

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO INHIBIDORES DE ANILLO FUSIONADO
DE HEPATITIS C

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE PRESIDIO PHARMACEUTICALS. INC

DOMICILIO CALIFORNIA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

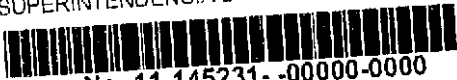
74. APODERADO ANDREA TOBOS MATEUS

22. BOGOTÁ, D.C., 27 OCTUBRE 2011



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO


No. 11-145231-00000-0000

Fecha: 2011-10-27 12:06:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 204

esivo de radicación

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTES
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I☐ Capítulo II

2

SOLICITANTE

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

IDENTIFICACIÓN

☐ C.C.☐ NIT

☐ C.E.☐ Otro

Cual _____
Número _____

3

REPRESENTANTE O APODERADO

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

IDENTIFICACIÓN

☒ C.C.☐ NIT

☐ C.E.☐ Otro

Cual _____
Número 52.223.325 TP 148648

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sirvase indicar el número de radicación (del poder). 11-145162

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/US2010/028730 Fecha 25 marzo 2010
Publicación internacional No. WO 2010/111534 Fecha 30 septiembre 2010

6

Título (54)

INHIBIDORES DE ANILLO FUSIONADO DE HEPATITIS C

7

Clasificación internacional (51)

8

Prioridad

☒ SI☐ NO

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	27 marzo 2009	61/164,342
US	28 abril 2009	61/214,883

9

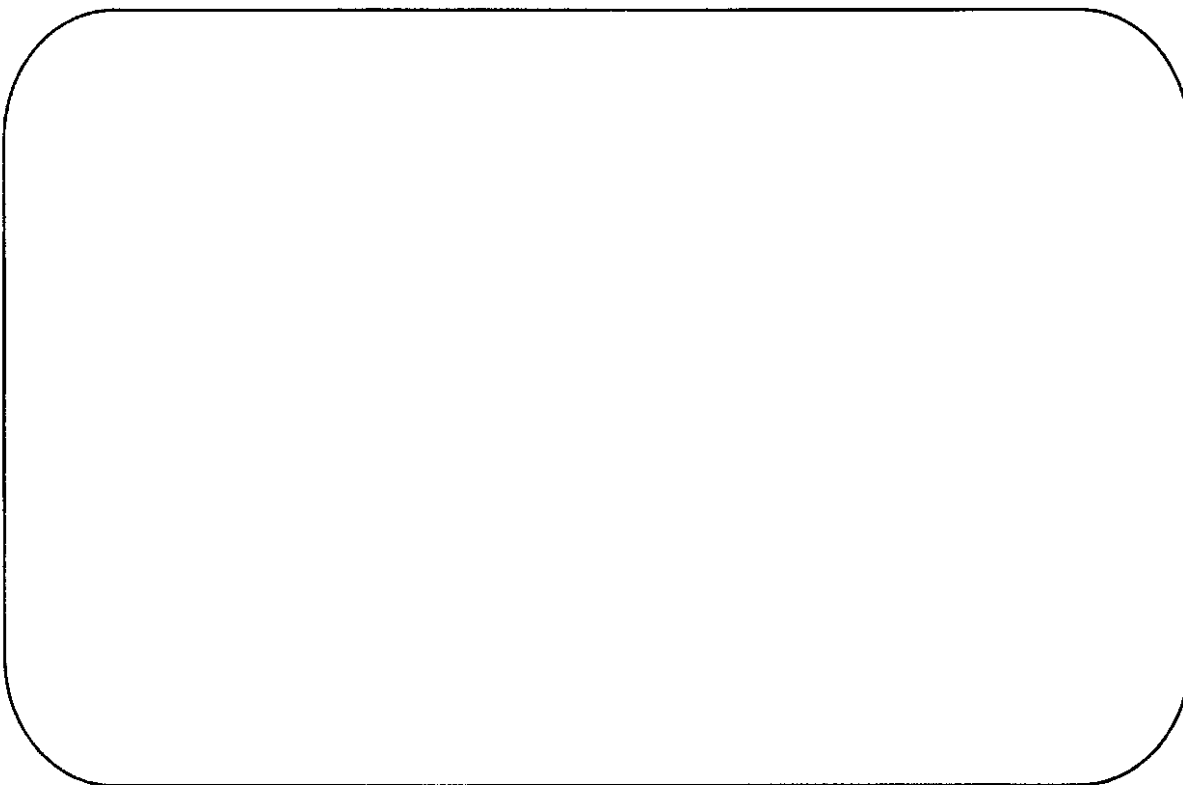
Comprobante de pago No.

11-105339 Fecha 27 octubre 2011

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

10 Anexos

- ☒ 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. Expediente No. 11-145162
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Expediente No. 11-145162
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ 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.
- ☒ 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
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 105339

Bogotá D.C., Octubre 27 de 2011 - 11:07:55

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	410774560	27/10/2011	1.505.400.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	110 PTC SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN	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. 11-145231-00000-0000
Fecha: 2011-10-27 12:06:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 204

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Octubre 27 de 2011 - 11:07:55

Estado de California

Secretario de Estado

Esta Apostilla solamente certifica la autenticidad de la firma y el cargo del funcionario público que ha firmado este documento público y, donde proceda, la identidad del sello o estampilla que lleva el documento público.

Esta Apostilla no certifica la autenticidad del documento subyacente para el cual fue expedida. Esta Apostilla no es válida dentro de los Estados Unidos de América, sus territorios o posesiones.

Para verificar la expedición de esta Apostilla, visite la página www.sos.ca.gov/business/notary/apostille-search/

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Jeanevy Aviado Abata
3. actuando en calidad de Notario Público, Estado de California
4. está marcado con la estampilla/sello de Jeanevy Aviado Abata, Notario Público, Estado de California

Certificado

5. en Sacramento, California
6. el Día 29 de septiembre de 2011
7. por Subsecretario de Estado, Estado de California
8. No. 33342
9. Sellado: GRAN SELLO DEL ESTADO DE CALIFORNIA
10. Firmado por Secretario de Estado

Por [Firma Ilegible]

[Sello de la Oficina del Secretario de Estado del Estado de California]

Maria Cristina Holguin
MARIA CRISTINA HOLGUIN
TRADUCCIONES
TRADUCTORA OFICIAL
Certificado de idoneidad N. 0274 de 2008

Documento de reconocimiento para todo propósito de California

Estado de California

Condado de San Francisco

El día 21 de septiembre de 2011, ante mí, Jeanevy Abata (Insertar nombre y cargo del funcionario), comparecieron personalmente Leping Li y Min Zhong,

quienes me demostraron con base en pruebas satisfactorias que son las personas cuyos nombres están suscritos en el documento público adjunto y reconocieron ante mí que firmaron el mismo en uso de sus atribuciones autorizadas y que, por medio de su firma en el documento público, la persona, o la entidad en nombre de la cual actuaron las personas, firmaron el documento.

Certifico bajo la GRAVEDAD DE JURAMENTO y bajo las leyes del Estado de California que el párrafo precedente es fiel y correcto.

PARA CONSTANCIA, fijo mi firma y sello oficial.

Firma [Firma de Jeanevy Abata]
Firma del Notario Público

[Sello de Jeanevy Aviado Abato, Comisión # 1865015, Notario Público- California, CONDADO DE SAN FRANCISCO, Mi comisión vence 17 de septiembre de 2013]

INFORMACIÓN ADICIONAL OPCIONAL

Descripción del documento adjunto

Título o tipo de documento: Cesión

Título o descripción del documento adjunto continuado: RE: PCT/US2010/028730

Número de páginas: 1. Fecha del documento: 21 de septiembre de 2011.

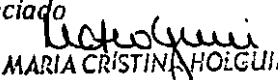
Información Adicional

Calidad declarada por el signatario

- Individuo(s)
- Funcionario Corporativo
- _____
(Cargo)
- Socio(s)
- Apoderado
- Fiduciario(s)
- Otros _____

INSTRUCCIONES PARA DILIGENCIAR ESTE FORMATO

Cualquier reconocimiento diligenciado en California debe contener redacción exactamente como aparece en la sección de notario o un formato de reconocimiento separado debe ser diligenciado


MARIA CRISTINA HOLGUIN
TRADUCCIONES
TRADUCTORA OFICIAL
Certificado de idoneidad # 0274 de 2007

correctamente y adjuntado a tal documento. La única excepción es si un documento será radicado fuera de California. En tales instancias, cualquier redacción de reconocimiento alternativa como pueda estar impresa en tal documento siempre y cuando la redacción no requiera que el notario haga algo ilegal para un notario en California (por ejemplo certificar la calidad autorizada del signatario). Por favor verifique el documento cuidadosamente para redacción notarial adecuada y adjunte este formato si se requiere.

- La información de Estado y Condado debe ser el Estado y Condado donde el(los) signatario(s) del documento compareció ante el notario público para reconocimiento.
- La fecha de notarización debe ser la fecha en que el(los) signatario(s) compareció personalmente, que también debe ser la misma fecha en que se diligencia el reconocimiento.
- El notario público debe escribir su nombre en letra imprenta como aparece en su comisión seguido por una coma y luego su cargo (notario público).
- Escriba en letra imprenta el(los) nombre(s) del(los) signatario(s) quien(es) compareció personalmente al momento de la notarización.
- Indique las formas singular o plural correctas tachando las formas incorrectas (por ejemplo, él/ella/ellos, es/son) o haciendo un círculo alrededor de las formas correctas. Omitir indicar correctamente esta información puede llevar al rechazo de la radicación del documento.
- La impresión del sello del notario debe ser clara y reproducible fotográficamente. La impresión no debe cubrir texto o líneas. Si la impresión del sello sale borrosa, vuelva a poner el sello si área suficiente lo permite, de lo contrario diligencie un formato de reconocimiento diferente.
- La firma del notario público debe coincidir con la firma radicada ante la oficina del secretario del condado.
 - No se requiere información adicional pero puede ayudar a asegurar que este reconocimiento no sea mal utilizado o adjuntado a un documento diferente.
 - Indique el título o tipo de documento adjunto, número de páginas y fecha.
 - Indique la calidad del signatario. Si la calidad es un funcionario corporativo, indique el cargo (por ejemplo, Director Ejecutivo, Gerente Financiero, Secretario).
- Adjunte este documento de manera segura al documento firmado.

[Los anteriores documentos acompañan un documento de cesión en idioma inglés y español firmado por Leping LI y Min ZHONG, el 21 de septiembre de 2011]

ESTA ES UNA TRADUCCIÓN FIEL Y VERAZ AL IDIOMA ESPAÑOL DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN IDIOMA INGLES.

MARIA CRISTINA HOLGUIN
 TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL
 CERTIFICADO DE IDONEIDAD PROFESIONAL No. 0264
 UNIVERSIDAD NACIONAL - Febrero de 2009
 Cédula No. 52.862.623 de Bogotá

Maria Cristina Holguin
 TRADUCTORA OFICIAL
 Certificado de idoneidad N. 0274 de 2009



SECRETARY OF STATE

This Apostille only certifies the authenticity of the signature and the title of the public official who has signed the public document, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp which the public document bears. This Apostille does not certify the authenticity of the underlying document for which it was issued. This Apostille is not valid for use anywhere within the United States of America, its territories or possessions. To verify the issuance of this Apostille, go to www.sos.ca.gov/business/notary/apostille-search/

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America
This public document
2. has been signed by Jeanevy Aviado Abata
3. acting in the capacity of Notary Public, State of California
4. bears the seal/stamp of Jeanevy Aviado Abata, Notary Public, State of California
- CERTIFIED**
5. At Sacramento, California
6. the 29th day of September 2011
7. by Deputy Secretary of State, State of California
8. No. 33342
9. Seal/Stamp:



10. Signature

Jenna Bowen
Secretary of State

BY *[Signature]*



CALIFORNIA ALL-PURPOSE CERTIFICATE OF ACKNOWLEDGMENT

State of California

County of San Francisco

On Sept 21st, 2011 before me, Jeaney Abata
(Here insert name and title of the officer)

personally appeared Leping Li and Min Zhong

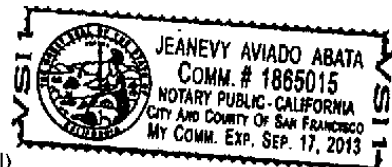
who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Jeaney Abata
Signature of Notary Public

(Notary Seal)



ADDITIONAL OPTIONAL INFORMATION

DESCRIPTION OF THE ATTACHED DOCUMENT

Assignment

(Title or description of attached document)

Re: PCT/US 2010/028730

(Title or description of attached document continued)

Number of Pages 1 Document Date 09/21/2011

(Additional information)

CAPACITY CLAIMED BY THE SIGNER

- ☐ Individual (s)
☐ Corporate Officer

(Title)

- ☐ Partner(s)
☐ Attorney-in-Fact
☐ Trustee(s)
☐ Other _____

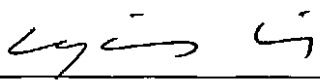
INSTRUCTIONS FOR COMPLETING THIS FORM

Any acknowledgment completed in California must contain verbiage as appears above in the notary section or a separate acknowledgment form properly completed and attached to that document. The only exception to this rule is to be recorded outside of California. In such instances, any acknowledgment verbiage as may be printed on such a document so long as the verbiage does not require the notary to do something that is illegal for a notary in California (i.e. certifying the authorized capacity of the signer). Please complete this document carefully for proper notarial wording and attach this form if required.

- State and County information must be the State and County where the signer(s) personally appeared before the notary public for acknowledgment.
- Date of notarization must be the date that the signer(s) personally appeared before the notary public. The date must also be the same date the acknowledgment is completed.
- The notary public must print his or her name as it appears within the commission followed by a comma and then your title (notary public).
- Print the name(s) of document signer(s) who personally appear at notarization.
- Indicate the correct singular or plural forms by crossing off incorrect forms (he/she/they, is/are) or circling the correct forms. Failure to correctly indicate the correct forms may lead to rejection of document recording.
- The notary seal impression must be clear and photographically reproducible. The impression must not cover text or lines. If seal impression smudges, sufficient area permits, otherwise complete a different acknowledgment.
- Signature of the notary public must match the signature on file with the county clerk.
 - ❖ Additional information is not required but could help to identify the document if the acknowledgment is not misused or attached to a different document.
 - ❖ Indicate title or type of attached document, number of pages and date of document.
 - ❖ Indicate the capacity claimed by the signer. If the claimed capacity is corporate officer, indicate the title (i.e. CEO, CFO, Secretary, etc.).
- Securely attach this document to the signed document.

TOBOS

INTELLECTUAL PROPERTY

ASSIGNMENT	CESION
LI, Leping and ZHONG, Min, by means of this document assign to PRESIDIO PHARMACEUTICALS, INC. a company organized under the laws of United States of America domiciled in 1700 Owens Street, Suite 585 San Francisco, CA 94158 United States of America;	LI, Leping y ZHONG, Min, por medio del presente cedemos a PRESIDIO PHARMACEUTICALS, INC. una compañía organizada bajo las leyes de Estados Unidos de América domiciliada en 1700 Owens Street, Suite 585 San Francisco, CA 94158 Estados Unidos de América;
all our rights, title and interest in and to our invention as fully described in: FUSED RING INHIBITORS OF HEPATITIS C corresponding to Colombian national phase PCT/US2010/028730	todos nuestros derechos, título e interés sobre nuestra invención tal como describe en: INHIBIDORES DE ANILLOS FUSIONADOS DE HEPATITIS C correspondiente a la fase nacional en Colombia de PCT/US2010/028730
Given and signed this <u>Sept. 21</u> , 2011 in <u>San Francisco</u> by LI, Leping and ZHONG, Min Signatures:  _____ LI, Leping  _____ ZHONG, Min	Dado y firmado hoy <u>21 Sept</u> 2011 en <u>San Francisco</u> por LI, Leping y ZHONG, Min. Firmas: _____ LI, Leping _____ ZHONG, Min

The legalization procedure must be done by means of the Apostille.

0600710CC_Assignment_150911

INHIBIDORES DE ANILLO FUSIONADO DE HEPATITIS C

DECLARACIÓN DE SOLICITUDES RELACIONADAS

5 Esta solicitud reclama el beneficio de las solicitudes provisionales Estadounidenses Nos. 61/164,342, presentada el 27 de Marzo de 2009, y 61/214,883, presentada el 28 de Abril de 2009.

10 **CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCIÓN**

 La invención se relaciona con compuestos útiles para la inhibición de la replicación del virus de la hepatitis C ("VHC"), particularmente las funciones de la proteína 5A no estructural ("5ANE") del VHC.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

 El VHC es un virus de ARN de una sola cadena que es un miembro de la familia de *Flaviviridae*. El virus muestra heterogeneidad genética ya que existen actualmente siete genotipos identificados y más de 50 subtipos identificados. En las células infectadas por VHC, el ARN viral se traduce en una poliproteína que es escindida en diez proteínas individuales. En el término amino ácido son proteínas estructurales: la proteína del núcleo (C) y las glicoproteínas de la envoltura, E1, E2 y P7, una proteína integral de membrana que sigue a E1 y E2. Adicionalmente, existen seis proteínas no estructurales, NS2, NS3, NS4A, NS4B y NS5B, las cuales juegan un papel funcional en el ciclo de vida de VHC. (ver, por ejemplo, Lindenbach, B.D. y Rice, C.M. *Nature*. 436:933-938, 2005).

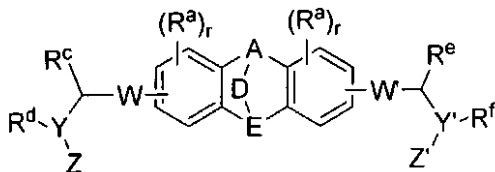
La infección por VHC es una cuestión de salud seria. Se calcula que 170 millones de personas en todo el mundo están crónicamente infectadas con VHC. La infección de VHC puede llevar a hepatitis crónica, cirrosis, falla hepática y carcinoma hepatocelular. La infección de VHC crónica es, por lo tanto, una causa mundial principal de mortalidad prematura relacionada con el hígado.

El estándar presente de regimen de tratamiento de cuidados para la infección de VHC involucra interferón-alfa, solo o en combinación con ribavirina. El tratamiento es incómodo y algunas veces tiene efectos laterales debilitantes y severos, y muchos pacientes no responden durablemente al tratamiento. Métodos nuevos y efectivos para el tratamiento de la infección por VHC son urgentemente necesarios.

SUMARIO DE LA INVENCION

Características esenciales de la proteína NS5A del VHC, las hacen objetivos ideales para inhibidores. La presente invención describe una clase de compuestos enfocados a la proteína NS5A y métodos para su uso para el tratamiento de la infección por VHC en humanos.

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



en donde:

D se encuentra presente o ausente, y si está presente, se selecciona del grupo consistente de:

$-\text{CR}_2\text{CR}_2-$, $-\text{CR}_2-$, $-\text{NR}^{\text{N}}-$, $-\text{O}-$ y $-\text{S}-$ en donde:

R^{N} es H, $-\text{OH}$, C_1 a C_{12} alkilo, C_1 a C_{12} heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida, y cada R es seleccionada independientemente del grupo consistente de hidrógeno, $-\text{OH}$, $-\text{CN}-$, NO_2 , halógeno, C_1 a C_{12} alkilo, C_1 a C_{12} heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino;

A y E son:

cada uno independientemente $-\text{CR}_2-$, $-\text{CR}=$, $-\text{CR}_2-\text{CR}_2-$, $-\text{CR}=\text{CR}-$, $-\text{N}=\text{CR}-$, $-(\text{CR}_2)_a-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})-(\text{CR}_2)_a-$, $-(\text{CR}_2)_a-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})-(\text{CR}_2)_a-$, $-(\text{CR}_2)_a-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})-\text{C}(\text{O})-(\text{CR}_2)_a-$ or $-(\text{CR}_2)_b-\text{O}-(\text{CR}_2)_b-$, en donde:

R^{N} se selecciona del grupo consistente de H, $-\text{OH}$, C_1 a C_{12} alkilo, C_1 a C_{12} heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida;

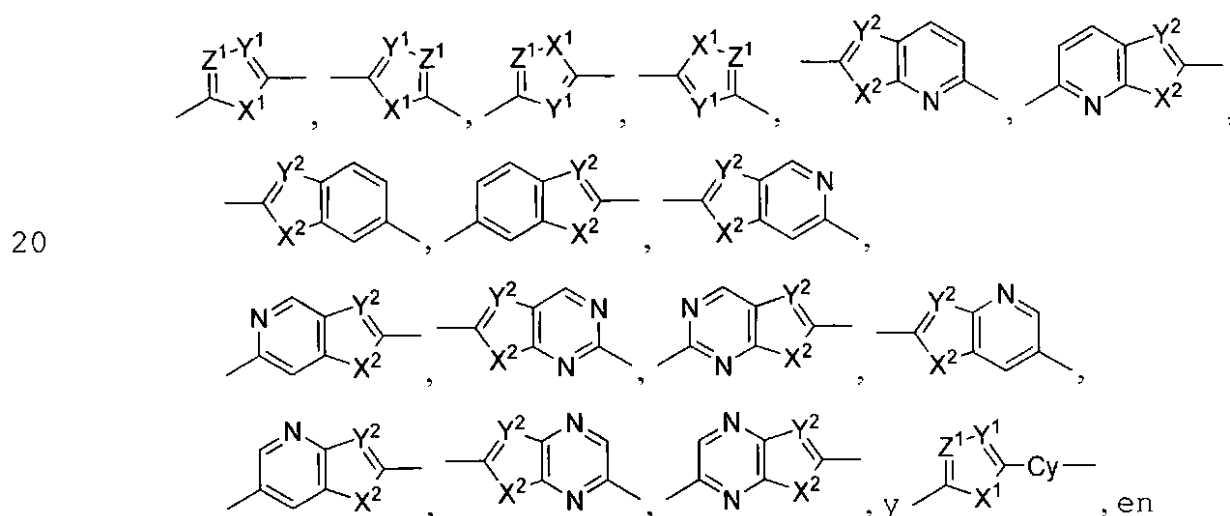
cada R es independientemente seleccionada del grupo consistente de hidrógeno, $-\text{OH}$, $-\text{CN}-$, NO_2 , halógeno, C_1 a C_{12} alkilo, C_1 a C_{12} heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino, en donde:

los dos $\text{R}'\text{s}$ ya sea ambas en un sólo C o en C's contiguos, juntas con el C o C's al que están fijadas, opcionalmente forman un ciclo, y en donde las dos $\text{R}'\text{s}$ son

cada a y b son independientemente 0, 1, 2, ó 3,
 siempre y cuando D esté presente, ambas b's no sean 0; y R^N
 y R puedan ser reemplazadas por un enlace a D si D está
 presente; si D está ausente, A y E pueden adicionalmente
 cada una independientemente ser un enlace, -O-, -S-, -
 S(O₂)-, -S(O), -C(O)- ó -N=, y siempre y cuando W y W' sean
 ambas anillos de 5 miembros, A y E son ya sea ambas un
 enlace o ambas no son un enlace;

cada R^a es independientemente seleccionada del grupo consistente de -OH, -CN-, NO₂, halógeno, C₁ a C₁₂ alquilo, C₁ a C₁₂ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, 15 alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino;

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



donde:

X^1 es CH_2 , NH , O ó S ,

25 Y^1, Y^2 y Z^1 son cada una independientemente CH o

$N,$

$$X^2 \text{ es } NH, O \text{ ó } S,$$

W y W' son cada una independientemente

opcionalmente sustituidas con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de -OH, -CN-, NO₂, halógeno, C₁ a C₁₂ alquilo, C₁ a C₁₂ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo
5 sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino, y

Cy es un cicloalquilo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 5 a 12 miembros, heterociclo, grupo arilo o grupo heteroarilo en donde hasta tres heteroátomos son
10 independientemente N, S u O y el cual es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de -OH, -CN-, NO₂, halógeno, C₁ a C₁₂ alquilo, C₁ a C₁₂ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y
15 amino;

cada R^c, R^d, R^e y R^f es independientemente seleccionado del grupo consistente de: hidrógeno, C₁ a C₈ alquilo, C₁ a C₈ heteroalquilo, aralquilo y un anillo de 4 a
20 8 miembros que puede ser cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo o arilo, en donde,

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

cada una de R^c, R^d y R^e puede ser sustituida
25 opcionalmente por C₁ a C₈ alquilo, C₁ a C₈ heteroalquilo, aralquilo, o un anillo de 4 a 8 miembros que puede ser cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo o arilo en donde cada heteroátomo, si está presente, es independientemente N, O o S,

30 R^c y R^d son opcionalmente unidos para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, el cual es opcionalmente fusionado a otro anillo de heterociclo o heteroarilo de 3 a

5 miembros;

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

Z y Z' son independientemente seleccionadas del grupo consistente de hidrógeno, C₁ a C₈ alquilo, C₁ a C₈ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo heteroarilo, aralquilo 1-3 amino ácidos,

$-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-C(R^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$, $-U-(CR^4_2)_t-R^8$,

y

10 $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$, en donde,

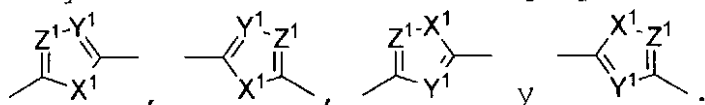
U se selecciona del grupo consistente de $-C(O)-$ y $S(O)_2-$, cada R⁴, R⁵ y R⁷ es independientemente seleccionada del grupo consistente de hidrógeno, C₁ a C₈ alquilo, C₁ a C₈ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo y aralquilo,

R⁸ se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, C₁ a C₈ alquilo, C₁ a C₈ heteroalquilo, 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 R⁸¹ es independientemente seleccionada del grupo consistente de hidrógeno, C₁ a C₈ alquilo, C₁ a C₈ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo y aralquilo.

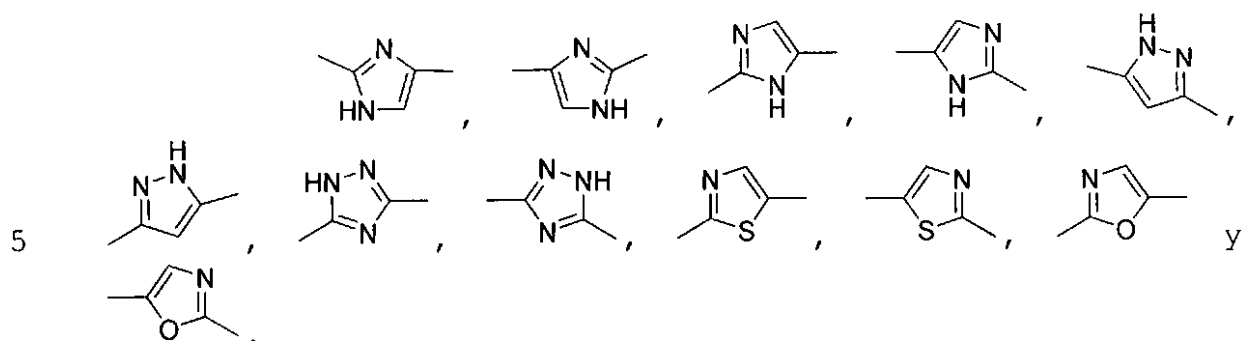
Opcionalmente, R⁷ y R⁸ forman juntos un anillo de 4 a 7 miembros,

cada t es independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4, y u es 0, 1 ó 2.

En una primera modalidad del primer aspecto, una o ambas de W y W' se seleccionan del grupo consistente de



En una segunda modalidad del primer aspecto, una o ambas de W y W' se seleccionan del grupo consistente de



En una tercera modalidad del primer aspecto, R^c, R^d, R^e y R^f son cada una independientemente seleccionadas del grupo que consiste de: hidrógeno, C₁ a C₈ alquilo y C₁ a C₈ heteroalquilo, en donde,

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

R^c y R^d son opcionalmente unidas para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, el cual es opcionalmente fusionado con otro heterociclo de 3 a 6 miembros, y

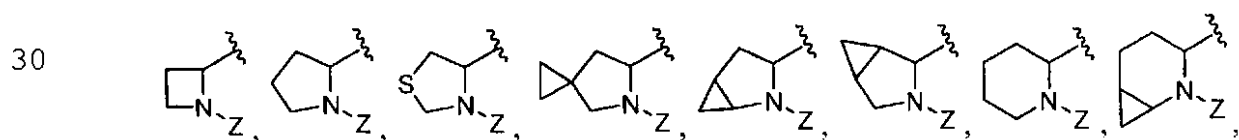
R^e y R^f son opcionalmente unidas para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, el cual es opcionalmente fusionado con otro heterociclo de 3 a 6 miembros.

20

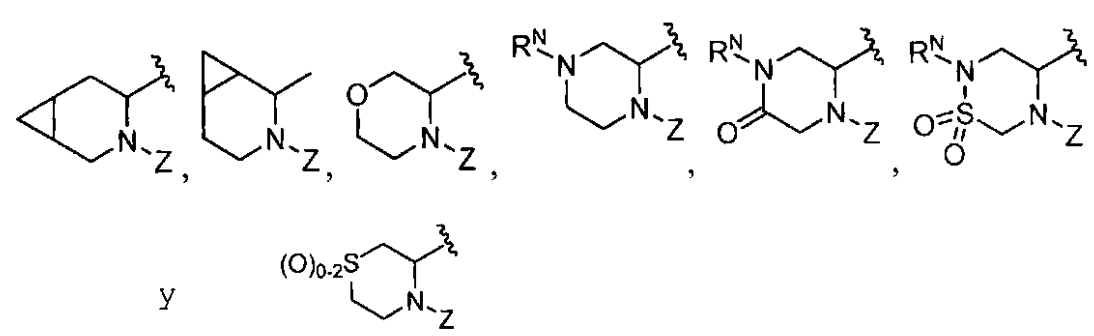
En una cuarta modalidad del primer aspecto, una o ambas de R^c y R^d o R^e y R^f son opcionalmente unidas para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, el cual es opcionalmente fusionado con otro heterociclo de 3 a 6 miembros.

25

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



5



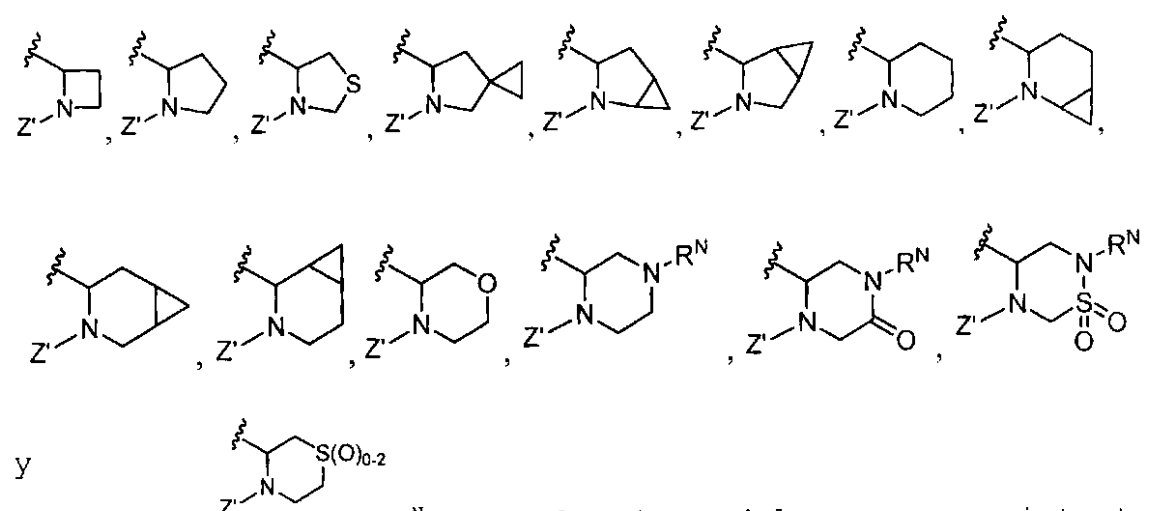
10

en donde RN se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, -OH, C₁ a C₁₂ alquilo, C₁ a C₁₂ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida.

15

En una sexta modalidad del primer aspecto, R^e y R^f se unen y forman un sistema de anillo fusionado heterocíclico, seleccionado del grupo consistente de:

20

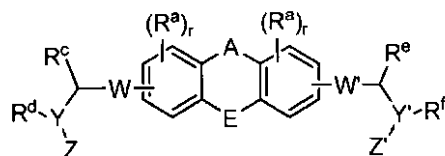


25

en donde R^N se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, -OH, C₁ a C₁₂ alquilo, C₁ a C₁₂ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida.

30

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



II

5

en donde:

A y E son:

10 cada uno independientemente un enlace, -O-, -S-,
 -S(O₂)-, -S(O)-, -C(O)-, -N=, -CR₂-, -CR=, -CR₂-CR₂-, -CR=CR-,
 -N=CR-, - (CR₂)_a-N(R^N)-(CR₂)_a-, - (CR₂)_a-C(O)-N(R^N)-(CR₂)_a-,
 (CR₂)_a-N(R^N)-C(O)-(CR₂)_a-, o
 -(CR₂)_b-O-(CR₂)_b-, en donde:

15 R^N se selecciona del grupo consistente de
 hidrógeno, -OH, C₁ a C₁₂ alquilo, C₁ a C₁₂ heteroalquilo,
 cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo,
 alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo
 sustituido, sulfonato y sulfonamida.

20 cada R es independientemente seleccionada del
 grupo consistente de hidrógeno, -OH, C₁ a C₁₂ alquilo, C₁ a
 C₁₂ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo,
 heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil,
 carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y
 amino, en donde:

25 dos R's ya se ambas en un solo C o en C's
 contiguas, junto con el C o C's al que están fijadas,
 opcionalmente forman un ciclo, y en donde las dos R's son
 posibles en un C, el C puede ser opcionalmente vinculado a
 una sola R con un doble enlace; y

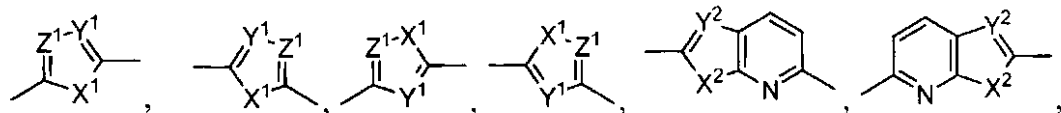
30 cada a y b son independientemente 0, 1, 2 ó 3; y
 siempre y cuando que W y W' sean anillos de 5
 miembros, A y E son ya sea ambas un enlace o ambas algo
 diferente a un enlace;

cada R^a es independientemente seleccionada del grupo consistente de $-OH$, $-CN-$, NO_2 , halógeno, C_1 a C_{12} alquilo, C_1 a C_{12} heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonil sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino;

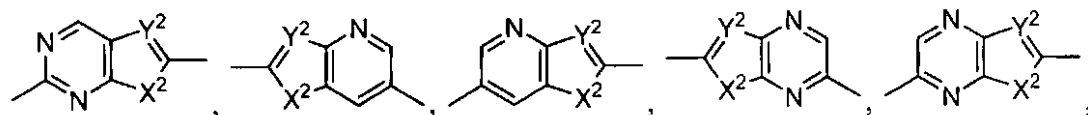
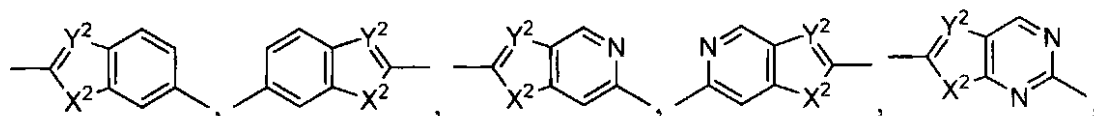
cada r es independientemente 0, 1, 2, ó 3;

W y W' son cada una independientemente seleccionadas del grupo que consiste de:

10

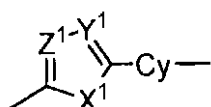


15



20

y



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

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

25

X^2 es NH , O o S ,

W y W' son cada uno independientemente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de $-OH$, $-CN-$, NO_2 , halógeno, C_1 a C_{12} alquilo, C_1 a C_{12} heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino, y

Cy es un cicloalquilo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 5 a 12 miembros, heterociclo, grupo arilo o grupo heteroarilo en donde hasta tres heteroátomos son independientemente N, S u O y el cual es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de -OH, -CN-, NO₂, halógeno, C₁ a C₁₂ alquilo, C₁ a C₁₂ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino;

Cada R^c, R^d, R^e y R^f es independientemente seleccionado del grupo consistente de: hidrógeno, C₁ a C₈ alquilo, C₁ a C₈ heteroalquilo, 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 independientemente N, O o S,

cada una de R^c, R^d y R^e puede ser sustituida opcionalmente por C₁ a C₈ alquilo, C₁ a C₈ heteroalquilo, aralquilo, o un anillo de 4 a 8 miembros que puede ser cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo o arilo en donde cada heteroátomo, si está presente, es independientemente N, O o S,

R^c y R^d son opcionalmente unidos para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, el cual es opcionalmente fusionado a otro anillo de heterociclo o heteroarilo de 3 a 5 miembros;

R^e y R^f son opcionalmente unidos para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros el cual es opcionalmente fusionado con otro anillo heterociclo o heteroarilo de 3 a 5 miembros;

Y y Y' son cada uno independientemente carbono o

nitrógeno; y

Z y Z' son independientemente seleccionadas del grupo consistente de hidrógeno, C₁ a C₈ alquilo, C₁ a C₈ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo heteroarilo, aralquilo 1-3 amino ácidos,
 5 -[U-(CR⁴₂)_t-NR⁵-C(R⁴₂)_t]_u-U-(CR⁴₂)_t-NR⁷-(CR⁴₂)_t-R⁸, -U-(CR⁴₂)_t-R⁸,
 y

-[U-(CR⁴₂)_t-NR⁵-(CR⁴₂)_t]_u-U-(CR⁴₂)_t-O-(CR⁴₂)_t-R⁸, en donde
 U se selecciona del grupo consistente de -C(O)- y
 10 S(O)₂-, cada R⁴, R⁵ y R⁷ es independientemente seleccionada del grupo consistente de hidrógeno, C₁ a C₈ alquilo, C₁ a C₈ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo y aralquilo,

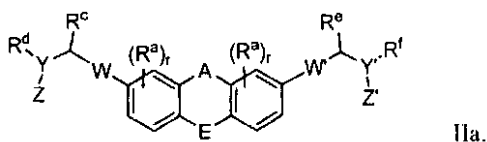
R⁸ se selecciona del grupo consistente de
 15 hidrógeno, C₁ a C₈ alquilo, C₁ a C₈ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, -C(O)-R⁸¹, -C(S)-R⁸¹, -C(O)-O-R⁸¹, -C(O)-N-R⁸¹₂, -S(O)₂-R⁸¹ y -S(O)₂-N-R⁸¹₂, en donde cada R⁸¹ es independientemente seleccionada del grupo consistente de hidrógeno, C₁ a C₈ alquilo, C₁ a C₈ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo,
 20 arilo, heteroarilo y aralquilo.

Opcionalmente, R⁷ y R⁸ forman juntos un anillo de 4 a 7 miembros,

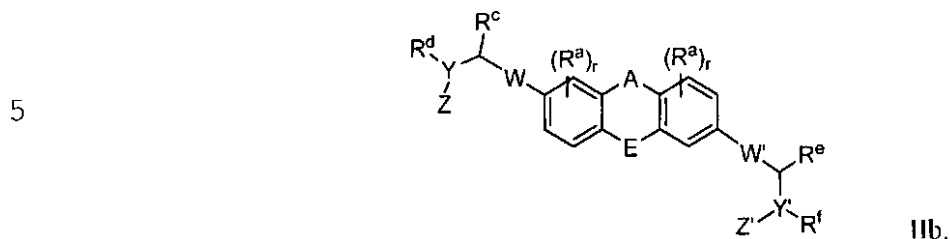
25 cada t es independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4, y
 u es 0, 1 ó 2.

En una primera modalidad del segundo aspecto, se proporcionan los compuestos de la fórmula IIa:

30



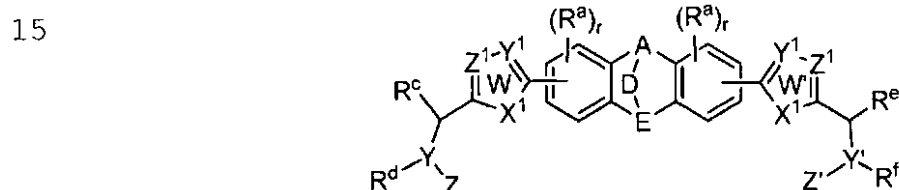
En una segunda modalidad del segundo aspecto, se proporcionan los compuestos de la fórmula IIb:



En una tercera modalidad del segundo aspecto, tanto A y E son -O-.

10 En una cuarta modalidad del segundo aspecto, A es -O- y E es -CH₂-, -C(CH₃)₂-, -C(CH₂CH₂)- o -C(O)-.

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



en donde,

20 D se encuentra presente o ausente, y si está presente, se selecciona del grupo consistente de -CR₂CR₂-, -CR₂-, -NR^N-, -O- y -S- en donde R^N es H, -OH, C₁ a C₁₂ alquilo, C₁ a C₁₂ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida, y cada R es seleccionada independientemente del grupo consistente de hidrógeno, -OH-, CN-, NO₂, halógeno, C₁ a C₁₂ alquilo, C₁ a C₁₂ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino;

30

A y E son:

cada uno independientemente $-\text{CR}_2-$, $-\text{CR}=$, $-\text{CR}_2-\text{CR}_2-$, $-\text{CR}=\text{CR}-$, $-\text{N}=\text{CR}-$, $-(\text{CR}_2)_a-\text{N}(\text{R}^N)-(\text{CR}_2)_a-$, $-(\text{CR}_2)_a-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^N)-(\text{CR}_2)_a-$, $-(\text{CR}_2)_a-\text{N}(\text{R}^N)-\text{C}(\text{O})-(\text{CR}_2)_a-$ o $-(\text{CR}_2)_b-\text{O}-(\text{CR}_2)_b-$, en donde:

5 R^N se selecciona del grupo consistente de H, $-\text{OH}$, C_1 a C_{12} alquilo, C_1 a C_{12} heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida;

10 cada R es independientemente seleccionada del grupo consistente de hidrógeno, $-\text{OH}$, $-\text{CN}-$, NO_2 , halógeno, C_1 a C_{12} alquilo, C_1 a C_{12} heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, 15 sulfonato, sulfonamida y amino, en donde:

los dos R's ya sea ambas en un sólo C o en C's contiguos, juntas con el C o C's al que están fijadas, opcionalmente forman un ciclo, y en donde las dos R's son posibles en un C, el C puede opcionalmente estar vinculado 20 a una sola R con un doble enlace;

cada a y b son independientemente 0, 1, 2, ó 3, siempre y cuando D esté presente, ambas b's no sean 0; y

R^N y R puedan ser reemplazadas por un enlace a D si D está presente;

25 si D está ausente, A y E pueden adicionalmente cada una independientemente ser un enlace, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O}_2)-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})-$ ó $-\text{N}=$, y

siempre y cuando W y W' sean ambas anillos de 5 miembros, A y E son ya sea ambas un enlace o ambas no son 30 un enlace;

cada R^a es independientemente seleccionada del grupo consistente de $-\text{OH}$, $-\text{CN}-$, NO_2 , halógeno, C_1 a C_{12}

alquilo, C_1 a C_{12} heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino;

5 cada r es independientemente 0, 1, 2 ó 3;

X^1 es CH_2 , NH , O ó S ,

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

10 W y W' son cada una independientemente opcionalmente sustituidas con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de $-OH$, $-CN$, NO_2 , halógeno, C_1 a C_{12} alquilo, C_1 a C_{12} heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino, y

15 Cada R^c , R^d , R^e y R^f es independientemente seleccionado del grupo consistente de: hidrógeno, C_1 a C_8 alquilo, C_1 a C_8 heteroalquilo, aralquilo y un anillo de 4 a 8 miembros que puede ser cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo o arilo, en donde,

20 cada heteroátomo, si está presente, es independientemente N , O o S ,

25 cada una de R^c , R^d y R^e puede ser sustituida opcionalmente por C_1 a C_8 alquilo, C_1 a C_8 heteroalquilo, aralquilo, o un anillo de 4 a 8 miembros que puede ser cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo o arilo en donde cada heteroátomo, si está presente, es independientemente N , O o S ,

30 R^c y R^d son opcionalmente unidos para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, el cual es opcionalmente fusionado a otro anillo de heterociclo o heteroarilo de 3 a 5 miembros;

R^e y R^f son opcionalmente unidas para formar un

heterociclo de 4 a 8 miembros, el cual es opcionalmente fusionado con otro heterociclo de 3 a 6 miembros.

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

5 Z y Z' son independientemente seleccionadas del grupo consistente de hidrógeno, C₁ a C₈ alquilo, C₁ a C₈ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo heteroarilo, aralquilo 1-3 amino ácidos,

10 - [U-(CR⁴₂)_t-NR⁵-C(R⁴₂)_t]_u-U-(CR⁴₂)_t-NR⁷-(CR⁴₂)_t-R⁸, -U-(CR⁴₂)_t-R⁸, y

 - [U-(CR⁴₂)_t-NR⁵-(CR⁴₂)_t]_u-U-(CR⁴₂)_t-O-(CR⁴₂)_t-R⁸, en donde,

 U se selecciona del grupo consistente de -C(O)- y S(O)₂-, cada R⁴, R⁵ y R⁷ es independientemente seleccionada del grupo consistente de hidrógeno, C₁ a C₈ alquilo, C₁ a C₈ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo y aralquilo,

15 heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo y aralquilo,

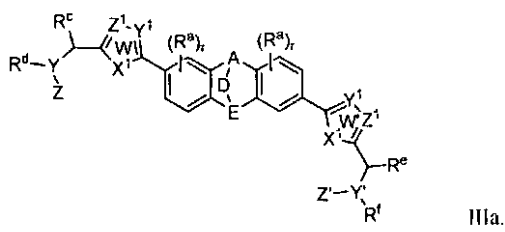
 R⁸ se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, C₁ a C₈ alquilo, C₁ a C₈ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, - C(O)-R⁸¹, -C(S)-R⁸¹, -C(O)-O-R⁸¹, -C(O)-N-R⁸¹₂, -S(O)₂-R⁸¹ y - S(O)₂-N-R⁸¹₂, en donde cada R⁸¹ es independientemente seleccionada del grupo consistente de hidrógeno, C₁ a C₈ alquilo, C₁ a C₈ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo y aralquilo.

20 C(O)-R⁸¹, -C(S)-R⁸¹, -C(O)-O-R⁸¹, -C(O)-N-R⁸¹₂, -S(O)₂-R⁸¹ y - S(O)₂-N-R⁸¹₂, en donde cada R⁸¹ es independientemente seleccionada del grupo consistente de hidrógeno, C₁ a C₈ alquilo, C₁ a C₈ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo y aralquilo.

25 Opcionalmente, R⁷ y R⁸ forman juntos un anillo de 4 a 7 miembros,

 cada t es independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4, y u es 0, 1 ó 2.

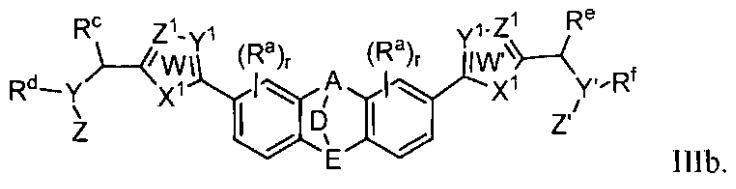
30 En una primera modalidad del tercer aspecto, se proporcionan los compuestos de la fórmula IIIa:



5

En una segunda modalidad del tercer aspecto, se proporcionan los compuestos de la fórmula IIIb:

10



En una tercera modalidad del tercer aspecto, tanto A como E son -O- y D está ausente.

En una cuarta modalidad del tercer aspecto, A es -O-, D está ausente y E es -CH₂-, -C(CH₃)₂-, C(CH₂CH₂)-, O - C(O)-.

En una quinta modalidad del tercer aspecto, una o ambas de X1 son -S-.

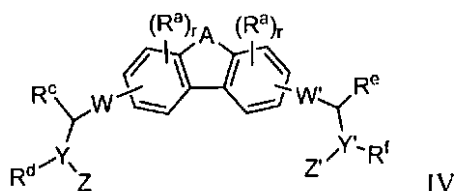
En una sexta modalidad del tercer aspecto, una o ambas de X1 son -O-.

En una séptima modalidad del tercer aspecto, una o ambas de X1 son -NH-.

En una octava modalidad del tercer aspecto, una o ambas de Y1 es -N-.

En una novena modalidad del tercer aspecto, una o ambas de Z1 es -N-.

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



en donde:

5 A es un enlace, , $-\text{CR}_2-$, $-\text{CR}=\text{}$, $-\text{CR}_2-\text{CR}_2-$, $-\text{CR}=\text{CR}-$,
 $-\text{N}=\text{CR}-$, $-(\text{CR}_2)_a-\text{N}(\text{R}^N)-(\text{CR}_2)_a-$, $-\text{O}-$,
 $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O}_2)-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}=\text{}$, $-(\text{CR}_2)_a-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^N)-(\text{CR}_2)_a-$
, $-(\text{CR}_2)_a-\text{N}(\text{R}^N)-\text{C}(\text{O})-(\text{CR}_2)_a-$ or $-(\text{CR}_2)_b-\text{O}-(\text{CR}_2)_b-$, en donde:
 R^N se selecciona del grupo consistente de H, $-\text{OH}$, C_1 a C_{12}
10 alquilo, C_1 a C_{12} heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo,
arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo,
alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato y
sulfonamida;

 cada R es independientemente seleccionada del
15 grupo consistente de hidrógeno, $-\text{OH}$, $-\text{CN}-$, NO_2 , halógeno, C_1
a C_{12} alquilo, C_1 a C_{12} heteroalquilo, cicloalquilo,
heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi,
alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido,
sulfonato, sulfonamida y amino, en donde:

20 los dos R's ya sea ambas en un sólo C o en C's
contiguos, juntas con el C o C's al que están fijadas,
opcionalmente forman un ciclo, y en donde las dos R's son
posibles en un C, el C puede opcionalmente estar vinculado
a una sola R con un doble enlace;

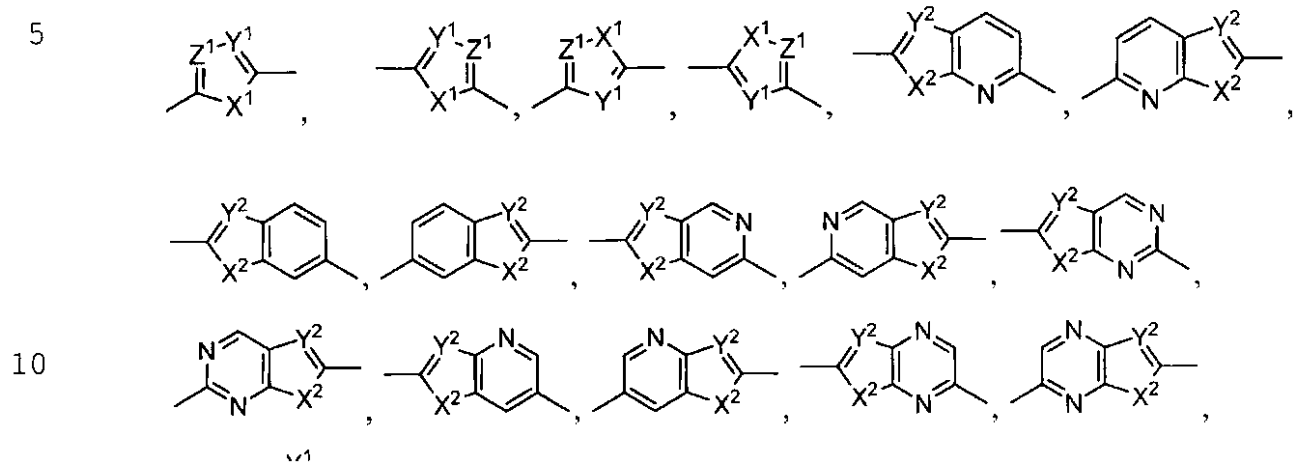
25 cada a y b son independientemente 0, 1, 2, ó 3; y
siempre y cuando W y W' sean ambas anillos de 5
miembros, A es un enlace;

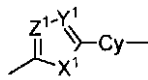
 cada R^a es independientemente seleccionada del
grupo consistente de $-\text{OH}$, $-\text{CN}-$, NO_2 , halógeno, C_1 a C_{12}
30 alquilo, C_1 a C_{12} heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo,
arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo,
alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato,

sulfonamida y amino;

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

W y W' son cada una seleccionadas independientemente del grupo consistente de:



y  en donde:

15 X^1 es CH_2 , NH , O ó S ,

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

X^2 es NH , O ó S ,

20 W y W' son cada una independientemente opcionalmente sustituidas con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de $-OH$, $-CN$, NO_2 , halógeno, C_1 a C_{12} alquilo, C_1 a C_{12} heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo

25 sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino, y

Cy es un cicloalquilo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 5 a 12 miembros, heterociclo, grupo arilo o grupo heteroarilo en donde hasta tres heteroátomos son independientemente N , S u O y el cual es opcionalmente

30 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de $-OH$, $-CN$, NO_2 , halógeno, C_1 a C_{12} alquilo, C_1 a C_{12} heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo,

heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino;

Cada R^c , R^d , R^e y R^f es independientemente
5 seleccionado del grupo consistente de: hidrógeno, C_1 a C_8 alquilo, C_1 a C_8 heteroalquilo, aralquilo y un anillo de 4 a 8 miembros que puede ser cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo o arilo, en donde,

10 cada heteroátomo, si está presente, es independientemente N, O o S,

cada una de R^c , R^d y R^e puede ser sustituida opcionalmente por C_1 a C_8 alquilo, C_1 a C_8 heteroalquilo, aralquilo, o un anillo de 4 a 8 miembros que puede ser cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo o arilo en donde
15 cada heteroátomo, si está presente, es independientemente N, O o S,

R^c y R^d son opcionalmente unidos para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, el cual es opcionalmente fusionado a otro anillo de heterociclo o heteroarilo de 3 a
20 5 miembros;

R^e y R^f son opcionalmente unidas para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, el cual es opcionalmente fusionado con otro anillo heterociclo o heteroarilo de 3 a 5 miembros;

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

Z y Z' son independientemente seleccionadas del grupo consistente de hidrógeno, C_1 a C_8 alquilo, C_1 a C_8 heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo
30 heteroarilo, aralquilo 1-3 amino ácidos,

$-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-C(R^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$, $-U-(CR^4_2)_t-R^8$,

y

$-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_v-U-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$, en donde

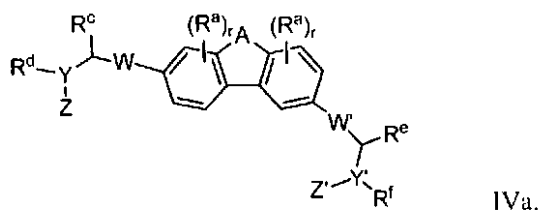
U se selecciona del grupo consistente de $-C(O)-$ y $S(O)_2-$, cada R^4 , R^5 y R^7 es independientemente seleccionada del grupo consistente de hidrógeno, C_1 a C_8 alquilo, C_1 a C_8 heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo y aralquilo,

R^8 se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, C_1 a C_8 alquilo, C_1 a C_8 heteroalquilo, 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} es independientemente seleccionada del grupo consistente de hidrógeno, C_1 a C_8 alquilo, C_1 a C_8 heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo y aralquilo.

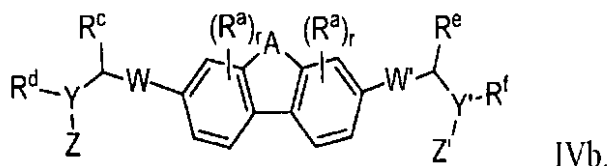
Opcionalmente, R^7 y R^8 forman juntos un anillo de 4 a 7 miembros,

cada t es independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4, y u es 0, 1 ó 2.

En una primera modalidad del cuarto aspecto, se proporcionan los compuestos de la fórmula IVa:



En una segunda modalidad del cuarto aspecto, se proporcionan los compuestos de la fórmula IVb:



En una tercera modalidad del cuarto aspecto, A es

-S-.

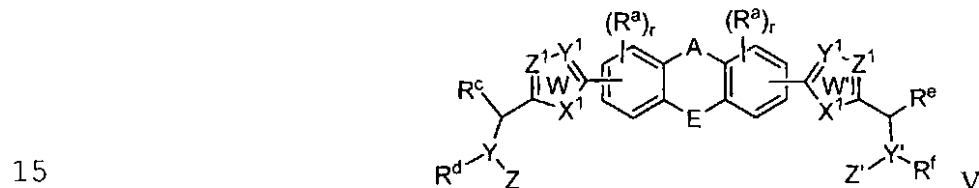
En una cuarta modalidad del cuarto aspecto, A es
-S(O)₂-.

En una quinta modalidad del cuarto aspecto, A es
5 -O-.

En una sexta modalidad del cuarto aspecto, A es -
CH₂-.

En una séptima modalidad del cuarto aspecto, A es
-CH₂CH₂-.

10 En un quinto aspecto de la modalidad, se
proporcionan los compuestos de la fórmula V:



en donde:

A y E son:

20 cada uno independientemente -CR₂-, -CR=, -CR₂-CR₂-
, -CR=CR-, -N=CR-, -(CR₂)_a-N(R^N)-(CR₂)_a-, -(CR₂)_a-C(O)-N(R^N)-
(CR₂)_a-, -(CR₂)_a-N(R^N)-C(O)-(CR₂)_a- or -(CR₂)_b-O-(CR₂)_b-, en
donde:

25 R^N se selecciona del grupo consistente de H, -OH,
C₁ a C₁₂ alquilo, C₁ a C₁₂ heteroalquilo, cicloalquilo,
heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi,
alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido,
sulfonato y sulfonamida;

30 cada R es independientemente seleccionada del
grupo consistente de hidrógeno, -OH, -CN-, NO₂, halógeno, C₁
a C₁₂ alquilo, C₁ a C₁₂ heteroalquilo, cicloalquilo,
heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi,
alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido,

sulfonato, sulfonamida y amino, en donde:

los dos R's ya sea ambas en un sólo C o en C's contiguos, juntas con el C o C's al que están fijadas, opcionalmente forman un ciclo, y en donde las dos R's son
5 posibles en un C, el C puede opcionalmente estar vinculado a una sola R con un doble enlace;

cada a y b son independientemente 0, 1, 2, ó 3; y siempre y cuando A y E sean ya sea un enlace o ambas no sean un enlace;

10 cada R^a es independientemente seleccionada del grupo consistente de -OH, -CN-, NO₂, halógeno, C₁ a C₁₂ alquilo, C₁ a C₁₂ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato,
15 sulfonamida y amino;

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

X¹ es CH₂, NH, O ó S,

Y¹, y Z¹ son cada una independientemente CH o N,

W y W' son cada una independientemente
20 opcionalmente sustituidas con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de -OH, -CN-, NO₂, halógeno, C₁ a C₁₂ alquilo, C₁ a C₁₂ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo
25 sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino, y

cada R^c, R^d, R^e y R^f es independientemente seleccionado del grupo consistente de: hidrógeno, C₁ a C₈ alquilo, C₁ a C₈ heteroalquilo, aralquilo y un anillo de 4 a 8 miembros que puede ser cicloalquilo, heterociclo,
30 heteroarilo o arilo, en donde,

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

cada una de R^c , R^d y R^e puede ser sustituida
 opcionalmente por C_1 a C_8 alquilo, C_1 a C_8 heteroalquilo,
 aralquilo, o un anillo de 4 a 8 miembros que puede ser
 cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo o arilo en donde
 5 cada heteroátomo, si está presente, es independientemente
 N, O o S,

R^c y R^d son opcionalmente unidos para formar un
 heterociclo de 4 a 8 miembros, el cual es opcionalmente
 fusionado a otro anillo de heterociclo o heteroarilo de 3 a
 10 5 miembros;

R^e y R^f son opcionalmente unidas para formar un
 heterociclo de 4 a 8 miembros, el cual es opcionalmente
 fusionado con otro heterociclo de 3 a 5 miembros;

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

Z y Z' son independientemente seleccionadas del
 grupo consistente de hidrógeno, C_1 a C_8 alquilo, C_1 a C_8
 heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo
 heteroarilo, aralquilo 1-3 amino ácidos,

20 $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-C(R^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$, $-U-(CR^4_2)_t-R^8$,
 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 consistente de $-C(O)-$ y
 $S(O)_2-$, cada R^4 , R^5 y R^7 es independientemente seleccionada
 25 del grupo consistente de hidrógeno, C_1 a C_8 alquilo, C_1 a C_8
 heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo,
 heteroarilo y aralquilo,

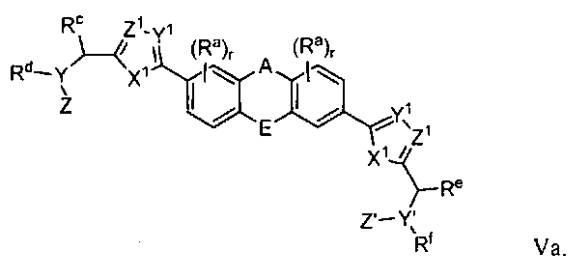
R^8 se selecciona del grupo consistente de
 hidrógeno, C_1 a C_8 alquilo, C_1 a C_8 heteroalquilo,
 30 cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, $-$
 $C(O)-R^{81}$, $-C(S)-R^{81}$, $-C(O)-O-R^{81}$, $-C(O)-N-R^{81}_2$, $-S(O)_2-R^{81}$ y $-$
 $S(O)_2-N-R^{81}_2$, en donde cada R^{81}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

seleccionada del grupo consistente de hidrógeno, C_1 a C_8 alquilo, C_1 a C_8 heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo y aralquilo.

Opcionalmente, R^7 y R^8 forman juntos un anillo de 4 a 7 miembros,

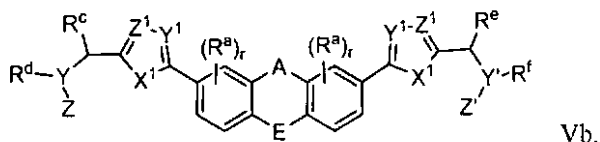
cada t es independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4, y u es 0, 1 ó 2.

En una primera modalidad del quinto aspecto, se proporcionan los compuestos de la fórmula Va:



15

En una segunda modalidad del quinto aspecto, se proporcionan los compuestos de la fórmula Vb:



20

En una tercera modalidad del quinto aspecto, tanto A como E son -O-.

En una cuarta modalidad del quinto aspecto, A es -O- y E es $-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-$, $-C(CH_2CH_2)-$ ó $-C(O)-$.

25

En una quinta modalidad del quinto aspecto, una o ambas X^1 son -S-.

En una sexta modalidad del quinto aspecto, una o ambas X^1 son -O-.

En una séptima modalidad del quinto aspecto, una o ambas X^2 son -NH-.

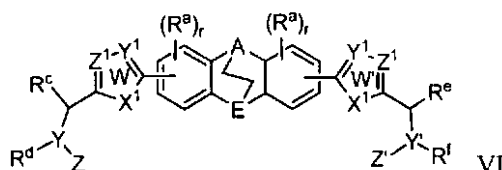
30

En una octava modalidad del quinto aspecto, una o

ambas Y^1 son -N-.

En una novena modalidad del quinto aspecto, una o ambas Z^1 son -N-.

En un sexto aspecto, se proporcionan los
5 compuestos de la fórmula VI:



10 en donde:

A y E son:

cada uno independientemente -CR₂-, -CR₂-CR₂-, -
CR=CR-, -N=CR-, -(CR₂)_a-N(R^N)-(CR₂)_a-, -(CR₂)_a-C(O)-N(R^N)-(CR₂)_a-
15 , -(CR₂)_a-N(R^N)-C(O)-(CR₂)_a- o -(CR₂)_b-O-(CR₂)_b-, en donde:

15 R^N se selecciona del grupo consistente de H, -OH,
C₁ a C₁₂ alquilo, C₁ a C₁₂ heteroalquilo, cicloalquilo,
heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi,
alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido,
sulfonato y sulfonamida;

20 cada R es independientemente seleccionada del
grupo consistente de hidrógeno, -OH, -CN-, NO₂, halógeno, C₁
a C₁₂ alquilo, C₁ a C₁₂ heteroalquilo, cicloalquilo,
heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi,
alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido,
25 sulfonato, sulfonamida y amino, en donde:

los dos R's ya sea ambas en un sólo C o en C's
contiguos, juntas con el C o C's al que están fijadas,
opcionalmente forman un ciclo, y en donde las dos R's son
posibles en un C, el C puede opcionalmente estar vinculado
30 a una sola R con un doble enlace;

cada a y b son independientemente 0, 1, 2, ó 3,
siempre y cuando ambas b's no sean 0; y

cada R^a es independientemente seleccionada del grupo consistente de $-OH$, $-CN$, NO_2 , halógeno, C_1 a C_{12} alquilo, C_1 a C_{12} heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino;

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

X^1 es CH_2 , NH , O ó S ,

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

10 X^2 es NH , O ó S ,

W y W' son cada una independientemente opcionalmente sustituidas con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de $-OH$, $-CN$, NO_2 , halógeno, C_1 a C_{12} alquilo, C_1 a C_{12} heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino, y

20 cada R^c , R^d , R^e y R^f es independientemente seleccionado del grupo consistente de: hidrógeno, C_1 a C_8 alquilo, C_1 a C_8 heteroalquilo, 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 independientemente N , O o S ,

25 cada una de R^c , R^d , R^e y R^f puede ser sustituida opcionalmente por C_1 a C_8 alquilo, C_1 a C_8 heteroalquilo, aralquilo, o un anillo de 4 a 8 miembros que puede ser cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo o arilo en donde cada heteroátomo, si está presente, es independientemente
30 N , O o S ,

R^c y R^d son opcionalmente unidos para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, el cual es opcionalmente

fusionado a otro anillo de heterociclo o heteroarilo de 3 a 5 miembros;

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

5 Z y Z' son independientemente seleccionadas del grupo consistente de hidrógeno, C₁ a C₈ alquilo, C₁ a C₈ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo heteroarilo, aralquilo 1-3 amino ácidos,

10 $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-C(R^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$, $-U-(CR^4_2)_t-R^8$, y

$-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$,

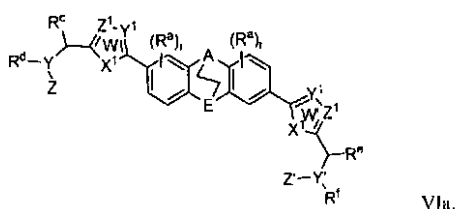
U se selecciona del grupo consistente de -C(O)- y S(O)₂-, cada R⁴, R⁵ y R⁷ es independientemente seleccionada del grupo consistente de hidrógeno, C₁ a C₈ alquilo, C₁ a C₈ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, 15 heteroarilo y aralquilo,

R⁸ se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, C₁ a C₈ alquilo, C₁ a C₈ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, - 20 C(O)-R⁸¹, -C(S)-R⁸¹, -C(O)-O-R⁸¹, -C(O)-N-R⁸¹₂, -S(O)₂-R⁸¹ y -S(O)₂-N-R⁸¹₂, en donde cada R⁸¹ es independientemente seleccionada del grupo consistente de hidrógeno, C₁ a C₈ alquilo, C₁ a C₈ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo y aralquilo.

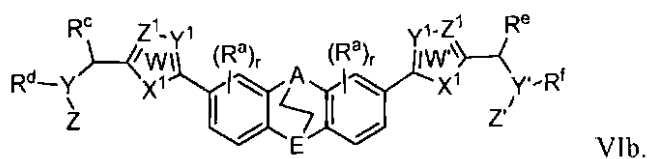
25 Opcionalmente, R⁷ y R⁸ forman juntos un anillo de 4 a 7 miembros,

cada t es independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4, y u es 0, 1 ó 2.

30 En una primera modalidad del sexto aspecto, se proporcionan los compuestos de la fórmula VIa:

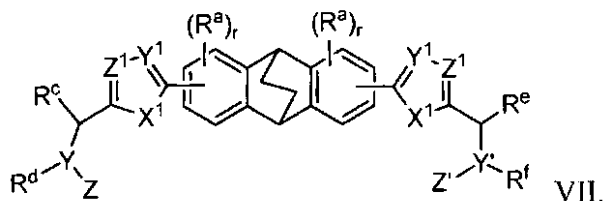


5 En una segunda modalidad del sexto aspecto, se proporcionan los compuestos de la fórmula VIb:



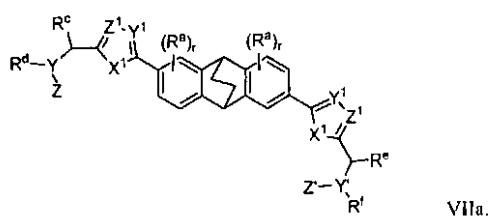
10

En una tercera modalidad del sexto aspecto, se proporcionan los compuestos de la fórmula VII:



15

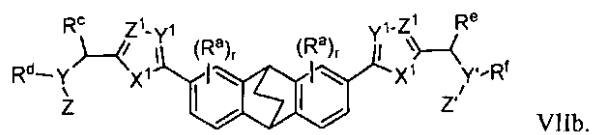
En una cuarta modalidad del sexto aspecto, se proporcionan los compuestos de la fórmula VIIa:



20

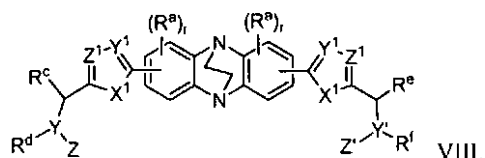
25

En una quinta modalidad del sexto aspecto, se proporcionan los compuestos de la fórmula VIIb:

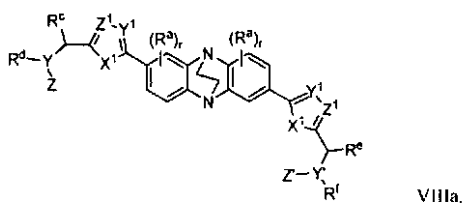


30

En una sexta modalidad del sexto aspecto, se proporcionan los compuestos de la fórmula VIII:

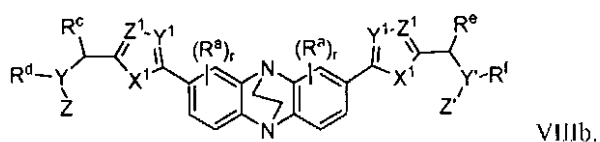


5 En una séptima modalidad del sexto aspecto, se proporcionan los compuestos de la fórmula VIIIa:



10

En una octava modalidad del sexto aspecto, se proporcionan los compuestos de la fórmula VIIIb.



15

En una novena modalidad del sexto aspecto, una o ambas X^1 son -O-.

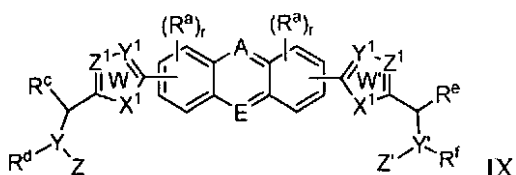
20 En una décima modalidad del sexto aspecto, una o ambas X^1 son -NH-.

En una décimo primer modalidad del sexto aspecto, una o ambas X^1 son -S-.

En una décimo segunda modalidad del sexto aspecto, una o ambas Z^1 son -N-.

25 En una décimo tercer modalidad del sexto aspecto, una o ambas Y^1 son -N-.

En un séptimo aspecto de la invención, se proporcionan los compuestos de la fórmula IX:



30

en donde:

A y E son cada uno independientemente -CR= ó -N=,
en donde R se selecciona del grupo consistente de
5 hidrógeno, -OH,- CN-, NO₂, halógeno, C₁ a C₁₂ alquilo, C₁ a
C₁₂ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo,
heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil,
carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y
amino;

10 cada R^a es independientemente seleccionada del
grupo consistente de -OH,- CN-, NO₂, halógeno, C₁ a C₁₂
alquilo, C₁ a C₁₂ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo,
arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo,
alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato,
15 sulfonamida y amino;

cada r es independientemente 0, 1, 2 ó 3;
X¹ es CH₂, NH, O ó S,
Y¹ y Z¹ son cada una independientemente CH o N,
X² es NH, O ó S,

20 W y W' son cada una independientemente
opcionalmente sustituidas con uno o más sustituyentes
seleccionados del grupo consistente de -OH,- CN-, NO₂,
halógeno, C₁ a C₁₂ alquilo, C₁ a C₁₂ heteroalquilo,
cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo,
25 alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo
sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino, y

cada R^c, R^d, R^e y R^f es independientemente
seleccionado del grupo consistente de: hidrógeno, C₁ a C₈
alquilo, C₁ a C₈ heteroalquilo, aralquilo y un anillo de 4 a
30 8 miembros que puede ser cicloalquilo, heterociclo,
heteroarilo o arilo, en donde,

cada heteroátomo, si está presente, es

independientemente N, O o S,

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

10 R^c y R^d son opcionalmente unidos para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, el cual es opcionalmente fusionado a otro anillo de heterociclo o heteroarilo de 3 a 5 miembros;

15 R^e y R^f son opcionalmente unidos para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, el cual es opcionalmente fusionado a otro anillo de heterociclo o heteroarilo de 3 a 5 miembros;

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

20 Z y Z' son independientemente seleccionadas del grupo consistente de hidrógeno, C_1 a C_8 alquilo, C_1 a C_8 heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo heteroarilo, aralquilo 1-3 amino ácidos,

$-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-C(R^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$, $-U-(CR^4_2)_t-R^8$,
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:

25 U se selecciona del grupo consistente de $-C(O)-$ y $S(O)_2-$, cada R^4 , R^5 y R^7 es independientemente seleccionada del grupo consistente de hidrógeno, C_1 a C_8 alquilo, C_1 a C_8 heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo y aralquilo,

30 R^8 se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, C_1 a C_8 alquilo, C_1 a C_8 heteroalquilo, 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} es independientemente seleccionada del grupo consistente de hidrógeno, C_1 a C_8 alquilo, C_1 a C_8 heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo y aralquilo.

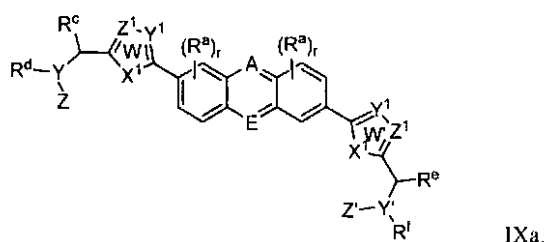
Opcionalmente, R^7 y R^8 forman juntos un anillo de 4 a 7 miembros,

cada t es independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4, y u es 0, 1 ó 2.

10

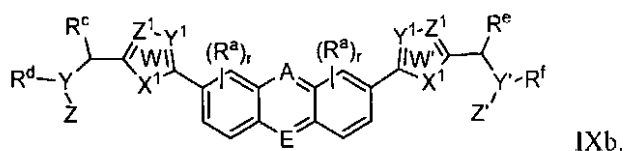
En una primera modalidad del séptimo aspecto, se proporcionan los compuestos de la fórmula IXa:

15



En una segunda modalidad del séptimo aspecto, se proporcionan los compuestos de la fórmula IXb:

20



En una tercera modalidad del séptimo aspecto, A y E son $-N=$.

25

En una cuarta modalidad del séptimo aspecto, una o ambas X^1 son $-S-$.

En una quinta modalidad del séptimo aspecto, una o ambas X^1 son $-O-$.

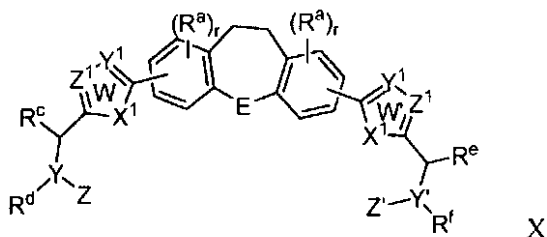
30

En una sexta modalidad del séptimo aspecto, una o ambas X^1 son $-NH-$.

En una séptima modalidad del séptimo aspecto, una o ambas Y' son $-N-$.

En una octava modalidad del séptimo aspecto, una o ambas Z^1 es -N-.

En un octavo aspecto de la invención, se proporcionan los compuestos de la fórmula X:



en donde:

10 E es $-\text{CR}_2-$, $-\text{CR}=\text{}$, $-\text{CR}_2-\text{CR}_2-$, $-\text{CR}=\text{CR}-$, $-\text{N}=\text{CR}-$, $-(\text{CR}_2)_a-\text{N}(\text{R}^N)-(\text{CR}_2)_a-$, $-(\text{CR}_2)_a-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^N)-(\text{CR}_2)_a-$, $-(\text{CR}_2)_a-\text{N}(\text{R}^N)-\text{C}(\text{O})-(\text{CR}_2)_a-$ o $-(\text{CR}_2)_b-\text{O}-(\text{CR}_2)_b-$, en donde:

15 R^N se selecciona del grupo consistente de H, -OH, C_1 a C_{12} alquilo, C_1 a C_{12} heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida;

20 cada R es independientemente seleccionada del grupo consistente de hidrógeno, -OH, -CN-, NO_2 , halógeno, C_1 a C_{12} alquilo, C_1 a C_{12} heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino, en donde:

25 los dos R's ya sea ambas en un sólo C o en C's contiguos, juntas con el C o C's al que están fijadas, opcionalmente forman un ciclo, y en donde las dos R's son posibles en un C, el C puede opcionalmente estar vinculado a una sola R con un doble enlace;

30 cada a y b son independientemente 0, 1, 2, ó 3;

cada R^a es independientemente seleccionada del grupo consistente de -OH, -CN-, NO_2 , halógeno, C_1 a C_{12}

alquilo, C_1 a C_{12} heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino;

5 cada r es independientemente 0, 1, 2 ó 3;

X^1 es CH_2 , NH , O ó S ,

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

10 W y W' son cada una independientemente opcionalmente sustituidas con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de $-OH$, $-CN$, NO_2 , halógeno, C_1 a C_{12} alquilo, C_1 a C_{12} heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino, y

15 cada R^c , R^d , R^e y R^f es independientemente seleccionado del grupo consistente de: hidrógeno, C_1 a C_8 alquilo, C_1 a C_8 heteroalquilo, aralquilo y un anillo de 4 a 8 miembros que puede ser cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo o arilo, en donde,

20 cada heteroátomo, si está presente, es independientemente N , O o S ,

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

30 R^c y R^d son opcionalmente unidos para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, el cual es opcionalmente fusionado a otro anillo de heterociclo o heteroarilo de 3 a 5 miembros;

R^e y R^f son opcionalmente unidos para formar un

heterociclo de 4 a 8 miembros, el cual es opcionalmente fusionado a otro anillo de heterociclo o heteroarilo de 3 a 5 miembros;

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

Z y Z' son independientemente seleccionadas del grupo consistente de hidrógeno, C₁ a C₈ alquilo, C₁ a C₈ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo heteroarilo, aralquilo 1-3 amino ácidos,
 10 -[U-(CR⁴₂)_t-NR⁵-C(R⁴₂)_t]_u-U-(CR⁴₂)_t-NR⁷-(CR⁴₂)_t-R⁸, -U-(CR⁴₂)_t-R⁸,
 y
 -[U-(CR⁴₂)_t-NR⁵-(CR⁴₂)_t]_u-U-(CR⁴₂)_t-O-(CR⁴₂)_t-R⁸, en donde:

U se selecciona del grupo consistente de -C(O)- y S(O)₂-, cada R⁴, R⁵ y R⁷ es independientemente seleccionada
 15 del grupo consistente de hidrógeno, C₁ a C₈ alquilo, C₁ a C₈ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo y aralquilo,

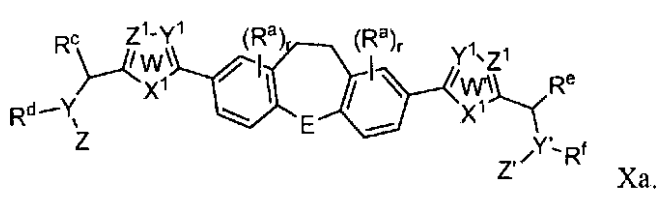
R⁸ se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, C₁ a C₈ alquilo, C₁ a C₈ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, -
 20 C(O)-R⁸¹, -C(S)-R⁸¹, -C(O)-O-R⁸¹, -C(O)-N-R⁸¹₂, -S(O)₂-R⁸¹ y -S(O)₂-N-R⁸¹₂, en donde cada R⁸¹ es independientemente seleccionada del grupo consistente de hidrógeno, C₁ a C₈ alquilo, C₁ a C₈ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo,
 25 arilo, heteroarilo y aralquilo.

Opcionalmente, R⁷ y R⁸ forman juntos un anillo de 4 a 7 miembros,

cada t es independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4, y
 u es 0, 1 ó 2.

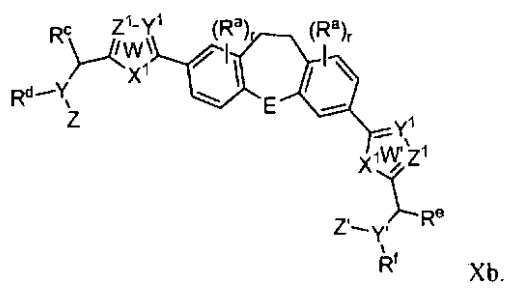
30

En una primera modalidad del octavo aspecto, se proporcionan los compuestos de la fórmula Xa:



5

En una segunda modalidad del octavo aspecto, se proporcionan los compuestos de la fórmula Xb:



10

En una tercera modalidad del octavo aspecto, una o ambas X^1 son -S-.

15

En una cuarta modalidad del octavo aspecto, una o ambas X^1 son -O-.

En una quinta modalidad del octavo aspecto, una o ambas X^1 son -NH-.

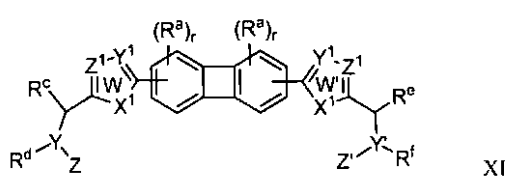
20

En una sexta modalidad del octavo aspecto, una o ambas Y^1 son -N-.

En una séptima modalidad del octavo aspecto, una o ambas Z^1 es -N-.

En un noveno aspecto de la invención, se proporcionan los compuestos de la fórmula XI:

25



30

en donde:

cada R^a es independientemente seleccionada del

grupo consistente de -OH, -CN-, NO₂, halógeno, C₁ a C₁₂ alquilo, C₁ a C₁₂ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino;

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

X¹ es CH₂, NH, O ó S,

Y¹, y Z¹ son cada una independientemente CH o N,

W y W' son cada una independientemente opcionalmente sustituidas con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de -OH, -CN-, NO₂, halógeno, C₁ a C₁₂ alquilo, C₁ a C₁₂ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino, y

cada R^c, R^d, R^e y R^f es independientemente seleccionado del grupo consistente de: hidrógeno, C₁ a C₈ alquilo, C₁ a C₈ heteroalquilo, 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 independientemente N, O o S,

cada una de R^c, R^d, R^e y R^f puede ser sustituida opcionalmente por C₁ a C₈ alquilo, C₁ a C₈ heteroalquilo, aralquilo, o un anillo de 4 a 8 miembros que puede ser cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo o arilo en donde

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

R^c y R^d son opcionalmente unidos para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, el cual es opcionalmente fusionado a otro anillo de heterociclo o heteroarilo de 3 a 5 miembros;

R^e y R^f son opcionalmente unidos para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, el cual es opcionalmente fusionado a otro anillo de heterociclo o heteroarilo de 3 a 5 miembros;

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

Z y Z' son independientemente seleccionadas del grupo consistente de hidrógeno, C_1 a C_8 alquilo, C_1 a C_8 heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo
10 heteroarilo, aralquilo 1-3 amino ácidos,

$-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-C(R^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$, $-U-(CR^4_2)_t-R^8$,
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 consistente de $-C(O)-$ y
15 $S(O)_2-$, cada R^4 , R^5 y R^7 es independientemente seleccionada del grupo consistente de hidrógeno, C_1 a C_8 alquilo, C_1 a C_8 heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo y aralquilo,

R^8 se selecciona del grupo consistente de
20 hidrógeno, C_1 a C_8 alquilo, C_1 a C_8 heteroalquilo, 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} es independientemente seleccionada del grupo consistente de hidrógeno, C_1 a C_8
25 alquilo, C_1 a C_8 heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo y aralquilo.

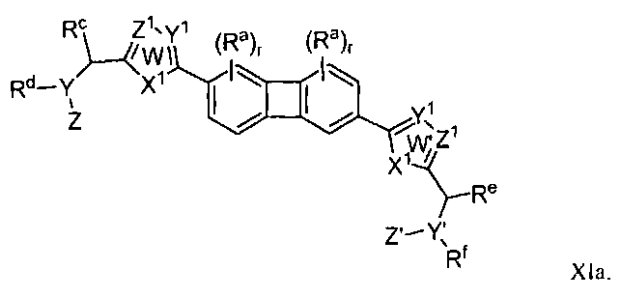
Opcionalmente, R^7 y R^8 forman juntos un anillo de 4 a 7 miembros,

30 cada t es independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4, y
u es 0, 1 ó 2.

En una primera modalidad del noveno aspecto, se

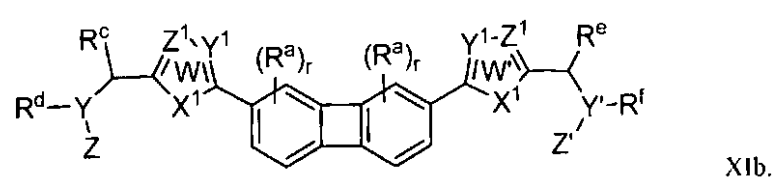
proporcionan los compuestos de la fórmula Xia:

5



En una segunda modalidad del noveno aspecto, se proporcionan los componentes de la fórmula Xib:

10



En una tercera modalidad del noveno aspecto, una o ambas X¹ son -S-.

En una cuarta modalidad del noveno aspecto, una o ambas X¹ son -O-.

En una quinta modalidad del noveno aspecto, una o ambas X¹ son -NH-.

20

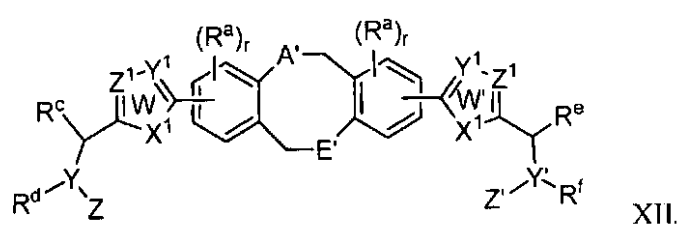
En una sexta modalidad del noveno aspecto, una o ambas Y¹ son -N-.

En una séptima modalidad del noveno aspecto, una o ambas Z¹ es -N-.

25

En un décimo aspecto de la invención, se proporcionan los compuestos de la fórmula XII:

30



en donde:

A' y E' son cada uno independientemente -CR2-, -CR=, -N(R^N), -O-, -S-, -S(O2)-, -S(O)-, o -N=, en donde:

R^N se selecciona del grupo consistente de H, -OH, C₁ a C₁₂ alquilo, C₁ a C₁₂ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida, y

R se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, -OH, -CN, -NO₂, halógeno, C₁ a C₁₂ alquilo, C₁ a C₁₂ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino;

cada R^a es independientemente seleccionado del grupo consistente de -OH, -CN, -NO₂, halógeno, C₁ a C₁₂ alquilo, C₁ a C₁₂ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino;

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

X¹ es CH₂, NH, O o S,

Y¹ y Z¹ son independientemente CH o N,

W y W' son cada una independientemente opcionalmente sustituidas con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de -OH, -CN-, NO₂, halógeno, C₁ a C₁₂ alquilo, C₁ a C₁₂ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino, y

cada una de R^c, R^d, R^e y R^f puede ser sustituida opcionalmente por C₁ a C₈ alquilo, C₁ a C₈ heteroalquilo, aralquilo, o un anillo de 4 a 8 miembros que puede ser

cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo o arilo en donde

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

R^c y R^d son opcionalmente unidos para formar un
5 heterociclo de 4 a 8 miembros, el cual es opcionalmente
fusionado a otro anillo de heterociclo o heteroarilo de 3 a
5 miembros;

R^e y R^f son opcionalmente unidos para formar un
heterociclo de 4 a 8 miembros, el cual es opcionalmente
10 fusionado a otro anillo de heterociclo o heteroarilo de 3 a
5 miembros;

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

Z y Z' son independientemente seleccionadas del
15 grupo consistente de hidrógeno, C_1 a C_8 alquilo, C_1 a C_8
heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo
heteroarilo, aralquilo 1-3 amino ácidos,
- $[U-(CR^4)_t-NR^5-C(R^4)_t]_u-U-(CR^4)_t-NR^7-(CR^4)_t-R^8$, $-U-(CR^4)_t-R^8$,
y

20 - $[U-(CR^4)_t-NR^5-(CR^4)_t]_u-U-(CR^4)_t-O-(CR^4)_t-R^8$, en donde

U se selecciona del grupo consistente de $-C(O)-$ y
 $S(O)_2-$, cada R^4 , R^5 y R^7 es independientemente seleccionada
del grupo consistente de hidrógeno, C_1 a C_8 alquilo, C_1 a C_8
heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo,
25 heteroarilo y aralquilo,

R^8 se selecciona del grupo consistente de
hidrógeno, C_1 a C_8 alquilo, C_1 a C_8 heteroalquilo,
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 -
30 $S(O)_2-N-R^{81}_2$, en donde cada R^{81} es independientemente
seleccionada del grupo consistente de hidrógeno, C_1 a C_8
alquilo, C_1 a C_8 heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo,

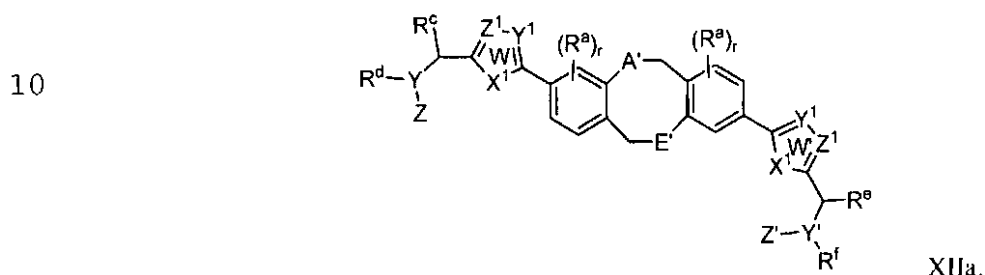
arilo, heteroarilo y aralquilo.

Opcionalmente, R^7 y R^8 forman juntos un anillo de 4 a 7 miembros,

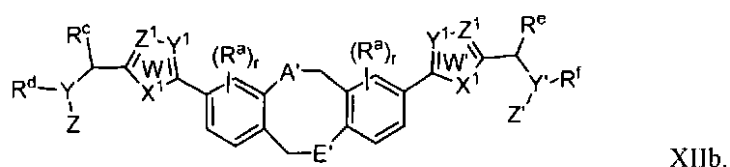
cada t es independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4, y

5 u es 0, 1 ó 2.

En una primera modalidad del décimo aspecto, se proporcionan los compuestos de la fórmula XIIa:



En una segunda modalidad del décimo aspecto, se proporcionan los compuestos de la fórmula XIIb:



20 En una tercera modalidad del décimo aspecto, una o ambas X^1 son -S-.

En una cuarta modalidad del décimo aspecto, una o ambas X^1 son -O-.

25 En una quinta modalidad del décimo aspecto, una o ambas X^1 son -NH-.

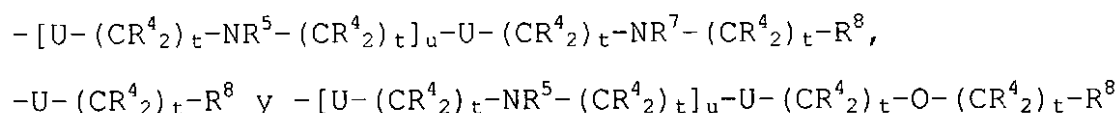
En una sexta modalidad del décimo aspecto, una o ambas Y^1 son -N-.

En una séptima modalidad del décimo aspecto, una o ambas Z^1 son -N-.

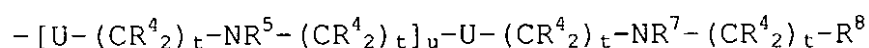
30 En un décimo primer aspecto de la invención, Z y Z' en cualquiera de los anteriores aspectos, son cada una 1-3 amino ácidos.

En una primera modalidad del décimo primer aspecto, los amino ácidos están todos en la configuración D o todos den la configuración L.

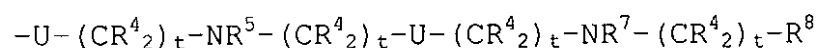
En una segunda modalidad del décimo primer aspecto, Z y Z' son cada una independientemente seleccionadas del grupo consistente de



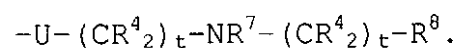
En una tercera modalidad del décimo primer aspecto, una o ambas Z y Z' son



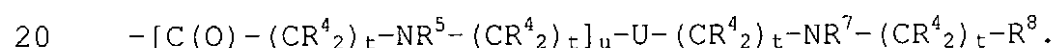
En una cuarta modalidad del décimo primer aspecto, una o ambas Z y Z' son



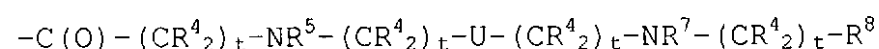
En una quinta modalidad del décimo primer aspecto, una o ambas Z y Z' son



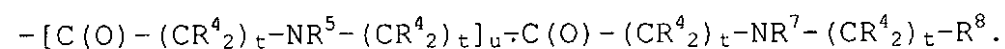
En una sexta modalidad del décimo primer aspecto, una o ambas Z y Z' son



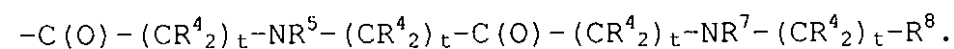
En una séptima modalidad del décimo primer aspecto, una o ambas Z y Z' son



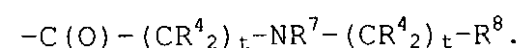
En una octava modalidad del décimo primer aspecto, una o ambas Z y Z' son



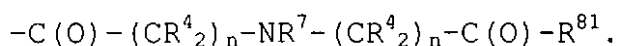
En una novena modalidad del décimo primer aspecto, una o ambas Z y Z' son



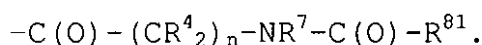
En una décima modalidad del décimo primer aspecto, una o ambas Z y Z' son



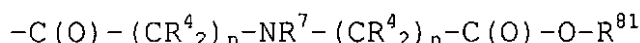
En una décimo primera modalidad del décimo primer aspecto, una o ambas Z y Z' son



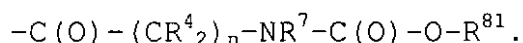
5 En una décimo segunda modalidad del décimo primer aspecto, una o ambas Z y Z' son



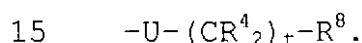
En una décimo tercera modalidad del décimo primer aspecto, una o ambas Z y Z' son



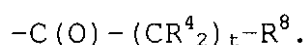
10 En una décimo cuarta modalidad del décimo primer aspecto, una o ambas Z y Z' son



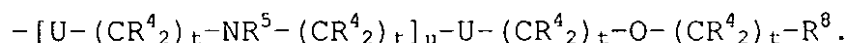
En una décimo quinta modalidad del décimo primer aspecto, una o ambas Z y Z' son



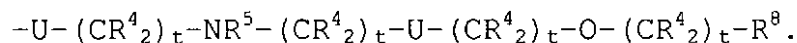
En una décimo sexta modalidad del décimo primer aspecto, una o ambas Z y Z' son



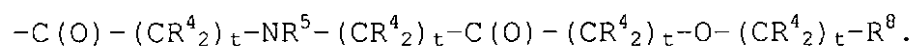
20 En una décimo séptima modalidad del décimo primer aspecto, una o ambas Z y Z' son



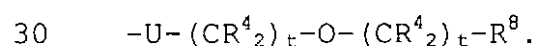
En una décimo octava modalidad del décimo primer aspecto, una o ambas Z y Z' son



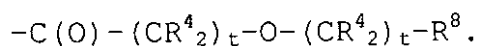
25 En una décimo novena modalidad del décimo primer aspecto, una o ambas Z y Z' son



En una vigésima modalidad del décimo primer aspecto, una o ambas Z y Z' son



En una vigésimo primera modalidad del décimo primer aspecto, una o ambas Z y Z' son



En una vigésimo segunda modalidad del décimo primer aspecto, una o ambas Z y Z' son $-C(O)-(CR^4_2)_n-NR^7-R^8$ en donde R⁷ y R⁸ juntas forman un anillo de 4-7 miembros.

5 Un duodécimo aspecto de la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende los compuestos de la invención.

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

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

Un décimo cuarto aspecto de la invención
15 proporciona un método para el tratamiento de la hepatitis C que comprende la administración a un sujeto en necesidad del mismo, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención.

20

DESCRIPCIÓN DETALLADA

A menos que se diga de otra forma, los siguientes términos utilizados en esta solicitud, incluyendo la descripción y reivindicaciones, tienen las definiciones
25 dadas más adelante. Debe notarse que, como se usa en la descripción y las reivindicaciones adjuntadas, las formas singulares "un" "uno/a" y "el" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. La deficinición de términos estándares de química pueden
30 encontrarse en trabajos de referencia, incluyendo Carey y Sundberg (2007) "Advanced Organic Chemistry 5ª Edición" Vols. A y B, Springer Science+Business Media LLC, Nueva

York. La práctica de la presente invención empleará, a menos que se indique de otra forma, métodos convencionales de química orgánica sintética, espectroscopía másica, métodos preparativos y analíticos de cromatografía, química
5 proteínica, bioquímica, técnicas recombinatorias de ADN y farmacología.

El término "alcanoil" como se usa aquí, contempla un grupo carbonilo con un grupo alquilo más bajo como sustituyente.

10 El término "alquenilo" como se usa aquí, contempla radicales de alqueno de cadena recta o ramificada sustituido o insustituido, incluyendo ambas formas, E- y Z-, que contiene de dos a ocho átomos de carbono. El grupo alqueno puede ser opcionalmente sustituido con uno o más
15 sustituyentes seleccionados del grupo consistente de -CN, -NO₂, -CO₂R, -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, -SO₂R, -SO₃R, -S(O)₂N(R^N)₂, fosfato, fosfonato, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo y heteroarilo.

20 El término "alcoxi" como se usa aquí, contempla un oxígeno con un grupo alquilo más bajo como sustituyente, e incluye metoxi, etoxi, butoxi, trifluorometoxi y similares. También incluye sustituyentes divalentes vinculados o dos átomos de oxígeno separados, tales como,
25 sin limitación, -O-(CH₂)₁₋₄-O-, -O-CF₂-O-, -O-(CH₂)₁₋₄-O-(CH₂CH₂-O)₁₋₄- y -(O-CH₂CH₂-O)₁₋₄-.

El término "alcoxycarbonilo" como se usa aquí, contempla un grupo carbonilo con un grupo alcoxi como sustituyente.

30 El término "alquilo" como se usa aquí, contempla radicales alquilo de cadena recta o ramificada sustituidos o insustituidos que contienen de uno a quince átomos de

carbono. El término "alquilo más bajo" como se usa aquí, contempla ambos, los radicales alquilo de cadena recta o ramificada, que contienen de uno a seis átomos de carbono e incluye metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *tert*-butilo y similares. El grupo alquilo puede ser opcionalmente sustituido con uno o más de los sustituyentes seleccionados del halógeno, -CN, -NO₂, -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, -SO₂R, -SO₃R, -S(O)₂N(R^N)₂, fosfato, fosfonato, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo y heteroarilo.

El término "alquilenilo", "alquenilenilo" y "alquinilenilo" como se usa aquí, se refiere a los grupos "alquilo", "alquenilo" y "alquinilo", respectivamente, cuando son divalentes, ej, fijado a los dos átomos.

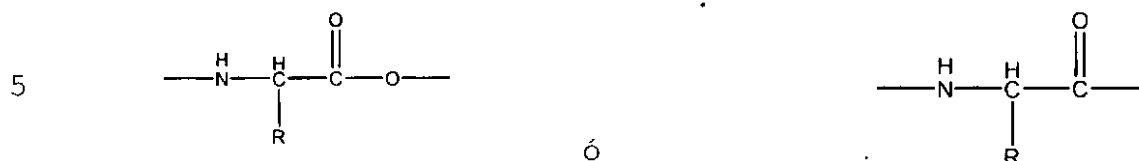
El término "alquilsulfonilo" como se usa aquí, contempla un grupo sulfonilo que tiene un grupo alquilo más bajo como sustituyente.

El término "alquinilo" como se usa aquí, contempla cadena de carbono recta o ramificada, sustituida o insustituida, 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-metilo-1-butinilo y similares. El grupo alquinilo puede ser opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, -CN, -NO₂, -CO₂R, -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, -SO₂R, -SO₃R, -S(O)₂N(R^N)₂, fosfato, fosfonato, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo y heteroarilo.

El término "amino" como se usa aquí, contempla un

grupo de la estructura $-NR^N_2$.

El término "amino ácido" como se usa aquí, contempla un grupo de la estructura



en cualquiera de las configuraciones D ó L, e incluye, pero no está limitado a los veinte amino ácidos "estándares": isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano, valina, alanina, asparagina, aspartate, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina e histidina. La presente invención también incluye, sin limitación, amino ácidos de configuración D, amino ácidos beta, amino ácidos que tienen cadenas laterales, así como todos los amino ácidos no naturales conocidos para un experto en la materia.

El término "aralquilo" como se usa aquí, contempla un grupo alquilo más bajo que tiene un grupo aromático como sustituyente, cuyo grupo aromático puede ser sustituido o insustituido. El grupo aralquilo puede ser opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{O}-\text{R}$, $-\text{N}(\text{R}^N)_2$, $-\text{N}(\text{R}^N)\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{N}(\text{R}^N)\text{S}(\text{O})_2\text{R}$, $-\text{SR}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^N)_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^N)_2$, $-\text{SOR}$, $-\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{SO}_3\text{R}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^N)_2$, fosfato, fosfonato, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo y heteroarilo.

Los términos "arilo", "grupo aromático," o "anillo aromático" como se usan aquí, contemplan grupos aromáticos de un solo anillo y múltiple sustituidos o no sustituidos (por ejemplo, fenilo, piridila y pirazol, etc.), y sistemas anulares policíclicos (naftilo y

quinilínico, etc.). Los anillos policíclicos pueden tener dos o más anillos en los que dos átomos son comunes para dos anillos contiguos (los anillos se "fusionan") en donde al menos uno de los anillos es aromático, ej., los otros

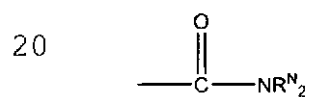
5 anillos pueden ser cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heterociclos y/o heteroarilos. El grupo arilo puede ser opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo, -CN, -NO₂, -CO₂R, -C(O)R, -O-R, -N(R^N)₂, -N(R^N)C(O)R, -N(R^N)S(O)₂R, -SR, -

10 C(O)N(R^N)₂, -OC(O)R, -OC(O)N(R^N)₂, -SOR, -SO₂R, -SO₃R, -S(O)₂N(R^N)₂, -SiR₃, -P(O)R, fosfato, fosfonato, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo y heteroarilo.

El término "arilsulfonilo" como se usa aquí, contempla un grupo sulfonilo que tiene un grupo arilo como

15 sustituyente. El término pretende incluir, sin limitación, arilo monovalente así como un arilo múltiple Valente (ej., arilos divalentes).

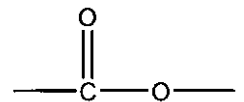
El término "carbamoil" como se usa aquí, contempla un grupo de la estructura



El término "carbonilo" como se usa aquí, contempla un grupo de la estructura



El término "carboxil" como se usa aquí, contempla un grupo de la estructura



30 El término "cicloalquilo" como se usa aquí, contempla radicales cíclicos de alquilo sustituidos o insustituidos que contienen de tres a doce átomos de

carbono, en incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares. El término "cicloalquilo" también incluye sistemas policíclicos que tienen dos anillos en los que dos o más átomos son comunes a dos átomos contiguos (los anillos son "fusionados"). El grupo cicloalquilo puede ser opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, -CN, -NO₂, -CO₂R, -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, -SO₂R, -S(O)₂N(R^N)₂, fosfato, fosfonato, alquilo, cicloalquenilo, arilo y heteroarilo.

El término "cicloalquenilo" como se usa aquí, contempla radicales de alquenilo cíclicos sustituidos o insustituidos que contienen de cuatro a doce átomos de carbono en el que hay al menos un doble enlace entre dos de los anillos de carbono e incluye ciclopentenilo, ciclohexenilo, y similares. El término "cicloalquenilo" también incluye sistemas policíclicos que tienen dos anillos en los que dos o más átomos son comunes a dos anillos contiguos (los anillos son "fusionados"). El grupo cicloalquenilo puede ser opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, -CN, -NO₂, -CO₂R, -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, -SO₂R, -S(O)₂N(R^N)₂, fosfato, fosfonato, alquilo, cicloalquenilo, arilo y heteroarilo.

El término "halo" o "halógeno" como se usa aquí, incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "heteroalquilo" como se usa aquí, contempla un alquilo con uno o más heteroátomos.

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

El término "grupo heterocíclico", "heterociclo" o "anilo heterocíclico" como se usa aquí, contempla radicales cíclicos aromáticos y no aromáticos sustituidos o insustituidos que tienen al menos un heteroátomo como miembro anular. Los grupos heterocíclicos preferidos son aquellos que contienen cinco o seis átomos anulares que incluyen al menos un heteroátomo e incluye aminos cíclicos tales como morfolino, piperidino, pirrolidino, y similares y éteres cíclicos, tales como tetrahydrofurano, tetrahidropirano y similares. Los grupos heterocíclicos aromáticos, también denominados grupos "heteroarilos", contempla grupos hetero-aromáticos de un solo anillo que pueden incluir de uno a tres heteroátomos, por ejemplo, pirrolo, furano, tiofeno, imidazolo, oxazolo, tiazolo, triazolo, pirazolo, oxodiazolo, tiadiazolo, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina y similares. El término heteroarilo también incluye sistemas policíclicos hetero-aromáticos que tienen dos o más anillos en los que dos o más átomos son comunes a dos anillos contiguos (los anillos son "fusionados") en donde al menos uno de los anillos es un heteroarilo, ej., los otros anillos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenos, arilo, heterociclos y/o heteroarilos. Ejemplos de sistemas heteroaromáticos policíclicos incluyen quinolina, isoquinolina, cinolina, tetrahydroisoquinolina, quinoxalina, quinazolina, bencimidazol, benzofurano, benzotiofeno, benzoxazol, benzotiazol, indazol, purina, benzotriazol, pirrolepiridina, pirrazolopiridina y similares. El grupo heterocíclico puede ser opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halo, alquilo, -CN, -NO₂, -CO₂R, -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, -

$\text{OC(O)N(R}^{\text{N}}\text{)}_2$, $-\text{SOR}$, $-\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{SO}_3\text{R}$, $-\text{S(O)}_2\text{N(R}^{\text{N}}\text{)}_2$, $-\text{SiR}_3$, $-\text{P(O)R}$,
fosfato, fosfonato, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo y
heteroarilo.

El término "oxo" como se usa aquí, contempla un
5 átomo de oxígeno fijado con un enlace doble.

"Farmacéuticamente aceptable" o
"farmacológicamente aceptable", se refiere a un material
que no es biológicamente o de otra manera indeseado, ej.,
el material puede ser administrado a un individuo sin
10 provocar ningún efecto biológico indeseable o interactuar
de una forma deletérea con cualquiera de los componentes de
la composición en la que está contenido.

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a
una sal de un compuesto de la invención que está hecha con
15 contraiones considerados en la materia como generalmente
aceptables para usos farmacéuticos y que posee la actividad
farmacológica deseada del compuesto padre. Tales sales
incluyen: (1) sales de adición ácidas, formadas con ácidos
inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico,
20 ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y
similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido
acético, ácido propiónico, ácido hexanóico, ácido
ciclopentanepropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico,
ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido
25 málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico,
ácido cítrico, ácido benzoico, ácido benzoico 3-(4-
hidroxibenzoil), ácido cinámico, ácido mandélico, ácido
metanesulfónico, ácido etanesulfónico, ácido 1,2-etano-
disulfónico, ácido 2-hidroxietanesulfónico, ácido
30 benzenosulfónico, ácido 4-clorobenzenosulfónico, ácido 2-
naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido
canforsulfónico, ácido 4-metilbicyclo[2.2.2]-oct-2-ene-1-

carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido terciario butilacético, ácido sulfúrico lauril, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto padre es reemplazado por un ion metálico, ej., un ion metálico alcali, un ion de tierra alcalino, o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina, morfolina, piperidina, dimetilamina, dietilamina y similares. También están incluidas las sales de amino ácidos tales como alginatos y similares, y sales de ácidos orgánicos tales como ácidos glucúrmicos y galactunóricos y similares (ver, ej., Berge et al., 1977, *J. Pharm. Sci.* 66:1-19).

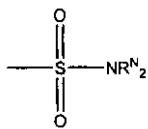
Los términos "fosfato" y "fosfonato" como se usan aquí, se refieren a las fracciones que tienen las siguientes estructuras, respectivamente:



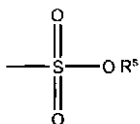
Los términos "sales" e "hidratos" se refieren a las formas hidratadas del compuesto que afectaría favorablemente las propiedades físicas o farmacocinéticas del compuesto, tales como solubilidad, sabor agradable, absorción, distribución, metabolismo y excreción. Otros factores, de naturaleza más práctica, que los expertos en la materia tomarían en cuenta para la selección, incluyen el costo de la materia prima, facilidad de cristalización, rendimiento, estabilidad, solubilidad, higroscopicidad, fluidez y manufactura del fármaco en bruto resultante.

El término sulfonamida como se usa aquí,

contempla un grupo que tiene la estructura



5 El término "sulfonato" como se usa aquí, contempla un grupo que tiene la estructura

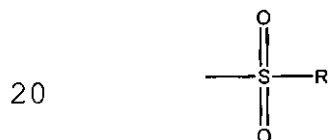


10 en donde R^{S} se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, C_1 - C_{10} alquilo, C_2 - C_{10} algenilo, C_2 - C_{10} alquinilo, C_1 - C_{10} alcanoil o C_1 - C_{10} alcoxicarbonilo.

El término "sulfonilo" como se usa aquí, contempla un grupo que tiene la estructura



"Sulfonilo sustituido" como se usa aquí, contempla un grupo que tiene la estructura



incluyendo, pero no limitado a, alquilosulfonilo y arilosulfonilo.

25 El término "tiocarbonilo", como se usa aquí, quiere decir un carbonilo en donde un átomo de oxígeno ha sido reemplazado con un azufre.

Cada R es independientemente seleccionada de hidrógeno, -OH, -CN, -NO₂, halógeno, C_1 to C_{12} alkyl, C_1 to C_{12} heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, 30 alcoxicarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida, amino y oxo.

Cada R^{N} es independientemente seleccionado del

grupo consistente de hidrógeno, -OH, C₁ a C₁₂ alquilo, C₁ a C₁₂ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida.

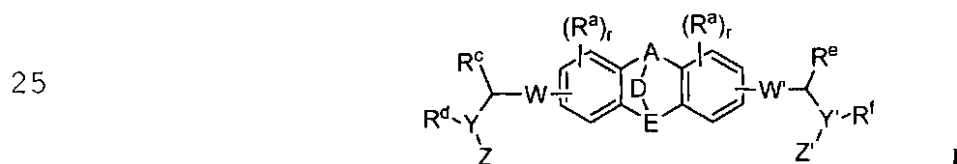
5 Se pueden tomar dos R^N junto con C, O, N o S al que están fijados para formar un anillo de siete miembros que pueden contener opcionalmente otro heteroátomo.

Los compuestos de la presente invención pueden ser usados para inhibir o reducir la actividad del VHC, particularmente la proteína NS5A del VHC. En estos contextos, la inhibición y reducción de la actividad de la proteína NS5A se refiere a un nivel menor de la actividad medida en relación con un experimento de control en el que las células o los sujetos no son tratados con el compuesto

15 de prueba. En aspectos particulares, la inhibición o reducción en la actividad medida es de al menos una reducción o inhibición del 10%. Un experto en la materia apreciará que la reducción o inhibición de la actividad medida de al menos 20%, 50%, 75%, 90% ó 100% o cualquier

20 número intermedio, puede ser preferida para aplicaciones en particular.

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



en donde:

D se encuentra presente o ausente, y si está presente, se selecciona del grupo consistente de:

30

-CR₂CR₂-, -CR₂-, -NR^N-, -O- y -S- en donde:

R^N es H, -OH, C₁ a C₁₂ alquilo, C₁ a C₁₂

heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida, y cada R es seleccionada independientemente del grupo consistente de hidrógeno, -OH, -CN-, NO₂, halógeno, C₁ a C₁₂ alquilo, C₁ a C₁₂ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino;

10 A y E son:

cada uno independientemente -CR₂-, -CR=, -CR₂-CR₂-, -CR=CR-, -N=CR-, -(CR₂)_a-N(R^N)-(CR₂)_a-, -(CR₂)_a-C(O)-N(R^N)-(CR₂)_a-, -(CR₂)_a-N(R^N)-C(O)-(CR₂)_a- or -(CR₂)_b-O-(CR₂)_b-, en donde:

15 R^N se selecciona del grupo consistente de H, -OH, C₁ a C₁₂ alquilo, C₁ a C₁₂ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida;

20 cada R es independientemente seleccionada del grupo consistente de hidrógeno, -OH, -CN-, NO₂, halógeno, C₁ a C₁₂ alquilo, C₁ a C₁₂ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino, en donde:

los dos R's ya sea ambas en un sólo C o en C's contiguos, juntas con el C o C's al que están fijadas, opcionalmente forman un ciclo, y en donde las dos R's son posibles en un C, el C puede opcionalmente estar vinculado a una sola R con un doble enlace;

30 cada a y b son independientemente 0, 1, 2, ó 3, siempre y cuando D esté presente, ambas b's no sean 0; y R^N

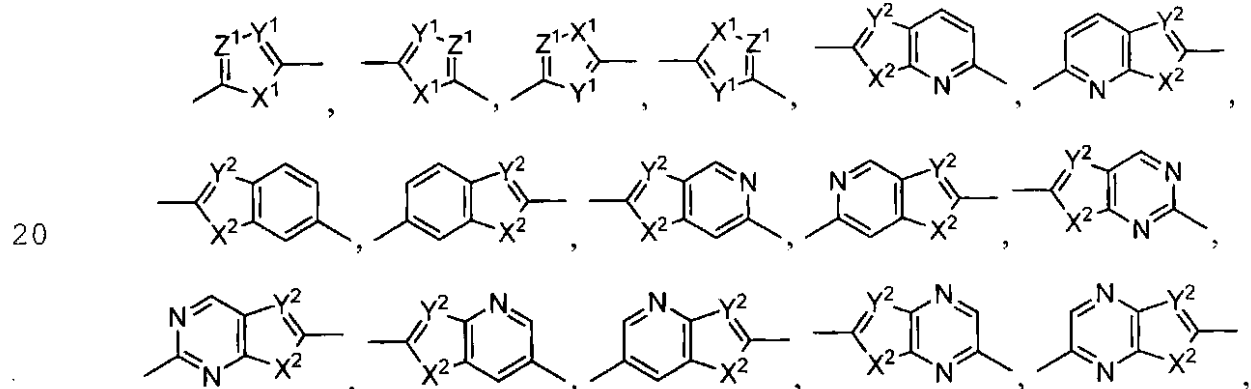
y R puedan ser reemplazadas por un enlace a D si D está presente; si D está ausente, A y E pueden adicionalmente cada una independientemente ser un enlace, -O-, -S-, -S(O₂)-, -S(O)-, -C(O)- ó -N=, y

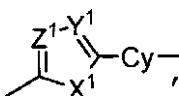
5 siempre y cuando W y W' sean ambos anillos de 5 miembros, A y E son ya sea ambas un enlace o ambas no son un enlace;

cada R^a es independientemente seleccionada del grupo consistente de -OH-, -CN-, NO₂, halógeno, C₁ a C₁₂ alquilo, C₁ a C₁₂ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino;

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

15 W y W' son seleccionadas independientemente del grupo consistente de



y , en donde:

25 X¹ es CH₂, NH, O ó S,

Y¹, Y² y Z¹ son cada una independientemente CH o N,

X² es NH, O ó S,

W y W' son cada una independientemente opcionalmente sustituidas con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de -OH-, -CN-, NO₂, halógeno, C₁ a C₁₂ alquilo, C₁ a C₁₂ heteroalquilo,

cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino, y

Cy es un cicloalquilo monocíclico, bicíclico o
5 tricíclico de 5 a 12 miembros, heterociclo, grupo arilo o grupo heteroarilo en donde hasta tres heteroátomos son independientemente N, S u O y el cual es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de -OH, -CN-, NO₂, halógeno, C₁ a C₁₂ alquilo, C₁ a C₁₂
10 heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino;

cada R^c, R^d, R^e y R^f es independientemente
15 seleccionado del grupo consistente de: hidrógeno, C₁ a C₈ alquilo, C₁ a C₈ heteroalquilo, 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
20 independientemente N, O o S,

cada una de R^c, R^d, R^e y R^f puede ser sustituida
opcionalmente por C₁ a C₈ alquilo, C₁ a C₈ heteroalquilo, aralquilo, o un anillo de 4 a 8 miembros que puede ser cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo o arilo en donde
25 cada heteroátomo, si está presente, es independientemente N, O o S,

R^c y R^d son opcionalmente unidos para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, el cual es opcionalmente fusionado a otro anillo de heterociclo o heteroarilo de 3 a
30 5 miembros;

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

Z y Z' son independientemente seleccionadas del grupo consistente de hidrógeno, C₁ a C₈ alquilo, C₁ a C₈ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo heteroarilo, aralquilo 1-3 amino ácidos,

5 $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-C(R^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$, $-U-(CR^4_2)_t-R^8$,
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 consistente de -C(O)- y S(O)₂-, cada R⁴, R⁵ y R⁷ es independientemente seleccionada
10 del grupo consistente de hidrógeno, C₁ a C₈ alquilo, C₁ a C₈ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo y aralquilo,

R⁸ se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, C₁ a C₈ alquilo, C₁ a C₈ heteroalquilo,
15 cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, -C(O)-R⁸¹, -C(S)-R⁸¹, -C(O)-O-R⁸¹, -C(O)-N-R⁸¹₂, -S(O)₂-R⁸¹ y -S(O)₂-N-R⁸¹₂, en donde cada R⁸¹ es independientemente seleccionada del grupo consistente de hidrógeno, C₁ a C₈ alquilo, C₁ a C₈ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo,
20 arilo, heteroarilo y aralquilo.

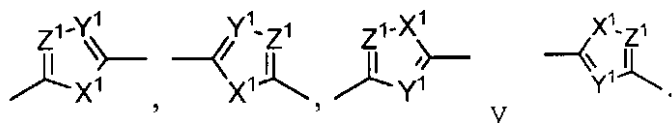
Opcionalmente, R⁷ y R⁸ forman juntos un anillo de 4 a 7 miembros,

cada t es independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4, y

u es 0, 1 ó 2.

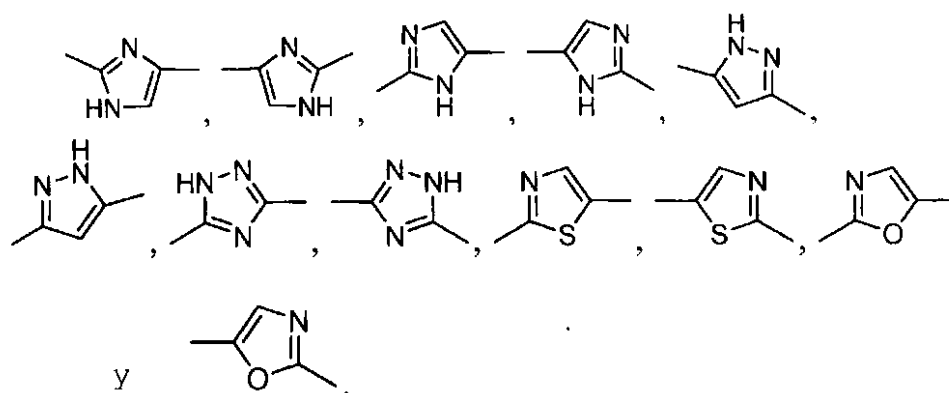
25

En una primera modalidad del primer aspecto, una o ambas de W y W' se seleccionan del grupo consistente de



30

En una segunda modalidad del primer aspecto, una o ambas de W y W' se seleccionan del grupo consistente de



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

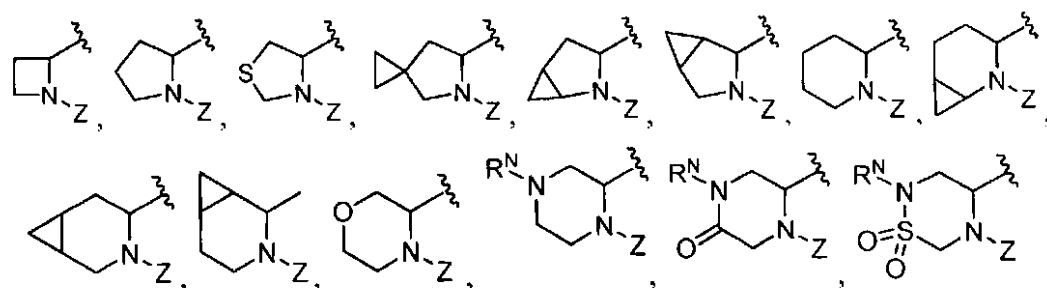
cada heteroátomo, si está presente, es independientemente N, O o S,

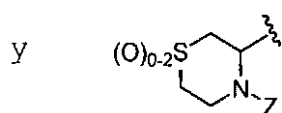
R^c y R^d son opcionalmente unidos para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, el cual es opcionalmente fusionado a otro anillo de heterociclo o heteroarilo de 3 a 6 miembros;

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

En una cuarta modalidad del primer aspecto, una o ambas de R^c y R^d o R^e y R^f son opcionalmente unidas para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, el cual es opcionalmente fusionado con otro heterociclo de 3 a 6 miembros.

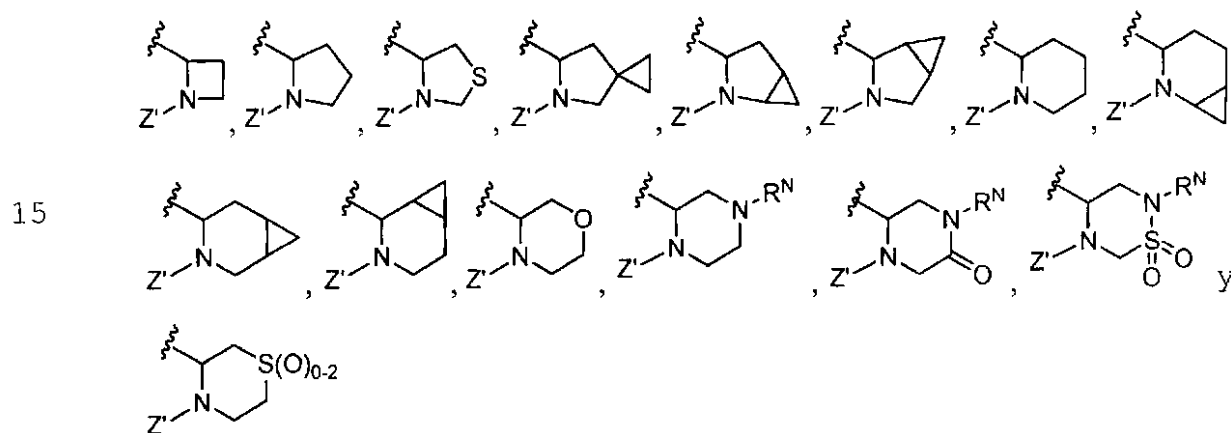
En una quinta modalidad del primer aspecto, R^c y R^d se unen y forman un sistema de anillo fusionado heterocíclico seleccionado del grupo que consiste de:





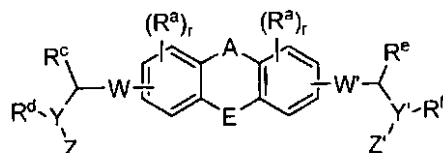
en donde RN se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, -OH, C₁ a C₁₂ alquilo, C₁ a C₁₂ heteroalquilo, 5 cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida.

En una sexta modalidad del primer aspecto, R^e y R^f 10 se unen y forman un sistema de anillo fusionado heterocíclico, seleccionado del grupo consistente de:



compuestos tienen la fórmula II:

20



II

25

en donde:

A y E son:

cada uno independientemente un enlace, -O-, -S-,
-S(O₂)-, -S(O)-, -C(O)-, -N=, -CR₂-, -CR=, -CR₂-CR₂-, -CR=CR-,
-N=CR-, -(CR₂)_a-N(R^N)-(CR₂)_a-, -(CR₂)_a-C(O)-N(R^N)-(CR₂)_a-,
30 (CR₂)_a-N(R^N)-C(O)-(CR₂)_a-, o
-(CR₂)_b-O-(CR₂)_b-, en donde:

R^N se selecciona del grupo consistente de

hidrógeno, -OH, C₁ a C₁₂ alquilo, C₁ a C₁₂ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida.

5 cada R es independientemente seleccionada del grupo consistente de hidrógeno, -OH, -CN, -NO₂, halógeno, C₁ a C₁₂ alquilo, C₁ a C₁₂ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino, en donde:

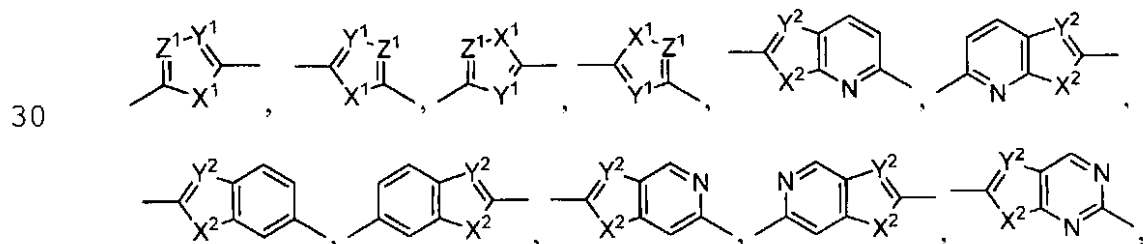
dos R's ya se ambas en un solo C o en C's contiguas, junto con el C o C's al que están fijadas, opcionalmente forman un ciclo, y en donde las dos R's son posibles en un C, el C puede ser opcionalmente vinculado a una sola R con un doble enlace; y

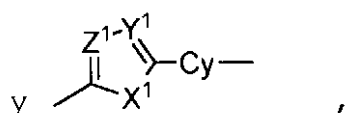
cada a y b son independientemente 0, 1, 2 ó 3; y siempre y cuando que W y W' sean anillos de 5 miembros, A y E son ya sea ambas un enlace o ambas algo diferente a un enlace;

20 cada R^a es independientemente seleccionada del grupo consistente de -OH, -CN-, NO₂, halógeno, C₁ a C₁₂ alquilo, C₁ a C₁₂ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonil sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino;

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

W y W' son cada una independientemente seleccionadas del grupo que consiste de:





en donde:

5 X^1 es CH_2 , NH , O ó S ,

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

X^2 es NH , O ó S ,

10 W y W' son cada una independientemente
opcionalmente sustituidas con uno o más sustituyentes
seleccionados del grupo consistente de $-OH$, $-CN$, NO_2 ,
halógeno, C_1 a C_{12} alquilo, C_1 a C_{12} heteroalquilo,
cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo,
alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo
15 sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino, y

Cy es un cicloalquilo monocíclico, bicíclico o
trícíclico de 5 a 12 miembros, heterociclo, grupo arilo o
grupo heteroarilo en donde hasta tres heteroátomos son
independientemente N , S u O y el cual es opcionalmente
20 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del
grupo de $-OH$, $-CN$, NO_2 , halógeno, C_1 a C_{12} alquilo, C_1 a C_{12}
heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo,
heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil,
carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y
25 amino;

cada R^c , R^d , R^e y R^f es independientemente
seleccionado del grupo consistente de: hidrógeno, C_1 a C_8
alquilo, C_1 a C_8 heteroalquilo, aralquilo y un anillo de 4 a
8 miembros que puede ser cicloalquilo, heterociclo,
30 heteroarilo o arilo, en donde,

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

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

R^c y R^d son opcionalmente unidos para formar un
heterociclo de 4 a 8 miembros, el cual es opcionalmente
fusionado a otro anillo de heterociclo o heteroarilo de 3 a
10 5 miembros;

R^e y R^f son opcionalmente unidos para formar un
heterociclo de 4 a 8 miembros, el cual es opcionalmente
fusionado a otro anillo de heterociclo o heteroarilo de 3 a
5 miembros;

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

Z y Z' son independientemente seleccionadas del
grupo consistente de hidrógeno, C_1 a C_8 alquilo, C_1 a C_8
heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo
heteroarilo, aralquilo 1-3 amino ácidos,
20 $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-C(R^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$, $-U-(CR^4_2)_t-R^8$,
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,

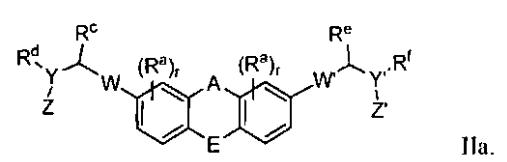
U se selecciona del grupo consistente de $-C(O)-$ y
25 $S(O)_2-$, cada R^4 , R^5 y R^7 es independientemente seleccionada
del grupo consistente de hidrógeno, C_1 a C_8 alquilo, C_1 a C_8
heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo,
heteroarilo y aralquilo,

R^8 se selecciona del grupo consistente de
30 hidrógeno, C_1 a C_8 alquilo, C_1 a C_8 heteroalquilo,
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 $-$

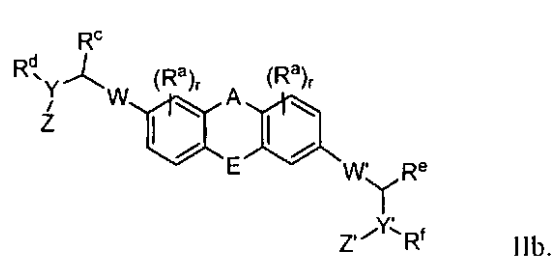
$S(O)_2-N-R^{81}_2$, en donde cada R^{81} es independientemente seleccionada del grupo consistente de hidrógeno, C_1 a C_8 alquilo, C_1 a C_8 heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo y aralquilo.

5 Opcionalmente, R^7 y R^8 forman juntos un anillo de 4 a 7 miembros,
cada t es independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4, y
u es 0, 1 ó 2.

10 En una primera modalidad del segundo aspecto, se proporcionan los compuestos de la fórmula IIa:



15 En una segunda modalidad del segundo aspecto, se proporcionan los compuestos de la fórmula IIb:



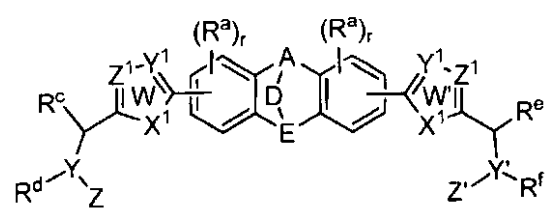
20

En una primera modalidad del segundo aspecto, tanto A y E son -O-.

25 En una segunda modalidad del segundo aspecto, A es -O- y E es -CH₂-, -C(CH₃)₂-, -C(CH₂CH₂)- o -C(O)-.

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

30



en donde,

D se encuentra presente o ausente, y si está presente, se selecciona del grupo consistente de $-\text{CR}_2\text{CR}_2-$, $-\text{CR}_2-$, $-\text{NR}^{\text{N}}-$, $-\text{O}-$ y $-\text{S}-$ en donde R^{N} es H, $-\text{OH}$, C_1 a C_{12} alquilo, C_1 a C_{12} heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida, y cada R es seleccionada independientemente del grupo consistente de hidrógeno, $-\text{OH}$, $-\text{CN}-$, NO_2 , halógeno, C_1 a C_{12} alquilo, C_1 a C_{12} heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino;

A y E son:

cada uno independientemente $-\text{CR}_2-$, $-\text{CR}=$, $-\text{CR}_2-\text{CR}_2-$, $-\text{CR}=\text{CR}-$, $-\text{N}=\text{CR}-$, $-(\text{CR}_2)_a-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})-(\text{CR}_2)_a-$, $-(\text{CR}_2)_a-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})-(\text{CR}_2)_a-$, $-(\text{CR}_2)_a-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})-\text{C}(\text{O})-(\text{CR}_2)_a-$ o $-(\text{CR}_2)_b-\text{O}-(\text{CR}_2)_b-$, en donde:

R^{N} se selecciona del grupo consistente de H, $-\text{OH}$, C_1 a C_{12} alquilo, C_1 a C_{12} heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida;

cada R es independientemente seleccionada del grupo consistente de hidrógeno, $-\text{OH}$, $-\text{CN}-$, NO_2 , halógeno, C_1 a C_{12} alquilo, C_1 a C_{12} heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino, en donde:

los dos $\text{R}'\text{s}$ ya sea ambas en un sólo C o en $\text{C}'\text{s}$ contiguos, juntas con el C o $\text{C}'\text{s}$ al que están fijadas, opcionalmente forman un ciclo, y en donde las dos $\text{R}'\text{s}$ son

posibles en un C, el C puede opcionalmente estar vinculado a una sola R con un doble enlace;

cada a y b son independientemente 0, 1, 2, ó 3, siempre y cuando D esté presente, ambas b's no sean 0; y

5 R^N y R puedan ser reemplazadas por un enlace a D si D está presente;

si D está ausente, A y E pueden adicionalmente cada una independientemente ser un enlace, -O-, -S-, -S(O₂)-, -S(O), -C(O)- ó -N=, y

10 siempre y cuando W y W' sean ambas anillos de 5 miembros, A y E son ya sea ambas un enlace o ambas no son un enlace;

cada R^a es independientemente seleccionada del grupo consistente de -OH-, CN-, NO₂, halógeno, C₁ a C₁₂ alquilo, C₁ a C₁₂ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, 15 arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino;

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

20 X¹ es CH₂, NH, O ó S,

Y¹ y Z¹ son cada una independientemente CH o N,

W y W' son cada una independientemente opcionalmente sustituidas con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de -OH-, CN-, NO₂, 25 halógeno, C₁ a C₁₂ alquilo, C₁ a C₁₂ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino, y

Cada R^c, R^d, R^e y R^f es independientemente 30 seleccionado del grupo consistente de: hidrógeno, C₁ a C₈ alquilo, C₁ a C₈ heteroalquilo, 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 independientemente N, O o S,

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

10 R^c y R^d son opcionalmente unidos para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, el cual es opcionalmente fusionado a otro anillo de heterociclo o heteroarilo de 3 a 5 miembros;

15 R^e y R^f son opcionalmente unidas para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, el cual es opcionalmente fusionado con otro heterociclo de 3 a 5 miembros.

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

20 Z y Z' son independientemente seleccionadas del grupo consistente de hidrógeno, C_1 a C_8 alquilo, C_1 a C_8 heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo heteroarilo, aralquilo 1-3 amino ácidos,

$-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-C(R^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$, $-U-(CR^4_2)_t-R^8$,
y

25 $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$, en donde

30 U se selecciona del grupo consistente de $-C(O)-$ y $S(O)_2-$, cada R^4 , R^5 y R^7 es independientemente seleccionada del grupo consistente de hidrógeno, C_1 a C_8 alquilo, C_1 a C_8 heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo y aralquilo,

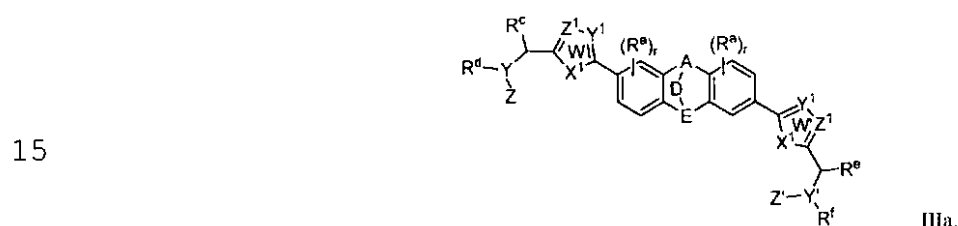
R^8 se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, C_1 a C_8 alquilo, C_1 a C_8 heteroalquilo,

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} es independientemente
 5 alquilo, C_1 a C_8 heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo,
 arilo, heteroarilo y aralquilo.

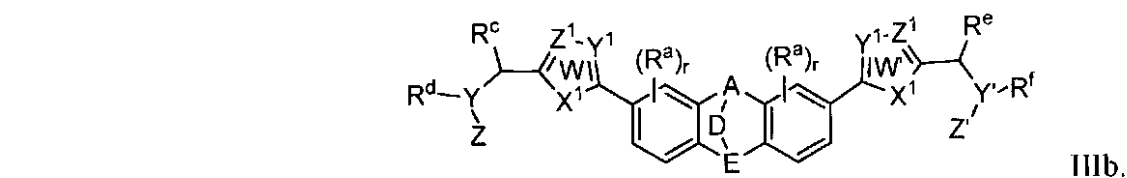
Opcionalmente, R^7 y R^8 forman juntos un anillo de
 4 a 7 miembros,

10 cada t es independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4, y
 u es 0, 1 ó 2.

En una primera modalidad del tercer aspecto, se
 proporcionan los compuestos de la fórmula IIIa:



20 En una segunda modalidad del tercer aspecto, se
 proporcionan los compuestos de la fórmula IIIb:



En una tercera modalidad del tercer aspecto,
 tanto A como E son -O- y D está ausente.

30 En una cuarta modalidad del tercer aspecto, A es
 -O-, D está ausente y E es $-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-$, $C(CH_2CH_2)_2$ o -
 $C(O)-$.

En una quinta modalidad del tercer aspecto, una o
 ambas de X^1 son -S-.

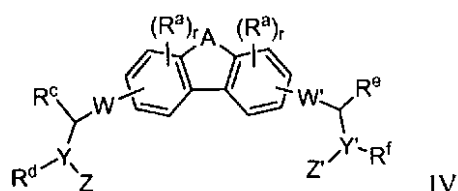
En una sexta modalidad del tercer aspecto, una o ambas de X^1 son -O-.

En una séptima modalidad del tercer aspecto, una o ambas de X^1 son -NH-.

5 En una octava modalidad del tercer aspecto, una o ambas de Y^1 es -N-.

En una novena modalidad del tercer aspecto, una o ambas de Z^1 es -N-.

10 En un cuarto aspecto de la invención, se proporcionan los compuestos de la fórmula IV:



15 en donde:

A es un enlace, , -CR₂-, -CR=, -CR₂-CR₂-, -CR=CR-, -N=CR-, -(CR₂)_a-N(R^N)-(CR₂)_a-, -O-, -S-, -S(O₂)-, -S(O)-, -C(O)-, -N=, -(CR₂)_a-C(O)-N(R^N)-(CR₂)_a-, -(CR₂)_a-N(R^N)-C(O)-(CR₂)_a- or -(CR₂)_b-O-(CR₂)_b-, en donde:

20 R^N se selecciona del grupo consistente de H, -OH, C₁ a C₁₂ alquilo, C₁ a C₁₂ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida;

25 cada R es independientemente seleccionada del grupo consistente de hidrógeno, -OH, -CN-, NO₂, halógeno, C₁ a C₁₂ alquilo, C₁ a C₁₂ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino, en donde:

30 los dos R's ya sea ambas en un sólo C o en C's contiguos, juntas con el C o C's al que están fijadas,

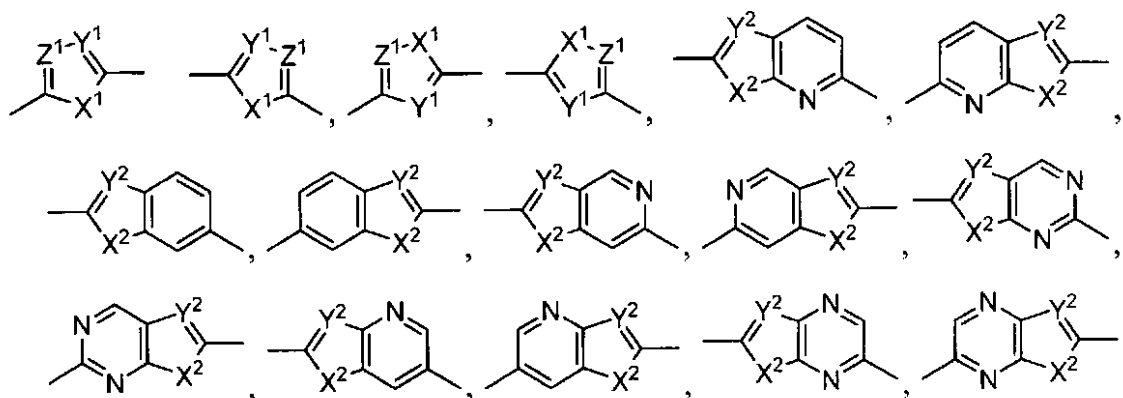
opcionalmente forman un ciclo, y en donde las dos R's son posibles en un C, el C puede opcionalmente estar vinculado a una sola R con un doble enlace;

5 cada a y b son independientemente 0, 1, 2, ó 3; y siempre y cuando W y W' sean ambas anillos de 5 miembros, A es un enlace;

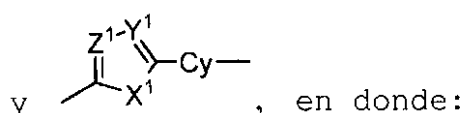
10 cada R^a es independientemente seleccionada del grupo consistente de -OH, -CN-, NO₂, halógeno, C₁ a C₁₂ alquilo, C₁ a C₁₂ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino;

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

15 W y W' son cada una seleccionadas independientemente del grupo consistente de:



20



25

X¹ es CH₂, NH, O ó S,

Y¹, Y² y Z¹ son cada una independientemente CH o N,

X² es NH, O ó S,

30

W y W' son cada una independientemente opcionalmente sustituidas con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de -OH, -CN-, NO₂,

halógeno, C₁ a C₁₂ alquilo, C₁ a C₁₂ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino, y

5 Cy es un cicloalquilo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 5 a 12 miembros, heterociclo, grupo arilo o grupo heteroarilo en donde hasta tres heteroátomos son independientemente N, S u O y el cual es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del
10 grupo de -OH, -CN-, NO₂, halógeno, C₁ a C₁₂ alquilo, C₁ a C₁₂ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino;

15 cada R^c, R^d, R^e y R^f es independientemente seleccionado del grupo consistente de: hidrógeno, C₁ a C₈ alquilo, C₁ a C₈ heteroalquilo, aralquilo y un anillo de 4 a 8 miembros que puede ser cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo o arilo, en donde,

20 cada heteroátomo, si está presente, es independientemente N, O o S,

 cada una de R^c, R^d, R^e y R^e puede ser sustituida opcionalmente por C₁ a C₈ alquilo, C₁ a C₈ heteroalquilo, aralquilo, o un anillo de 4 a 8 miembros que puede ser
25 cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo o arilo en donde cada heteroátomo, si está presente, es independientemente N, O o S,

 R^c y R^d son opcionalmente unidos para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, el cual es opcionalmente
30 fusionado a otro anillo de heterociclo o heteroarilo de 3 a 5 miembros;

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

heterociclo de 4 a 8 miembros, el cual es opcionalmente fusionado a otro anillo de heterociclo o heteroarilo de 3 a 5 miembros;

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

Z y Z' son independientemente seleccionadas del grupo consistente de hidrógeno, C₁ a C₈ alquilo, C₁ a C₈ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo heteroarilo, aralquilo 1-3 amino ácidos,
 10 $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-C(R^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$, $-U-(CR^4_2)_t-R^8$,
 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

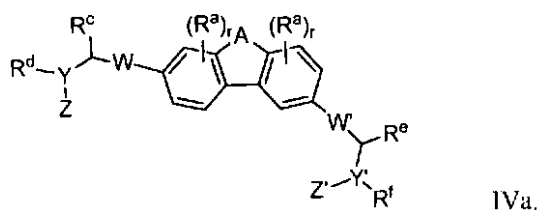
U se selecciona del grupo consistente de $-C(O)-$ y $S(O)_2-$, cada R⁴, R⁵ y R⁷ es independientemente seleccionada
 15 del grupo consistente de hidrógeno, C₁ a C₈ alquilo, C₁ a C₈ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo y aralquilo,

R⁸ se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, C₁ a C₈ alquilo, C₁ a C₈ heteroalquilo, 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 R⁸¹ es independientemente
 20 seleccionada del grupo consistente de hidrógeno, C₁ a C₈ alquilo, C₁ a C₈ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo y aralquilo.

Opcionalmente, R⁷ y R⁸ forman juntos un anillo de 4 a 7 miembros,

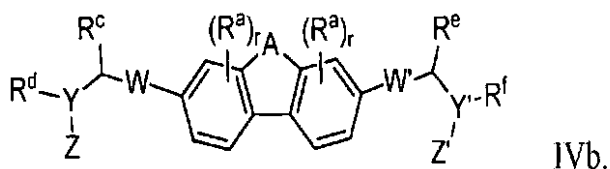
cada t es independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4, y
 u es 0, 1 ó 2.

30 En una primera modalidad del cuarto aspecto, se proporcionan los compuestos de la fórmula IVa:



5

En una segunda modalidad del cuarto aspecto, se proporcionan los compuestos de la fórmula IVb:



10

En una tercera modalidad del cuarto aspecto, A es -S-.

En una cuarta modalidad del cuarto aspecto, A es -S(O)₂-.

15

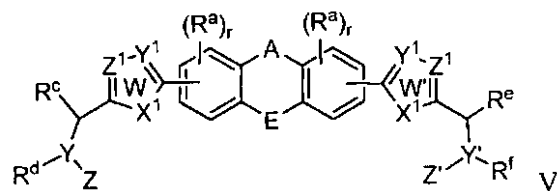
En una quinta modalidad del cuarto aspecto, A es -O-.

En una sexta modalidad del cuarto aspecto, A es -CH₂-.

En una séptima modalidad del cuarto aspecto, A es -CH₂CH₂-.

20

En un quinto aspecto de la modalidad, se proporcionan los compuestos de la fórmula V:



25

en donde:

A y E son:

30

cada uno independientemente -CR₂-, -CR=, -CR₂-CR₂-,
 , -CR=CR-, -N=CR-, -(CR₂)_a-N(R^N)-(CR₂)_a-, -(CR₂)_a-N(R^N)-C(O)-

$(CR_2)_a-$, $-(CR_2)_a-N(R^N)-(CR_2)_a-$, $-(CR_2)_b-O-(CR_2)_b-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O_2)-$, $-S(O)-$, $-C(O)-$ o $N=$ en donde:

R^N se selecciona del grupo consistente de H, $-OH$, C_1 a C_{12} alquilo, C_1 a C_{12} heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida;

cada R es independientemente seleccionada del grupo consistente de hidrógeno, $-OH$, $-CN-$, NO_2 , halógeno, C_1 a C_{12} alquilo, C_1 a C_{12} heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino, en donde:

los dos R 's ya sea ambas en un sólo C o en C 's contiguos, juntas con el C o C 's al que están fijadas, opcionalmente forman un ciclo, y en donde las dos R 's son posibles en un C, el C puede opcionalmente estar vinculado a una sola R con un doble enlace;

cada a y b son independientemente 0, 1, 2, ó 3; y siempre y cuando A y E sean ya sea un enlace o ambas no sean un enlace;

cada R^a es independientemente seleccionada del grupo consistente de $-OH$, $-CN-$, NO_2 , halógeno, C_1 a C_{12} alquilo, C_1 a C_{12} heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino;

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

X^1 es CH_2 , NH , O ó S,

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

W y W' son cada una independientemente opcionalmente sustituidas con uno o más sustituyentes

seleccionados del grupo consistente de -OH, -CN-, NO₂,
 halógeno, C₁ a C₁₂ alquilo, C₁ a C₁₂ heteroalquilo,
 cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo,
 alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo
 5 sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino, y

cada R^c, R^d, R^e y R^f es independientemente
 seleccionado del grupo consistente de: hidrógeno, C₁ a C₈
 alquilo, C₁ a C₈ heteroalquilo, aralquilo y un anillo de 4 a
 8 miembros que puede ser cicloalquilo, heterociclo,
 10 heteroarilo o arilo, en donde,

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

cada una de R^c, R^d, R^e y R^f puede ser sustituida
 opcionalmente por C₁ a C₈ alquilo, C₁ a C₈ heteroalquilo,
 15 aralquilo, o un anillo de 4 a 8 miembros que puede ser
 cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo o arilo en donde
 cada heteroátomo, si está presente, es independientemente
 N, O o S,

R^c y R^d son opcionalmente unidos para formar un
 20 heterociclo de 4 a 8 miembros, el cual es opcionalmente
 fusionado a otro anillo de heterociclo o heteroarilo de 3 a
 5 miembros;

R^e y R^f son opcionalmente unidas para formar un
 heterociclo de 4 a 8 miembros, el cual es opcionalmente
 25 fusionado con otro heterociclo de 3 a 5 miembros;

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

Z y Z' son independientemente seleccionadas del
 grupo consistente de hidrógeno, C₁ a C₈ alquilo, C₁ a C₈
 30 heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo
 heteroarilo, aralquilo 1-3 amino ácidos,

-[U-(CR⁴₂)_t-NR⁵-C(R⁴₂)_t]_u-U-(CR⁴₂)_t-NR⁷-(CR⁴₂)_t-R⁸, -U-(CR⁴₂)_t-R⁸,

y

$-[U-(CR^4)_t-NR^5-(CR^4)_t]_u-U-(CR^4)_t-O-(CR^4)_t-R^8$, en donde

U se selecciona del grupo consistente de $-C(O)-$ y $S(O)_2-$, cada R^4 , R^5 y R^7 es independientemente seleccionada del grupo consistente de hidrógeno, C_1 a C_8 alquilo, C_1 a C_8 heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo y aralquilo,

R^8 se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, C_1 a C_8 alquilo, C_1 a C_8 heteroalquilo, 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} es independientemente seleccionada del grupo consistente de hidrógeno, C_1 a C_8 alquilo, C_1 a C_8 heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo y aralquilo.

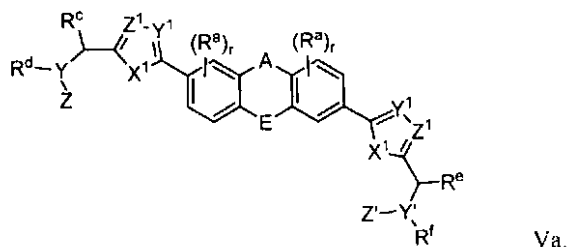
Opcionalmente, R^7 y R^8 forman juntos un anillo de 4 a 7 miembros,

cada t es independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4, y u es 0, 1 ó 2.

20

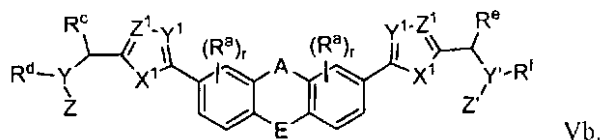
En una primera modalidad del quinto aspecto, se proporcionan los compuestos de la fórmula Va:

25



En una segunda modalidad del quinto aspecto, se proporcionan los compuestos de la fórmula Vb:

30



cada R es independientemente seleccionada del grupo consistente de hidrógeno, -OH, -CN-, NO₂, halógeno, C₁ a C₁₂ alquilo, C₁ a C₁₂ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino, en donde:

los dos R's ya sea ambas en un sólo C o en C's contiguos, juntas con el C o C's al que están fijadas, opcionalmente forman un ciclo, y en donde las dos R's son posibles en un C, el C puede opcionalmente estar vinculado a una sola R con un doble enlace;

cada a y b son independientemente 0, 1, 2, ó 3, siempre y cuando ambas b's no sean 0; y

cada R^a es independientemente seleccionada del grupo consistente de -OH, -CN-, NO₂, halógeno, C₁ a C₁₂ alquilo, C₁ a C₁₂ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino;

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

X¹ es CH₂, NH, O ó S,

Y¹, y Z¹ son cada una independientemente CH o N,

W y W' son cada una independientemente opcionalmente sustituidas con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de -OH, -CN-, NO₂, halógeno, C₁ a C₁₂ alquilo, C₁ a C₁₂ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino, y

cada R^c, R^d, R^e y R^f es independientemente seleccionado del grupo consistente de: hidrógeno, C₁ a C₈ alquilo, C₁ a C₈ heteroalquilo, 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 independientemente N, O o S,

5 cada una de R^c , R^d , R^e y R^f puede ser sustituida opcionalmente por C_1 a C_8 alquilo, C_1 a C_8 heteroalquilo, aralquilo, o un anillo de 4 a 8 miembros que puede ser cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo o arilo en donde cada heteroátomo, si está presente, es independientemente
10 N, O o S,

R^c y R^d son opcionalmente unidos para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, el cual es opcionalmente fusionado a otro anillo de heterociclo o heteroarilo de 3 a 5 miembros;

15 R^e y R^f son opcionalmente unidos para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, el cual es opcionalmente fusionado a otro anillo de heterociclo o heteroarilo de 3 a 5 miembros;

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

Z y Z' son independientemente seleccionadas del grupo consistente de hidrógeno, C_1 a C_8 alquilo, C_1 a C_8 heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo heteroarilo, aralquilo 1-3 amino ácidos,

25 $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-C(R^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$, $-U-(CR^4_2)_t-R^8$,
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 consistente de $-C(O)-$ y $S(O)_2-$, cada R^4 , R^5 y R^7 es independientemente seleccionada
30 del grupo consistente de hidrógeno, C_1 a C_8 alquilo, C_1 a C_8 heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo y aralquilo,

5

10

cada t es independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4, y

15



25



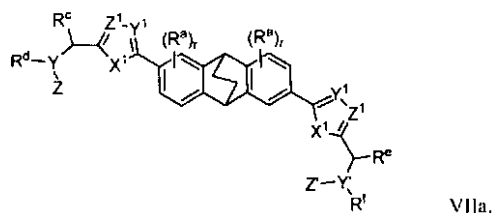
proporcionan los compuestos de la fórmula VII:


$$\text{R}^c - \text{C}(\text{Z}^1) = \text{X}^1 - \text{C}_{10}\text{H}_6 - \text{C}(\text{X}^1) = \text{Z}^1 - \text{C}(\text{R}^e) - \text{Y}^1 - \text{R}^f$$

VII

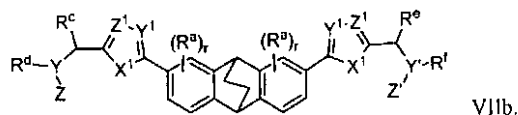
En una cuarta modalidad del sexto aspecto, se proporcionan los compuestos de la fórmula VIIa:

5



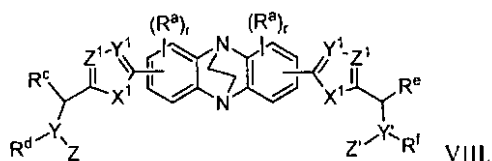
En una quinta modalidad del sexto aspecto, se proporcionan los compuestos de la fórmula VIIb:

10



En una sexta modalidad del sexto aspecto, se proporcionan los compuestos de la fórmula VIII:

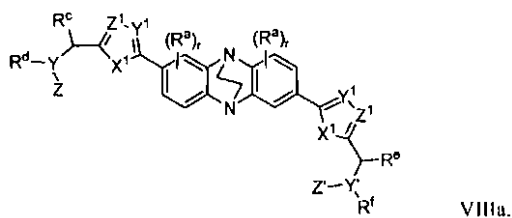
15



20

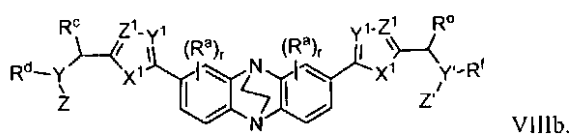
En una séptima modalidad del sexto aspecto, se proporcionan los compuestos de la fórmula VIIIa:

25



En una octava modalidad del sexto aspecto, se proporcionan los compuestos de la fórmula VIIIb:

30



En una novena modalidad del sexto aspecto, una o ambas X^1 son -O-.

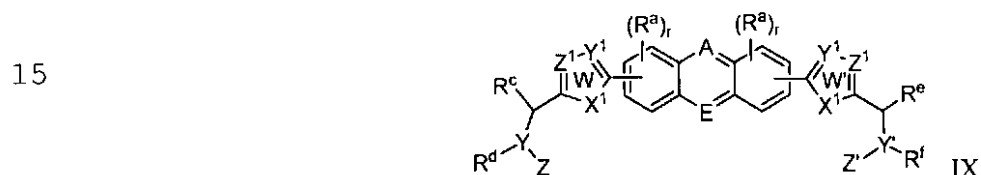
En una décima modalidad del sexto aspecto, una o
5 ambas X^1 son -NH-.

En una décimo primer modalidad del sexto aspecto, una o ambas X^1 son -S-.

En una décimo segunda modalidad del sexto aspecto, una o ambas Z^1 son -N-.

10 En una décimo tercer modalidad del sexto aspecto, una o ambas Y^1 son -N-.

En un séptimo aspecto de la invención, se proporcionan los compuestos de la fórmula IX:



en donde:

20 A y E son cada uno independientemente -CR= ó -N=, en donde R se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, -OH, -CN-, NO₂, halógeno, C₁ a C₁₂ alquilo, C₁ a C₁₂ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y
25 amino;

cada R^a es independientemente seleccionada del grupo consistente de -OH, -CN-, NO₂, halógeno, C₁ a C₁₂ alquilo, C₁ a C₁₂ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino;
30

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

X^1 es CH_2 , NH , O ó S ,

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

W y W' son cada una independientemente
5 opcionalmente sustituidas con uno o más sustituyentes
seleccionados del grupo consistente de $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, NO_2 ,
halógeno, C_1 a C_{12} alquilo, C_1 a C_{12} heteroalquilo,
cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo,
alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo
10 sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino, y

cada R^c , R^d , R^e y R^f es independientemente
seleccionado del grupo consistente de: hidrógeno, C_1 a C_8
alquilo, C_1 a C_8 heteroalquilo, aralquilo y un anillo de 4 a
8 miembros que puede ser cicloalquilo, heterociclo,
15 heteroarilo o arilo, en donde,

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

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

R^c y R^d son opcionalmente unidos para formar un
25 heterociclo de 4 a 8 miembros, el cual es opcionalmente
fusionado a otro anillo de heterociclo o heteroarilo de 3 a
5 miembros;

R^e y R^f son opcionalmente unidos para formar un
heterociclo de 4 a 8 miembros, el cual es opcionalmente
30 fusionado a otro anillo de heterociclo o heteroarilo de 3 a
5 miembros;

Y y Y' son cada uno independientemente carbono o

nitrógeno; y

Z y Z' son independientemente seleccionadas del grupo consistente de hidrógeno, C₁ a C₈ alquilo, C₁ a C₈ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo heteroarilo, aralquilo 1-3 amino ácidos,

-[U-(CR⁴₂)_t-NR⁵-C(R⁴₂)_t]_u-U-(CR⁴₂)_t-NR⁷-(CR⁴₂)_t-R⁸, -U-(CR⁴₂)_t-R⁸, y

-[U-(CR⁴₂)_t-NR⁵-(CR⁴₂)_t]_u-U-(CR⁴₂)_t-O-(CR⁴₂)_t-R⁸, en donde

U se selecciona del grupo consistente de -C(O)-, -C(S)- y S(O)₂-, cada R⁴, R⁵ y R⁷ es independientemente seleccionada del grupo consistente de hidrógeno, C₁ a C₈ alquilo, C₁ a C₈ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo y aralquilo,

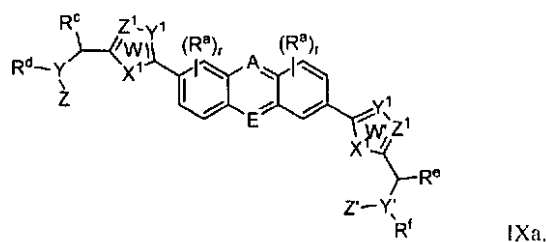
R⁸ se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, C₁ a C₈ alquilo, C₁ a C₈ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, -C(O)-R⁸¹, -C(S)-R⁸¹, -C(O)-O-R⁸¹, -C(O)-N-R⁸¹₂, -S(O)₂-R⁸¹ y -S(O)₂-N-R⁸¹₂, en donde cada R⁸¹ es independientemente seleccionada del grupo consistente de hidrógeno, C₁ a C₈ alquilo, C₁ a C₈ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo y aralquilo.

Opcionalmente, R⁷ y R⁸ forman juntos un anillo de 4 a 7 miembros,

cada t es independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4, y u es 0, 1 ó 2.

En una primera modalidad del séptimo aspecto, se proporcionan los compuestos de la fórmula IXa:

30



5



10

15

20

en donde:

30

R^N se selecciona del grupo consistente de H, -OH, C₁ a C₁₂ alquilo, C₁ a C₁₂ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido,

sulfonato y sulfonamida;

5 cada R es independientemente seleccionada del grupo consistente de hidrógeno, -OH, -CN-, NO₂, halógeno, C₁ a C₁₂ alquilo, C₁ a C₁₂ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino, en donde:

10 los dos R's ya sea ambas en un sólo C o en C's contiguos, juntas con el C o C's al que están fijadas, opcionalmente forman un ciclo, y en donde las dos R's son posibles en un C, el C puede opcionalmente estar vinculado a una sola R con un doble enlace;

cada a y b son independientemente 0, 1, 2, ó 3;

15 cada R^a es independientemente seleccionada del grupo consistente de -OH, -CN-, NO₂, halógeno, C₁ a C₁₂ alquilo, C₁ a C₁₂ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino;

20 cada r es independientemente 0, 1, 2 ó 3;

X¹ es CH₂, NH, O ó S,

Y¹, y Z¹ son cada una independientemente CH o N,

25 W y W' son cada una independientemente opcionalmente sustituidas con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de -OH, -CN-, NO₂, halógeno, C₁ a C₁₂ alquilo, C₁ a C₁₂ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino, y

30 cada R^c, R^d, R^e y R^f es independientemente seleccionado del grupo consistente de: hidrógeno, C₁ a C₈ alquilo, C₁ a C₈ heteroalquilo, 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 independientemente N, O o S,

5 cada una de R^c , R^d , R^e y R^f puede ser sustituida opcionalmente por C_1 a C_8 alquilo, C_1 a C_8 heteroalquilo, aralquilo, o un anillo de 4 a 8 miembros que puede ser cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo o arilo en donde cada heteroátomo, si está presente, es independientemente
10 N, O o S,

R^c y R^d son opcionalmente unidos para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, el cual es opcionalmente fusionado a otro anillo de heterociclo o heteroarilo de 3 a 5 miembros;

15 R^e y R^f son opcionalmente unidos para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, el cual es opcionalmente fusionado a otro anillo de heterociclo o heteroarilo de 3 a 5 miembros;

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

Z y Z' son independientemente seleccionadas del grupo consistente de hidrógeno, C_1 a C_8 alquilo, C_1 a C_8 heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo heteroarilo, aralquilo 1-3 amino ácidos,

25 $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-C(R^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$, $-U-(CR^4_2)_t-R^8$,
y

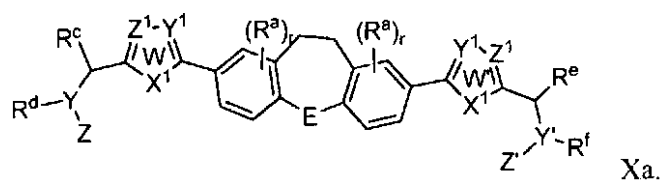
$-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$, en donde:

U se selecciona del grupo consistente de $-C(O)-$ y $S(O)_2-$, cada R^4 , R^5 y R^7 es independientemente seleccionada
30 del grupo consistente de hidrógeno, C_1 a C_8 alquilo, C_1 a C_8 heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo y aralquilo,

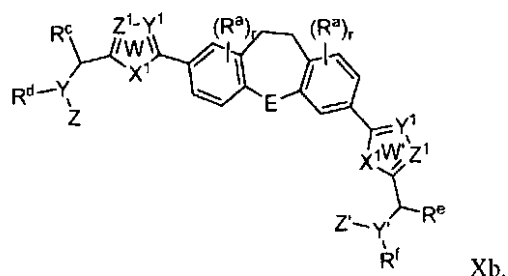
R^8 se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, C_1 a C_8 alquilo, C_1 a C_8 heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, $-C(O)-R^{81}$, $-C(S)-R^{81}$, $-C(O)-O-R^{81}$, $-C(O)-N-R^{81}_2$, $-S(O)_2-R^{81}$ y $-S(O)_2-N-R^{81}_2$, en donde cada R^{81} es independientemente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

Opcionalmente, R^7 y R^8 forman juntos un anillo de 4 a 7 miembros, cada t es independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4, y u es 0, 1 ó 2.

En una primera modalidad del octavo aspecto, se proporcionan los compuestos de la fórmula Xa:



En una segunda modalidad del octavo aspecto, se proporcionan los compuestos de la fórmula Xb:



En una tercera modalidad del octavo aspecto, una o ambas X^1 son $-S-$.

En una cuarta modalidad del octavo aspecto, una o ambas X^1 son $-O-$.

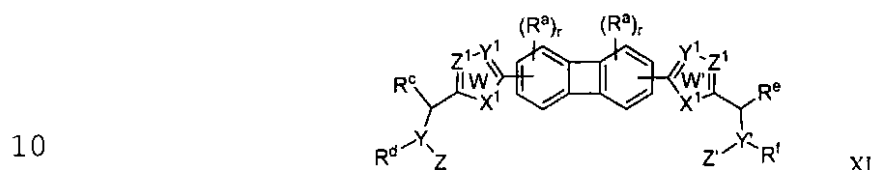
En una quinta modalidad del octavo aspecto, una o

ambas X^1 son -NH-.

En una sexta modalidad del octavo aspecto, una o ambas Y^1 son -N-.

En una séptima modalidad del octavo aspecto, una o ambas Z^1 es -N-.

En un noveno aspecto de la invención, se proporcionan los compuestos de la fórmula XI:



en donde:

cada R^a es independientemente seleccionada del grupo consistente de -OH, -CN-, NO_2 , halógeno, C_1 a C_{12} alquilo, C_1 a C_{12} heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino;

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

X^1 es CH_2 , NH, O ó S,

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

W y W' son cada una independientemente opcionalmente sustituidas con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de -OH, -CN-, NO_2 , halógeno, C_1 a C_{12} alquilo, C_1 a C_{12} heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino, y

cada R^c , R^d , R^e y R^f es independientemente seleccionado del grupo consistente de: hidrógeno, C_1 a C_8 alquilo, C_1 a C_8 heteroalquilo, 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
independientemente N, O o S,

5 cada una de R^c , R^d , R^e y R^f puede ser sustituida
opcionalmente por C_1 a C_8 alquilo, C_1 a C_8 heteroalquilo,
aralquilo, o un anillo de 4 a 8 miembros que puede ser
cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo o arilo en donde

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

10 R^c y R^d son opcionalmente unidos para formar un
heterociclo de 4 a 8 miembros, el cual es opcionalmente
fusionado a otro anillo de heterociclo o heteroarilo de 3 a
5 miembros;

15 R^e y R^f son opcionalmente unidos para formar un
heterociclo de 4 a 8 miembros, el cual es opcionalmente
fusionado a otro anillo de heterociclo o heteroarilo de 3 a
5 miembros;

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

20 Z y Z' son independientemente seleccionadas del
grupo consistente de hidrógeno, C_1 a C_8 alquilo, C_1 a C_8
heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo
heteroarilo, aralquilo 1-3 amino ácidos,

25 $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-C(R^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$, $-U-(CR^4_2)_t-R^8$,
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,

30 U se selecciona del grupo consistente de $-C(O)-$ y
 $S(O)_2-$, cada R^4 , R^5 y R^7 es independientemente seleccionada
del grupo consistente de hidrógeno, C_1 a C_8 alquilo, C_1 a C_8
heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo,
heteroarilo y aralquilo,

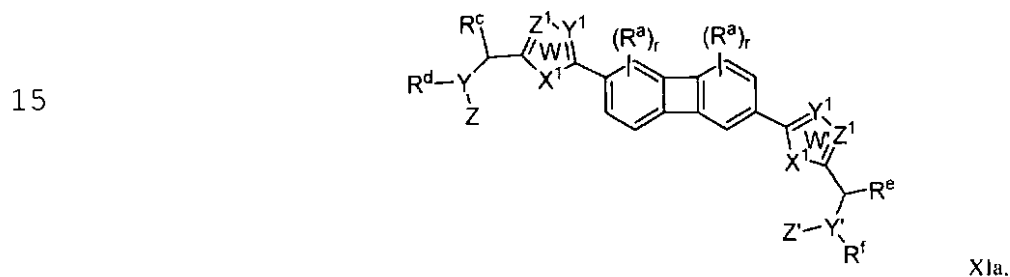
R^8 se selecciona del grupo consistente de

hidrógeno, C_1 a C_8 alquilo, C_1 a C_8 heteroalquilo, 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} es independientemente seleccionada del grupo consistente de hidrógeno, C_1 a C_8 alquilo, C_1 a C_8 heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo y aralquilo.

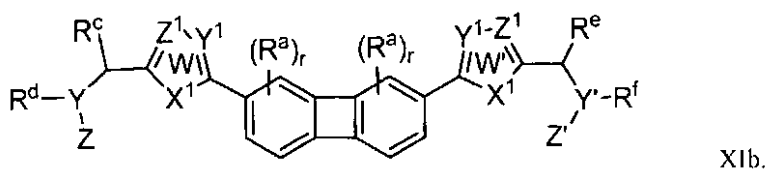
Opcionalmente, R^7 y R^8 forman juntos un anillo de 4 a 7 miembros,

10 cada t es independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4, y u es 0, 1 ó 2.

En una primera modalidad del noveno aspecto, se proporcionan los compuestos de la fórmula Xia:



En una segunda modalidad del noveno aspecto, se proporcionan los componentes de la fórmula Xib:



25 En una tercera modalidad del noveno aspecto, una o ambas X^1 son $-S-$.

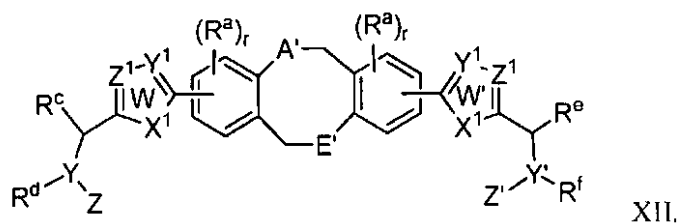
En una cuarta modalidad del noveno aspecto, una o ambas X^1 son $-O-$.

30 En una quinta modalidad del noveno aspecto, una o ambas X^1 son $-NH-$.

En una sexta modalidad del noveno aspecto, una o ambas Y^1 son $-N-$.

En una séptima modalidad del noveno aspecto, una o ambas Z^1 es -N-.

En un décimo aspecto de la invención, se proporcionan los compuestos de la fórmula XII:



10

en donde:

A' y E' son cada uno independientemente $-CR_2-$, $-CR=$, $-N(R^N)$, $-O-$, $-S-$, $-S(O_2)-$, $-S(O)-$, o $-N=$, en donde:

R^N se selecciona del grupo consistente de H, $-OH$, C_1 a C_{12} alquilo, C_1 a C_{12} heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida, y

R se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, halógeno, C_1 a C_{12} alquilo, C_1 a C_{12} heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino;

cada R^a es independientemente seleccionado del grupo consistente de $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, halógeno, C_1 a C_{12} alquilo, C_1 a C_{12} heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino;

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

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

Y^1 y Z^1 son independientemente CH o N,

W y W' son cada una independientemente
opcionalmente sustituidas con uno o más sustituyentes
seleccionados del grupo consistente de -OH, -CN-, NO₂,
5 halógeno, C₁ a C₁₂ alquilo, C₁ a C₁₂ heteroalquilo,
cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo,
alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo
sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino, y

10 cada una de R^c, R^d, R^e y R^f puede ser sustituida
opcionalmente por C₁ a C₈ alquilo, C₁ a C₈ heteroalquilo,
aralquilo, o un anillo de 4 a 8 miembros que puede ser
cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo o arilo en donde

cada heteroátomo, si está presente, es
independientemente N, O o S;

15 cada una de R^c, R^d y R^e puede ser sustituida
opcionalmente por C₁ a C₈ alquilo, C₁ a C₈ heteroalquilo,
aralquilo, o un anillo de 4 a 8 miembros que puede ser
cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo o arilo en donde
cada heteroátomo, si está presente, es independientemente
20 N, O o S;

R^c y R^d son opcionalmente unidos para formar un
heterociclo de 4 a 8 miembros, el cual es opcionalmente
fusionado a otro anillo de heterociclo o heteroarilo de 3 a
5 miembros;

25 R^e y R^f son opcionalmente unidos para formar un
heterociclo de 4 a 8 miembros, el cual es opcionalmente
fusionado a otro anillo de heterociclo o heteroarilo de 3 a
5 miembros;

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

Z y Z' son independientemente seleccionadas del
grupo consistente de hidrógeno, C₁ a C₈ alquilo, C₁ a C₈

heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo
heteroarilo, aralquilo 1-3 amino ácidos,

$-[U-(CR^4)_t-NR^5-C(R^4)_t]_u-U-(CR^4)_t-NR^7-(CR^4)_t-R^8$, $-U-(CR^4)_t-R^8$,

y

5 $-[U-(CR^4)_t-NR^5-(CR^4)_t]_u-U-(CR^4)_t-O-(CR^4)_t-R^8$, en donde

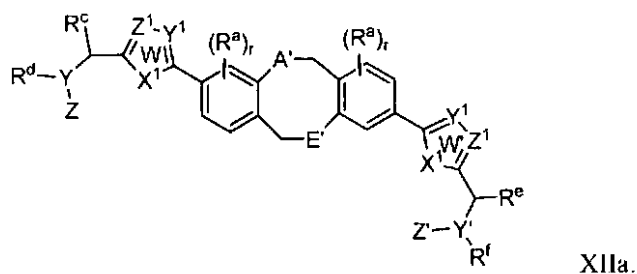
U se selecciona del grupo consistente de $-C(O)-$ y $S(O)_2-$, cada R^4 , R^5 y R^7 es independientemente seleccionada del grupo consistente de hidrógeno, C_1 a C_8 alquilo, C_1 a C_8 heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo y aralquilo,

R^8 se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, C_1 a C_8 alquilo, C_1 a C_8 heteroalquilo, 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} es independientemente seleccionada del grupo consistente de hidrógeno, C_1 a C_8 alquilo, C_1 a C_8 heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo y aralquilo.

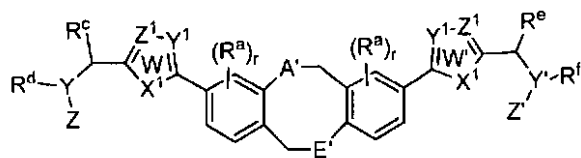
Opcionalmente, R^7 y R^8 forman juntos un anillo de 4 a 7 miembros,

cada t es independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4, y u es 0, 1 ó 2.

En una primera modalidad del décimo aspecto, se proporcionan los compuestos de la fórmula XIIa:



En una segunda modalidad del décimo aspecto, se proporcionan los compuestos de la fórmula XIIb:



XIIb.

5 En una tercera modalidad del décimo aspecto, una o ambas X^1 son -S-.

En una cuarta modalidad del décimo aspecto, una o ambas X^1 son -O-.

10 En una quinta modalidad del décimo aspecto, una o ambas X^1 son -NH-.

En una sexta modalidad del décimo aspecto, una o ambas Y^1 son -N-.

En una séptima modalidad del décimo aspecto, una o ambas Z^1 son -N-.

15 En un décimo primer aspecto de la invención, Z y Z' en cualquiera de los anteriores aspectos, son cada una 1-3 amino ácidos.

20 En una primera modalidad del décimo primer aspecto, los amino ácidos están todos en la configuración D o todos den la configuración L.

En una segunda modalidad del décimo primer aspecto, Z y Z' son cada una independientemente seleccionadas del grupo consistente de

25 $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$,
 $-U-(CR^4_2)_t-R^8$ 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 primer aspecto, una o ambas Z y Z' son

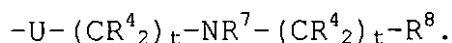
$-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$

30 En una cuarta modalidad del décimo primer aspecto, una o ambas Z y Z' son

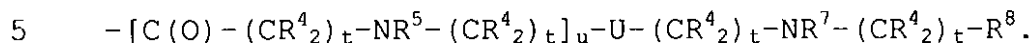
$-U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$

En una quinta modalidad del décimo primer

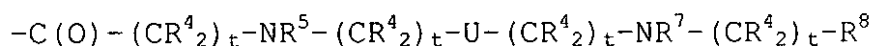
aspecto, una o ambas Z y Z' son



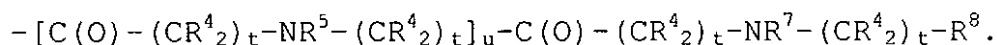
En una sexta modalidad del décimo primer aspecto, una o ambas Z y Z' son



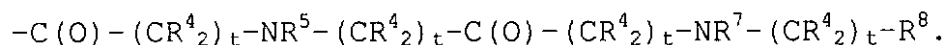
En una séptima modalidad del décimo primer aspecto, una o ambas Z y Z' son



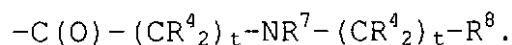
En una octava modalidad del décimo primer aspecto, una o ambas Z y Z' son



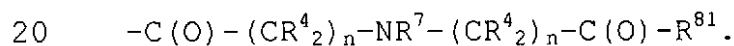
En una novena modalidad del décimo primer aspecto, una o ambas Z y Z' son



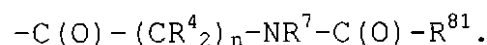
En una décima modalidad del décimo primer aspecto, una o ambas Z y Z' son



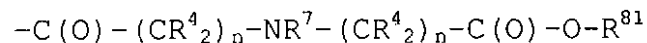
En una décimo primera modalidad del décimo primer aspecto, una o ambas Z y Z' son



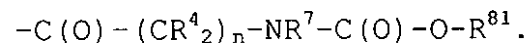
En una décimo segunda modalidad del décimo primer aspecto, una o ambas Z y Z' son



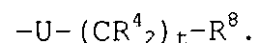
En una décimo tercera modalidad del décimo primer aspecto, una o ambas Z y Z' son



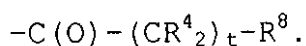
En una décimo cuarta modalidad del décimo primer aspecto, una o ambas Z y Z' son



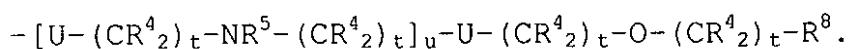
En una décimo quinta modalidad del décimo primer aspecto, una o ambas Z y Z' son



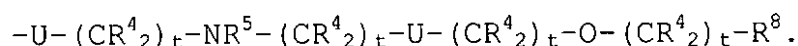
En una décimo sexta modalidad del décimo primer aspecto, una o ambas Z y Z' son



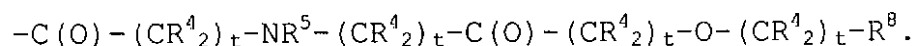
5 En una décimo séptima modalidad del décimo primer aspecto, una o ambas Z y Z' son



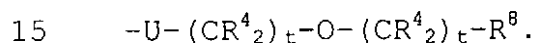
En una décimo octava modalidad del décimo primer aspecto, una o ambas Z y Z' son



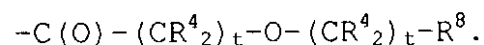
10 En una décimo novena modalidad del décimo primer aspecto, una o ambas Z y Z' son



En una vigésima modalidad del décimo primer aspecto, una o ambas Z y Z' son



En una vigésimo primera modalidad del décimo primer aspecto, una o ambas Z y Z' son



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

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

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

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

Un décimo cuarto aspecto de la invención proporciona un método para el tratamiento de la hepatitis C

que comprende la administración a un sujeto en necesidad del mismo, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención.

5

SÍNTESIS GENERAL

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

10	ACN	Acetonitrilo
	AcOH	Ácido acético
	aq	acuoso
	Bn	Bencilo
	BnOH	Alcohol bencílico
15	Boc	<i>t</i> -Butoxicarbonilo
	Cbz	Benzoxilcarbonoil
	DCE	Dicloroetano
	DCM	Diclorometano
	DEAD	Azodicarboxilato dietílico
20	DEPBT	3-(Dietoxi-fosforiloxi)-3H-benzo[d][1,2,3] triazina-4-uno
	DIEA (DIPEA)	Diisopropiletilamina
	DIBAL	Hidruro de diisobutilaluminio
	DMA	<i>N,N</i> -Dimetilacetamida
25	DME	1,2-Dimetoxietano
	DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
	DMSO	Dimetilsulfóxido
	DMTMM	4-(4,6-Dimetoxi-1,3,5-triazina-2-yl)-4-cloruro de metilmorfolinio
30	DPPA	Azida de difenilfosforilo
	dppp	1,3-Bis(difenilfosfino)propano
	DTT	Ditiotreitol

	EDCI	Hidrocloreuro de 1-Etilo-3-[3-(dimetilamino)propilo]carbodiimido
	EDTA	Ácido tetraacético etileno diamina
	EC ₅₀	Concentración efectiva para producir 50% del efecto máximo
5		
	ESI	Ionización por electrospray
	Et ₃ N, TEA	Trietilamina
	EtOAc, EtAc	Acetato etílico
	EtOH	Etanol
10	g	Gramo(s)
	h o hr	Hora(s)
	HATU	Hexafluorofosfato de 2-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametiluronio
	HBTU	Hexafluorofosfato de O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetrametiluronio
15		
	HOBt	1-Hidroxibenzotriazol
	IC ₅₀	La concentración de un inhibidor que provoca una reducción del 50% en una actividad medida.
20	LAH	Hidruro de litio aluminio
	LDA	Diisopropilamida de litio
	LC-MS	Lespectometría de Masa de Cromatografía Líquida
	mCPBA	ácido m-Cloroperoxibenzoico
25	MeI	Yoduro metílico
	MeOH	Metanol
	min	Minuto(s)
	mmol	Milimol(s)
	Moc	Metoxilcarbonilo
30	NMM	4-Metilmorfolina
	NMP	N-metilpirrolidinona
	PG	Grupo Protector

	PTT	Tribromuro fenil trimetil
	Py, Pyr	Piridina
	rt	Temperatura ambiente
	TEA	Trietilamina
5	Tf	Trifluorometanesulfonato
	TFA	Ácido trifluoroacético
	TFAA	Anhídrido trifluoroacético
	THF	Tetrahidrofurano
	TLC	Cromatografía de Capa Delgada
10	TMSOTf	Trifluorometanesulfonato de trimetilsililo

Los reagentes y solventes usados más adelante pueden obtenerse de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, EUA). Los espectros

15 ^1H NMR se registraron en un espectrómetro Bruker de 400 MHz ó 500 MHz NMR. Los picos relevantes se tabulan en el orden: desplazamiento químico, multiplicidad (s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; m, multiplote; br s, singlete amplio), constante(s) de acoplamiento en Hertz

20 (Hz) y número de protones.

Los siguientes ejemplos se proporcionan a manera ilustrativa solamente y no como limitantes. Aquellos expertos en la materia reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que podrían ser cambiados o

25 modificados para arrojar resultados esencialmente similares. Se han hecho esfuerzos para asegurar la exactitud con respecto a los números usados (ej., cantidades, temperaturas, etc.), pero algunos errores y desviaciones experimentales deberán ser, por supuesto,

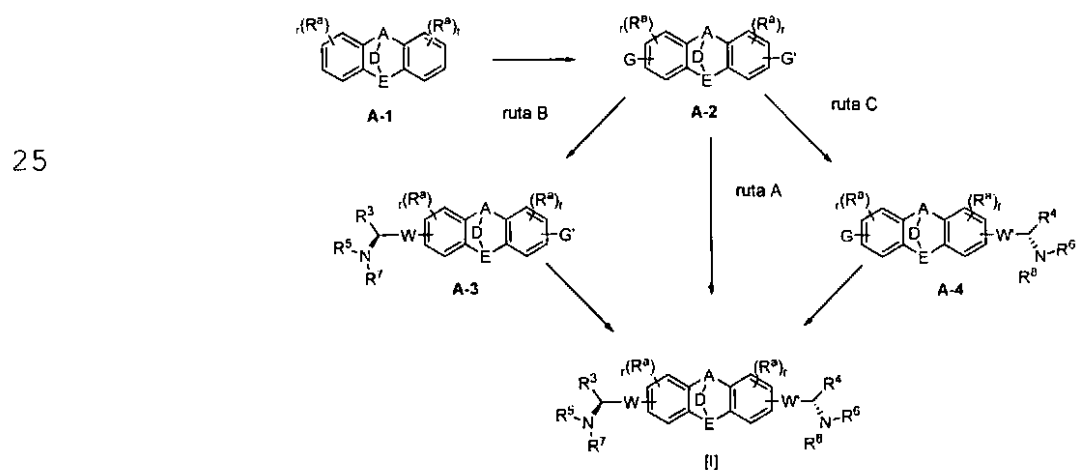
30 permitidos.

Los espectros de cromatografía de masa líquida (LC-MS) se obtuvieron usando una fuente de ionización por

electrospray (ESI) ya sea en el modo positivo o negativo.

Los compuestos fueron nombrados usando el programa ChemDraw de Cambridge Soft Inc.

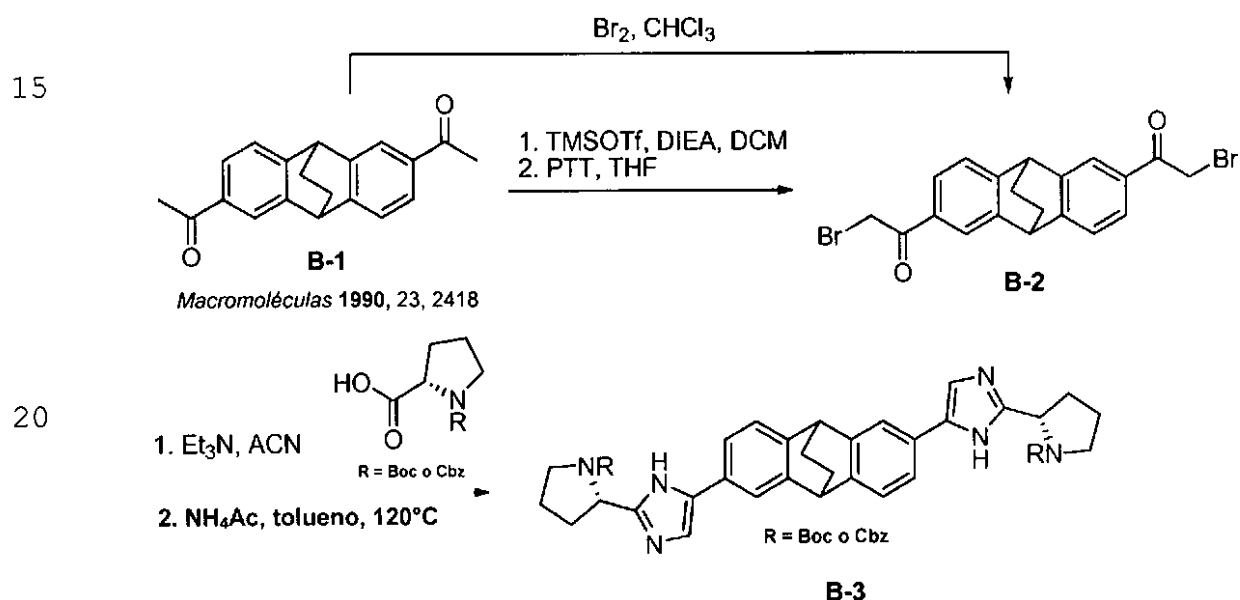
Los compuestos de la fórmula I de esta invención
 5 pueden prepararse siguiendo las estrategias sintéticas
 señaladas en el Esquema A. La síntesis inicia generalmente
 con el núcleo central tricíclico **A-1**, el cual está
 disponible ya sea de fuentes comerciales, preparado
 siguiendo los reportes de literaturas o preparado como aquí
 10 se divulga. El núcleo cíclico puede prepararse ostentando
 los sustituyentes apropiados. Las fracciones W y W' que
 flanquean, junto con los grupos fijados a las mismas,
 pueden ser construidos mediante transformaciones de grupo
 funcionales paso a paso de G y G' en paralelo (ruta A) o un
 15 lado a la vez (ruta B y después ruta C o viceversa). Las
 respectivas fracciones W y W' fijadas a las mismas pueden
 ser introducidas mediante un paso de acoplamiento cruzado.
 Una vez que el andamio del núcleo central está en su lugar,
 una mayor elaboración de los dos extremos arroja compuestos
 20 adicionales.



Esquema A

Las preparaciones de las varias series químicas

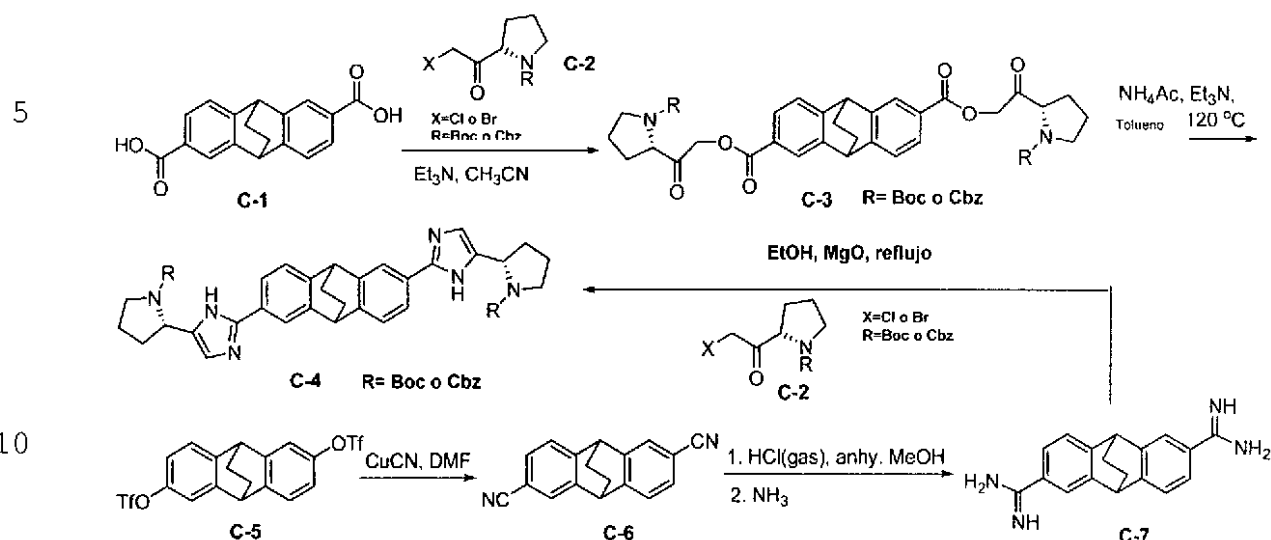
reclamadas son mayormente ilustradas en los esquemas indicados más adelante y a mayor detalle en la sección de ejemplos. Estas reacciones son frecuentemente llevadas a cabo usando procedimientos conocidos, métodos o sus métodos análogos. Ejemplos de dichos métodos conocidos incluyen estos descritos en un texto de referencia general tal como Comprehensive Organic Transformation; Volumenes 1-10, 1974-2002, Wiley Interscience; Comprehensive Organic Synthesis Volumes 1-9, Ed. B. M. Trost, I. Fleming, 1991, Pergamon. Usando sistemas de 9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno, 5,10-dimetilo-5,10-dihidrofenzazina, fenoxatiina y dibenzol[1,5]dioxocina como ejemplos, mostramos algunas de las formas de cómo se instalan los grupos de W y W'.



Esquema B

Como se muestra en el Esquema B, el compuesto **B-1** se convierte a la α -bromocetona correspondiente **B-2**, seguida por la reacción con N-sustituido-L-Pro-OH y formación de anillo, para arrojar derivados bis-imidazol **B-3**, que pueden ser otra vez transformados para arrojar varios análogos ostentando diferentes grupos R mediante una secuencia de pasos de desprotección y formación de amida

típicos. Más aún, el N-sustituido-L-Pro-OH puede ser reemplazado con otros N-sustituidos D- o L-amino ácidos para generar análogos de bis-imidazol de **B-3**.



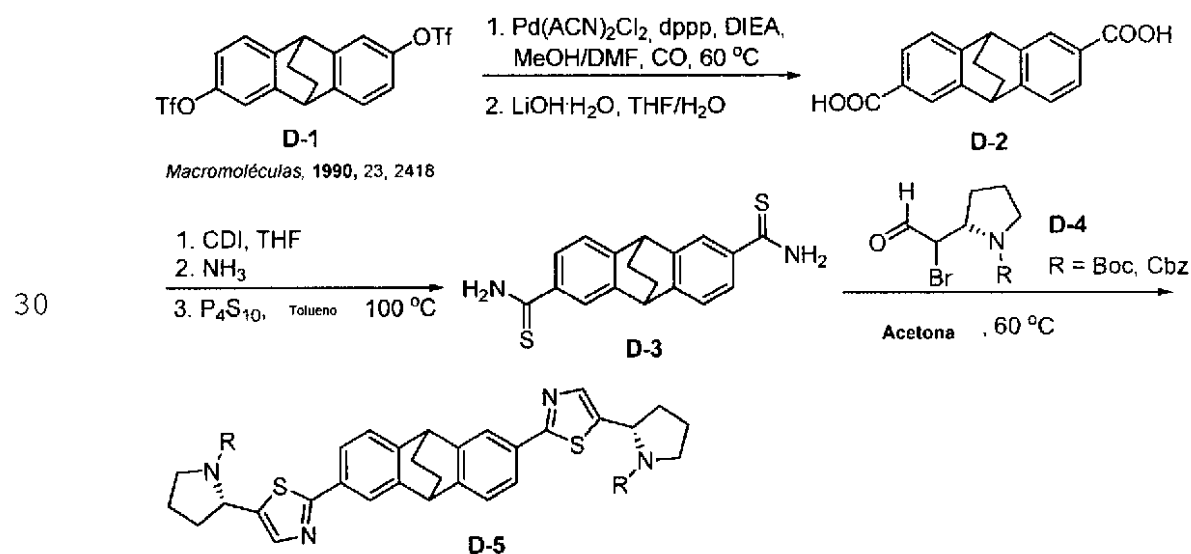
Esquema C

Como se describe en el Esquema C, el regioisómero de **B-3**, con respecto al patrón de sustitución de la fracción de imidazol es sintetizado. El acoplamiento de **C1** y (S)-2-halo-2-(pirrolidona-2-ilo)etanol **C-2**, seguido por la formación de anillos, arroja bis-imidazol **C-4**, el cual puede ser mayormente transformado para dar varios análogos que ostentan diferentes grupos R mediante una secuencia de pasos de desprotección y formación de amidas típicas. Alternativamente, **C-4** se puede obtener condensando **C-2** y bis-imidamida **C-7**. Más aún, (S)-2-halo-2-(pirrolidona-2-ilo)etanona **C-2** puede ser reemplazado con otras cetonas α-halo derivadas de amino ácidos N-sustituidos D- o L- para generar análogos de bis-imidazol de **C-4**.

15

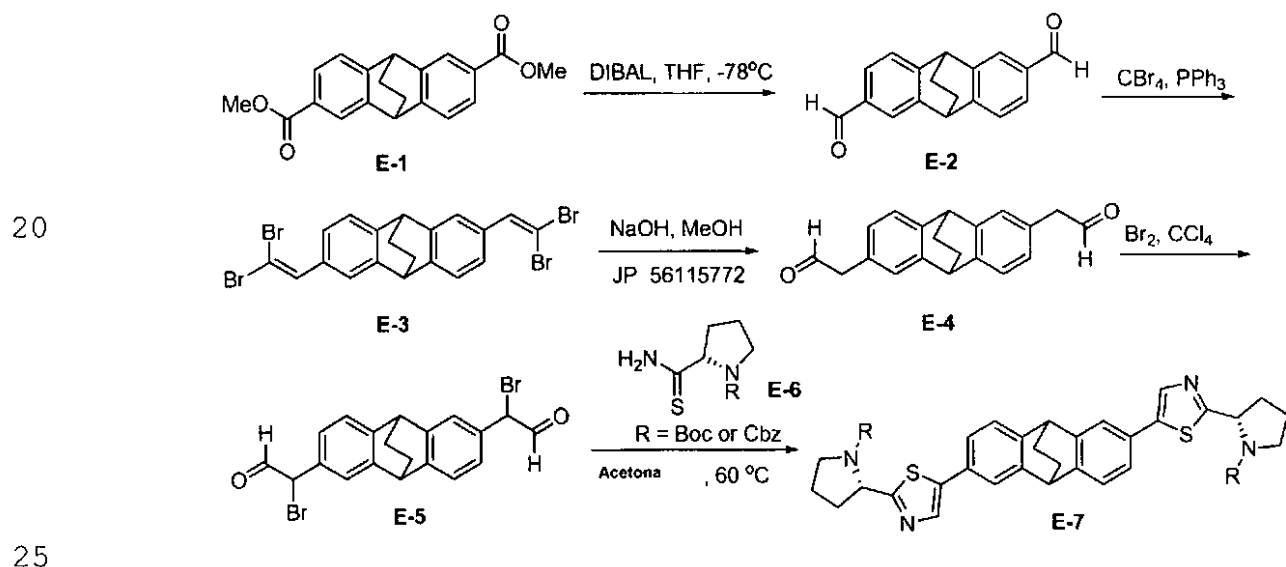
20

25



Esquema D

Como se ilustra en el Esquema D, el bis-triflato **D-1** es fácilmente convertido al ácido carboxílico correspondiente **D-2** mediante una carbonización mediada por paladio, seguida por saponificación. Subsecuentemente, los
 5 residuos de ácido carboxílico son convertidos a tio-amidas **D-3**, seguida por el tratamiento con acetaldehído N-sustituido 2-bromo-2-((S)-pirrolidina-2-ilo) **D-4** para dar análogo de bis-tiazol **D-5**, el cual puede ser mayormente transformado para dar varios análogos que ostentan
 10 diferentes grupos R mediante una secuencia de pasos de desprotección y formación de amidas típicos. Más aún, el acetaldehído 2-bromo-2-((S)-pirrolidina-2-ilo) **D-4** puede ser reemplazado con otros acetaldehídos 2-bromo-2-sustituídos, derivados de amino ácidos N-sustituídos D- o L
 15 para generar análogos de bis-tiazol de **D-5**.

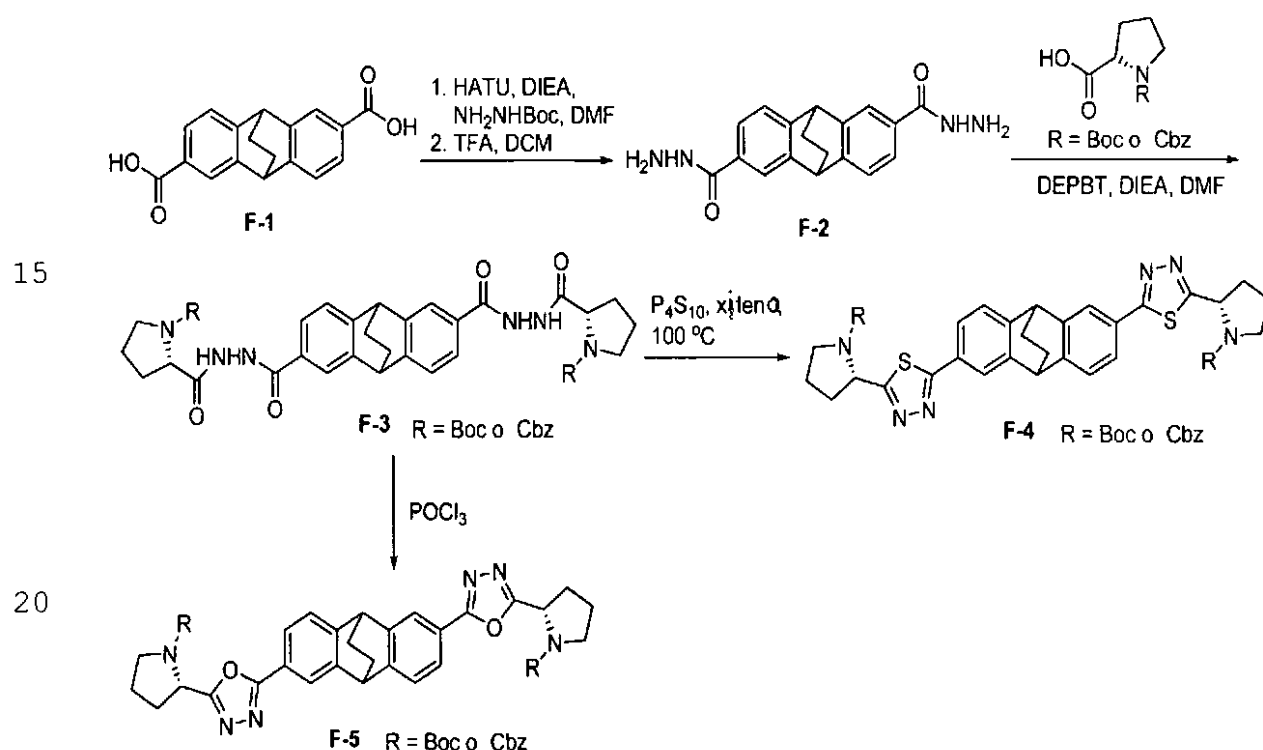


Esquema E

Como se ilustra en el Esquema E, el regio-isómero de bis-tiazol **D-5** con respecto al patrón de sustitución en la fracción de tiazol se prepara. La reducción de **E-1** seguida por la condensación e hidrólisis, da acetaldehído

30

bis-sustituido **E-4**. La brominación de **E-4** seguida por la ciclización con (S)-pirrolidina-2-carbotioamida N-sustituido **E-6**, logra bis-tiazol **E-7**, el cual puede ser mayormente transformado para arrojar varios análogos que ostentan diferentes grupos R mediante una secuencia de pasos de desprotección y formación de amidas típicos. Más aún, la (S)-pirrolidina-2-carbotioamida N-sustituida **E-6** puede ser reemplazada con otras tioamidas derivadas de amino ácidos N-sustituidos D- o L- para dar análogos de bistiazol de **E-7**.

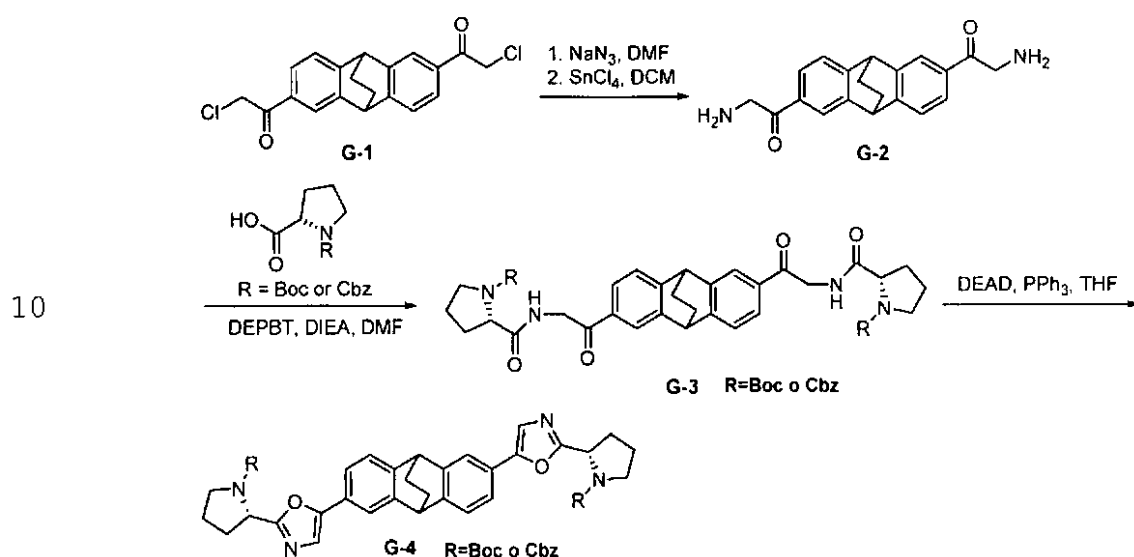


Esquema F

Como se muestra en el Esquema f, el ácido bis-carboxílico **F-1** se convierte a N,N'-diacilhidrazida **F-3** mediante una secuencia de tres pasos de formación de amidas, desprotección y formación de amidas. La ciclización de anillos **F-3** da ya sea bis-tiodiazol **F-4** o bis-oxidiazol **F-5** cuando se usan los reagentes de deshidratación

desprotección y formación de amida típicos. Más aún, el N-sustituido L-Pro-OH puede ser reemplazado con otros amino ácidos N-sustituidos D- o L- para generar análogos de **F-4** y **F-5**, respectivamente.

5



15

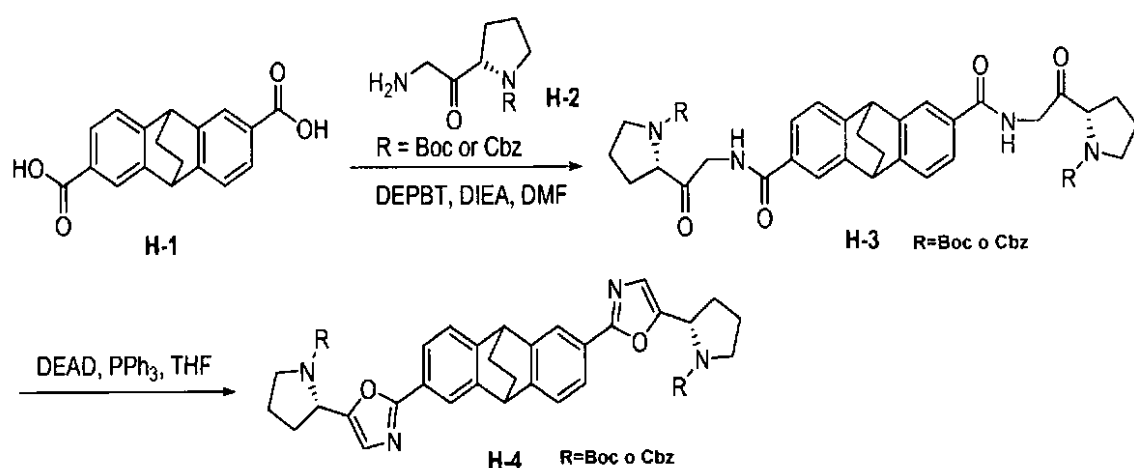
Esquema G

Como se muestra en el Esquema G, α -cloro cetona **G-1** se convierte a la α -amino cetona **G-2** correspondiente. La formación de amidas de **G-2** con N-sustituido L-Pro-OH, seguida de deshidratación, arroja bis-oxazol **G-4**, el cual puede ser mayormente transformado para arrojar varios análogos que ostentan diferentes grupos R mediante una secuencia de pasos de desprotección y formación de amidas típicos. Más aún, N-sustituido L-Pro-OH puede ser reemplazado con otros amino ácidos N-sustituidos D- o L- para generar análogos de bis-oxazol de **G-4**.

20

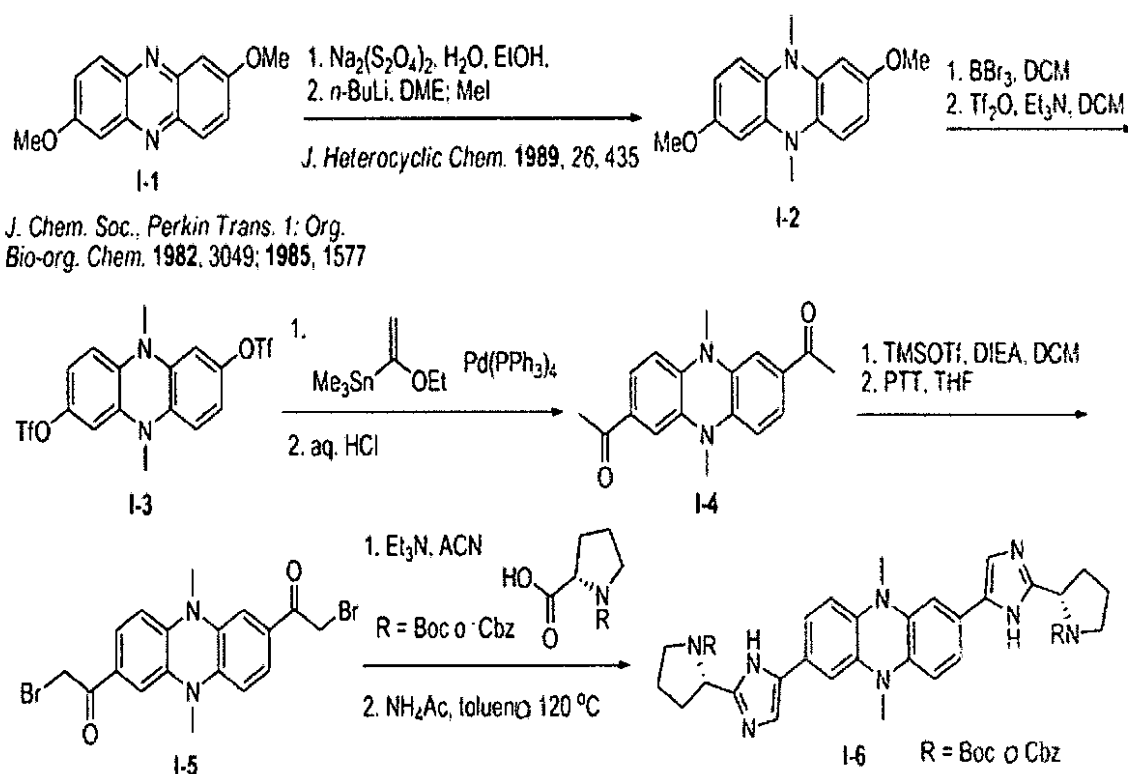
25

30



Esquema H

Como se señala en el esquema H, el regiosiómero de **G-4** con respecto al patrón de sustitución de la fracción de oxazol se prepara. La formación de amidas de ácido bis-carboxílico **H-1** con (S)-2-amino-1-(pirrolidona-2-ilo)etanona **H-2**, seguida por la deshidratación, arroja bis-oxazol **H-4**, el cual puede ser mayormente transformado para arrojar varios análogos que ostentan diferentes grupos R mediante una secuencia de pasos de desprotección y formación de amidas típicos. Más aún, el (S)-2-amino-1-(pirrolidona-2-ilo)etanona **H-2** puede ser reemplazado con otras α -amino cetonas derivadas de amino ácidos N-sustituidos D- o L- para generar análogos de bis-oxazol de **H-4**.

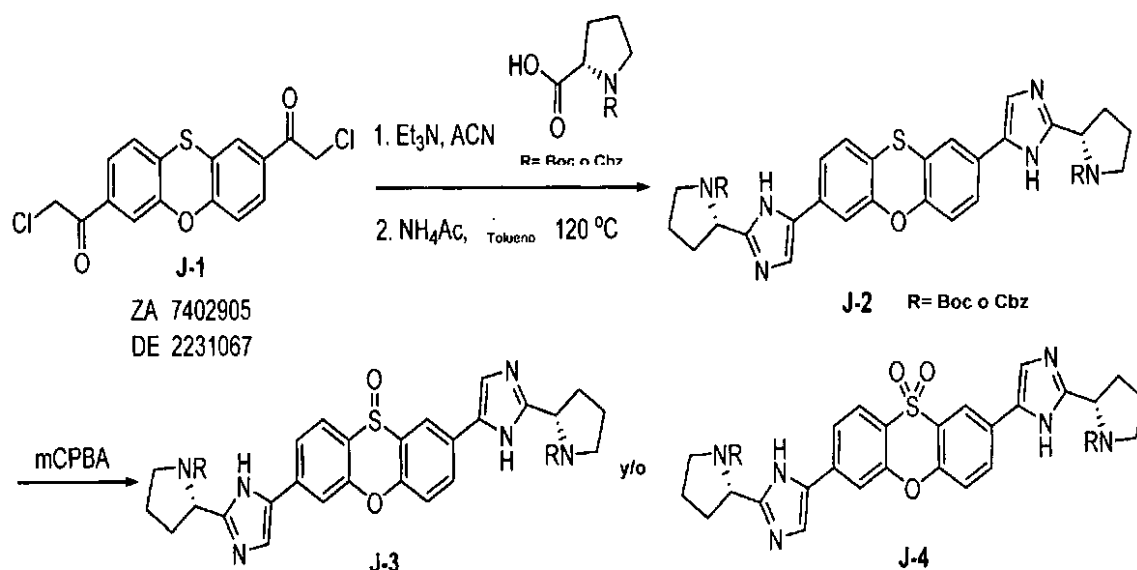


15

Esquema I

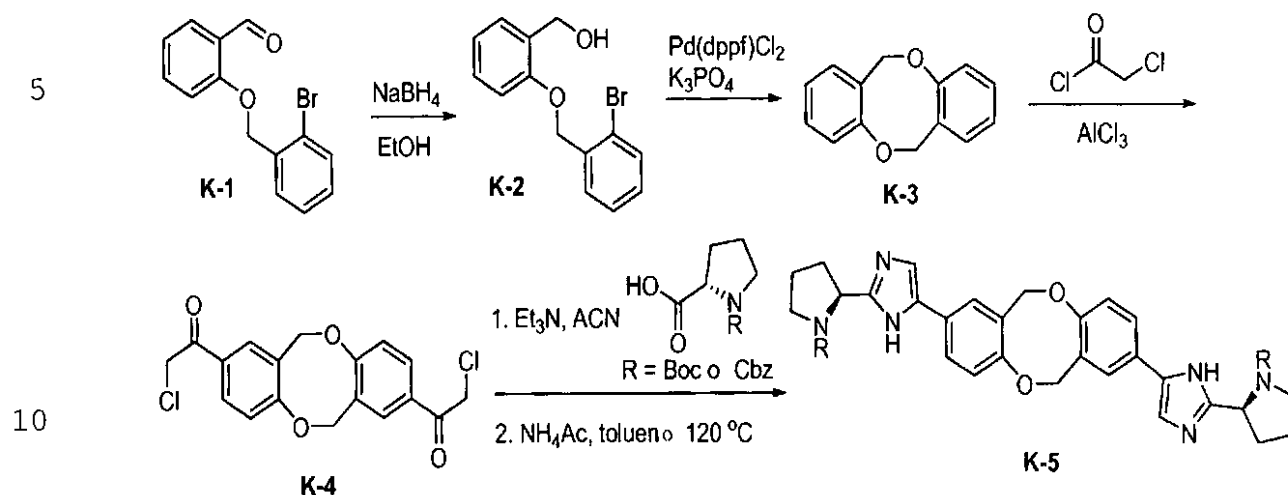
Como se muestra en el Esquema I, la reducción de **I-1** y la subsecuente N-alkilación arroja **I-2**, el cual es fácilmente convertido al bis-triflato **I-3** correspondiente. El acoplamiento lento de **I-3** seguido por α -brominación, O-

El acoplamiento lento de **I-3** seguido por α -brominación, O-
alquilación y formación de anillos arroja bis-imidazol **I-6**,
el cual puede ser mayormente transformado para arrojar
varios análogos que ostentan diferentes grupos R mediante
una secuencia de pasos de desprotección y formación de
amidas típicos. Más aún, el N-sustituido L-Pro-OH puede ser
reemplazado con otros amino ácidos N-sustituidos D- o L-
para generar análogos de bis-imidazol de **I-6**.



Esquema J

Como se describe en el Esquema J, la O-
alquilación de **J-1**, seguida por la ciclización de anillos,
arroja bis-imidazol **J-2**, el cual puede ser selectivamente
oxidado para arrojar el sulfoxido correspondiente **J-3** y
sulfota **J-4**. **J-2**, **J-3** y **J-4** pueden ser aún más
transformados para arrojar varios análogos que ostentan
diferentes grupos R mediante una secuencia de pasos de
desprotección y formación de amidas típicos. Más aún, el N-
sustituido L-Pro-OH puede ser reemplazado con otros amino
ácidos N-sustituidos D- o L- para generar análogos de **J-2**,
J-3 y **J-4**, respectivamente.



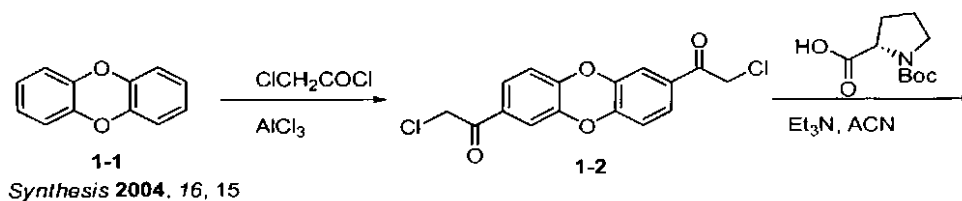
Esquema K

Los análogos construidos en un andamio dibenzo[1,5]dioxocina se preparan usando la ruta sintética señalada en el Esquema K o una variación de la misma. Un arilo éter **K-2** apropiadamente sustituido, preparado de la reducción de **K-1**, es ciclizado para arrojar compuesto de dioxocina **K-3** bajo la catálisis de un catalizador de paladio tal como Pd(dppf)Cl₂. El tratamiento de **K-3** con cloruro de cloroacetilo bajo la condición de reacción estándar de Friedal-Craft arroja bisclorometilcetona **K-4**. Similarmente a lo que se ha descrito arriba, el compuesto de bis-imidazol **K-5** se obtiene mediante la reacción de **K-4** con N-sustituido-L-Pro-OH en dos pasos. El N-sustituido L-Pro-OH usado en este Esquema K puede sustituirse con otros amino ácidos N-sustituidos D- o L- para generar análogos de bis-imidazol que contienen los correspondientes 2-sustituyentes de la 2-posición del imidazol.

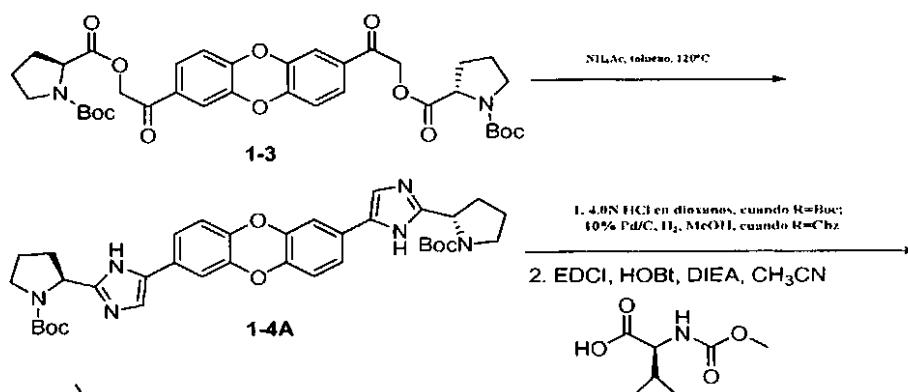
Los siguientes esquemas ejemplifican algunas de las rutas sintéticas que se usan para la preparación de compuestos y sus análogos incluidos en esta invención. Aquellos expertos en la materia entenderán que también se

pueden usar rutas alternas para lograr las mismas y similarmente funcionalizadas moléculas objetivo e intermediarias. Reagentes alternativos para una transformación dada también son posibles.

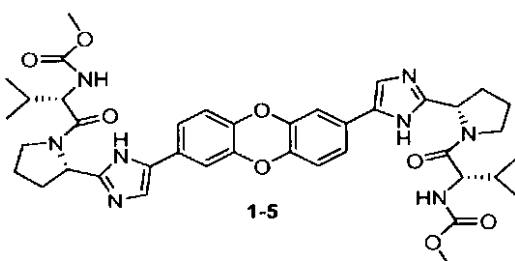
5



10



15



Esquema 1

20

Ejemplo 1. Preparación de 1-5, dimetilo (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(dibenzo[b,e][1,4]dioxina-2,7-diilo)bi(1H-imidazol-5,2-diilo))bis(pirrolidona-2,1-diilo))bis(3-metilo-1-oxobutano-2,1-diilo) dicarbamato

25

Paso 1. Se añadió una solución de dibenzo-*p*-dioxina (1-1) (5.0 g, 27.14 mmol) y cloruro de cloroacetilo (4.5 mL, 57 mmol) en diclorometano (50 ml) durante 20 minutos a una suspensión agitada de cloruro de aluminio (14.5 g 108.6 mmol) en diclorometano (300 ml) a -78°C y la mezcla de reacción fue agitada a -78°C durante 15 min y se

30

le permitió calentarse a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción fue entonces calentada a 50°C durante 3 hr y la agitación continuó a rt durante la noche. La reacción fue enfriada a 0°C y mitigada
5 cuidadosamente con agua helada (250 ml). Los volátiles fueron removidos *in vacuo* y el precipitado formado fue recolectado mediante filtración al vacío y lavado con eter etílico y secado a 50°C *in vacuo* para arrojar producto crudo **1-2** (8.85 g, 97% rendimiento) que fue usado en el
10 siguiente paso sin mayor purificación. ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.82-7.50 (m, 4H), 7.20 (m, 2H), 5.18(s, 4H) ppm.

Paso 2. Procedimiento General A - síntesis de un imidazol de una α-bromocetona (o α-clorocetona) y un ácido carboxílico.

15

a. Se añadió diisopropiletilamina (6.85 ml, 39.58 mmol) a una suspensión agitada de cetona clorometílica **1-2** (5.54 g, 16.49 mmol), N-Boc-L-prolina (7.80 g, 36.28 mmol), y KI (1.09 g, 6.6 mmol) en DMF (30 ml), y la mezcla fue
20 agitada a 50°C durante 3 h. La mezcla de reacción enfriada fue vertida en agua y extraída con acetato etílico. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, salmuera, secadas sobre MgSO₄ y luego filtradas. Los volátiles fueron removidos *in vacuo*, y el producto crudo
25 fue purificado mediante cromatografía de columna de destello (SiO₂, 1/1 EtOAc/hexanos) para arrojar cetoester **1-3** (6.85 g, 60% rendimiento) como un sólido amarillo claro.

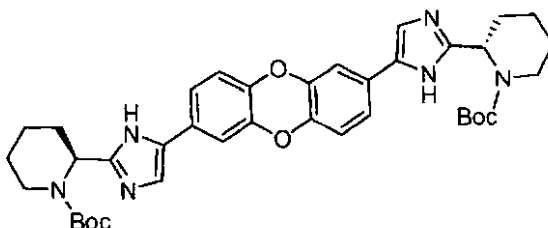
b. Se tomó cetoester **1-3** (4.85 g, 6.98 mmol) de
30 arriba en xileno (20 ml) y se colocó en un recipiente de presión de 100 ml. Se añadieron acetato de amonio (5.4 g, 69.8 mmol) y trietilamina (5 ml), y la mezcla de reacción

se calentó a 140°C durante 2 horas. La mezcla enfriada fue diluida con acetato etílico (150 ml) y después se lavó con solución acuosa de NaHCO₃ saturada seguida por salmuera. La
5 capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y los volátiles se removieron *in vacuo*. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna de destello (SiO₂, EtOAc) para arrojar el producto **1-4A** (3.15 g, 69% rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.40-6.60 (m, 8H), 7.44 (m, 2H), 4.98 (m, 2H), 3.60-1.85
10 (m, 12H), 1.47 (s, 18H) ppm. LC-MS (ESI): *m/z* 653 [M-H]⁻.

Paso 3. Procedimiento General B - desprotección y re-acilación. A una solución agitada de compuesto **1-4A** (194 mg, 0.296 mmol) en dioxano (3 ml), se añadieron 4.0 N HCl en dioxanos (3 ml). Después de agitarla a rt durante 4
15 horas, la mezcla de reacción fue concentrada y el residuo se secó *in vacuo* para arrojar una sal de HCl, la cual se usó para el siguiente paso sin mayor purificación. LC-MS (ESI) *m/z*: 455 (M+H)⁺. La sal de HCl obtenida se disolvió en DMF (3 ml). A la mezcla resultante se añadieron
20 secuencialmente DIEA (388 mg, 3.0 mmol), N-Moc-L-Val-OH (116 mg, 0.66 mmol) y HATU (251 mg, 0.66 mmol). Después de agitarla a rt durante 2 horas, la mezcla de reacción fue vertida en agua (50 ml) y la suspensión resultante fue extraída con DCM varias veces (20 mL x 3). Los extractos
25 fueron combinados, lavados con salmuera, y secados con MgSO₄ anhidrido. El solvente fue removido y el residuo fue purificado mediante HPLC preparativo y para arrojar el compuesto **1-5**. LC-MS (ESI): *m/z* 769 (M+H)⁺.

Ejemplo 2. Preparación de 1-4B.

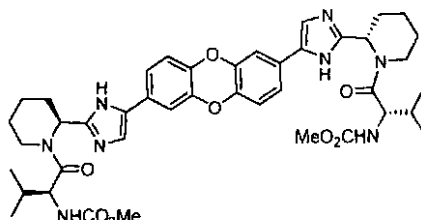
30



Siguiendo el Procedimiento General A descrito arriba para la síntesis de **1-4** y sustituyendo N-Boc-L-prolina con ácido N-Boc-L-pipecólico en el **Paso a**, el compuesto **1-4B** (0.82 g) se obtuvo con un 60% de
5 rendimiento. LC-MS (ESI): m/z 681 $[M-H]^-$.

Ejemplo 3. Preparación de 1-5B.

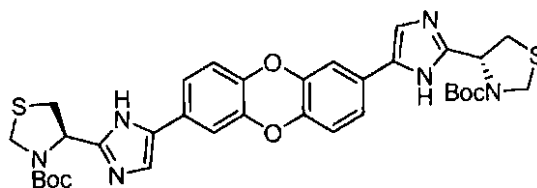
10



Siguiendo el Procedimiento General B y sustituyendo el compuesto **1-4B** por **1-4A**, el compuesto **1-5B** se obtuvo. LC-MS (ESI): m/z 797 $[M+H]^+$.

15

Ejemplo 4. Preparación de 1-4C.



20

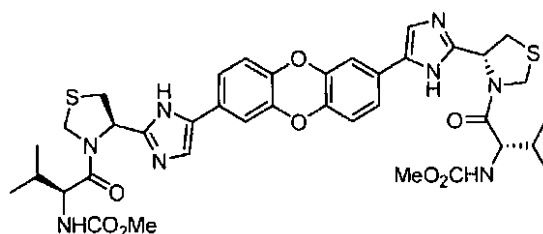
Siguiendo el Procedimiento General A descrito arriba para la síntesis de **1-4A** y reemplazando N-Boc-L-prolina con N-Boc-L-tiaproline, el correspondiente cetoéster **1-3C** se obtuvo con un 37% de rendimiento. ^1H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.56 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.44 (s, 2H),
25 5.53-5.16 (m, 4H), 4.98 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.73-4.48 (m, 4H), 3.44 (m, 4H), 1.48 (s, 18H) ppm. LC-MS (ESI): m/z 729 $[M-H]^-$

El tratamiento de **1-3C** con NH₄OAc bajo condiciones como las descritas en el Procedimiento General
30 A resultaron en **1-4C** (0.27 g) con un 35% de rendimiento. ^1H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.18 (m, 6H), 6.81(s, 2H), 5.48 (m, 2H), 4.68 (m, 4H), 4.44 (br s, 2H), 3.43 (m, 4H), 1.48 (s,

18H) ppm. LC-MS (ESI): m/z 689 $[M-H]^-$.

Ejemplo 5. Preparación de 1-5C

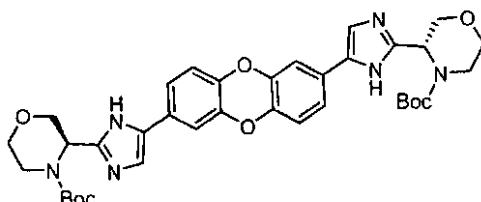
5



Siguiendo el procedimiento B y sustituyendo el compuesto **1-4C** por **1-4A**, el compuesto título se obtuvo. LC-MS (ESI): m/z 805 $[M+H]^+$.

10

Ejemplo 6. Preparación de 1-4D.

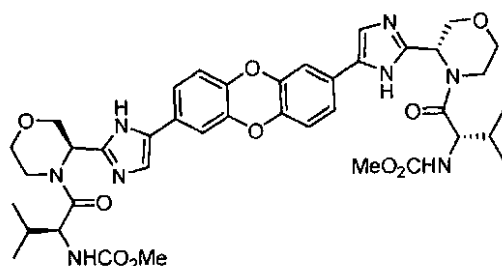


15

Siguiendo el Procedimiento General A descrito arriba para la síntesis de **1-4A**, y reemplazando N-Boc-L-prolina con ácido carboxílico 4-N-Boc-3(S)-morfolina, el compuesto **1-4D** se obtuvo con un 70% de rendimiento. LC-MS (ESI): m/z 686 $[M+H]^+$.

20

Ejemplo 7. Preparación de 1-5D.

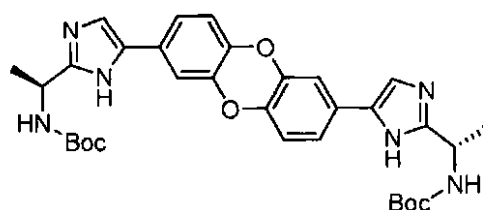


25

Siguiendo el procedimiento B y sustituyendo el compuesto **1-4D** por **1-4A**, el compuesto **1-5D** se obtuvo. LC-MS (ESI): m/z 801 $[M+H]^+$.

Ejemplo 8. Preparación de 1-4E

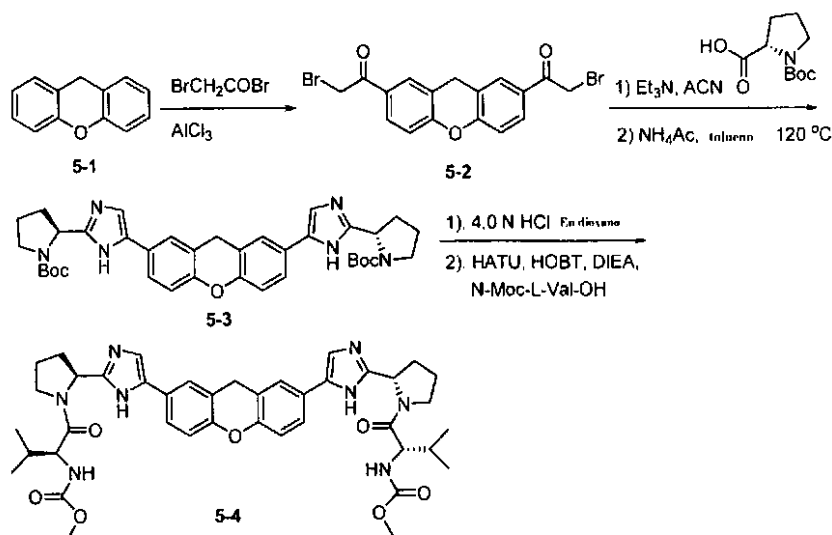
30



Siguiendo el Procedimiento General A descrito arriba para la síntesis de **1-4A**, y reemplazando N-Boc-L-prolino con N-Boc-L-alanina, se obtuvo el compuesto **1-4E** con un 72% de rendimiento en dos pasos. LC-MS (ESI): m/z 601 $[M-H]^-$.

Ejemplo 9. Preparación de 1-5E.

Siguiendo el Procedimiento General B y sustituyendo el compuesto **1-4E** por **1-4A**, el compuesto título se obtuvo. LC-MS (ESI): m/z 717 $[M+H]^+$.



Esquema 5

Ejemplo 10. (2S,2s')-tert-butilo 2,2' (5,5'-(9H-xanteno-2,7-diilo)bis(1H-imidazol-5,2-diilo)dipirrolidina-1-carboxilato(5,3)

Paso 1. En referencia al Esquema 5, se añadió gota a gota cloruro de bromoacetilo (4.59 ml, 54.9 mmol) a una solución de 9H-xanteno (5g, 27.4 mmol) y AlCl_3 (8.05g, 60.4 mmol), DCM (100 ml) a 0°C . La mezcla de reacción fue vertida en hielo (400 ml), extraído con DCM (2 x 200 ml). La fase orgánica combinada fue lavada con salmuera (400 ml), secada sobre MgSO_4 , filtrada y evaporada a sequía. El material crudo fue precipitado en EtOAc y filtrado para

arrojar 1,1'-(9H-xanteno-2,7-diilo)bis(2-bromoetanona) (5-2) como un sólido blanco (4.27 g, 36.7% de rendimiento). LC-MS (ESI): m/z 425.9 (M+H)⁺.

5 **Paso 2.** Siguiendo el Procedimiento General A como se describe en la síntesis de **1-4A** y sustituyendo 1,1'-(9H-xanteno-2,7-diilo)bis(2-bromoetanona) (5-2) por 1,1'-(dibenzo[b,e][1,4]dioxina-2,7-diilo)bis(2-cloroetanona) (1-2) en el paso 2a del procedimiento, se obtuvo el
10 compuesto **5-3** como un sólido café con un 35% de rendimiento. LC-MS (ESI): m/z 653.7 (M+H)⁺; 651.8 (M-H)⁻.

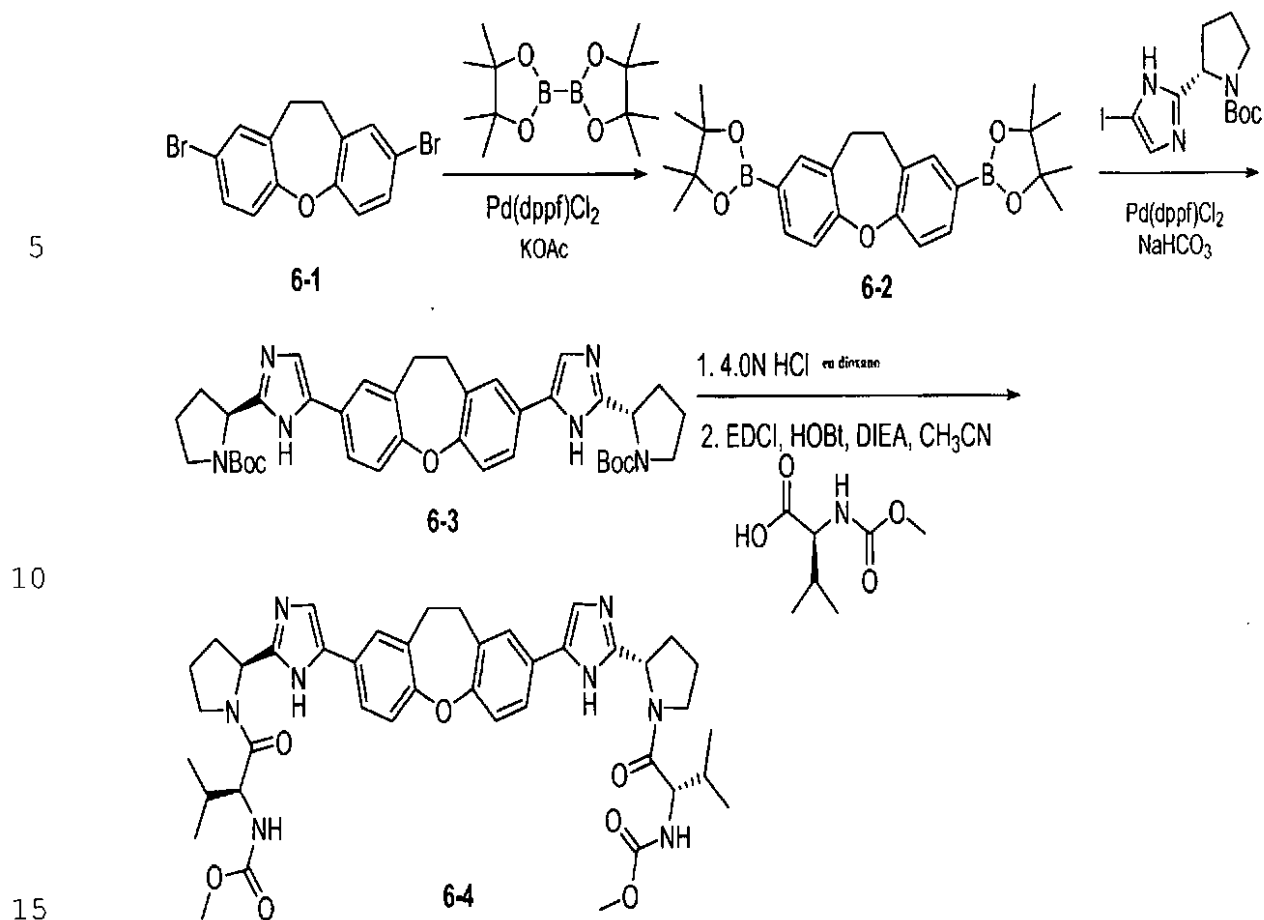
Ejemplo 11. Dimetilo (2S,2'S)-1,1'((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(9H-xanteno-2,7-diilo)bis(1H-imidazol-5,2-diilo))bis(pirrolidona-2,1-diilo))bis(3-metilo-1-oxobutano-2,1-diilo)dicarbamato
15

Siguiendo el Procedimiento General B, se obtuvo el producto **5-4** en dos pasos de **5-3** como un sólido blanco (161 mg, 59% rendimiento) de **5-3**. LC-MS (ESI): m/z 767.0 (M+H)⁺; 765.2 (M-H)⁻.

20 **Ejemplo 12. Dimetilo-(1R,1'R)-2,2'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(9H-xanteno-2,7-diilo)bis(1H-imidazol-5,2-diilo))bis(pirrolidona-2,1-diilo))bis(2-oxo-1-feniletano-2,1-diilo)dicarbamato(5-5)**

25 Siguiendo el Procedimiento General B y usando N-Moc-D-Fenilglicina como el amino ácido acoplador, se obtuvo el producto **5-5** como un sólido blanco (209 mg, 67% rendimiento). LC-MS (ESI): m/z 835.1 (M+H)⁺; 833.0 (M-H)⁻.

Otros compuestos que ostentan los mismos andamios de xantenos 2,7-disustituídos se preparan similarmente y se
30 listan en la Tabla 1.



Esquema 6

Ejemplo 13. Dimetilo-(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-((5,5'-(10-11-dihidrobenczo[b,f]oxepina-2,8-diilo)bis(1H-imidazol-5,2-diilo))bis(pirrolidona-2,1-diilo))bis(3-metilo-1-oxobutano-2,1-diilo)dicarbamato (6-4)

Paso 1. Procedimiento General C: preparación de un arilborato a partir de un bromuro de arilo, yodado de arilo o trifoliato de arilo. Refiriéndonos al Esquema 6,

25 una solución de 2,8-dibromo-10,11-dihidrodibenzo[b,f]oxepina (6-1) (preparada de acuerdo con los procedimientos reportados en WO2005090337) (435 mg, 1.229 mmol), acetato de potasio (627 mg, 6.39 mmol), bis(pinacolato)diborono (1.31 g, 5.16 mmol) y Pd(dppf)Cl₂

30 (90 mg, 0.123 mmol) en dioxanos (15 ml) se desgasificó y calentó a 90°C durante la noche. A la mezcla de reacción se le permitió enfriarse a temperatura ambiente y después se

filtró a través de celita, se adsorbió en SiO₂ y después se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, 0-100% DCM/isohexanos) para arrojar 2,8-bis(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-10,22-dihidrodibenzo[b,f]oxepina (6-2) (169 mg, 31% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.63-7.57 (4H, m), 7.17-7.13 (2H, m), 3.13 (4H, s), 1.33 (24H, s) ppm. LC-MS (ESI): *m/z* 449.0 (M+H)⁺.

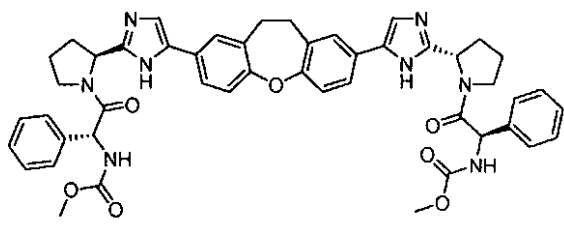
Paso 2. Preparación de (2*S*,2'*S*)-tert-butilo-2,2'-(5,5'-(10,11-dihidrodibenzo[b,f]oxepina-2,8-diilo)bis(1*H*-imidazol-5,2-diilo))dipirrolidina-1-carboxilato (6-3).

Procedimiento General D: Una mezcla de 6-2 (300 mg, 0.669 mmol), (S)-tert-butilo 2-(5-yodo-1*H*-imidazol-2-ilo)pirrolidina-1-carboxilato (486 mg, 1.339 mmol), NaHCO₃ (450 mg, 5.36 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (98 mg, 0.134 mmol) en DME (4.5 ml), agua (1.5 ml) se desgasificó y después se calentó a 80°C durante 18 horas. Después se añadió agua (40 ml) y la mezcla se extrajo con 20% MeOH/CHCl₃ (3 x 50 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y evaporaron hasta sequía. El producto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (Companion, cartucho de 40 g, 0-10% MeOH/DCM+1%NH₃) para arrojar ~300mg de aceite café. Mayor purificación mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con 10% de MeOH en DCM que contiene 1% NH₃, arrojó (2*S*,2'*S*)-tert-butilo-2,2'-(5,5'-(10,11-dihidrodibenzo[b,f]oxepina-2,8-diilo)bis(1*H*-imidazol-5,2-diilo))dipirrolidina-1-carboxilato (6-3) como un aceite claro (210 mg, 47% de rendimiento). LC-MS (ESI): *m/z* 667.1 (M+H)⁺; 666.2 (M-H)⁻.

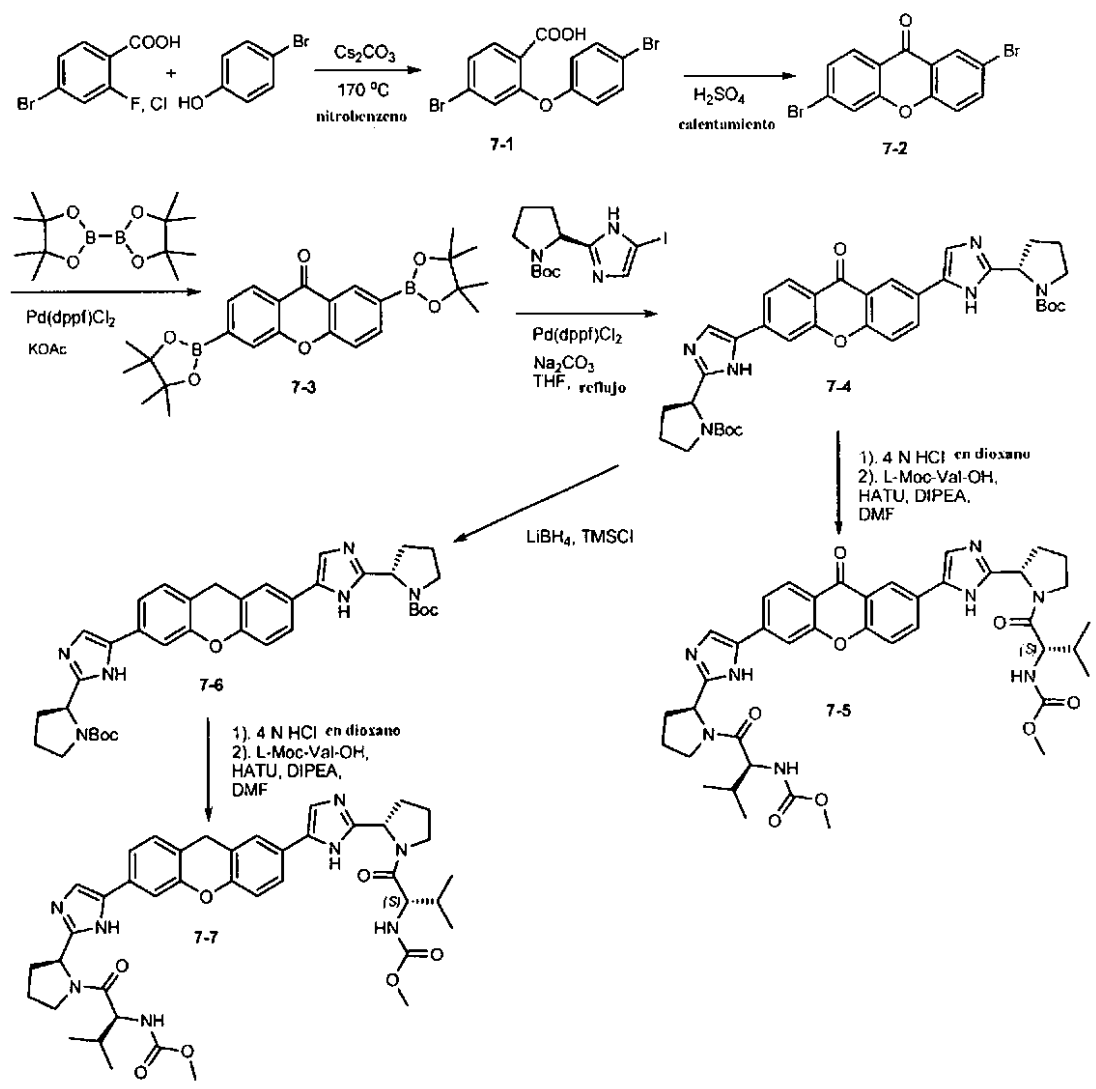
Paso 3. El compuesto 6-4 se preparó usando el Procedimiento General B para arrojar el producto como un sólido blanco (69 mg, 38% rendimiento). LC-MS (ESI): *m/z*

782.0 (M+H)⁺.

Ejemplo 14. Dimetilo-(1R,1'R)-2,2'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(10,11-dihidrobenczo[b,f]oxepina-2,8-diilo)bis(1H-imidazol-5,2-diilo))bis(pirrolidina-2,1-diilo))bis(2-oxo-1-feniletano-2,1-diilo)dicarbamato (6-5)



Preparado usando el Procedimiento General B, el producto título **6-5** se obtuvo como un sólido blanco (1.5 mg, 9% rendimiento). LC-MS (ESI): m/z 849.4 (M+H)⁺.



Esquema 7

Ejemplo 15. Preparación de dimetilo(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(9-oxo-9H-xanteno-2,6-diilo)bis(1H-

imidazol-5,2-diilo))bis(pirrolidona-2,1-diilo))bis(3-metilo-1-oxobutano-2,1-diilo)dicarbamato (7-5).

Paso 1. Procedimiento General E - síntesis de santeño-9-uno. Refiriéndonos al Esquema 7, a una solución de ácido 4-bromo-2-clorobenzoico (18.4 g, 83.9 mmol) y 4-bromofenol (24 g, 109 mmol) en nitrobenzeno, se añadió carbonato de cesio (82 g, 251.7 mmol). La solución resultante se calentó a 170°C con un condensador durante 1 día. La mezcla de reacción se enfrió a 70°C y se filtró a esta temperatura. El residuo se lavó con tolueno. La capa orgánica se removi6 mediante destilación al vacío hasta que un residuo oscuro espeso permaneci6. Al residuo oscuro se añadió HCl acuoso (1N, 400ml) y DCM (200 mL). La solución resultante se agitó hasta que el aceite oscuro se dispers6 en solución DCM. La mezcla se filtr6. La capa orgánica se sec6 sobre Na₂SO₄ anhidrido y se concentr6 para arrojar el producto crudo. El residuo se purific6 mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, se eluy6 primero con DCM y después con una mezcla de DCM y MeOH para arrojar **7-1**.

Paso 2. El compuesto **7-1** (16 g, 5:3 proporción, 44.3 mmol) se trat6 con ácido sulfúrico concentrado (95 ml). La solución se calent6 a 105°C durante 2 horas. La mezcla de reacción fue enfriada y vaciada en agua helada. El producto se precipit6 y fue recolectado mediante filtración, lavado con Et₂O y H₂O. El sólido se sec6 y después se purific6 mediante cromatografía de columna de destello sobre gel de sílice (eluyentes; Hex:AcOEt=9:1 (v/v) a AcOEt 100% y a DCM solo) para arrojar **7-2** (12 g).

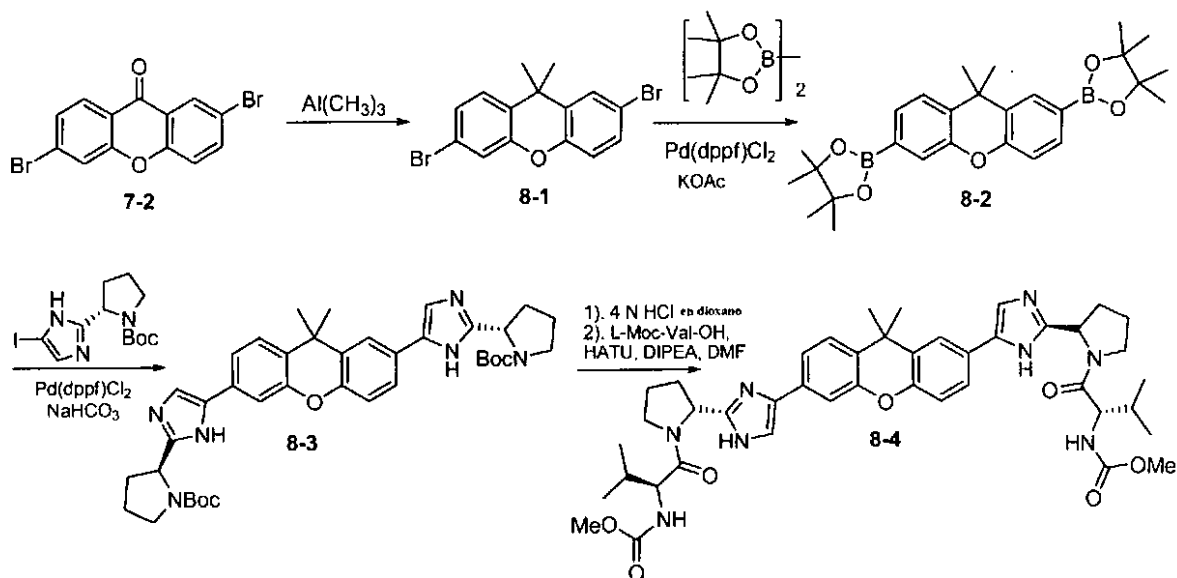
Paso 3. El compuesto **7-4** se prepar6 de acuerdo con las condiciones descritas en el procedimiento general C. LC-MS (ESI): *m/z* 667.3 (M+H)+.

Paso 4. El compuesto **7-5** se preparó de acuerdo con las condiciones descritas en el procedimiento general B. LC-MS (ESI): m/z 781.3 (M+H)+.

Ejemplo 16. Preparación de 7-7.

Paso 1. A una solución del compuesto **7-4** (1.6g, 2.39mmol) en THF anhidrido (40ml) se añadió borohidruro de litio (1.0 g, 45.6 mmol). La solución resultante se calentó hasta 60°C. Después de agitarla durante 3 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y lentamente se transfirió a otra botella que estaba cargada con clorotrimetilsilano (3.0 ml, 23.6 mmol) en THF (100 mL). La mezcla fue agitada durante 20 minutos adicionales a rt, y mitigada mediante la adición de metanol (10 ml). Después de la eliminación de todos los solventes mediante vacío, se obtuvo **7-6**. LC-MS (ESI): m/z 667.3 (M+H)+.

Paso 2. El tratamiento de **7-6** bajo las condiciones del procedimiento general B arrojó el compuesto **7-7**. LC-MS (ESI): m/z 767 (M+H)+.



Esquema 8

Ejemplo 17. Preparación de 8-3.

Paso 1. Refiriéndonos al Esquema i, se añadió

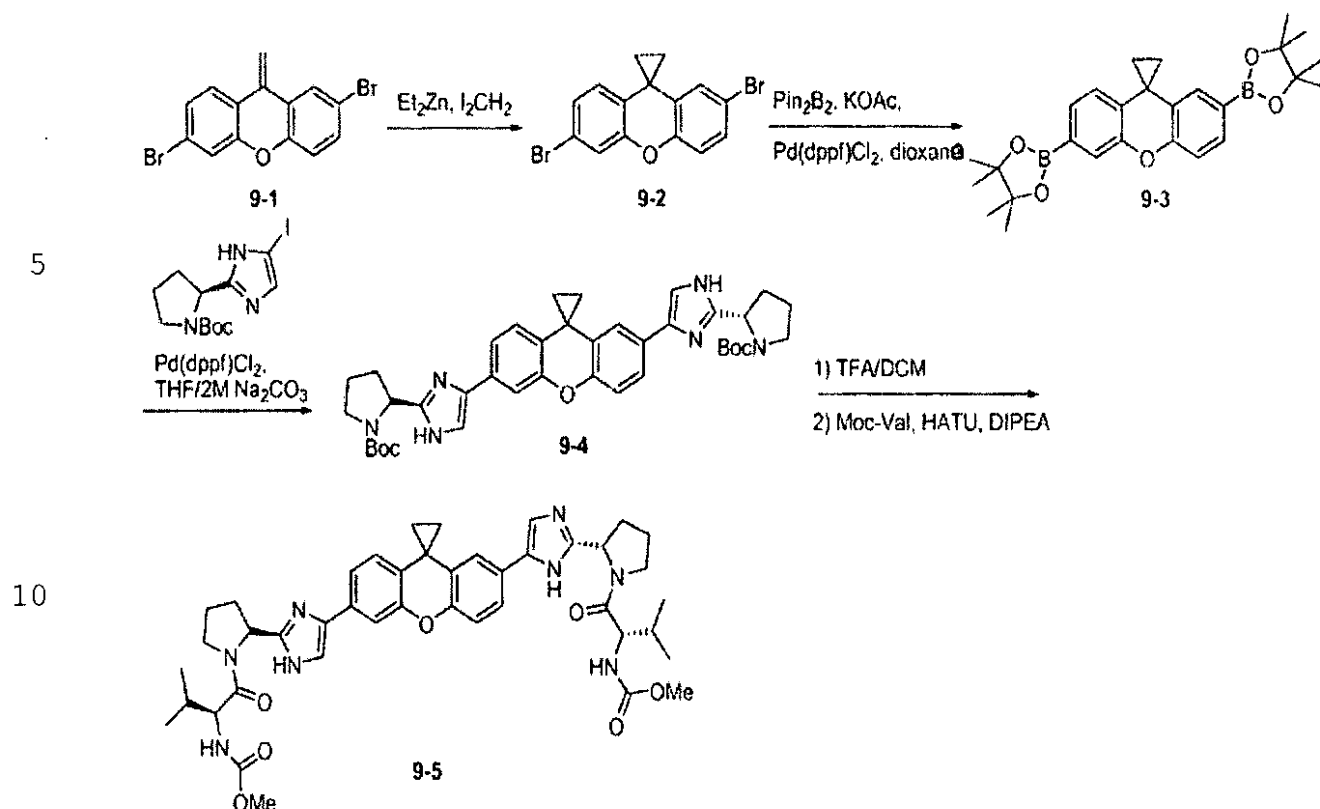
trimetilaluminio (2.4 ml, 2M en hexahos, 4.80 mmol) gota a gota a una solución agitada desgasificada de 2,6-dibromo-9H-xanteno-9-uno **7-2** (500 mg, 1.412 mmol) en tolueno (8 ml) a 0°C. A la solución resultante se le permitió calentarse a
5 rt y se dejó en agitación durante 16 h. La mezcla de reacción cruda fue vertida en aq helada 1M HCl (200 ml), y la capa acuosa fue lavada con DCM (2 x 150 ml), secada sobre MgSO₄, filtrada y se eliminaron los solventes in vacuo para dar 2,6-dibromo-9,9-dimetilo-9H-xanteno **8-1** (482
10 mg, 93% rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.77-7.74 (1H, m), 7.55-7.51 (1H, m), 7.44-7.40 (1H, m), 7.33-7.29 (2H, m), 7.06-7.02 (1H, m), 1.58 (6H, s) ppm.

Paso 2. El producto **8-2** se preparó usando el procedimiento general C y se obtuvo como un sólido blanco
15 (280 mg, 53% rendimiento). ¹H NMR (DMSO) δ 7.78-7.76 (1H, m), 7.60-7.53 (2H, m), 7.43-7.39 (1H, m), 7.29-7.27 (1H, m), 7.07-7.04 (1H, m), 1.31-1.28 (24H, m) ppm. LC-MS (ESI): m/z 463.2 (M+H)⁺.

Paso 3. (2R,2'S)-tert-butilo-2,2'-(5,5'-(9,9-dimetilo-9H-xanteno-2,6-diilo)bis(1H-imidazol-5,2-diilo))dipirrolidina-1-carboxilato (8-3) El compuesto **8-3**
20 se preparó usando el procedimiento general D para arrojar el producto como un sólido café (183 mg, 47% rendimiento). LC-MS (ESI): m/z 681.26 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 18. Preparación de 8-4

El compuesto **8-4** se preparó usando el procedimiento general C para arrojar el producto como un sólido blanco (42 mg, 21% rendimiento). LC-MS (ESI): m/z 795.54 (M+H)⁺.



Esquema 9

Ejemplo 19. Preparación de 9-4

Paso 1. A una solución de **9-1** (1.3 gm 3.70 mmol) en DCM anhídrido (40 ml), se añadieron Et_2Zn (1.0 m en heptano, 18.5 ml) a rt. Después se añadió gota a gota diiodometano (2,97 ml, 37 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta el reflujo. Después de agitarla durante la noche, la reacción fue enfriada a rt y diluida con DCM, lavada con salmuera, NH_4Cl saturado y agua y secada sobre sulfato de sodio. Después de remover los solventes, la mezcla cruda se purificó mediante cromatografía de columna de destello (Hexano: acetato etílico = 30:1 (v/v)) para arrojar el compuesto **9-2** (0.50 g).

Paso 2. Procedimiento General D. A una solución de **9-2** (350 mg, 0.959 mmol) en dioxanos (20 ml) se añadieron bis(pinacolato)diboron (584 mg, 2.3 mmol), [1,1'-

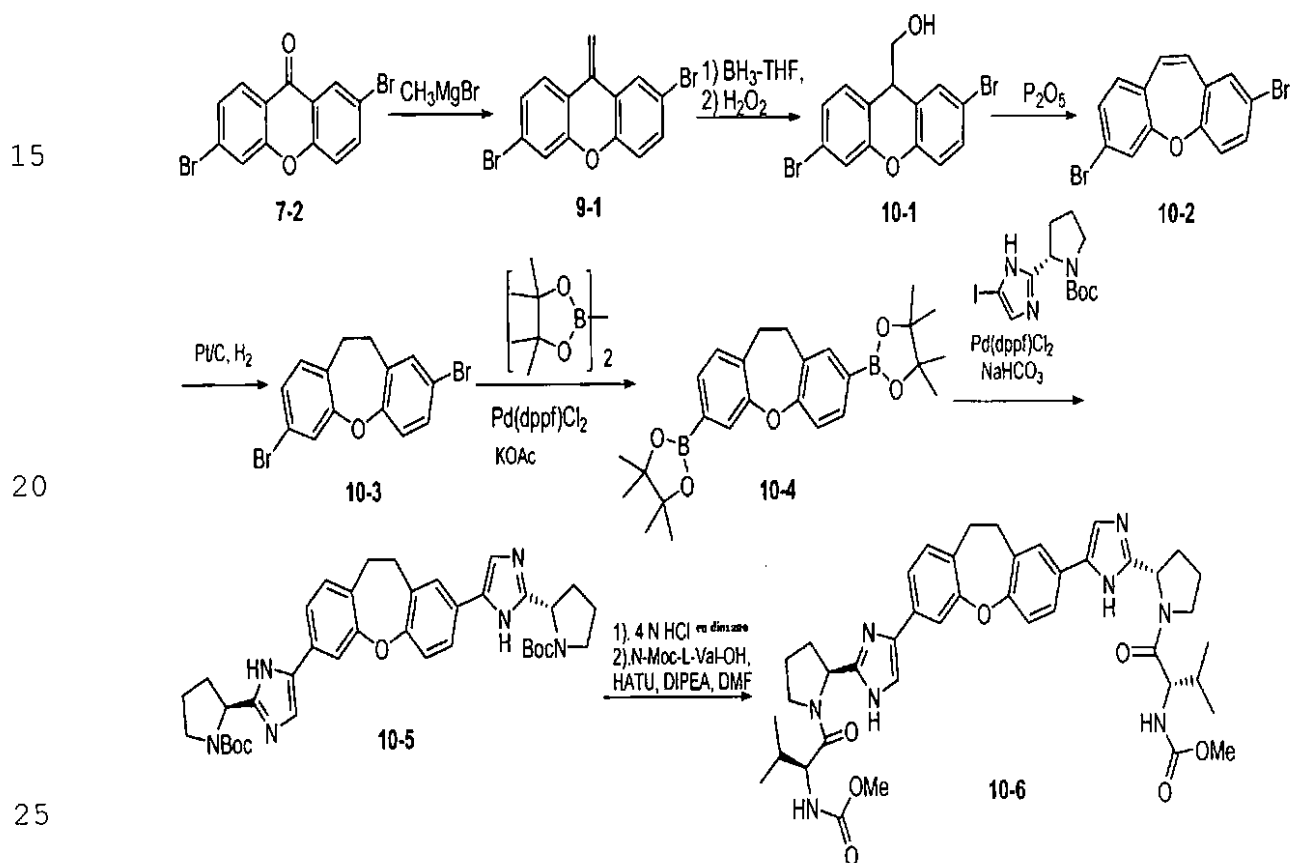
bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio(II) DCM (39 mg, 0.048 mmol) y acetato de potasio (565 mg, 5.75 mmol). La solución resultante se hizo burbujear con N₂ durante 15 minutos, después se calentó a 85°C durante la noche. El
5 solvente fue eliminado *in vacuo* y el residuo se particionó entre agua y DCM. La capa acuosa fue extraída con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, agua y se secaron sobre Na₂SO₄. Los solventes se removieron mediante vacío para arrojar t crudo **9-3** (450 mg). LC-MS
10 (ESI): *m/z* 461 (M+H)⁺.

Paso 3. A una solución del **9-3** crudo (0.959 mmol) en THF (10 ml) se añadió (S)-*tert*-butilo 2-(5-yodo-1H-imidazol-2-ilo)pirrolidona-1-carboxilato (766 mg, 2.11 mmol),
15 dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (40 mg, 0.049 mmol) y 2 M de carbonato de sodio (4 ml). La solución resultante se hizo burbujear con N₂ durante 15 minutos, después se calentó a 85°C durante la noche. El solvente fue eliminado *in vacuo*, y el residuo se particionó entre agua y
20 DCM. La capa acuosa fue extraída con DCM. La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidrido, se filtró y se concentró. La mezcla cruda fue purificada mediante cromatografía de columna de destello (DCM:Metano.=20:1 (v/v)) para arrojar el compuesto **9-4** (110 mg). LC-MS (ESI):
25 *m/z* 340 (M+2H)²⁺.

Ejemplo 20. Preparación de 9-5

A una solución del **9-4** (20 mg, 0.0295 mmol) en DCM (1 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0.3ml). La reacción se agitó durante 3 h a rt. La reacción fue
30 concentrada para arrojar el compuesto **de-Boc-9-4**. LCMS (ESI): *m/z* 240 1/2 (M+2H)²⁺. A una solución de **de-Boc-9-4** (20 mg) en DMF (2 ml), se añadieron DIPEA (24 µL, 0.138 mmol),

N-Moc-L-Val-OH (12 mg, 0.068 mmol) y HATU (26 mg, 0.068 mmol). Después de un agitado de una hora, la reacción fue diluida con metanol y directamente sujeta a prep-HPLC (Phenomenex, columna C18-Luna, , H₂O-MeCN, 0.1% HCO₂H) to provide **9-5** (12.0 mg). LC-MS (ESI): m/z 397 ($M + 2H$)²⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.87 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.08 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.23-5.20 (m, 2H), 4.23 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.10-4.07 (m, 2H), 3.94-3.88 (m, 2H), 3.65 (s, 6H), 2.60-2.55 (m, 2H), 2.38-2.05 (m, 8 H), 1.68-1.50 (m, 4H), 0.98-0.88 (m, 12H) ppm.



Esquema 10

Ejemplo 21. Preparación de 10-6.

Paso 1. En referencia al Esquema 10, se añadió yoduro de metilmagnesio (14.12 ml, 3M en Et₂O, 42.4 mmol) a una solución agitada de 2,6-dibromo-9H-xanteno-9-uno (**7-2**) (10 g, 28.2 mmol) en THF (30 ml) a 0°C. A la mezcla de

reacción se le permitió calentarse a rt y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción fue enfriada a 0°C y se mitigó con una solución mitigada NH₄Cl (250 ml) y se agitó durante 30 minutos. Los volátiles se eliminaron *in vacuo*. El
5 residuo se tomó en CHCl₃ (200 ml), y la capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con CHCl₃ (2 x 200 ml) y se secaron orgánicos combinados sobre filtrados de MgSO₄ y los solventes se removieron *in vacuo* al producto crudo (9.46 g). La reacción cruda fue tomada en EtOAc (200 ml) y
10 se añadió AcOH (20 ml) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 3 horas, los volátiles se removieron *in vacuo* y el residuo fue precipitado de isohexanos para dar 2,6-dibromo-9-metileno-9H-xanteno (**9-1**) (6.43 g, 64.7% rendimiento).

15 **Paso 2.** El complejo Borano-THF (36.5 ml, 1M THF, 36.5 mmol) se añadió a una solución agitada de 2,6-dibromo-9-metileno-9H-xanteno (**9-1**) (6.43 g, 18.27 mmol) en THF (75 ml) a 0°C. A la mezcla se le permitió calentarse a rt y agitarse durante 1 h. La mezcla de reacción fue enfriada a
20 0°C y se añadió con cuidado una mezcla de peróxido de hidrógeno (35 wt% en agua) (5.76 ml, 65.8 mmol) y NaOH (25.6 ml, 2M aq, 51.1 mmol). A la mezcla se le permitió calentarse hasta rt durante 30 min. La mezcla de reacción fue entonces vertida en agua (200 ml) y se extrajo con DCM
25 (3 x 150 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 200 ml), salmuera (200 ml), se secaron sobre MgSO₄, los filtrados y volátiles se removieron *in vacuo* para arrojar un sólido amarillo. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía de columna (SiO₂, 0-100%
30 EtOAc/isohexanos) para arrojar (2,6-dibromo-9H-xanteno-9-ilo)metanol (**10-1**) (2.5 g, 37.0% rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.42-7.39 (1H, m), 7.37-

7.35 (1H, m), 7.28-7.27 (1H, m), 7.25-7.21 (1H, m), 7.16-7.12 (1H, m), 7.00-6.97 (1H, m), 4.00 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 1.46 (2H, d, $J = 5.9$ Hz) ppm.

Paso 3. Se añadió porción a porción pentóxido de fósforo (5.04 g, 35.5 mmol) a una solución agitada de (2,6-dibromo-9H-xanteno-9-ilo)metanol (**10-1**) (1.01 g, 2.73 mmol) en tolueno (100 ml) y la suspensión fue calentada bajo reflujo durante 20 minutos. A la mezcla se le permitió enfriarse a rt y el tolueno se removió mediante decantación. El sólido residual se lavó con tolueno (2 x 100 ml) mediante mayor decantación. Los orgánicos combinados se enfriaron en un baño de hielo y se añadió lentamente salmuera (400 ml). Las capas se separaron y los orgánicos lavados con agua (300 ml), salmuera (300 ml), secados sobre $MgSO_4$ y evaporados a sequía, para arrojar un sólido aceitoso amarillo. El producto fue purificado mediante cromatografía de columna (SiO_2 , 0-10% EtOAc/isohexanos) para arrojar 2,7-dibromodibenzo[b,f]oxepina (**10-2**) (763 mg, 70% rendimiento) como un aceite claro. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.41-7.36 (1H, m), 7.33-7.31 (1H, m), 7.29-7.24 (2H, m), 7.04-6.99 (2H, m), 6.68-6.57 (2H, m) ppm.

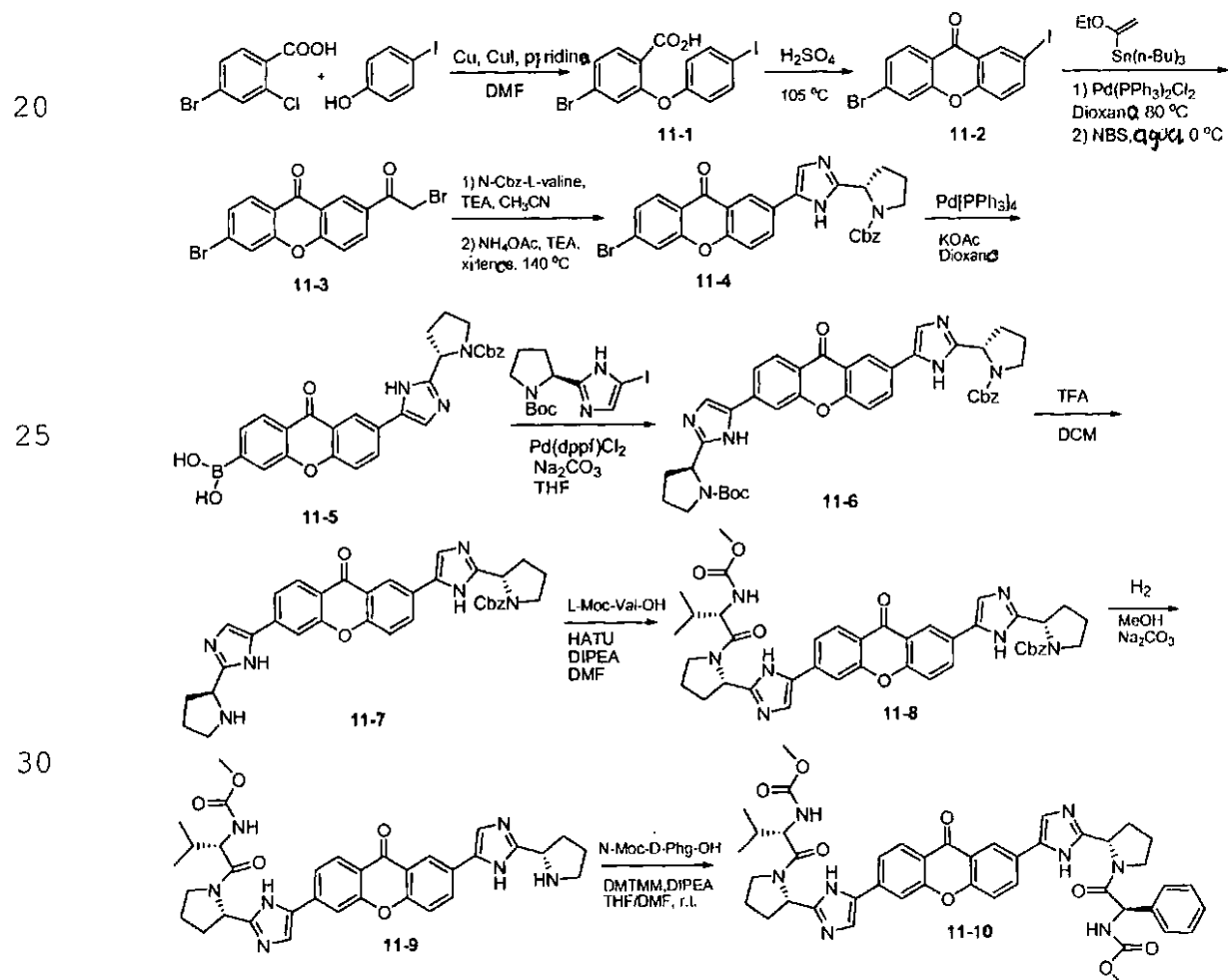
Paso 4. Una solución de 2,7-dibromodibenzo[b,f]oxepina (**10-2**) (663 mg, 1.8 mmol) en EtOAc (40 ml) se desgasificó bajo N_2 . Se añadió Pt/C 10% por wt (200 mg) y la reacción se evacuó y colocó bajo gas de H_2 . Después de 2 horas, la mezcla de reacción se desgasificó y filtró mediante Celite®545 (eluyente EtOAc) y se removió el solvente *in vacuo* para arrojar un aceite amarillo. El compuesto se disolvió en éter de petróleo y se pasó a través de una plataforma de corto de SiO_2 , eluyendo con isohexanos 400 ml. El solvente se eliminó *in vacuo*,

para arrojar 2,7-dibromo-10,11-dihidrodibenzo[b,f]oxepina (10-3) (542 mg, 81% rendimiento) como aceite incoloro. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.33-7.32 (1H, m), 7.29-7.24 (2H, m), 7.18-7.14 (1H, m), 7.04-6.96 (2H, m), 3.08 (4H, s) ppm.

5 **Paso 5.** El compuesto 10-4 se preparó usando el Procedimiento General C para arrojar el producto como un sólido blanco (360 mg, 53% rendimiento). LC-MS (ESI): m/z 449.51 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10 **Paso 6.** Preparación de (2S,2'R)-tert-butilo 2,2'-(5,5'-(10,11-dihidrodibenzo[b,f]oxepina-2,7-diilo)bis(1H-imidazol-5,2-diilo))dipirrolidina-1-carboxilato (10-5). El compuesto 10-5 se preparó usando el procedimiento general D para arrojar el producto como aceite café (59 mg, 11%). LC-MS (ESI): m/z 667.34 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

15 **Paso 7.** El producto 10-6 se preparó usando el procedimiento general C para dar el producto como un sólido blanco (6 mg, 11% rendimiento). LC-MS (ESI): m/z 781.69 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



Esquema 11

Ejemplo 22. Preparación de 11-8

Paso 1. Refiriéndonos al Esquema 11, a una
5 solución de ácido 4-bromo-2-clorobenzoico (18.4 g, 83.9
mmol) y 4-bromofenol (24g, 109 mmol) en nitrobenzeno, se
añadió carbonato de cesio (82 g, 251.7 mmol). La solución
resultante se calentó a 170°C con un condensador durante 1
día. La mezcla de reacción fue enfriada a 70°C y filtrada a
10 esta temperatura. El residuo se lavó con tolueno. La capa
orgánica fue eliminada mediante destilación al vacío hasta
que permaneció un residuo oscuro espeso. El residuo oscuro
se añadió a HCl (1N, 400 ml) acuoso y DCM (200 ml). La
solución resultante fue agitada hasta que el aceite oscuro
15 se dispersó en la solución DCM. La mezcla se filtró. La
capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró para arrojar
el producto crudo. El residuo se purificó mediante
cromatografía de columna en gel de sílice, se eluyó primero
con DCM y después con una mezcla de DM y MeOH en 10:1 (v/v)
20 proporción para dar **11-1** junto con el correspondiente
compuesto des-yodo **11-1'** (16 g, proporción 5:3). LC-MS
(ESI): *m/z* 419 (M+H)⁺ para **11-1** *m/z* 293 (M+H)⁺ para **1-1**. La
mezcla se usó en el siguiente paso.

Paso 2. La mezcla de **11-1** y **11-1'** (16 g,
25 proporción 5:3, 44.3 mmol) se trató con ácido sulfúrico
concentrado (95 ml). La solución se calentó a 105°C durante
2 horas. La mezcla de reacción fue enfriada y vertida en
agua helada. El producto se precipitó y se recolectó
mediante filtración, se lavó con Et₂O y H₂O. El sólido se
30 secó y después se purificó mediante cromatografía de
columna de destello sobre gel de sílice (eluyente: Hex:
AcOEt=9:1 (v/v) a AcOEt 100%, y después a DCM) para arrojar

11-2 (7 g) y **11-2** (5 g.) LC-MS (ESI) m/z 401 (M+H)⁺ para **11-2**, m/z 275 (M+H)⁺ para **11-2'**.

Paso 3. A una solución de yoduro **11-2** (6.5 g, 16.2 mmol) y tri-*n*-butilo(1-etoxivinilo)estano (6.02 ml, 17.8 mmol) en dioxanos (70 ml) se añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.57 g, 0.81 mmol). La solución resultante se hizo burujear con N₂ durante 15 minutos y se calentó a 80°C durante 17 horas. La mezcla de reacción se trató con H₂O (24 ml) y se enfrió a 0°C. A la solución se le añadió NBS (3.17 g, 17.8 mmol) en porciones durante 15 minutos. Después de alrededor de 30 minutos de agitación, se eliminaron los volátiles *in vacuo* y el residuo se particionó entre DCM y agua. La capa acuosa fue extraída de vuelta con DCM. La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidrido, se filtró y se concentró. La mezcla cruda fue purificada mediante cromatografía de columna de destello (Hex:AcOEt = 5:1 (v/v) a 1:1 (v/v) y DCM:MeOH = 10:1(v/v)) para lograr una mezcla de **11-3** (4.6 g puro). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.90 (s, 1H), 8.41 (dd, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.59 (m, 2H), 4.58 (s, 0.5H), 4.44 (s, 1.5H) ppm.

Paso 4. Una solución de **11-3** (3.3 g, 8.33 mmol) en CH₃CN (15 mL) se añadió gota a gota durante 5 minutos a una solución de N-Cbz-L-prolina (2.26 g, 9.16 mmol) y trietilamina (1.74 mL, 12.5 mmol) en CH₃CN (30 mL). La mezcla resultante se agitó durante 90 min. Los volátiles se removieron *in vacuo* y el residuo se particionó entre agua y DCM. La capa acuosa fue extraída con DCM. La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía de columna de destello (DCM a DCM:MeOH = 10:1(v/v)) para lograr el intermediario de cetoester (3.4 g). LC-MS (ESI): m/z 564 (M+H)⁺.

La solución de cetoester de arriba (3.4 g, 6.03 mmol), acetato de amonio (6.97 g, 90.5 mmol) y trietilamina (12.6 mL, 90.5 mmol) en xileno (70 mL) se colocó en un tubo sellado y se calentó a 140°C con agitación durante 2 h.

5 El solvente fue eliminado *in vacuo* y el residuo se particionó entre agua y AcOEt. La capa acuosa se extrajo con AcOEt. La fase orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía de columna de destello (DCM:MeOH = 10:1
10 (v/v)) para lograr el compuesto **11-4** (2.0 g). LC-MS (ESI): *m/z* 544 (M+H)⁺.

Paso 5. A una solución de **11-4** (1.9 g, 3.5 mmol) en dioxano (35 mL) se añadió bis(pinacolato)diboron (2.22 g, 8.75 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)palladio (202 mg,
15 0.175 mmol) y acetato de potasio (1.03 g, 10.5 mmol). La solución resultante se desgasificó haciéndola burbujear con N₂ durante 15 min, y después calentada a 95 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un cojinete de Celita. El solvente orgánico se removió *in vacuo*. El
20 residuo se purificó mediante cromatografía de columna de flash (DCM:MeOH = 10:1 (v/v)) para arrojar el compuesto **11-5** (1.5 g). LC-MS (ESI): *m/z* 510 (M+H)⁺.

Paso 6. A una solución de **11-5** (1.5 g, 2.5 mmol) en THF (30 mL) se añadió (S)-tert-butilo 2-(5-yodo-1H-imidazol-2-yl)pirrolidina-1-carboxilato (1.0 g, 2.78 mmol),
25 dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno] paladio(II) (102 mg, 0.125 mmol) y carbonato de sodio (2 M, 12 mL). La solución resultante se hizo burbujear con N₂ durante 15 min, después se reflujo durante la noche. El solvente se
30 removió *in vacuo* y el residuo se particionó entre agua y DCM. La capa acuosa se extrajo con DCM. La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidrido, se filtró y se

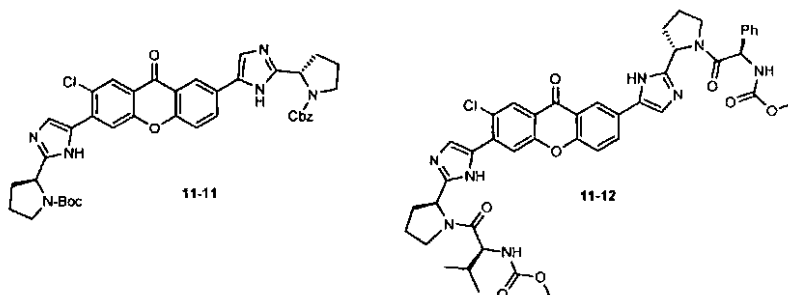
concentró. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía de columna de flash (DCM:MeOH = 9:1(v/v)) para arrojar el compuesto **11-6** (1.3 g). LC-MS (ESI): m/z 351 ($M+2H$)²⁺.

5 **Paso 7.** Mediante el tratamiento de una muestra del compuesto **11-6** bajo las condiciones del Procedimiento General B, el compuesto **11-8** se sintetizó. LC-MS (ESI): m/z 758.3 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 23. Preparación de 11-10

10 **Paso 1.** El compuesto **11-8** se trató con H₂ en la presencia de Pd/C para la eliminación del grupo protector de Cbz para arrojar **11-9**. LC-MS (ESI): m/z 624.3 ($M+H$)⁺.

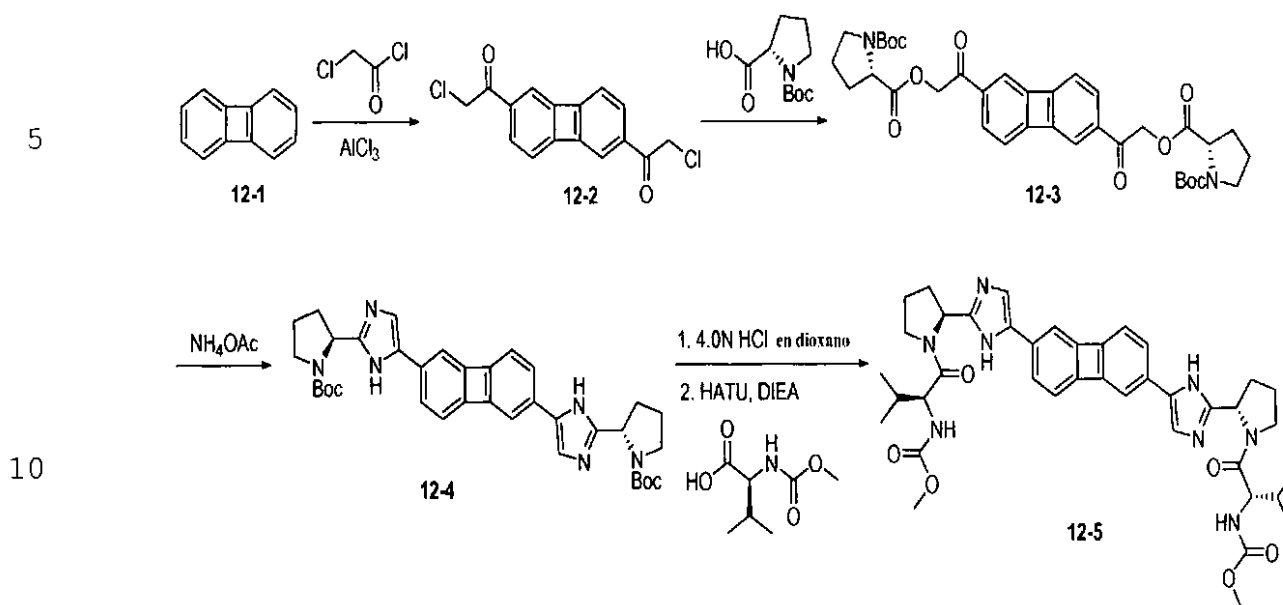
Paso 2. Siguiendo las condiciones en el Procedimiento General B, **11-9** se convirtió al compuesto **11-10**. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (bs, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.42-7.32 (m, 5H), 7.20 (m, 2H), 6.36 (bs, 1H), 5.60 (d, 1H), 5.52 (m, 1H), 5.32 (m, 2H), 4.40 (t, 1H), 4.03 - 3.85 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.32 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.42 - 2.08 (m, 7H), 1.92 (m, 1H), 1.09 - 0.90 (m, 6H) ppm; LC-MS (ESI): m/z 815.8 ($M+H$)⁺.



Ejemplo 24. Preparación de 11-12

 Siguiendo los procedimientos descritos para los pasos en el Esquema 11 y sustituyendo ácido 4-bromo-2,5-dicloro-5-nitrobenzoico por ácido 4-bromo-2cloro-5-nitrobenzoico en el paso 1. Los compuestos **11-11** y **11-12** se obtuvieron. LC-MS (ESI): m/z 735.3 ($M+H$)⁺ para **11-11** y LC-

MS (ESI): m/z 850.3 (M+H)⁺ para **11-12**.



Esquema 12

Ejemplo 25. Preparación de 12-5

15 **Paso 1.** Refiriéndonos al Esquema 12, a una solución de **12-1** (200 mg, 1.31 mmol) en CS₂ (20 mL), AlCl₃ (876 mg, 6.57 mmol) y cloruro de 2-cloroacetilo (964 mg, 8.54 mmol) se añadieron a 0 °C. Después de agitarla a 0 °C durante 1 h, la mezcla de reacción se añadió a H₂O (50 mL).

20 La mezcla se extrajo con EtOAc durante varias veces (3 x 50 mL) y los extractos se combinaron y secaron con Na₂SO₄ anhidrido. El solvente fue eliminado y el residuo fue purificado mediante cromatografía de columna de gel de sílice (éter de petróleo /EtOAc = 10:1 (v/v)) para arrojar

25 **12-2** (140 mg, 35% rendimiento). LC-MS (ESI): m/z 305 (M+H)⁺.

Paso 2. A una solución de **12-2** (140 mg, 0.459 mmol) en DCM (10 mL), (S)-N-Boc-Pro- OH (197 g, 0.917 mmol) y Et₃N (0.26 mL, 1.84 mmol) se añadieron a rt. Después de agitarla a rt durante la noche, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó *in vacuo* para arrojar **12-3** crudo (100 mg), el cual fue usado para el siguiente paso

30

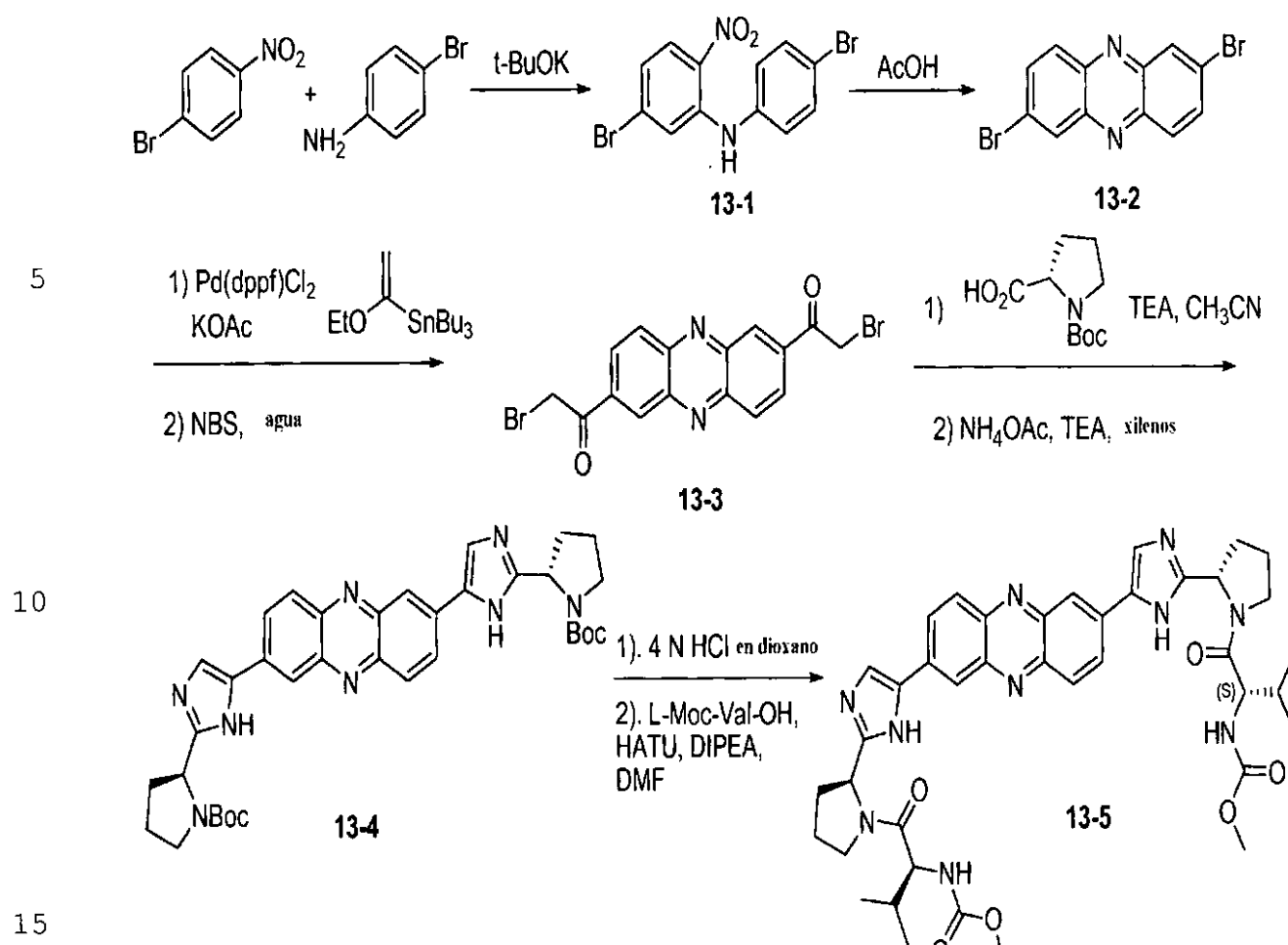
sin mayor purificación. LC-MS (ESI): m/z 663 (M+H)⁺.

Paso 3. A una solución de **12-3** crudo (100 mg, 0.124 mmol) en tolueno (20 mL) se añadió NH₄OAc (95.0 mg, 1.24 mmol). Después de reflujarlo durante la noche, la
5 mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (Eter de petróleo/EtOAc = 3:1 (v/v)) para arrojar **12-4** (34 mg, 45% rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI): m/z 623 (M+H)⁺.

10 **Paso 4.** A una solución agitada del compuesto **12-4** (33 mg, 0.050 mmol) en dioxano (1 mL) se añadió 4 N HCl en dioxano (2 mL). Después de agitarla a rt durante 2 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó in vacuo para arrojar una sal de HCl, la cual se usó para el
15 siguiente paso sin mayor purificación.

A una mezcla de la sal de HCl en DMF (2 mL) se añadió DIPEA (0.1 mL, 0.5 mmol), seguida por N-Moc-L-Val-OH (22 mg, 0.13 mmol) y HATU (50 mg, 0.13 mmol). Después de agitarla a rt durante 30 min, la mezcla de reacción se
20 vertió en agua. El sólido fue filtrado y purificado mediante HPLC preparativo para arrojar **12-5** (10 mg, 27%) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.92 (s, 2H), 7.25 (d, J = 7.0, 2H), 7.16 (s, 2H), 6.91 (d, J = 6.5, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.22 (d, J = 6.5, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.65 (s, 6H), 2.55 (s, 2H), 2.28 (s, 2H), 2.17 (s, 2H), 2.07 (d, J = 6.0, 2H), 1.00 - 0.88 (m, 12H) ppm; LC-MS (ESI): m/z 737 (M+H)⁺.

137



Esquema 13

Ejemplo 26. Preparación de 13-5.

20 **Paso 1.** Refiriéndonos al Esquema 13, una solución de 4-bromoanilina (10 g, 58.1 mmol) en DMF (30 mL) se añadió gota a gota a una solución de *t*-butóxido de potasio (19.57 g, 174 mmol) en DMF (60 mL) a - 60 °C, seguida

25 inmediatamente por una solución de 1-bromo-4-nitrobenzono (11.74 g, 58.1 mmol) en DMF (45 mL). La mezcla fue agitada durante 5 min, y después se añadió en una porción una mezcla enfriada de AcOH (45 mL) y DMF (45 mL). A la mezcla se le permitió calentarse a temperatura ambiente y se vertió en agua (500 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 300

30 mL), los orgánicos se combinaron y lavaron con agua (3 x 500 mL), salmuera (500 mL) y la capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y concentró *in vacuo* para lograr un sólido

café crudo. El producto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (SiO_2 , 0-10% EtOAc/isohehexano) para arrojar **13-1** como un sólido café (10 g, 48.3 % rendimiento).

Paso 2. 5-bromo-N-(4-bromofenilo)-2-nitrosoanilina (**13-1**) (10 g, 28.1 mmol) en AcOH (300 mL) se calentó bajo reflujo durante 1.5 h. después se añadió agua (400 mL) y el precipitado café formado se recolectó mediante filtración después de lavarlo con agua (2 x 200 mL). El producto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (SiO_2 , hexanos/DCM = 1/1(v/v)) para arrojar un sólido café, 2,7-dibromofenazina **13-2** (1.52 g, 16 % rendimiento). ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.43 (2H, dd, J 2.2, 0.4 Hz), 8.10 (2H, dd, J 9.2, 0.4 Hz), 7.91 (2H, dd, J 9.2, 2.2 Hz) ppm. LC-MS (ESI): m/z 338.6 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

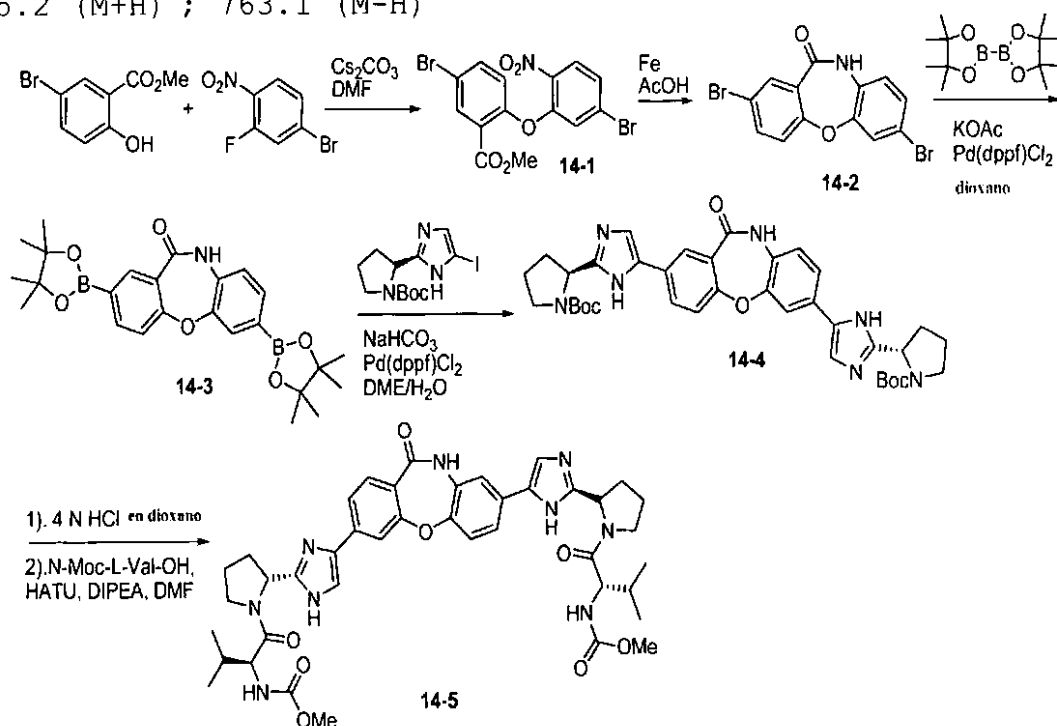
Paso 3. A una solución de 2,7-dibromofenazina (**13-2**) (1.52 g, 4.50 mmol) en dioxano seco (75 mL) bajo N_2 se añadió tributilo(1-etoxivinilo)estano (3.34 mL, 9.89 mmol) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.316 g, 0.450 mmol). La mezcla resultante fue calentada a 100°C durante 4h en un tubo sellado. La mezcla cruda de reacción se filtró mediante CELITETM545, y los volátiles fueron removidos *in vacuo*. El sólido café crudo fue triturado con isohehexanos y filtrado para dar 2,7-bis(1-etoxivinilo)fenazina como un sólido café (1.27 g, 88 % rendimiento). ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.55-8.53 (2H, m), 8.19-8.15 (2H, m), 8.11-8.07 (2H, m), 4.98 (2H, d, J = 3 Hz), 4.49 (2H, d, J = 3 Hz), 4.03 (4H, q, J = 7 Hz), 1.50 (6H, t, J = 7 Hz) ppm. LC-MS (ESI): m/z 322.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Se añadió N-Bromosuccinimida (1.411 g, 7.93 mmol) a una solución agitada de 2,7-bis(1-etoxivinilo)fenazina (1.27 g, 3.96 mmol) en THF (95 mL) y agua (20 mL) y se dejó en agitación a rt durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el sólido amarillo recolectado se lavó con agua y

se secó en vacío para arrojar 1,1'-(fenazina-2,7-diilo)bis(2-bromoetanona) (**13-3**) (991 mg, 59.2 % rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.93-8.91 (2H, m), 8.47-8.46 (2H, m), 8.41-8.37 (2H, m), 4.66 (4H, s) ppm. LC-MS (ESI): m/z 423.8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Paso 4. El compuesto de bisimidazol **13-4**, (2S,2'S)-tert-butilo 2,2'-(5,5'-(fenazina-2,7-diilo)bis(1H-imidazol-5,2-diilo))dipirrolidina-1-carboxylato se preparó bajo las condiciones del procedimiento general A. LC-MS (ESI): m/z 651.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Paso 5. El compuesto **13-5**, Dimetilo (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(fenazina-2,7-diilo)bis(1H-imidazol-5,2-diilo))bis(pirrolidina-2,1-diilo))bis(3-metilo-1-oxobutano-2,1-diilo)dicarbamato. Este producto se preparó usando el procedimiento general B para arrojar un sólido naranja (57 mg, 88% rendimiento). LC-MS (ESI): m/z 765.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; 763.1 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$



Esquema 14

Ejemplo 27. Preparación de 14-5.

Paso 1. Refiriéndonos al Esquema 14, se añadió carbonato de cesio (6.20 g, 19.0 mmol) a una solución de

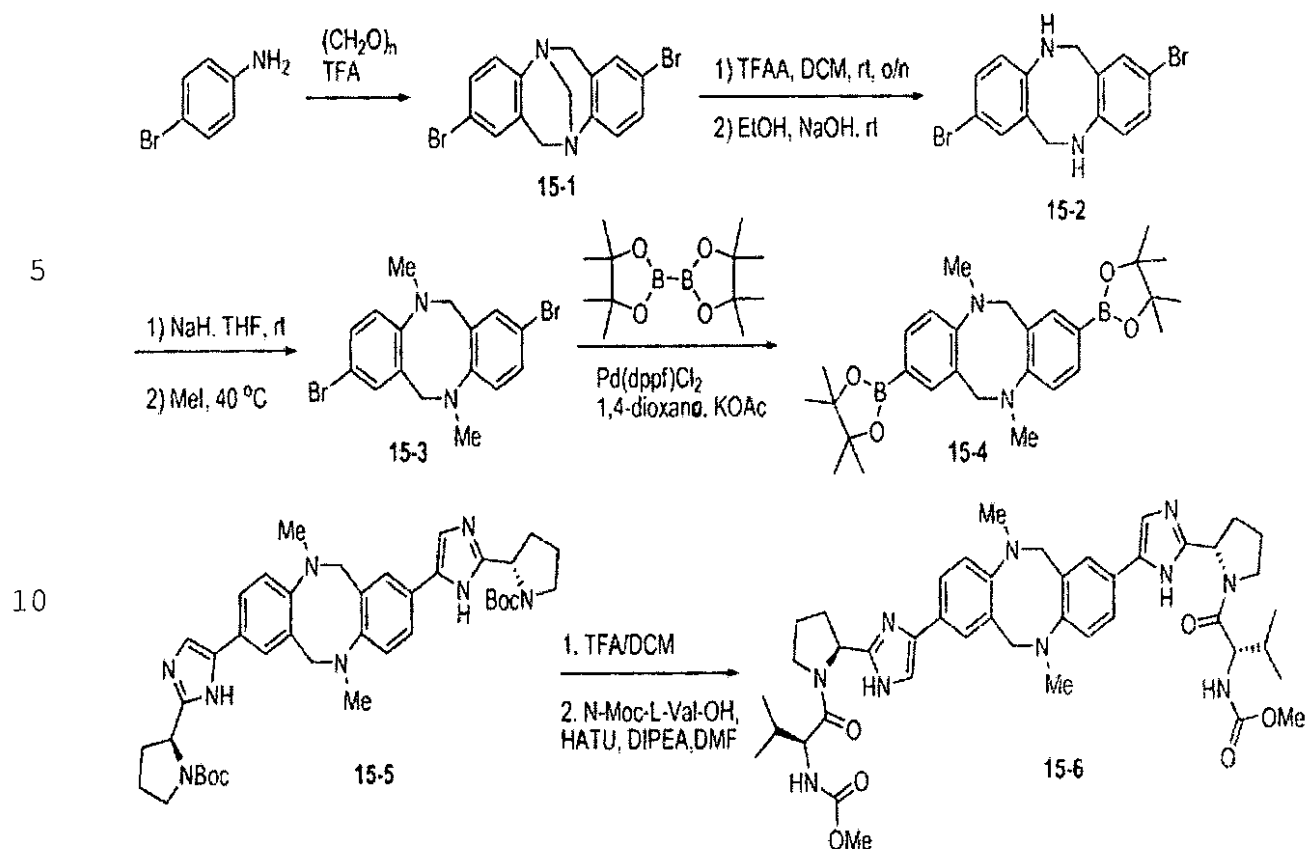
metil 5-bromo-2-hidroxibenzoato (4.0 g, 17.3 mmol) en DMF (20 mL) y la mezcla se agitó durante 30 mins. 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenzeno (3.81 g, 17.3 mmol) fue después añadido y la mezcla se calentó a 60°C durante 3 h. después del enfriamiento a la complementación de la reacción, la
5 mezcla fue vertida en agua (500 ml) y extraída con éter (2 x 250 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidrido, se filtraron y concentraron para arrojar **14-1** crudo como un aceite café
10 (5.85 g, 78% rendimiento).

Paso 2. El producto crudo anterior se disolvió en AcOH (12 mL) y se trató con polvo de hierro (320 mesh, 4.55 g, 81 mmol) a 115 °C durante 40 mins. La mezcla de reacción se enfrió a rt, se vertió en agua (300 mL) y se extrajo con
15 EtOAc (2x200 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secuencialmente lavados con agua (300 mL), NaHCO₃ aq (300 mL) y salmuera (200 mL) y se concentraron *in vacuo*. El residuo se tomó en una cantidad mínima de Et₂O y se precipitó con adición de hexanos. El precipitado se
20 recolectó mediante filtración para arrojar **14-2** como un sólido blanco con un 72% de rendimiento. LC-MS (ESI): *m/z* 368.2 (M-H)⁻.

Paso 3. El compuesto **14-3** se preparó en 69% tratando **14-2** bajo el Procedimiento General C.

25 **Paso 4.** El compuesto **14-4** se obtuvo en un 64% de rendimiento tratando **14-3** bajo el procedimiento General D. LC-MS (ESI): *m/z* 682.8 (M+H)⁺.

Paso 5. El compuesto **14-5** se obtuvo en un 45% de rendimiento tratando **14-4** bajo el Procedimiento General B.
30 LC-MS (ESI): *m/z* 796 (M+H)⁺.



Esquema 15

Ejemplo 28. Preparación de 15-6

Paso 1. Refiriéndonos al Esquema 15, se añadieron 4-bromoanilina y paraformaldehído a TFA (23 mL) a -15°C . Después de agitarla a rt durante 24 h, la mezcla de reacción fue lentamente añadida a una mezcla agitada de hielo y 30% de NH_3 acuoso (40 mL). La mezcla completa (sólido y solución) se extrajo con DCM (3 x 10 mL), los extractos se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y concentraron *in vacuo* para arrojar **15-1** (2.35 g, 57%, sólido amarillo).

Paso 2. El compuesto **15-1** fue suspendido en una mezcla de TFAA (4 mL) y DCM (8 mL) y se agitó a rt en un recipiente sellado durante la noche. El LC-MS indicó la presencia de producto trifluoracetilado y la ausencia de **15-1** iniciador. La reacción fue entonces mitigada con H_2O y basificada con NaHCO_3 acuoso. La mezcla fue extraída con DCM (3x100 mL). Las capas orgánicas combinadas se

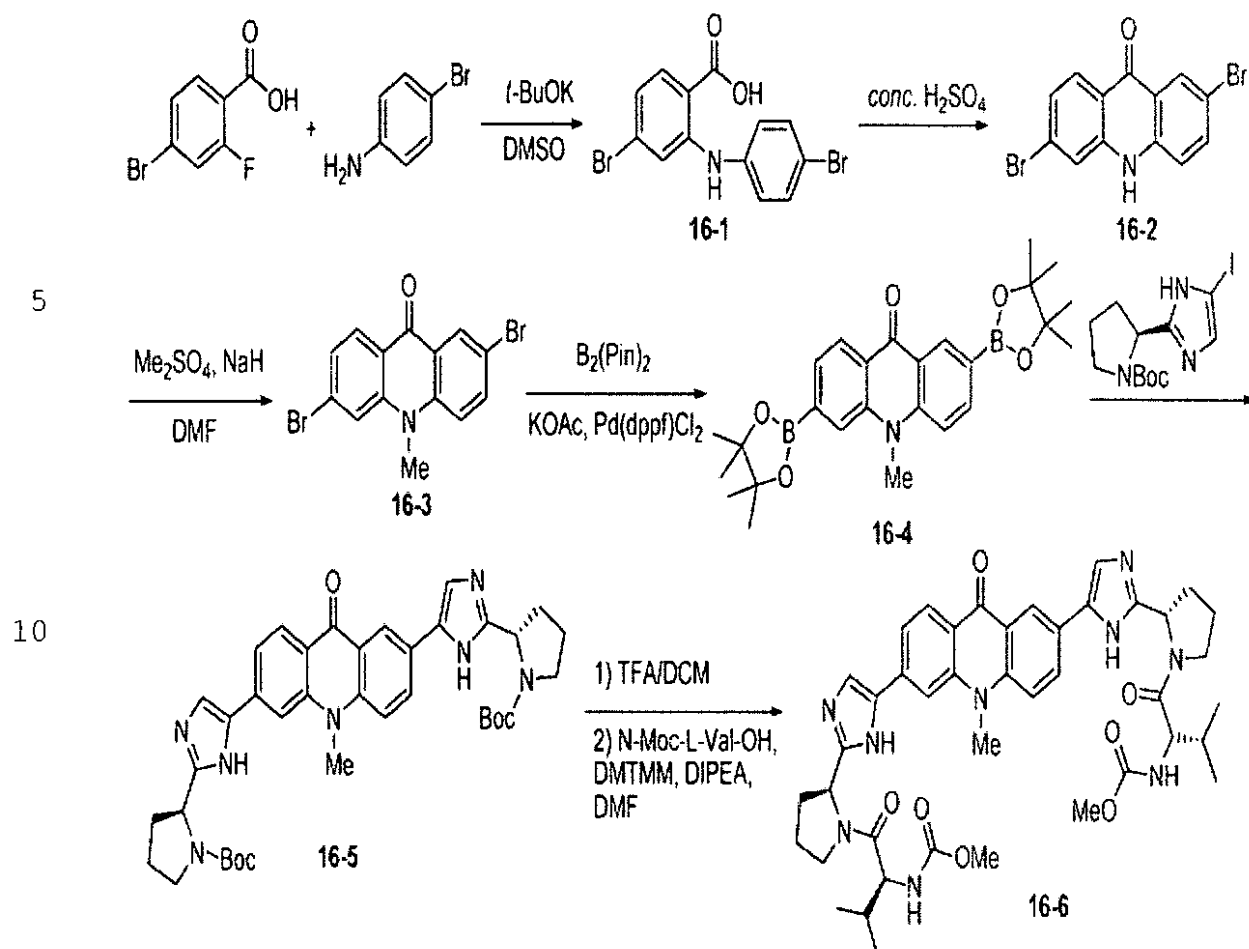
secaron sobre MgSO_4 , filtradas y concentradas *in vacuo*. El residuo fue disuelto en EtOH (40 mL) con hidróxido de sodio (800 mg) y agitada a rt durante 2 h. La reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en una mezcla de agua y DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , filtrada y concentrada *in vacuo* para arrojar el producto **15-2** en un 57% de rendimiento.

Paso 3. NaH (60% dispersión de aceite mineral, 0.103 g, 4.29 mmol) se añadió a una solución de **15-2** (0.75 g, 2.04 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción fue agitada durante 45 mins a rt. MeI (0.638 g, 4.50 mmol) se añadió a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a rt durante la noche. La reacción fue enfriada a rt y mitigada con agua. La capa acuosa fue extraída con DCM (3 x 50 mL) y Et₂O (2 x 50 mL), respectivamente. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y concentraron *in vacuo*. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice eluido con los solventes mezclados de hexanos y DCM en proporción 9:1 (v/v) para arrojar **15-3** (0.634 g, 78% rendimiento). LC-MS (ESI): m/z 397.1 (M+H)⁺.

Paso 4. El compuesto **15-4** se preparó en 66% tratando **15-3** bajo el procedimiento general C.

Paso 5. El compuesto **15-5** se obtuvo en un 54% de rendimiento, tratando **15-4** bajo el procedimiento general D. LC-MS (ESI): m/z 709.6 (M+H)⁺.

Paso 6. El compuesto **15-6** se obtuvo en un 32% de rendimiento, tratando **15-5** bajo el procedimiento general B. LC-MS (ESI): m/z 823.5 (M+H)⁺.



Esquema 16

Ejemplo 29. Preparación de 16-6

Paso 1. Refiriéndonos al Esquema 16, a una solución de ácido 4-bromo-4-fluorobenzóico ácido (6 g) y 4-bromoanilina (7 g) en DMSO (75 mL), se añadió *tert*-butóxido de potasio (1.3 g) a rt. Después de agitarla durante tres días, la reacción se diluyó con agua (300 mL) y se extrajo con éter dietílico (3x100 mL). La capa acuosa fue acidificada por 2 M HCl a pH 1, extraída mediante acetato etílico (con 10% MeOH). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron para proporcionar el producto crudo, que fue recristalizado en MeOH para proporcionar **16-1** (1.2 g, sólido rojo, 12% rendimiento). LC-MS (ESI): m/z 372 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Paso 2. El compuesto **16-1** (1.2 g) se disolvió en

H₂SO₄ conc. (6 mL) y la solución se calentó hasta 110°C. Después de agitarla durante una h, la reacción fue enfriada a rt y lentamente transferida a agua helada (100 mL). La precipitación amarilla de la solución de agua helada se
5 filtró para arrojar **16-2** (900 mg), el cual se usó sin mayor purificación. LC-MS (ESI): *m/z* 352 (M+H)⁺.

Paso 3. A una solución de **16-2** (900 mg) en DMF seco (20 mL) se añadió hidruro de sodio (60% dispersion, 355 mg) a rt. La reacción fue agitada durante 1 h y se
10 añadió sulfato de dimetilo (482 mg). Después de agitarlo durante la noche, la reacción se mitigó con agua helada. La precipitación amarilla de la solución de agua helada se filtró para arrojar **16-3** (900 mg) sin mayor purificación. LC-MS (ESI): *m/z* 366 (M+H)⁺.

Paso 4. A una solución de **16-3** (100 mg, 0.272 mmol) en 24 mL of dioxano, se añadieron bis(pinacolato)diboron (166 mg, 0.653 mmol), dicloro[1,1'-bis(dipfenilfosfino) ferroceno] paladio(II) (11 mg, 0.014 mmol) y acetato de potasio (160 mg, 1.63 mmol) bajo una
15 atmósfera de N₂. La mezcla de reacción fue agitada a 80°C durante la noche, y después enfriada a rt y diluida con diclorometano (150 ml) y después se extrajo la fase acuosa con diclorometano. La fase orgánica fue lavada con agua, secada sobre sulfato de sodio y concentrada *in vacuo* para
20 arrojar **16-4** crudo (140 mg). LC-MS (ESI): *m/z* 462 (M+H)⁺.

Paso 5. A una solución de **16-4** (140 mg, 0.272 mmol) en 3.2 mL de THF y 2M Na₂CO₃ (3/1(v/v)) se añadieron (*S*)-*tert*-butilo 2-(5-yodo-1H-imidazol-2-yl)pirrolidina-1-carboxilato (300 mg, 0.598 mmol), dicloro [1,1'-
30 bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (11 mg, 0.014 mmol) y bicarbonato de sodio (2.7 g, 32 mmol) bajo una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción fue agitada a 80°C

durante la noche y diluída con diclorometano (120 mL). La fase orgánica fue lavada con agua, secada sobre sulfato de sodio y concentrada *in vacuo*. El residuo fue mayormente purificado mediante cromatografía de columna de gel de sílice (Hexano / acetona = 1:1 (v/v)) para arrojar **16-5** (110 mg, 43%) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI): m/z 680 (M+H)⁺

Paso 6. A una solución agitada de **16-5** (55 mg) en diclorometano (10 mL) se añadió ácido trifluoroacético (1 mL). Después de 3 h, la reacción se concentró hasta la sequía para proporcionar de-Boc- **16-5**. El de-Boc- **16-5** se disolvió en DMF (2 mL) y DIPEA (100 μ L), N-Moc-L-Val-OH (18 mg) y DMTMM (20 mg) se añadieron subsecuentemente. Después de 1 h de agitación, la reacción se diluyó con agua. La reacción se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y agua, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. El producto crudo se purificó con prep-HPLC (Phenomenex, columna C18-Luna, H₂O-MeCN, 0.1% HCO₂H) para proporcionar **16-6** (6.0 mg, 6.5% de rendimiento). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.77-8.69 (m, 1H), 8.56 - 8.45 (m, 1H), 8.31 - 8.18 (m, 3H), 8.06 - 8.01 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.74 - 7.71 (m, 1H), 5.33 - 5.26 (m, 2H), 4.27-4.24 (m, 2H), 4.17 - 4.04 (m, 3H), 3.99 - 3.80 (m, 2H), 3.70 - 3.60 (m, 6H), 2.62 - 2.55 (m, 2H), 2.38 - 2.05 (m, 8H), 1.03 - 0.86 (m, 12H) ppm; LC-MS (ESI): m/z 794 (M+H)⁺.

Actividad Biológica

La actividad biológica de los compuestos de la invención se determinó usando un ensayo de replicón de VHC. La línea celular VHC 1b_Huh-Luc/Neo-ET persistentemente que expresa un replicón 1b de genotipo bicistrónico en las células Huh 7, se obtuvo de ReBLikon GMBH. Esta línea

celular se usó para la inhibición de compuestos de prueba usando la lectura de actividad de la enzima luciferasa como una medida de la inhibición de compuestos de niveles de replicón.

5 En el Día 1 (el día después de emplacar las células), cada compuesto es añadido en triplicado a las células. Las placas se incuban durante 72 h antes de la determinación de niveles de luciferasa. La actividad enzimática se midió usando un Juego Bright-Glo (Cat. Número
10 E2620) fabricado por Promega Corporation. La siguiente ecuación fue utilizada para generar un valor de control de porcentaje para cada compuesto.

$$\%Control = (\text{Nivel de Compuesto de Luciferasa} / \text{Nivel de Control de Luciferasa}) * 100$$

15 El valor EC_{50} se determinó usando el GraphPad Prism y la siguiente ecuación:

$$Y = \text{Asíntota Inferior} + (\text{Asíntota Superior} - \text{Asíntota Inferior}) / (1 + 10^{((\text{Log}EC_{50} - X) * \text{HillSlope}))}$$

Los valores EC_{50} de los compuestos se determinan
20 varias veces en el ensayo de replicón para generar valores EC_{50} promedio.

Ejemplos de compuestos de la invención divulgada se ilustran en la Tabla 1. La tabla muestra actividad inhibitoria de muchos de los compuestos ejemplos con
25 respecto al VHC 1b. La actividad biológica se indica como *, **, *** ó ****, lo cual corresponde a los rangos de EC_{50} de >1000 nM, 999 nM a 10 nM, 9.9 nM a 1 nM, o <1 nM, respectivamente. Las tablas, además, proporcionan los resultados de la espectrometría másica para los compuestos
30 de ejemplo sintetizados.

Composiciones Farmacéuticas

Un duodécimo 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. Dichos expedientes son conocidos por los expertos en la materia. los compuestos de la presente invención incluyen, sin limitación, compuestos básicos tales como bases libres y sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos. Una discusión profunda sobre los excipientes y sales farmacéuticamente aceptables está disponible en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edición (Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Company, 1990).

Dependiendo del modo de administración pretendido, las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de dosificación sólida, semi-sólida o líquida, tal como, por ejemplo, tabletas, supositorios, píldoras, cápsulas, polvos, líquidos, suspensiones, cremas, ungüentos, lociones o similares, preferentemente en la forma unidad de dosis apropiada para una sola administración de la dosis precisa. Las composiciones incluirán una cantidad efectiva del fármaco seleccionado en combinación con un transportador farmacéuticamente aceptable y, en adición, pueden incluir otros agentes farmacéuticos, adyuvantes, diluyentes, tampones, etc.

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

Para las composiciones sólidas, los transportadores sólidos no tóxicos convencionales incluyen, por ejemplo, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, talco, 5 celulosa, glucosa, sucrosa, carbonato de magnesio y similares.

Para la administración oral, la composición generalmente tomará la forma de una tableta, cápsula, solución no acuosa de cápsula de gel blando, suspensión o 10 jarable. Las tabletas y cápsulas son las formas de administración oral preferidas. Las tabletas y cápsulas para su uso oral, incluirán generalmente uno o más transportadores conocidos tales como la lactosa y almidón de maíz. Agentes lubricantes, tales como estearato de 15 magnesio, también son típicamente añadidos. Cuando se usan las suspensiones líquidas, el agente activo puede ser combinado con agentes emulsificantes y en suspensión. Si se desea, se pueden añadir también agentes saborizantes, colorantes y/o edulcorantes. Otros componentes opcionales 20 para la incorporación en una formulación oral de esta invención incluyen, pero no están limitados a, preservativos, agentes en suspensión, agentes engrosantes y similares.

Un décimo tercer aspecto de la invención 25 proporciona el uso de los compuestos de la invención en la fabricación de un medicamento.

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

30 Un décimo cuarto aspecto de la invención proporciona un método para el tratamiento de la hepatitis C, que comprende la administración a un sujeto en necesidad

de la misma, 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 administrada al sujeto. La cantidad precisa efectiva variará de sujeto a sujeto y dependerá de la especie, edad, el tamaño y estado de salud del sujeto, la naturaleza y alcance de la condición en tratamiento, recomendaciones del médico tratante y la terapia o combinación de terapia seleccionada para administración. Por lo tanto, la cantidad efectiva para una situación dada puede ser determinada mediante experimentación de rutina. Al sujeto se le pueden administrar tantas dosis como lo requiera para reducir y/o aliviar los síntomas o causas del desorden en cuestión, o producir cualquier otra alteración deseada de un sistema biológica. Una persona con conocimientos ordinarios en la materia de tratamiento de dichas enfermedades será capaz, sin experimentación indebida y en base al conocimiento personal y la divulgación de esta solicitud, de comprobar la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de esta invención para una enfermedad dada.

Terapia de Combinación

Los compuestos de la presente invención y sus formas isoméricas y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles para el tratamiento y prevención de la infección de VHC solas, o cuando se usan en combinación con otros compuestos enfocados a los elementos o funciones virales o celulares involucrados en el ciclo de vida del VHC. Las clases de compuestos útiles en la invención pueden incluir, sin limitación, todas las clases de antivirales VHC. Para terapias de combinación, clases mecanísticas de agentes que pueden ser útiles cuando se combinan con los compuestos de

la presente invención incluyen, por ejemplo, inhibidores nucleósidos y no nucleósidos de la polimerasa del VHC, inhibidores de proteasa, inhibidores de helicasa, inhibidores de NS4B y agentes medicinales que

5 funcionalmente inhiben el sitio de entrada ribosómica interna (IRES) y otros medicamentos que inhiben la fijación celular o entrada del virus de VHC, traducción de ARN VHC, transcripción de ARN VHC, replicación o maduración de VHC, ensamblaje o liberación de virus. Los compuestos

10 específicos en estas clases y útiles para la invención incluyen, pero no están limitados a, inhibidores de proteasa de VHC macrocíclicos, heterocíclicos y lineales tales como telaprevir (VX-950), boceprevir (SCH-503034), narlaprevir (SCH-900518), ITMN-191 (R-7227), TMC-435350

15 (a.k.a. TMC-435), MK-7009, BI-201335, BI-2061 (ciluprevir), BMS-650032, ACH-1625, ACH-1095 (HCV NS4A inhibidor de co-factor de proteasa), VX-500, VX-813, PHX-1766, PHX2054, IDX-136, IDX-316, ABT-450 EP-013420 (y congéneros) y VBY-376; los inhibidores nucleosídicos de

20 polimerasa de VHC (replicasa) útiles en la invención incluyen, pero no están limitados a, R7128, PSI-7851, IDX-184, IDX-102, R1479, UNX-08189, PSI-6130, PSI-938 y PSI-879 Y otros varios análogos e inhibidores de VHC nucleósidos y nucleótidos incluyendo (pero no limitados a) aquellos

25 derivados como nucleós(t)idos modificados 2'-C-metil, nucleós(t)idos modificados 4'-aza, y nucleós(t)idos modificados 7'-deaza. Los inhibidores de polimerasa (replicasa) de VHC no-nucleosídicos útiles en la invención

30 incluyen, pero no están limitados 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.

En adición, los inhibidores NS5A de la presente invención, pueden ser usados en combinación con antagonistas de ciclofilina e inmunofilina (ej., sin limitación, compuestos DEBIO, NM-811, así como ciclosporina y sus derivados), inhibidores de quinasas, inhibidores de proteínas de golpe de calor (ej., HSP90 y HSP70), otros agentes inmunomoduladores que pueden incluir, sin limitación, interferones (-alfa, -beta, -omega, -gama, -lambda o sintéticos) tales como Intron ATM, Roferon-ATM, Canferon-A300TM, AdvaferonTM, InfergenTM, HumoferonTM, Sumiferon MPTM, AlfaferoneTM, IFN- β TM, FeronTM y similares; compuestos de interferón derivatizados (pegilados) de polietileno glicol, tales como PEG interferón- α -2a (PegasysTM), PEG interferón- α -2b (PEGIntronTM), IFN- α -con1 pegilado y similares; formulaciones de acción prolongada y derivatizaciones de compuestos de interferón tales como el interferón fusionado con albúmina, AlbuferonTM, LocteronTM y similares; interferones con varios tipos de sistemas de administración controlada (ej., ITCA-638, omega-interferón administrado por el sistema de administración subcutánea de DUROSTM); compuestos que estimulan la síntesis de interferón en células, tales como resiquimod y similares; interleucina; compuestos que mejoran el desarrollo de la respuesta de la célula T ayudante tipo 1, tal como SCV-07 y similares; agonistas de receptores similares a TOLL tales como CpG-10101 (actilón), isotorabina, ANA773 y similares; timosina α -1; ANA-245 y ANA-246; dihidrocloruro de histamina; propagermanio; tetraclorodecaóxido; ampligen; IMP-321; KRN-7000; anticuerpos, tales como ocivacir, XTL-6865 y similares y vacunas profilácticas y terapéuticas tales como InnoVacC, VHC E1E2/MF59 y similares. En adición, cualquiera de los métodos arriba descritos que involucran

la administración de un inhibidor de NS5A, un agonista de receptor de interferón Tipo I (ej., un IFN- α) y un agonista de receptor de interferón Tipo II (ej., un IFN- γ) puede ser aumentado mediante la administración de una cantidad efectiva de un antagonista de TNF- α . Antagonistas de TNF- α no limitantes, ejemplares, que son apropiados para su uso en dichas terapias de combinación incluyen ENBRELTM, REMICADETM y HUMIRATM.

En adición, los inhibidores NS5A de la presente invención pueden ser usados en combinación con antiprotozoanos y otros antivirales considerados como efectivos en el tratamiento de la infección por VHC, tales como, sin limitación, el profármaco nitazoxanida. La nitazoxanida puede ser usada como un agente en combinación con los compuestos divulgados en esta invención, así como en combinación con otros agentes útiles en el tratamiento de VHC tales como peginterferon alfa-2a y ribavarina (ver, por ejemplo, Rossignol, JF y Keefe, EB, *Future Microbiol.* 3:539-545, 2008).

Los inhibidores NS5A de la presente invención también pueden ser usados con formas alternativas de interferones e interferones pegilados, ribavirina o sus análogos (ej., tarabavarina, levovirona), microARN, compuestos ARN de interferencia pequeña (ej., SIRPLEX-140-N y similares), análogos de nucleótidos o nucleósidos, inmunoglobulinas, hepatoprotectores, agentes anti-inflamatorios y otros inhibidores de NS5A. Los inhibidores de otros objetivos en el ciclo de vida de VHC incluyen inhibidores de helicasa NS3; inhibidores de co-factores de NS4A; inhibidores de oligonucleótidos antisensibles, tales como ISIS-14803, AVI-4065 y similares; ARN de horquilla corta codificado por vector (ARNsh); ribosomas específicos

de VHC tales como heptazima, RPI, 13919 y similares; inhibidores de entrada tales como HepeX-C, HuMax-HepC y similares; inhibidores de alfa glucosidasa tales como ocelgosivir, UT-213B y similares; inhibidores de KPE-
5 020030002 y BIVN 401 e IMPDH. Otros compuestos inhibidores de VHC incluyen aquellos divulgados en las siguientes publicaciones: Pat. E.U.A. No. 5,807,876; Pat. E.U.A. No. 6,498,178; Pat. E.U.A. No. 6,344,465; Pat. E.U.A. No. 6,054,472; WO97/40028; WO98/40381; WO00/56331, WO 02/04425;
10 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;
15 WO 99/07734; WO 05/073216, WO 05/073195 y WO 08/021927.

Adicionalmente, combinaciones de, por ejemplo, ribavirina e interferón, pueden ser administradas como terapia de combinación múltiple con al menos uno de los compuestos de la presente invención. La presente invención
20 no está limitada a las clases o compuestos arriba mencionados y contempla compuestos nuevos y conocidos y combinaciones de agentes biológicamente activos (ver, 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.,
25 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
5 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
10 incorpora aquí mediante referencia en su totalidad). 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
15 fuera del grupo inventivo, siempre y cuando la combinación
no elimine la actividad anti-viral del compuesto de este
grupo inventivo o la actividad anti-viral de la composición
farmacéutica en sí.

La terapia de combinación puede ser secuencial,
20 que es un tratamiento primero con un agente y después con
un segundo agente (por ejemplo, cuando el tratamiento
comprende un compuesto diferente de la invención o cuando
el tratamiento comprende un compuesto de la invención y el
otro comprende uno o más agentes biológicamente activos) o
25 puede ser un tratamiento con ambos agentes al mismo tiempo
(concurrentemente). La terapia secuencial puede incluir un
tiempo razonable después de la complementación de la
primera terapia antes de iniciar la segunda terapia. El
tratamiento con ambos agentes al mismo tiempo puede ser en
30 la misma dosis diaria o en dosis separadas. La terapia de
combinación no necesita estar limitada a dos agentes y
puede incluir tres o más agentes. Las dosis para ambas

terapias, concurrentes y secuenciales, dependerá de las
tasas de absorción, distribución, metabolismo y excreción
de los componentes de la terapia de combinación, así como
de otros factores que son conocidos para el experto en la
5 materia. Los valores de la dosificación también variarán
según la severidad de la condición a ser aliviada. Debe
estar por demás entendido que para cualquier sujeto en
particular, los regimenes y horarios específicos de
dosificación pueden ser ajustados a través del tiempo de
10 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
citadas en esta descripción, se incorporan aquí mediante
15 referencia como si cada publicación individual o solicitud
de patente estuvieran específica e individualmente
indicadas como incorporadas mediante referencia.

Aunque la invención foránea ha sido descrita a
algún detalle a manera de ilustración y ejemplo para los
20 propósitos de claridad de entendimiento, será fácilmente
aparente para una persona de conocimientos ordinarios en la
materia en vista de las enseñanzas de esta invención de que
ciertos cambios y modificaciones pueden hacerse a la misma
sin alejarse del espíritu o alcance de la invención según
25 se define en las reivindicaciones adjuntas.

Tabla 1. Compuestos de Ejemplo y Datos de Ensayo

Compuesto #	Estructura	Inhibición de genotipo 1b de VHC	MS (M+H) ⁺
1		****	765.4
2		****	833.3
3		****	769.4
4		**	767.4
5		****	835.3
6		****	767.4

Compuesto #	Estructura	Inhibición de genotipo 1b de VHC	MS (M+H) ⁺
7		****	781.4
8		****	781.4
9		**	667.3
10		****	795.4
11		****	794.4
12		****	781.4

5

10

15

20

25

Compuesto #	Estructura	Inhibición de genotipo 1b de VHC	MS (M+H) ⁺
13		****	823.5
14		**	796.4
15		****	815.3
16		****	823.4
17		****	823.4
18		****	815.3

Compuesto #	Estructura	Inhibición de genotipo 1b de VHC	MS (M+H) ⁺
19		****	885.4
20		****	753.3
21		****	885.4
22		****	799.4
23		****	883.4

5

10

15

20

25

Compuesto #	Estructura	Inhibición de genotipo 1b de VHC	MS (M+H) ⁺
24		****	867.3
25		****	1007.4
26		****	793.4
27		****	833.3
28		****	841.4

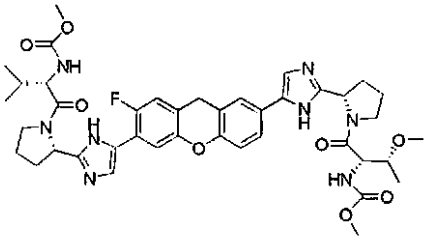
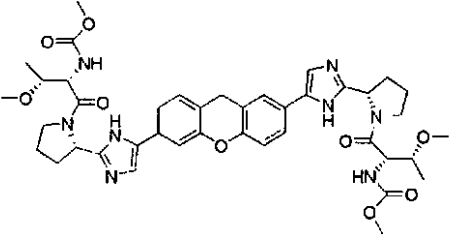
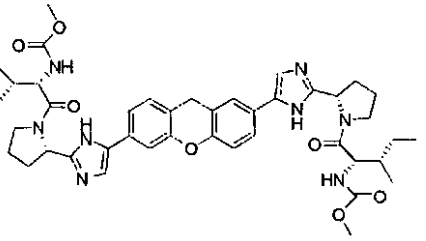
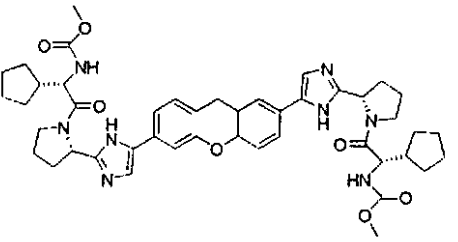
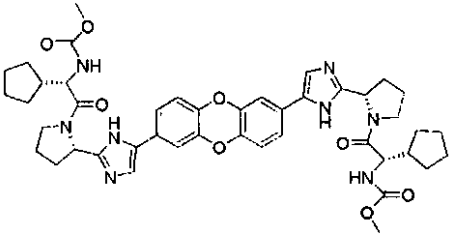
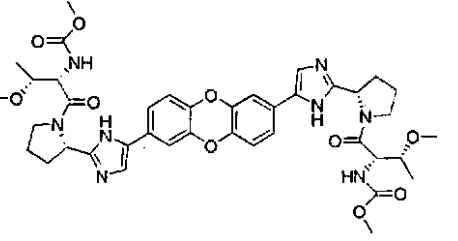
5

10

15

20

25

Compuesto #	Estructura	Inhibición de genotipo 1b de VHC	MS (M+H) ⁺
29		****	801.4
30		****	799.4
31		****	795.4
32		****	819.4
33		****	821.4
34		****	801.3

5

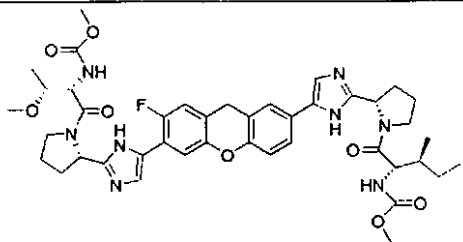
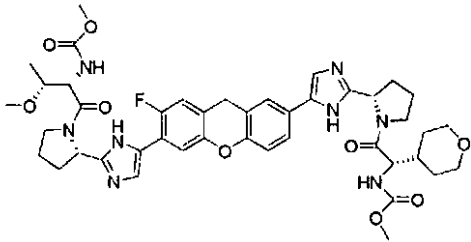
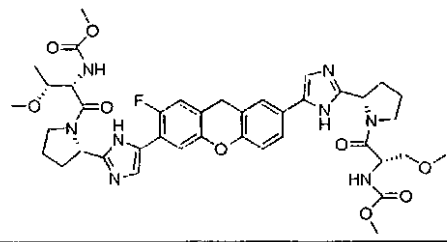
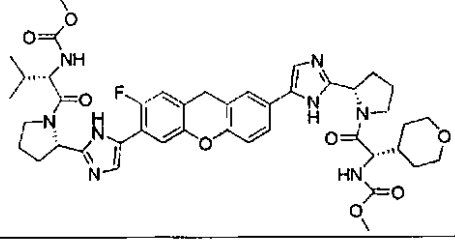
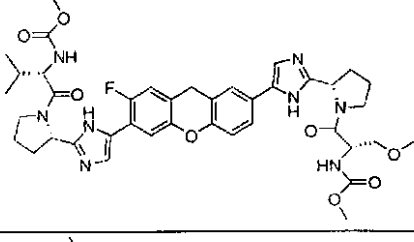
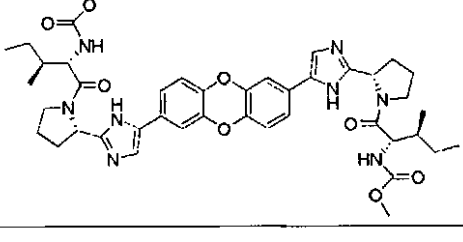
10

15

20

25

Compuesto #	Estructura	Inhibición de genotipo 1b de VHC	MS (M+H) ⁺
35		****	853.4
36		****	805.3
37		****	873.2
38		****	785.3
39		****	717.3
40		****	817.4

Compuesto #	Estructura	Inhibición de genotipo 1b de VHC	MS (M+H) ⁺
41		****	815.4
42		****	843.4
43		****	803.3
44		****	827.4
45		****	787.4
46		****	797.4

Compuesto #	Estructura	Inhibición de genotipo 1b de VHC	MS (M+H) ⁺
47		****	797.4
48		****	865.4
49		****	815.3
50		****	847.3
51		****	843.4
52		****	899.3

Compuesto #	Estructura	Inhibición de genotipo 1b de VHC	MS (M+H) ⁺
53		****	813.4
54		****	815.4
55		****	765.3
56		****	761.3
57		****	785.5
58		****	883.3

Compuesto #	Estructura	Inhibición de genotipo 1b de VHC	MS (M+H) ⁺
59		****	841.4
60		****	801.4
61		****	801.3
62		****	833.3
63		****	829.4
64		****	801.3

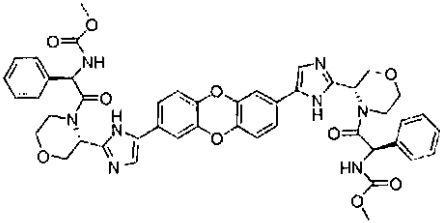
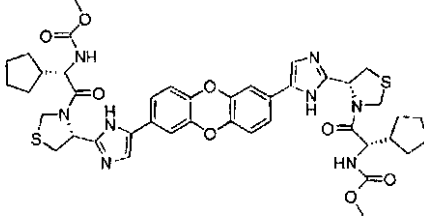
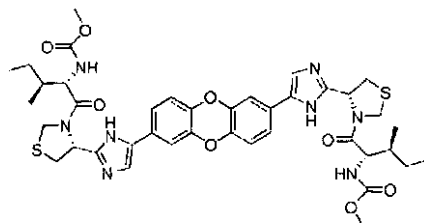
Compuesto #	Estructura	Inhibición de genotipo 1b de VHC	MS (M+H) ⁺
65		****	869.3
66		****	857.3
67		****	833.3

Tabla 2. Compuestos de Ejemplo Adicionales

5

10

15

20

25

Compuesto #	Estructura
70	
71	
72	
73	
74	
75	

5

10

15

20

25

Compuesto #	Estructura
76	
77	
78	
79	
80	
81	

Compuesto #	Estructura
82	
83	
84	
85	
86	
87	

Compuesto #	Estructura
88	
89	
90	
91	
92	
93	

5

10

15

20

25

Compuesto #	Estructura
94	
95	
96	
97	
98	
99	

5

10

15

20

25

Compuesto #	Estructura
100	
101	
102	
103	
104	
105	

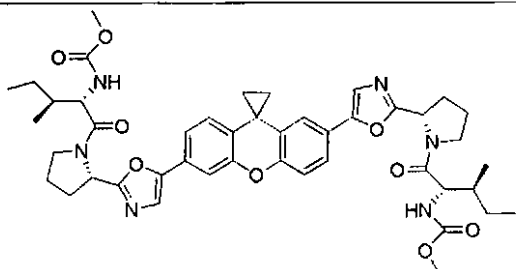
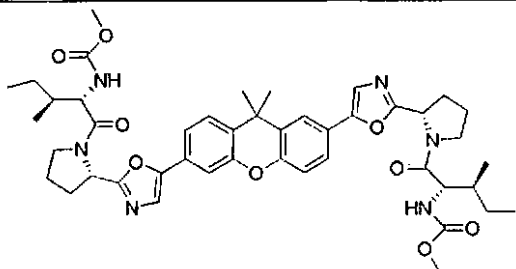
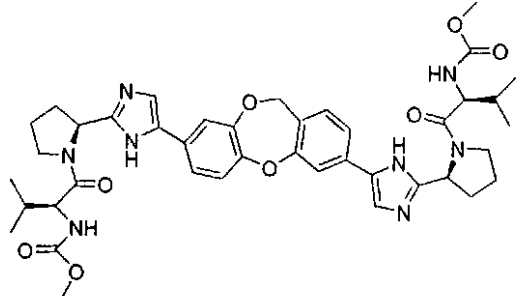
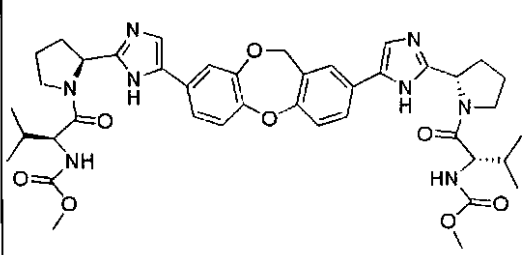
Compuesto #	Estructura
106	
107	
108	
109	
110	
111	

5

10

15

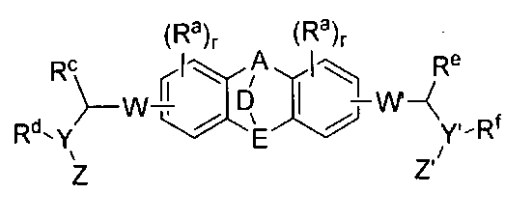
20

Compuesto #	Estructura
112	
113	
114	
115	

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula I:

5



en donde:

D se encuentra presente o ausente, y si está presente, se selecciona del grupo consistente de:

-CR₂CR₂-, -CR₂-, -NR^N-, -O- y -S- en donde R^N es H, -OH, C₁ a C₁₂ alkilo, C₁ a C₁₂ heteroalkilo, cicloalkilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralkilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida, y cada R es seleccionada independientemente del grupo consistente de hidrógeno, -OH, -CN-, NO₂, halógeno, C₁ a C₁₂ alkilo, C₁ a C₁₂ heteroalkilo, cicloalkilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralkilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino;

A y E son:

cada uno independientemente -CR₂-, -CR=, -CR₂-CR₂-, -CR=CR-, -N=CR-, -(CR₂)_a-N(R^N)-(CR₂)_a-, -(CR₂)_a-C(O)-N(R^N)-(CR₂)_a-, -(CR₂)_a-N(R^N)-C(O)-(CR₂)_a- o -(CR₂)_b-O-(CR₂)_b-, en donde:

R^N se selecciona del grupo consistente de H, -OH, C₁ a C₁₂ alkilo, C₁ a C₁₂ heteroalkilo, cicloalkilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralkilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida;

cada R es independientemente seleccionada del

grupo consistente de hidrógeno, -OH, -CN-, NO₂, halógeno, C₁ a C₁₂ alquilo, C₁ a C₁₂ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino, en donde:

los dos R's ya sea ambas en un sólo C o en C's contiguos, juntas con el C o C's al que están fijadas, opcionalmente forman un ciclo, y en donde las dos R's son posibles en un C, el C puede opcionalmente estar vinculado a una sola R con un doble enlace;

cada a y b son independientemente 0, 1, 2, ó 3, siempre y cuando D esté presente, ambas b's no sean 0; y

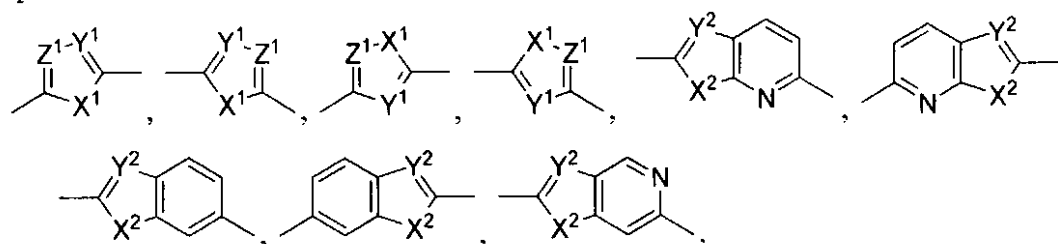
R^N y R puedan ser reemplazadas por un enlace a D si D está presente;

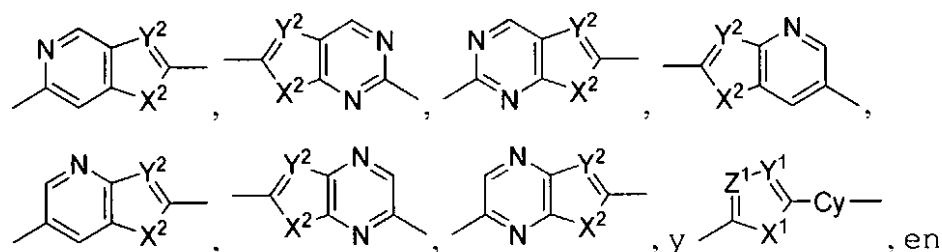
si D está ausente, A y E pueden adicionalmente cada una independientemente ser un enlace, -O-, -S-, -S(O₂)-, -S(O), -C(O)- ó -N=, y siempre y cuando W y W' sean ambas anillos de 5 miembros, A y E son ya sea ambas un enlace o ambas no son un enlace;

cada R^a es independientemente seleccionada del grupo consistente de -OH, -CN-, NO₂, halógeno, C₁ a C₁₂ alquilo, C₁ a C₁₂ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino;

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

W y W' son seleccionadas independientemente del grupo consistente de:





donde:

X¹ es CH₂, NH, O ó S,

5 Y¹, Y² y Z¹ son cada una independientemente CH o N,

X² es NH, O ó S,

W y W' son cada una independientemente
opcionalmente sustituidas con uno o más sustituyentes
10 seleccionados del grupo consistente de -OH, -CN-, NO₂,
halógeno, C₁ a C₁₂ alquilo, C₁ a C₁₂ heteroalquilo,
cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo,
alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo
sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino, y

15 Cy es un cicloalquilo monocíclico, bicíclico o
tricíclico de 5 a 12 miembros, heterociclo, grupo arilo o
grupo heteroarilo en donde hasta tres heteroátomos son
independientemente N, S u O y el cual es opcionalmente
sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del
20 grupo de -OH, -CN-, NO₂, halógeno, C₁ a C₁₂ alquilo, C₁ a C₁₂
heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo,
heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil,
carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y
amino;

25 cada R^c, R^d, R^e y R^f es independientemente
seleccionado del grupo consistente de: hidrógeno, C₁ a C₈
alquilo, C₁ a C₈ heteroalquilo, aralquilo y un anillo de 4 a
8 miembros que puede ser cicloalquilo, heterociclo,
heteroarilo o arilo, en donde,

30 cada heteroátomo, si está presente, es

independientemente N, O o S,

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

10 R^c y R^d son opcionalmente unidos para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, el cual es opcionalmente fusionado a otro anillo de heterociclo o heteroarilo de 3 a 5 miembros;

15 R^e y R^f son opcionalmente unidos para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, el cual es opcionalmente fusionado a otro anillo de heterociclo o heteroarilo de 3 a 5 miembros;

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

20 Z y Z' son independientemente seleccionadas del grupo consistente de hidrógeno, C_1 a C_8 alquilo, C_1 a C_8 heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo heteroarilo, aralquilo 1-3 amino ácidos,

$-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-C(R^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$, $-U-(CR^4_2)_t-R^8$,
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,

25 U se selecciona del grupo consistente de $-C(O)-$ y $S(O)_2-$, cada R^4 , R^5 y R^7 es independientemente seleccionada del grupo consistente de hidrógeno, C_1 a C_8 alquilo, C_1 a C_8 heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo y aralquilo,

30 R^8 se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, C_1 a C_8 alquilo, C_1 a C_8 heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, -

C(O)-R⁸¹, -C(S)-R⁸¹, -C(O)-O-R⁸¹, -C(O)-N-R⁸¹₂, -S(O)₂-R⁸¹ y -S(O)₂-N-R⁸¹₂, en donde cada R⁸¹ es independientemente seleccionada del grupo consistente de hidrógeno, C₁ a C₈ alquilo, C₁ a C₈ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo y aralquilo.

Opcionalmente, R⁷ y R⁸ forman juntos un anillo de 4 a 7 miembros,

cada t es independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4, y u es 0, 1 ó 2.

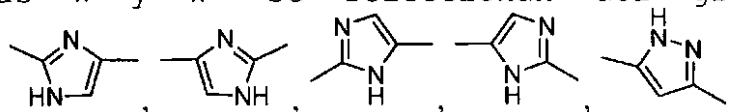
10

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde una o ambas w y W' se seleccionan del grupo consistente de

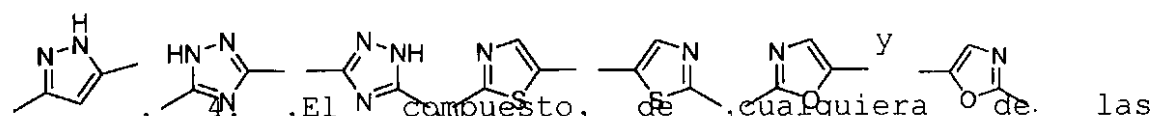


15

3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde una o ambas W y W' se seleccionan del grupo consistente de



20


El N compuesto, de, cualquiera de. las reivindicaciones que anteceden, en donde

25

R^c, R^d, R^e y R^f son cada una independientemente seleccionadas del grupo que consiste de: hidrógeno, C₁ a C₈ alquilo y C₁ a C₈ heteroalquilo, en donde,

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

30

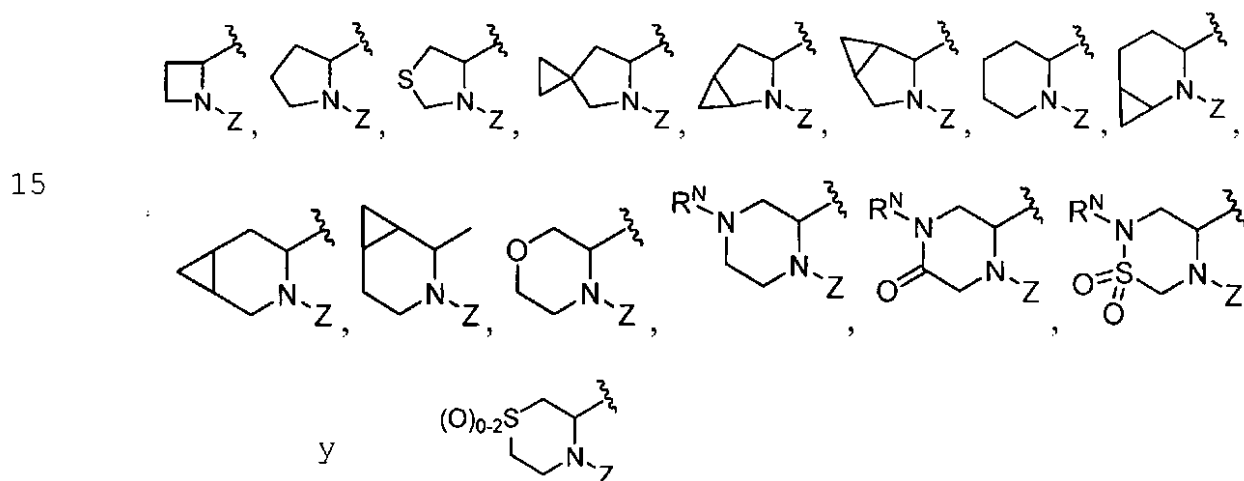
R^c y R^d son opcionalmente unidas para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, el cual es opcionalmente fusionado con otro heterociclo de 3 a 6 miembros, y

R^e y R^f son opcionalmente unidas para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, el cual es opcionalmente

fusionado con otro heterociclo de 3 a 6 miembros.

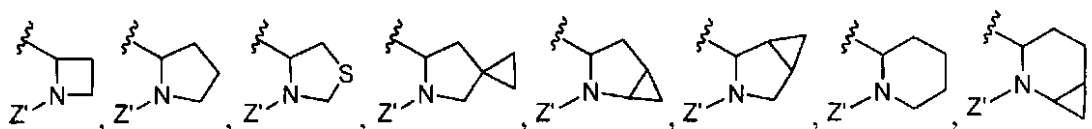
5. El compuesto de la reivindicación 4, en donde una o ambas R^c y R^d o R^e y R^f son opcionalmente unidas para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, el cual es opcionalmente fusionado con otro heterociclo de 3 a 6 miembros.

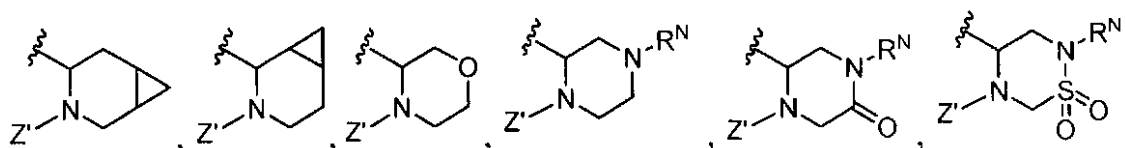
6. El compuesto de la reivindicación 4, en donde R^c y R^d se unen y forman un sistema de anillo fusionado heterocíclico seleccionado del grupo que consiste de:



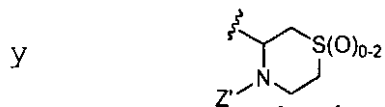
en donde RN se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, -OH, C_1 a C_{12} alquilo, C_1 a C_{12} heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida.

7. El compuesto de las reivindicaciones 4 ó 6, en donde R^e y R^f se unen y forman un sistema de anillo fusionado heterocíclico, seleccionado del grupo consistente de:





5



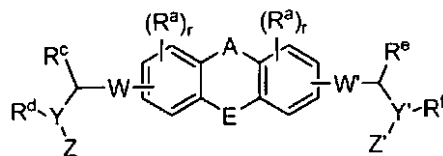
en donde R^N se selecciona del grupo consistente

de hidrógeno, -OH, C_1 a C_{12} alquilo, C_1 a C_{12} heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida.

10

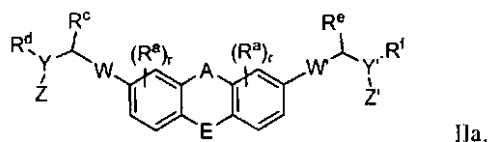
8. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula II:

15



9. El compuesto de la reivindicación 8 que tiene la fórmula IIa:

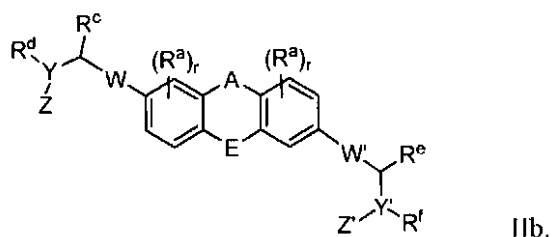
20



IIa.

10. El compuesto de la reivindicación 8 que tiene la fórmula IIb:

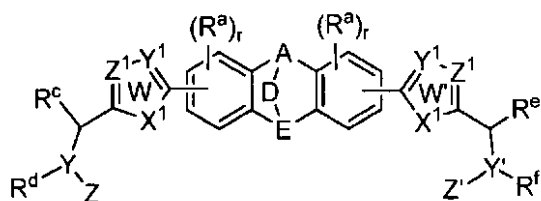
25



IIb.

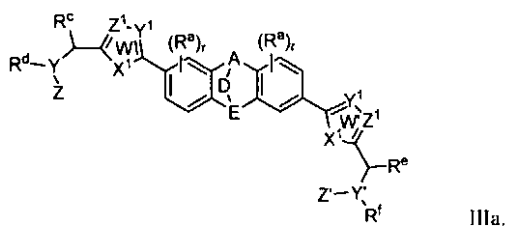
11. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula III:

30



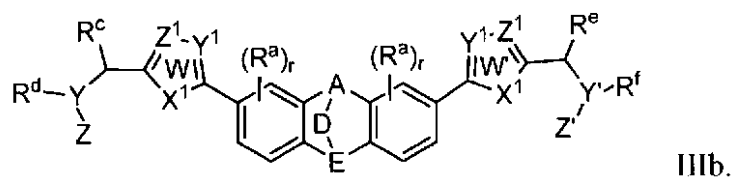
5

12. El compuesto de la reivindicación 11 que tiene la fórmula IIIa:



10

13. El compuesto de la reivindicación 11 que tiene la fórmula IIIb:



15

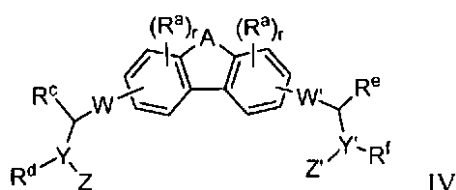
14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, 11-13 en donde tanto A como E son -O- y D está ausente.

20

15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, 11-13, en donde A es -O-, D está ausente y E es -CH₂-, -C(CH₃)₂-, -C(CH₂CH₂)- o -C(O)-.

25

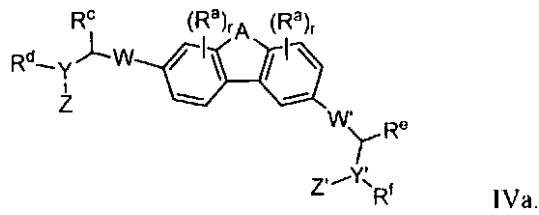
16. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula IV:



30

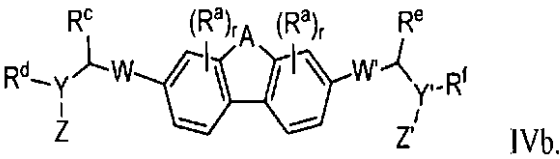
17. El compuesto de la reivindicación 14 que

tiene la fórmula IVa:



5

18. El compuesto de la reivindicación 14 que tiene la fórmula IVb:



10

19. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 16, 17 ó 18, en donde A es -S-.

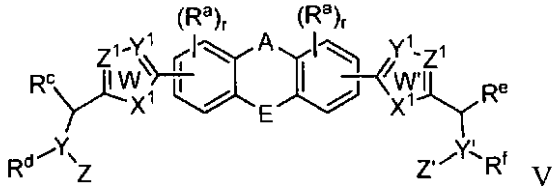
20. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 16, 17 ó 18, en donde A es -S(O)2-.

21. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 16, 17 ó 18, en donde A es -O-.

22. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 16, 17 ó 18, en donde A es -CH2-.

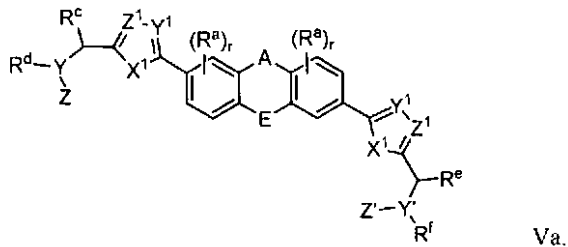
23. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 16, 17 ó 18, en donde A es -CH2-CH2-.

24. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula V:



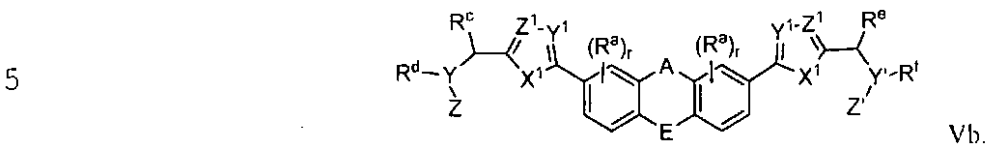
25

25. El compuesto de la reivindicación 24 que tiene la fórmula Va:

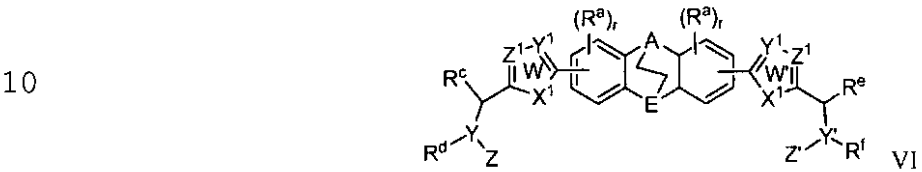


30

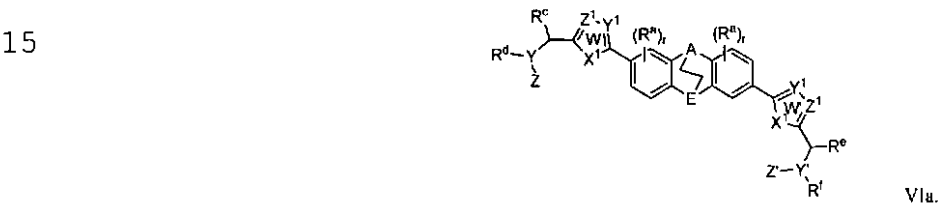
26. El compuesto de la reivindicación 24 que tiene la fórmula Vb:



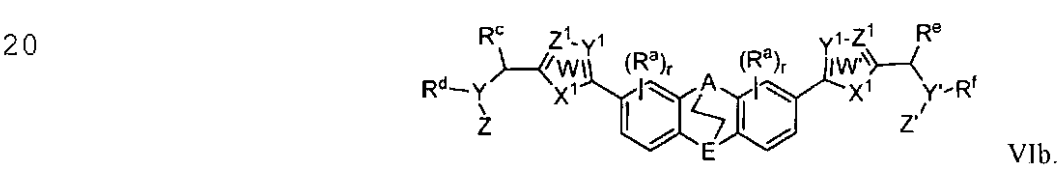
27. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula VI:



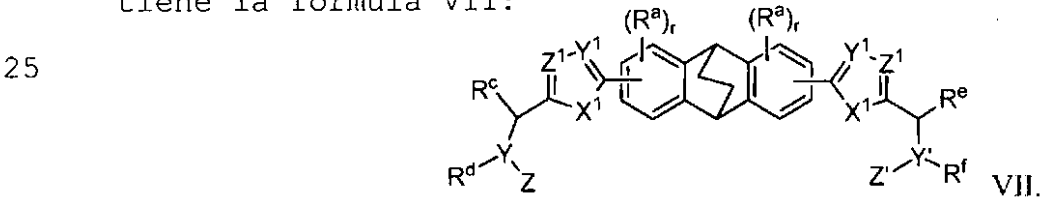
28. El compuesto de la reivindicación 27 que tiene la fórmula VIa:



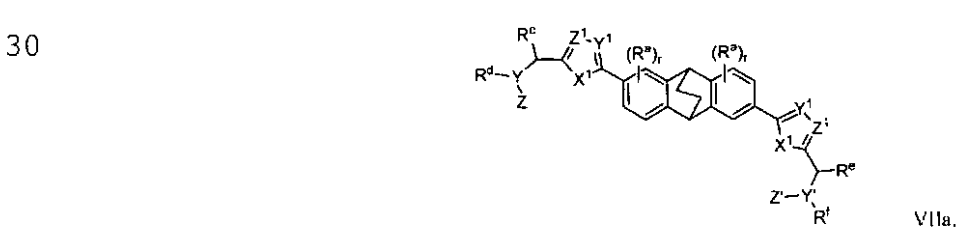
29. El compuesto de la reivindicación 27 que tiene la fórmula VIb:



30. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula VII:

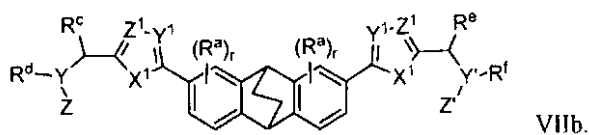


31. El compuesto de la reivindicación 30 que tiene la fórmula VIIa:



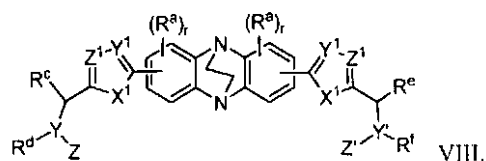
32. El compuesto de la reivindicación 30 que tiene la fórmula VIIb:

5



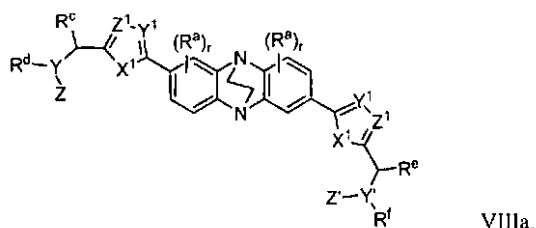
33. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula VIII:

10



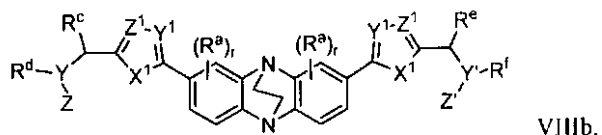
34. El compuesto de la reivindicación 33 que tiene la fórmula VIIla:

15



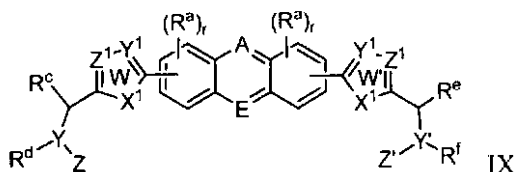
35. El compuesto de la reivindicación 33 que tiene la fórmula VIIlb:

20



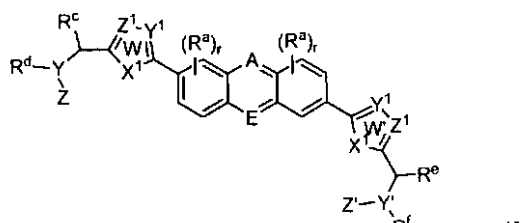
36. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula IX:

25

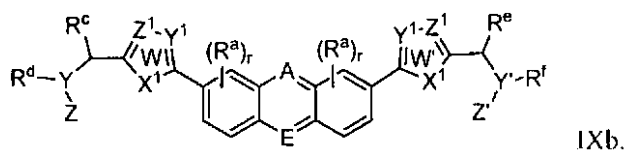


37. El compuesto de la reivindicación 36 que tiene la fórmula IXa:

30



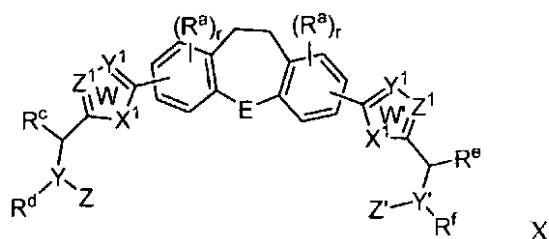
38. El compuesto de la reivindicación 36 que tiene la fórmula IXb:



5

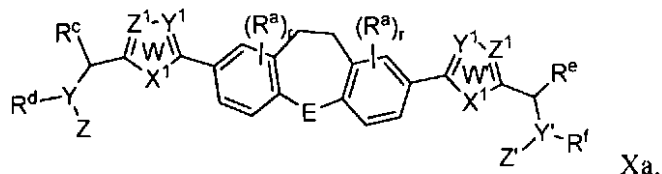
39. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 36, 37 ó 38, en donde A y E son N.

40. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula X:



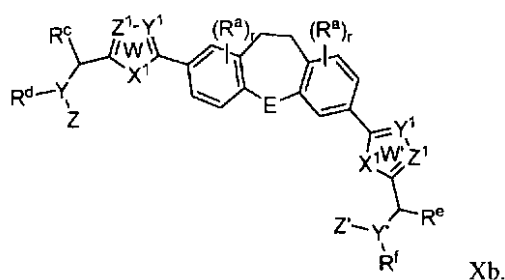
10

41. El compuesto de la reivindicación 40 que tiene la fórmula Xa:



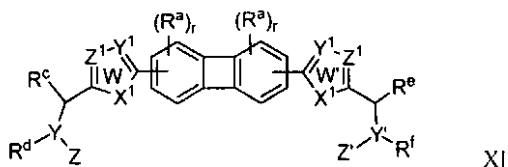
15

42. El compuesto de la reivindicación 40 que tiene la fórmula Xb:



25

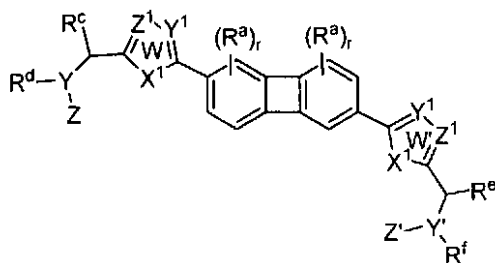
43. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula XI:



30

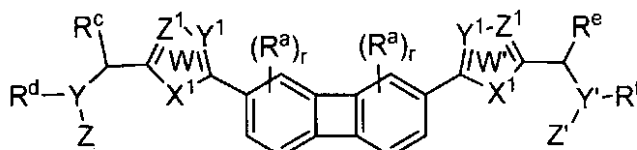
44. El compuesto de la reivindicación 43 que

tiene la fórmula XIa:



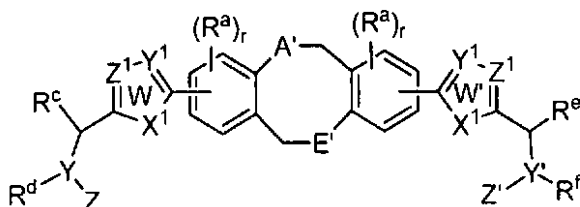
Xla.

45. El compuesto de la reivindicación 43 que tiene la fórmula XIb:



X1b.

46. El compuesto de la reivindicación que tiene la fórmula XII:



XII

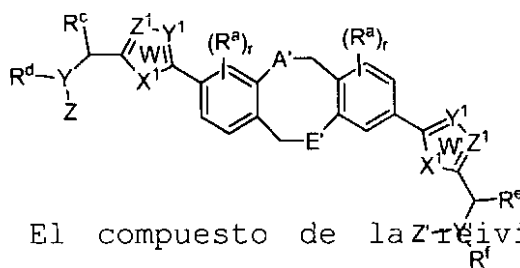
en donde:

A' y E' son cada uno independientemente -CR2-, -CR=, -N(R^N), -O-, -S-, -S(O2)-, -S(O)-, o -N=, en donde:

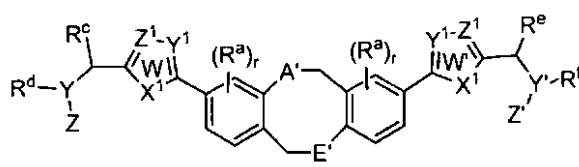
R^N se selecciona del grupo consistente de H, -OH, C₁ a C₁₂ alquilo, C₁ a C₁₂ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato y sulfonamida, y

cada R se selecciona independientemente del grupo consistente de hidrógeno, -OH, -CN, -NO₂, halógeno, C₁ a C₁₂ alquilo, C₁ a C₁₂ heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, carbamoil, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amino;

47. El compuesto de la reivindicación 46, que tiene la fórmula XIIa:



48. El compuesto de la reivindicación 46, que tiene la fórmula XIIb:



49. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 9-48 en donde una de Y y Y' es N.

50. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 9-48 en donde las dos Y y Y' son N.

51. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 11-13 ó 24-48 en donde una o ambas X¹ son -S-.

52. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 11-13 ó 24-48 en donde una o ambas X¹ son -O-.

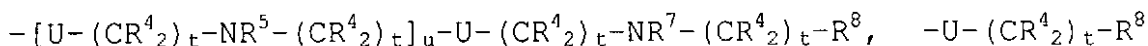
53. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 11-13 ó 24-48 en donde una o ambas X¹ son -NH-.

54. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 11-13 ó 24-48 en donde una o ambas Z¹ son -N-.

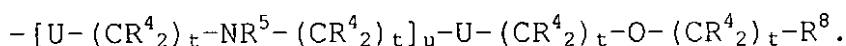
55. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 11-13 ó 24-48 en donde una o ambas Y¹ son -N-.

56. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-55m en donde Z y Z' son cada una 1-3 amino ácidos.

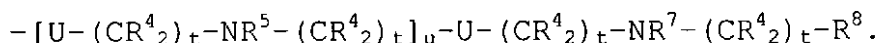
57. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-55, en donde Z y Z' son cada una independientemente seleccionadas del grupo consistente de:



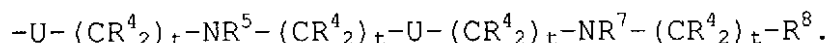
5 y



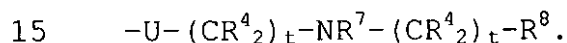
58. El compuesto de la reivindicación 57 en donde una o ambas Z y Z' son



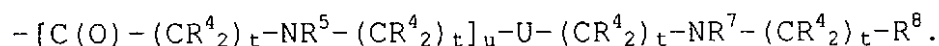
10 59. El compuesto de la reivindicación 58 en donde una o ambas Z y Z' son



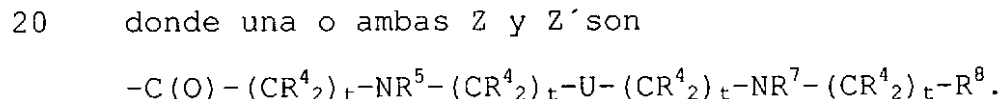
60. El compuesto de la reivindicación 58 en donde una o ambas Z y Z' son



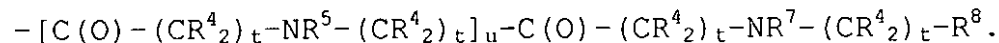
61. El compuesto de la reivindicación 58 en donde una o ambas Z y Z' son



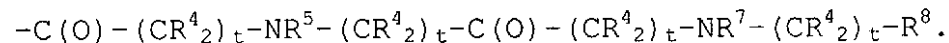
62. El compuesto de la reivindicación 61 en donde una o ambas Z y Z' son



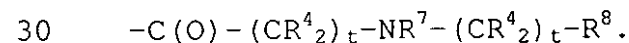
63. El compuesto de la reivindicación 58 en donde una o ambas Z y Z' son



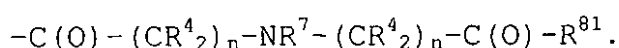
25 64. El compuesto de la reivindicación 63 en donde una o ambas Z y Z' son



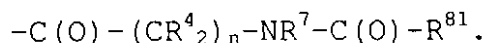
65. El compuesto de la reivindicación 63 en donde una o ambas Z y Z' son



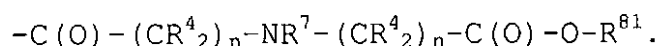
66. El compuesto de la reivindicación 65 en donde una o ambas Z y Z' son



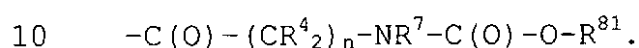
67. El compuesto de la reivindicación 66 en donde una o ambas Z y Z' son



5 68. El compuesto de la reivindicación 65 en donde una o ambas Z y Z' son



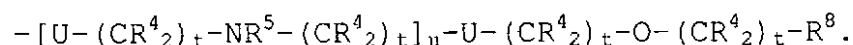
69. El compuesto de la reivindicación 68 en donde una o ambas Z y Z' son



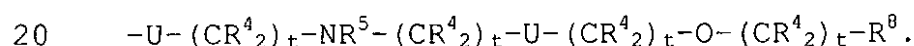
70. El compuesto de la reivindicación 57 en donde una o ambas Z y Z' son $-U-(CR^4_2)_t-R^8.$

71. El compuesto de la reivindicación 70 en donde una o ambas Z y Z' son $-C(O)-(CR^4_2)_t-R^8.$

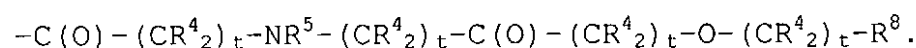
15 72. El compuesto de la reivindicación 57 en donde una o ambas Z y Z' son



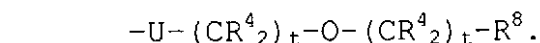
73. El compuesto de la reivindicación 72 en donde una o ambas Z y Z' son



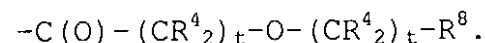
74. El compuesto de la reivindicación 73 en donde una o ambas Z y Z' son



75. El compuesto de la reivindicación 72 en donde una o ambas Z y Z' son



76. El compuesto de la reivindicación 75 en donde una o ambas Z y Z' son



30 El compuesto de la reivindicación 57 en donde una o ambas Z y Z' son $-C(O)-(CR^4_2)_n-NR^7-R^8$, en donde R^7 y R^8 juntas, forman un anillo de 4-7 miembros.

78. Una composición farmacéutica de cualquiera de los compuestos de las reivindicaciones 1-77.

79. El uso del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-77 en la fabricación de un medicamento.

5 80. El uso de un compuesto de la reivindicación 79, en donde el medicamento es para el tratamiento de la hepatitis C.

10 81. Un método para el tratamiento de la hepatitis C que comprende la administración a un sujeto en necesidad de la misma, de una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los compuestos de las reivindicaciones 1-78.

RESUMEN

Se proporcionan compuestos, composiciones farmacéuticas y terapias de combinación para el tratamiento de 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		
SI	61/164,342	27 marzo 2009	US
	61/214,883	28 abril 2009	US
(54) Título INHIBIDORES DE ANILLO FUSIONADO DE HEPATITIS C			
(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	EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN ☒ Patente de Invención ☐ Patente modelo de utilidad ☒ PCT
(21) No. De solicitud	(51) int. Cl:
(22) Fecha de solicitud	(71) Solicitante (s) PRESIDIO PHARMACEUTICALS, INC.
(30) Prioridad Si (31) No. Prioridad 61/164,342 61/214,883 (32) Fecha 27 marzo 2009 28 abril 2009 (33) Pais US US	(72) Interventor (es) LI, Leping ZHONG, Min (74) Apoderado (s) Andrea Tobos Mateus
(54) Título INHIBIDORES DE ANILLO FUSIONADO DE HEPATITIS C	
Las casillas identificadas con 85, 86 y 87 sólo aplican para PCT	
(85) Fecha limite inicio Fase Nacional 27 octubre 2011 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud 25 marzo 2010 No. de solicitud PCT PCT/US2010/028730	(87) Publicación internacional Fecha 30 sep 2010 Fecha (dd/mm/aa) No. Publicación WO 2010/111534
Resumen reivindicación (es): La presente invención se refiere a compuestos, composiciones farmacéuticas y terapias de combinación para el tratamiento de la hepatitis C.	



No. 11-145231- -00000-0000

Fecha: 2011-10-27 12:06:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 204

S

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

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 INVENCION 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 ☐