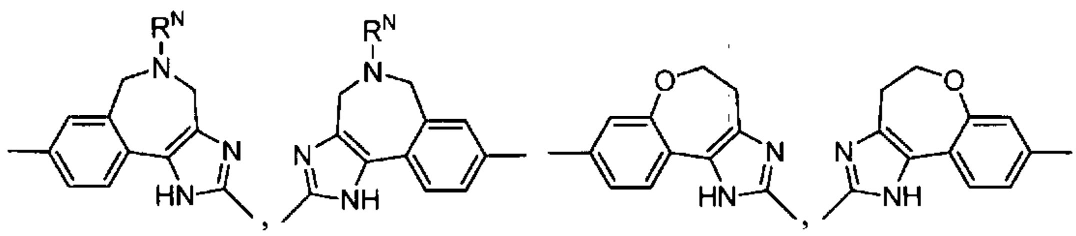


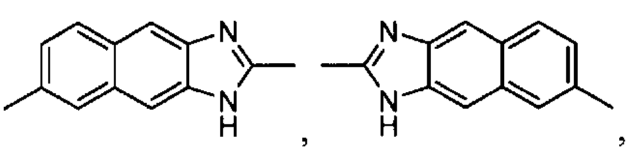












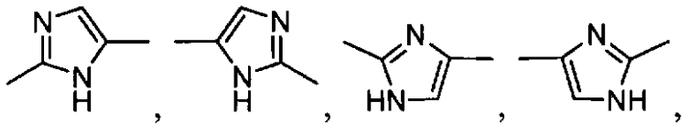
$-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$, -

$(CR_2)_n$-C(O)N(R^N)-$(CR_2)_p$- y -$(CR_2)_n$-N(R^N)C(O)-$(CR_2)_p$-;

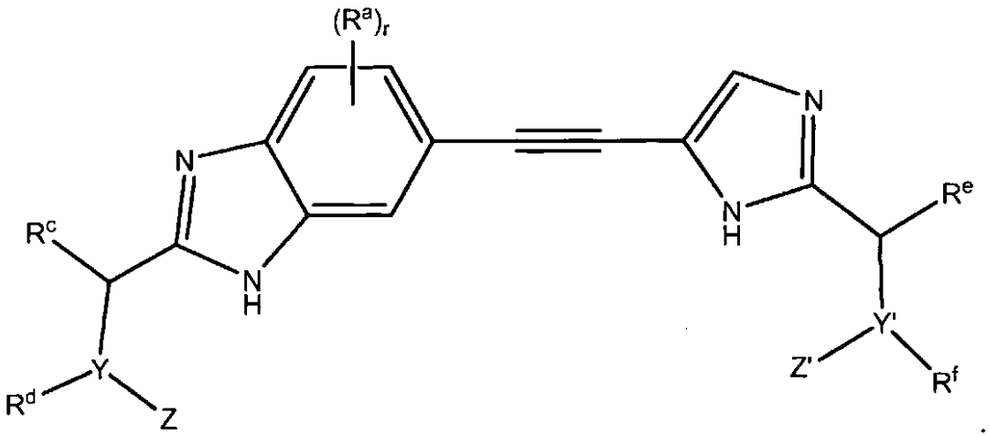
cada R^a se selecciona independiente del grupo que consiste de -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino; y

r es 0, 1, 2, ó 3.

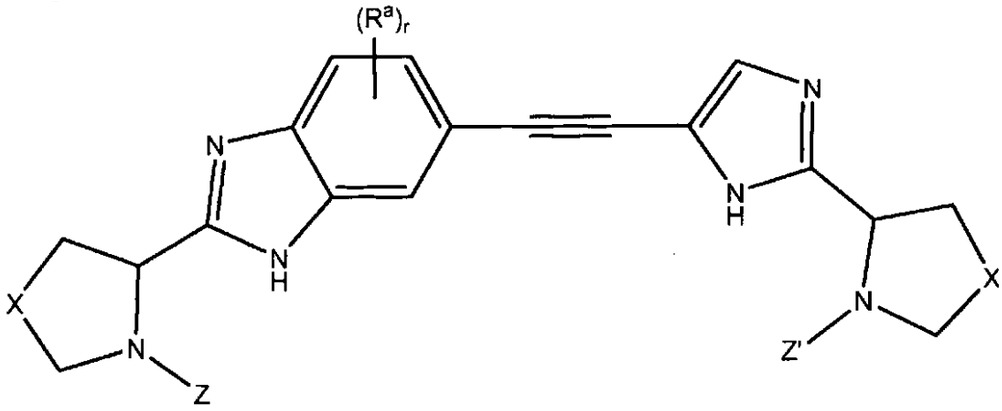
Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de VIII así como un enantiómero ópticamente puro, una mezcla racémica o mezclas diaestereoméricas de los mismos.

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:

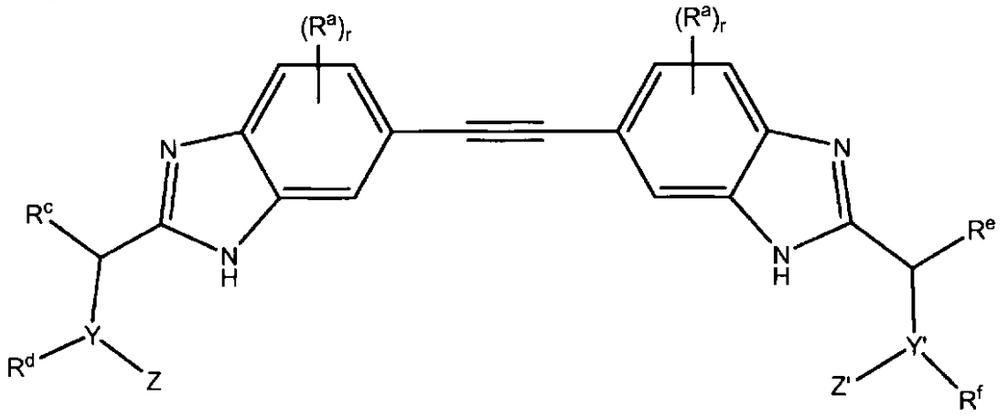


En una tercera modalidad del séptimo aspecto, los compuestos tienen la fórmula VIIIb:



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:



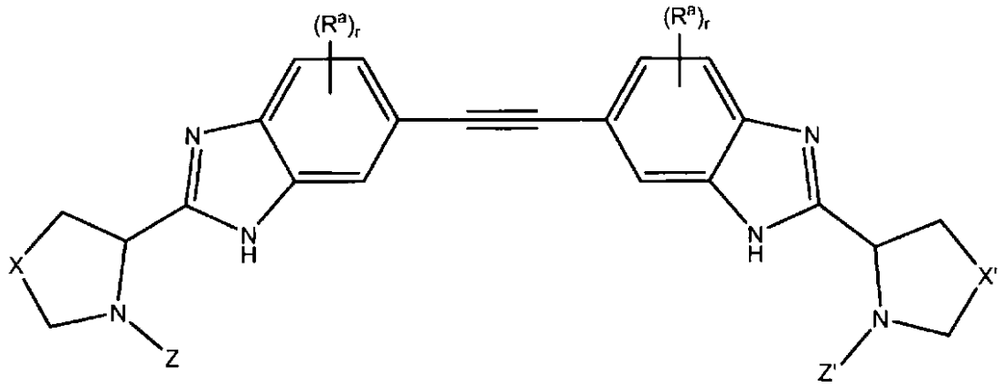
en donde

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.

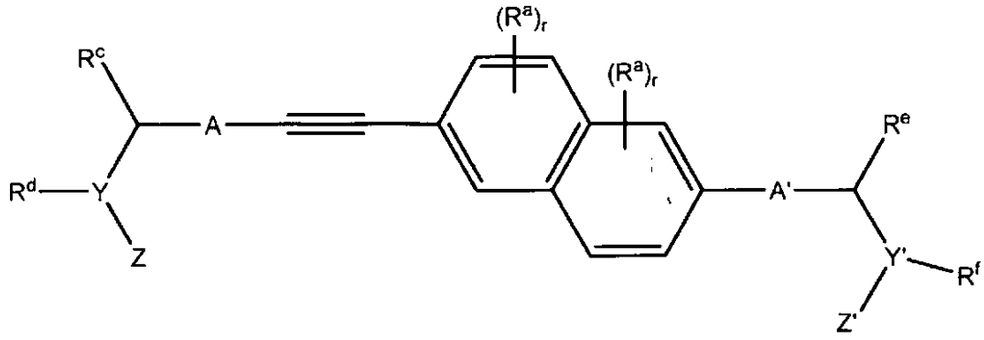
Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de IX así como un enantiómero ópticamente puro, una mezcla racémica o mezclas diaestereoméricas de los mismos.

En una primera modalidad del octavo aspecto, los compuestos tienen la fórmula IXa:



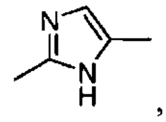
en donde X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

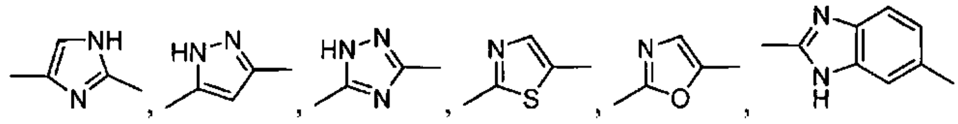
En un noveno aspecto de la invención, los compuestos tienen la fórmula X:

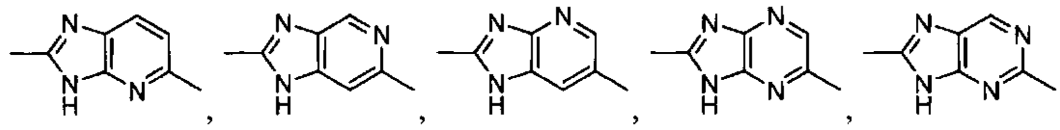


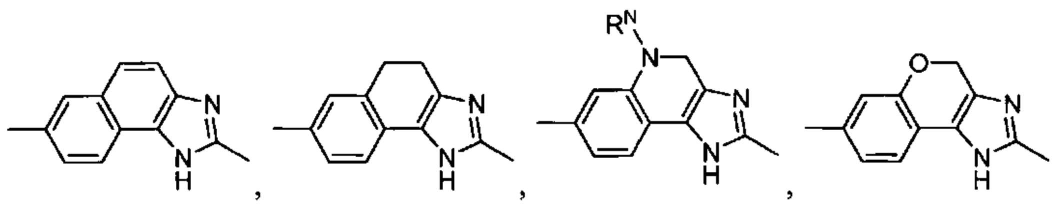
en donde

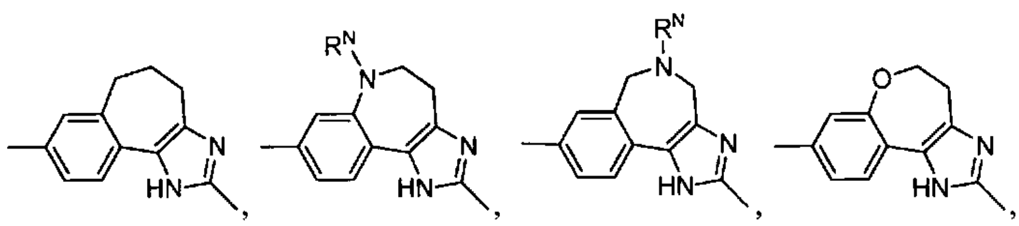
A y A' se seleccionan independientemente del

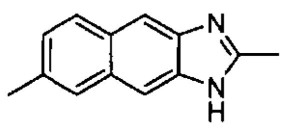
grupo que consiste de una ligadura simple, 

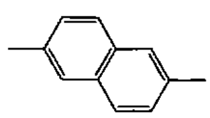








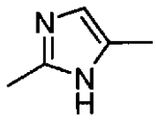
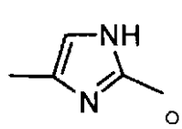
 , $-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$ y $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$;

 incluye opcionalmente 1, 2, 3 ó 4 nitrógenos como heteroátomos;

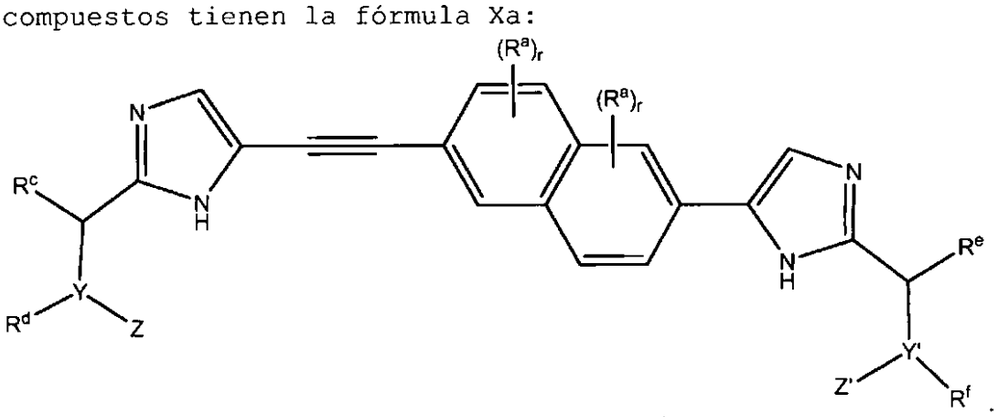
cada R^a se selecciona independiente del grupo que consiste de -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino; y

cada r es independientemente 0, 1, 2, ó 3.

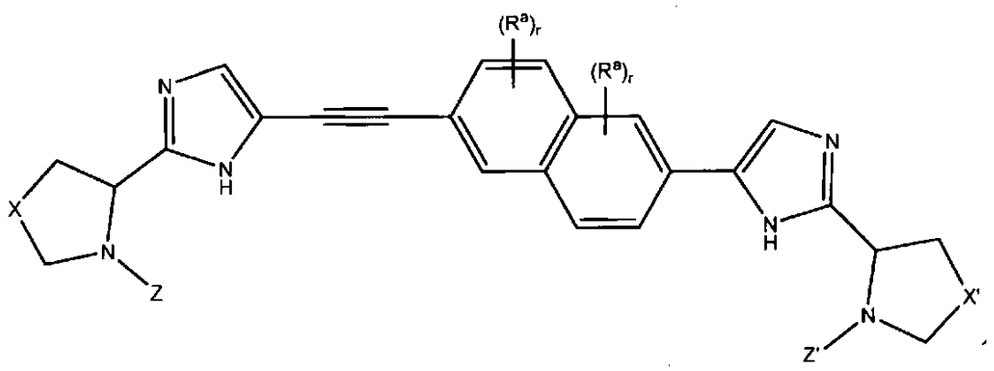
Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de X así como un enantiómero ópticamente puro, una mezcla racémica o mezclas diaestereoméricas de los mismos.

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:

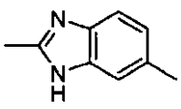
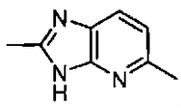
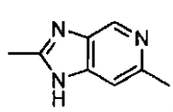
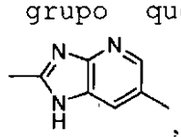
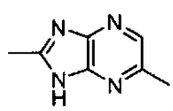
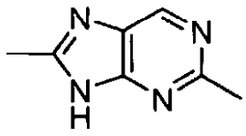


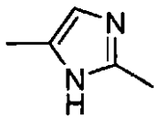
En una tercera modalidad del noveno aspecto, los compuestos tienen la fórmula Xb:



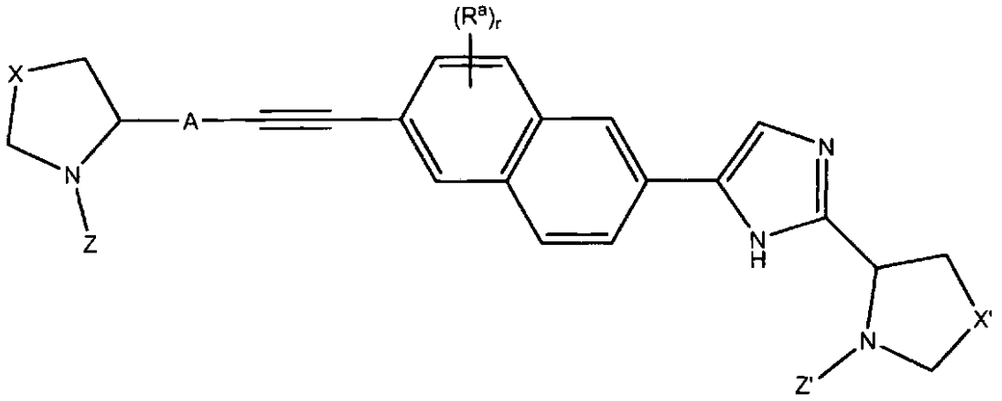
en donde X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a 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:

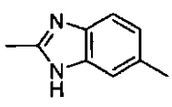
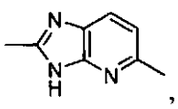
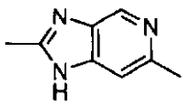
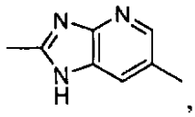
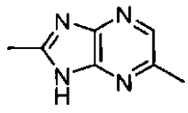
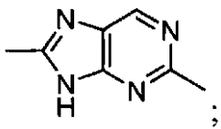
A se selecciona del grupo que consiste de  ,  ,  ,  ,  y  y

A' es  .

En una quinta modalidad del noveno aspecto, los compuestos tienen la fórmula Xc:



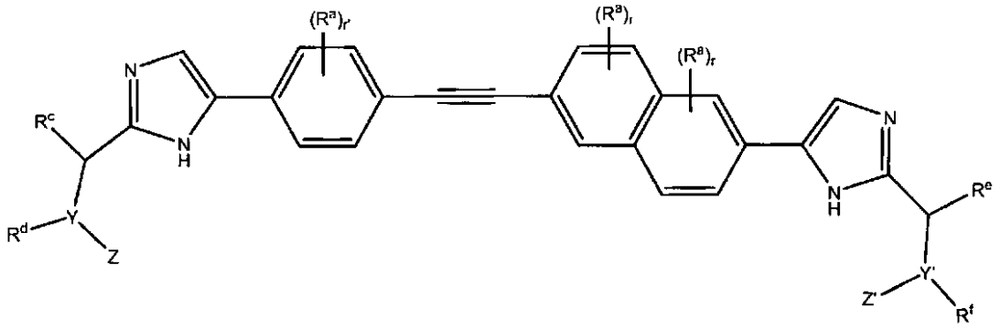
en donde:

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:

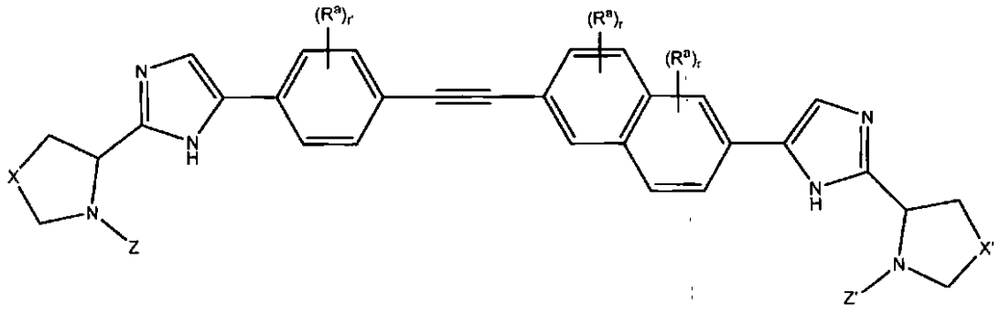


en donde:

r es 0, 1, 2, ó 3; y

r' es 0, 1, 2, 3, ó 4.

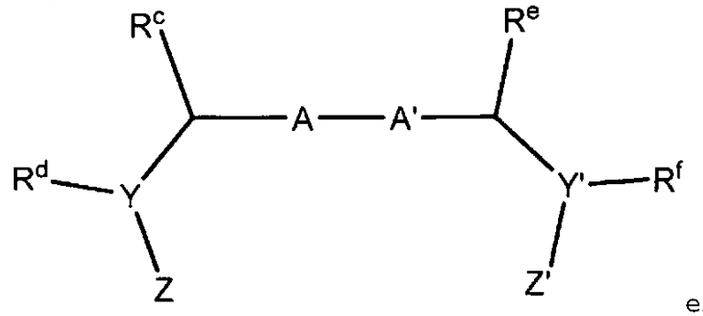
En una séptima modalidad del noveno aspecto, los compuestos tienen la fórmula Xe:



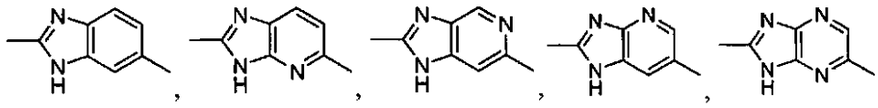
en donde, X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo

sustituido.

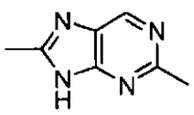
En un décimo aspecto de la invención, los compuestos tienen la fórmula XI:



en donde A y A' se seleccionan independientemente del grupo que consiste de



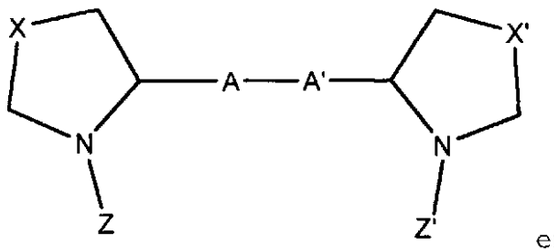
y



.

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.

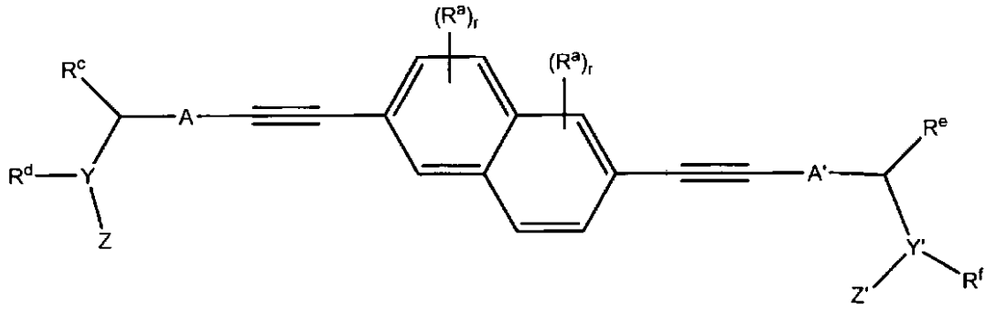
En una primera modalidad del décimo aspecto, los compuestos tienen la fórmula XIa:



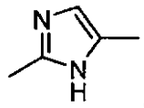
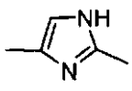
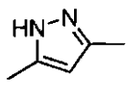
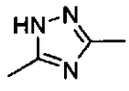
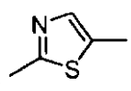
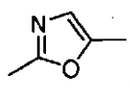
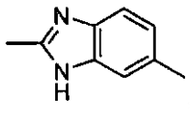
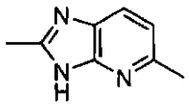
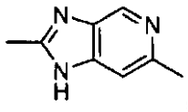
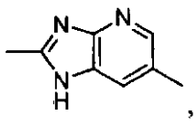
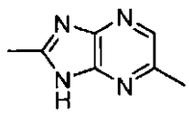
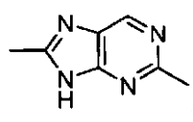
en donde, X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que

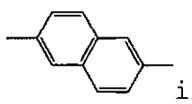
consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, 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 $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$;

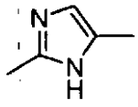
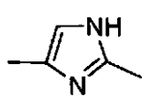
 incluye opcionalmente 1, 2, 3 ó 4

nitrógenos como heteroátomos;

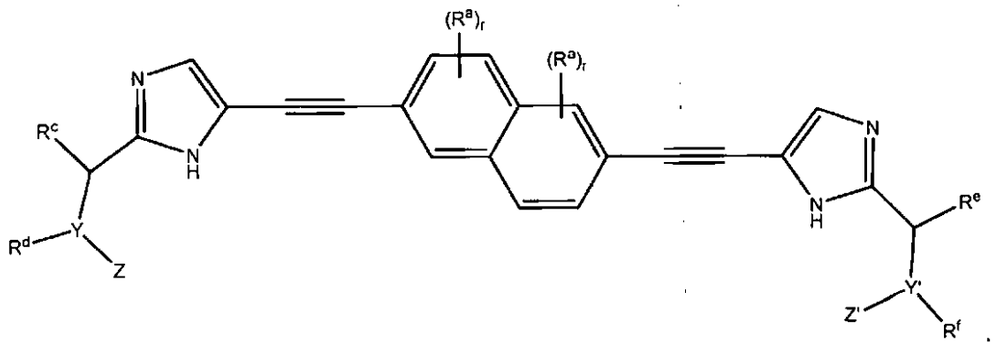
cada R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste de -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino; y

cada r es independientemente 0, 1, 2, ó 3.

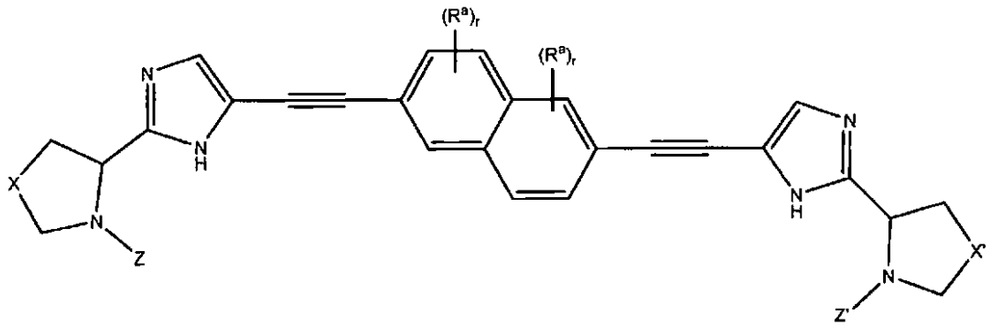
Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de XII así como un enantiómero ópticamente puro, una mezcla racémica o mezclas diaestereoméricas de los mismos.

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:

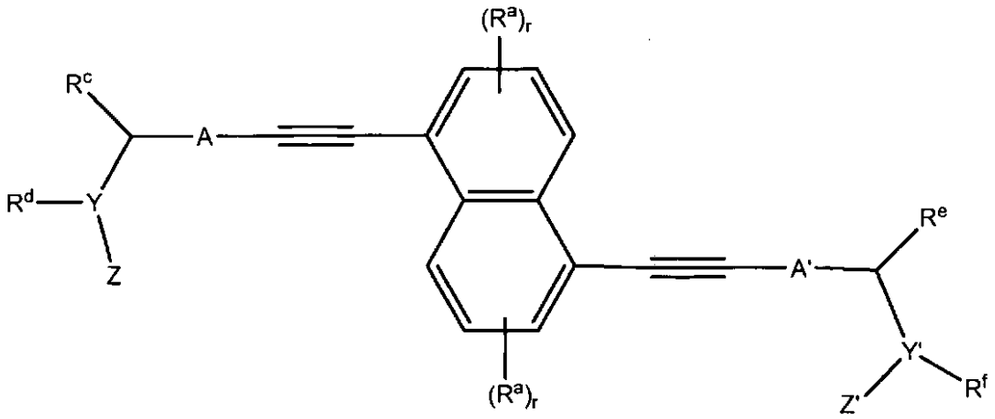


En una tercera modalidad del undécimo aspecto, los compuestos tienen la fórmula XIIb:

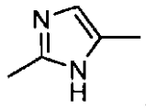
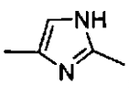
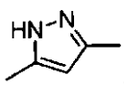
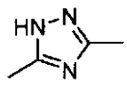
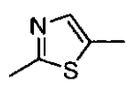
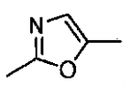
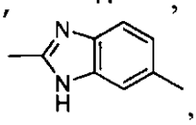
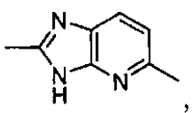
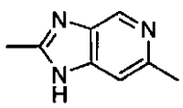
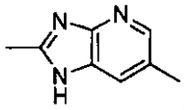
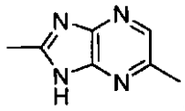
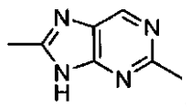


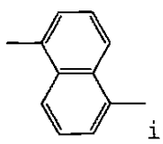
en donde, X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 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 $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$;

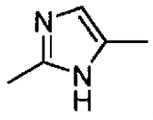
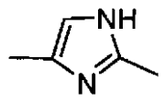
 incluye opcionalmente 1, 2, 3 ó 4 nitrógenos como heteroátomos;

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,

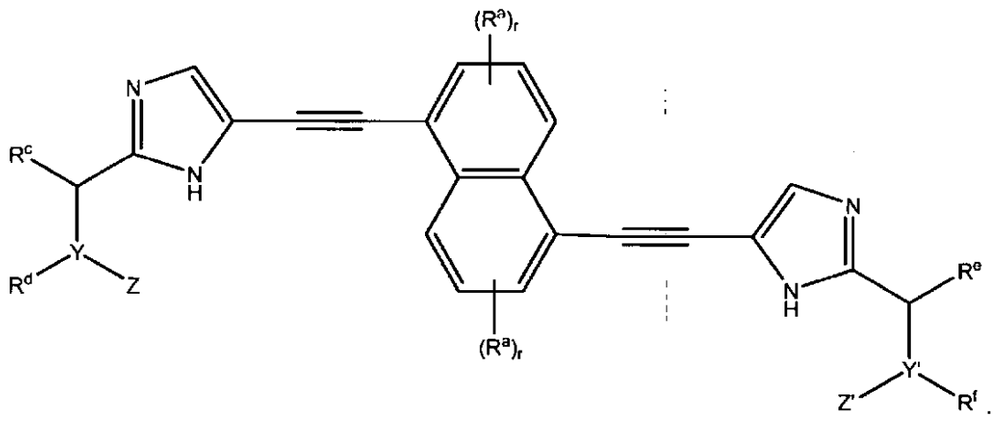
carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino; y

cada r es independientemente 0, 1, 2, ó 3.

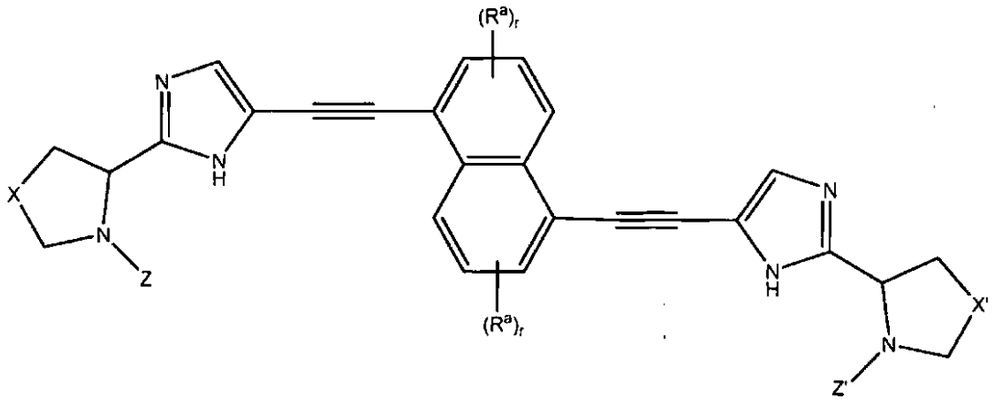
Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de XIII así como un enantiómero ópticamente puro, una mezcla racémica o mezclas diaestereoméricas de los mismos.

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:

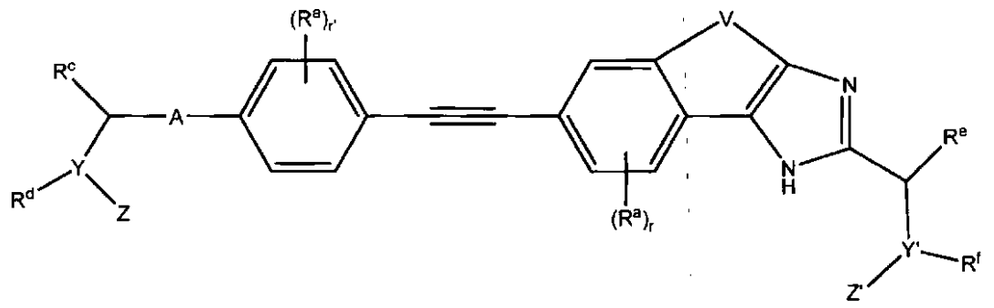


En una tercera modalidad del duodécimo aspecto, los compuestos tienen la fórmula XIIIb:



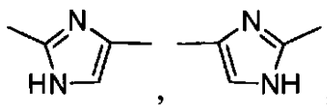
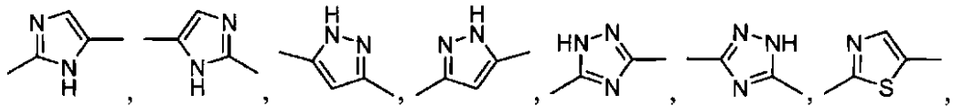
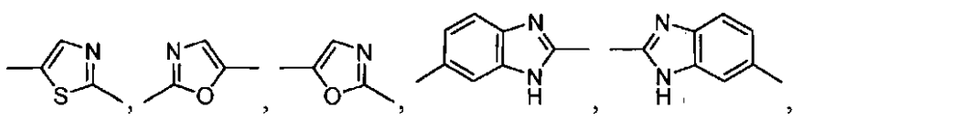
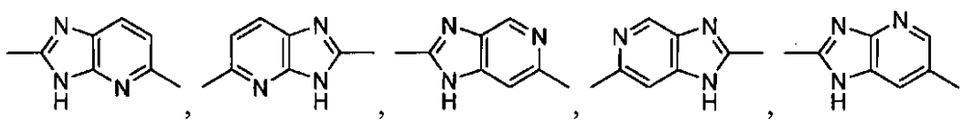
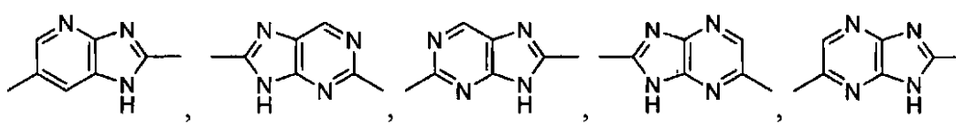
en donde, X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

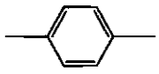
En un décimo tercer aspecto de la invención, los compuestos tienen la fórmula XIV:



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;

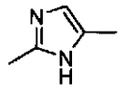
cada R^a se selecciona independiente del grupo que consiste de -OH, -CN, -NO_2, halógeno, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino;

r es 0, 1, 2, ó 3; y

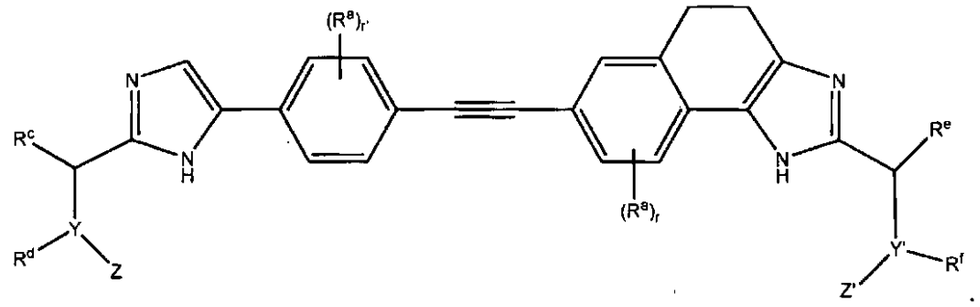
r' es 0, 1, 2, 3, ó 4.

Los compuestos de la presente invención incluyen

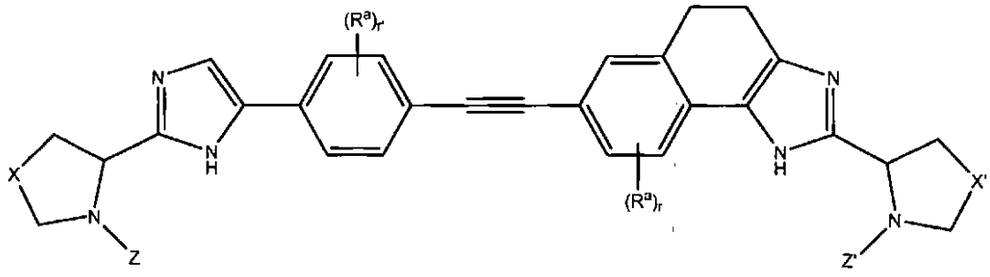
sales farmacéuticamente aceptables de XIV así como un enantiómero ópticamente puro, una mezcla racémica o mezclas diaestereoméricas de los mismos.

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:



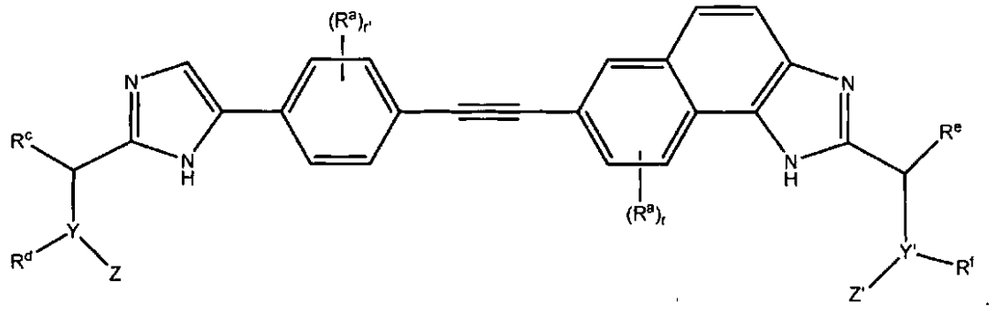
En una tercera modalidad del décimo tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula XIVb:



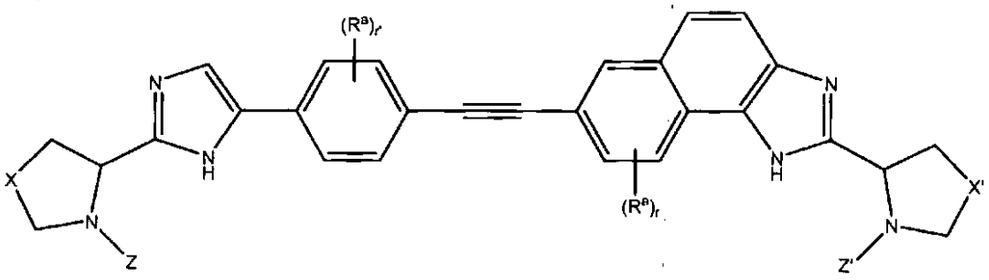
en donde X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y -

$CH_2N(R^1)$-, 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:



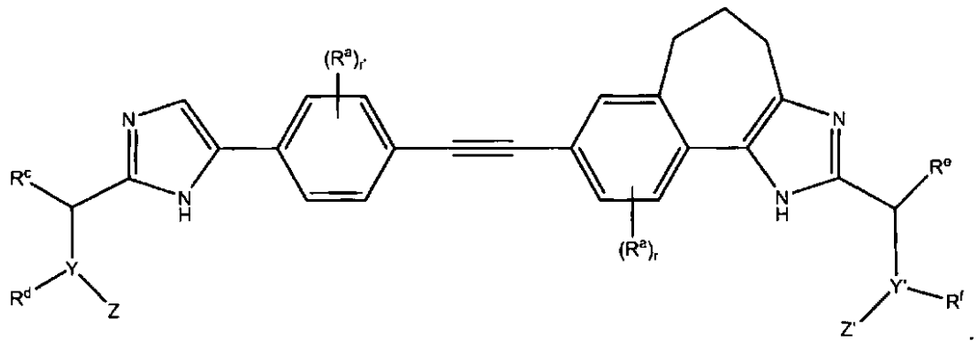
En una quinta modalidad del décimo tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula XIVd:



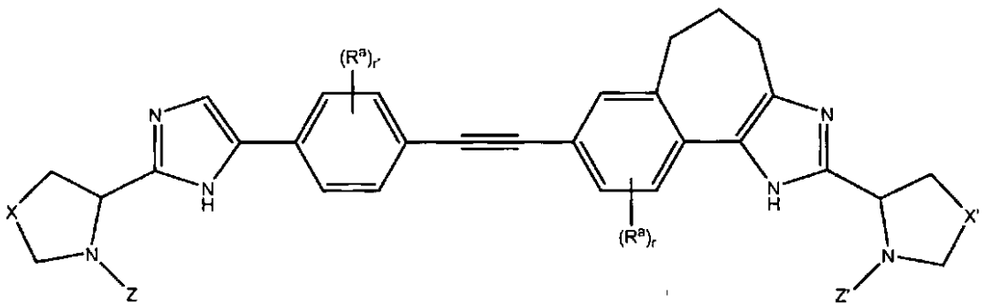
en donde, X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 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:



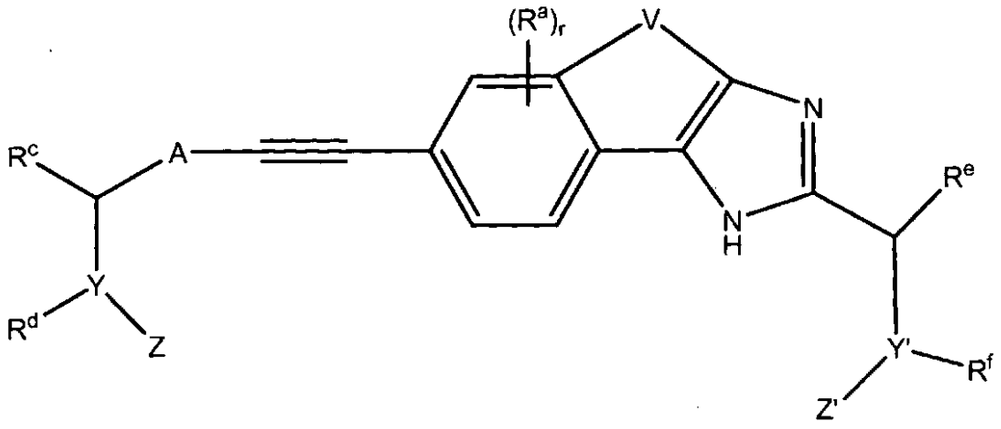
En una séptima modalidad del décimo tercer aspecto, los compuestos tienen la fórmula XIVf:



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,

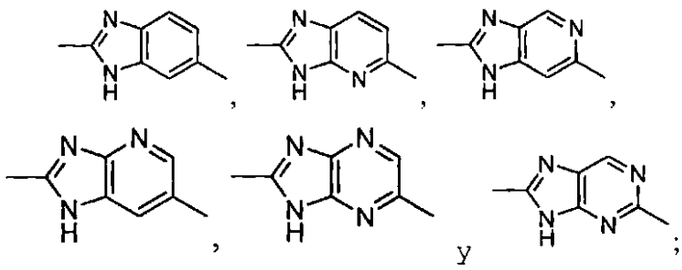
alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

En un décimo cuarto aspecto de la invención, los compuestos tienen la fórmula XV:



en donde:

A se selecciona del grupo que consiste de

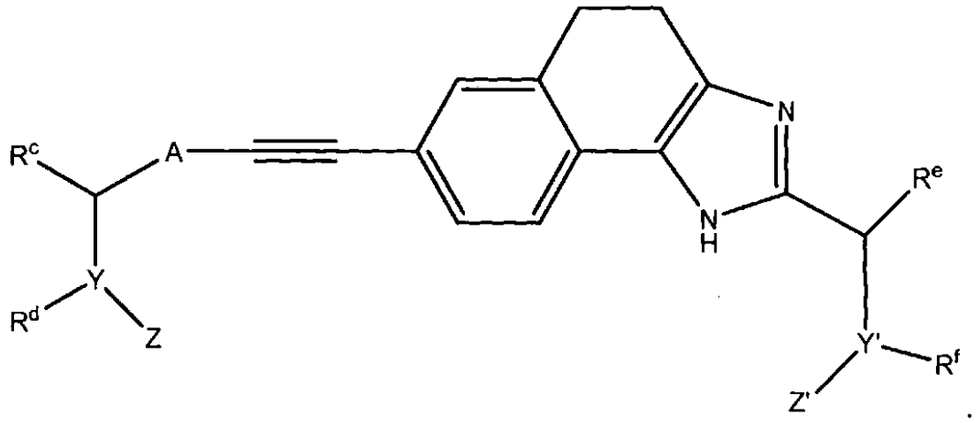


cada R^a se selecciona independiente del grupo que consiste de -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino; y

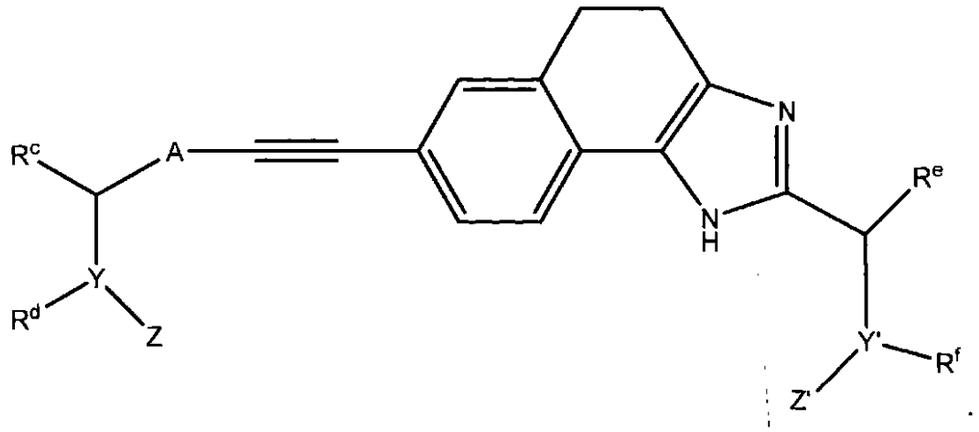
r es 0, 1, 2, ó 3.

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:



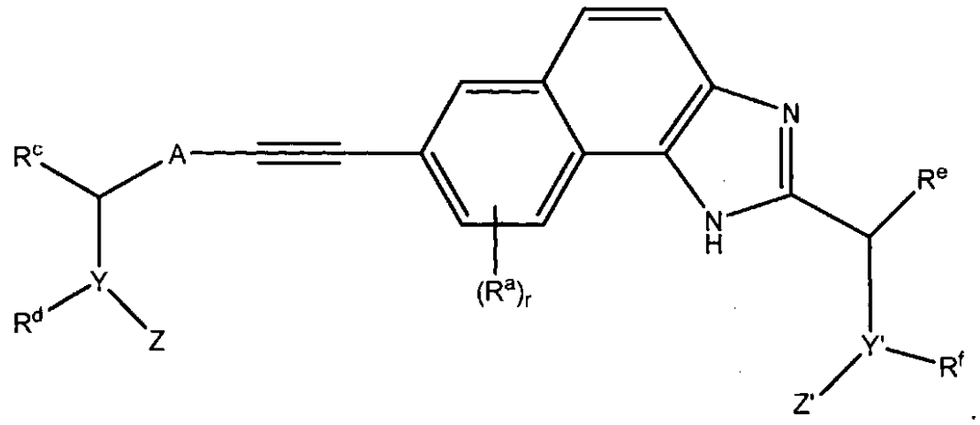
En una segunda modalidad del décimo cuarto aspecto, los compuestos tienen la fórmula XVb:



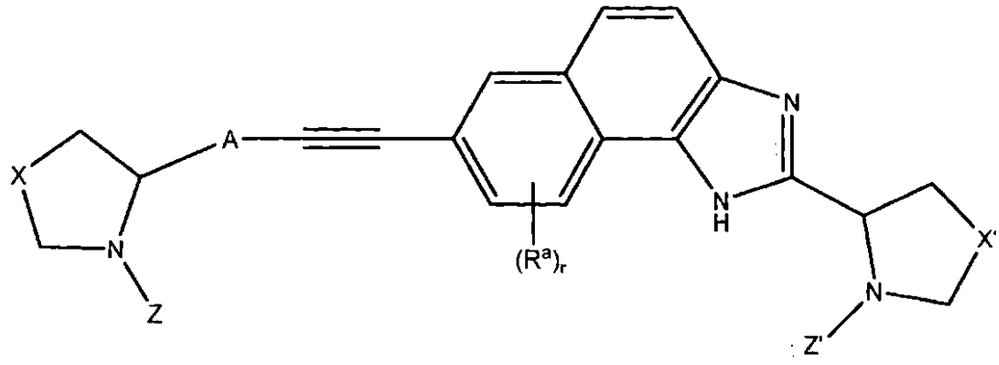
en donde

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:



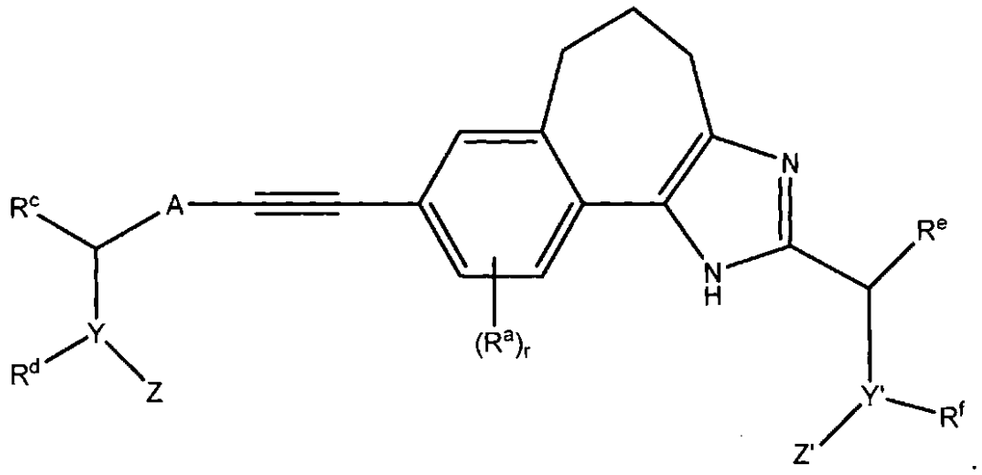
En una cuarta modalidad del décimo cuarto aspecto, los compuestos tienen la fórmula XVd:



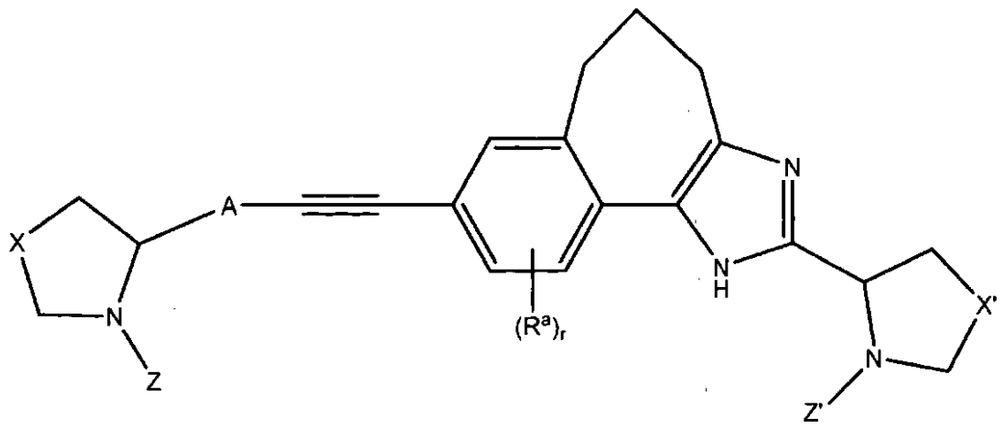
en donde

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 $-U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t-U-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$.

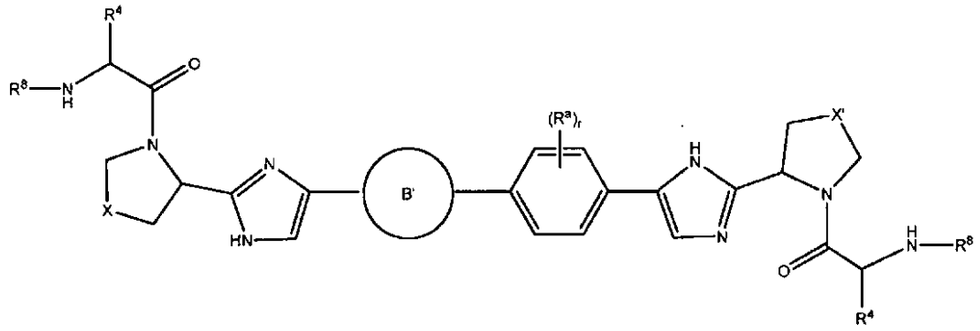
En una décimo novena modalidad del décimo octavo aspecto, uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t-C(O)-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$.

En una vigésima modalidad del décimo octavo aspecto, uno o ambos de Z y Z' son $-U-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$.

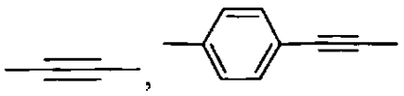
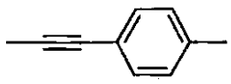
En una vigésimo primera modalidad del décimo octavo aspecto, uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$.

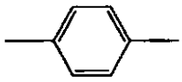
En una vigésimo segunda modalidad del décimo octavo aspecto, uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^4_2)_n-NR^7-R^8$ en donde R^7 y R^8 forman juntos un anillo de 4 a 7 miembros.

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;

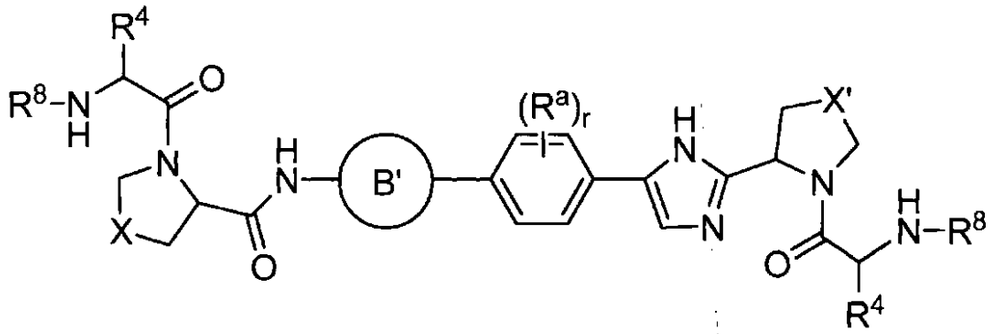
cada R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo,

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.

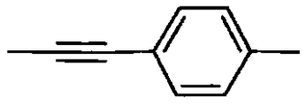
Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de XVI así como un enantiómero ópticamente puro, una mezcla racémica o mezclas diaestereoméricas de los mismos.

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;

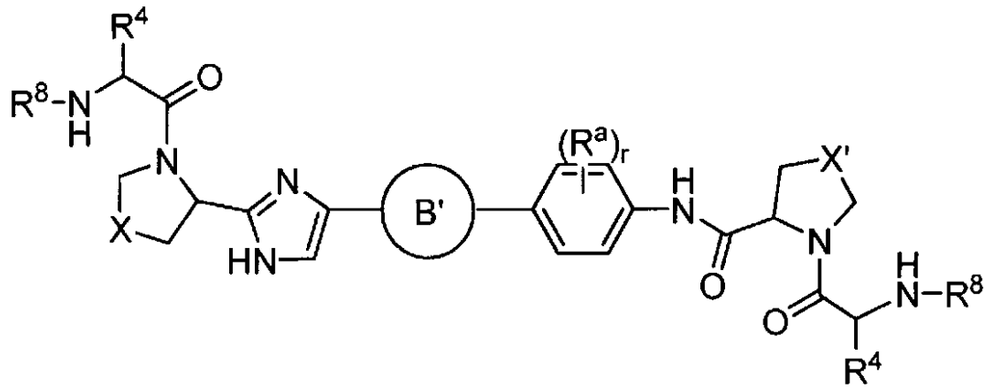
cada R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8,

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.

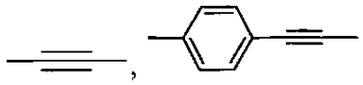
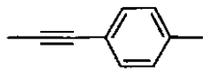
Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de XVII así como un enantiómero ópticamente puro, una mezcla racémica o mezclas diaestereoméricas de los mismos.

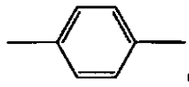
En una primera modalidad del vigésimo aspecto, cada R^a, si está presente, se selecciona del grupo que consiste de $-CN$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-CF_3$ y $-F$.

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

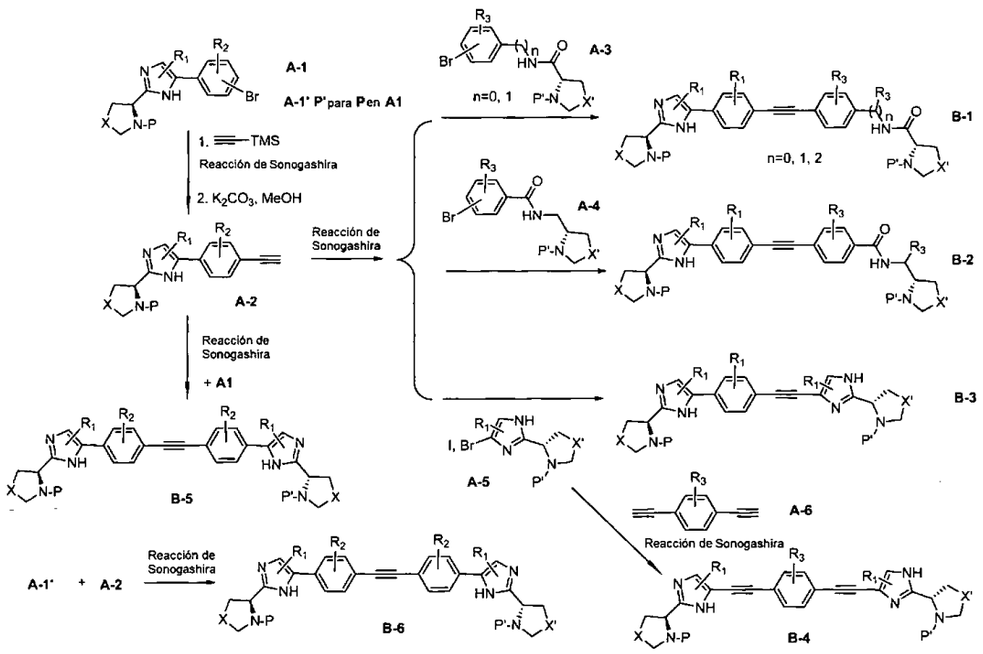
LDA	Diisopropilamida de litio
LCMS	Espectrometría de Masas de Cromatografía Líquida
MeI	Yoduro de metilo
MeOH	Metanol
min	Minuto(s)
mmol	Milimol(es)
NMM	4-Metilmorfolino
NMP	N-metilpirrolidinona
PG	Grupo Protector
PTT	Tribromuro de fenil trimetilo
Py	Piridina
rt	Temperatura ambiente
TEA	Trietilamina
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.

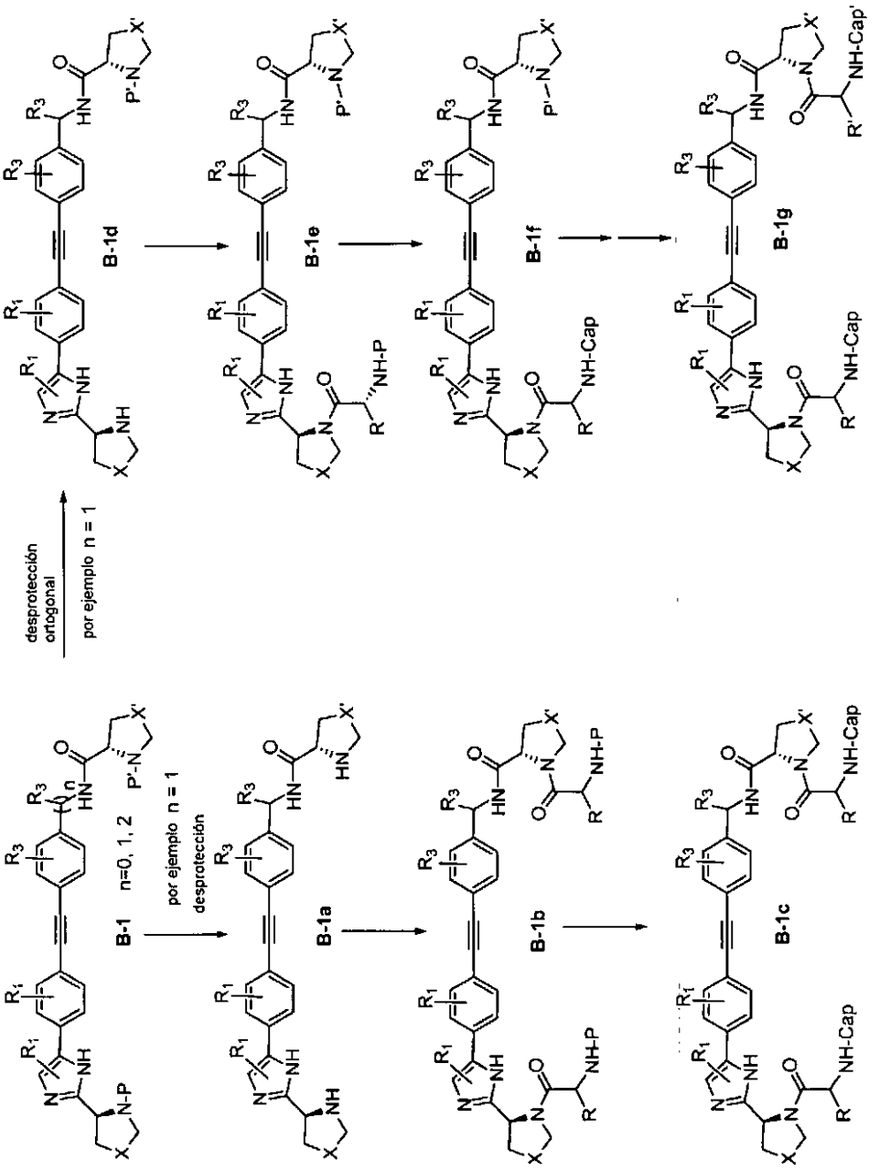

A-1
A-1' P' para P en A1
1. TMS
Reacción de Sonogashira
2. K2CO3, MeOH
A-2
Reacción de Sonogashira
+ A1
B-5
A-1' + A-2
Reacción de Sonogashira
B-6
Reacción de Sonogashira
A-3
n=0, 1
B-1
A-4
B-2
n=0, 1, 2
B-3
A-5
A-6
Reacción de Sonogashira
B-4

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.



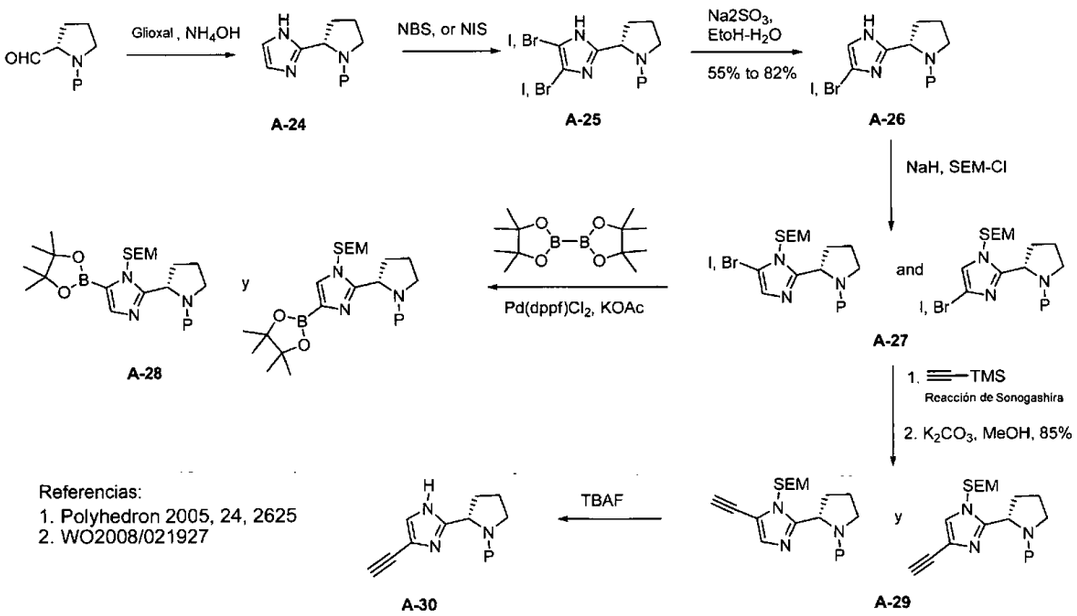
Esquema 2-1

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.

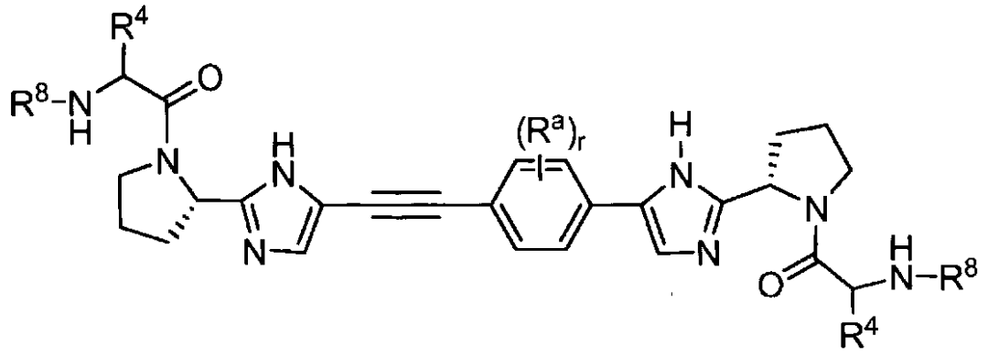
El intermediario de yodo- o bromo-imidazol A-27 se usa convertido al borato correspondiente A-28 bajo condiciones conocidas, o usando condiciones que se sabe promueven transformaciones similares. Cuando el mismo

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.

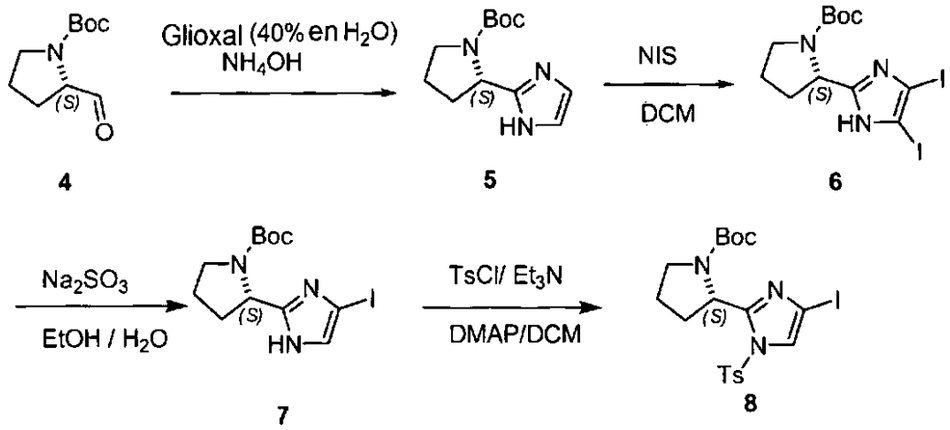
EJEMPLO 4 - Síntesis de Compuestos de Fórmula Vd

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

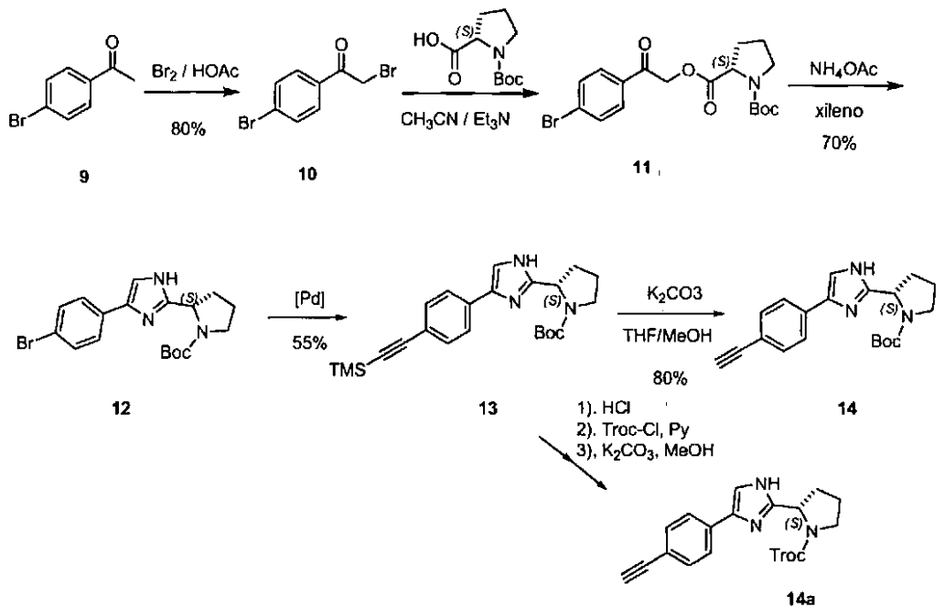
Etapa a. Con referencia al esquema 4-1, a una solución de N-Boc-Lprolinaldehído (4) (20.0 g, 0.10 mol) en MeOH (200 ml) se añadieron glioxal (20.0 g, 0.34 mol) y NH_4OH (68.0 g, 1.90 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente orgánico se removió bajo presión reducida 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

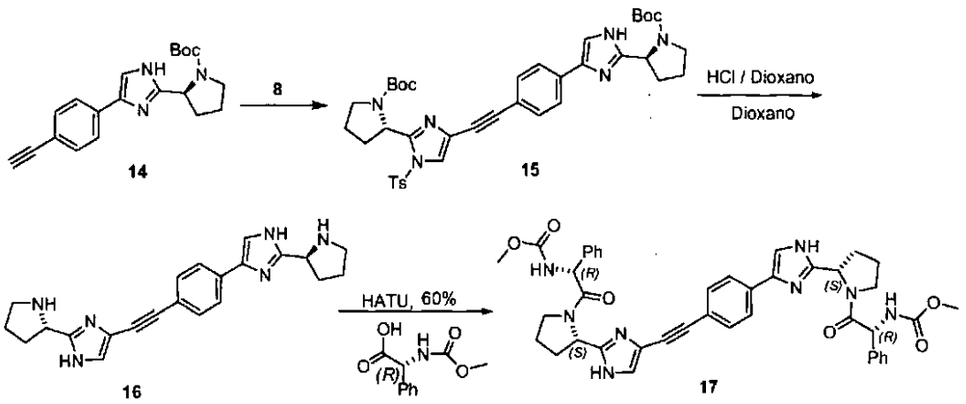
durante 2.0 h. La mezcla se concentró hasta sequedad para obtener un sólido amarillo, el cual se usó directamente para la siguiente etapa.

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

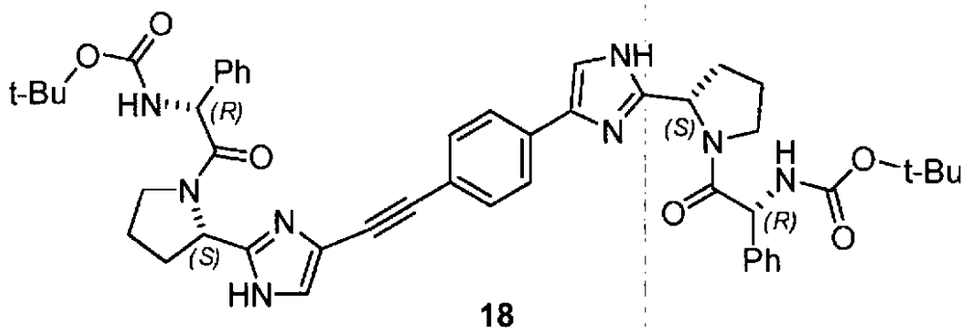
(DCM/MeOH = 50/1 (v/v)) para dar 15 (0.7 g, 50 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI): m/z. calculado para $C_{39}H_{46}N_6O_6S$ 726.32, hallado 727.3 $(M+H)^+$.

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

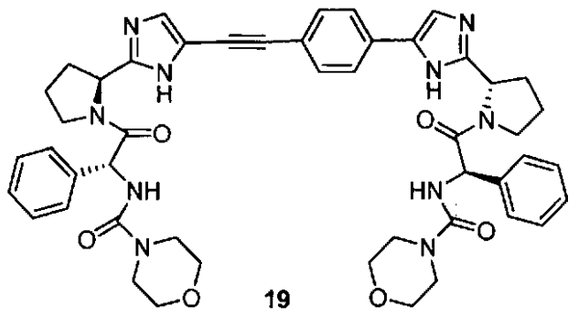


18

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

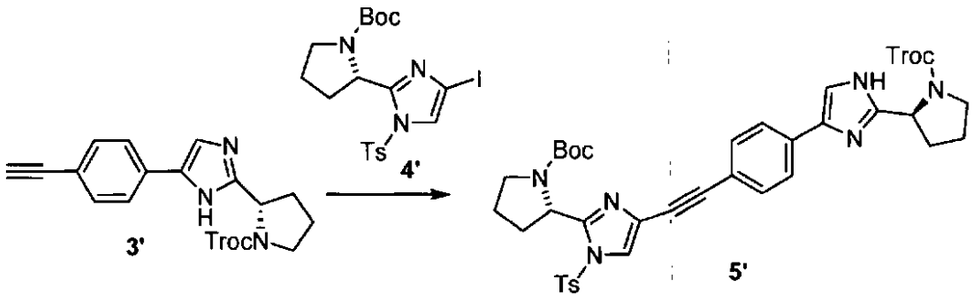


19

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).

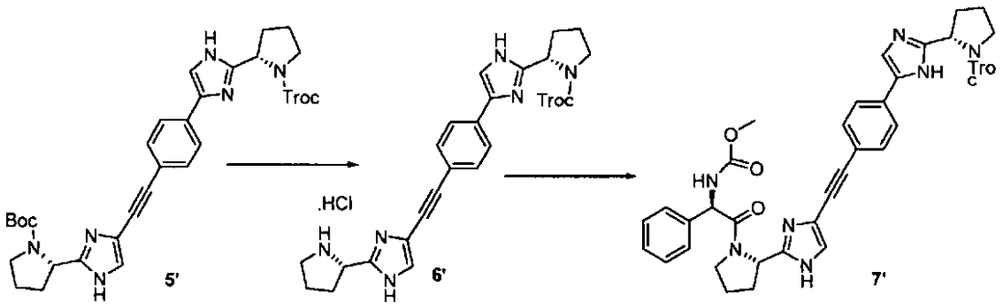
Preparación del Compuesto 74



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 $(M+H)^+$.



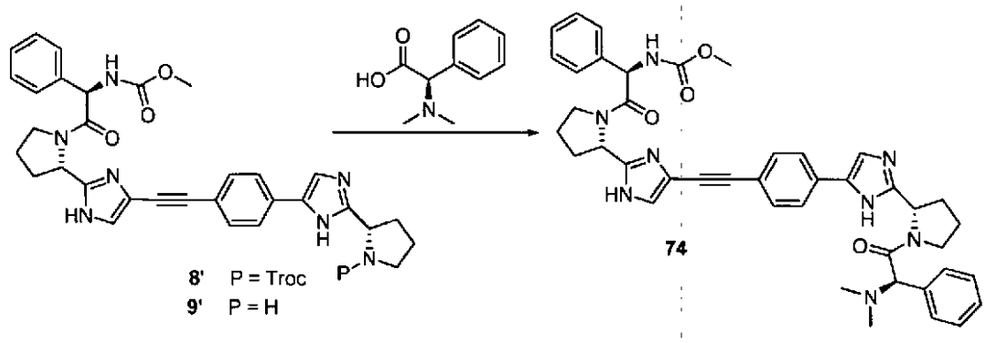
Esquema 4-5

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.

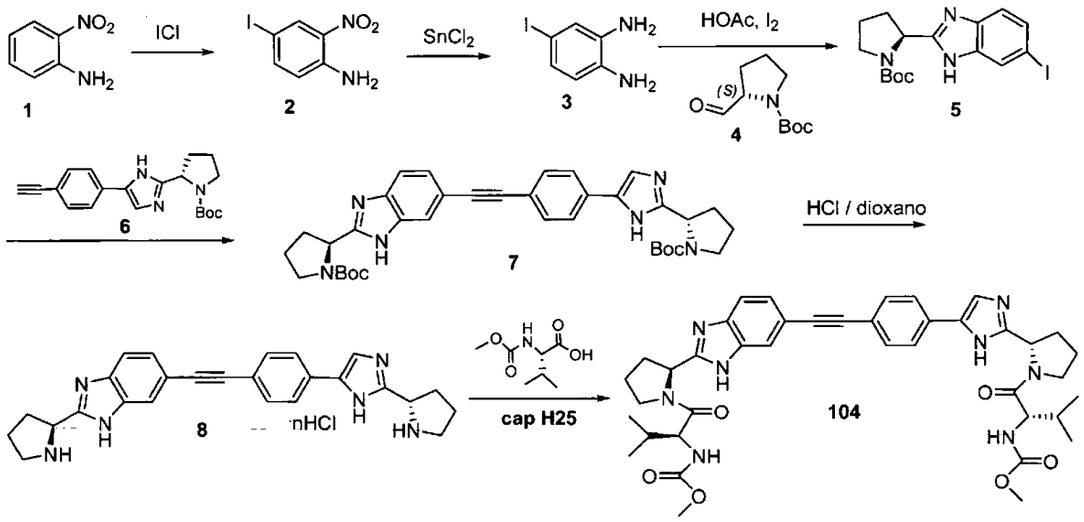
A una solución de 7' (400 mg, 0.54 mmol) en 6 ml de HOAc se añadió polvo de Zn (100 mg, 2.2 mmol), la mezcla se calentó a 50 °C, y se agitó durante 4 h, después se concentró en vacío, el residuo se disolvió en THF y se neutralizó con $NaHCO_3$ acuoso hasta un pH = 8, la capa acuosa se lavó con 5% de $NaHCO_3$, 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

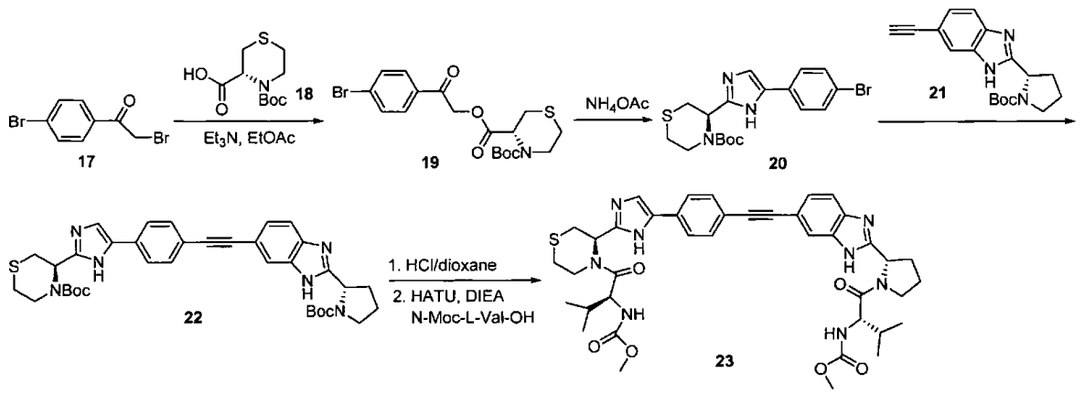
ml) se agitó a temperatura ambiente en aire abierto durante toda la noche, después se neutralizó con $NaHCO_3$, se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía de gel 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 $(M+H)^+$.

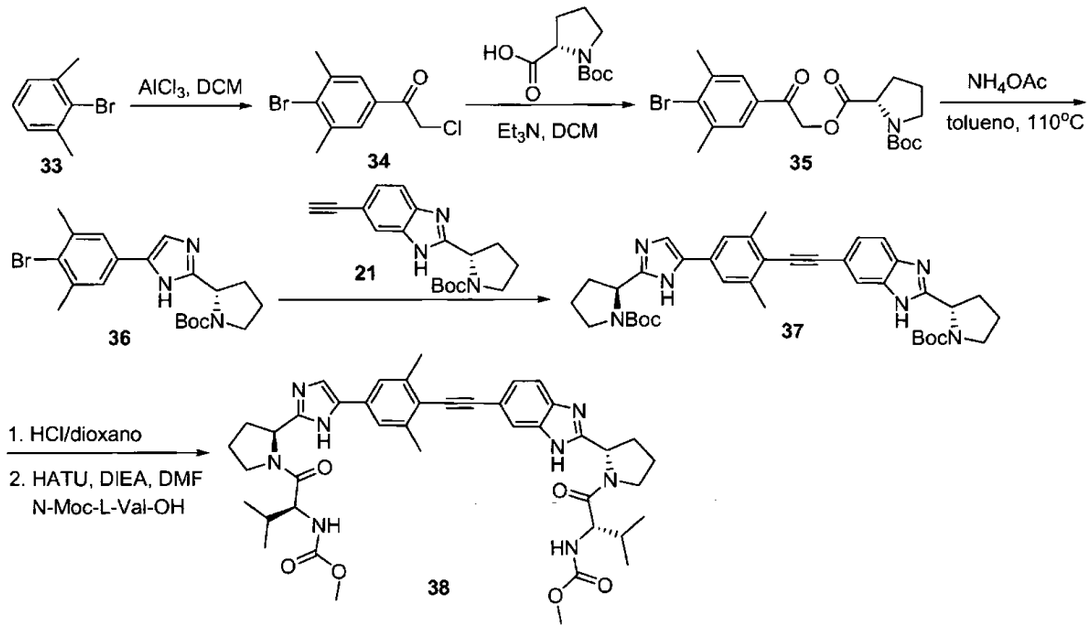
Etapa f. Una mezcla del compuesto 29 obtenida de la reacción anterior y NH_4OAc (409 mg, 5.3 mmol) en tolueno (10 ml) se agitó a 110 °C durante toda la noche. Enseguida, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 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 $(M+H)^+$.

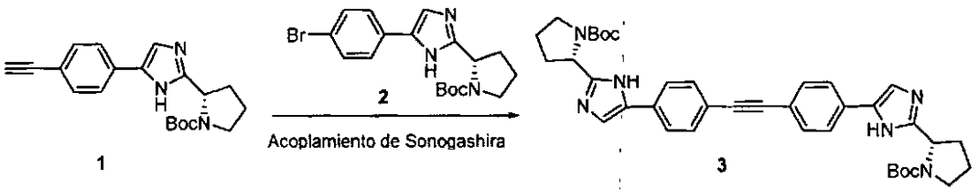
Etapa e. Una mezcla del compuesto 37 (120 mg, 0.18 mmol) en HCl 4 N/dioxano (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Enseguida, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó en vacío para dar una sal de HCl, la cual se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (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

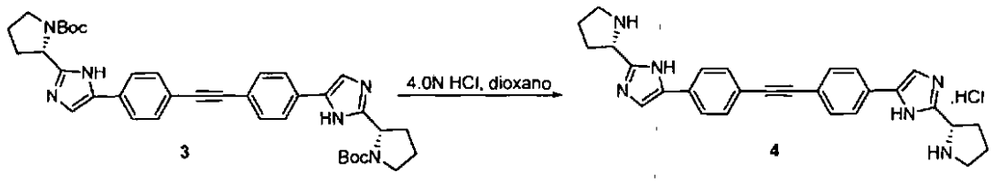
Síntesis de los Compuestos de Ejemplo 38 y 49



Esquema 6-1

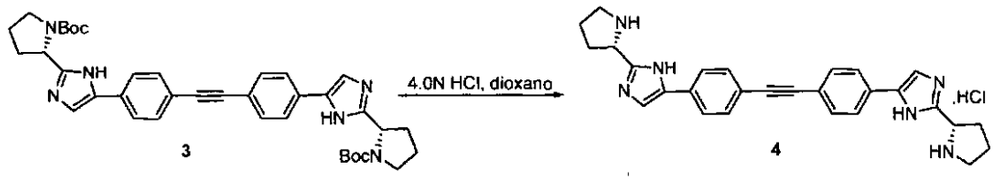
Con referencia al Esquema 6-1, a una solución del compuesto 1 (402 mg, 1.19 mmol), se añadió 2 (390 mg, 1.0 mmol), CuI (4.8 mg, 0.025 mmol), PPh_3(51 mg, 0.17 mmol), DIPA (0.46 ml, 3.0 mmol), Pd $(PPh_3)_2Cl_2$ (36 mg, 0.1 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla se calentó a 120 °C durante 35 minutos bajo una 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

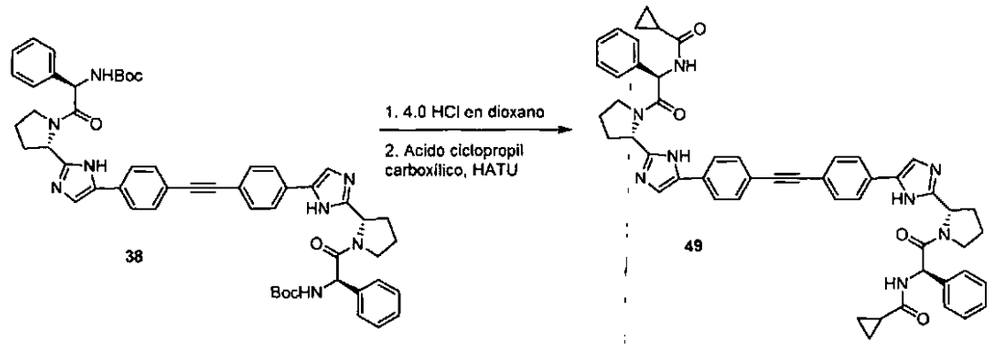
Con referencia al Esquema 6-2, a una solución de 3 (400 mg, 0.62 mmol) en 4 ml de dioxano se añadieron 4 ml de HCl 4.0 N en dioxano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h y después se removió el componente volátil en vacío. El residuo se lavó con DCM, se filtró para proveer 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

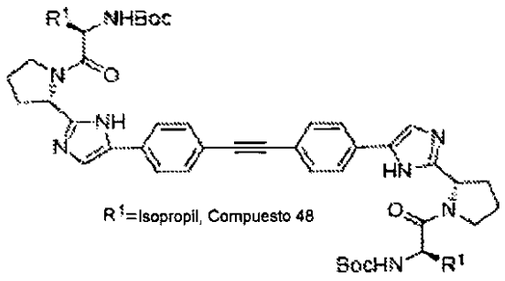
Etapa a. Con referencia al Esquema 6-4, a una solución de 38 (160 mg, 0.17 mmol) en dioxano (2 ml) se añadieron 2 ml de HCl 4.0 N en dioxano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y después se removió el componente volátil en vacío.

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).

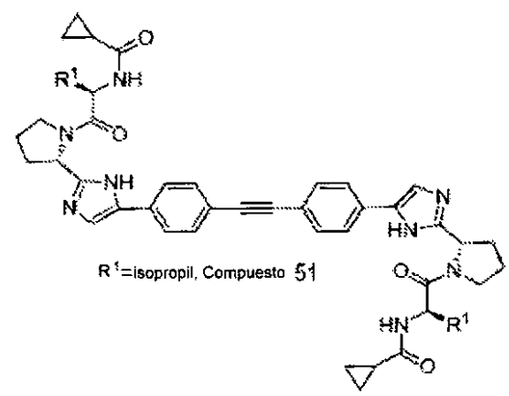
Síntesis de los Compuestos de Ejemplo 48 y 51

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).

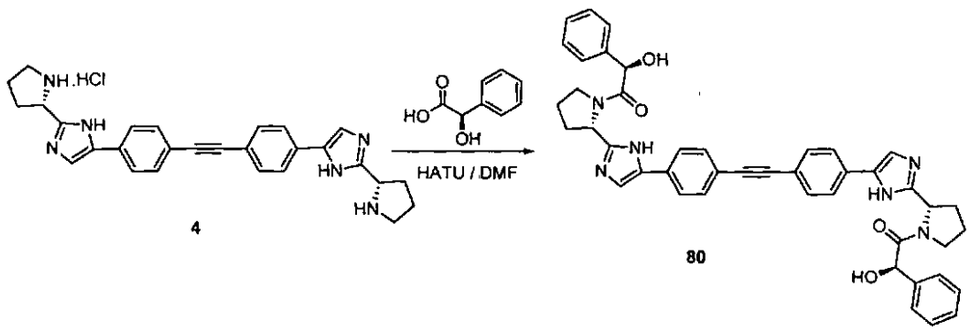


R¹=Isopropil, Compuesto 51

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

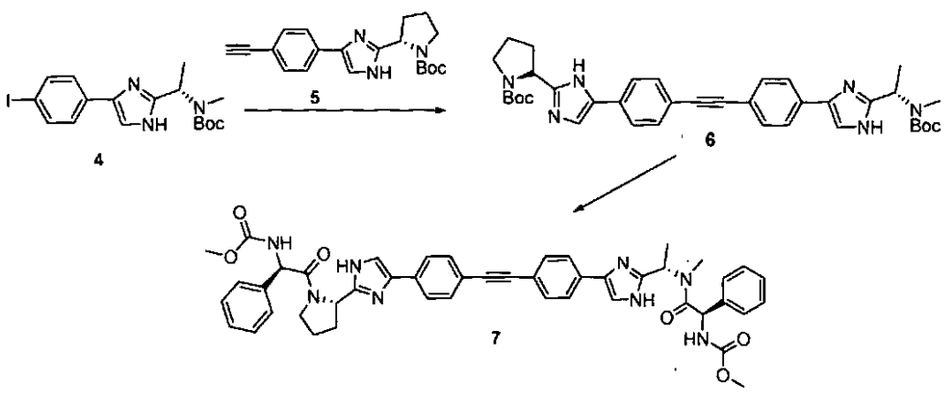


Esquema 6-5

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

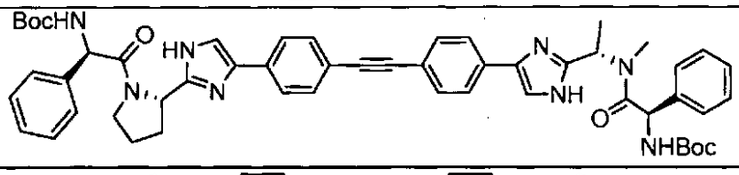
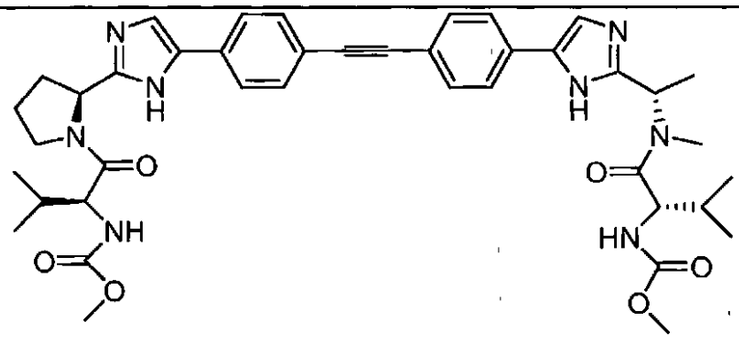
filtró y se recolectó producto crudo como un sólido amarillo, el cual se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para obtener (R)-ter-butil 2-(5-(4-((4-(2-((S)-1-(ter-butoxicarbonil(metil)amino)etil)-1H-imidazol-4-il)fenil)etinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato 6 (1.45 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 $(M+H)^+$.

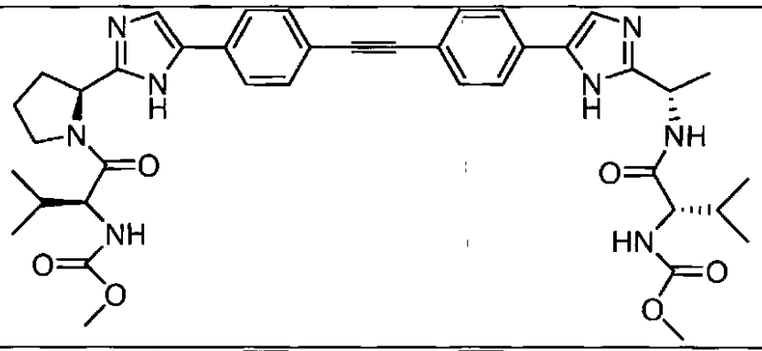
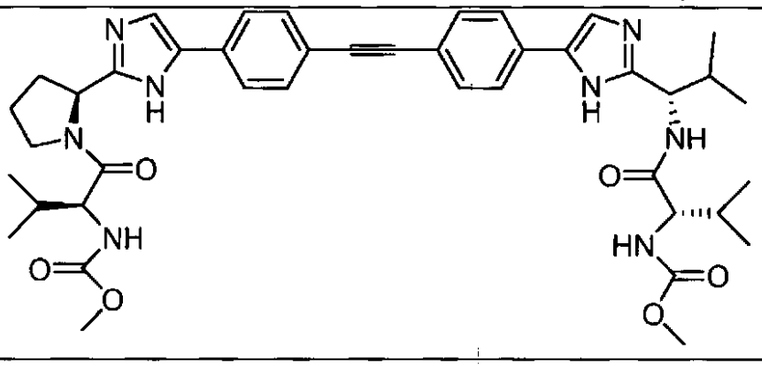
Etapa c. A una solución de 6 (150 mg, 0.240 mmol) en dioxano (3 ml) se añadió por goteo HCl 4.0 N en dioxano (3 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, y después se concentró para dar un sólido amarillento (132 mg), el cual se usó directamente para la siguiente etapa. El residuo (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,

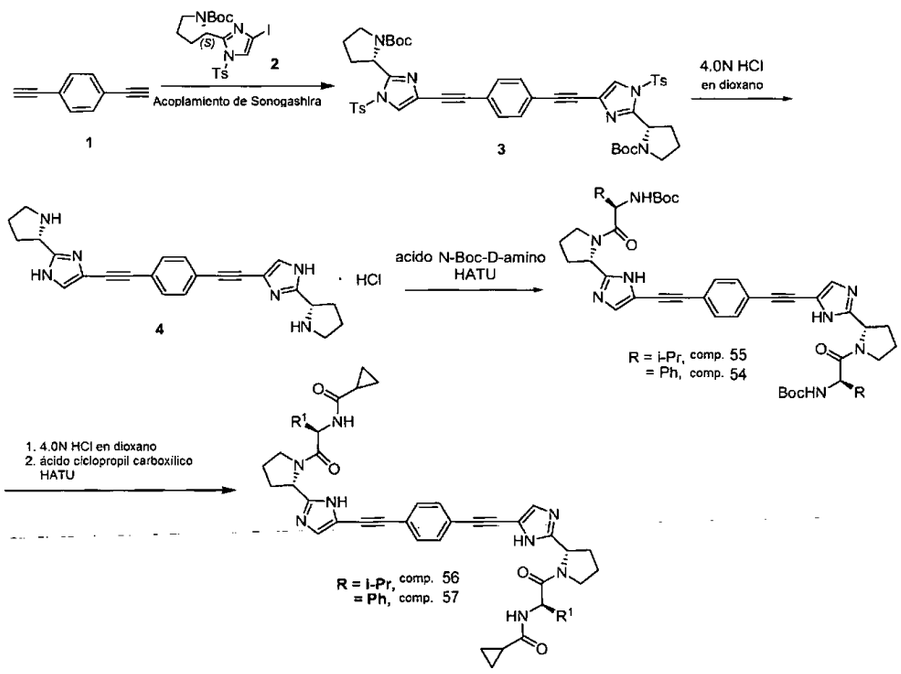
7H), 7.26-7.25 (m, 1H), 6.15-6.05 (m, 1H), 6.01-5.86 (m, 1H), 5.53-5.52 (m, 1H), 5.43-5.41 (m, 1H), 5.30-5.29 (m, 1H), 3.72-3.68 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.66-3.65 (m, 4H), 3.24-3.20 (m, 1H), 2.87-2.78 (m, 3H), 2.24-2.13 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.93-1.90 (m, 8H), 1.58-1.57 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z 818 $(M + H)^+$.

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

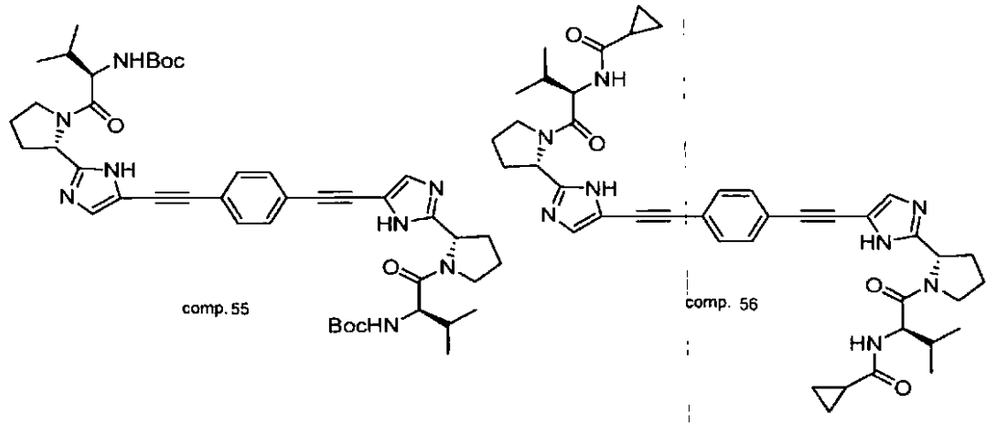
mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h, después se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró en vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto 54 como un sólido blanco (250 mg, 52% de rendimiento). ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 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).

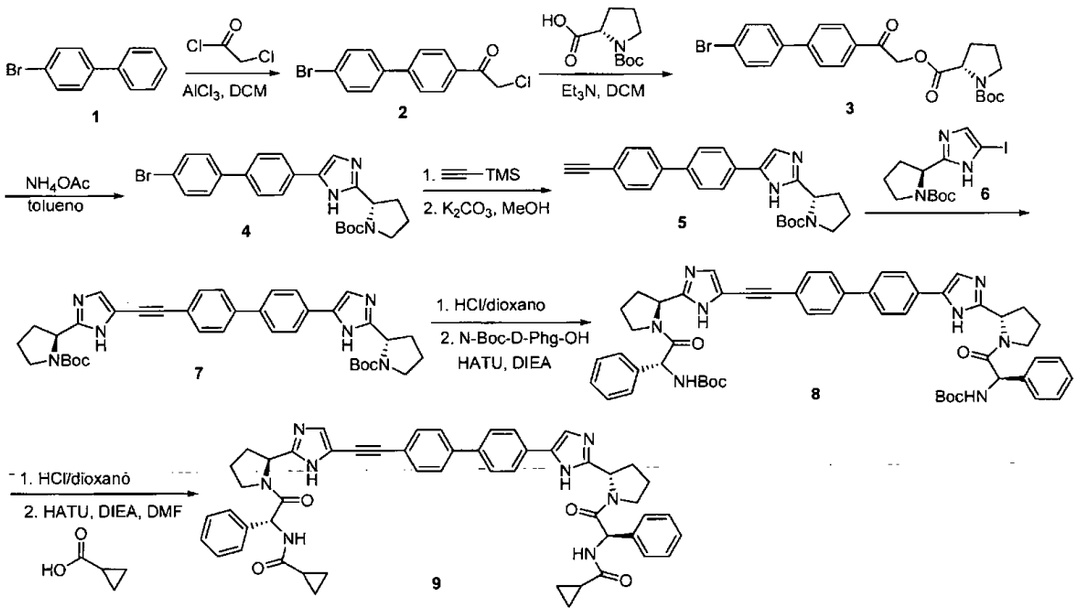
Usando el mismo procedimiento para la preparación del compuesto 54 y el compuesto 57 partiendo del compuesto 4, se sintetizaron las moléculas diana del compuesto 55 y compuesto 56.



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 $(M+H)^+$.

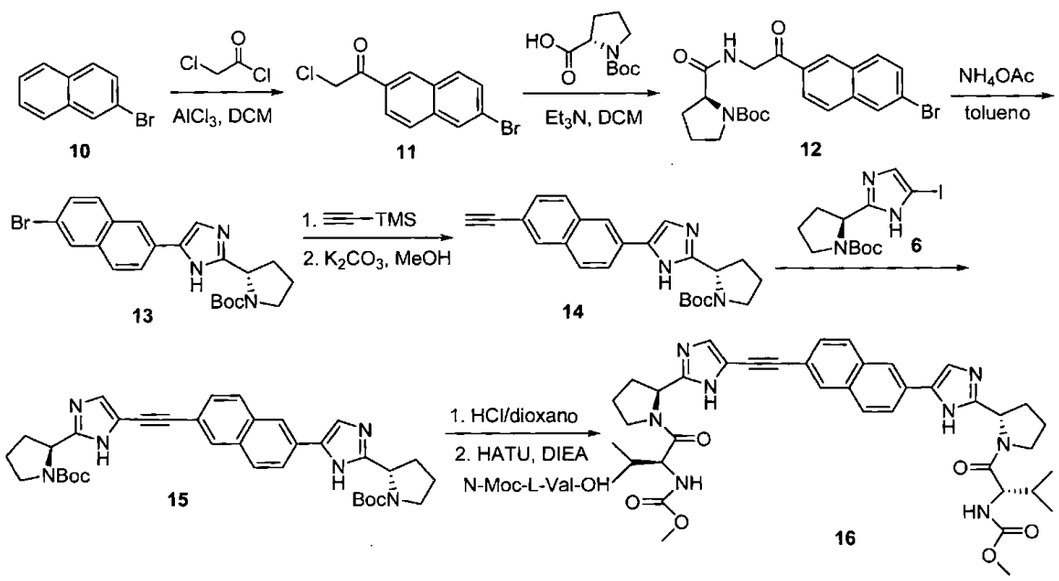
Etapa g. Una mezcla del compuesto 7 (500 mg, 0.77 mmol) en HCl 4.0 N en dioxano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó en vacío para dar una sal de HCl, la cual se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (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).

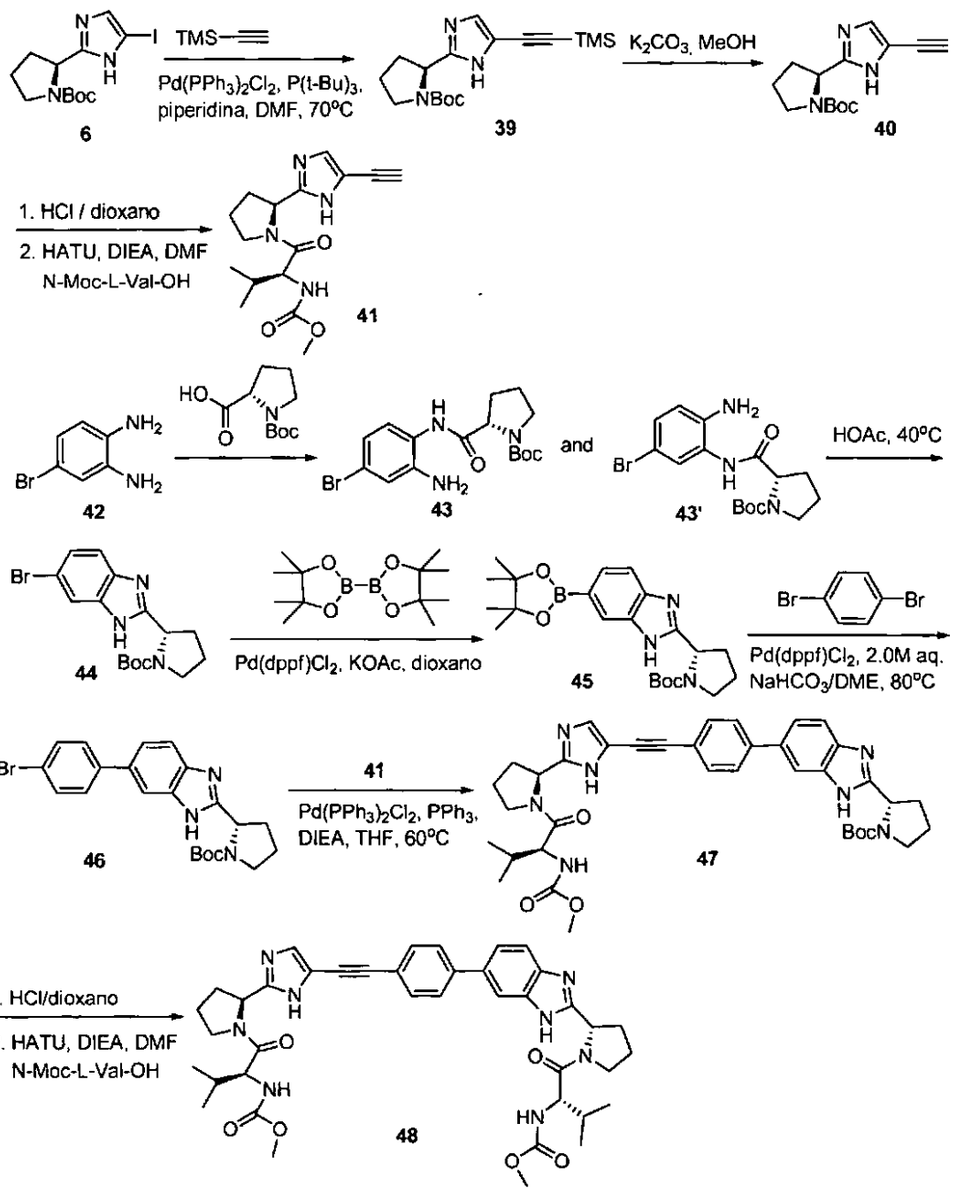
Etapa b. A una mezcla de bis-imidazol 1 (99 mg, 0.141 mmol) en THF (2.0 ml) se añadió HCl (4.0 M en dioxano, 4.0 ml) seguido por agitación a temperatura ambiente durante 15 h. Todos los volátiles se eliminaron en un evaporador rotatorio para obtener un sólido café, el cual se lavó con Et_2O. El solvente 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 $(M+H)^+$.

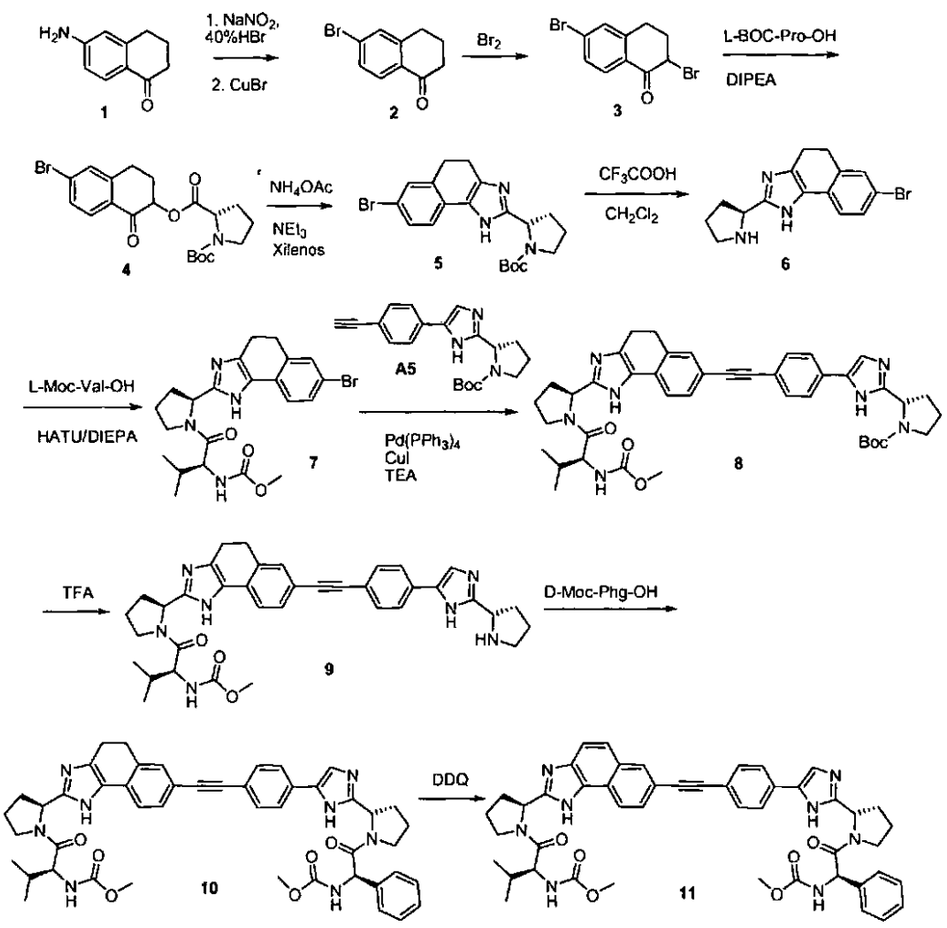
Etapa i. Una mezcla del compuesto 41 (150 mg, 0.47 mmol), el compuesto 46 (162 mg, 0.37 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (35 mg, 0.05 mmol), CuI (10 mg, 0.05 mmol), PPh_3 (26 mg, 0.10 mmol), y DIPEA (245 mg, 1.9 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 80 °C durante toda la noche bajo una atmósfera de N_2. Enseguida, 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 $(M+H)^+$.

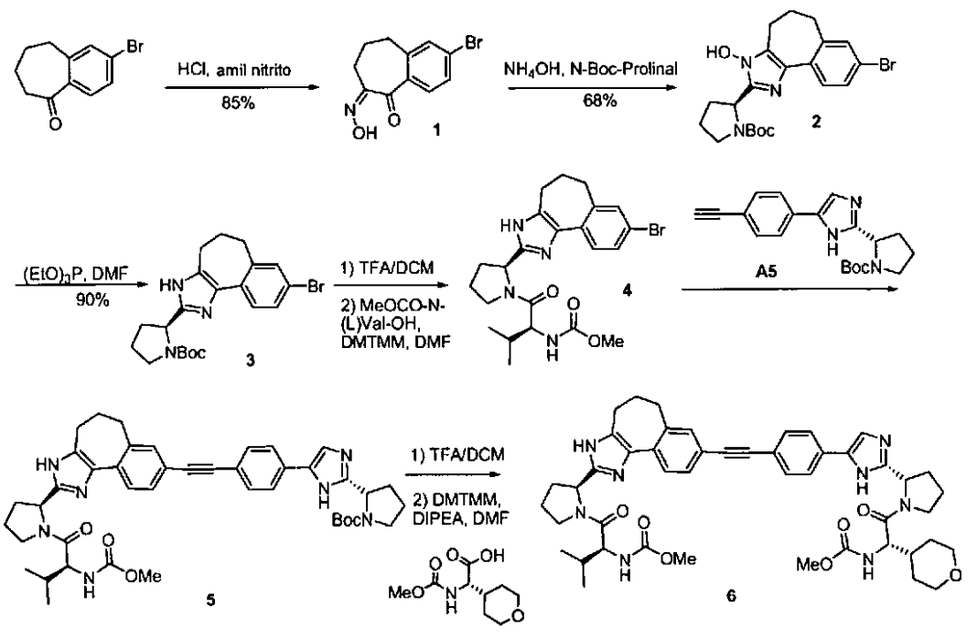
Etapa h. Se añadió lentamente ácido

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.

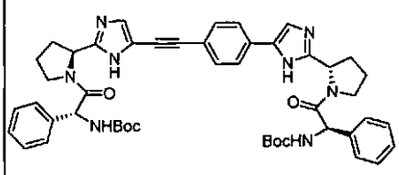
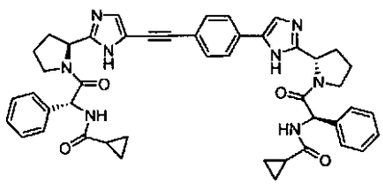
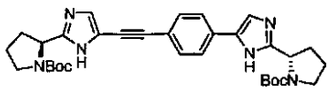
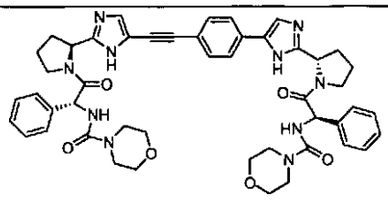
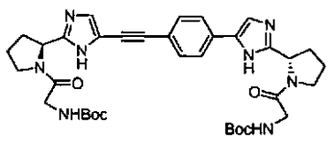
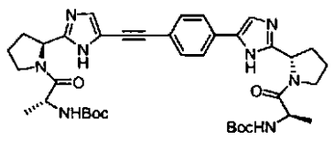
La terapia de combinación puede ser secuencial, es decir un tratamiento con un primero agente y después un segundo agente (por ejemplo, en donde cada tratamiento comprende un compuesto distinto al de la invención o en donde un tratamiento comprende un compuesto de la invención y el otro comprende uno 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

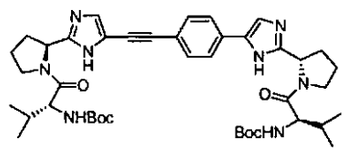
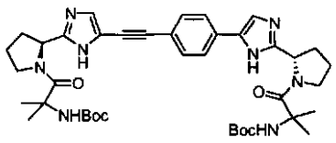
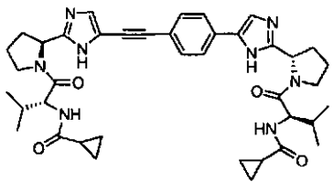
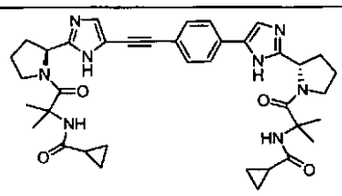
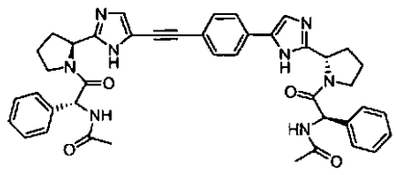
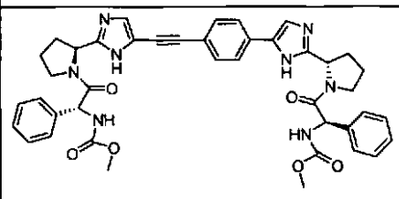
dosificación también variarán con la severidad de la condición que se aliviará. También se entiende adicionalmente que para cualquier sujeto particular, los regímenes y programas de dosificación específicos pueden ajustarse en el transcurso del tiempo de acuerdo con la necesidad del individuo y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de la terapia de combinación.

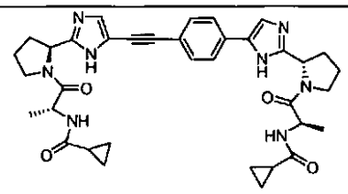
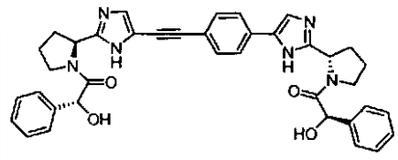
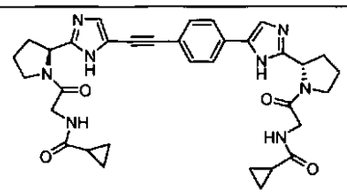
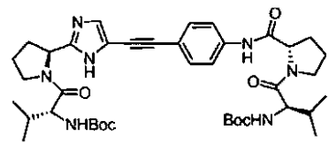
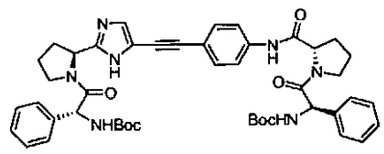
Todas las publicaciones y solicitudes de patente citados en la presente especificación se incorporan aquí como referencia como si cada publicación o solicitud de patente individual se indicara específicamente e individualmente para incorporarse como referencia.

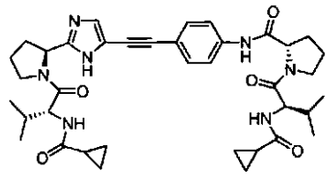
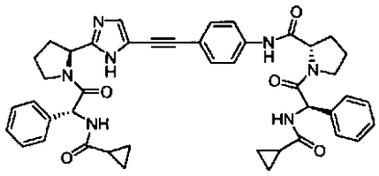
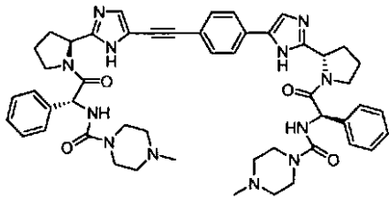
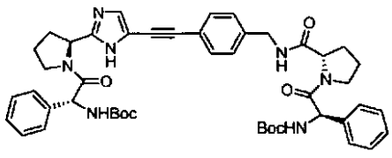
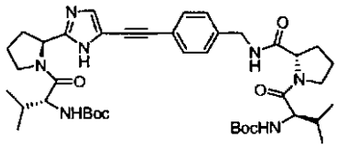
Aunque la invención anterior se ha descrito con cierto detalle a manera de ilustración y ejemplo para propósitos de claridad de entendimiento, será fácilmente evidente para alguien con experiencia en la técnica en vista de las enseñanzas de la presente invención que pueden hacerse ciertos cambios y modificaciones a la misma sin alejarse del espíritu y alcance de la invención como se define en las reivindicaciones adjuntas.

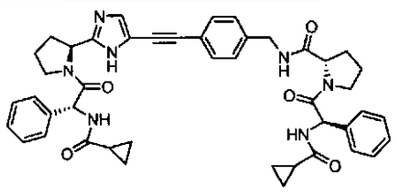
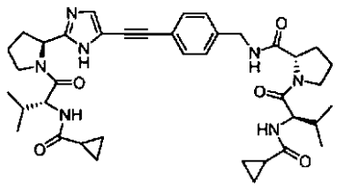
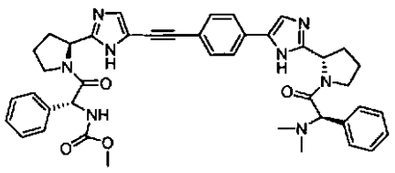
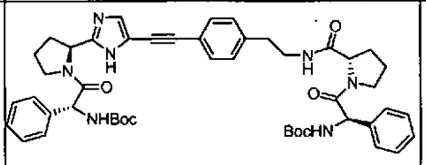
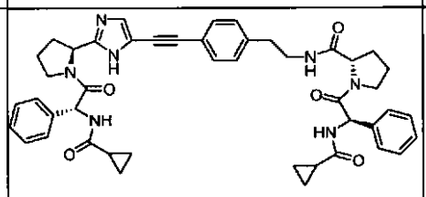
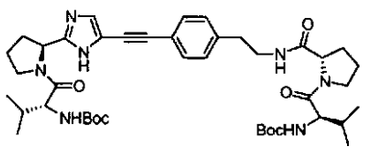
Tabla 1

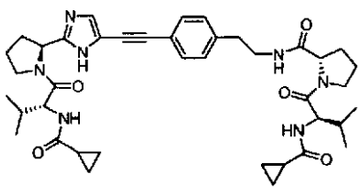
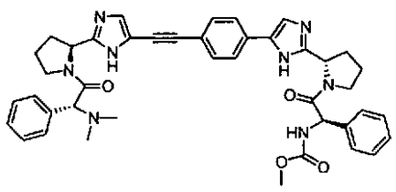
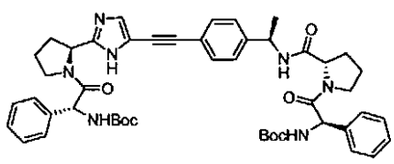
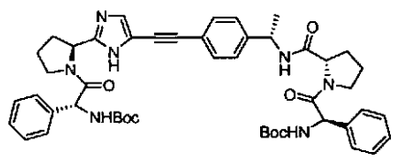
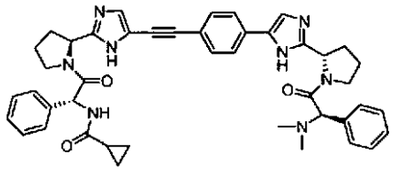
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
99		****	839.4
100		****	775.4
101		**	573.3
102		***	865.4
103		**	687.4
104		***	715.4

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

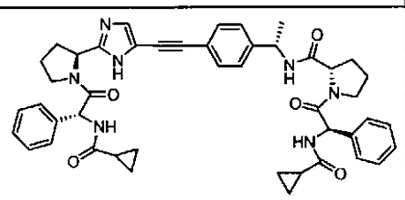
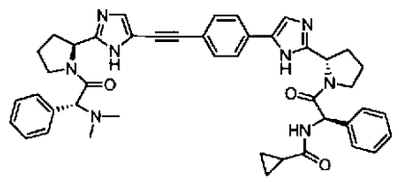
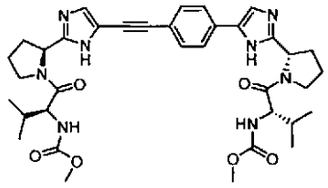
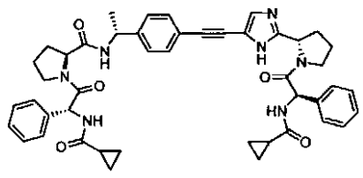
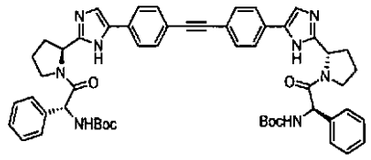
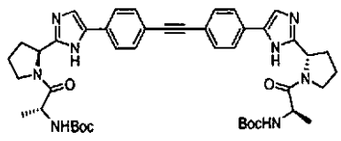
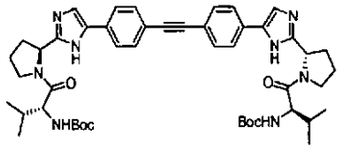
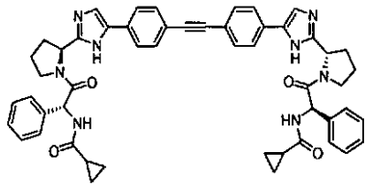
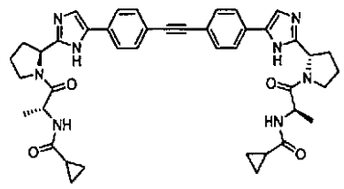
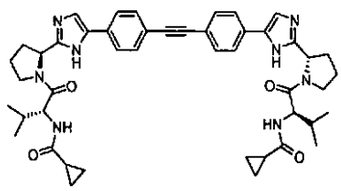
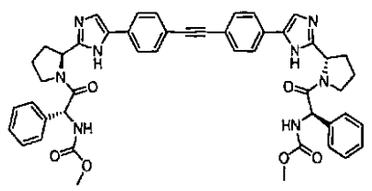
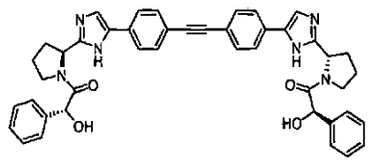
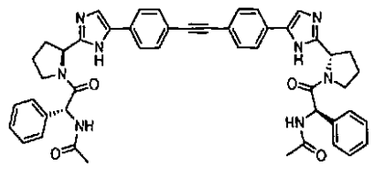
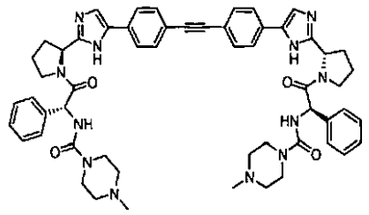
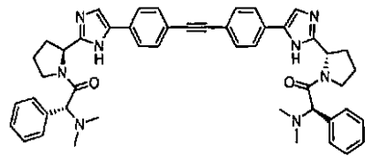
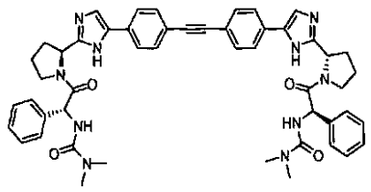
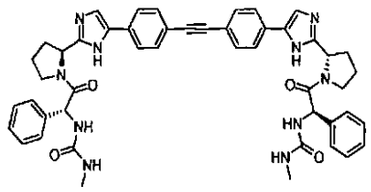
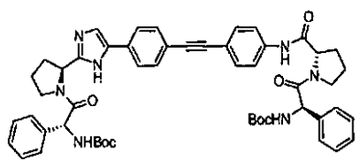
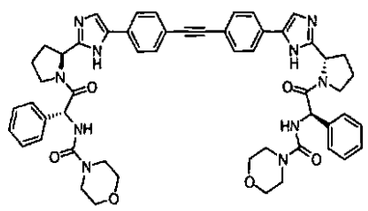
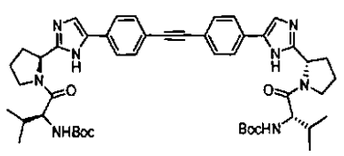
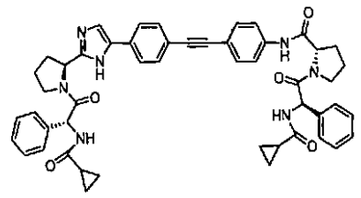
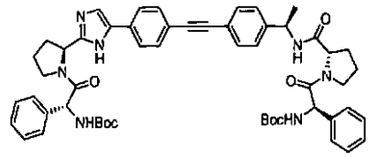
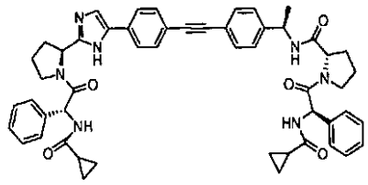
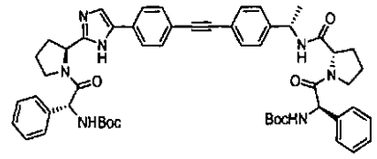
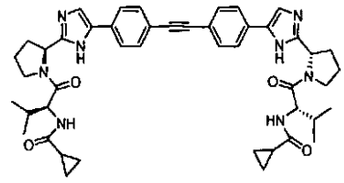
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
132		**	780.4
133		****	735.4
134		****	687.4
135		*	780.4

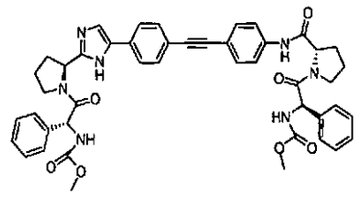
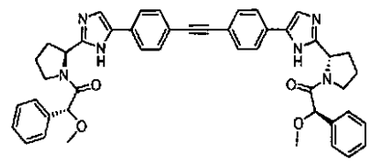
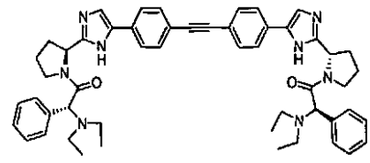
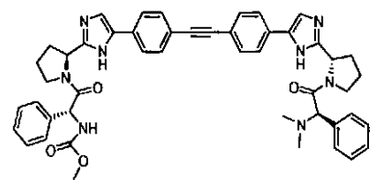
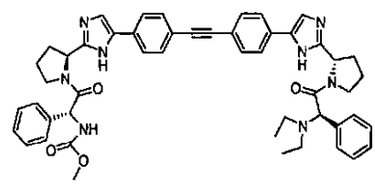
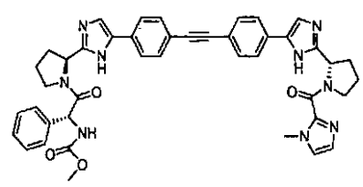
Tabla 2

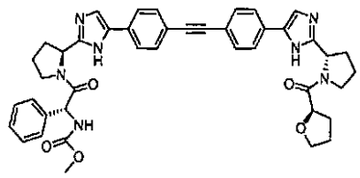
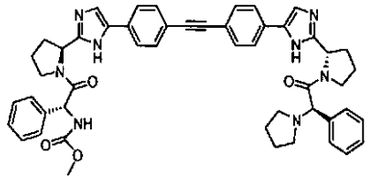
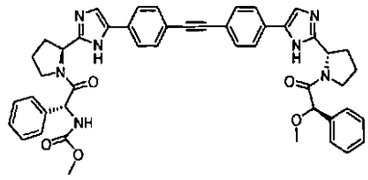
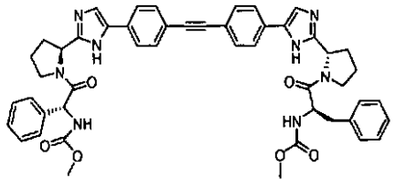
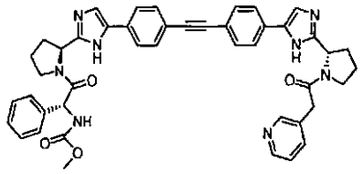
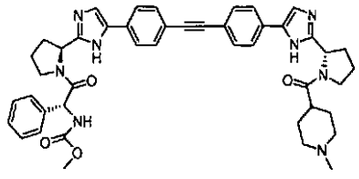
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
150		****	915.4
151		**	791.4
152		**	847.5
153		****	851.4
154		***	727.4
155		***	783.4

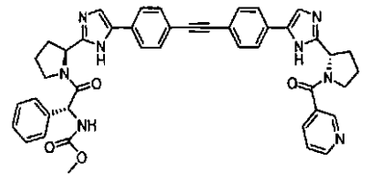
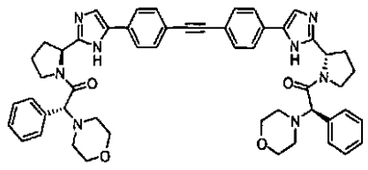
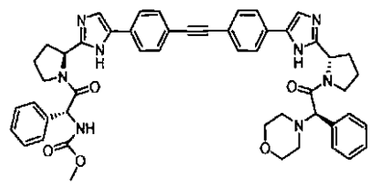
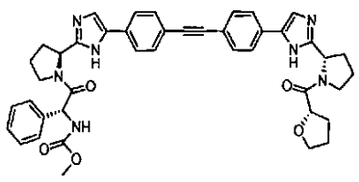
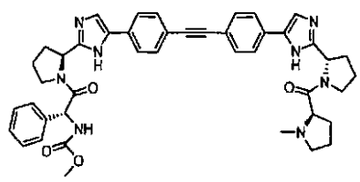
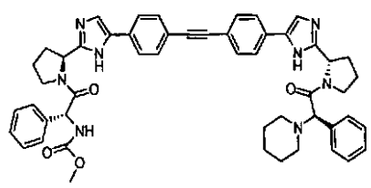
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
156		****	831.4
157		****	717.3
158		****	799.4
159		****	967.5
160		****	771.4

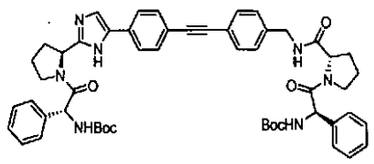
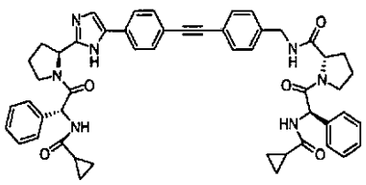
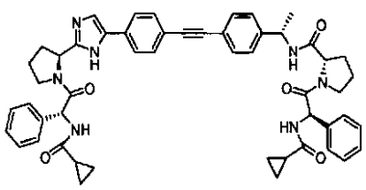
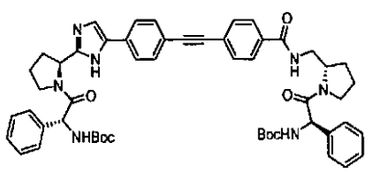
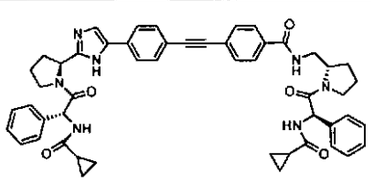
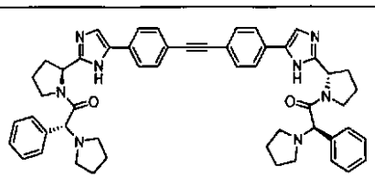
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
161		****	857.4
162		****	829.4
163		****	892.4
164		****	941.4
165		**	847.5

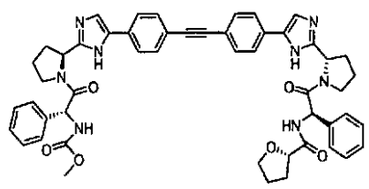
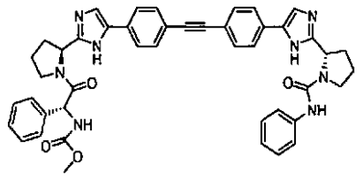
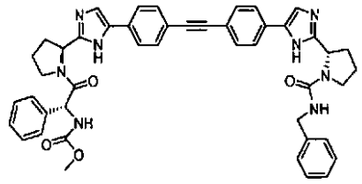
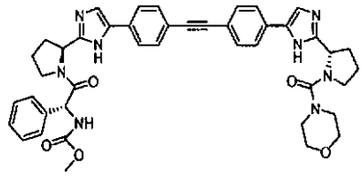
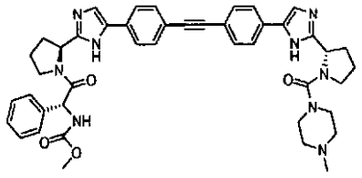
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H$^+$)
166		****	828.4
167		***	920.5
168		****	856.4
169		***	920.5
170		***	783.4

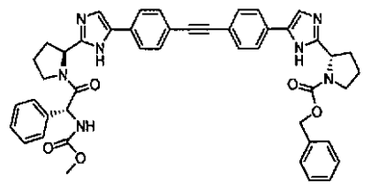
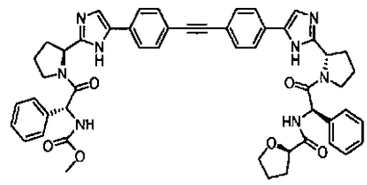
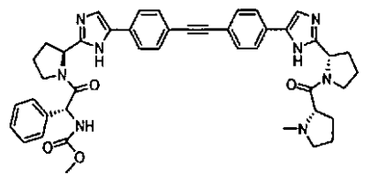
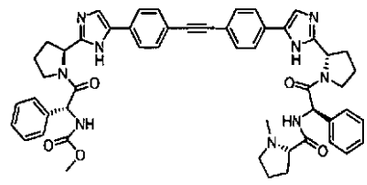
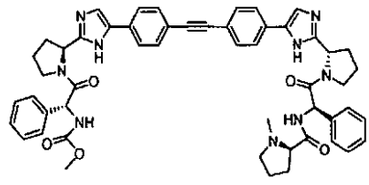
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
171		****	808.3
172		****	745.3
173		****	827.5
174		****	801.4
175		****	829.4
176		****	748.3

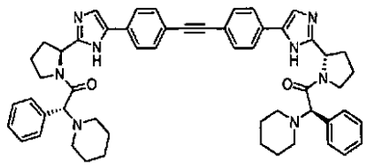
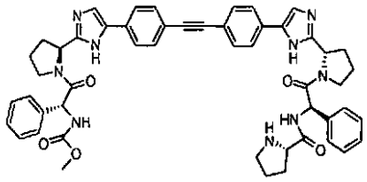
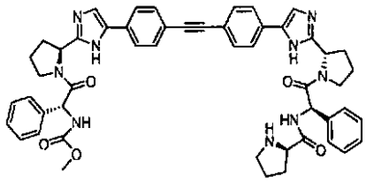
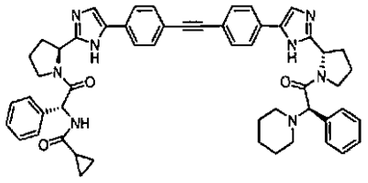
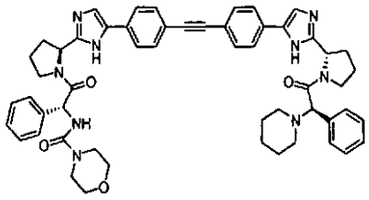
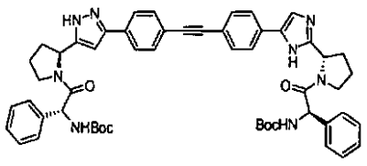
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
177		****	738.4
178		****	827.4
179		****	788.3
180		****	845.4
181		****	759.3
182		****	765.4

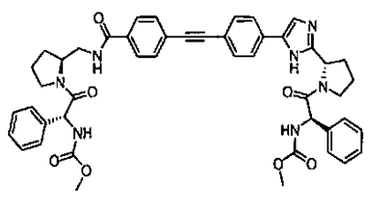
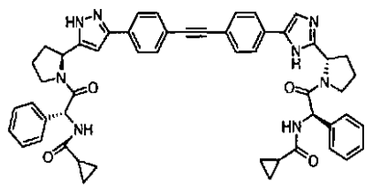
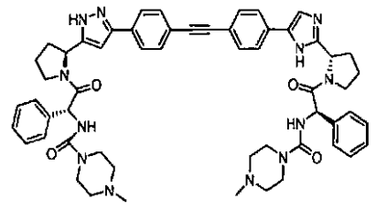
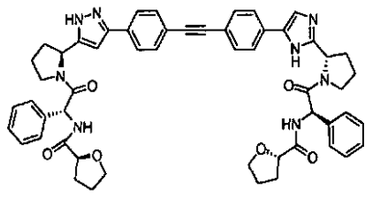
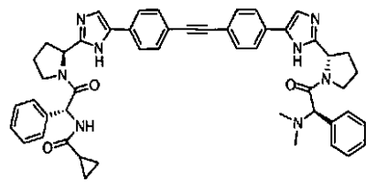
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
183		****	745.3
184		****	855.4
185		****	843.4
186		****	738.3
187		****	751.4
188		****	841.4

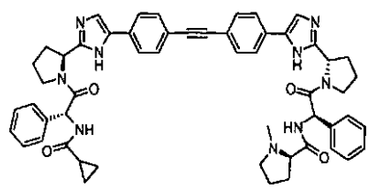
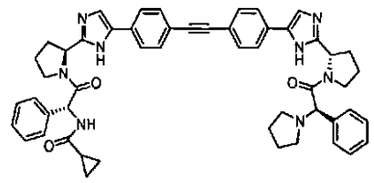
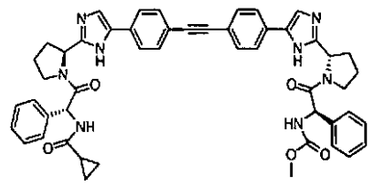
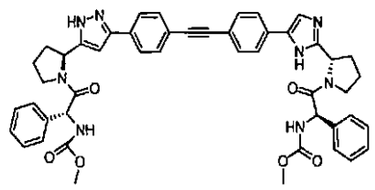
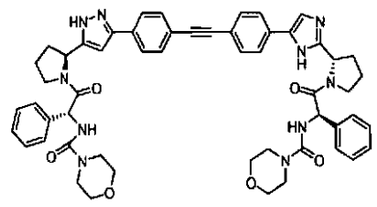
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
189		****	906.4
190		****	842.4
191		****	856.4
192		***	906.4
193		****	842.4
194		****	823.4

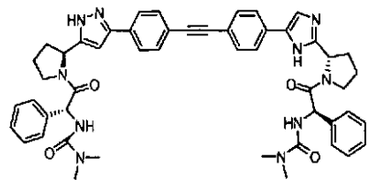
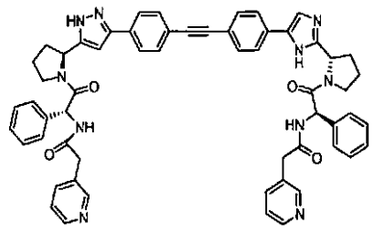
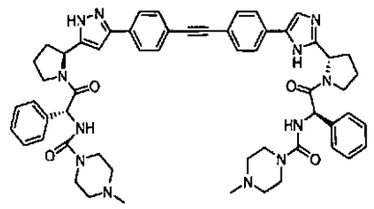
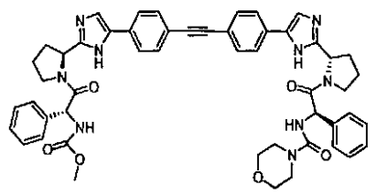
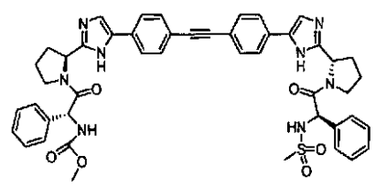
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
195		****	871.4
196		***	759.3
197		****	773.3
198		****	753.3
199		****	776.4

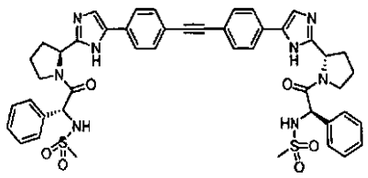
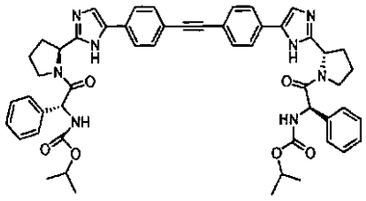
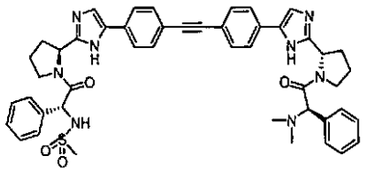
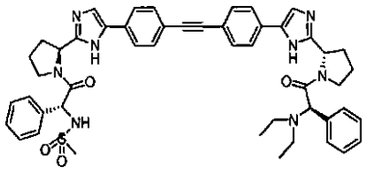
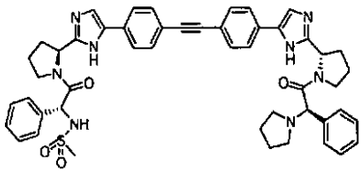
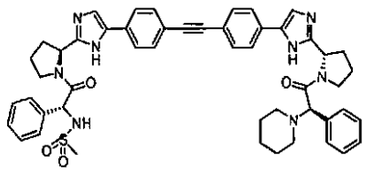
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
200		****	774.3
201		****	871.4
202		****	751.4
203		****	884.4
204		****	884.4

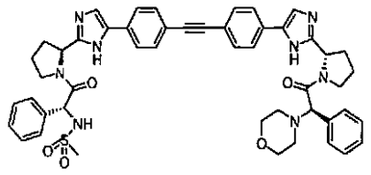
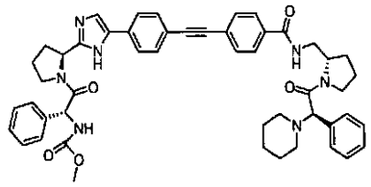
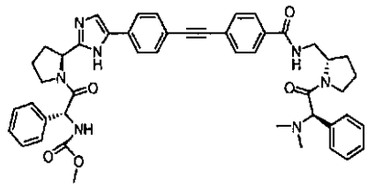
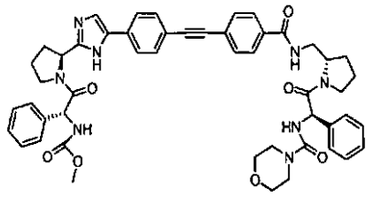
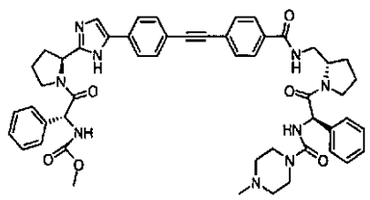
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
205		****	851.5
206		****	870.4
207		****	870.4
208		****	851.4
209		****	896.5
210		****	915.4

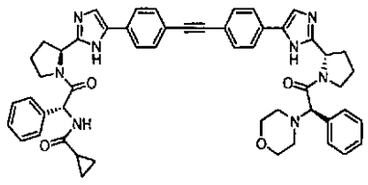
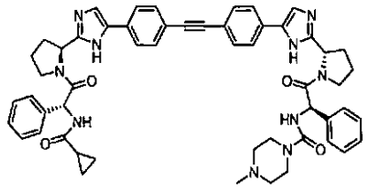
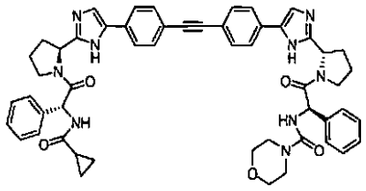
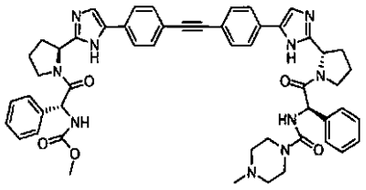
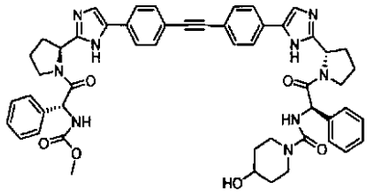
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H$^+$)
211		****	822.4
212		****	851.4
213		****	967.5
214		****	911.4
215		****	811.4

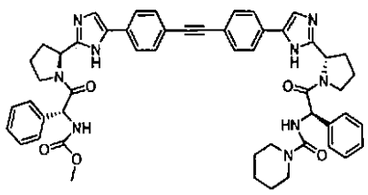
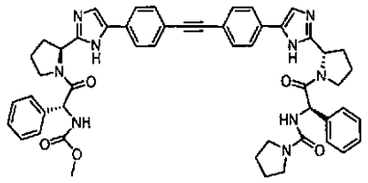
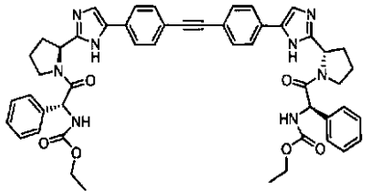
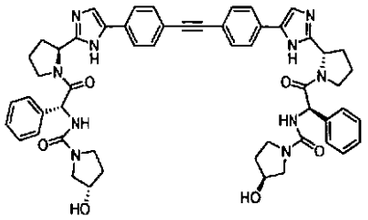
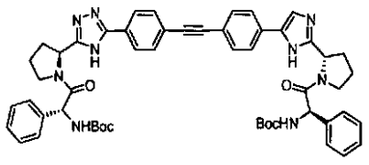
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
216		****	894.4
217		****	837.4
218		****	841.4
219		****	831.4
220		****	941.4

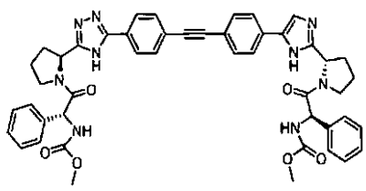
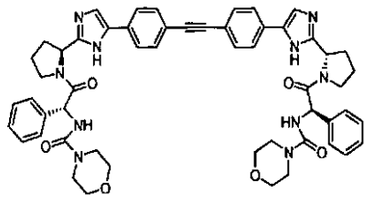
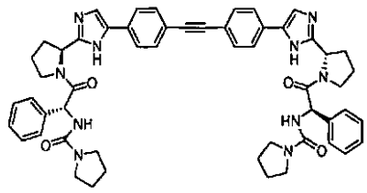
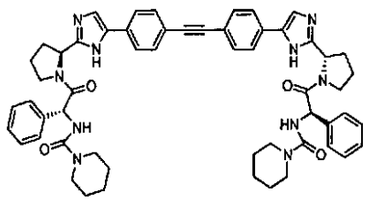
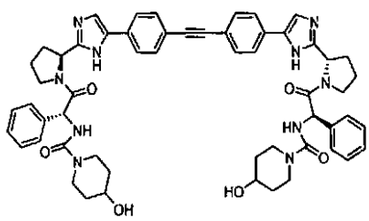
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
221		****	857.4
222		****	953.4
223		****	967.5
224		****	886.4
225		****	851.3

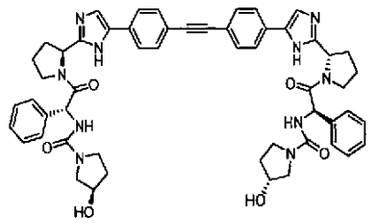
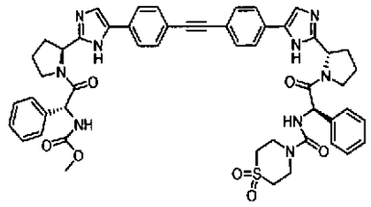
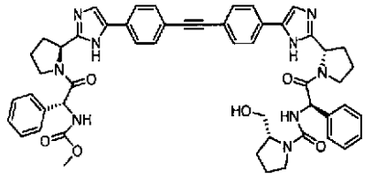
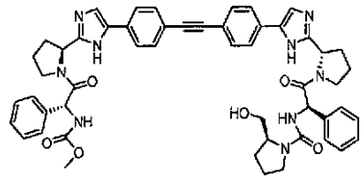
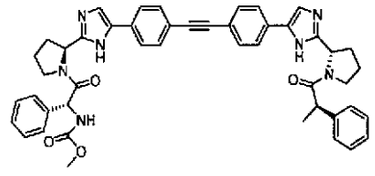
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
226		****	871.3
227		****	887.4
228		****	821.4
229		****	849.4
230		****	847.4
231		****	861.4

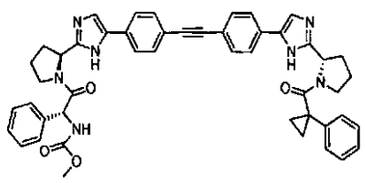
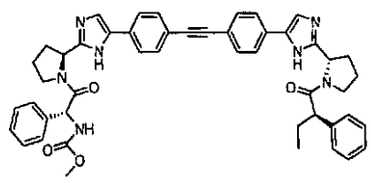
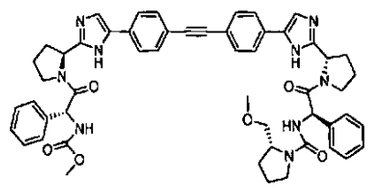
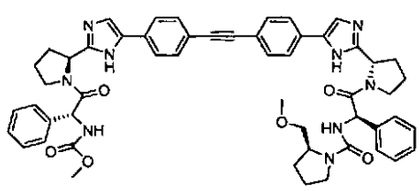
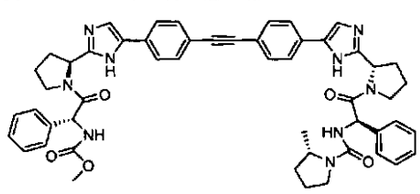
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
232		****	863.4
233		****	832.4
234		****	792.4
235		****	877.4
236		****	890.4

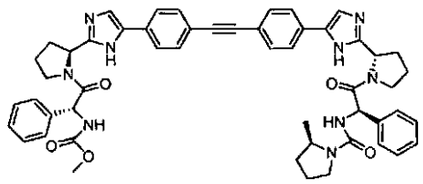
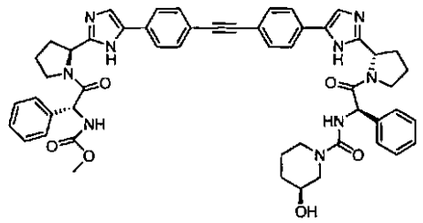
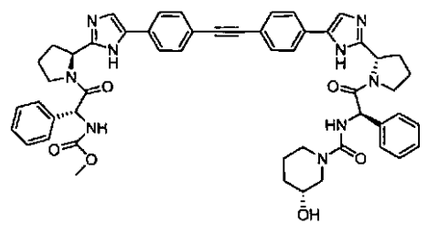
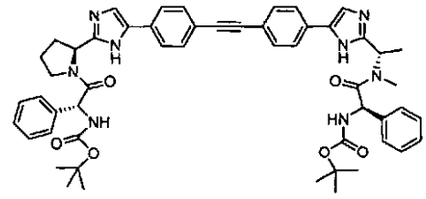
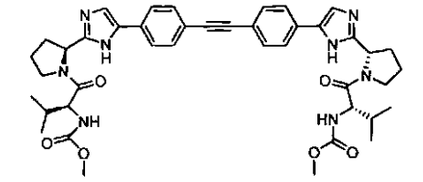
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
237		****	853.4
238		****	909.4
239		****	896.4
240		****	899.4
241		****	900.4

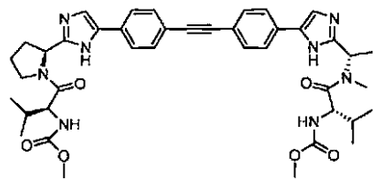
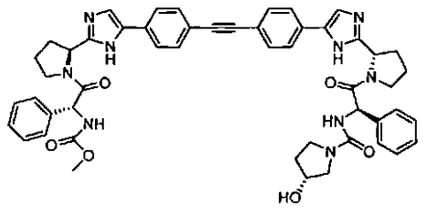
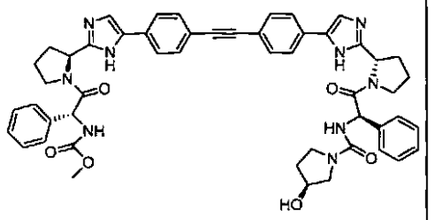
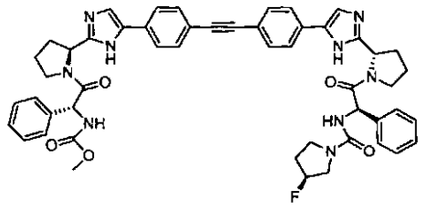
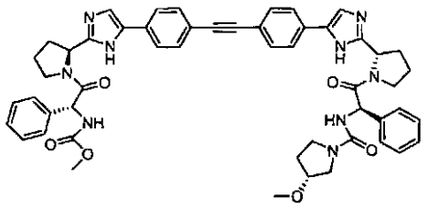
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
242		****	884.4
243		****	870.4
244		****	859.4
245		****	941.4
246		****	916.4

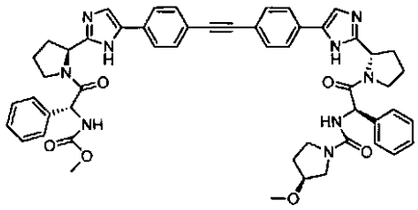
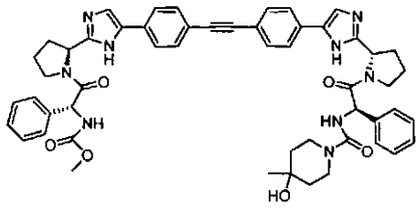
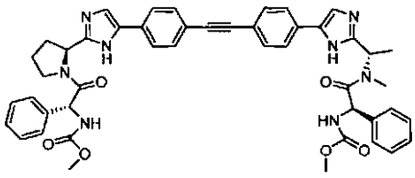
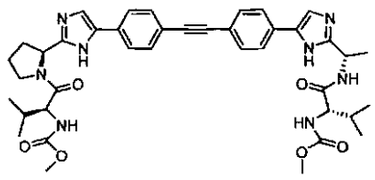
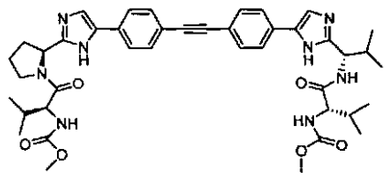
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
247		****	832.3
248		****	941.4
249		****	909.4
250		****	937.5
251		****	969.5

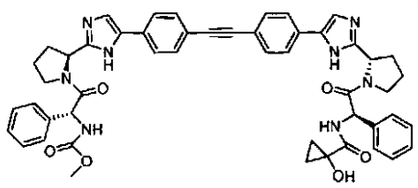
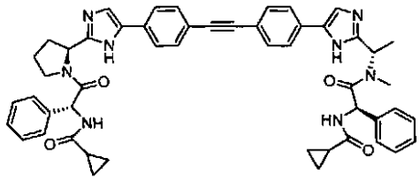
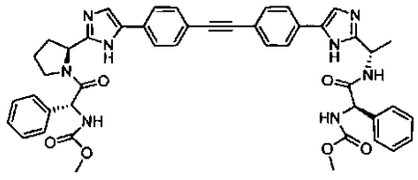
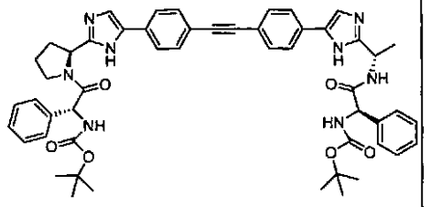
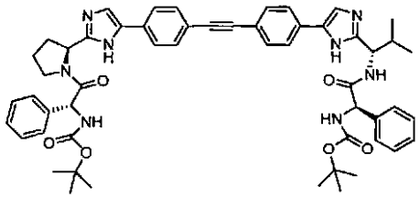
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
252		****	941.4
253		****	934.4
254		****	900.4
255		****	900.4
256		****	772.4

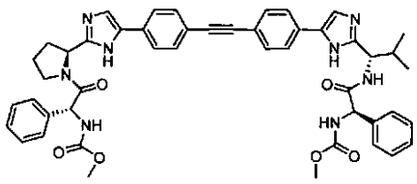
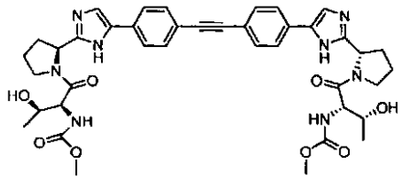
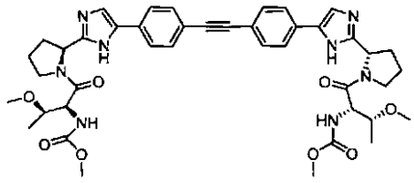
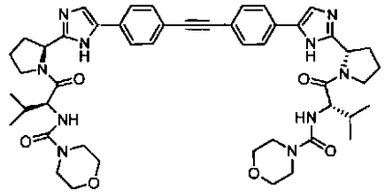
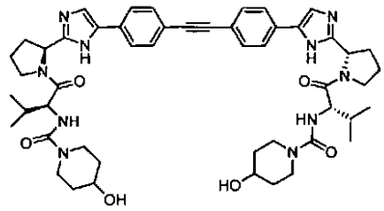
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
257		****	784.4
258		****	786.4
259		****	914.4
260		****	914.4
261		****	884.4

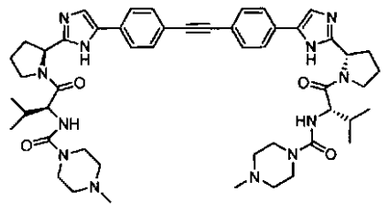
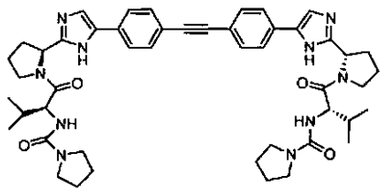
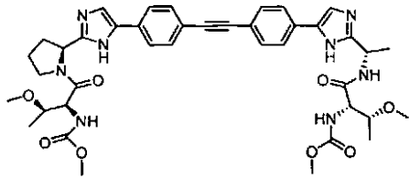
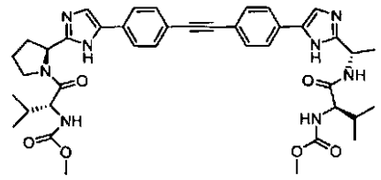
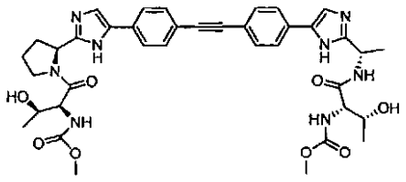
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
262		****	884.4
263		****	900.4
264		****	900.4
265		****	903.4
266		****	763.4

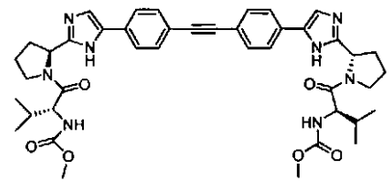
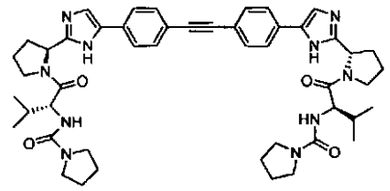
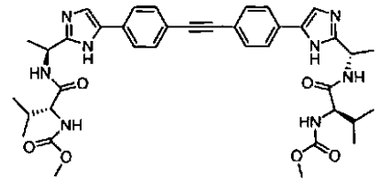
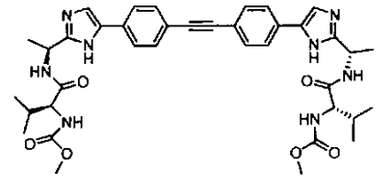
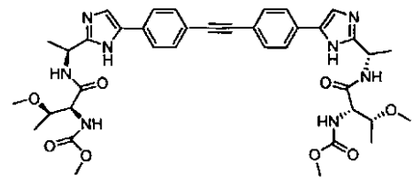
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
267		****	751.4
268		****	886.4
269		****	886.4
270		****	888.4
271		****	900.4

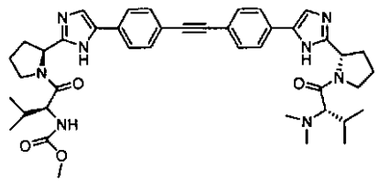
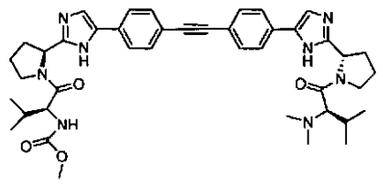
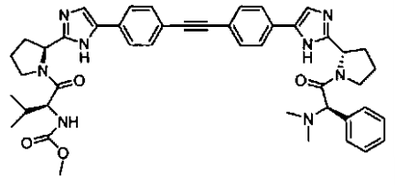
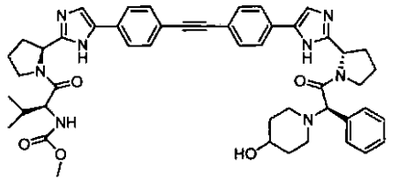
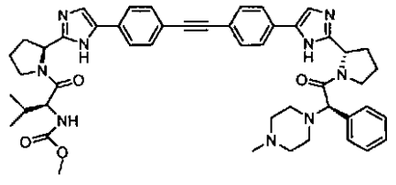
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
272		****	900.4
273		****	914.4
274		****	819.4
275		****	737.4
276		***	765.4

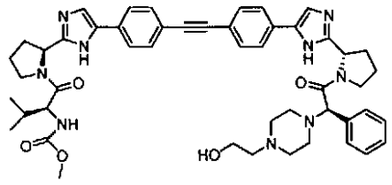
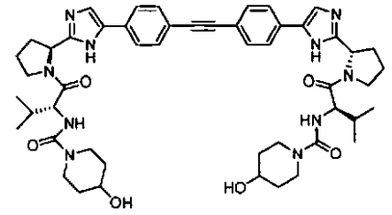
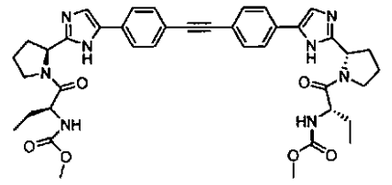
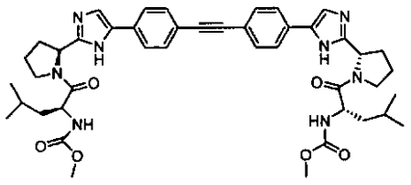
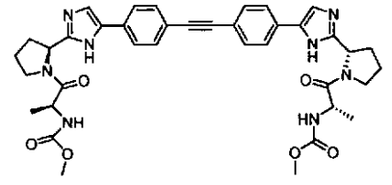
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
277		****	857.4
278		****	839.4
279		****	805.3
280		****	889.4
281		***	917.5

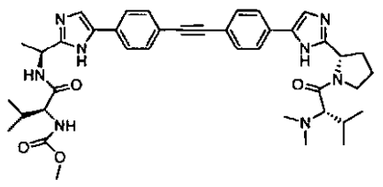
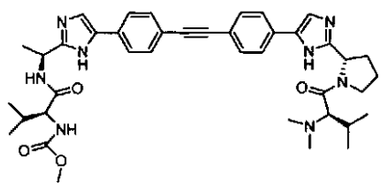
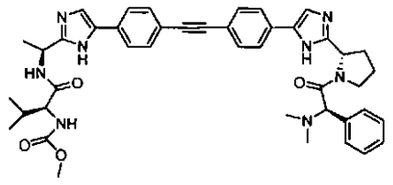
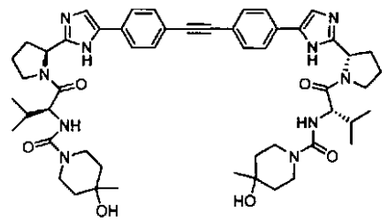
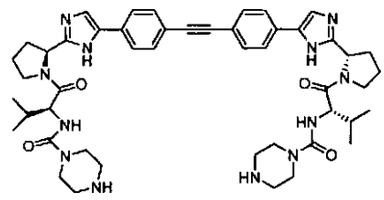
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
282		****	833.4
283		****	767.3
284		****	795.4
285		*	873.5
286		*	901.5

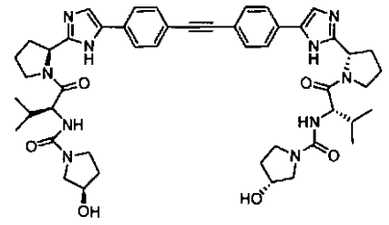
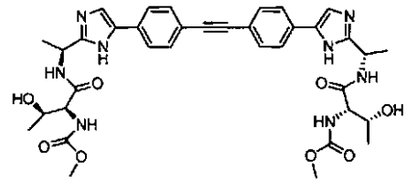
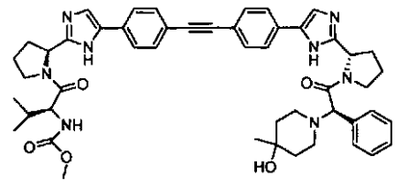
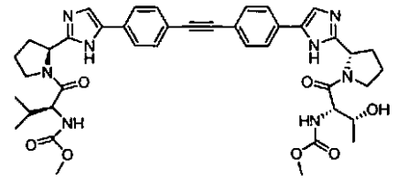
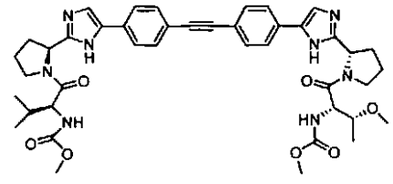
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
287		*	899.5
288		*	841.5
289		****	769.4
290		*	737.4
291		****	741.3

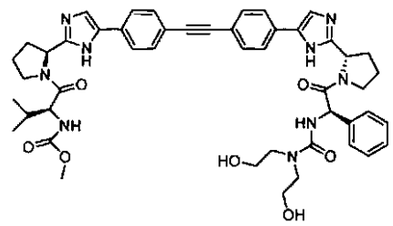
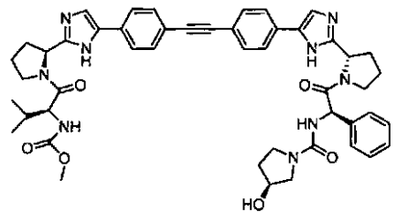
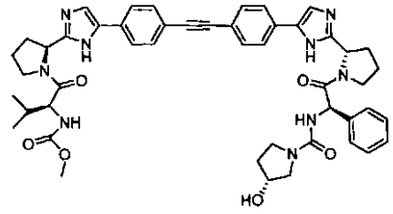
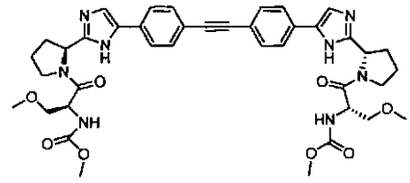
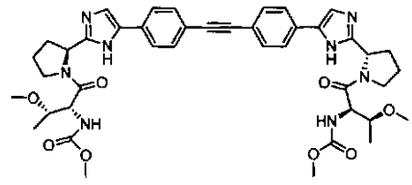
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H$^+$)
292		*	763.4
293		*	841.5
950		****	711.4
951		****	711.4
952		***	743.3

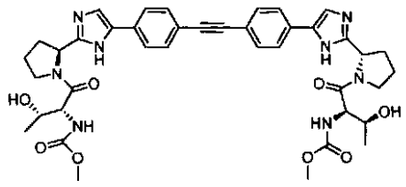
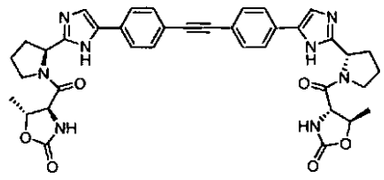
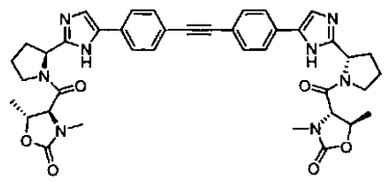
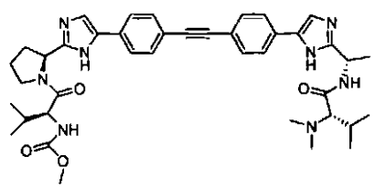
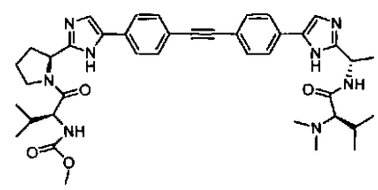
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
953		***	733.4
954		***	733.4
955		****	767.4
956		****	823.4
957		****	822.4

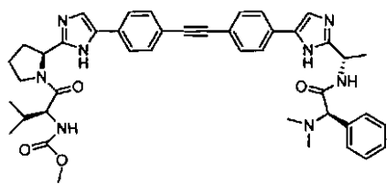
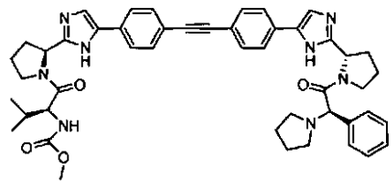
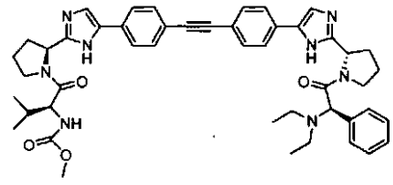
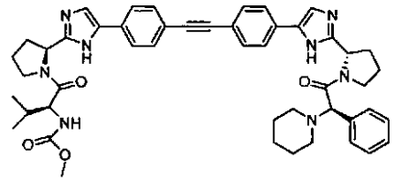
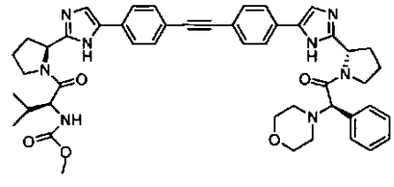
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
958		****	852.5
959		****	901.5
960		****	735.4
961		****	791.4
962		****	707.3

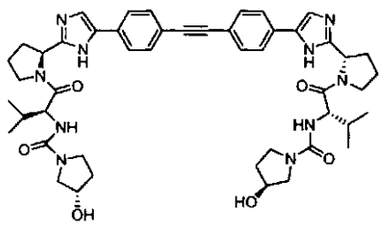
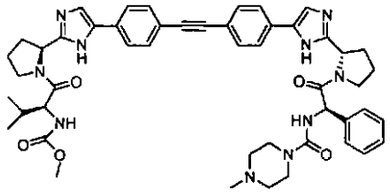
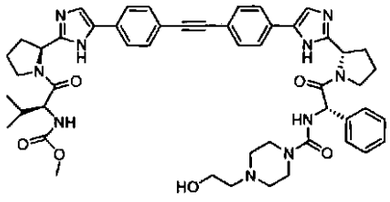
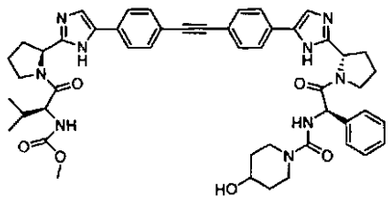
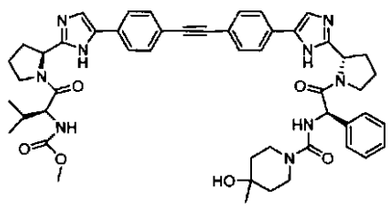
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
963		***	707.4
964		***	707.4
965		****	741.4
966		**	929.5
967		**	871.5

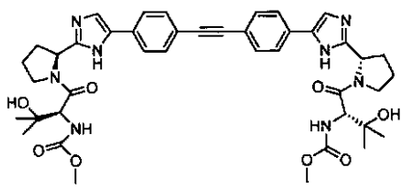
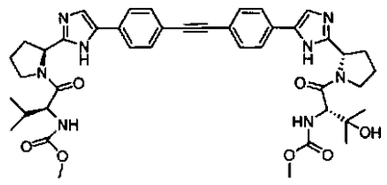
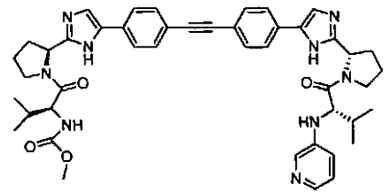
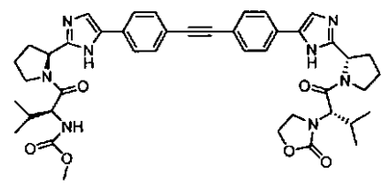
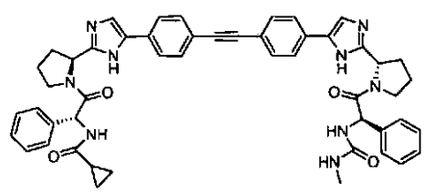
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H$^+$)
968		**	873.5
969		****	715.3
970		****	837.4
971		****	765.4
972		****	779.4

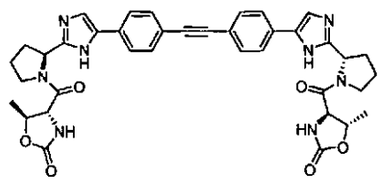
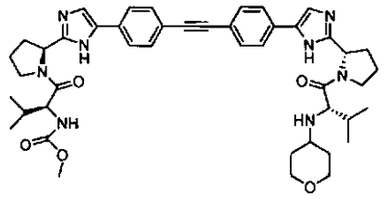
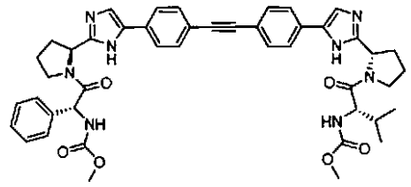
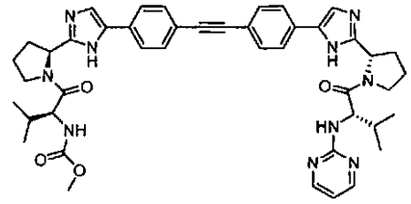
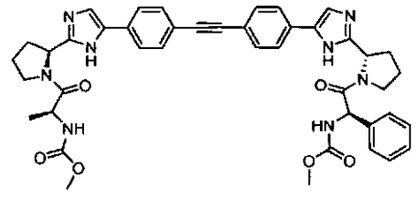
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
973		****	870.4
974		****	852.4
975		****	852.4
976		****	767.3
977		**	795.4

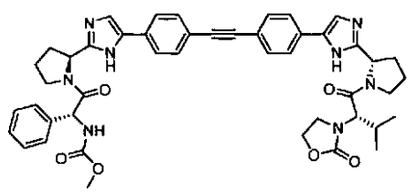
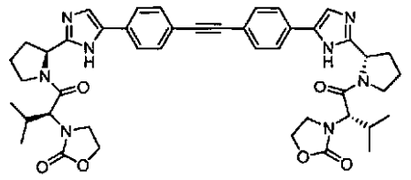
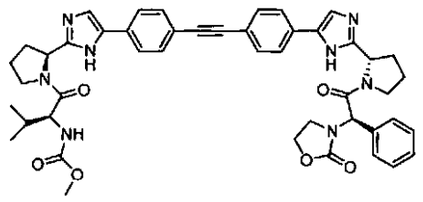
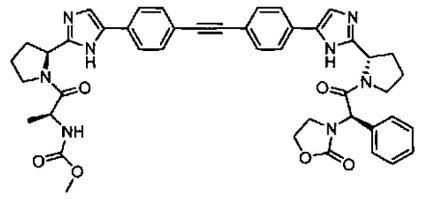
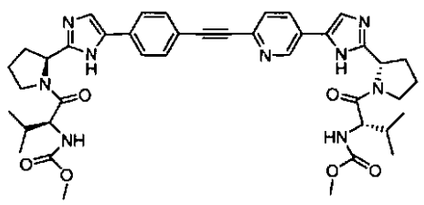
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
978		**	767.3
979		**	703.3
980		**	731.3
981		**	707.4
982		**	707.4

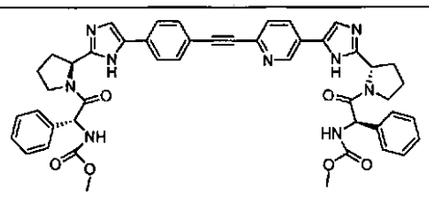
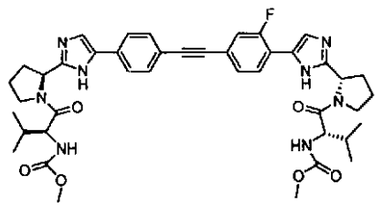
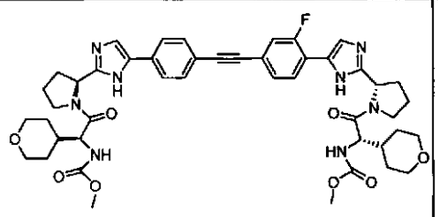
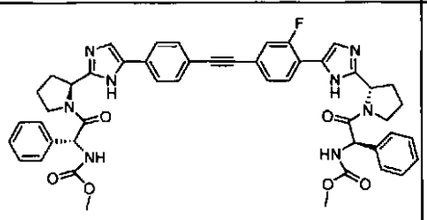
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
983		****	741.4
984		****	793.4
985		****	795.4
986		****	807.4
987		****	809.4

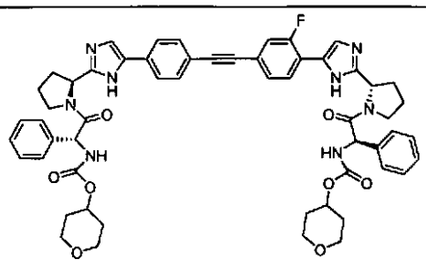
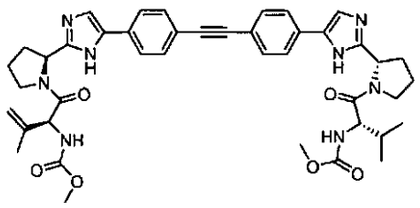
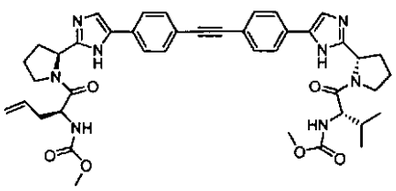
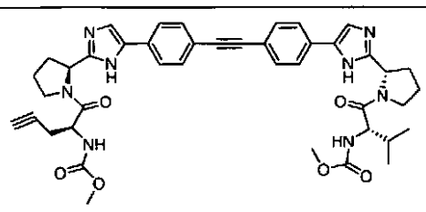
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
988		**	873.5
989		****	865.4
990		***	895.5
991		***	866.4
992		****	880.4

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			

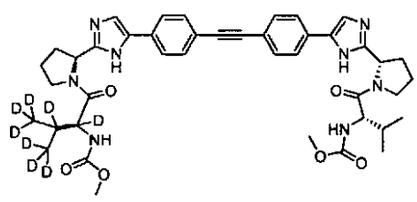
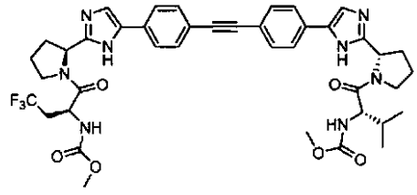
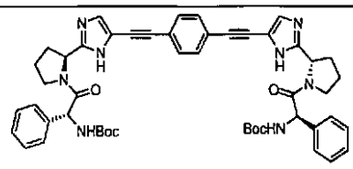
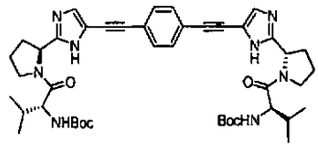
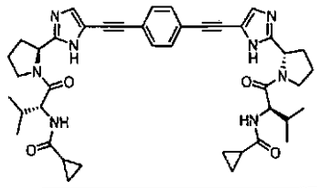
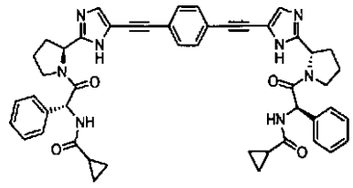
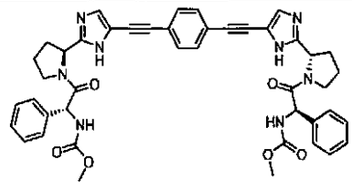
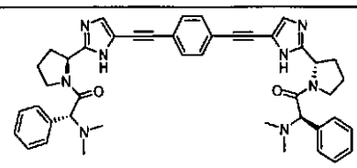
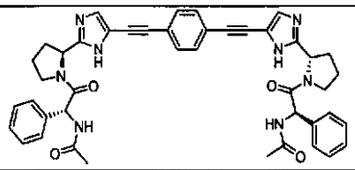
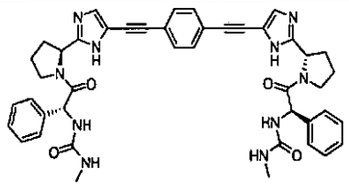
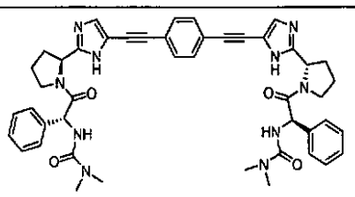
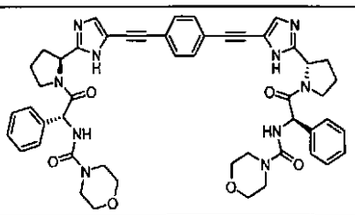
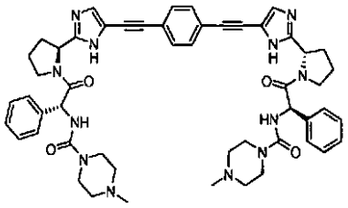
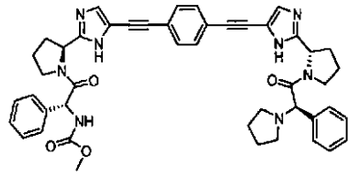
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
1018			
1019			

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

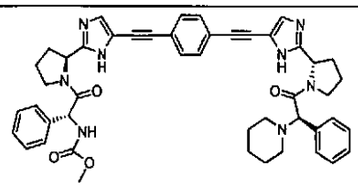
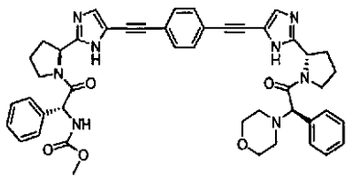
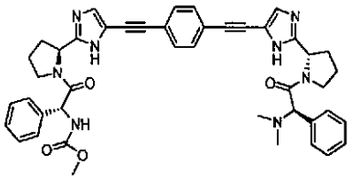
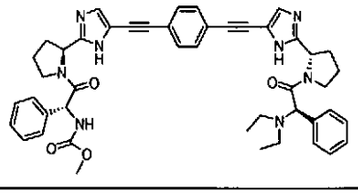
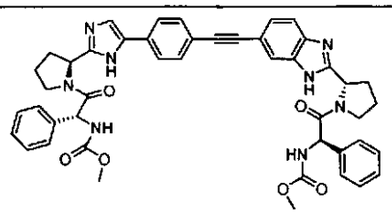
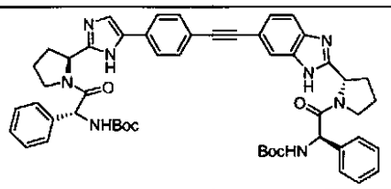
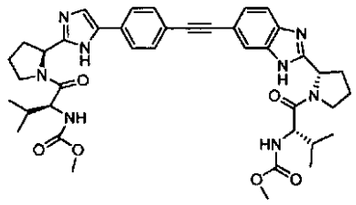
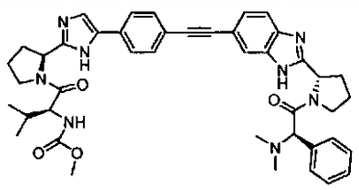
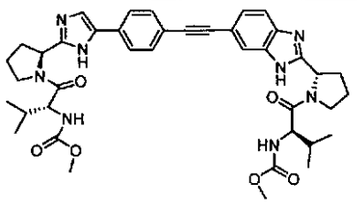
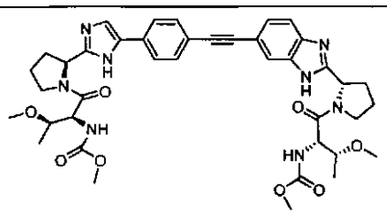
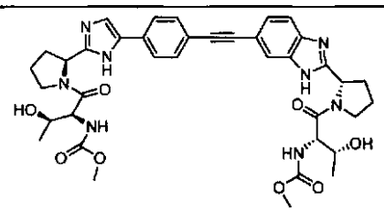
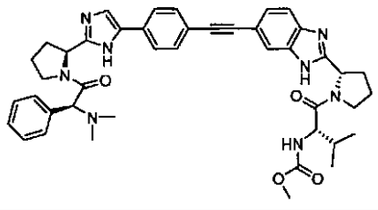
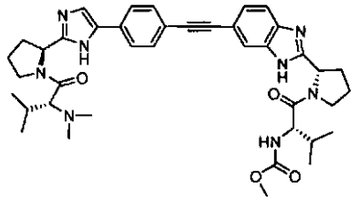
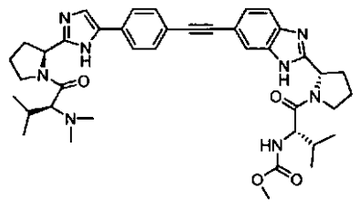
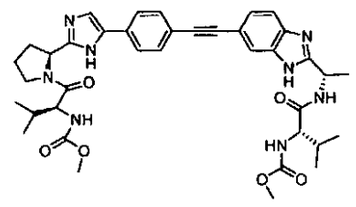
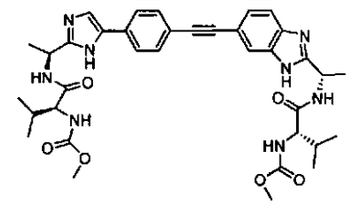
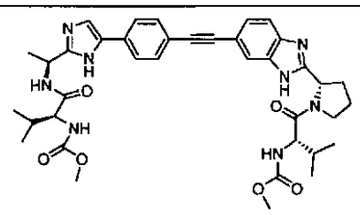
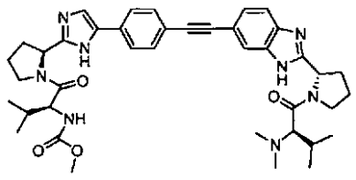
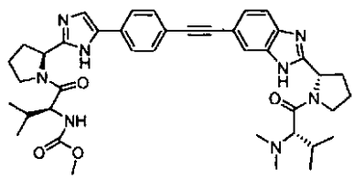
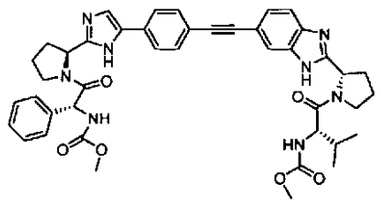
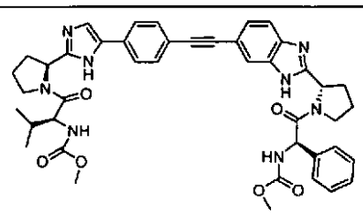
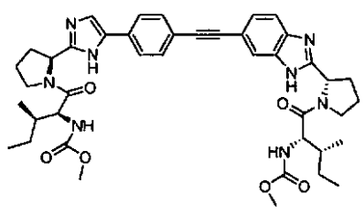
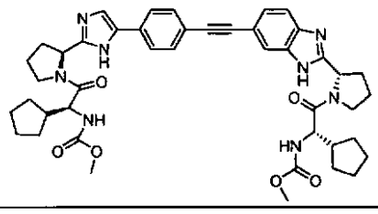
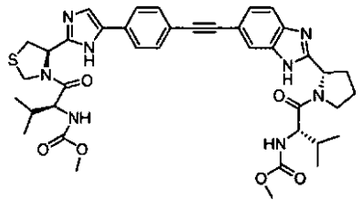
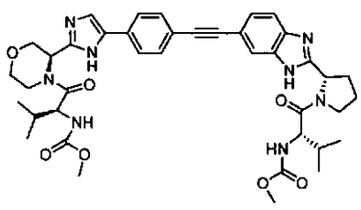
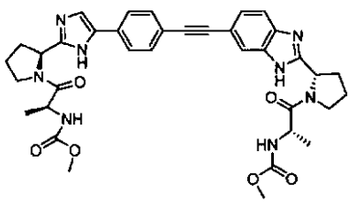
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
312		****	789.4
313		****	791.4
314		****	749.3
315		****	777.4

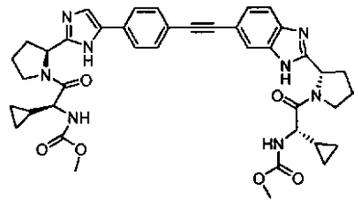
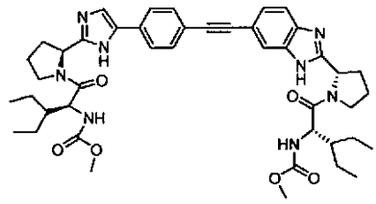
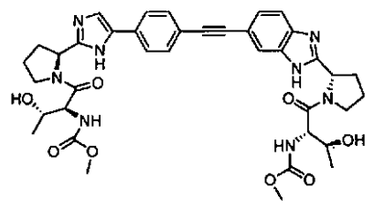
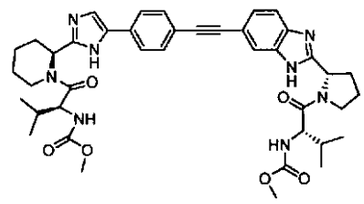
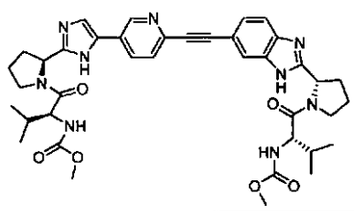
Tabla 4

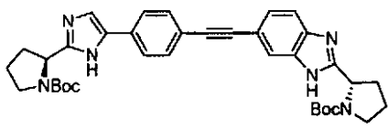
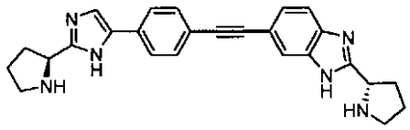
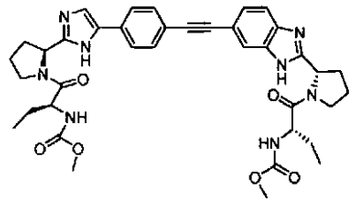
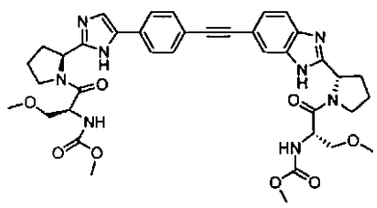
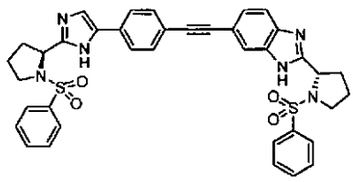
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
800		****	805.3
801		****	889.4
802		****	737.4
860		****	741.4
861		**	737.4
862		****	769.4

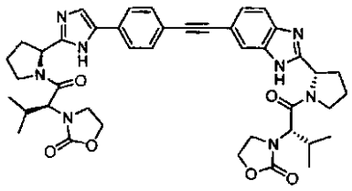
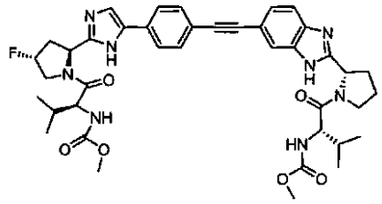
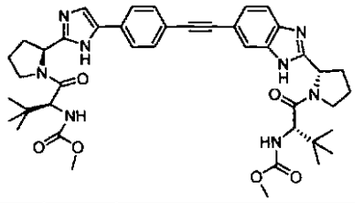
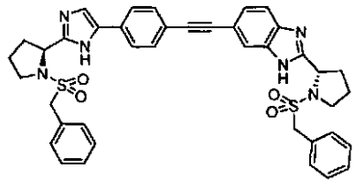
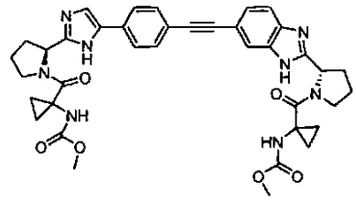
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
863		****	741.3
864		****	741.3
865		****	707.4
866		****	707.4
867		****	711.4
868		****	685.3

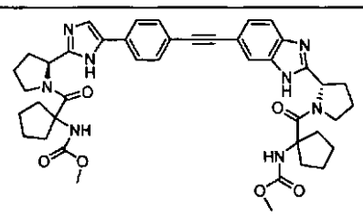
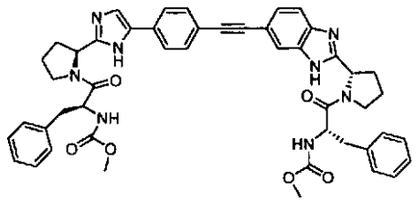
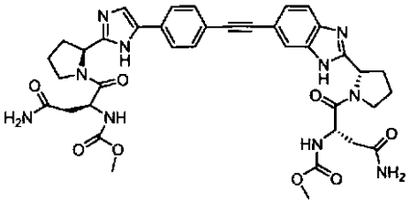
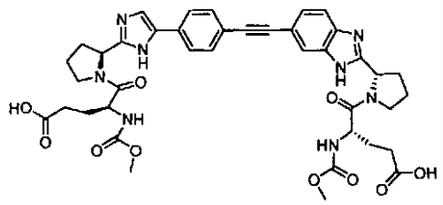
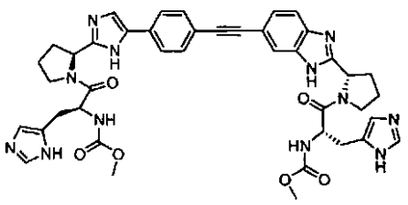
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
869		****	711.4
1020		****	707.4
1021		****	707.4
1022		****	771.4
1023		****	771.4

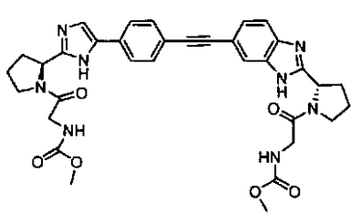
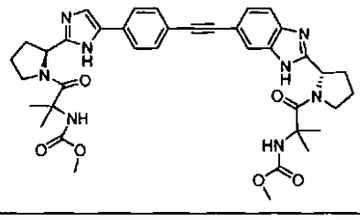
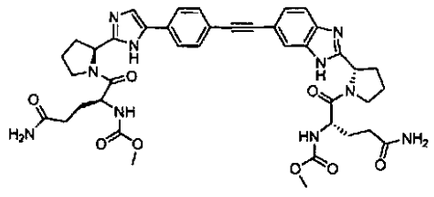
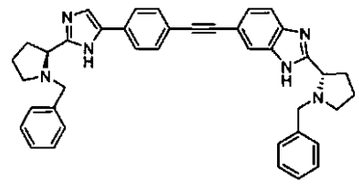
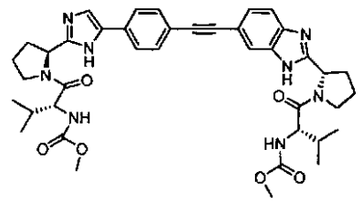
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
1024		****	765.4
1025		****	789.4
1026		****	755.3
1027		****	753.4
1028		****	681.3

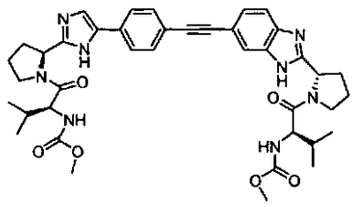
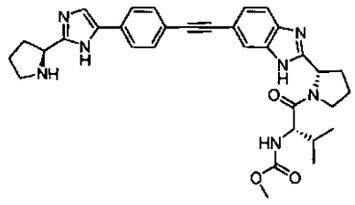
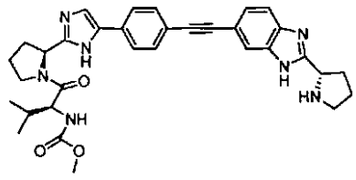
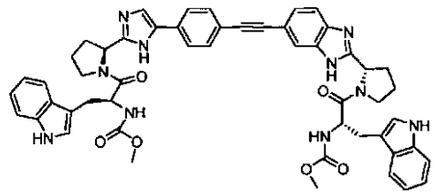
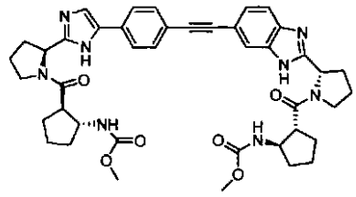
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
1029		****	733.3
1030		****	793.4
1031		****	741.3
1032		****	751.4
1033		****	738.4

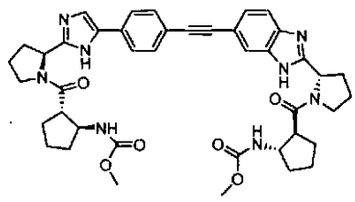
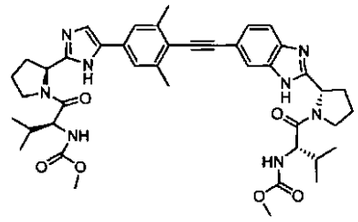
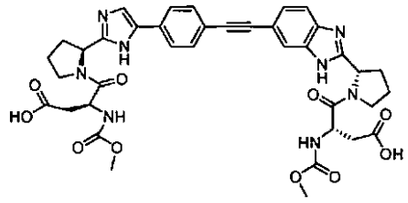
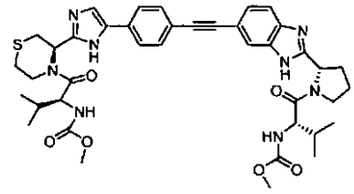
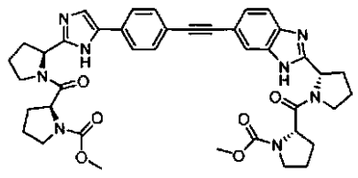
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
1034		***	623.3
1035		**	423.3
1036		****	709.3
1037		****	741.3
1038		*	703.2

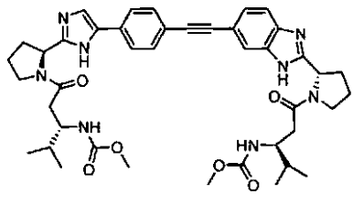
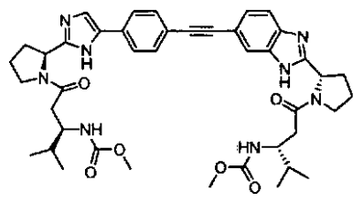
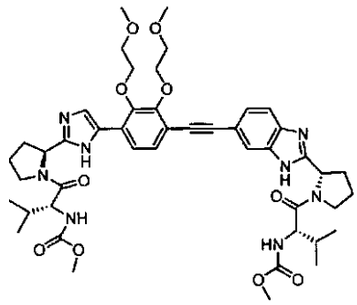
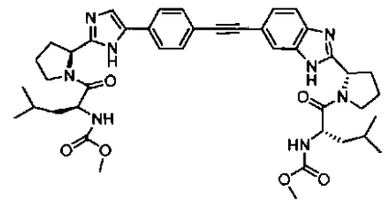
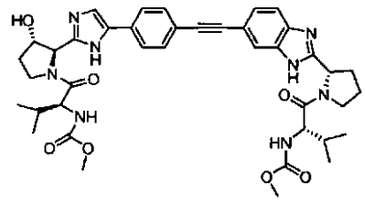
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
1039		***	761.4
1040		****	755.4
1041		****	765.4
1042		*	731.2
1043		**	705.3

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

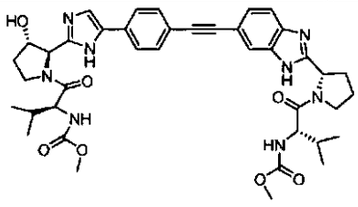
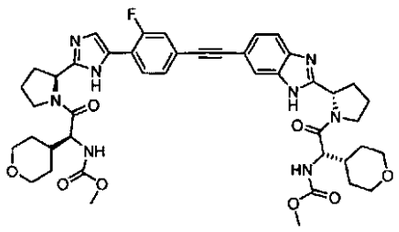
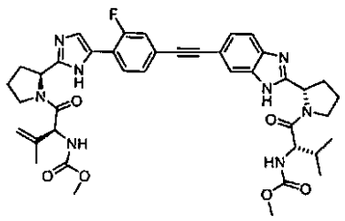
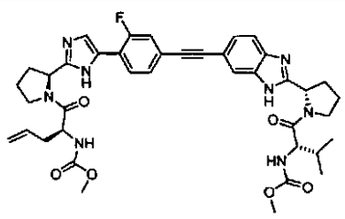
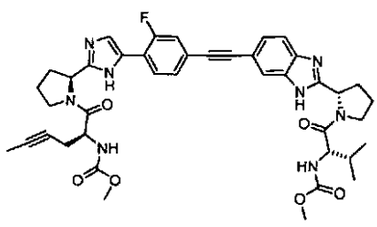
1049		**	653.3
1050		**	709.3
1051		***	795.3
1052		*	603.3
1053		****	737.4

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			

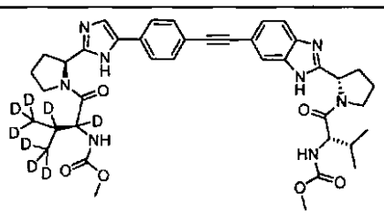
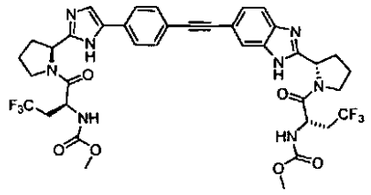
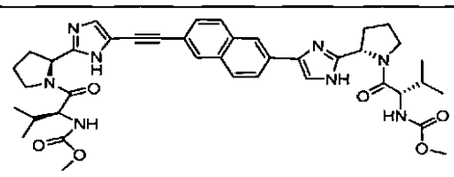
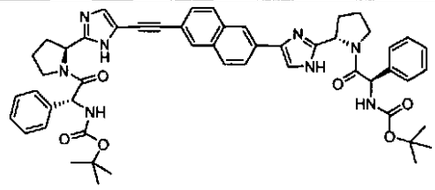
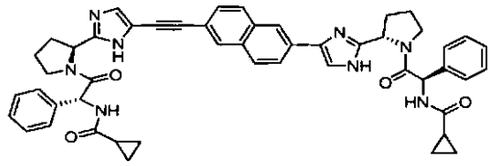
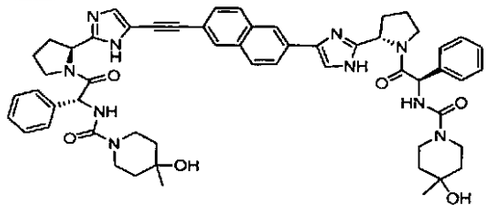
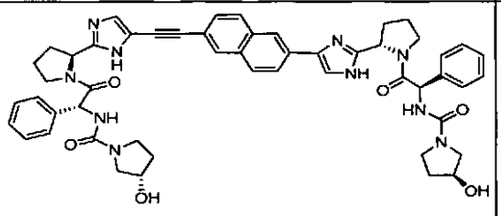
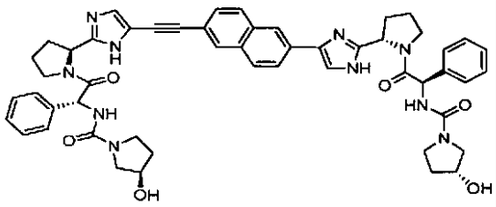
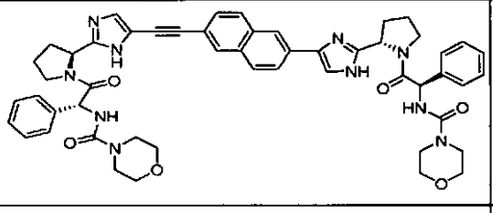
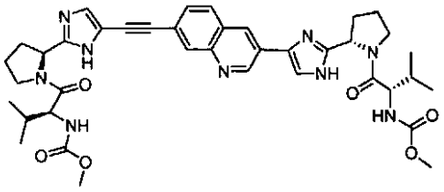
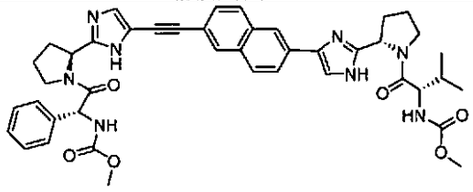
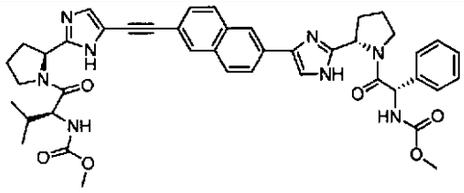
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
1074			
1075			

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

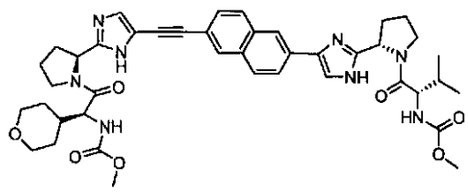
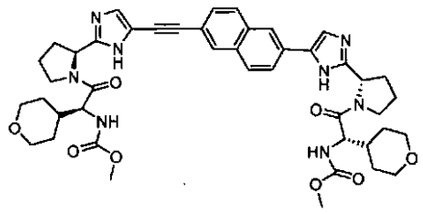
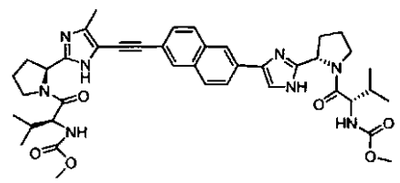
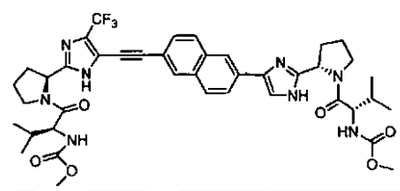
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H$^+$)
1079		****	779.4
1080			821.4
1081			
1082			

Tabla 6

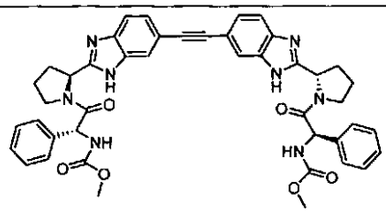
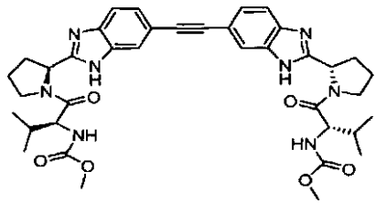
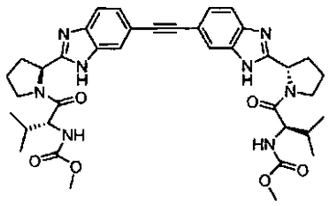
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
851		****	779.3
852		****	711.4
853		****	711.4

Tabla 7

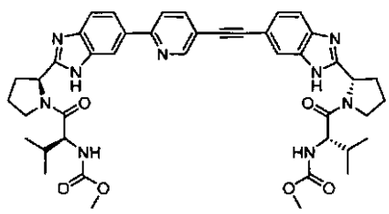
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
1083		****	788.4

Tabla 8

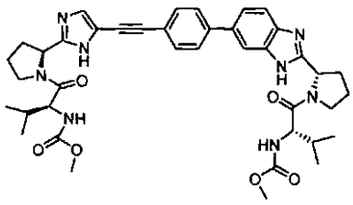
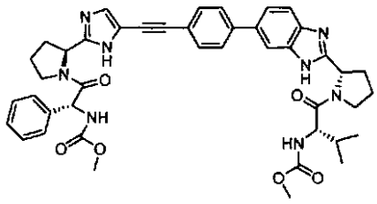
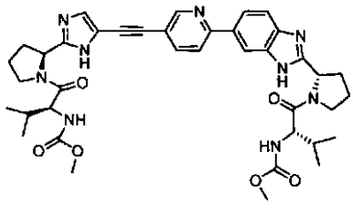
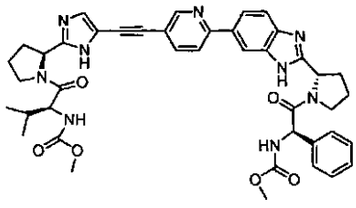
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
1084		****	737.4
1085		****	771.4
1086		****	738.4
1087		****	772.3

Tabla 9

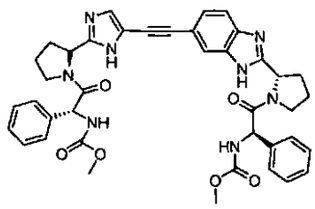
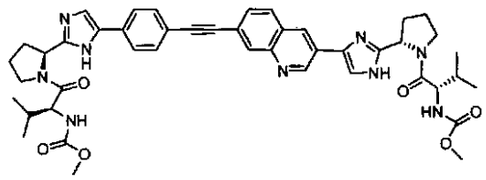
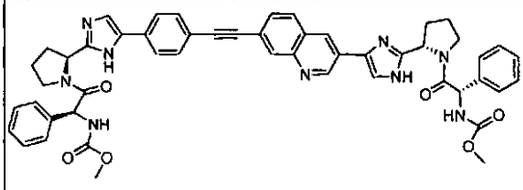
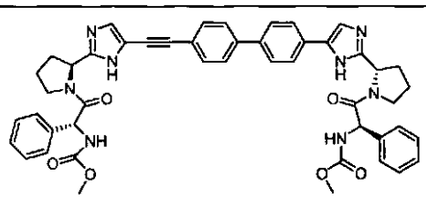
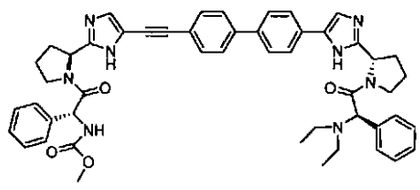
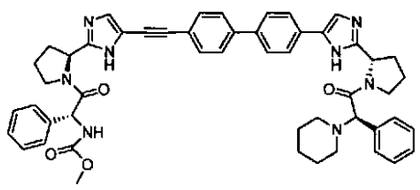
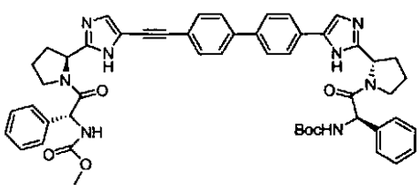
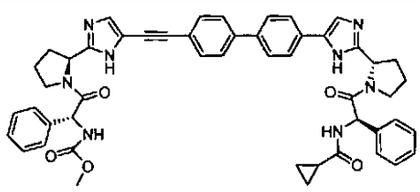
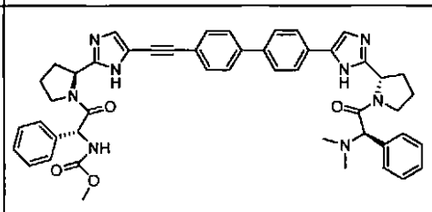
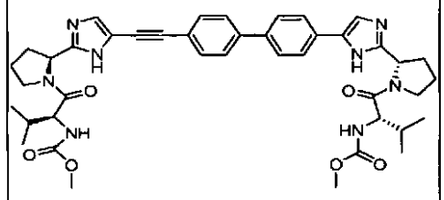
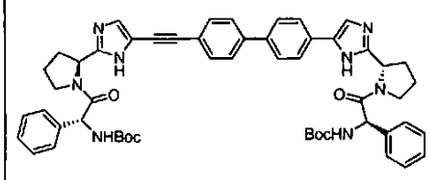
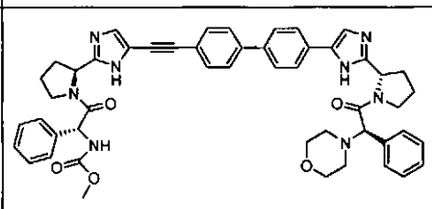
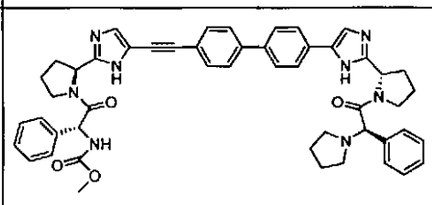
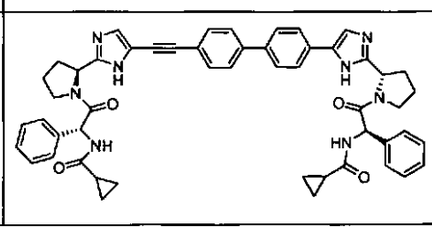
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
700		****	729.3
1088		***	814.4
1089		***	882.4

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

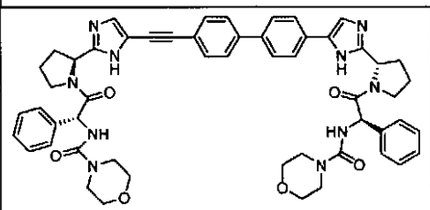
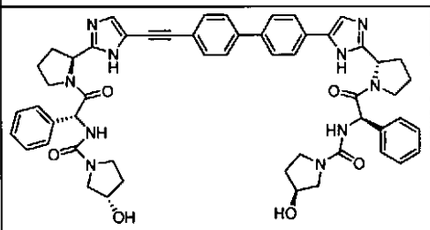
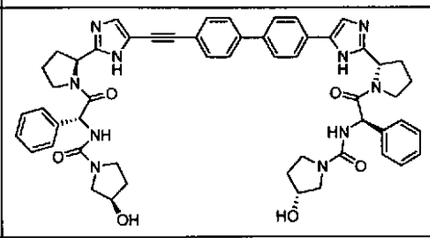
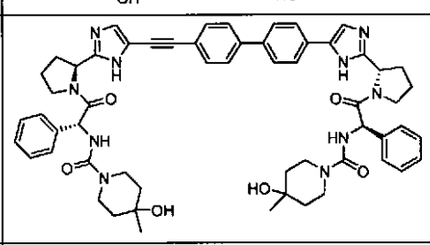
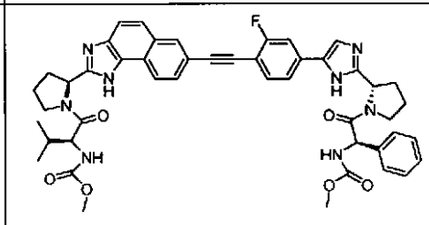
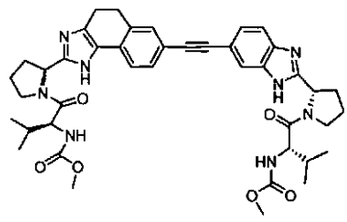
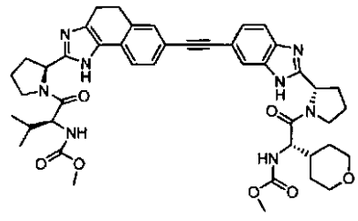
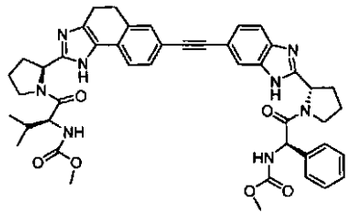
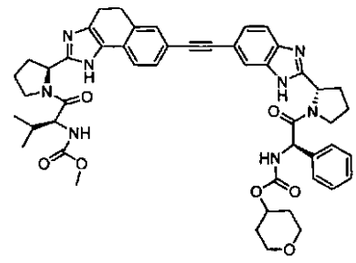
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS ($M+H^+$)
761		****	941.4
762		****	941.4
763		****	941.4
870		****	997.6
1100		****	839.4

Tabla 11

Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)$^+$
1101			763.4
1102			805.4
1103			797.4
1104			867.4

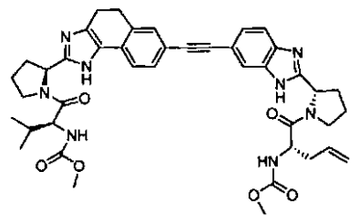
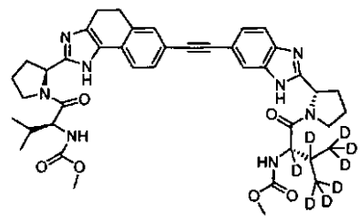
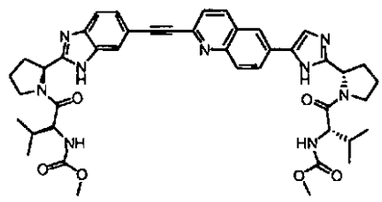
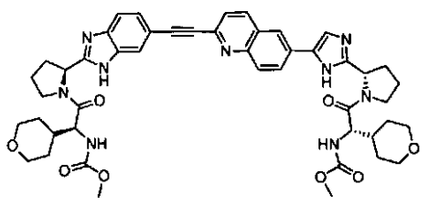
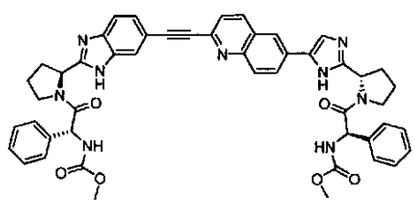
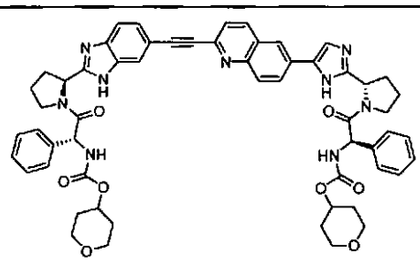
Compuesto	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)$^+$
1105			761.4
1106			771.4

Tabla 12

Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)$^+$
1107			788.4
1108			872.4
1109			856.3
1110			996.4

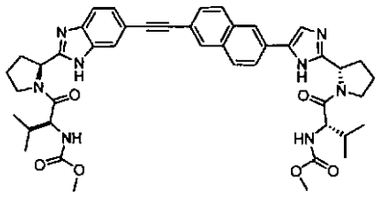
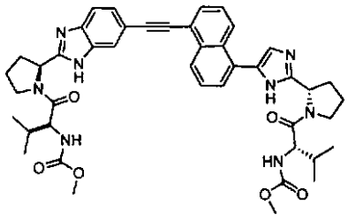
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)$^+$
1111			787.4
1112			787.4

Tabla 13

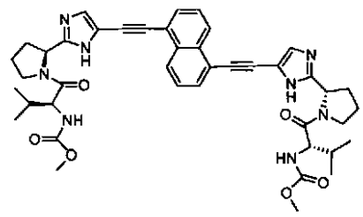
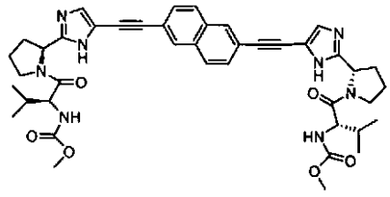
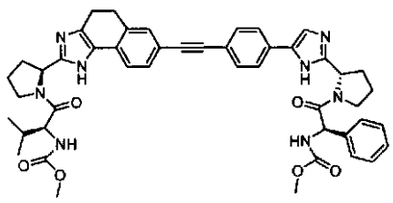
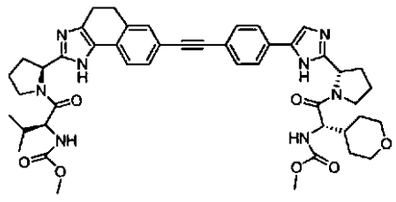
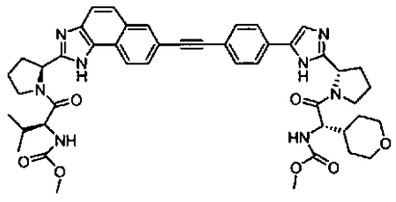
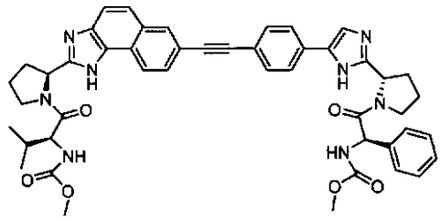
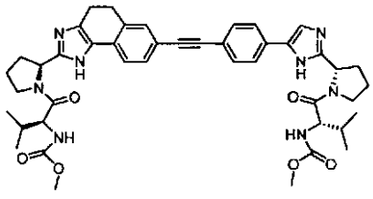
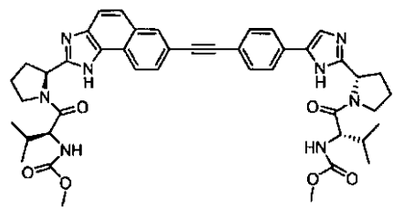
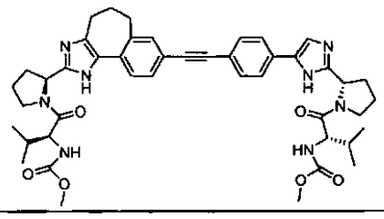
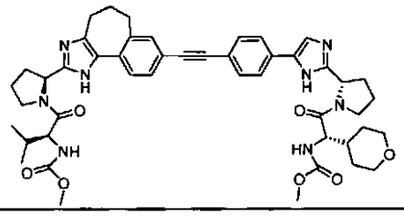
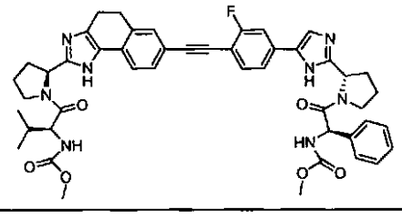
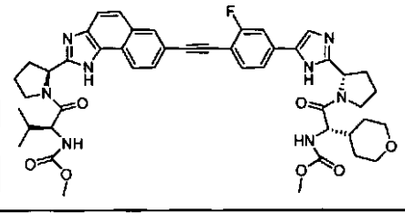
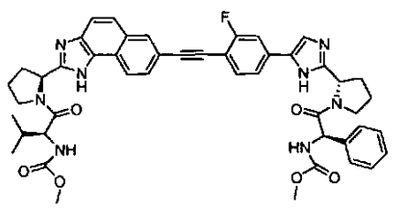
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)$^+$
1113			761.4
1114			

Tabla 14

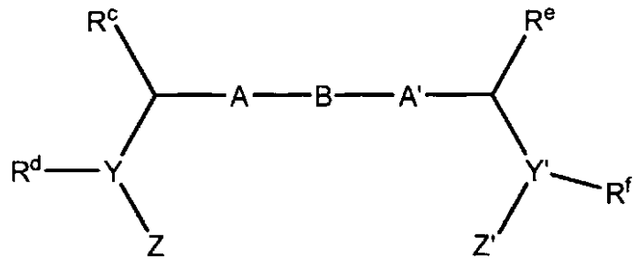
Compuesto #	Estructura	Inhibición de HCV genotipo 1b	MS (M+H)$^+$
1090		****	832.4
1091		****	831.4
1092		****	829.4
1093		****	821.4
1094		****	789.4

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

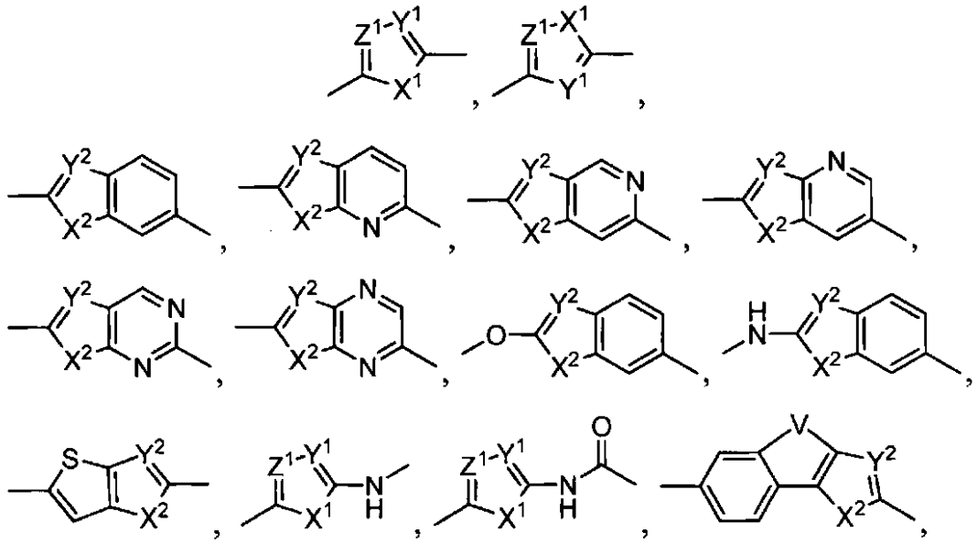
REIVINDICACIONES

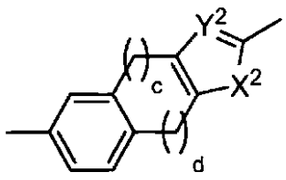
1. Un compuesto de fórmula I:

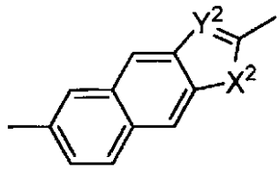


en donde,

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 

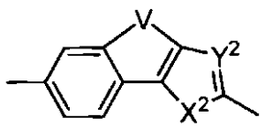
en donde:

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,

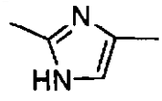
n y p son independientemente 0, 1, 2, ó 3,

k es 0, 1, ó 2,

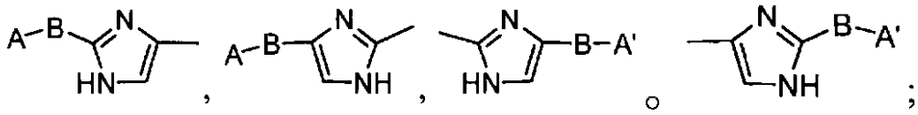
cada R se selecciona independiente del grupo que consiste de hidrógeno, -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida 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

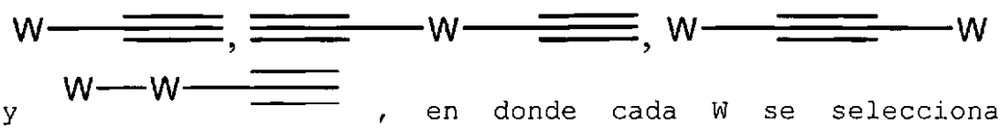
en donde para cada A y A', B puede estar unido a cualquier lado de A y A' de tal manera que

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,

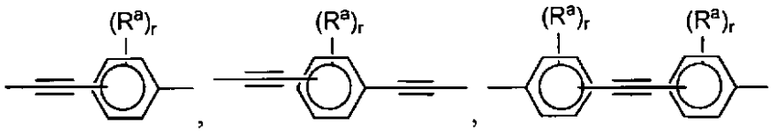
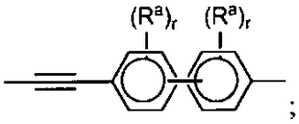
cada t es independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4, y

u es 0, 1, ó 2,

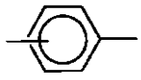
2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde cada W está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo C_1 a Cl_2, heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, 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

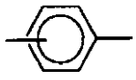
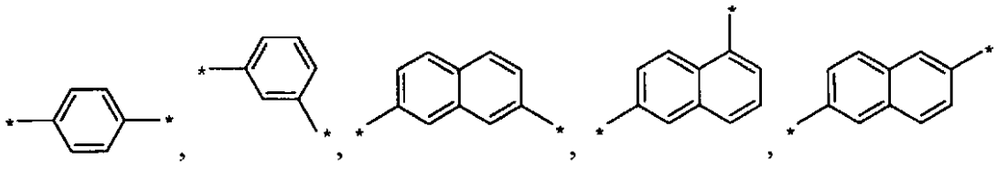
ligadura,  ,  ;

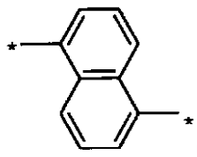
en donde:

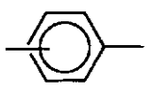
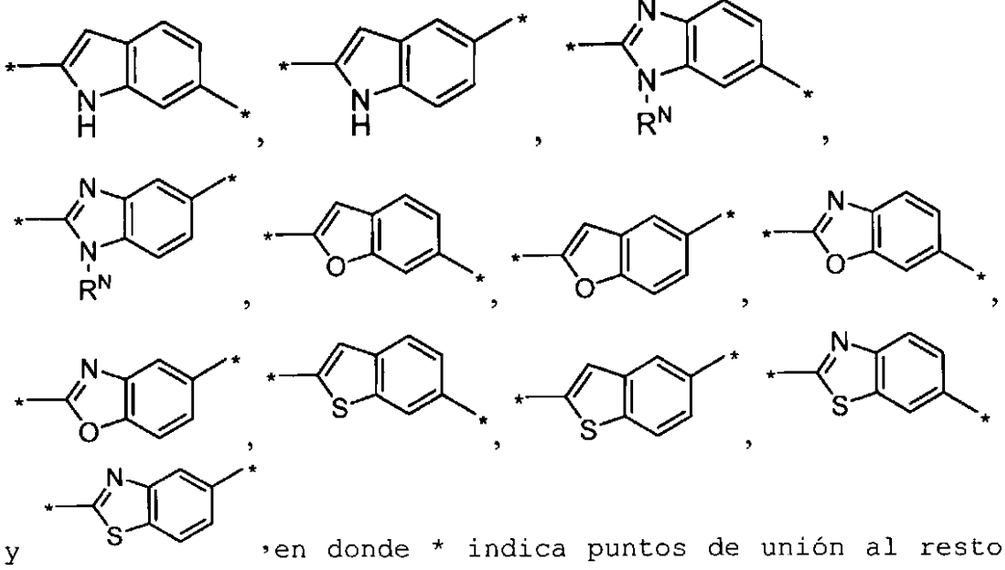
 es un grupo arilo o heteroarilo divalente el cual puede ser policíclico con patrones conectivos variables;

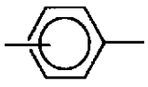
cada r es independientemente de 0 a 4; y

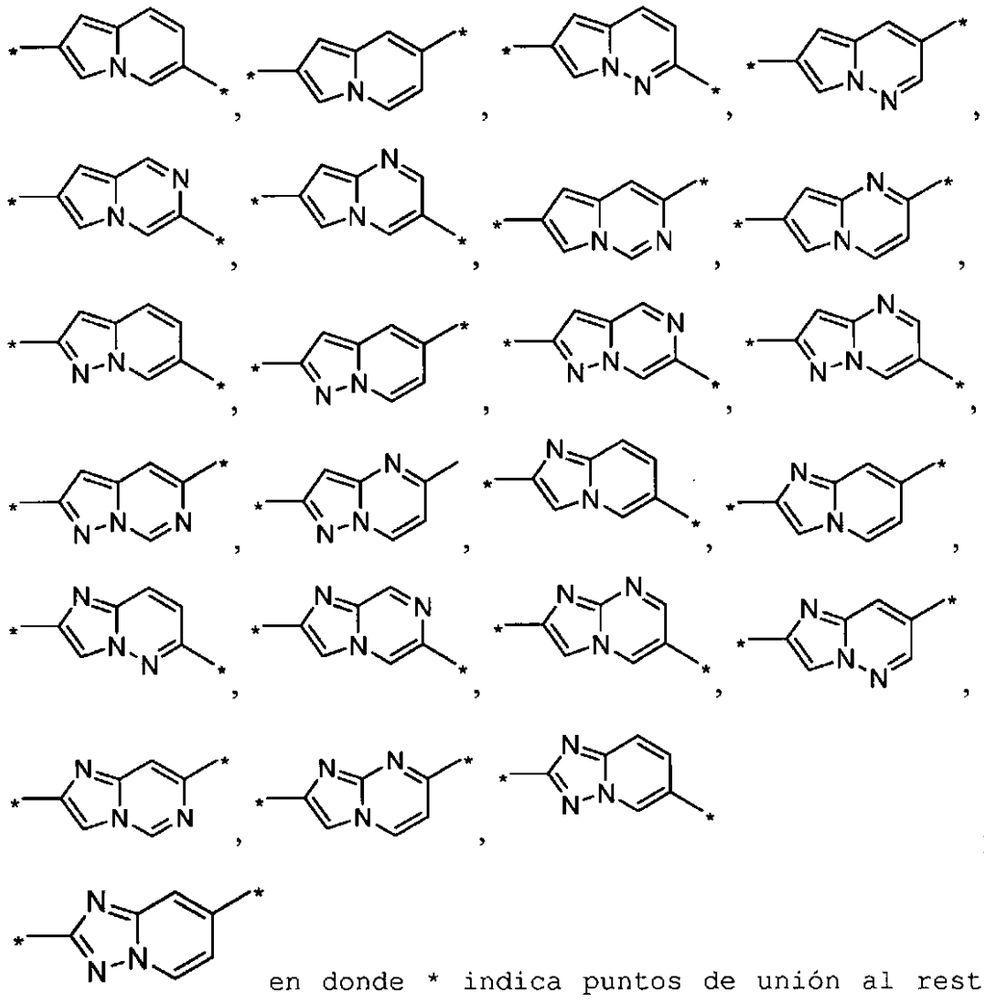
cada R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste de -OH, -CN, - NO_2, halógeno, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino.

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:



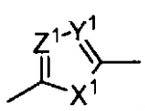
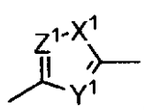
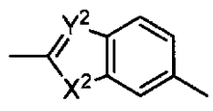
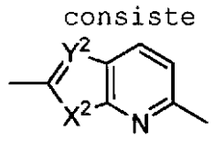
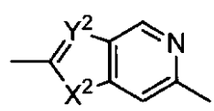
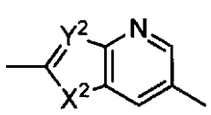
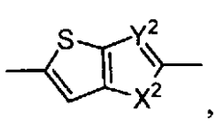
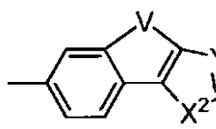
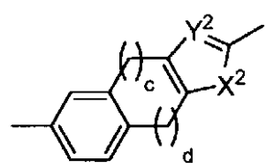
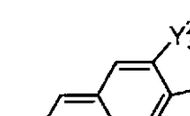
y

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

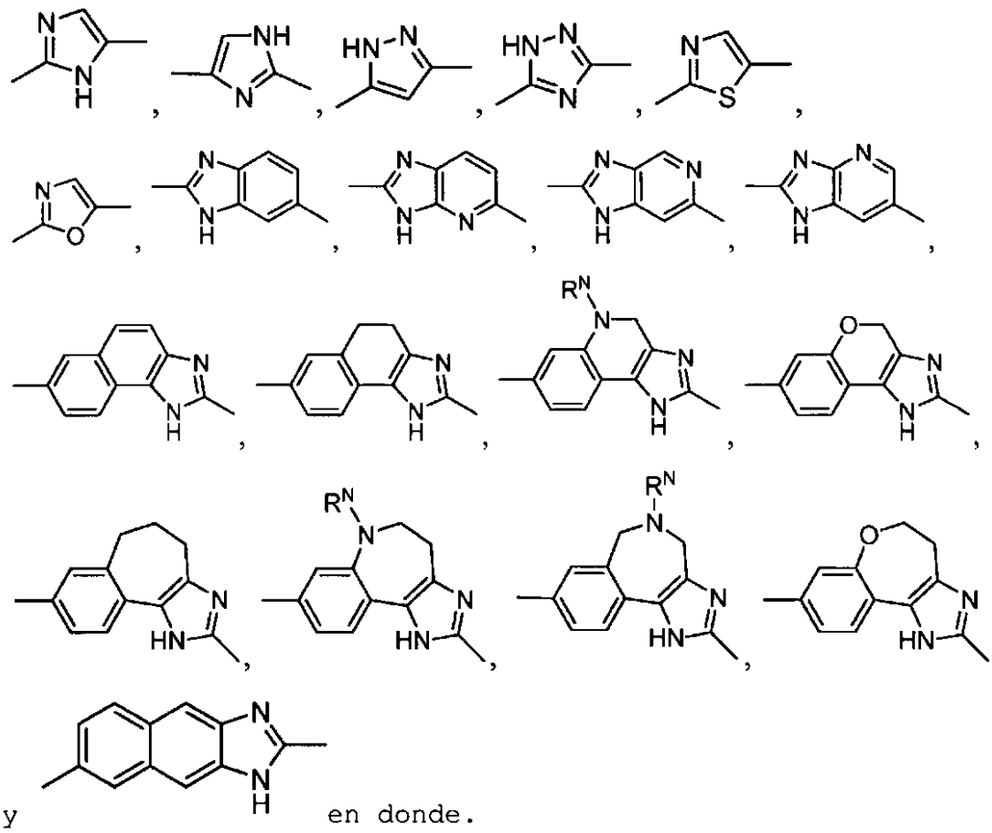
fenilo.

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,

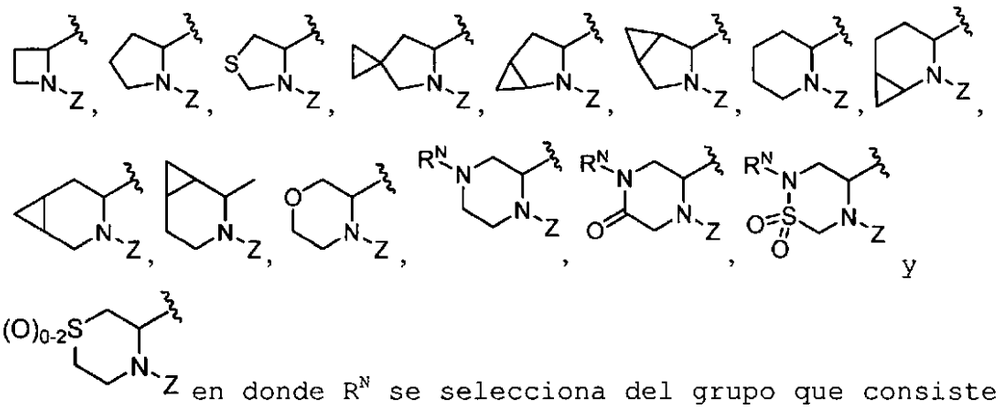
cada heteroátomo, si está presente, es independientemente N, O ó S,

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.

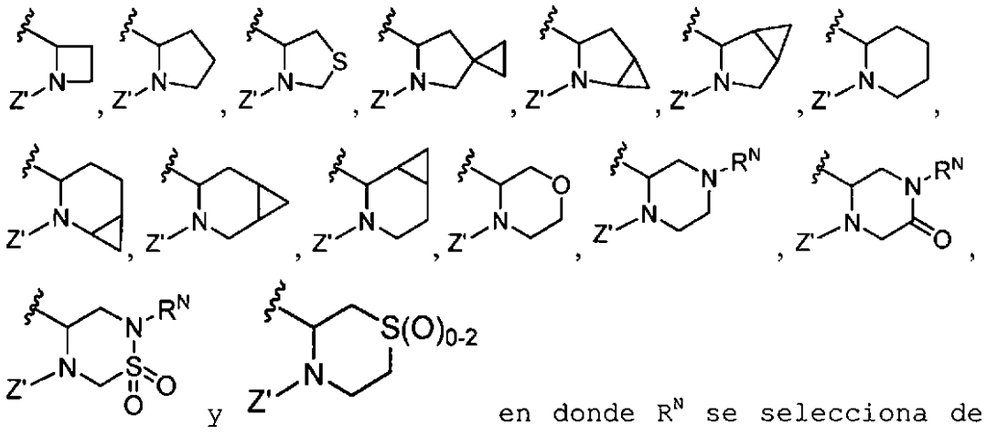
13. El compuesto según la reivindicación 11, en donde R^c y R^d están unidos y forman un sistema de anillos fusionados de heterociclo seleccionado del grupo que consiste de:



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.

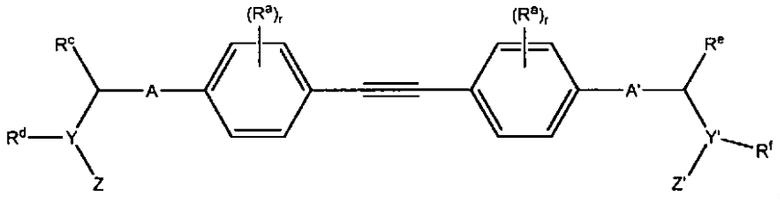
14. El compuesto según la reivindicación 11 ó

13, en donde R^e y R^f se unen para formar un sistema de anillos fusionados heterociclos seleccionado del grupo que consiste de:

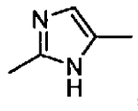


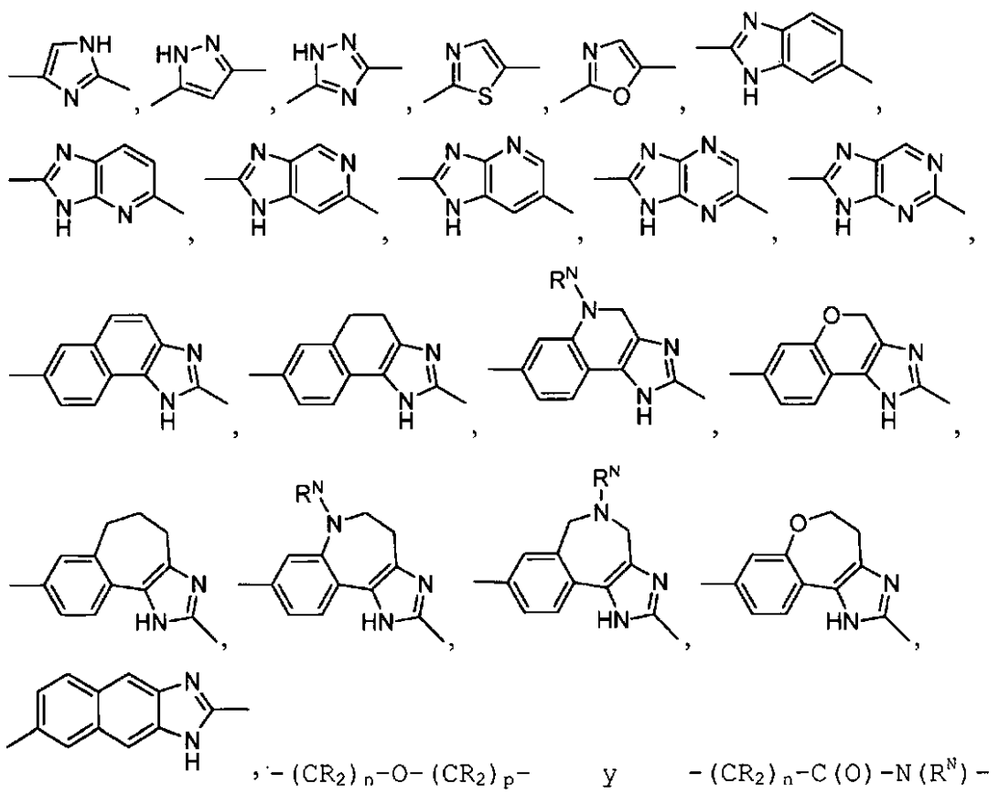
en donde R^N se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -OH, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida.

15. El compuesto según la reivindicación 1, en donde tiene la fórmula III:

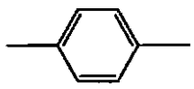


en donde

A y A' se seleccionan independientemente del grupo que consiste de una ligadura simple,  ,



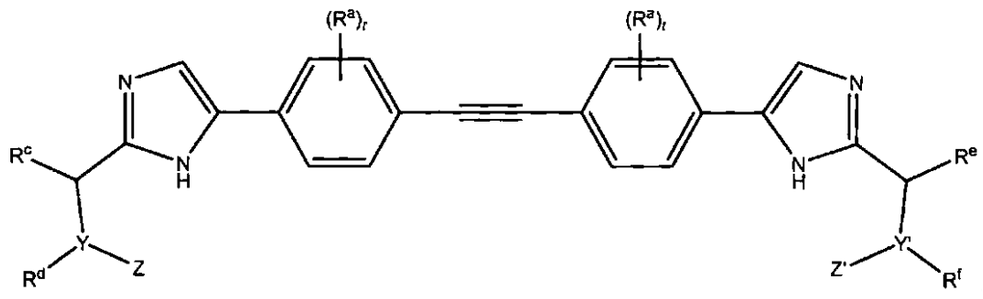
, $-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$ y $-(CR_2)_n-C(O)-N(R^N)-(CR_2)p-$;

cada  incluye opcionalmente de manera independientemente 1 ó 2 nitrógenos como heteroátomos;

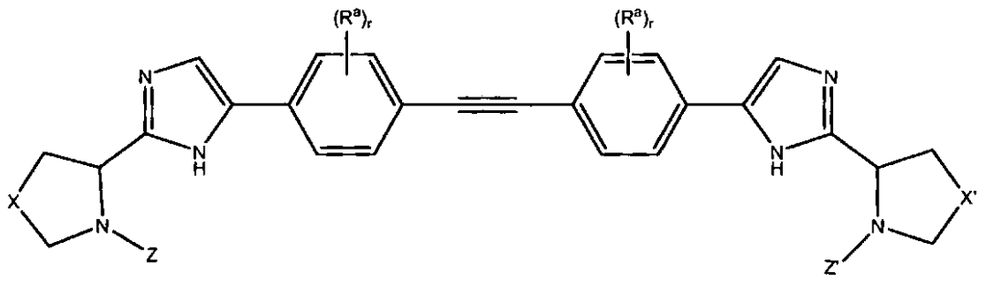
cada R^a se selecciona independiente del grupo que consiste de -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino; y

cada r es 0, 1, 2, 3, ó 4.

16. El compuesto según la reivindicación 15, en donde tiene la fórmula IIIa:

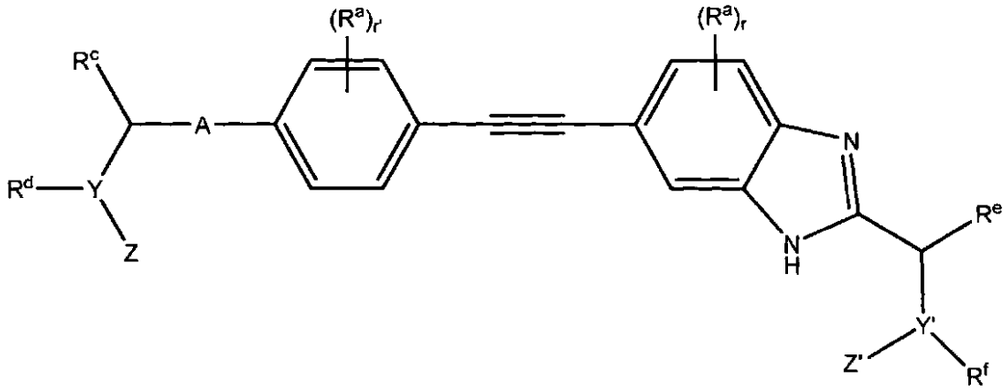


17. El compuesto según la reivindicación 16, en donde tiene la fórmula IIIb:

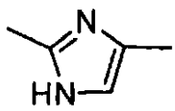
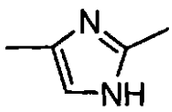


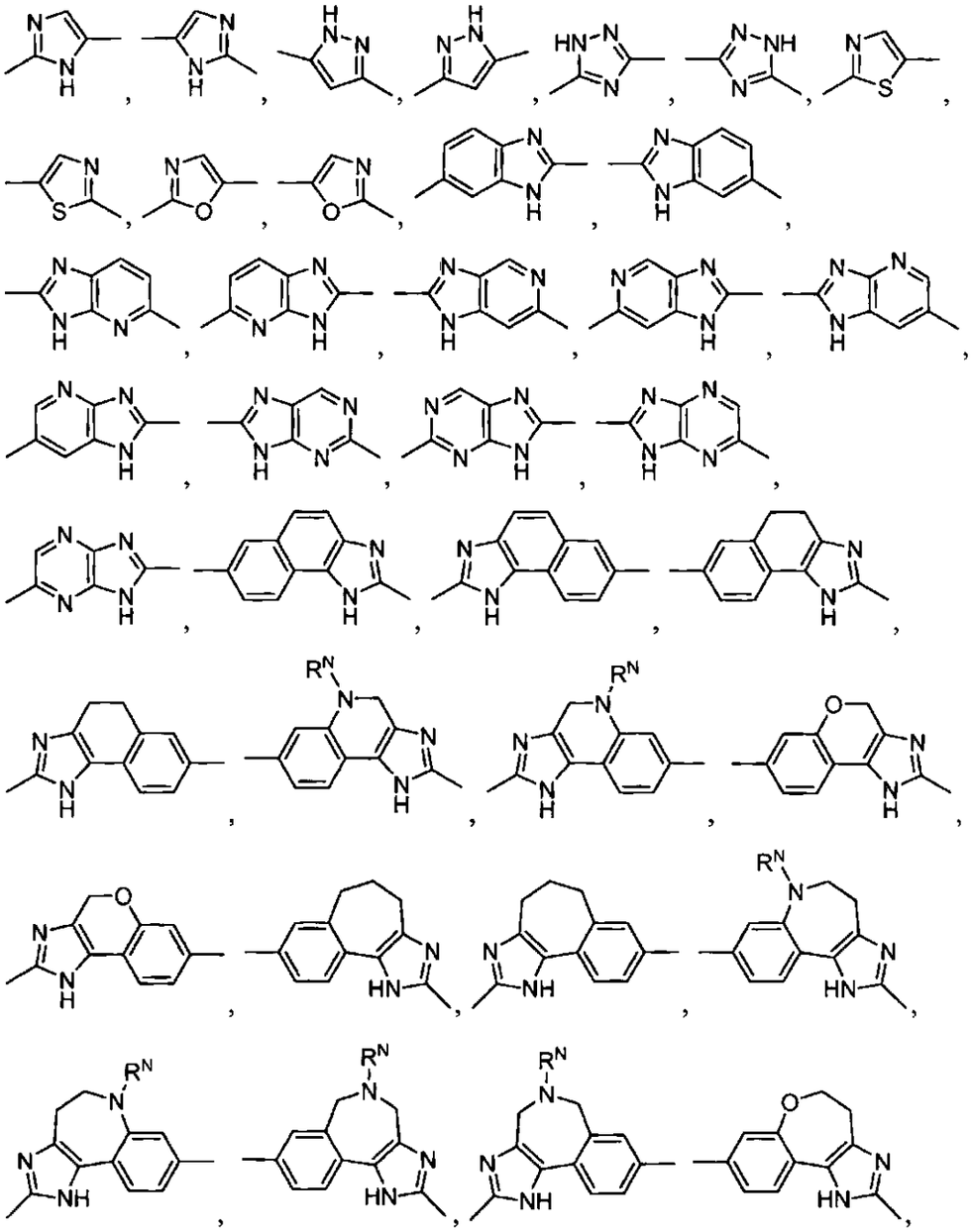
en donde, X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

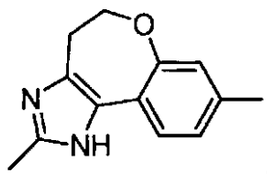
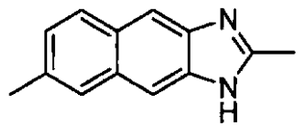
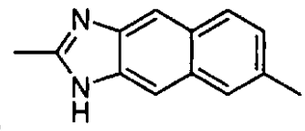
18. El compuesto según la reivindicación 1, en donde tiene la fórmula IV:



en donde

A se selecciona del grupo que consiste de una ligadura simple,  ,  ,



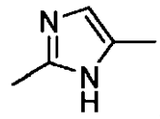
, , , -$(CR_2)_n$-O-$(CR_2)_p$-, -$(CR_2)_n$-C(O)N(R^N)-$(CR_2)_p$- y -(CR_2)n-N(R^N)C(O)-$(CR_2)_p$-;

(imagen) incluye opcionalmente 1 ó 2 nitrógenos como heteroátomos;

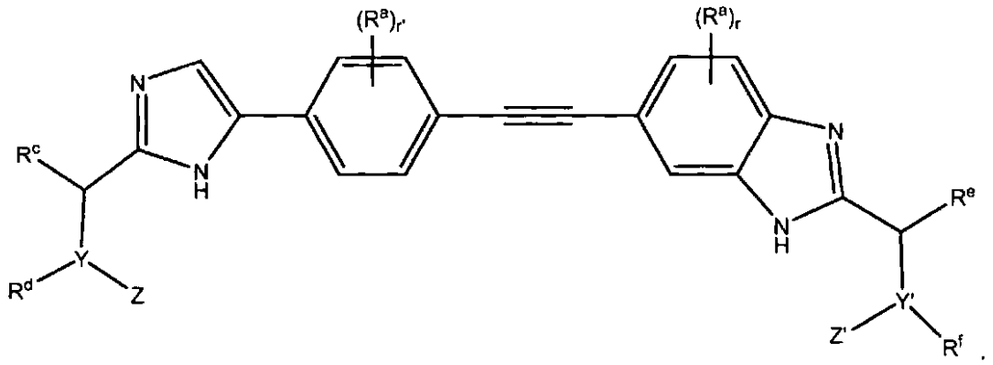
cada R^a se selecciona independiente del grupo que consiste de -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino;

r es 0, 1, 2, ó 3; y

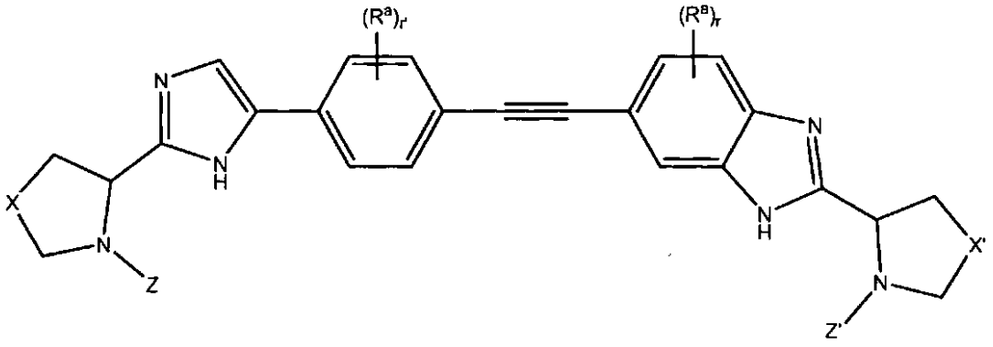
r' es 0, 1, 2, 3, ó 4.

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:

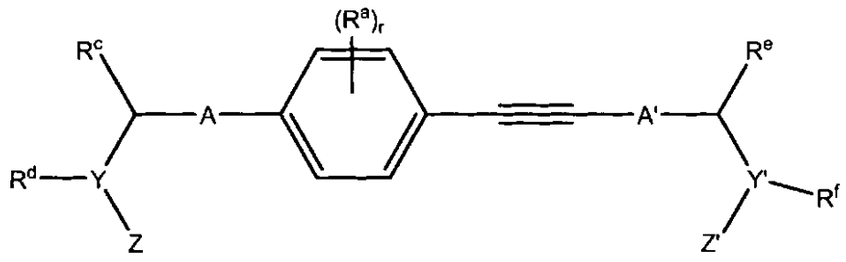


21. El compuesto según la reivindicación 20, en donde tiene la fórmula IVb:



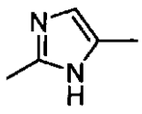
en donde, X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 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:

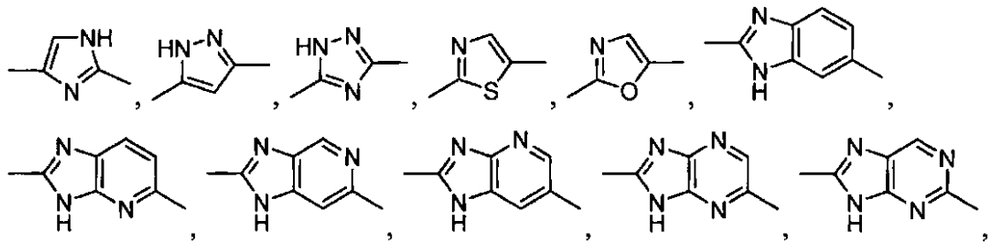


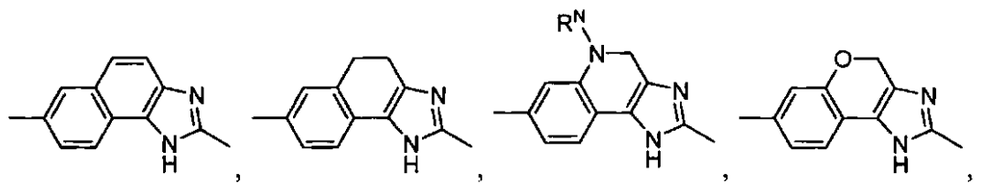
en donde

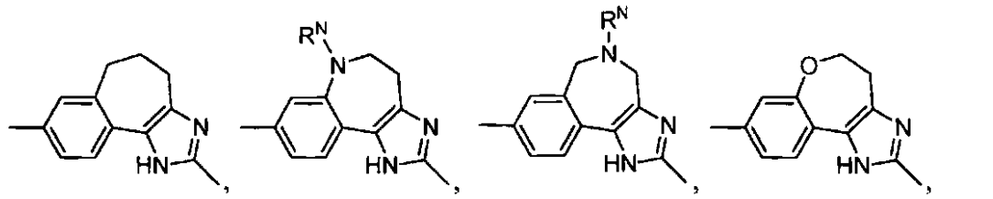
A y A' se seleccionan independientemente del grupo que consiste de una ligadura simple,

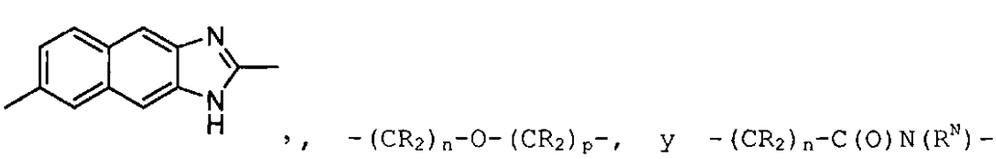


,

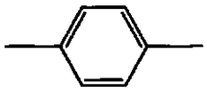








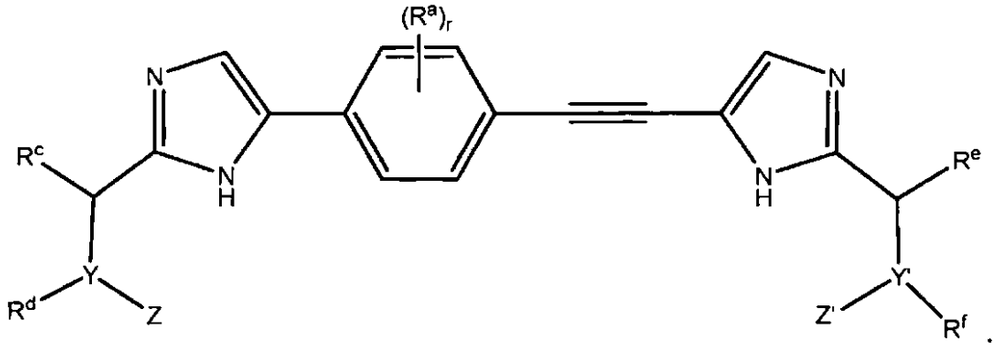
, , $-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$, y $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$;

 incluye opcionalmente 1 ó 2 nitrógenos como heteroátomos;

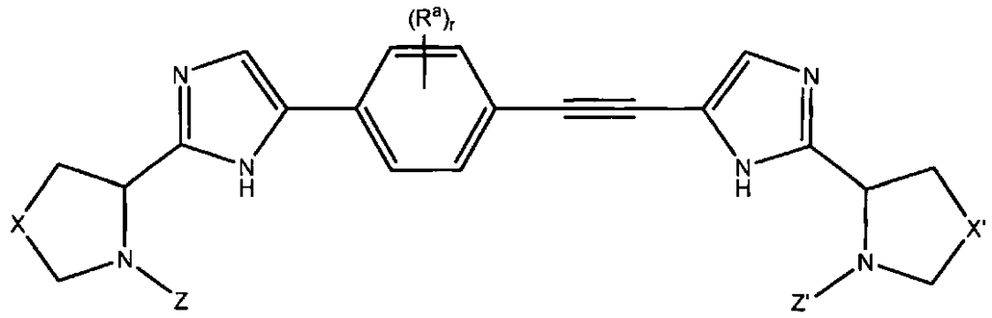
cada R^a se selecciona independiente del grupo que consiste de -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino; y

r es 0, 1, 2, 3, ó 4.

23. El compuesto según la reivindicación 22, en donde tiene la fórmula Va:



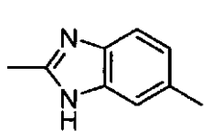
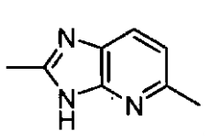
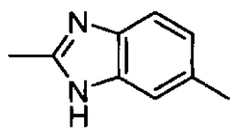
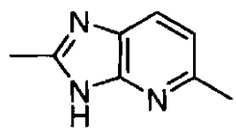
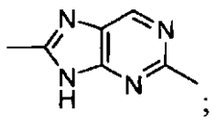
24. El compuesto según la reivindicación 23, en donde tiene la fórmula Vb:



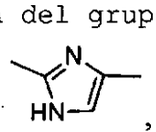
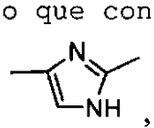
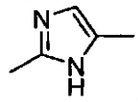
en donde cada uno de X y X' se seleccionan independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

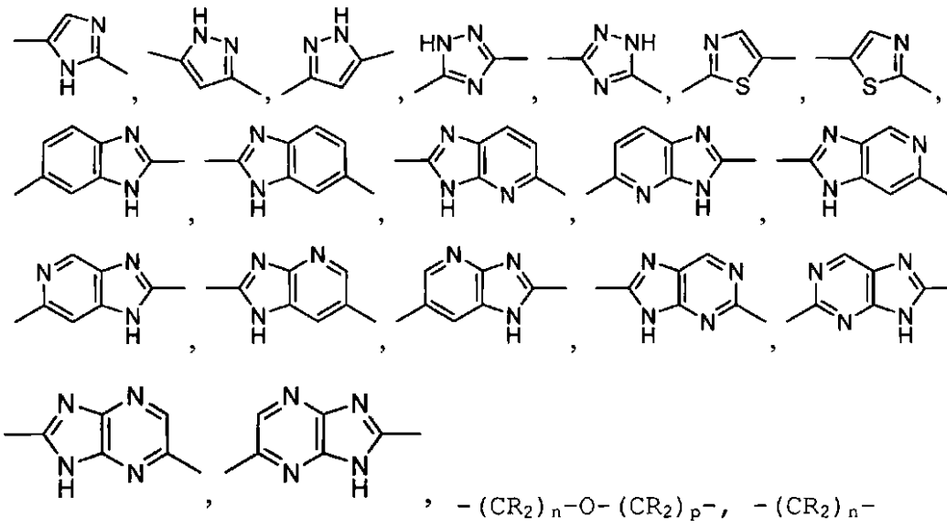
25. El compuesto según la reivindicación 22, en donde:

A se selecciona del grupo que consiste de

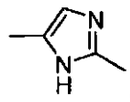
 ,  ,  ,  , y  ; y

A' se selecciona del grupo que consiste de

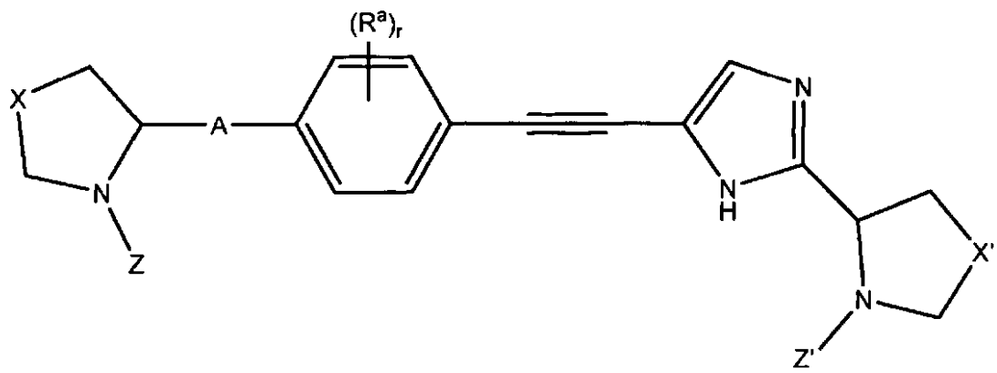
 ,  ,  ,



, $-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$ y $-(CR_2)_n-N(R^N)C(O)-(CR_2)_p-$.

26. El compuesto según la reivindicación 25, en donde A' es  .

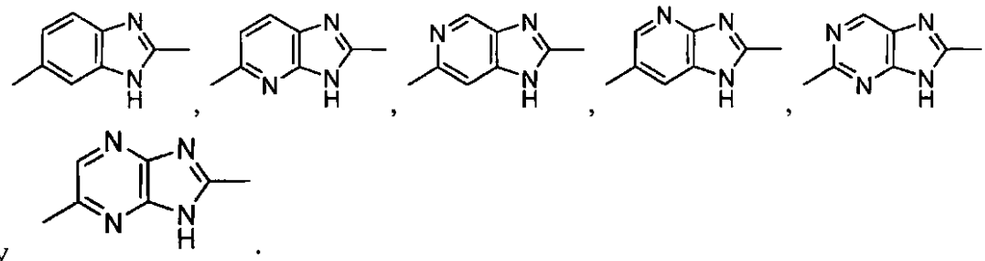
27. El compuesto según la reivindicación 26, en donde tiene la fórmula Vc:



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 -

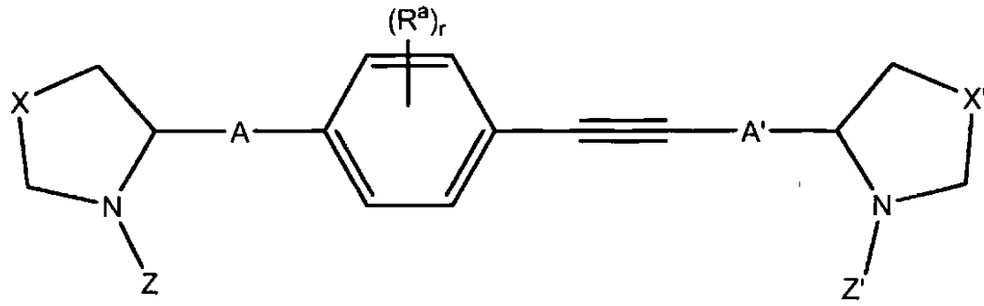
$CH_2N(R^1)$-, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

28. El compuesto según la reivindicación 25, en donde A' se selecciona del grupo que consiste de



y .

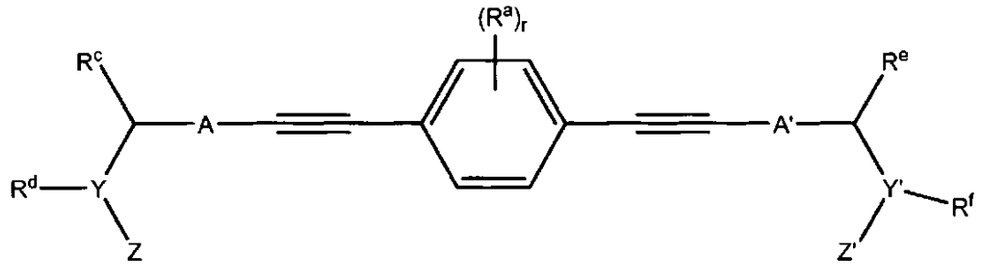
29. El compuesto según la reivindicación 28, en donde tiene la fórmula Vd:



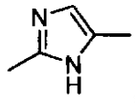
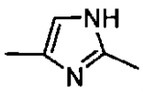
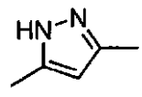
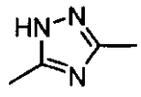
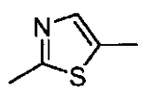
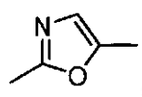
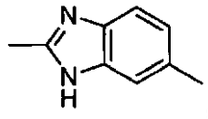
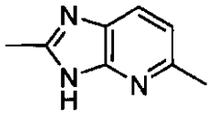
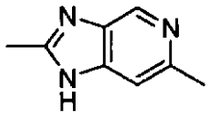
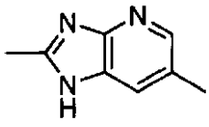
en donde X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo C_1 a C_8,

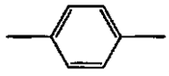
cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

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 $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$;

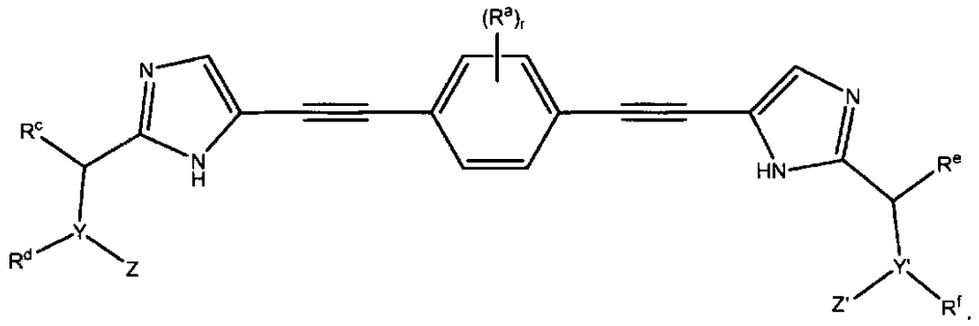
 incluye opcionalmente 1 ó 2 nitrógenos como heteroátomos;

cada R^a se selecciona independiente del grupo que consiste de -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo C_1 a C_{12},

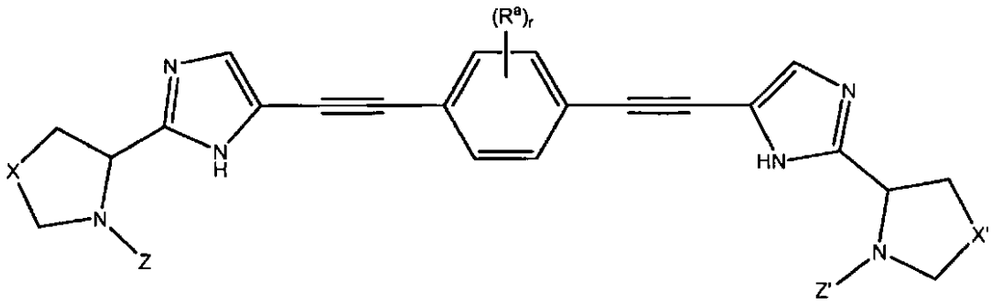
heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino; y

r es 0, 1, 2, 3, ó 4.

31. El compuesto según la reivindicación 30, en donde tiene la fórmula VIa:



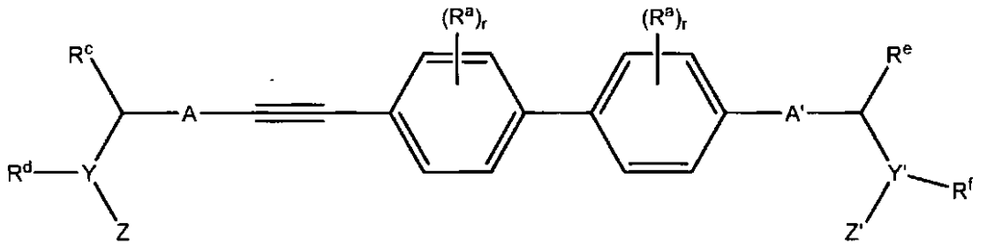
32. El compuesto según la reivindicación 31, en donde tiene la fórmula VIb:



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

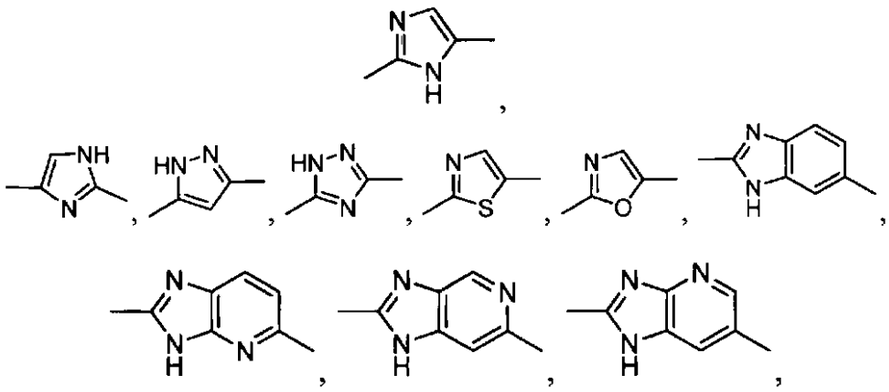
de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

33. El compuesto según la reivindicación 1, en donde tiene la fórmula VII:

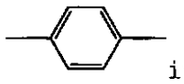


en donde,

A y A' se seleccionan independientemente del grupo que consiste de una ligadura simple,



$-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$ y $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$;

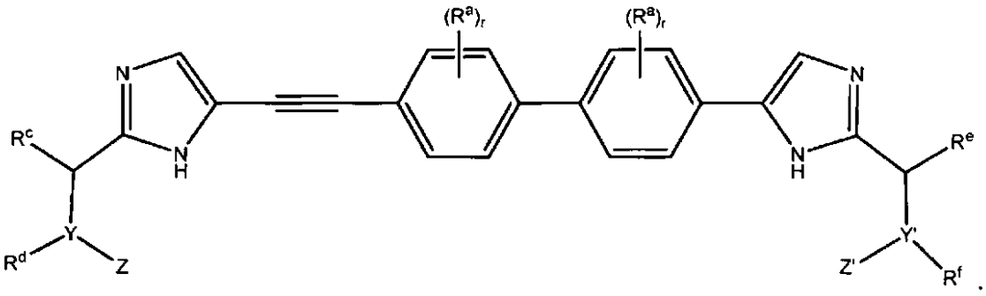
cada  incluye opcionalmente 1 ó 2 nitrógenos como heteroátomos;

cada R^a se selecciona independiente del grupo que

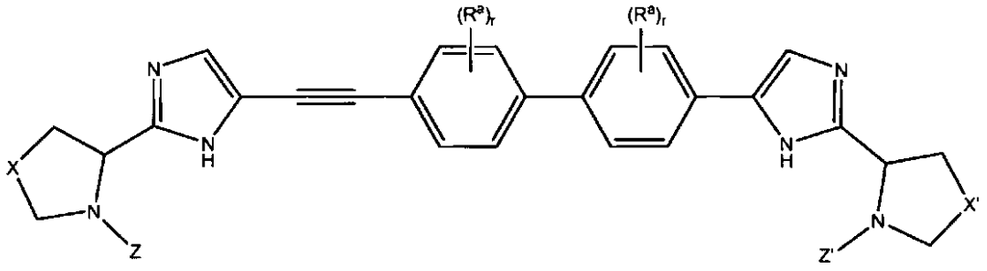
consiste de -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino; y

cada r es independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4.

34. El compuesto según la reivindicación 33, en donde tiene la fórmula VIIa:



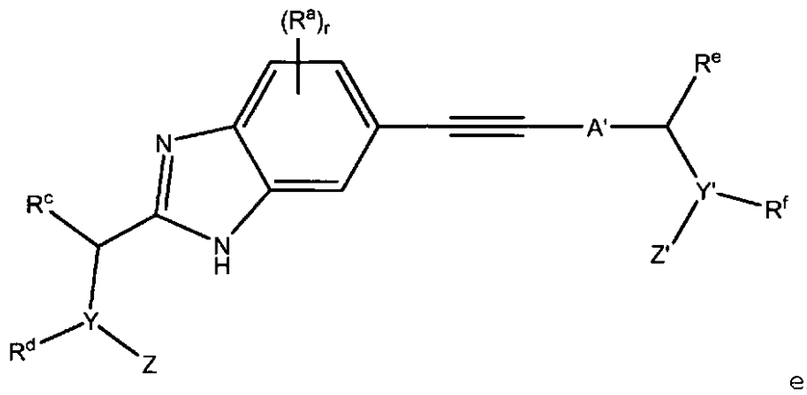
35. El compuesto según la reivindicación 34, en donde tiene la fórmula VIIb:



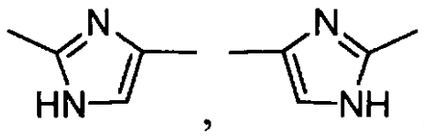
en donde, X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, -CH=CH-, -O-, -S-, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del

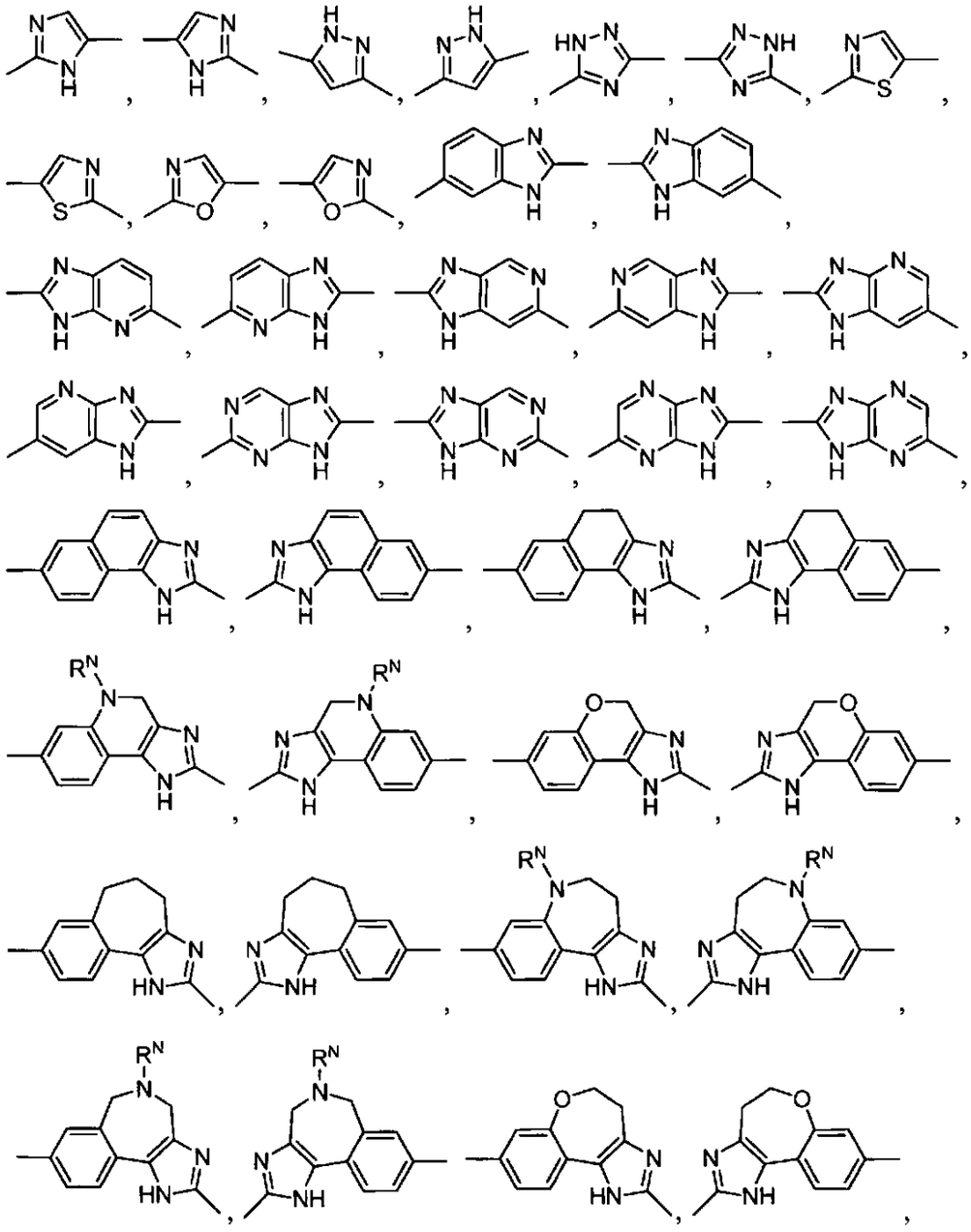
grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

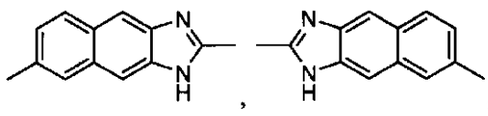
36. El compuesto según la reivindicación 1, en donde tiene la fórmula VIII:



en donde

A' se selecciona del grupo que consiste de una ligadura simple,  ,



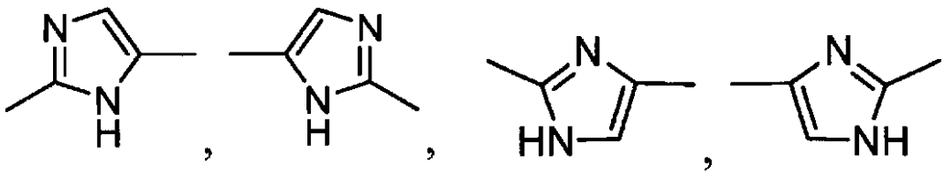


, $-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$ y $-(CR_2)_n-N(R^N)C(O)-(CR_2)_p-$.

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

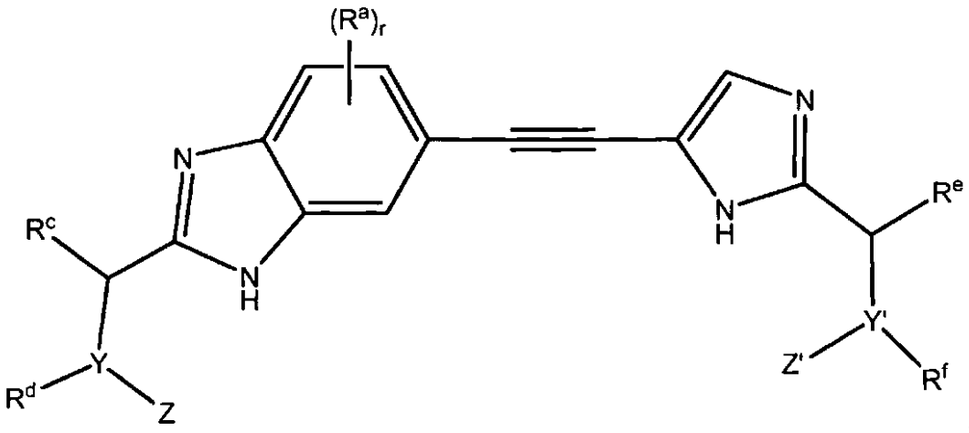
r es 0, 1, 2, ó 3.

37. El compuesto según la reivindicación 36, en donde A' es una ligadura simple,

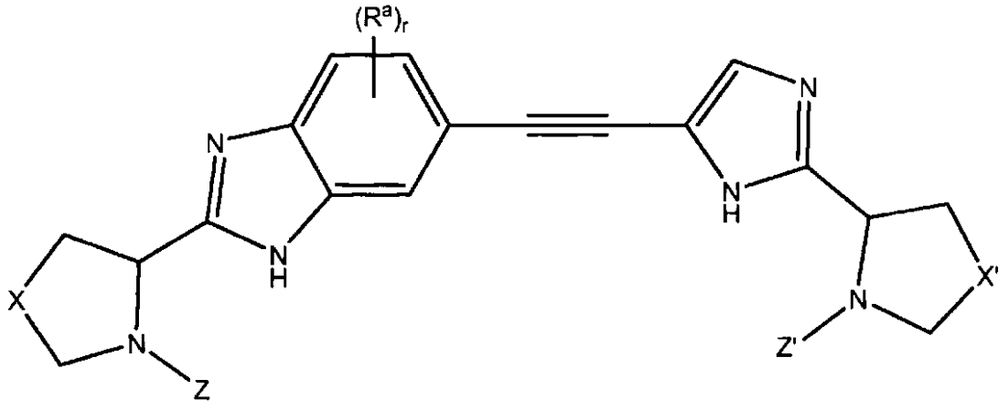


, $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$ o $-(CR_2)_n-N(R^N)C(O)-(CR_2)_p-$.

38. El compuesto según la reivindicación 36, en donde tiene la fórmula VIIIa:

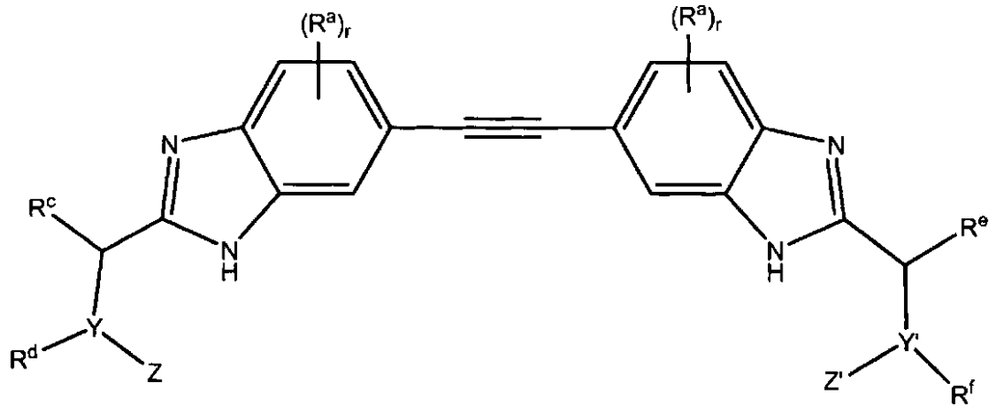


39. El compuesto según la reivindicación 28, en donde tiene la fórmula VIIIb:



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:

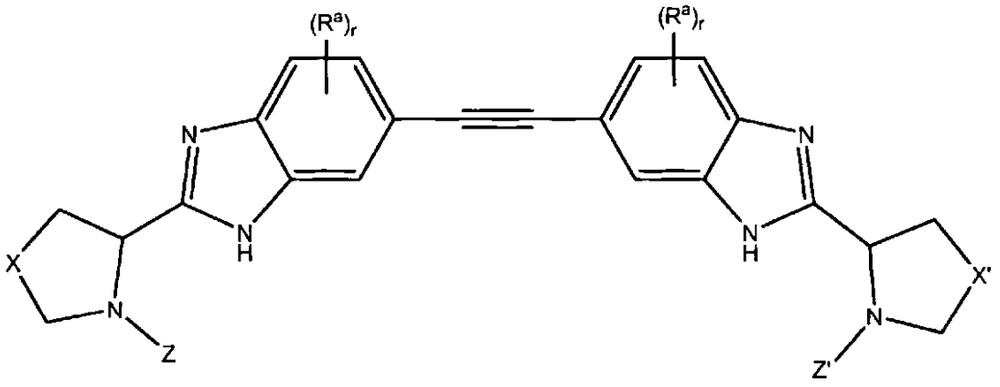


en donde

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

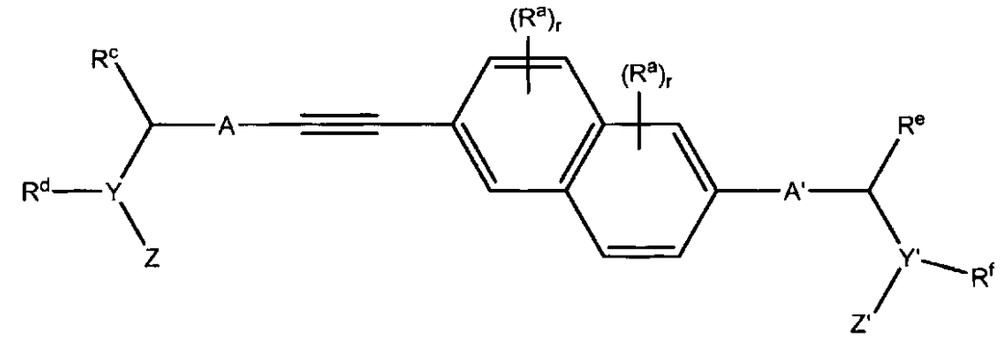
cada r es independientemente 0, 1, 2, ó 3.

41. El compuesto según la reivindicación 40, en donde tiene la fórmula IXa:



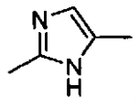
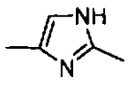
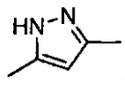
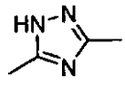
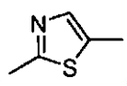
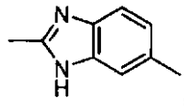
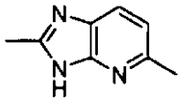
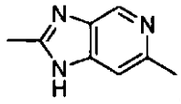
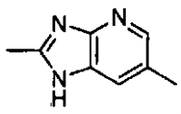
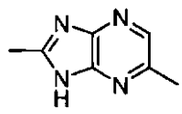
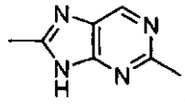
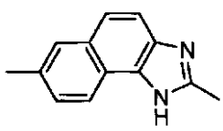
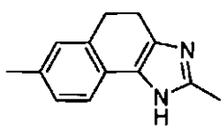
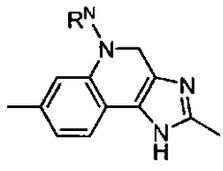
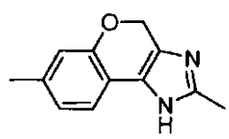
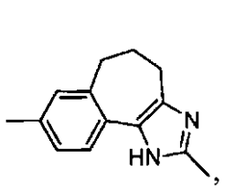
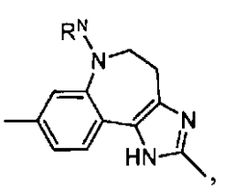
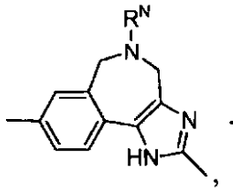
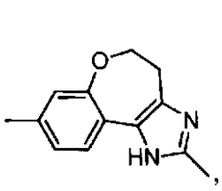
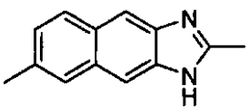
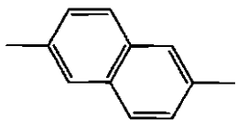
en donde, X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 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

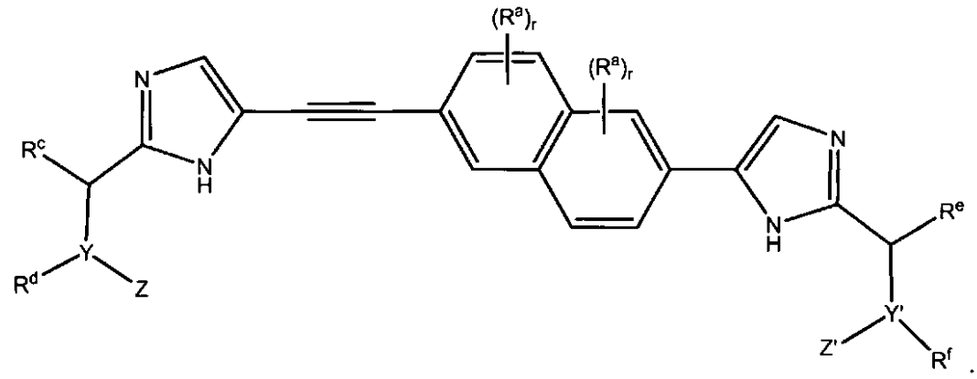
A y A' se seleccionan independientemente del

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;

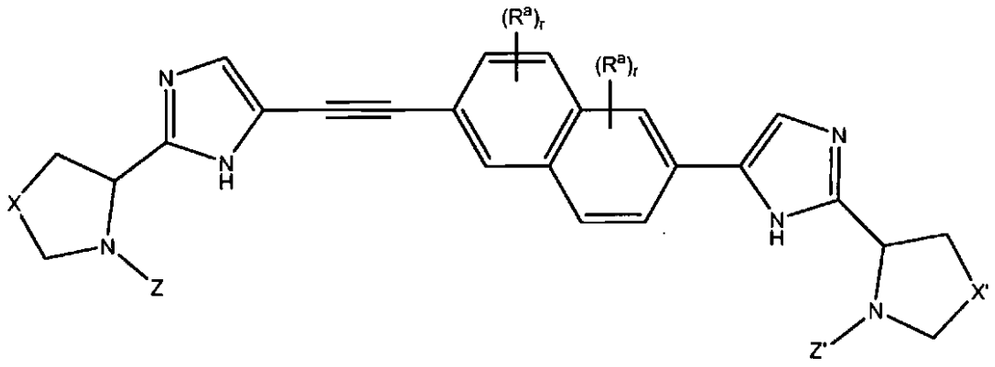
cada R^a se selecciona independiente del grupo que consiste de -OH, -CN, -NO_2, halógeno, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino; y

cada r es independientemente 0, 1, 2, ó 3.

43. El compuesto según la reivindicación 42, en donde tiene la fórmula Xa:



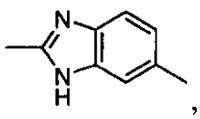
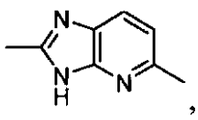
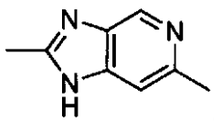
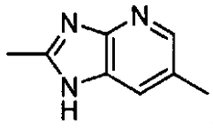
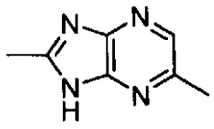
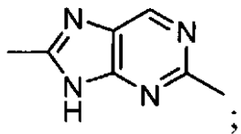
44. El compuesto según la reivindicación 43, en donde tiene la fórmula Xb:

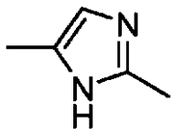


en donde, X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo,

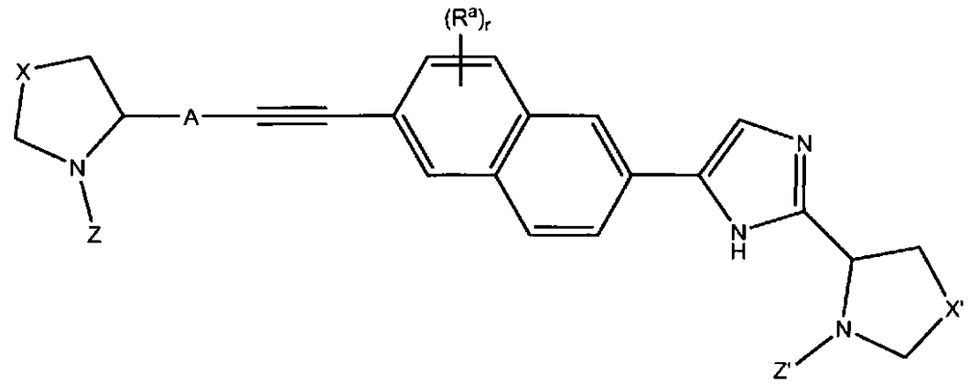
heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

45. El compuesto según la reivindicación 42 en donde:

A se selecciona del grupo que consiste de  ,  ,  ,  ,  y  ; y

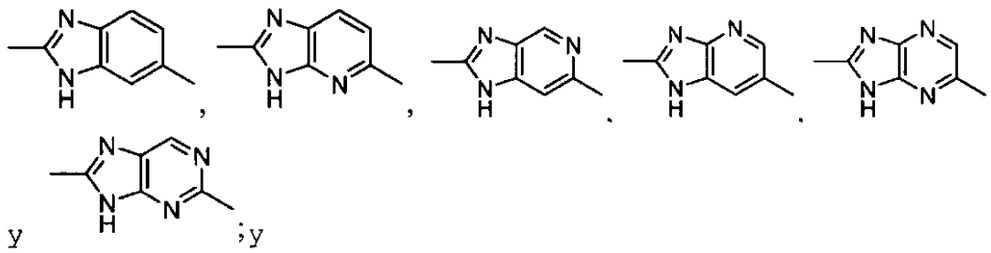
A′ es  .

46. El compuesto según la reivindicación 42, en donde tiene la fórmula Xc:



en donde:

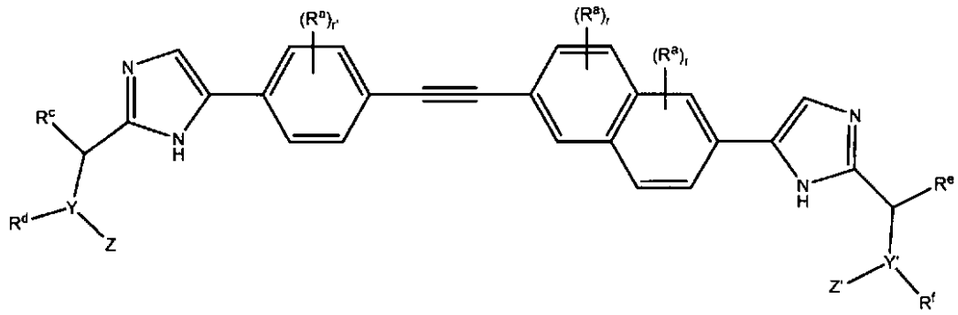
A se selecciona del grupo que consiste de



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:

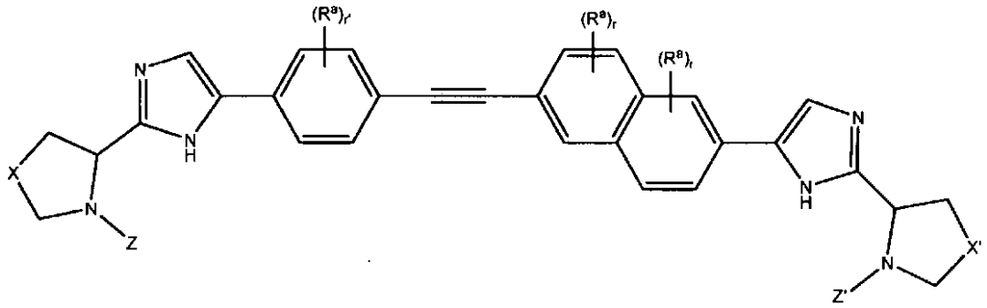


en donde:

r es 0, 1, 2, ó 3; y

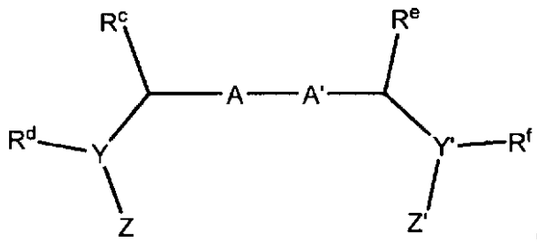
r' es 0, 1, 2, 3, ó 4.

48. El compuesto según la reivindicación 47, en donde tiene la fórmula Xe:

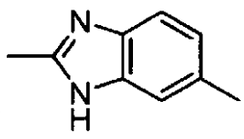
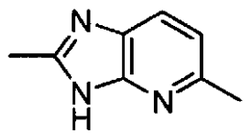
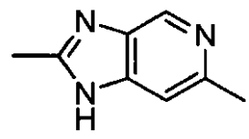


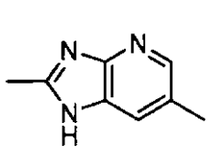
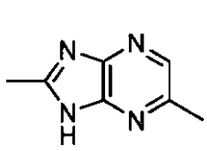
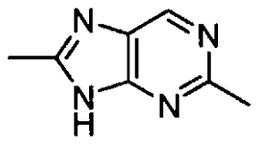
en donde, X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 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:

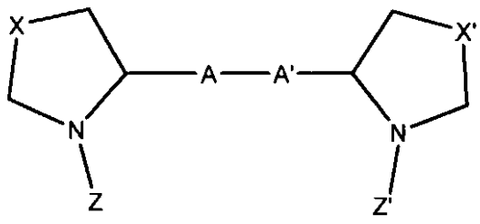


en donde A y A' se seleccionan independientemente del grupo que consiste de


, 
, 
,

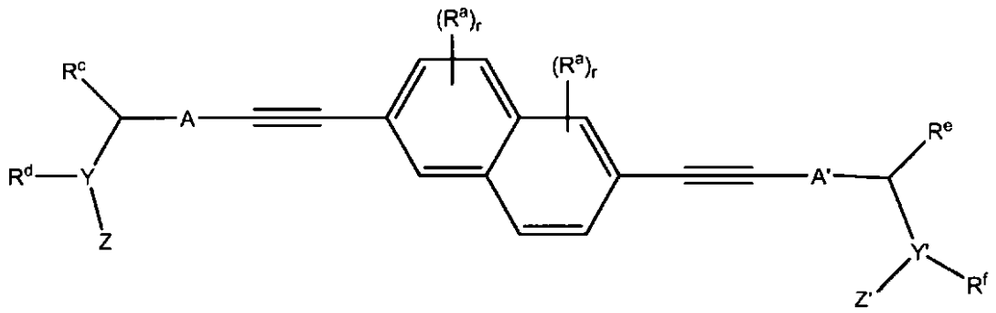

, 
y 
.

50. El compuesto según la reivindicación 49, en donde tiene la fórmula XIa:

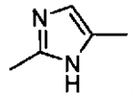
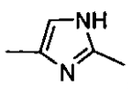
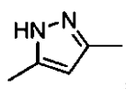
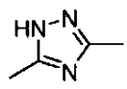
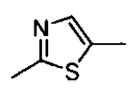
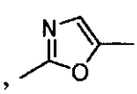
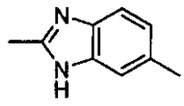
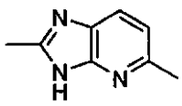
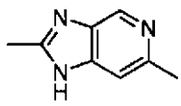
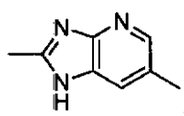
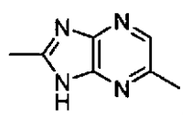
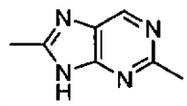
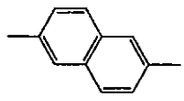


en donde, X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 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:



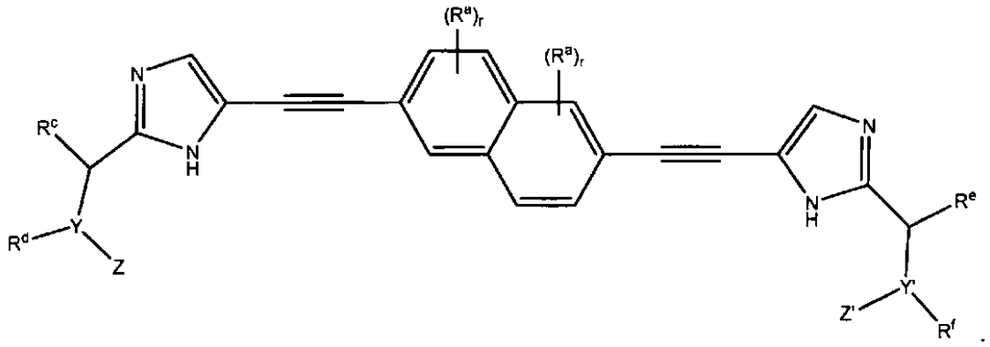
en donde:

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;

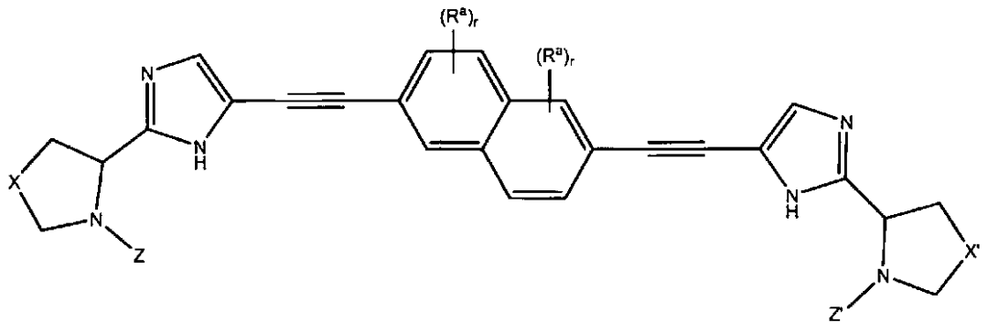
cada R^a se selecciona independiente del grupo que consiste de -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino; y

cada r es independientemente 0, 1, 2, ó 3.

52. El compuesto según la reivindicación 51, en donde tiene la fórmula XIIa:

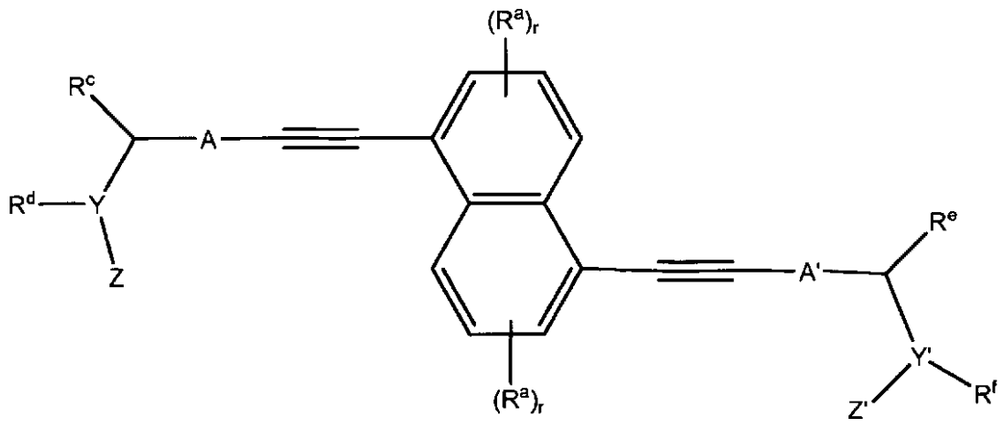


53. El compuesto según la reivindicación 52, en donde tiene la fórmula XIIb:

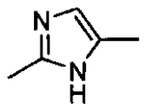
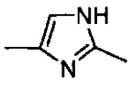
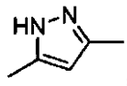
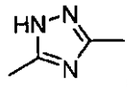
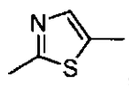
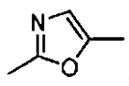
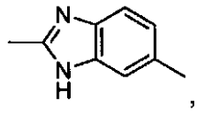
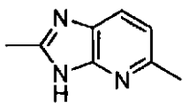
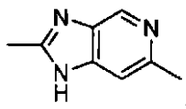
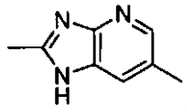
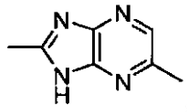
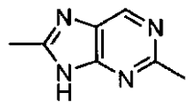


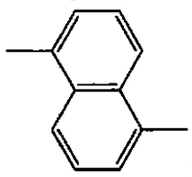
en donde, X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 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 $-(CR_2)_n-C(O)N(R^N)-(CR_2)_p-$;



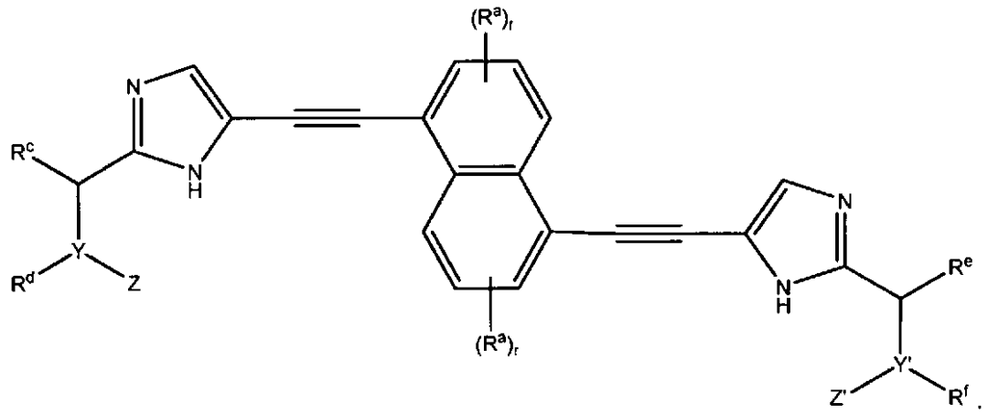
incluye opcionalmente 1, 2, 3 ó 4 nitrógenos como heteroátomos;

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,

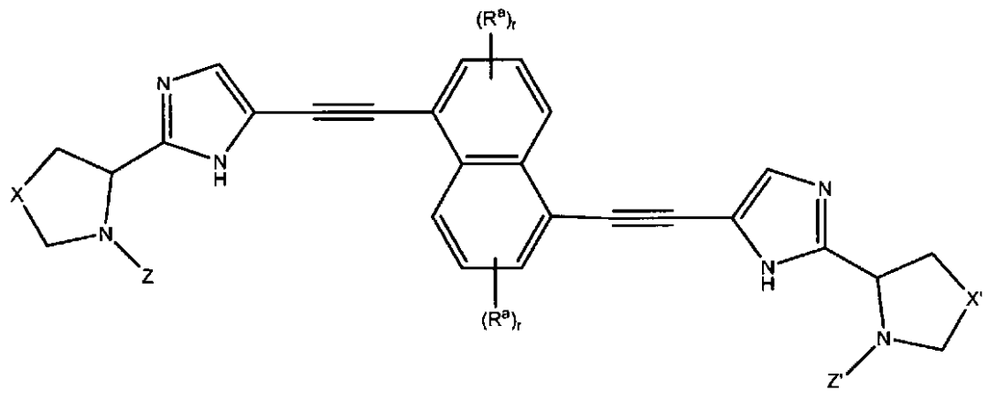
heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino; y

cada r es independientemente 0, 1, 2, ó 3.

55. El compuesto según la reivindicación 54, en donde tiene la fórmula XIIIa:



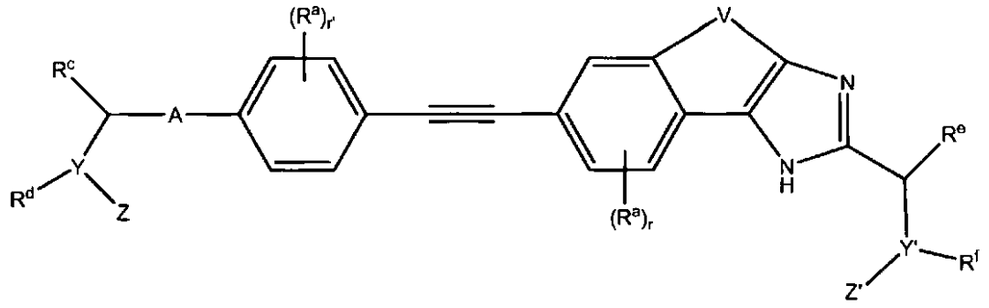
56. El compuesto según la reivindicación 55, en donde tiene la fórmula XIIIb:



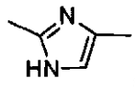
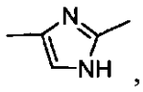
en donde, X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, -

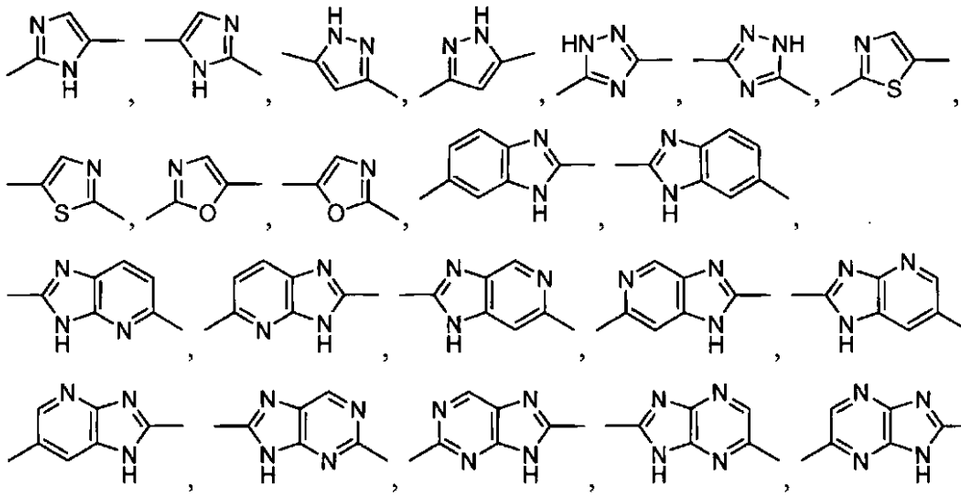
CH=CH-, -O-, -S-, -$S(O)_{1-2}$-, -CH_2O-, -CH_2S-, -CH2$S(O)_{1-2}$- y -$CH_2N(R^1)$-, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo C_1 a C_8, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y sulfonilo sustituido.

57. El compuesto según la reivindicación 1, en donde tiene la fórmula XIV:

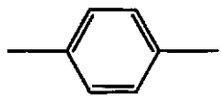


en donde:

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 $-(CR_2)_n-N(R^N)C(O)-(CR_2)_p-$.



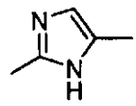
incluye opcionalmente 1 ó 2 nitrógenos como heteroátomos;

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;

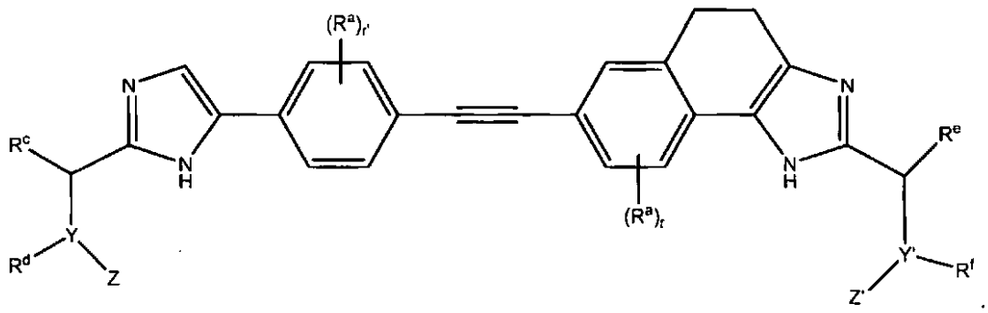
r es 0, 1, 2, ó 3; y

r' es 0, 1, 2, 3, ó 4.

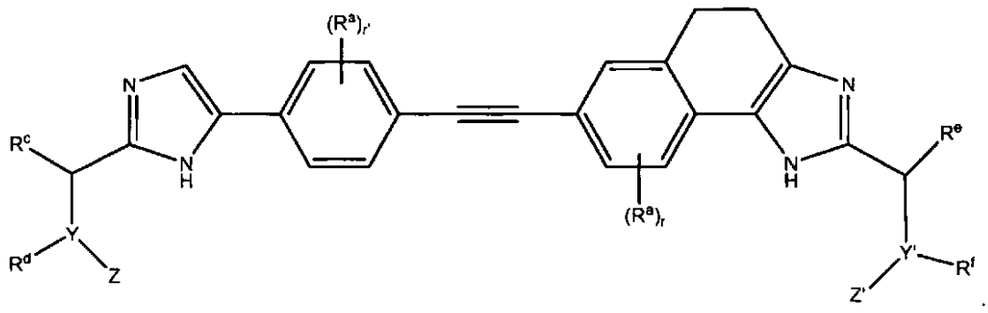
58. El compuesto según la reivindicación 57, en

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:



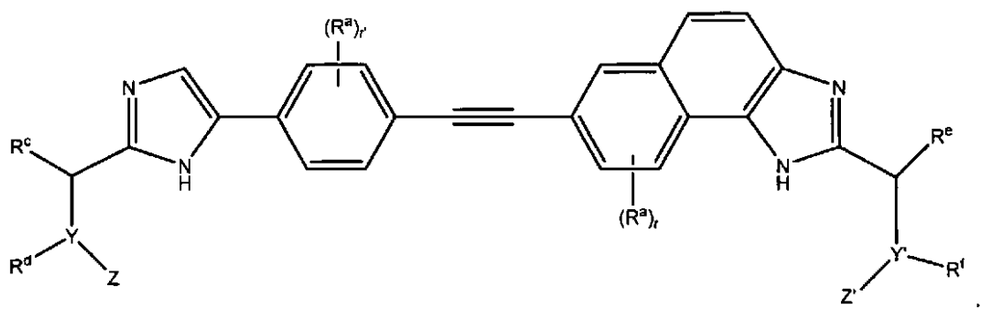
60. El compuesto según la reivindicación 59, en donde tiene la fórmula XIVb:



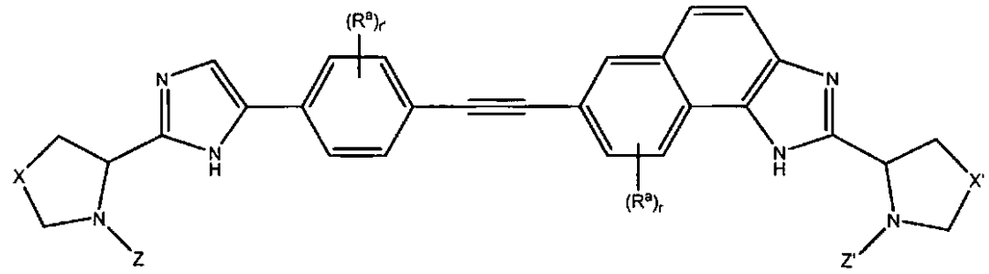
en donde, X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 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:

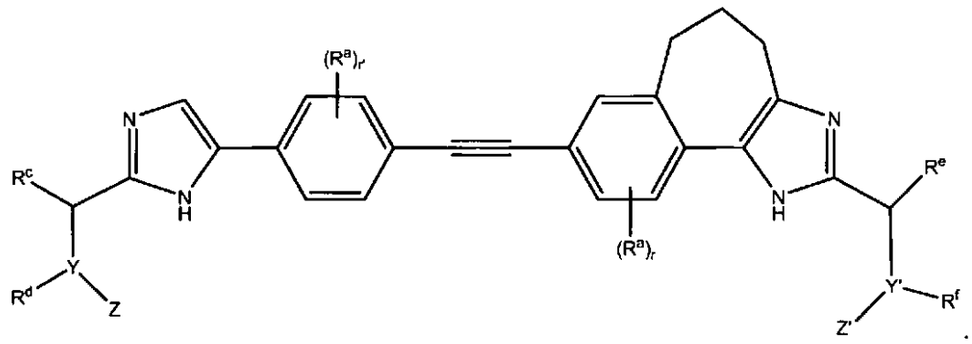


62. El compuesto según la reivindicación 61, en donde tiene la fórmula XIVd:

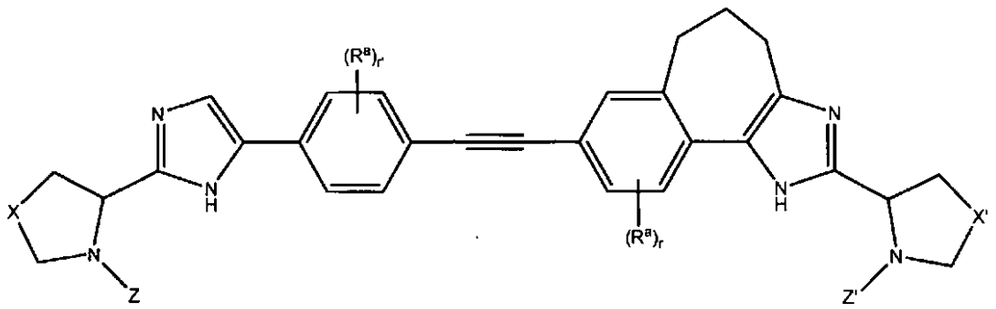


en donde, X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 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:



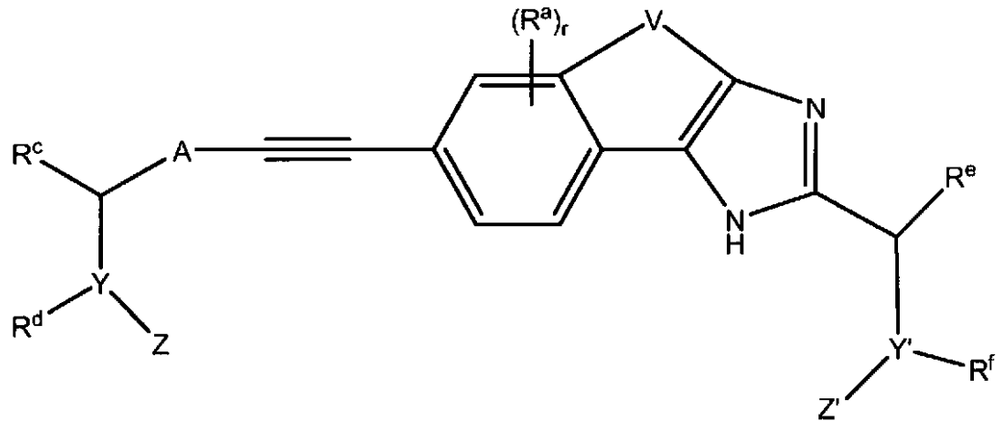
64. El compuesto según la reivindicación 63, en donde tiene la fórmula XIVf:



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.

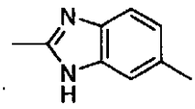
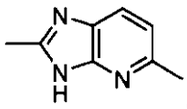
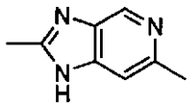
65. El compuesto según la reivindicación 1, en

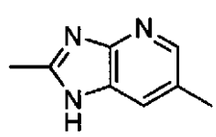
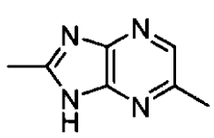
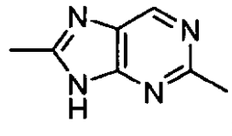
donde tiene la fórmula XV:



en donde:

A se selecciona del grupo que consiste de

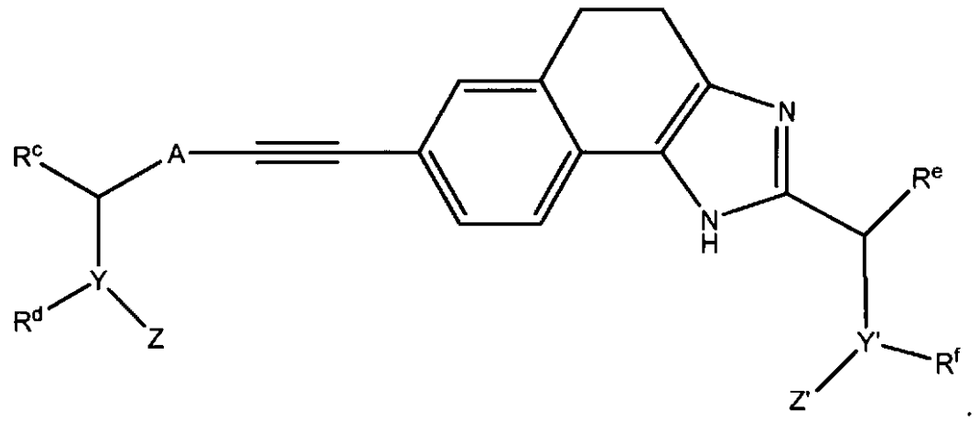
 ,  ,  ,

 ,  y  ;

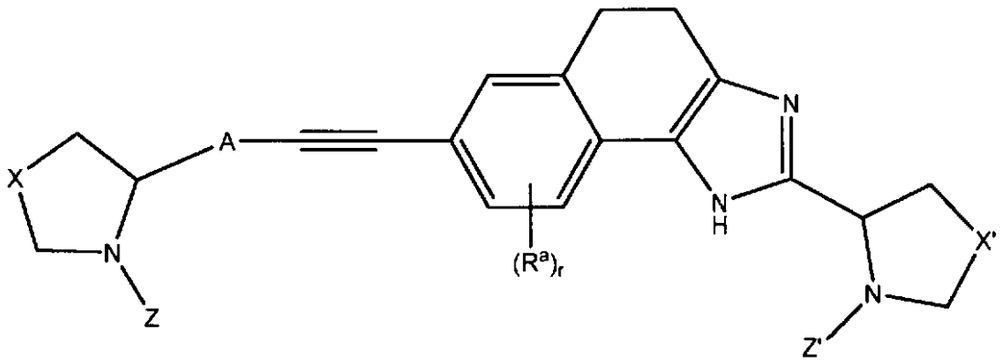
cada R^a se selecciona independiente del grupo que consiste de -OH, -CN, $-NO_2$, halógeno, alquilo C_1 a C_{12}, heteroalquilo C_1 a C_{12}, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, carbamoilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino; y

r es 0, 1, 2, ó 3.

66. El compuesto según la reivindicación 65, en donde tiene la fórmula XVa:



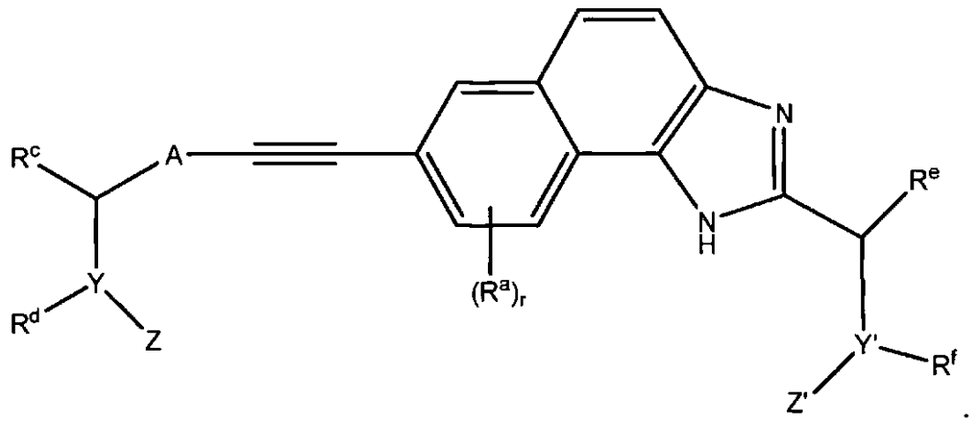
67. El compuesto según la reivindicación 66, en donde tiene la fórmula XVb:



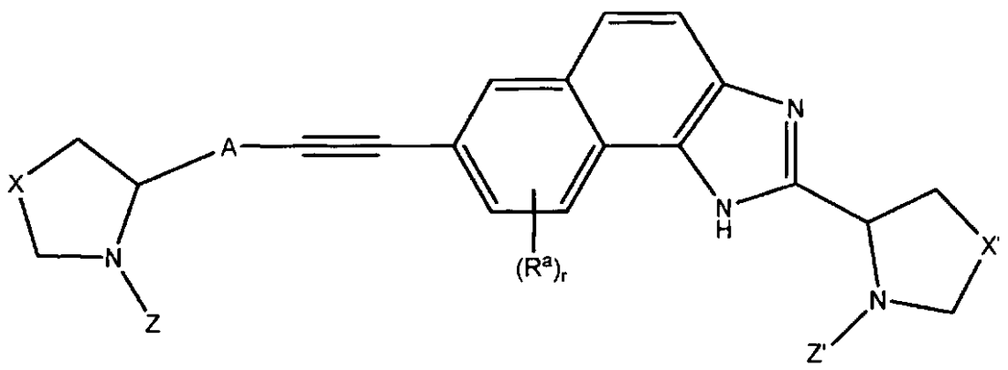
en donde

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:

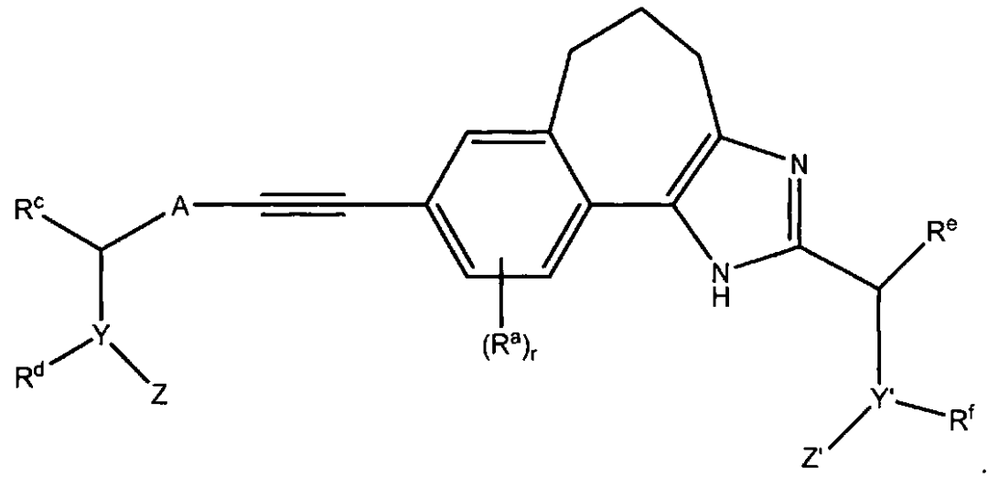


en donde

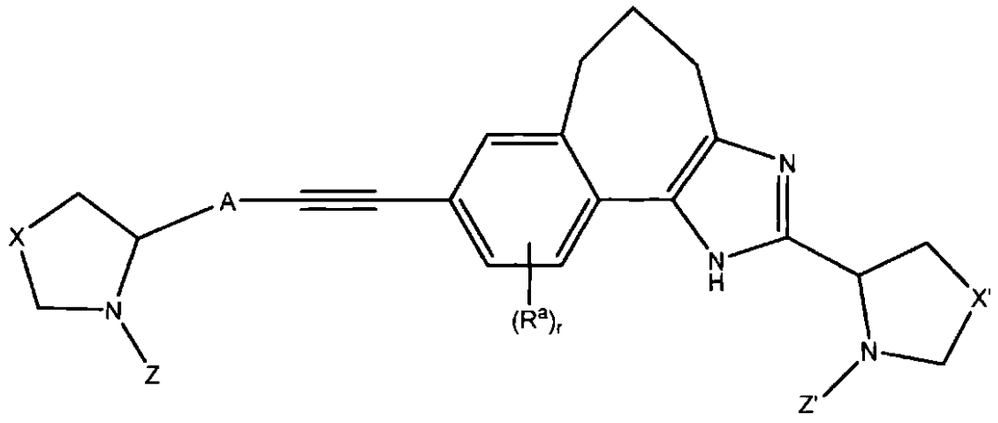
X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de una ligadura, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ y $-CH_2N(R^1)-$, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 a C_8, heteroalquilo 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.

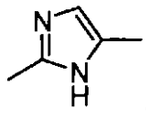
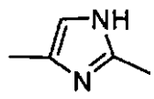
74. El compuesto según la reivindicación 72, en

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 ☐