

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-150236- -00000-0000

Fecha: 2011-11-04 16:59:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 159

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

TITULO: AGENTES ANTIINFLAMATORIOS COMO COMPUESTOS
VIROSTÁTICOS

SOLICITANTE: 4SC AG

DIRECCIÓN: Am Klopferspitz 19a, 82152 Planegg-Martinsried .

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 04 de noviembre de 2011

P2011/000193

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIAD

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-150236-00000-0000

Fecha: 2011-11-04 16:59:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 159

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2011/000193

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: 4SC AG

Dirección: Am Klopferspitz 19a, 82152
Planegg-Martinsried

Nacionalidad o Domicilio: Alemana
Lugar de Constitución: Alemania

Teléfono: _____ Fax: _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799
E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: 1) Daniel VITT, 2) Manfred GROEPPEL, 3) Roland Baumgartner, 4)
Johann LEBAN

Dirección: 1) Obere Bahnhofstr. 7a, 82110 Germering, Alemania 2) Baierplatz 5,
82131 Stockdorf Alemania 3) Keplerweg 6, 82152 Planegg-Martinsried

4) Kopernikusweg 5, 82152 Planegg-Martinsried, Alemania
Nacionalidad o Domicilio: 1,2 y3) Alemana 4) Italiana

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2010/056042

Fecha Mayo 4, 2010

Publicación Internacional No. WO 2010/128050

Fecha Noviembre 11, 2010

6

Título (54) AGENTES ANTIINFLAMATORIOS COMO COMPUESTOS VIROSTÁTICOS

Clasificación Internacional (51) A61K 31/381

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

US

(32) Fecha

Mayo 4, 2009

Mayo 4, 2009

(31) Número de Solicitud

09159358.2

61/175.255

9

Comprobante de pago No. 11-

Fecha Noviembre 4 de 2011



ANEXOS



Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No.



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.



Declaraciones.



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



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 del 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 12 x 12.



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.



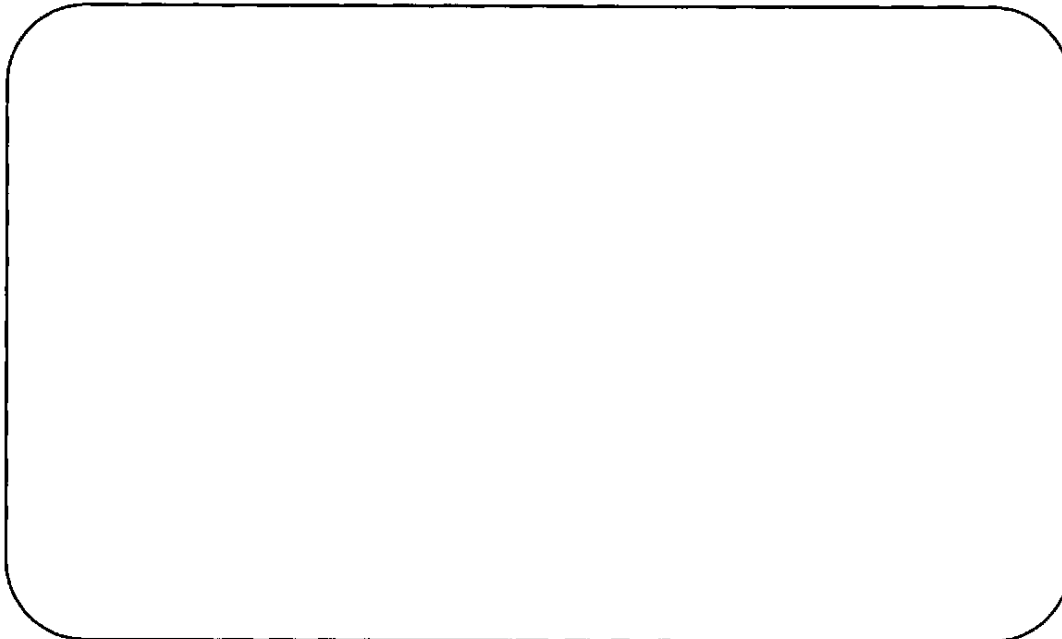
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional



FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

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 - 108142

Bogotá D.C., Noviembre 03 de 2011 - 16:44:35

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	408398690	03/11/2011	4.169.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. 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. 11-150236-00000-0000
Fecha: 2011-11-04 16:59:28
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION
Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 159

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

Noviembre 3 de 2011 - 16:44:36

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
11 November 2010 (11.11.2010)

(10) International Publication Number
WO 2010/128050 A2

(51) International Patent Classification:
A61K 31/381 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2010/056042

(22) International Filing Date:
4 May 2010 (04.05.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
09159358.2 4 May 2009 (04.05.2009) EP
61/175,255 4 May 2009 (04.05.2009) US

(71) Applicant (for all designated States except US): 4SC AG
[DE/DE]; Am Klopferspitz 19a, 82152 Planegg-Martinsried (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): VITT, Daniel [DE/DE]; Obere Bahnhofstr. 7a, 82110 Germering (DE). GROEPPEL, Manfred [DE/DE]; Baierplatz 5, 82131 Stockdorf (DE). BAUMGARTNER, Roland [DE/DE]; Keplerweg 6, 82152 Planegg-Martinsried (DE). LEBAN, Johann [AT/DE]; Kopernikusweg 5, 82152 Planegg-Martinsried (DE).

(74) Agent: KILGER, Ute; Boehmert & Boehmert, Hollerallee 32, 28209 Bremen (DE).

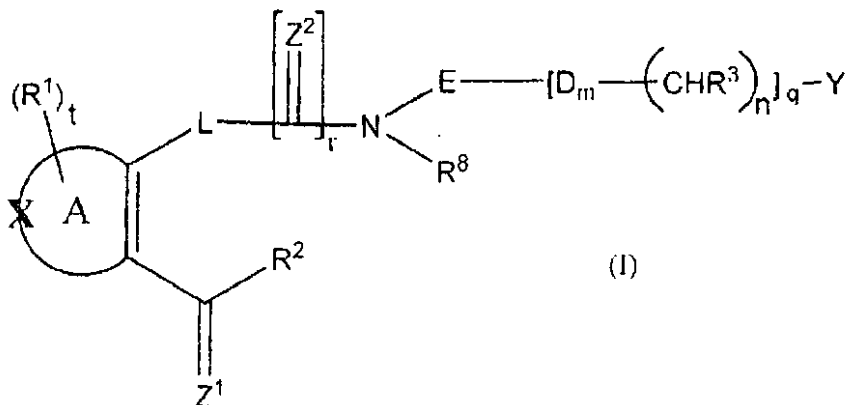
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))

(54) Title: ANTI-INFLAMMATORY AGENTS AS VIROSTATIC COMPOUNDS



(57) Abstract: The present invention relates to compounds of the general formula (I) and salts and physiologically functional derivatives thereof, for the use as a medicament.

Anti-Inflammatory Agents as Virostatic Compounds

Description

5

The present invention relates to compounds that have been described as anti-inflammatory, immunomodulatory and antiproliferatory agents and surprisingly show virostatic activities. In particular the invention refers to the use of compounds which inhibit dihydroorotate dehydrogenase (DHODH), for the treatment and prevention of viral diseases, in particular

10 HCMV, HIV, HCV, HBV, and influenza.

Viral infections are usually treated with substances targeting viral proteins, e.g. influenza is treated with M2-membrane protein inhibitors (adamantin and rimantadin) or neuraminidase inhibitors (oseltamivir and zanamivir); HIV is treated with HIV protease

15 inhibitors, reverse transcriptase inhibitors (nucleoside and non-nucleoside analoga), fusion inhibitors (blocking the viral transmembrane protein gp41) or cell entry inhibitors; HCV is treated by a combination of ribavirin and interferone alpha, where ribavirin as a nucleoside analogue inhibits the viral polymerase, and interferone alpha activates the host immune system; HBV is treated with pegylated interferone alpha and/or nucleoside or nucleotide

20 analoga.

However, treatment of these viral diseases is not satisfactory due to the high mutation rate of viruses and the thus resulting lack of efficacy of presently known medications. Moreover, severe side effects caused by interaction with host factors or by incompatibility

25 of treatments for patients who are infected with two or several different viruses occur regularly. In view of the viruses' abilities to quickly adapt to new selection pressures caused by substances targeting viral proteins, new treatment options for viral diseases are urgently required. A new approach to circumvent the selection pressure on viruses and thus avoid the generation of resistences is the targeting of host cell factors vital for the viral

30 replication cycle.

The active metabolite of leflunomide, a DHODH inhibitor with a completely different structure has been discussed and tested lately in several viral infection models as well as in infected patients (Gabriel T. Meister, dissertation Ohio State University 2005; Chong et al. Am. J. Transplant 2006 6(1): 69-75), however, anti-viral activity is largely attributed to the inhibition of protein kinases which results in inhibition of phosphorylation of viral proteins. Moreover, administration of uridine in viral plaque assays did not affect the reduction of viral loads in a cytomegalovirus (CMV) model; an inhibitor exerting its activity by the inhibition of DHODH, however, according to the above-cited publications would be expected to lose its inhibitory potential when the assay is supplemented with uridine.

The compounds to which this invention relates have been described as DHODH inhibitors before (WO 03/006425, WO 04/056746, WO 04/056797, WO04056747, WO 08/077639, WO 09/021696), and the treatment of diseases caused by viral infections has been mentioned.

The pathogenity of viruses heavily relies on host cell machinery for replication, leading to a high need of nucleobase building blocks due to the high replication rate of the viruses. It has now been found unexpectedly, that the inhibition of DHODH, which leads to an inhibition of the *de novo* biosyntheses of pyrimidines can be exploited to suppress the replication of certain viruses.

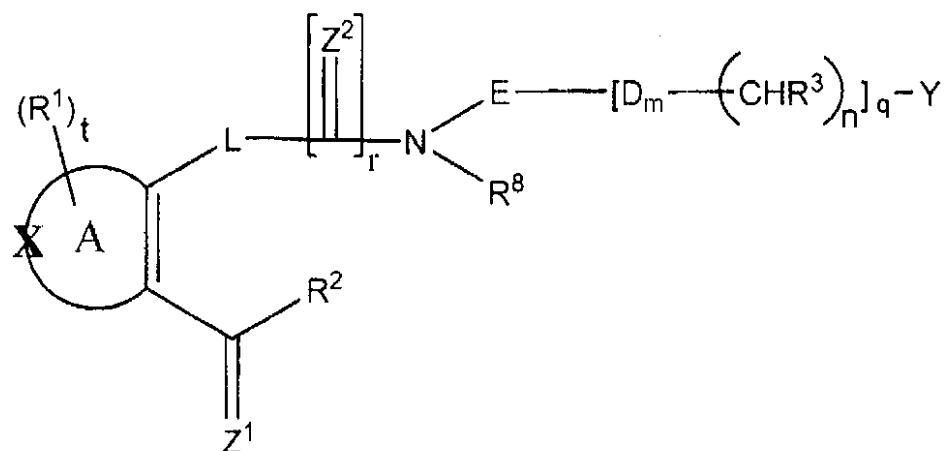
Here we disclose that the use of substances according to formula I is particularly advantageous for the treatment of diseases caused by the following viruses:

Human Immunodeficiency Virus (HIV), Hepatitis C Virus (HCV), Hepatitis B Virus (HBV), and Influenza. BK-Polyomavirus (BKV) Human Cytomegaly Virus (HCMV), Rift Valley Fever Virus (RVFV), Norovirus (NV), Lassa Virus (LV), Ebolavirus (EBOV), West Nile Virus (WNV), Dengue Virus (DV), Yellow fever virus (YFV), Human Respiratory Syncytial Virus (RSV).

Thus, in particular, the subject of the present invention comprises the following aspects:

1. A dihydroorotate-dehydrogenase inhibitor for use in the treatment or amelioration of a disease or medical condition caused by a viral infection by double stranded DNA viruses (dsDNA viruses), positive-sense single-stranded RNA viruses ((+)ssRNA viruses), negative-sense single-stranded RNA viruses ((-)ssRNA viruses), double-stranded DNA viruses (dsDNA), single-stranded RNA viruses which use a DNA intermediate to replicate (ssRNA-RT viruses), double-stranded DNA viruses which use an RNA intermediate during genome replication (dsDNA-RT viruses), wherein the dihydroorotate-dehydrogenase inhibitor is not leflunomide or a metabolite thereof.
2. A dihydroorotate-dehydrogenase inhibitor according to aspect 1 for use in the treatment or amelioration of a disease or medical condition caused by a viral infection by a virus selected from the group comprising Human Immunodeficiency Virus (HIV), Hepatitis C Virus (HCV), Hepatitis B Virus (HBV), and Influenza, BK-Polyomavirus (BKV), Human Cytomegaly Virus (HCMV), Rift Valley Fever *Virus (RVFV), Norovirus (NV), Lassa Virus (LV), Ebolavirus (EBOV), West Nile Virus (WNV), Dengue Virus (DV), Human Respiratory Syncytial Virus (RSV), Yellow fever virus (YFV).
3. A dihydroorotate-dehydrogenase inhibitor for use in the treatment or amelioration of a disease or medical condition caused by a viral infection according to aspect 1 or 2, wherein the dihydroorotate-dehydrogenase inhibitor has a half-maximal inhibitory concentration (IC_{50}) of 50 nM or less for the inhibition of dihydroorotate-dehydrogenase or less in an *in vitro* assay and a half-maximal effective concentration (EC_{50}) of 200 nM or less for inhibition of viruses in an *in vitro* assay.
4. A dihydroorotate-dehydrogenase inhibitor for use in the treatment or amelioration of a disease or medical condition caused by a viral infection according to any of aspects 1 to 3, wherein the dihydroorotate-dehydrogenase inhibitor has a solubility in water of 10 $\mu\text{g/mL}$ or greater and/or an absolute oral availability (F) of 30% or greater.

5. A dihydroorotate-dehydrogenase inhibitor for use in the treatment or amelioration of a disease or medical condition caused by a viral infection according to any of aspects 1 to 4, wherein the dihydroorotate-dehydrogenase inhibitor is a compound of the general formula (I) or a physiologically functional derivative or a pharmacologically tolerable salt thereof,



(Formula I)

wherein

- A is an aromatic or non-aromatic 5- or 6-membered hydrocarbon ring wherein optionally one or more of the carbon atoms are replaced by a group X, wherein X is independently selected from the group consisting of S, O, N, NR⁴, SO₂ and SO;
- L is a single bond or NH
- D is O, S, SO₂, NR⁴, or CH₂;
- Z¹ is O, S, or NR⁵;
- Z² is O, S, or NR⁵;
- R¹ independently represents H, halogen, haloalkanyl, haloalkenyl, haloalkynyl, haloalkanyloxy, haloalkenyloxy, haloalkynyloxy, -CO₂R'', -SO₃H, -OH, -CONR*R'', -CR''O, -SO₂-NR*R'', -NO₂, -SO₂-R'', -SO-R*, -CN, alkanyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, alkanylthio, alkenylthio, alkynylthio, aryl, -NR''-CO₂-R', -NR''-CO-R*, -NR''-SO₂-R', -O-CO-R*, -O-CO₂-R*,

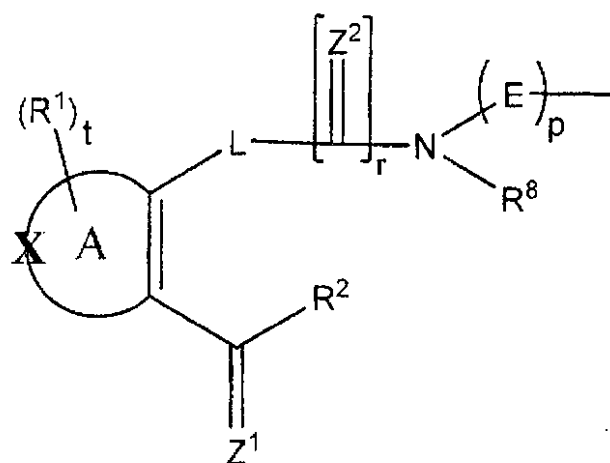
- O-CO-NR^{*}R^{''}; cycloalkyl, heterocycloalkyl, alkanylamino, alkenylamino, alkynylamino, hydroxyalkanylamino, hydroxyalkenylamino, hydroxyalkynylamino, -SH, heteroaryl, alkanyl, alkenyl or alkynyl;
- 5 R^{*} independently represents H, alkanyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aminoalkanyl, aminoalkenyl, aminoalkynyl, alkanyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, -OH, -SH, alkanylthio, alkenylthio, alkynylthio, hydroxyalkanyl, hydroxyalkenyl, hydroxyalkynyl, haloalkanyl, haloalkenyl, haloalkynyl, haloalkanyloxy, haloalkenyloxy, haloalkynyloxy, aryl or heteroaryl;
- 10 R['] independently represents H, -CO₂R^{''}, -CONR^{''}R^{'''}, -CR^{''}O, -SO₂NR^{''}, -NR^{''}-CO-haloalkanyl, haloalkenyl, haloalkynyl, -NO₂, -NR^{''}-SO₂-haloalkanyl, haloalkenyl, haloalkynyl, -NR^{''}-SO₂-alkanyl, -NR^{''}-SO₂-alkenyl, -NR^{''}-SO₂-alkynyl, -SO₂-alkanyl, -SO₂-alkenyl, -SO₂-alkynyl, -NR^{''}-CO-alkanyl, -NR^{''}-CO-alkenyl, -NR^{''}-CO-alkynyl, -CN, alkanyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aminoalkanyl, aminoalkenyl, aminoalkynyl, alkanylamino, alkenylamino, alkynylamino, alkanyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, - cycloalkyloxy, -OH, -SH, alkanylthio, alkenylthio, alkynylthio, hydroxyalkanyl, hydroxyalkenyl, hydroxyalkynyl, hydroxyalkanylamino, hydroxyalkenylamino, hydroxyalkynylamino, halogen, haloalkanyl, haloalkenyl, haloalkynyl, haloalkanyloxy, haloalkenyloxy, haloalkynyloxy, aryl, alkanyl or heteroaryl;
- 15 R^{''} independently represents hydrogen, haloalkanyl, haloalkenyl, haloalkynyl, hydroxyalkanyl, hydroxyalkenyl, hydroxyalkynyl, alkanyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, aminoalkanyl, aminoalkenyl or aminoalkynyl
- 20 R^{'''} independently represents H or alkanyl
- 25 R² is H or OR⁶, NHR⁷, NR⁷OR⁷; or R² together with the nitrogen atom which is attached to R⁸ forms a 5 to 7
- 30

membered, preferably 5 or 6 membered heterocyclic ring wherein R^2 is -
[CH₂]₅ and R^8 is absent;

- 5 R^3 is H, alkanyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, alkanyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, -O-aryl; -O-cycloalkyl, -O-heterocycloalkyl, halogen, aminoalkanyl, aminoalkenyl, aminoalkynyl, alkanylamino, alkenylamino, alkynylamino, hydroxylamino, hydroxylalkanyl, hydroxylalkenyl, hydroxylalkynyl, haloalkanyloxy, haloalkenyloxy, haloalkynyloxy, heteroaryl, alkanylthio, alkenylthio, alkynylthio, -S-aryl; -S-cycloalkyl, -S-heterocycloalkyl, aralkyl, haloalkanyl, haloalkenyl or haloalkynyl;
- 10
- 15 R^4 is H, alkanyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl;
- R^5 is H, OH, alkanyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, O-aryl, alkanyl, alkenyl, alkynyl or aryl;
- 20 R^6 is H, alkanyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkanyloxyalkanyl, alkanyloxyalkenyl, alkanyloxyalkynyl, alkenyloxyalkanyl, alkenyloxyalkenyl, alkenyloxyalkynyl, alkynyloxyalkanyl, alkynyloxyalkenyl, alkynyloxyalkynyl, acylalkanyl, (acyloxy)alkanyl, (acyloxy)alkenyl, (acyloxy)alkynyl acyl, non-symmetrical (acyloxy)alkanyldiester, non-symmetrical (acyloxy)alkenyldiester, non-symmetrical (acyloxy)alkynyldiester, or dialkanylphosphate, dialkenylphosphate or dialkynylphosphate;
- 25
- 30 R^7 is H, OH, alkanyl, alkenyl, alkynyl, aryl, alkanyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, -O-aryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, or -O-cycloalkyl, -O-heterocycloalkyl;
- R^8 is hydrogen, alkanyl, alkenyl or alkynyl;

E is an alkanyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, heterocycloalkyl or cycloalkyl group or a fused bi- or tricyclic ring system wherein one phenyl ring is fused to one or two monocyclic cycloalkyl or heterocycloalkyl rings or one bicyclic cycloalkyl or heterocycloalkyl ring, or wherein two phenyl rings are fused to a monocyclic cycloalkyl or heterocycloalkyl ring, wherein monocyclic and bicyclic cycloalkyl and heterocycloalkyl rings are as defined herein, and wherein all of the aforementioned groups may optionally be substituted by one or more substituents R'

Y is hydrogen, halogen, haloalkanyl, haloalkenyl, haloalkynyl, haloalkanyloxy, haloalkenyloxy, haloalkynyloxy, alkanyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, heterocycloalkyl or cycloalkyl group or a fused bi- or tricyclic ring system wherein one phenyl ring is fused to one or two monocyclic cycloalkyl or heterocycloalkyl rings or one bicyclic cycloalkyl or heterocycloalkyl ring, or wherein two phenyl rings are fused to a monocyclic cycloalkyl or heterocycloalkyl ring, and wherein all of the aforementioned groups may optionally be substituted by one or more substituents R', or Y is



wherein R¹, X, A, Z¹, Z², R⁸, R², E and p are as defined herein;

m is 0 or 1;

n is 0 or 1;

p is 0 or 1;

q is 0 or 1;

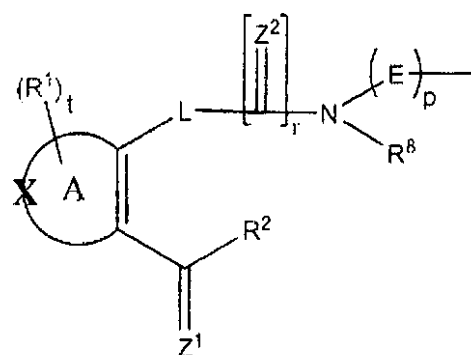
- R''' independently represents H or alkanyl
- R^2 is H or OR^6 , NHR^7 , NR^7OR^7 ;
or R^2 together with the nitrogen atom which is attached to R^8 forms a 5 to 7
5 membered, preferably 5 or 6 membered heterocyclic ring wherein R^2 is -
[CH₂]_s and R^8 is absent;
- R^3 is H, alkanyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl,
alkanyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, -O-aryl; -O-cycloalkyl, -O-
10 heterocycloalkyl, halogen, aminoalkanyl, aminoalkenyl, aminoalkynyl,
alkanylamino, alkenylamino, alkynylamino, hydroxylamino,
hydroxylalkanyl, hydroxylalkenyl, hydroxylalkynyl, haloalkanyloxy,
haloalkenyloxy, haloalkynyloxy, heteroaryl, alkanylthio, alkenylthio,
15 alkynylthio, -S-aryl; -S-cycloalkyl, -S-heterocycloalkyl, aralkyl,
haloalkanyl, haloalkenyl or haloalkynyl;
- R^4 is H, alkanyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl or
heteroaryl;
- 20 R^5 is H, OH, alkanyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, O-aryl, alkanyl, alkenyl,
alkynyl or aryl;
- R^6 is H, alkanyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl,
aralkyl, alkanyloxyalkanyl, alkanyloxyalkenyl, alkanyloxyalkynyl,
25 alkenyloxyalkanyl, alkenyloxyalkenyl, alkenyloxyalkynyl,
alkynyloxyalkanyl, alkynyloxyalkenyl, alkynyloxyalkynyl, acylmethyl,
(acyloxy)alkanyl, (acyloxy)alkenyl, (acyloxy)alkynyl, non-symmetrical
(acyloxy)alkanyldiester, non-symmetrical (acyloxy)alkenyldiester, non-
symmetrical (acyloxy)alkynyldiester, or dialkanylphosphate,
30 dialkenylphosphate or dialkynylphosphate;

R^7 is H, OH, alkanyl, alkenyl, alkynyl, aryl, alkanyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, -O-aryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, or -O-cycloalkyl, -O-heterocycloalkyl;

5 R^8 is hydrogen, alkanyl, alkenyl or alkynyl;

E is an alkanyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, heterocycloalkyl or cycloalkyl group or a fused bi-or tricyclic ring system wherein one phenyl ring is fused to one or two monocyclic cycloalkyl or heterocycloalkyl rings or one bicyclic cycloalkyl or heterocycloalkyl ring, or wherein two phenyl rings are fused to a monocyclic cycloalkyl or heterocycloalkyl ring, wherein monocyclic and bicyclic cycloalkyl and heterocycloalkyl rings are as defined herein, and wherein all of the aforementioned groups may optionally be substituted by one or more substituents R^1

15 Y is hydrogen, halogen, haloalkanyl, haloalkenyl, haloalkynyl, haloalkanyloxy, haloalkenyloxy, haloalkynyloxy, alkanyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, heterocycloalkyl or cycloalkyl group or a fused bi-or tricyclic ring system wherein one phenyl ring is fused to one or two monocyclic cycloalkyl or heterocycloalkyl rings or one bicyclic cycloalkyl or heterocycloalkyl ring, or wherein two phenyl rings are fused to a monocyclic cycloalkyl or heterocycloalkyl ring, and wherein all of the aforementioned groups may optionally be substituted by one or more substituents R^1 , or Y is



25

wherein R^1 , X, A, Z^1 , Z^2 , R^8 , R^2 , E and p are as defined herein;

m is 0 or 1;

n is 0 or 1;
 p is 0 or 1;
 q is 0 or 1;
 r is 0 or 1;
 5 s is 0 to 2; and
 t is 0 to 3;

In another preferred embodiment, the present invention relates to a compound of formula I, wherein

10

A is an aromatic or non-aromatic 5- or 6-membered hydrocarbon ring wherein optionally one or more of the carbon atoms are replaced by a group X, wherein X is independently selected from the group consisting of S, O, N, NR⁴, SO₂ and SO;

15

L is NH

D is O, S, SO₂, NR⁴, or CH₂;

20

Z¹ is O, S, or NR⁵;

Z² is O, S, or NR⁵;

25

R¹ independently represents H, halogen, haloalkanyl, haloalkenyl, haloalkynyl, haloalkanyloxy, haloalkenyloxy, haloalkynyloxy, -CO₂R'', -SO₃H, -OH, -CONR*R'', -CR''O, -SO₂-NR*R'', -NO₂, -SO₂-R'', -SO-R*, -CN, alkanyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, alkanylthio, alkenylthio, alkynylthio, aryl, -NR''-CO₂-R', -NR''-CO-R*, -NR''-SO₂-R', -O-CO-R*, -O-CO₂-R*, -O-CO-NR*R'', cycloalkyl, heterocycloalkyl, alkanylamino, alkenylamino, alkynylamino, hydroxyalkanylamino, hydroxyalkenylamino, hydroxyalkynylamino, -SH, heteroaryl, alkanyl, alkenyl or alkynyl;

30

R* independently represents H, alkanyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aminoalkanyl, aminoalkenyl, aminoalkynyl, alkanyloxy,

alkenyloxy, alkynyloxy, -OH, -SH, alkanylthio, alkenylthio, alkynylthio, hydroxyalkanyl, hydroxyalkenyl, hydroxyalkynyl, haloalkanyl, haloalkenyl, haloalkynyl, haloalkanyloxy, haloalkenyloxy, haloalkynyloxy, aryl or heteroaryl;

5

R¹ independently represents H, -CO₂R¹¹, -CONR¹¹R¹², -CR¹¹O, -SO₂NR¹¹, -NR¹¹-CO-haloalkanyl, haloalkenyl, haloalkynyl, -NO₂, -NR¹¹-SO₂-haloalkanyl, haloalkenyl, haloalkynyl, -NR¹¹-SO₂-alkanyl, -NR¹¹-SO₂-alkenyl, -NR¹¹-SO₂-alkynyl, -SO₂-alkanyl, -SO₂-alkenyl, -SO₂-alkynyl, -NR¹¹-CO-alkanyl, -NR¹¹-CO-alkenyl, -NR¹¹-CO-alkynyl, -CN, alkanyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aminoalkanyl, aminoalkenyl, aminoalkynyl, alkanylamino, alkenylamino, alkynylamino, alkanyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, - cycloalkyloxy, -OH, -SH, alkanylthio, alkenylthio, alkynylthio, hydroxyalkanyl, hydroxyalkenyl, hydroxyalkynyl, hydroxyalkanylamino, hydroxyalkenylamino, hydroxyalkynylamino, halogen, haloalkanyl, haloalkenyl, haloalkynyl, haloalkanyloxy, haloalkenyloxy, haloalkynyloxy, aryl, alkyl or heteroaryl;

10

15

R¹¹ independently represents hydrogen, haloalkanyl, haloalkenyl, haloalkynyl, hydroxyalkanyl, hydroxyalkenyl, hydroxyalkynyl, alkanyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, aminoalkanyl, aminoalkenyl or aminoalkynyl

20

R¹² independently represents H or alkanyl

25

R² is H or OR⁶, NHR⁷, NR⁷OR⁷; or R² together with the nitrogen atom which is attached to R⁸ forms a 5 to 7 membered, preferably 5 or 6 membered heterocyclic ring wherein R² is -[CH₂]_n and R⁸ is absent;

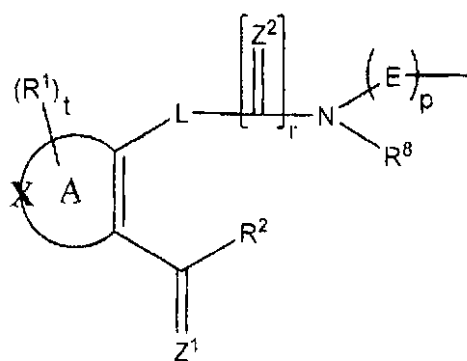
30

R³ is H, alkanyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, alkanyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, -O-aryl, -O-cycloalkyl, -O-heterocycloalkyl, halogen, aminoalkanyl, aminoalkenyl, aminoalkynyl,

- alkanylamino, alkenylamino, alkynylamino, hydroxylamino, hydroxylalkanyl, hydroxylalkenyl, hydroxylalkynyl, haloalkanyloxy, haloalkenyloxy, haloalkynyloxy, heteroaryl, alkanylthio, alkenylthio, alkynylthio, -S-aryl; -S-cycloalkyl, -S-heterocycloalkyl, aralkyl, haloalkanyl, haloalkenyl or haloalkynyl;
- 5
- R^4 is H, alkanyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl;
- 10
- R^5 is H, OH, alkanyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, O-aryl, alkanyl, alkenyl, alkynyl or aryl;
- R^6 is H, alkanyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkanyloxyalkanyl, alkanyloxyalkenyl, alkanyloxyalkynyl, alkenyloxyalkanyl, alkenyloxyalkenyl, alkenyloxyalkynyl, alkynyloxyalkanyl, alkynyloxyalkenyl, alkynyloxyalkynyl, acylmethyl, (acyloxy)alkanyl, (acyloxy)alkenyl, (acyloxy)alkynyl, non-symmetrical (acyloxy)alkanyldiester, non-symmetrical (acyloxy)alkenyldiester, non-symmetrical (acyloxy)alkynyldiester, or dialkanylphosphate, dialkenylphosphate or dialkynylphosphate;
- 15
- 20
- R^7 is H, OH, alkanyl, alkenyl, alkynyl, aryl, alkanyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, -O-aryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, or -O-cycloalkyl, -O-heterocycloalkyl;
- 25
- R^8 is hydrogen, alkanyl, alkenyl or alkynyl;
- E is an alkanyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, heterocycloalkyl or cycloalkyl group or a fused bi-or tricyclic ring system wherein one phenyl ring is fused to one or two monocyclic cycloalkyl or heterocycloalkyl rings or one bicyclic cycloalkyl or heterocycloalkyl ring, or wherein two phenyl rings are fused to a monocyclic cycloalkyl or heterocycloalkyl ring, wherein monocyclic and bicyclic cycloalkyl and heterocycloalkyl rings are as
- 30

defined herein, and wherein all of the aforementioned groups may optionally be substituted by one or more substituents R'

Y is hydrogen, halogen, haloalkanyl, haloalkenyl, haloalkynyl, haloalkanyloxy, haloalkenyloxy, haloalkynyloxy, alkanyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, heterocycloalkyl or cycloalkyl group or a fused bi- or tricyclic ring system wherein one phenyl ring is fused to one or two monocyclic cycloalkyl or heterocycloalkyl rings or one bicyclic cycloalkyl or heterocycloalkyl ring, or wherein two phenyl rings are fused to a monocyclic cycloalkyl or heterocycloalkyl ring, and wherein all of the aforementioned groups may optionally be substituted by one or more substituents R', or Y is



wherein R¹, X, A, Z¹, Z², R⁸, R², E and p are as defined herein;

15

m is 0 or 1;

n is 0 or 1;

p is 0 or 1;

q is 0 or 1;

20

r 1;

s is 0 to 2; and

t is 0 to 3;

In another preferred embodiment, the present invention relates to a compound of formula 1, wherein

25

A is an aromatic or non-aromatic 5- or 6-membered hydrocarbon ring wherein optionally one or more of the carbon atoms are replaced by a group X,

wherein X is independently selected from the group consisting of S, O, N, NR⁴, SO₂ and SO;

5 L is a single bond or NH

D is O

Z¹ is O

10 Z² is O

R¹ independently represents H, halogen, haloalkanyl, , haloalkanyloxy, -CO₂R'', -OH, -CN, alkanyloxy, cycloalkyl, heterocycloalkyl, alkanylamino, heteroaryl, alkanyl,;

15 R* independently represents H, alkanyl, R' independently represents H, cycloalkyl, hydroxyalkanyl, halogen, haloalkanyl, haloalkanyloxy,

20 R'' independently represents hydrogen, alkanyl

R² is H or OR⁶,

R³ is H,

25 R⁴ is H, alkanyl, , cycloalkyl,

R⁶ is H, alkanyl,

30 R⁸ is hydrogen, alkanyl,

E is an alkanyl, aryl, heteroaryl, heterocycloalkyl or cycloalkyl group, wherein all of the aforementioned groups may optionally be substituted by one or more substituents R'

Y is aryl, heteroaryl, heterocycloalkyl or cycloalkyl group wherein all of the aforementioned groups may optionally be substituted by one or more substituents R',

5 m is 0 or 1;
n is 0 or 1;
q is 0 or 1;
r is 0 or 1;
and
10 t is 0 or 1;

an alkanyl group, if not stated otherwise, denotes a linear or branched C₁-C₆-alkanyl, preferably a linear or branched chain of one to five carbon atoms; an alkenyl group, if not stated otherwise, denotes a linear or branched C₂-C₆-alkenyl group comprising one or more carbon-carbon double bonds and which may further comprise one or more carbon carbon single bonds within its hydrocarbon chain; an alkynyl group, if not stated otherwise, denotes a linear or branched C₂-C₆-alkynyl group comprising one or more carbon-carbon triple bonds and which may further comprise one or more carbon-carbon double and/or single bonds within its hydrocarbon chain, wherein the alkanyl, alkenyl and alkynyl groups can optionally be substituted by one or more substituents R⁹, preferably by halogen.

The C₁-C₆-alkanyl, C₂-C₆-alkenyl and C₂-C₆-alkynyl residue may preferably be selected from the group comprising -CH₃, -C₂H₅, -CH=CH₂, -C≡CH, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C≡C-CH₃, -CH₂-C≡CH, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃, -C₅H₁₁, -C₆H₁₃, -C(R⁹)₃, -C₂(R⁹)₅, -CH₂-C(R⁹)₃, -C₃(R⁹)₇, -C₂H₄-C(R⁹)₃, -C₂H₄-CH=CH₂, -CH=CH-C₂H₅, -CH=C(CH₃)₂, -CH₂-CH=CH-CH₃, -CH=CH-CH=CH₂, -C₂H₄-C≡CH, -C≡C-C₂H₅, -CH₂-C≡C-CH₃, -C≡C-CH=CH₂, -CH=CH-C≡CH, -C≡C-C≡CH, -C₂H₄-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₃H₇, -CH₂-CH(CH₃)-C₂H₅, -CH(CH₃)-CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂-C₂H₅, -CH₂-C(CH₃)₃, -C₃H₆-CH=CH₂, -CH=CH-C₃H₇, -C₂H₄-CH=CH-CH₃, -CH₂-CH=CH-C₂H₅, -CH₂-CH=CH-CH=CH₂, -CH=CH-CH=CH-CH₃, -CH=CH-CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH-CH=CH₂, -CH=C(CH₃)-CH=CH₂, -CH=CH-C(CH₃)=CH₂, -CH₂-CH=C(CH₃)₂, -C(CH₃)=C(CH₃)₂, -C₃H₆-C≡CH, -C≡C-C₃H₇, -C₂H₄-C≡C-CH₃, -CH₂-C≡C-C₂H₅,

$-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-$
 $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}_3\text{H}_6-$
5 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_4\text{H}_9$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$
 $\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2-$
 $\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$
 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}_4\text{H}_8-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_4\text{H}_9$, $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_3\text{H}_7$,
 $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_4\text{H}_8-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-$
10 $\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_4\text{H}_9$, $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5$, wherein in all of the
above-mentioned groups, one or more of the hydrogen atoms can be replaced by a
substituent R^9 , preferably by halogen;

R^9 independently represents H, $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{CR}^{10}\text{O}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{10}$, $-\text{NR}^{10}-\text{CO}-$
15 haloalkanyl, haloalkenyl, haloalkynyl, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{10}-\text{SO}_2$ -haloalkanyl, haloalkenyl,
haloalkynyl, $-\text{NR}^{10}-\text{SO}_2$ -alkanyl, $-\text{NR}^{10}-\text{SO}_2$ -alkenyl, $-\text{NR}^{10}-\text{SO}_2$ -alkynyl, $-\text{SO}_2$ -alkyl, $-$
 SO_2 -alkenyl, $-\text{SO}_2$ -alkynyl, $-\text{NR}^{10}-\text{CO}$ -alkanyl, $-\text{NR}^{10}-\text{CO}$ -alkenyl, $-\text{NR}^{10}-\text{CO}$ -alkynyl, $-$
CN, alkanyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aminoalkanyl, aminoalkenyl,
aminoalkynyl, alkanylamino, alkenylamino, alkynylamino, alkanyloxy, alkenyloxy,
20 alkynyloxy, cycloalkyloxy, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, alkanylthio, alkenylthio, alkynylthio,
hydroxyalkanyl, hydroxyalkenyl, hydroxyalkynyl, hydroxyalkanylamino,
hydroxyalkenylamino, hydroxyalkynylamino, halogen, haloalkanyl, haloalkenyl,
haloalkynyl, haloalkanyloxy, haloalkenyloxy, haloalkynyloxy, aryl, aralkyl or heteroaryl;

25 R^{10} independently represents hydrogen, haloalkanyl, haloalkenyl, haloalkynyl,
hydroxyalkanyl, hydroxyalkenyl, hydroxyalkynyl, alkanyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl,
heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, aminoalkanyl, aminoalkenyl or aminoalkynyl

R^{11} independently represents H or alkanyl

30

a cycloalkyl group denotes a monocyclic non-aromatic hydrocarbon ring containing three
to eight carbon atoms, preferably four to eight carbon atoms, or a bicyclic non-aromatic
hydrocarbon ring system containing seven to ten carbon atoms, preferably eight to ten

- carbon atoms, wherein the cycloalkyl group optionally comprises one or more double bonds, and wherein the cycloalkyl group is optionally substituted by one or more residues R^9 as defined above, and wherein in the cycloalkyl group one or two non-consecutive methylene groups may be replaced by a $C=O$ or $C=NR^7$ group; non-limiting examples of the cycloalkyl group are cyclopropanyl, cyclobutanyl, cyclopentanyl, cyclohexanyl, cycloheptanyl and cyclooctanyl, preferably cyclopentanyl, cyclohexanyl or cycloheptanyl, wherein in the afore-mentioned groups optionally one or more of the hydrogen atoms is replaced by a residue R^9 as defined above;
- 10 a heterocycloalkyl group denotes a monocyclic non-aromatic hydrocarbon ring containing three to eight carbon atoms, preferably four to eight carbon atoms, or a bicyclic non-aromatic hydrocarbon ring system containing seven to ten carbon atoms, preferably eight to ten carbon atoms, wherein in the heterocycloalkyl group one or more of the carbon atoms of the in the hydrocarbon ring or ring system is replaced by a group selected from the group comprising $-N(R^7)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$; wherein the heterocycloalkyl group optionally comprises one or more double bonds, and wherein the heterocycloalkyl group is optionally substituted by one or more residues R^7 as defined above, and wherein in the heterocycloalkyl group one or two methylene groups may be replaced by a $C=O$ or $C=NR^7$ group; non-limiting examples of the heterocycloalkyl group are azepan-1-yl, piperidinyl, in particular piperidin-1-yl and piperidin-4-yl, piperazinyl, in particular N-piperazinyl and 1-alkylpiperazine-4-yl, morpholine-4-yl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, pyrrolidinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiophen, sulfolanyl, sulfolenyl, oxazoliny, isoxazoliny, oxazolidiny, oxazolidinon-yl, wherein in the afore-mentioned groups optionally one or more of the hydrogen atoms is replaced by a residue R^9 as defined above;
- 25 above;
- an alkanyloxy, alkenyloxy or alkynyloxy group denotes an $-O$ -alkanyl, $-O$ -alkenyl or $-O$ -alkynyl group, the alkanyl, alkenyl or alkynyl group being as defined above; the alkanyloxy group is preferably a methoxy, ethoxy, isopropoxy, *t*-butoxy or pentoxy group;
- 30 an alkanylthio, alkenylthio or alkynylthio group denotes an $-S$ -alkanyl, $-S$ -alkenyl or $-S$ -alkynyl group, the alkanyl, alkenyl or alkynyl group being as defined above.

a haloalkanyl, haloalkenyl or haloalkynyl group denotes an alkanyl, alkenyl or alkynyl group which is substituted by one to five halogen atoms, the alkanyl, alkenyl or alkynyl group being as defined above; the haloalkanyl group is preferably a $-C(R^{12})_3$, $-C_2(R^{12})_5$, $-CH_2-C(R^{12})_3$, $-CH_2-C(R^{12})_3$, $-CH(CH_2(R^{12}))_2$, $-C_3(R^{12})_7$ or $-C_2H_4-C(R^{12})_3$, wherein
 5 instances of R^{12} may be the same or different and each R^{12} is independently selected from F, Cl, Br or I, preferably F;

a hydroxyalkanyl, hydroxyalkenyl or hydroxyalkynyl, group denotes an HO-alkanyl, HO-alkenyl or HO-alkynyl group, the alkanyl, alkenyl or alkynyl group being as defined
 10 above;

a haloalkanyloxy, haloalkenyloxy or haloalkynyloxy group denotes an alkanyloxy, alkenyloxy or alkynyloxy group which is substituted by one to five halogen atoms, the alkanyl, alkenyl or alkynyl group being as defined above; the haloalkanyloxy,
 15 haloalkenyloxy or haloalkynyloxy group is preferably a $-OC(R^{12})_3$, $-OC_2(R^{12})_5$, $-OCH_2-C(R^{12})_3$, $-OCH(CH_2(R^{12}))_2$, $-OC_3(R^{12})_7$ or $-OC_2H_4-C(R^{12})_3$, wherein instances of R^{12} may be the same or different and each R^{12} is independently selected from F, Cl, Br or I, preferably F;

a cycloalkyloxy group denotes an $-O$ -cycloalkyl group; the cycloalkynyloxy group is preferably cyclopropoxy, cyclobutoxy and cyclopentoxy
 20

a hydroxyalkanylamino, hydroxyalkenylamino or hydroxyalkynylamino group denotes an $(HO\text{-alkanyl})_2\text{-N-}$, $(HO\text{-alkenyl})_2\text{-N-}$ or $(HO\text{-alkynyl})_2\text{-N-}$ group or $HO\text{-alkanyl-NH-}$, $HO\text{-alkenyl-NH-}$ or $HO\text{-alkynyl-NH-}$ group, the alkanyl, alkenyl or alkynyl group being
 25 as defined above;

an alkanylamino, alkenylamino or alkynylamino group denotes an $HN\text{-alkanyl}$, $HN\text{-alkenyl}$ or $HN\text{-alkynyl}$ or $N\text{-dialkanyl}$, $N\text{-dialkenyl}$ or $N\text{-dialkynyl}$ group, the alkanyl, alkenyl or alkynyl group being as defined above;
 30

A halogen group is chlorine, bromine, fluorine or iodine, fluorine being preferred;

an aryl group preferably denotes a mono-, bi-, or tricyclic, preferably monocyclic aromatic hydrocarbon group having six to fifteen carbon atoms, wherein the aryl group is optionally substituted by one or more substituents R' , where R' is as defined above; the aryl group is preferably $-o-C_6H_4-R'$, $-m-C_6H_4-R'$, $-p-C_6H_4-R'$, or phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, anthracenyl, in particular 1-anthracenyl and 2-anthracenyl group which may optionally be substituted by one or more R' , more preferably a phenyl group, $-o-C_6H_4-R'$, $-m-C_6H_4-R'$, $-p-C_6H_4-R'$;

a heteroaryl group denotes a aromatic 5-membered monocyclic aromatic hydrocarbon group wherein at least one of the carbon atoms is replaced by a heteroatom like O, N, S, or a - or a 6-membered monocyclic aromatic hydrocarbon group wherein at least one of the carbon atoms is replaced by an N-atom, S, and wherein the aromatic monocyclic 5- or 6-membered cyclic hydrocarbon group is optionally fused to a further monocyclic 5- to 7-membered, preferably 5- or 6-membered, aromatic or nonaromatic hydrocarbon ring, wherein in the further monocyclic aromatic or nonaromatic hydrocarbon ring one or more, preferably one or two carbon atoms may be replaced by a heteroatom like O, N, S; non-limiting examples of heteroaryl groups are thiazol-2-yl, thiazol-4-yl, thiazol-5-yl, isothiazol-3-yl, isothiazol-4-yl, isothiazol-5-yl, 1,2,4-oxadiazol-3-yl, 1,2,4-oxadiazol-5-yl, 1,2,4-thiadiazol-3-yl, 1,2,4-thiadiazol-5-yl, 1,2,5-oxadiazol-3-yl, 1,2,5-oxadiazol-4-yl, 1,2,5-thiadiazol-3-yl, 1-imidazolyl, 2-imidazolyl, 1,2,5-thiadiazol-4-yl, 4-imidazolyl, 1-pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, 2-furanyl, 3-furanyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl, 3-pyridazinyl, 4-pyridazinyl, 2-pyrazinyl, 1-pyrazolyl, 3-pyrazolyl, 4-pyrazolyl, 1H-tetrazol-2-yl, 1H-tetrazol-3-yl, tetrazolyl, indolyl, indolinyl, benzo[b]furanyl, benzo[b]thiophenyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, or preferably quinolinyl, tetrahydroquinolinyl, isoquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl group; the heteroaryl group can optionally be substituted by one or more substituents R^9 , where R^9 is as defined above; the skilled person will acknowledge that in the above definition the replacement of a "carbon atom" by a heteroatom includes any hydrogen atoms bound to said carbon atom;

30

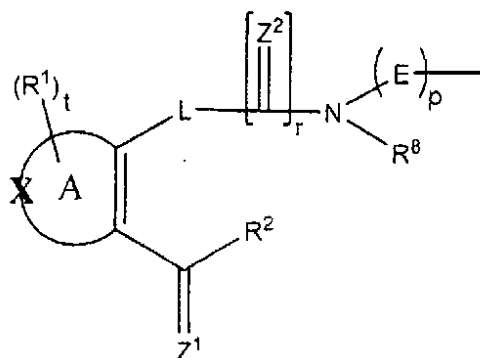
an aralkyl group denotes an aryl group as defined above which is connected to the molecule of the present invention via an alkanyl, alkenyl or alkynyl bridge, wherein alkanyl, alkenyl or alkynyl is as defined above; preferred aralkyl groups are $-CH_2-C_6H_5$

(benzyl), $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ (phenylethyl), $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{o}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-$
 R' , $-\text{m}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}'$, $-\text{p}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}'$; the aralkyl group can optionally be substituted
 on the aryl and/or alkanyl, alkenyl or alkynyl part by one or more substituents R^9 , wherein
 R' is as defined above.

5

The meaning of E includes alkanyl alkenyl or alkynyl groups optionally substituted by one
 or more substituents R^9 , wherein alkanyl alkenyl or alkynyl is defined as above and the
 meaning of E further includes a cycloalkyl group optionally substituted by one or more
 substituents R^9 such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl,
 10 cyclooctyl or carbocyclic aromatic groups such as phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl,
 anthracenyl, in particular 1-anthracenyl and 2-anthracenyl, and heteroaromatic groups such
 as N-imidazolyl, 2-imidazolyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-furanyl, 3-furanyl, 2-pyridyl, 3-
 pyridyl, 4-pyridyl, 2-pyrimidyl, 4-pyrimidyl, 2-pyranyl, 3-pyranyl, 4-pyranyl, 3-pyrazolyl,
 4-pyrazolyl, 5-pyrazolyl, 2-pyrazinyl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 5-thiazolyl, 2-oxazolyl,
 15 4-oxazolyl and 5-oxazolyl. E also includes fused polycyclic aromatic ring systems such as
 9H-thioxanthene-10,10-dioxide in which a carbocyclic aromatic ring or heteroaryl ring is
 fused to at least one heteroaryl ring.

The meaning of Y includes is hydrogen, halogen, alkanyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl or
 20 O-aralkyl, wherein all of the aforementioned groups may optionally be substituted with
 one or more R' as defined herein, or alternatively Y is E or $-\text{O}-\text{E}$, wherein E is as defined
 herein; in the aforementioned groups, it is furthermore preferred that optional substituents
 R' are halogen. Y can also be



25

wherein A, X, R^1 , R^2 , R^8 , Z^1 , Z^2 and p have the meaning as defined above.

Brief description of the figures:

1. Structure of the HCV subgenomic replicon of ET cell line. The HCV replicon ET contains the 5' end of HCV (the HCV Internal Ribosome Entry Site (IRES) and the first few amino acids of the HCV core protein) which drives the production of a firefly luciferase (Luc), ubiquitin (Ubi), and neomycin phosphotransferase (Neo^R) fusion protein. Ubiquitin cleavage releases the Luc and Neo^R proteins. The EMCV IRES element controls the translation of the HCV structural proteins NS3-NS5. The NS3 protein cleaves the HCV polyprotein to release the mature NS3, NS4A, NS4B, NS5A and NS5B proteins that are required for HCV replication. At the 3' end of the replicon is the authentic 3' NTR of HCV. The sites of the three cell culture adaptive mutations are shown as arrows (reference 1).

The invention also provides a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) in free form or in the form of pharmaceutically acceptable salts and physiologically functional derivatives, together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

The term "physiologically functional derivative" as used herein refers to compounds which are not pharmaceutically active themselves but which are transformed into their pharmaceutically active form *in vivo*, i.e. in the subject to which the compound is administered. Examples of physiologically functional derivatives are prodrugs such as those described below in the present application.

As used herein, a prodrug is a derivative of a substance that, following administration, is metabolised *in vivo*, e.g. by hydrolysis or by processing through an enzyme, into an active metabolite. Prodrugs encompass compounds wherein one or more of the chemical groups of said substance are chemically modified, wherein such modifications are for example: ester, phosphate or sulfate derivatives of hydroxyl groups, ester or amide derivatives of carboxylic groups, imine, amide or urea derivatives of amino groups, and the like.

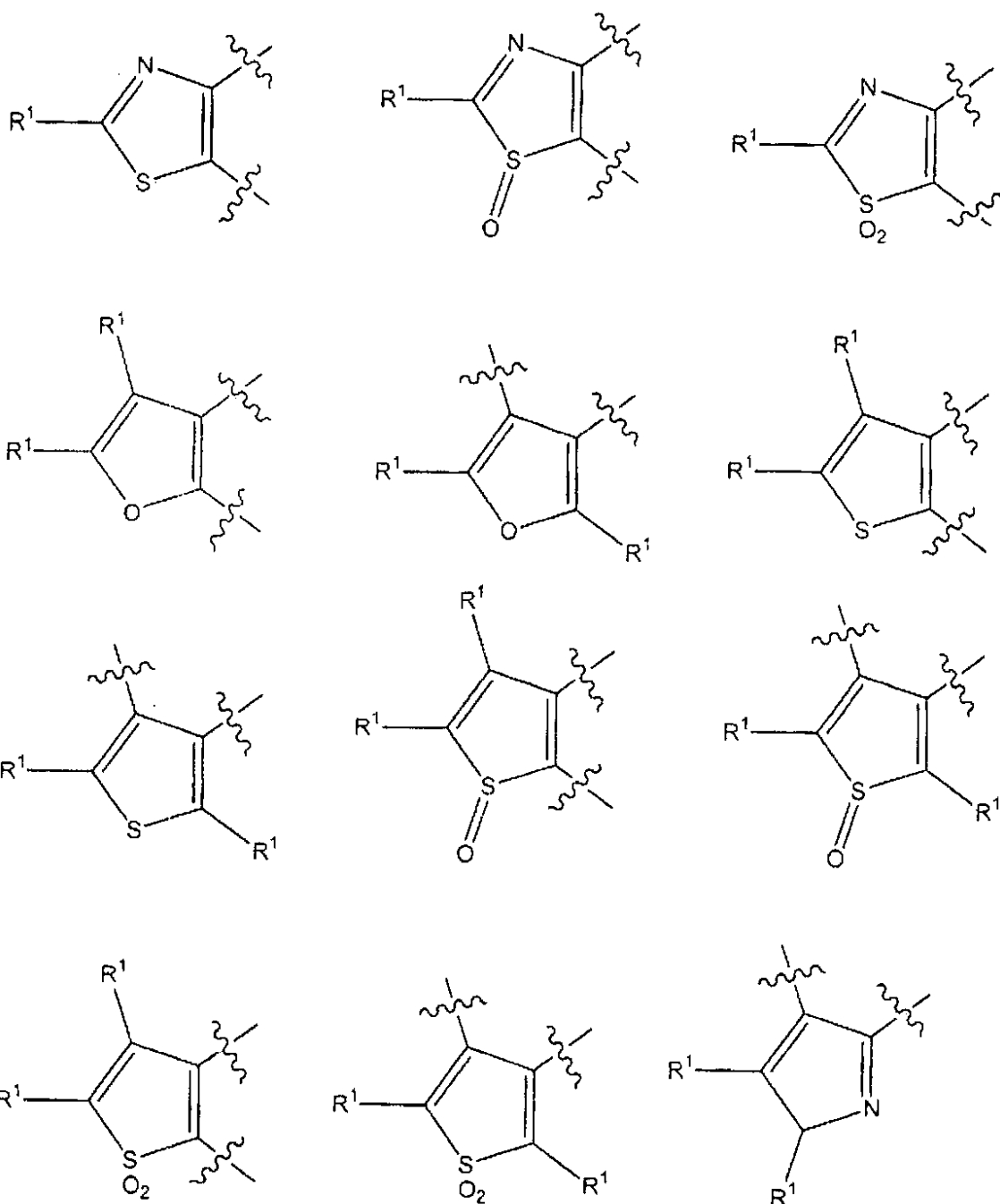
Moreover, the compounds and compositions according to the present invention can be used preferentially when patients are infected with two different viruses or suffer from viral infections and inflammatory or auto-immune diseases.

Specific embodiments

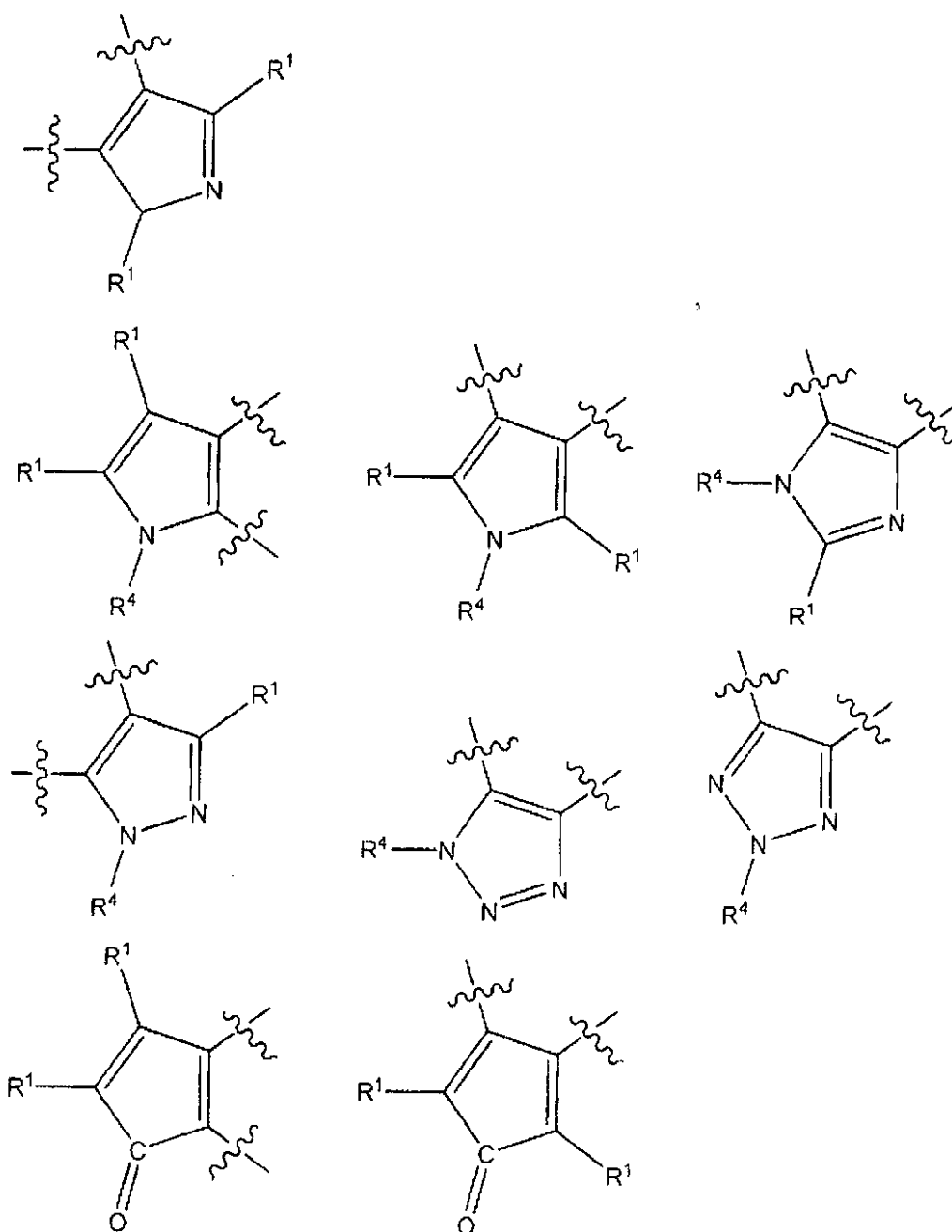
In certain embodiments A is a 5-membered aromatic hydrocarbon ring wherein one or more, preferably one or two of the carbon atoms are replaced by a group X, wherein X is independently selected from the group consisting of S, O, N or NR⁴.

5

In certain embodiments A is selected from the group comprising the following :



10

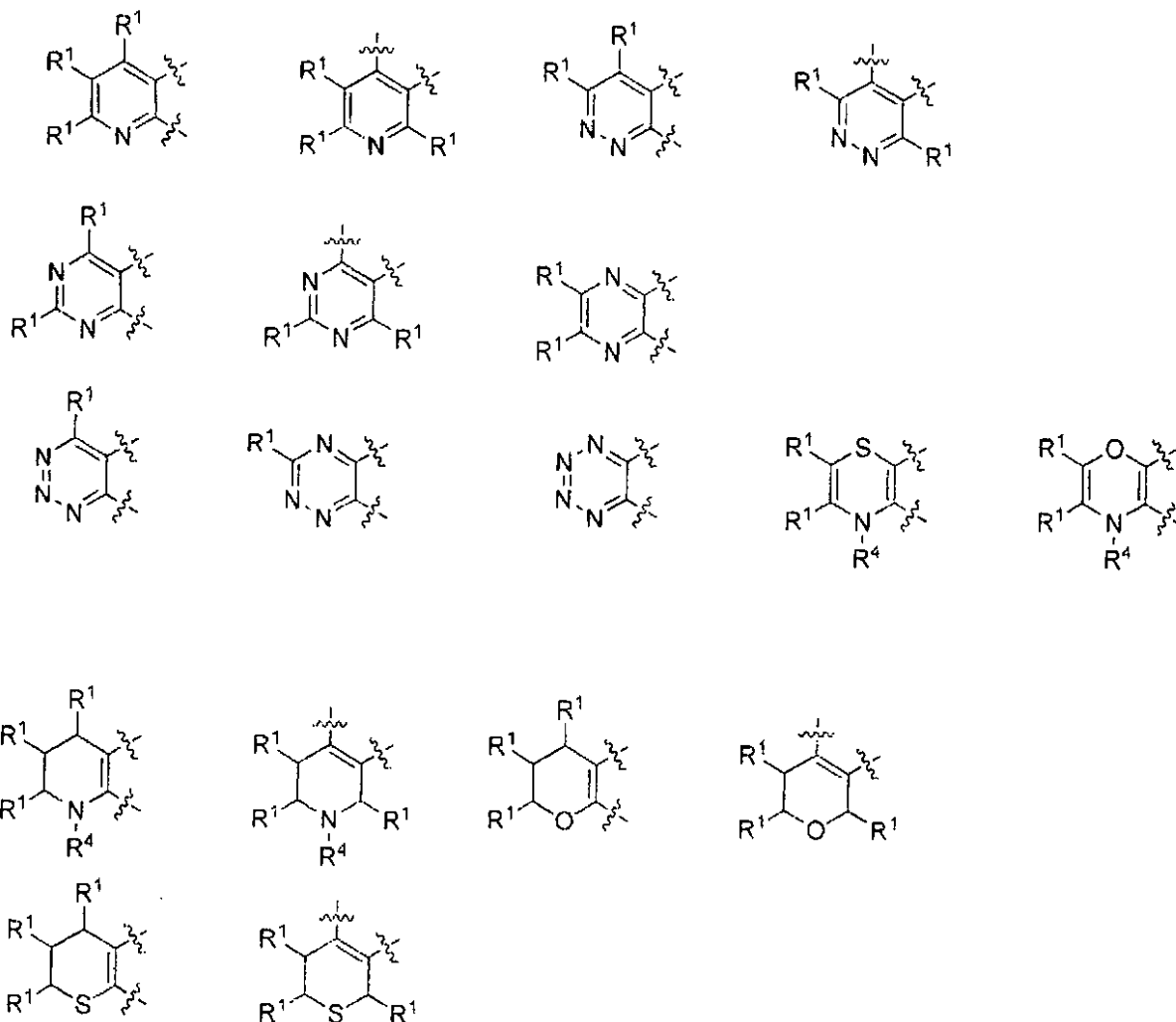


5 wherein R¹ and R⁴ are defined as above.

In certain embodiments A is a 6-membered aromatic hydrocarbon ring wherein one or more, preferably one or two of the carbon atoms are replaced by a group X, wherein X is independently selected from the group consisting of S, O or N,

10

In certain embodiments A is selected from the group comprising the following :



wherein R¹ and R⁴ are defined as above.

- 5 In certain embodiments R¹ is H, OH, alkanyl, cycloalkyl, halogen, haloalkanyl CO₂H or SO₃H or tetrazole.

In certain embodiments R² is OH, NH₂, NHOH, NHR⁷, NR⁷OR⁷ or OR⁶.

- 10 In certain embodiments R⁶ is benzoyloxymethyl, isobutyryloxymethyl, 4-amino-butyryloxymethyl, butyryloxymethyl, 1-(butyryloxy)ethyl, 1-(butyryloxy)-2,2-dimethylpropyl, 1-diethylphosphonooxyethyl, 2-(2-methoxyethoxy)-acetyloxymethyl, p-aminobenzoylmethyl, nicotinyloxymethyl, pivalyloxymethyl, glutaryloxymethyl, [2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]-acetyloxymethyl, 2-(morpholine-4-yl)-ethyl, 1-diethyl-
15 phosphonooxymethyl.

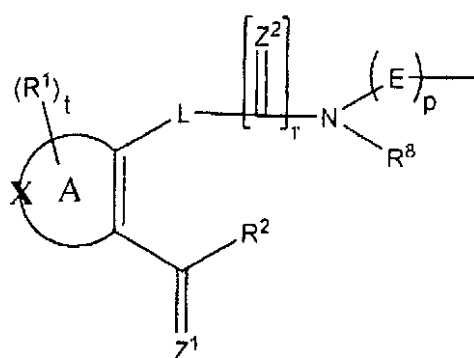
In certain embodiments R^3 is H, alkanyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, alkanyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, O-aryl; O-cycloalkyl, halogen, aminoalkanyl, aminoalkenyl, aminoalkynyl, akanylamino, akenylamino, akynylamino, hydroxylamino, haloalkanyl, haloalkenyl, haloalkynyl, hydroxylalkanyl, hydroxylalkenyl, hydroxylalkynyl, haloalkanyloxy, haloalkenyloxy, haloalkynyloxy, heteroaryl, alkanylthio, alkenylthio, alkynylthio, S-aryl; S-cycloalkyl, aralkyl, preferably H.

In certain embodiments R^4 is H, alkanyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl or heteroaryl, preferably H.

In certain embodiments R^8 is H or alkanyl, alkenyl, alkynyl, preferably H or methyl.

In certain embodiments Z^1 and Z^2 are both O.

In certain embodiments Y is hydrogen, halogen, alkanyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl or O-aralkyl, wherein all of the aforementioned groups may optionally be substituted with one or more R^9 as defined herein, or alternatively Y is E or -O-E, wherein E is as defined herein: in the aforementioned groups, it is furthermore preferred that optional substituents R^9 are halogen. Y can also be



wherein A, X, R^1 , R^2 , R^8 , Z^1 , Z^2 and p have the meaning as defined above. Preferably Y is E as defined herein below and more preferably Y is an optionally substituted phenyl.

In certain embodiments, the fused bi-or tricyclic ring system is a bicyclic ring system wherein one phenyl ring is fused to a 5- or 6-membered cycloalkyl or heterocycloalkyl ring or alternatively a tricyclic ring system wherein two phenyl rings are fused to a 5- or 6-membered cycloalkyl or heterocycloalkyl ring, wherein in the tricyclic ring system

preferably the 5- or 6-membered cycloalkyl or heterocycloalkyl ring is placed between the two phenyl rings, more preferably the tricyclic ring system is 9H-thioxanthene-10,10-dioxide, wherein all of the aforementioned groups are optionally substituted by one or more substituents R⁹.

5

In certain embodiments E is an alkyl or cycloalkyl group, preferably selected from the group comprising methyl, ethyl, propyl, butyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl or cyclooctyl, wherein all of the aforementioned groups are optionally substituted by one or more substituents R⁹.

10

In certain embodiments E is an aryl or heteroaryl group selected from the group comprising phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, anthracenyl, in particular 1-anthracenyl and 2-anthracenyl, N-imidazolyl, 2-imidazolyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-furanyl, 3-furanyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-pyrimidyl, 4-pyrimidyl, 2-pyranyl, 3-pyranyl, 4-pyranyl, 3-pyrazolyl, 4-pyrazolyl, 5-pyrazolyl, 2-pyrazinyl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 5-thiazolyl, 2-oxazolyl, 4-oxazolyl and 5-oxazolyl, wherein all of the aforementioned groups are optionally substituted by one or more substituents R⁹.

15

In certain embodiments E is a fused bi- or tricyclic ring system, which is optionally substituted by one or more substituents R⁹, preferably a 9H-thioxanthene-10,10-dioxide group, which is optionally substituted by one or more substituents R⁹.

20

In certain embodiments R⁹ is selected from the group comprising cyano, nitro, halogen, alkanyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, cycloalkyloxy, haloalkanyl, haloalkenyl, haloalkynyl, haloalkanyloxy, haloalkenyloxy, haloalkynyloxy, cycloalkyl, heterocycloalkyl, heteroaryl, alkanyl, alkenyl, alkynyl or aryl, preferably R⁹ is Br, F, Cl, CF₃, OCF₃, -CN, cyclopropoxy, cyclobutoxy, isopropoxy, ethoxy or methoxy.

25

In certain embodiments the heteroaryl group is selected from the group comprising imidazolyl, thienyl, furanyl, pyridyl, pyrimidyl, pyranyl, pyrazolyl, pyrazinyl, thiazolyl, 1H-tetrazol-2-yl, 1H-tetrazol-3-yl, or oxazolyl.

30

In certain embodiments t is 0, 1 or 2.

In certain embodiments s is 0 or 1.

In certain embodiments $m = 1$ and D is O, S, SO_2 , NR^4 , or CH_2 , preferably S or O, more preferably O.

5

In certain embodiments $m = 0$.

In certain embodiments $q = 0$.

10

In certain embodiments $n = 0$.

In certain embodiments r is 0 or 1.

In certain embodiments L is a single bond.

15

In certain embodiments $q = 1$, $m = 1$ and $n = 1$, wherein preferably $D = O$ and/or $R^3 = H$.

In certain embodiments $R^8 = H$.

20

In certain embodiments A is cyclopenten, thiophen, thiazol or dihydrothiophen.

In certain embodiments $-(C=Z^1)-R^2$ is $COOH$.

In certain embodiments $R^1 = H$.

25

In certain embodiments Y is hydrogen, halogen, haloalkanyl, haloalkenyl, haloalkynyl, haloalkanyloxy, haloalkenyloxy, haloalkynyloxy, alkanyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl or E, preferably F, CF_3 , OCF_3 , or phenyl, optionally substituted by one or more substituents R^9 , more preferably phenyl, optionally substituted by one or more F, Cl, methoxy, CF_3 , or

30

OCF_3 .

In certain embodiments $q = 1$ and $n = 0$ or 1 and $m = 1$ and D is preferably O.

18
In further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), $D=O$ (thus $m=1$), $n=0$, $q=1$, $t=1$, $Z^1=O$, $Z^2=O$, and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted with Cl , F and/or CF_3 or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by S .

In further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), $D=S$ (thus $m=1$), $n=0$, $q=1$, $t=1$, $Z^1=O$, $Z^2=O$ (thus $r=1$), and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted with Cl , F and/or CF_3 or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by S .

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), $D=O$ (thus $m=1$), R^3 is H (thus $n=1$), $q=1$, $t=1$, $Z^1=O$, $Z^2=O$, and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted with Cl , F and/or CF_3 or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by O .

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), $D=O$ (thus $m=1$), $n=0$, $q=1$, $t=1$, $Z^1=O$, $Z^2=O$, and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted with Cl , F and/or CF_3 or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by O .

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), $D=S$ (thus $m=1$), $n=0$, $q=1$, $t=1$, $Z^1=O$, $Z^2=O$ (thus $r=1$), and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted with Cl , F and/or CF_3 or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by O .

In further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), $D=O$ (thus $m=1$), $n=0$, $q=1$, $t=1$, $Z^1=O$, $Z^2=O$, and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted with Cl , F and/or CF_3 or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either

unsubstituted or substituted with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a five membered aromatic ring, wherein one carbon atom is replaced by O.

5 In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), D=S (thus m=1), n=0, q=1, t=1, Z¹=O, Z²=O, and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted with Cl, F and/or CF₃ or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a five membered aromatic ring wherein one carbon atom is replaced by O.

10 In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), D=O (thus m=1), n=0, q=1, t=1, Z¹=O, Z²=O, and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted with Cl, F and/or CF₃ or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a five membered aromatic ring, wherein one carbon atom is replaced by S.

15 In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), D=S (thus m=1), n=0, q=1, t=1, Z¹=O, Z²=O, and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted with Cl, F and/or CF₃ or OCF₃, and A is a five membered aromatic ring, wherein one carbon atom is replaced by S.

20 In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), Z¹=O, Z²=O, q=0 or 1, t=2, E is phenylene which is either unsubstituted or substituted with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted with Cl, F and/or CF₃ or OCF₃, and R² together with the nitrogen atom which is attached to R⁸ form a 6 membered heterocyclic ring with the proviso that R² is -[CH₂]_s and R⁸ is absent; and A is furan.

25 In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), Z¹=O, Z²=O, q=0 or 1, t=2, E is phenylene which is either unsubstituted or substituted with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is H or F, and R² together with the nitrogen atom which is attached to R⁸ form a 6 membered heterocyclic ring with the proviso that R² is -[CH₂]_s and R⁸ is absent; and A is furan.

30 In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), Z¹=O, Z²=O, q=0 or 1, t=2, E is phenylene which is either unsubstituted or substituted with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is H or F, and R² together with the nitrogen atom which is attached to R⁸ form a 6 membered heterocyclic ring with the proviso that R² is -[CH₂]_s and R⁸ is absent; and A is furan.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by S.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by S.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by S.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by S.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F

and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by S.

5 In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $\text{Z}^1=\text{O}$ (thus $r=1$), $\text{Z}^2=\text{O}$, $q=0$, $t=1$, $\text{R}^2=\text{OH}$, $\text{R}^8=\text{H}$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by S.

10

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $\text{Z}^1=\text{O}$ (thus $r=1$), $\text{Z}^2=\text{O}$, $q=0$, $t=1$, $\text{R}^2=\text{OH}$, $\text{R}^8=\text{H}$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by S.

15

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $\text{Z}^1=\text{O}$ (thus $r=1$), $\text{Z}^2=\text{O}$, $q=0$, $t=1$, $\text{R}^2=\text{OH}$, $\text{R}^8=\text{H}$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by S.

20

25 In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $\text{Z}^1=\text{O}$ (thus $r=1$), $\text{Z}^2=\text{O}$, $q=0$, $t=1$, $\text{R}^2=\text{OH}$, $\text{R}^8=\text{H}$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is an aromatic hydrocarbon ring.

30

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $\text{Z}^1=\text{O}$ (thus $r=1$), $\text{Z}^2=\text{O}$, $q=0$, $t=1$, $\text{R}^2=\text{OH}$, $\text{R}^8=\text{H}$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 ,

and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring.

5 In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸= H and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring.

10 In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸= H and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring.

15 In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸= H and E is phenyl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring.

20 In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸= H and E is phenyl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring.

25 In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸= H and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring.

30 In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸= H and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is an aromatic hydrocarbon ring.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by O.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by O.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by O.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by O.

21

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by O.

10 In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by O.

15 In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by O.

25 In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by O.

30 In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F

and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by N.

5 In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $Z^1=\text{O}$ (thus $r=1$), $Z^2=\text{O}$, $q=0$, $t=1$, $R^2=\text{OH}$, $R^8=\text{H}$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by N.

10

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $Z^1=\text{O}$ (thus $r=1$), $Z^2=\text{O}$, $q=0$, $t=1$, $R^2=\text{OH}$, $R^8=\text{H}$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by N.

15

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $Z^1=\text{O}$ (thus $r=1$), $Z^2=\text{O}$, $q=0$, $t=1$, $R^2=\text{OH}$, $R^8=\text{H}$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by N.

20

25 In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $Z^1=\text{O}$ (thus $r=1$), $Z^2=\text{O}$, $q=0$, $t=1$, $R^2=\text{OH}$, $R^8=\text{H}$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by N.

30

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $Z^1=\text{O}$ (thus $r=1$), $Z^2=\text{O}$, $q=0$, $t=1$, $R^2=\text{OH}$, $R^8=\text{H}$ and E is phenylene which is either

unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by N.

5

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸=H and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by N.

10

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸=H and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by N.

15

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸=H and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by NR⁴.

20

25

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸=H and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by NR⁴.

30

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by NR^4 .

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by NR^4 .

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by NR^4 .

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by NR^4 .

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F

and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by NR^4 .

5 In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), $\text{L}=\text{single bond}$, $\text{Z}^1=\text{O}$ (thus $r=1$), $\text{Z}^2=\text{O}$, $q=0$, $t=1$, $\text{R}^2=\text{OH}$, $\text{R}^8=\text{H}$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by NR^4 .

10

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), $\text{L}=\text{NH}$, $\text{Z}^1=\text{O}$ (thus $r=1$), $\text{Z}^2=\text{O}$, $q=0$, $t=1$, $\text{R}^2=\text{OH}$, $\text{R}^8=\text{H}$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by S.

15

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), $\text{L}=\text{NH}$, $\text{Z}^1=\text{O}$ (thus $r=1$), $\text{Z}^2=\text{O}$, $q=0$, $t=1$, $\text{R}^2=\text{OH}$, $\text{R}^8=\text{H}$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by S.

20

25 In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), $\text{L}=\text{NH}$, $\text{Z}^1=\text{O}$ (thus $r=1$), $\text{Z}^2=\text{O}$, $q=0$, $t=1$, $\text{R}^2=\text{OH}$, $\text{R}^8=\text{H}$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by S.

30

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), $\text{L}=\text{NH}$, $\text{Z}^1=\text{O}$ (thus $r=1$), $\text{Z}^2=\text{O}$, $q=0$, $t=1$, $\text{R}^2=\text{OH}$, $\text{R}^8=\text{H}$ and E is heteroaryl which is either

unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by S.

5

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=NH, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸=H and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by S.

10

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=NH, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸=H and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by S.

15

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=NH, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸=H and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by S.

20

25

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=NH, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸=H and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by S.

30

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is an aromatic hydrocarbon ring.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic hydrocarbon ring.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is an aromatic hydrocarbon ring.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic hydrocarbon ring.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is an aromatic hydrocarbon ring.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 ,

and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring.

5 In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=NH, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸=H and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring.

10 In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=NH, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸=H and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring.

15 In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=NH, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸=H and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by O.

20 In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=NH, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸=H and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by O.

25 In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=NH, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸=H and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F

and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by O.

5 In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=NH, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸=H and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by O.

10

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=NH, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸=H and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by O.

20 In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=NH, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸=H and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by O.

25 In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=NH, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸=H and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by O.

30

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=NH, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸=H and E is heteroaryl which is either

unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by O.

5

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=NH, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸=H and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by N.

10

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=NH, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸=H and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by N.

15

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=NH, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸=H and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by N.

20

25

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=NH, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸=H and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by N.

30

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by N .

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by N .

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by N .

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by N .

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), $L=\text{single bond}$, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F

and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by NR^4 .

5 In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), $\text{L}=\text{NH}$, $\text{Z}^1=\text{O}$ (thus $r=1$), $\text{Z}^2=\text{O}$, $q=0$, $t=1$, $\text{R}^2=\text{OH}$, $\text{R}^8=\text{H}$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by NR^4 .

10

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), $\text{L}=\text{NH}$, $\text{Z}^1=\text{O}$ (thus $r=1$), $\text{Z}^2=\text{O}$, $q=0$, $t=1$, $\text{R}^2=\text{OH}$, $\text{R}^8=\text{H}$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by NR^4 .

15

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), $\text{L}=\text{NH}$, $\text{Z}^1=\text{O}$ (thus $r=1$), $\text{Z}^2=\text{O}$, $q=0$, $t=1$, $\text{R}^2=\text{OH}$, $\text{R}^8=\text{H}$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by NR^4 .

20

25 In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), $\text{L}=\text{NH}$, $\text{Z}^1=\text{O}$ (thus $r=1$), $\text{Z}^2=\text{O}$, $q=0$, $t=1$, $\text{R}^2=\text{OH}$, $\text{R}^8=\text{H}$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by NR^4 .

30

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), $\text{L}=\text{NH}$, $\text{Z}^1=\text{O}$ (thus $r=1$), $\text{Z}^2=\text{O}$, $q=0$, $t=1$, $\text{R}^2=\text{OH}$, $\text{R}^8=\text{H}$ and E is phenylene which is either

unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by NR⁴.

5

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=NH, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸=H and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by NR⁴.

10

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=NH, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸=H and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by NR⁴.

15

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, r=0, Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸=H and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by S.

20

25

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, r=0, Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸=H and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by S.

30

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $r=0$, $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 ,
5 OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by S.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $r=0$, $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted
10 or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by S.

15 In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $r=0$, $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a
20 carbon is replaced by S.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $r=0$, $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 ,
25 and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by S.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single
30 bond, $r=0$, $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or

CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by S.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single
5 bond, $r=0$, $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by S.

10

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single
bond, $r=0$, $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is phenylene which is either
unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃,
and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F
15 and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single
bond, $r=0$, $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is phenylene which is either
unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃,
20 and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F
and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single
bond, $r=0$, $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted
25 or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is
phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃,
OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I) L=single bond,
30 $r=0$, $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or
substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl
which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃,
OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $r=0$, $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is an aromatic hydrocarbon ring.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $r=0$, $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic hydrocarbon ring.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $r=0$, $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is an aromatic hydrocarbon ring.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $r=0$, $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic hydrocarbon ring.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $r=0$, $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by O.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $r=0$, $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by O.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $r=0$, $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by O.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I) L=single bond, $r=0$, $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by O.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $r=0$, $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by O.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $r=0$, $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F

and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by O.

5 In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), $L=\text{single bond}$, $r=0$, $Z^2=\text{O}$, $q=0$, $t=1$, $R^2=\text{OH}$, $R^8=\text{H}$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by O.

10

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), $L=\text{single bond}$, $r=0$, $Z^2=\text{O}$, $q=0$, $t=1$, $R^2=\text{OH}$, $R^8=\text{H}$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by O.

15

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), $L=\text{single bond}$, $r=0$, $Z^2=\text{O}$, $q=0$, $t=1$, $R^2=\text{OH}$, $R^8=\text{H}$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by N.

20

25 In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), $L=\text{single bond}$, $r=0$, $Z^2=\text{O}$, $q=0$, $t=1$, $R^2=\text{OH}$, $R^8=\text{H}$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by N.

30

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), $L=\text{single bond}$, $r=0$, $Z^2=\text{O}$, $q=0$, $t=1$, $R^2=\text{OH}$, $R^8=\text{H}$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted

or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by N.

5

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, r=0, Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸=H and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by N.

10

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, r=0, Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸=H and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by N.

15

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, r=0, Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸=H and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by N.

20

25

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, r=0, Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸=H and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by N.

30

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $r=0$, $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by N.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $r=0$, $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by NR^4 .

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $r=0$, $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by NR^4 .

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $r=0$, $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by NR^4 .

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $r=0$, $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 ,

OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by NR⁴.

5 In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, r=0, Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸= H and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by NR⁴.

10

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, r=0, Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸= H and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by NR⁴.

15

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, r=0, Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸= H and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by NR⁴.

20

25 In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, r=0, Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸= H and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by NR⁴.

30

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸= H and E is phenylene which is either

unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by SO.

5

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸=H and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by SO.

10

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸=H and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by SO.

15

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸=H and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by SO.

20

25

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=NH, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸=H and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by SO.

30

32

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by SO .

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by SO .

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by SO .

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), $L=\text{single bond}$, $r=0$, $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by SO .

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), $L=\text{single bond}$, $r=0$, $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 ,

OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by SO.

5 In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $r=0$, $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by SO.

10

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $r=0$, (thus $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by SO.

15

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by SO₂.

20

25 In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by SO₂.

30

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is phenylene which is either

unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by SO₂.

5

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸=H and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by SO₂.

10

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=NH, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸=H and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by SO₂.

15

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=NH, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸=H and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by SO₂.

20

25

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=NH, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸=H and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by SO₂.

30

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by SO_2 .

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), $L=$ single bond, $r=0$, $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by SO_2 .

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), $L=$ single bond, $r=0$, $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by SO_2 .

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), $L=$ single bond, $r=0$, $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by SO_2 .

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), $L=$ single bond, $r=0$, (thus $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F

and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by SO₂.

5 In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by S.

10

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by S.

15

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by S.

20

25 In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by S.

30

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is

phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by S.

5

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-
10 aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by S.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is
15 heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by S.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is
20 heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-
25 aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by S.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is
30 phenyl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ and E is phenyl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is an aromatic hydrocarbon ring.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic hydrocarbon ring.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is an aromatic hydrocarbon ring.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ and E is phenyl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic hydrocarbon ring.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ and E is phenyl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted

preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring.

5 In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring.

10

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring.

15

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by O.

20

25 In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by O.

30

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is

heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by O.

5

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-
10 aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by O.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is
15 phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by O.

20 In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-
25 aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by O.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃,
30 OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by O.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by O.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by N.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by N.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by N.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or

substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by N.

5 In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by N.

10

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-

15

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by N.

20

25 In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-

30

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is

phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by NR⁴.

5

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by NR⁴.

10

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by NR⁴.

15

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by NR⁴.

20

25

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by NR⁴.

30

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by NR^4 .

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by NR^4 .

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by NR^4 .

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by S.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted

preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by S.

5 In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=NH, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by S.

10

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=NH, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by S.

15

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=NH, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by S.

20

25 In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=NH, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by S.

30

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=NH, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is heteroaryl

which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by S.

5

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=NH, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by S.

10

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=NH, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring.

15

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=NH, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring.

20

25

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=NH, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring.

30

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted
5 preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic hydrocarbon ring.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ and E is phenylene
10 which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is an aromatic hydrocarbon ring.

15 In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic
20 hydrocarbon ring.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 ,
25 OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is an aromatic hydrocarbon ring.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 ,
30 OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted

preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=NH, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by O.

10

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=NH, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by O.

15

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=NH, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by O.

20

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=NH, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by O.

25

30

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=NH, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is phenylene

which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by O.

5

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=NH, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by O.

10

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=NH, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by O.

15

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=NH, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by O.

20

25

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=NH, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by N.

30

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by N.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by N.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by N.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by N.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted

preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by N.

5 In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=NH, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by N.

10

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=NH, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by N.

15

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=NH, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by NR⁴.

20

25 In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=NH, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by NR⁴.

30

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=NH, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is heteroaryl

which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by NR⁴.

5

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=NH, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by NR⁴.

10

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=NH, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by NR⁴.

15

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=NH, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by NR⁴.

20

25

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=NH, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by NR⁴.

30

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted
5 preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by NR^4 .

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L =single bond, $r=0$, $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ and E is phenylene
10 which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by S .

15 In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L =single bond, $r=0$, $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic
20 hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by S .

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L =single bond, $r=0$, $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 ,
25 OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by S .

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L =single
30 bond, $r=0$, $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted

preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by S.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single
5 bond, r=0, Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by S.

10

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single
bond, r=0, Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is phenylene
which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃,
OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted
15 preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by S.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single
bond, r=0, Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is heteroaryl
20 which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by S.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single
bond, r=0, Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is heteroaryl
which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃,
OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted
preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic
30 hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by S.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single
bond, r=0, Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is phenylene

which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring.

5

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, r=0, Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring.

10

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, r=0, Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring.

15

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I) L=single bond, r=0, Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring.

20

25

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, r=0, Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring.

30

44

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $r=0$, $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted
5 preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic hydrocarbon ring.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $r=0$, $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ and E is heteroaryl
10 which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is an aromatic hydrocarbon ring.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $r=0$, $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted
15 preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic hydrocarbon ring.
20

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $r=0$, $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 ,
25 OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by O.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single
30 bond, $r=0$, $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl,

F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by O.

5 In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $r=0$, $Z^2=\text{O}$, $\text{D}=\text{O}$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $\text{R}^2=\text{OH}$, $\text{R}^3=\text{H}$, $\text{R}^8=\text{H}$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by O.

10

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I) L=single bond, $r=0$, $Z^2=\text{O}$, $\text{D}=\text{O}$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $\text{R}^2=\text{OH}$, $\text{R}^3=\text{H}$, $\text{R}^8=\text{H}$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 . and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by O.

15

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $r=0$, $Z^2=\text{O}$, $\text{D}=\text{O}$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $\text{R}^2=\text{OH}$, $\text{R}^3=\text{H}$, $\text{R}^8=\text{H}$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by O.

20

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $r=0$, $Z^2=\text{O}$, $\text{D}=\text{O}$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $\text{R}^2=\text{OH}$, $\text{R}^3=\text{H}$, $\text{R}^8=\text{H}$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by O.

25

30

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $r=0$, $Z^2=\text{O}$, $\text{D}=\text{O}$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $\text{R}^2=\text{OH}$, $\text{R}^3=\text{H}$, $\text{R}^8=\text{H}$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 ,

OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by O.

- 5 In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, r=0, Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic
10 hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by O.

- In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, r=0, Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃,
15 OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by N.

- In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single
20 bond, r=0, Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by N.

- 25 In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, r=0, Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic
30 hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by N.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, r=0, Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is heteroaryl

which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by N.

5

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, r=0, Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by N.

10

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, r=0, Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by N.

15

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, r=0, Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by N.

20

25

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, r=0, Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by N.

30

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $r=0$, $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted
5 preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by NR^4 .

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $r=0$, $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ and E is phenylene
10 which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by NR^4 .

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $r=0$, $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ and E is heteroaryl
15 which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by NR^4 .
20

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $r=0$, $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ and E is heteroaryl
25 which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by NR^4 .

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $r=0$, $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ and E is phenylene
30 which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted

preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by NR⁴.

5 In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, r=0, Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by NR⁴.

10

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, r=0, Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted
15 preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is an aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by NR⁴.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, r=0, Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is heteroaryl
20 which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by NR⁴.

25 In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-
30 aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by SO.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is

heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by SO.

5

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by SO.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by SO.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=NH, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by SO.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=NH, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by SO.

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted
5 preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by SO .

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ and E is heteroaryl
10 which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by SO .

15 In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), $L=\text{single bond}$, $r=0$, $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic
20 hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by SO .

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), $L=\text{single bond}$, $r=0$, $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 ,
25 OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by SO .

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), $L=\text{single bond}$, $r=0$, $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl , F and/or CF_3 , OCH_3 ,
30 OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted

preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by SO.

5 In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $r=0$, (thus $r=1$), $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by SO.

10

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by SO₂.

15

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by SO₂.

20

25 In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by SO₂.

30

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $Z^1=O$ (thus $r=1$), $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ and E is

heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by SO₂.

5

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=NH, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by SO₂.

10

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=NH, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by SO₂.

15

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=NH, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by SO₂.

20

25

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=NH, Z¹=O (thus r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, or OCF₃, and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by SO₂.

30

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $r=0$, $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted
 5 preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by SO_2 .

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $r=0$, $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ and E is heteroaryl
 10 which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is phenyl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by SO_2 .

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $r=0$, $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ and E is phenylene which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted
 15 preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by SO_2 .
 20

In a further particularly preferred embodiment, in compounds of formula (I), L=single bond, $r=0$, (thus $r=1$), $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ and E is heteroaryl which is either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 ,
 25 OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and Y is heteroaryl which is also either unsubstituted or substituted preferably with Cl, F and/or CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , or OCF_3 , and A is a non-aromatic hydrocarbon ring, wherein a carbon is replaced by SO_2 .

Exemplary compounds according to this invention may include any one selected from:

- 30 1. 3-(2,3,5,6-Tetrafluoro-3'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-thiophene-2-carboxylic acid
2. 4-(2'-Chloro-3,5-difluoro-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-2,5-dihydro-thiophene-3-carboxylic acid

3. 2-[3-Chloro-4-(2-chloro-6-fluoro-benzyloxy)-phenylcarbamoyl]-cyclopent-1-enecarboxylic acid
4. 2-(2,3,5,6-Tetrafluoro-3'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-cyclopent-1-enecarboxylic acid
- 5 5. 2-[4-(2-Chloro-6-fluoro-benzyloxy)-3-fluoro-phenylcarbamoyl]-cyclopent-1-enecarboxylic acid
6. 2-(3-Fluoro-3'-methoxy-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-cyclopent-1-enecarboxylic acid
7. 2-(3-biphenyl-4-ylureido)benzoic acid
8. 2-(2,3,5,6-tetrafluoro-3'-methoxybiphenyl-4-ylcarbamoyl)furan-3-carboxylic acid
- 10 9. 4-(3'-ethoxy-3,5-difluorobiphenyl-4-ylcarbamoyl)thiophene-3-carboxylic acid
10. 2-(2,3,5,6-tetrafluoro-3'-methoxybiphenyl-4-ylcarbamoyl)cyclopent-1-enecarboxylic acid
11. 2-(2,3,5,6-tetrafluoro-2'-methoxybiphenyl-4-ylcarbamoyl)cyclopent-1-enecarboxylic acid
- 15 12. 2-(3,5-difluoro-3'-(trifluoromethoxy)biphenyl-4-ylcarbamoyl)cyclopent-1-enecarboxylic acid
13. 3-hydroxy-2-(2,3,5,6-tetrafluoro-3'-(trifluoromethoxy)biphenyl-4-ylcarbamoyl)cyclopent-1-enecarboxylic acid
14. 2-(2-chloro-4'-methoxybiphenyl-4-ylcarbamoyl)cyclopent-1-enecarboxylic acid
- 20 15. 4-(3,5-difluoro-3'-(trifluoromethoxy)biphenyl-4-ylcarbamoyl)thiophene-3-carboxylic acid
16. 5-(4-(2-chloro-6-fluorobenzyloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)cyclopenta-1,4-dienecarboxylic acid
17. 3-(3,5-difluoro-3'-(trifluoromethoxy)biphenyl-4-ylcarbamoyl)thiophene-2-carboxylic acid
- 25 18. 2-(3-fluoro-3'-methoxybiphenyl-4-ylamino)nicotinic acid
19. 2-(3,5-difluoro-3'-methoxybiphenyl-4-ylamino)nicotinic acid
20. 5-cyclopropyl-2-(5-methyl-6-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid
- 30 21. 2-[4-(2-Chloro-6-fluoro-benzyloxy)-3-fluoro-phenylcarbamoyl]-cyclopent-1-enecarboxylic acid
22. 2-[3,5-Dichloro-4-(2-chloro-6-fluoro-benzyloxy)-phenylcarbamoyl]-cyclopent-1-enecarboxylic acid

23. 2-(2-Chloro-4'-dimethylamino-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-cyclopent-1-enecarboxylic acid
24. 3-(3-Fluoro-3'-methoxy-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-thiophene-2-carboxylic acid
25. 4-(2,3,5,6-Tetrafluoro-3'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-2,5-dihydro-
- 5 thiophene-3-carboxylic acid
- and the salts thereof.

The skilled person will appreciate that the present invention does not encompass compounds comprising chemically unstable entities, such as for instance ozone groups or

10 groups containing pentavalent carbon atoms or trivalent oxygen atoms, and the like. Accordingly, combinations or variations of the chemical groups and moieties described herein which lead to such chemically unstable entities are excluded.

The cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, alkanyl, alkenyl, alkynyl groups and

15 groups derived from alkanyl, alkenyl or alkynyl (such as for instance alkanyloxy) as defined herein, irrespective of a possible substitution with one or more residues R', may be a terminal group on a side chain branch of the compounds of the present invention or may be placed in within a side chain branch of the compounds of the present invention. Accordingly, in the context of the present invention, the above-mentioned terms

20 encompass cycloalkylene, heterocycloalkylene, arylene, heteroarylene, alkanylene, alkenylene, alkynylene groups and groups derived from alkanylene, alkenylene or alkynylene.

In the compounds of the present invention, the residues R' and R'' preferably may not be

25 substituted by a group comprising a second or otherwise further residue selected from R' and/or R''. This is to be understood such that compounds comprising oligomeric or polymeric side chains comprising multiple R' and/or R'' units are preferably not encompassed by the present invention.

30 It is to be understood that the specific embodiments described above may be combined in any suitable and chemically reasonable fashion to furnish further specific embodiments.

Due to their favourable pharmacokinetic properties, the compounds of the present invention are suited for oral treatment regimen wherein the medicament comprising the compound according to the present invention is administered once daily.

- 5 In one embodiment, the compounds of the present invention are for the treatment or amelioration of a disease or medical condition caused by HIV.

In one embodiment, the compounds of the present invention are for the treatment or amelioration of a disease or medical condition caused by HBV.

10

In one embodiment, the compounds of the present invention are for the treatment or amelioration of a disease or medical condition caused by HCV.

- 15 In one embodiment, the compounds of the present invention are for the treatment or amelioration of a disease or medical condition caused by HPMV.

In one embodiment, the compounds of the present invention are for the prevention of transplant rejection due to viral infections, e.g. the rejection of liver transplants due to HCMV, HBV or HCV infection.

20

In one embodiment, the compounds of the present invention are for the treatment of patients co-infected with multiple viruses, e.g. co-infected with HIV/HBV or HIV/HCV.

- 25 In one embodiment, the compounds of the present invention are applied in combination therapy with interferones, such as interferone α or pegylated interferon α .

- 30 Preferably, the compounds according to the invention have a half-maximal inhibitory concentration (IC_{50}) of $1\mu M$ or less, more preferably $200nM$ or less, and even more preferably $20nM$ or less for the inhibition of dihydroorotate-dehydrogenase in an *in vitro* assay and a half-maximal effective concentration (EC_{50}) of $10\mu M$ or less, preferably $1\mu M$ or less and even more preferably $200nM$ or less for inhibition of viruses in an *in vitro* assay.

Preferably, the compounds according to the invention have a solubility in water of 5µg or greater, preferably 10 µg/mL or greater and/or an absolute oral availability (F) of 10% or greater, more preferably 30% or greater.

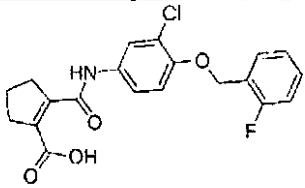
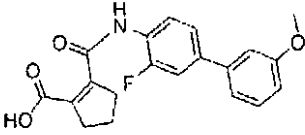
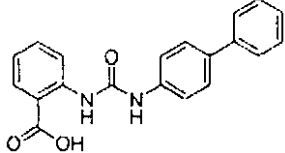
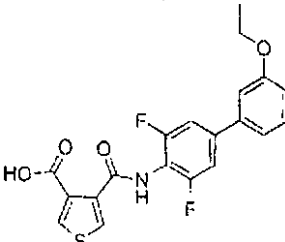
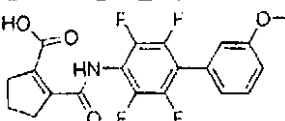
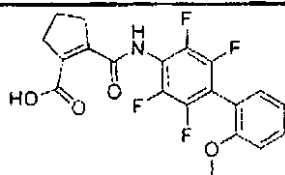
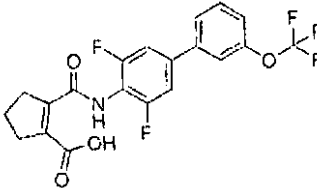
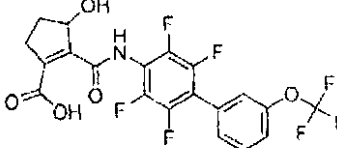
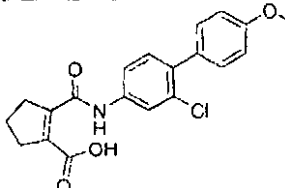
5 The compounds according to the present invention are not antimetabolites, and show significantly lower toxic effects on cells compared with antimetabolites.

Preferably, the compounds according to the invention exhibit a high solubility in polar, protic solvents, such as in water (solubility (> 10 µg/ml H₂O)) and/or their oral availability
 10 (F) is > 30 %. Moreover, preferably the compounds of the present invention are chemically stable and the manufacture thereof is inexpensive and straight forward. Accordingly, manufacture of the compounds of the present invention is cost effective.

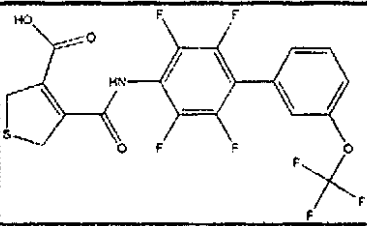
Due to the mode of action of the compounds of the present invention, which involves the
 15 interaction with a host-cell based target, the generation of resistant viral strains is unlikely.

The following are examples of the compounds according to the present invention.

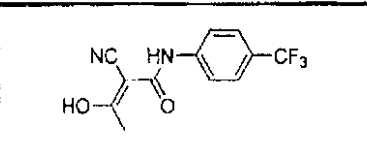
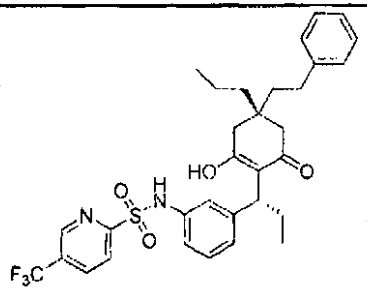
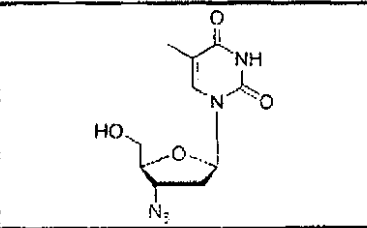
Compound	Structure	UPAC name
1		3-(2,3,5,6-Tetrafluoro-3'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-thiophene-2-carboxylic acid
2		4-(2'-Chloro-3,5-difluoro-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-2,5-dihydro-thiophene-3-carboxylic acid
3		2-[3-Chloro-4-(2-chloro-6-fluoro-benzyloxy)-phenylcarbamoyl]-cyclopent-1-enecarboxylic acid
4		2-(2,3,5,6-Tetrafluoro-3'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-cyclopent-1-enecarboxylic acid

5		2-[4-(2-Chloro-6-fluoro-benzyloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl]-cyclopent-1-enecarboxylic acid
6		2-(3-Fluoro-3'-methoxy-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-cyclopent-1-enecarboxylic acid
7		2-(3-biphenyl-4-ylurcido)benzoic acid
8		2-(2,3,5,6-tetrafluoro-3'-methoxybiphenyl-4-ylcarbamoyl)furan-3-carboxylic acid
9		4-(3'-ethoxy-3,5-difluorobiphenyl-4-ylcarbamoyl)thiophene-3-carboxylic acid
10		2-(2,3,5,6-tetrafluoro-3'-methoxybiphenyl-4-ylcarbamoyl)cyclopent-1-enecarboxylic acid
11		2-(2,3,5,6-tetrafluoro-2'-methoxybiphenyl-4-ylcarbamoyl)cyclopent-1-enecarboxylic acid
12		2-(3,5-difluoro-3'-(trifluoromethoxy)biphenyl-4-ylcarbamoyl)cyclopent-1-enecarboxylic acid
13		3-hydroxy-2-(2,3,5,6-tetrafluoro-3'-(trifluoromethoxy)biphenyl-4-ylcarbamoyl)cyclopent-1-enecarboxylic acid
14		2-(2-chloro-4'-methoxybiphenyl-4-ylcarbamoyl)cyclopent-1-enecarboxylic acid

15		4-(3,5-difluoro-3'-(trifluoromethoxy)biphenyl-4-ylcarbamoyl)thiophene-3-carboxylic acid
16		5-(4-(2-chloro-6-fluorobenzoyloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)cyclopenta-1,4-dienecarboxylic acid
17		3-(3,5-difluoro-3'-(trifluoromethoxy)biphenyl-4-ylcarbamoyl)thiophene-2-carboxylic acid
18		2-(3-fluoro-3'-methoxybiphenyl-4-ylamino)nicotinic acid
19		2-(3,5-difluoro-3'-methoxybiphenyl-4-ylamino)nicotinic acid
20		5-cyclopropyl-2-(5-methyl-6-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid
21		2-[4-(2-Chloro-6-fluoro-benzoyloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl]-cyclopent-1-enecarboxylic acid
22		2-[3,5-Dichloro-4-(2-chloro-6-fluoro-benzoyloxy)-phenylcarbamoyl]-cyclopent-1-enecarboxylic acid
23		2-(2-Chloro-4'-dimethylamino-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-cyclopent-1-enecarboxylic acid
24		3-(3-Fluoro-3'-methoxy-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-thiophene-2-carboxylic acid

25		4-(2,3,5,6-Tetrafluoro-3'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-2,5-dihydro-thiophene-3-carboxylic acid
----	---	--

The following are references used in the assays accomplished in the present invention:

Leflunomide metabolite A771726		(E)-2-cyano-3-hydroxy-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)but-2-enamide
Tipranavir		N-(3-((R)-1-((S)-2-hydroxy-6-oxo-4-phenethyl-4-propylcyclohex-1-enyl)propyl)phenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-2-sulfonamide
AZT		1-((2R,4S,5S)-4-azido-5-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-2-yl)-5-methylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

Examples

1. HIV (Human Immunodeficiency Virus)

5 Compounds according to the present invention were tested against human immunodeficiency virus 1 (HIV-1) in fresh human peripheral blood mononuclear cells (PBMCs). The antiviral activity and cytotoxicity against one CCR5-tropic HIV-1 isolate was tested.

10 1.1 Drug Preparation

Compounds were solubilized in DMSO in 40 mM concentration. The solubilized stocks were stored at -20°C until the day of the assay. Stocks were thawed at room temperature on the day of the assay, and were used to generate working drug dilutions used in the assays.

15 The compounds were evaluated using a 100 µM high-test concentration with 8 additional serial half-log dilutions in the PBMC assays (concentration range = 100 µM to 0.01 µM). Azidothymidine (AZT) was included as a positive control antiviral compound in the assay.

20 1.2. Efficacy Evaluation in Human PBMCs

a. Materials

Fresh human blood was obtained commercially from Biological Specialty Corporation (Colmar, PA). The clinical virus isolate HIV-1_{91US005} (CCR5-tropic, Subtype B) was obtained from the NIH AIDS Research and Reference Reagent Program. A low passage
25 stock of this virus was prepared using fresh human PBMCs and stored in liquid nitrogen. A pre-titered aliquot of this virus was removed from the freezer and thawed rapidly to room temperature in a biological safety cabinet immediately before use. Phytohemagglutinin (PHA) was obtained from Sigma (St. Louis, MO) and recombinant interleukin 2 (IL-2) was obtained from R&D Systems Inc. (Minneapolis, MN).

30

b. Anti-HIV Efficacy Evaluation in Fresh Human PBMCs

Fresh human PBMCs, seronegative for HIV and HBV, were isolated from screened donors. Cells were pelleted and washed 2-3 times by low speed centrifugation and re-

suspension in PBS to remove contaminating platelets. The Leukophoresed blood was then diluted 1:1 with Dulbecco's Phosphate Buffered Saline (DPBS) (36 mg/L sodium pyruvate, 50 mg/L streptomycin sulfate, 100 mg/L kanamycin monosulfate, 1000 mg/L glucose, calcium chloride, and magnesium chloride) and layered over 14 mL of Lymphocyte
5 Separation Medium (LSM; Cellgro® by Mediatech, Inc.; density 1.078+/-0.002 g/ml) in a 50 mL centrifuge tube and then centrifuged for 30 minutes at 600 X g. Banded PBMCs were gently aspirated from the resulting interface and subsequently washed 2X with PBS by low speed centrifugation. After the final wash, cells were enumerated by trypan blue exclusion and re-suspended at 1×10^6 cells/mL in Roswell Park Memorial Institute
10 medium 1640 (RPMI-1640) supplemented with 15 % Fetal Bovine Serum (FBS), and 2 mM L-glutamine, 4 µg/mL Phytohemagglutinin (PHA, Sigma). The cells were allowed to incubate for 48-72 hours at 37°C. After incubation, PBMCs were centrifuged and resuspended in RPMI 1640 with 15% FBS, 2 mM L-glutamine, 100 U/mL penicillin, 100 ng/mL streptomycin, 10 µg/mL gentamycin, and 20 U/mL recombinant human IL-2 (R&D
15 Systems, Inc). IL-2 is included in the culture medium to maintain the cell division initiated by the PHA mitogenic stimulation. PBMCs were maintained in this medium at a concentration of $1-2 \times 10^6$ cells/mL with medium changes twice a week until used in the assay protocol. Cells were kept in culture for a maximum of two weeks before being deemed too old for use in assays and discarded. Monocytes-derived-macrophages were
20 depleted from the culture as the result of adherence to the tissue culture flask.

For the standard PBMC assay, PHA stimulated cells from at least two normal donors were pooled (mixed together), diluted in fresh medium to a final concentration of 1×10^6 cells/mL, and plated in the interior wells of a 96 well round bottom microplate at 50
25 µL/well (5×10^4 cells/well). Pooling (mixing) of mononuclear cells from more than one donor was used to minimize the variability observed between individual donors, which results from quantitative and qualitative differences in HIV infection and overall response to the PHA and IL-2 of primary lymphocyte populations. Each plate contains virus/cell control wells (cells plus virus), experimental wells (drug plus cells plus virus) and
30 compound control wells (drug plus media without cells, necessary for MTS monitoring of cytotoxicity). In this *in vitro* assay, PBMC viability remains high throughout the duration of the incubation period. Therefore, infected wells were used in the assessment of both antiviral activity and cytotoxicity. Test drug dilutions were prepared at a 2X concentration

in microtiter tubes and 100 μ L of each concentration was placed in appropriate wells using the standard format. 50 μ L of a predetermined dilution of virus stock was placed in each test well (final MOI = 0.1). The PBMC cultures were maintained for seven days following infection at 37°C, 5% CO₂. After this period, cell-free supernatant samples were collected for analysis of reverse transcriptase activity. Following removal of supernatant samples, compound cytotoxicity was measured by addition of MTS to the plates for determination of cell viability. Wells were also examined microscopically and any abnormalities were noted.

10 c. Reverse transcriptase activity assay

A microtiter plate-based reverse transcriptase (RT) reaction was utilized (Buckheit et al., AIDS Research and Human Retroviruses 7:295-302, 1991). Tritiated thymidine triphosphate (³H-TTP, 80 Ci/mmol, NEN) was received in 1:1 deionized H₂O:Ethanol at 1 mCi/mL. Poly rA:oligo dT template:primer (Pharmacia) was prepared as a stock solution by combining 150 μ L polyriboadenylic acid (poly rA; 20 mg/mL) with 0.5 mL oligodeoxythymidylic acid (oligo dT; 20 units/mL) and 5.35 mL sterile deionized H₂O followed by aliquoting (1.0 mL) and storage at -20°C. The RT reaction buffer was prepared fresh on a daily basis and consisted of 125 μ L 1.0 M ethylene glycol tetraacetic acid (EGTA), 125 μ L deionized H₂O, 125 μ L 20% Triton X100, 50 μ L 1.0 M Tris (pH 7.4), 50 μ L 1.0 M dithiothreitol (DTT), and 40 μ L 1.0 M MgCl₂. The final reaction mixture was prepared by combining 1 part ³H-TTP, 4 parts deionized H₂O, 2.5 parts poly rA:oligo dT stock and 2.5 parts reaction buffer. Ten microliters of this reaction mixture was placed in a round bottom microtiter plate and 15 μ L of virus containing supernatant was added and mixed. The plate was incubated at 37°C for 60 minutes. Following incubation, the reaction volume was spotted onto DE81 filter-mats (Wallac), washed 5 times for 5 minutes each in a 5% sodium phosphate buffer or 2X SSC (Life Technologies). Next they were washed 2 times for 1 minute each in distilled water, 2 times for 1 minute each in 70% ethanol, and then dried. Incorporated radioactivity (counts per minute, CPM) was quantified using standard liquid scintillation techniques.

30

d. p24 Antigen ELISA

ELISA kits were purchased from XpressBio Life Science Products (Frederick, Maryland). The assay was performed according to the manufacturer's instructions. Control curves were

generated in each assay to accurately quantify the amount of p24 antigen in each sample. Data was obtained by spectrophotometric analysis at 450 nm using a Molecular Devices SpectraMaxPlus plate reader. Final p24 concentrations were calculated from the optical density values using the Molecular Devices SOFTmax Pro software package.

5

e. MTS staining for MDM viability to measure cytotoxicity

At assay termination, assay plates were stained with the soluble tetrazolium-based dye MTS (3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H-tetrazolium; CellTiter 96 Reagent, Promega) to determine cell viability and quantify
10 compound toxicity. At termination of the assay, 20 μ L of MTS reagent was added per well. The microtiter plates were then incubated 4-6 hrs at 37°C. The incubation intervals were chosen based on empirically determined times for optimal dye reduction. Adhesive plate scalers were used in place of the lids, the sealed plate was inverted several times to mix the soluble formazan product formed and the plate was read spectrophotometrically at 490/650
15 nm with a Molecular Devices SpectraMaxPlus plate reader.

1.3. Data Analysis

IC₅₀ (50% inhibition of virus replication), IC₉₀ (90% inhibition of virus replication), TC₅₀
20 (50% cytotoxicity), and therapeutic index values (TI = TC/IC; also referred to as Antiviral Index or AI) are calculated.

1.4. Results

25 A summary of the results from the experiments performed to determine the antiviral activity of compounds against HIV-1_{91US005} in PBMC cultures is provided below in Table 1.

30

Table 1. Activity Against HIV-1_{91US005} in Human PBMCs

DHODH IC₅₀s: +++ = < 20 nM; ++ = 20-200 nM; + = 200 nM - >1 μM; N.A. = not applicable

Compound	DHODH IC ₅₀ /nM	Endpoint	EC ₅₀ /nM	EC ₉₀ /nM	TC ₅₀ /nM	Therapeutic Index
7	+++	RT	50	210	>100000	>2046
		p24	60	230		>1804
14	++	RT	5240	12200	>100000	>19
		p24	5180	16600		>19
6	++	RT	2190	6110	>100000	>45
		p24	1970	6250		>51
3	+++	RT	190	700	44800	239
		p24	190	630		230
4	+++	RT	60	210	42400	714
		p24	80	240		548
23	++	RT	1070	3480	>100000	>93
		p24	1000	3720		>99
24	++	RT	3970	9070	55800	14
		p24	4540	12300		12
2	+++	RT	920	2590	>100000	>109
		p24	1380	2770		>72
1	+++	RT	120	300	>100000	>842
		p24	170	300		>598
25	+++	RT	1560	3020	>100000	>64
		p24	1180	3160		>85
8	+++	RT	760	2700	>100000	>131
		p24	840	2970		>119
Leflunomide	+	RT	6020	9410	95500	16
		p24	4940	9040		19
Tipranavir	N. A.	RT	60	150	67100	1188
		p24	60	250		1104

2. HCV (Hepatitis C Virus)

2.1. Compound preparation

- 5 Compounds were solubilized in DMSO in a concentration of 40 mM. Recombinant human interferon alpha-2b (rIFNa-2b) was used as the positive antiviral controls. The high-test concentrations were 100 μ M and 2 IU/mL for 4SC compounds and rIFNa-2b, respectively.

2.2. Cell line harboring the HCV subgenomic replicon

10

The ET cell line (luc-ubi-neo/ET) is a Huh7 human hepatoma cell line harboring an HCV subgenomic replicon of genotype 1b with a stable luciferase (Luc) reporter and three cell culture-adaptive mutations (Pietschmann, T., V. Lohmann, A. Kaul, N. Krieger, G. Rinck, G. Rutter, D. Strand, and R. Bartenschlager. 2002. Persistent and transient replication of full-length hepatitis C virus genomes in cell culture. *J. Virol.* 76:4008-4021) and was provided by Dr. Ralf Bartenschlager (Department of Molecular Virology, University of Heidelberg). The Luc reporter is used as an indirect measure replication of the HCV replicon since the activity of the Luc reporter is directly proportional to HCV RNA levels and positive control antiviral compounds behave comparably using either Luc or RNA endpoints.

20

The ET cell line was grown in Dulbecco's modified essential media (DMEM), 10% fetal bovine serum (FBS), 1% penicillin-streptomycin, 1% glutamine, 250 μ g/ml Geneticin[®] (G418) in a 5% CO₂ incubator at 37°C. The assay medium for anti-HCV evaluation was DMEM with 5% fetal bovine serum (FBS), 1% penicillin-streptomycin and 1% glutamine.

25

2.3. Evaluation of antiviral activity against the HCV subgenomic replicon

Compounds were evaluated in a modified HCV replicon assay. Brief description of the standard replicon assay: the ET cells were plated in 96-well plates (Costar) at 5 x 10⁴ cells/well in DMEM with 10%, 1% penicillin-streptomycin and 1% glutamine. Two identical sets of plates were prepared which were dedicated to cytotoxicity or antiviral activity assessments each. On the following day, the test articles were diluted with the assay medium to make 6 half-log serial dilutions. Each of these dilutions was then applied

30

to the corresponding wells of the ET cells. Human recombinant interferon alpha 1b (rIFNa-2b) was included as a positive control compound. After 24h incubation, the cells were processed to derive, where applicable, EC₅₀ and EC₉₀ (concentrations resulting in 50% and 90% inhibitions, respectively), IC₅₀ (concentration decreasing cell viability by 50%) and SI₅₀ (selective index: IC₅₀/EC₅₀) values. HCV replicon levels were assessed with the replicon-derived Luc activity as readout. The cytotoxic concentrations of drug reducing cell numbers were assessed by the CytoTox-1 cell proliferation assay (Promega, Madison, WI) according to manufacturer's protocol. Modification of the standard protocol as applied to the substances in table 2: the compounds were tested with 6 half-log dilutions with highest test concentrations at 100µM. The cells were at > 75% confluence when the compounds were applied and were processed 24h after incubation with the test articles. In this assay, the positive control compound, human rIFNa-2b, was used in the replicon assay in parallel and yielded IC₅₀ values that fell within the acceptable ranges normally observed when performing antiviral assays.

2.4 Results

A summary of the results from the experiments performed to determine the antiviral activity of compounds against HCV in the replicon assay is provided below in Table 2.

Table 2. Activity in the modified HCV replicon assay

DHODH IC₅₀s: +++ = < 20 nM; ++ = 20-200 nM; + = 200 nM - >1µM; N.A. = not applicable

Compound	DHODH IC ₅₀ /nM	Endpoint	Antiviral Activity EC ₅₀ /nM	TC ₅₀ /nM	Therapeutic Index
6	++	Replicon Luc	4640 nM	> 30 µM	> 6
3	+++	Replicon Luc	500 nM	> 100 µM	> 200
5	++	Replicon Luc	1790 nM	> 30 µM	> 16
21	++	Replicon Luc	1740 nM	> 30 µM	> 17
22	++	Replicon Luc	1760 nM	> 30 µM	> 17

4	+++	Replicon Luc	80 nM	83,77 µM	> 1047
2	+++	Replicon Luc	680 nM	> 100 µM	> 147
1	+++	Replicon Luc	23 nM	> 100 µM	> 1250
Leflunomide	++	Replicon Luc	> 100 µM	> 100 µM	1
rIFNa-2b	N.A.	Replicon Luc	0.11 IU/mL	>2 IU/mL	>18.2

3. HBV (Hepatitis B Virus)

5 3.1. Compound preparation

Compounds were solubilized in DMSO in a concentration of 40 mM. (-)-2'-Desoxy-3'-thiacytidin (3TC) was used as the positive antiviral controls. The high-test concentrations were 10 µM for 4SC compounds and 1 µM for 3TC.

10

3.2. Anti-HBV evaluation with HepG2 2.2.15 cells

Anti-HBV assay was performed as described in Korba, BF and Milman, G., 1991 (A cell culture assay for compound which inhibits hepatitis B virus replication. Antiviral Res. 15: 217-228) and in Korba, BF and Gerin, JL., 1992 (Use of a standardized cell culture assay to assess activities of nucleoside analogs again hepatitis B virus replication. Antiviral Res. 19: 55-70) with modifications to measure extracellular HBV DNA copy with real-time PCR (qPCR/TaqMan). Briefly, HepG2-2.2.15 cells were plated in 96-well microtiter plates. Only the interior wells were utilized to reduce "edge effects" observed during cell culture; the exterior wells were filled with complete medium to help minimize sample evaporation. After 16-24 hours the confluent monolayer of HepG2-2.2.15 cells was washed and the medium was replaced with complete medium containing various concentrations of a test compound in triplicate. 3TC was used as the positive control, while media alone was added to cells as a negative control. Three days later the culture medium was replaced with fresh medium containing the appropriately diluted drug. Six days following the initial

20

25

ST

administration of the test compound, the cell culture supernatant was collected, treated with pronase and then used in a quantitative qPCR TaqMan assay. Antiviral activity was calculated from the reduction in HBV DNA levels (IC₅₀). Cell Titer 96 @AQueous One Solution Cell Proliferation kit (Promega, Madison, WI) was used to measure cell viability which is used to calculate toxicity (TC₅₀). The therapeutic index (TI) was calculated as TC₅₀/IC₅₀

3.3. Results

A summary of the results from the experiments performed to determine the antiviral activity of compounds against HBV is provided below in Table 3.

Table 3. Activity against HBV in HepG2 cells
DHODH IC₅₀s: +++ = < 20 nM; ++ = 20-200 nM; + = 200 nM - >1µM; N.A. = not applicable

Compound	DHODH IC ₅₀ /nM	High-test concentration	Antiviral Activity EC ₅₀	TC ₅₀	Therapeutic Index
3	+++	10 µM	> 10 µM	> 10 µM	1
4	+++	10 µM	> 10 µM	> 10 µM	> 1047
17	+++	10 µM	6,4 µM	> 10 µM	> 1,55
1	+++	10 µM	4,8 µM	> 10 µM	> 2,08
3TC	N.A.	1 µM	0,004 µM	> 1 µM	> 250

4. RSV (Respiratory Syncytial Virus), DENV (Dengue Virus), YFV (Yellow Fever Virus), WNV (West Nile Virus)

4.1. Compound preparation

Compounds were solubilized in DMSO in a concentration of 40 mM. Ribavirin was used as the positive antiviral control. The high-test concentrations were 10 μ M for 4SC compounds and 100 μ g/mL (RSV, YFV, WNV) and 200 μ g/mL (DENV) for Ribavirin.

5 4.2. Cytoprotection antiviral assays

A CPE (virus-induced cytopathic effects)-inhibition assay procedure was employed to evaluate compounds for antiviral activity against RSV (Long strain in Vero cells), Dengue virus (type 2 of strain New Guinea in Vero E6 cells), Yellow fever virus (D-17 strain in HeLa cells) and West Nile virus (NY-99 strain in Vero cells). The assay was performed as described in Buckwold, V.E., R.J.H. Wilson, A. Nalca, B.E. Beer, T.G. Voss, J. Turpin, R.W. Buckheit III, J. Wei, M. Wenzel-Mathers, E.M. Walton, R.J. Smith, M. Pallansch, P. Ward, J. Wells, L. Chuvala, S. Sloane, R. Paulman, J. Russell, T. Hartman, and R. Ptak. 2004. Antiviral activity of hop constituents against a series of DNA and RNA viruses. Antiviral Res. 61(1): 57-62. Antiviral assays were performed to evaluate 6 serial dilutions of each compound in triplicate against the challenge virus. Cell controls containing medium alone, virus infected cell controls containing medium and virus, compound cytotoxicity controls containing medium and each compound concentration, reagent controls containing culture medium only (no cells), and compound colorimetric controls containing compound and medium (no cells) were run simultaneously with the test samples. The plates were incubated at 37°C in a humidified atmosphere containing 5% CO₂ until maximum CPE was observed in the untreated virus control cultures. CPE inhibition by the compound was determined by Cell Titer 96 @Aqueous One Solution Cell Proliferation assay to derive the percent of CPE reduction of the virus infected wells and the percentage cell viability of uninfected compound control wells.

4.3. Results

A summary of the results from the experiments performed to determine the antiviral activity of compounds against RSV, DENV, YFV, and WNV is provided below in Tables 4, 5, 6, and 7, respectively.

Table 4. Activity against RSV Strain Long in Vero cells

DHODH IC₅₀s: +++ = < 20 nM; ++ = 20-200 nM; + = 200 nM - >1µM; N.A. = not applicable

Compound	DHODH IC ₅₀ /nM	High-test concentration	Antiviral Activity EC ₅₀	TC ₅₀	Therapeutic Index
3	+++	10 µM	> 10 µM	> 10 µM	1
4	+++	10 µM	2,15 µM	7,96 µM	> 3,70
17	+++	10 µM	> 10 µM	> 10 µM	1
1	+++	10 µM	2,1 µM	> 10 µM	> 4,88
Ribavirin	N.A.	100 µg/mL	7,95 µg/mL	> 100 µg/mL	> 12,6

5 Table 5. Activity against DENV Type 2 (New Guinea) in Vero E6 cells

DHODH IC₅₀s: +++ = < 20 nM; ++ = 20-200 nM; + = 200 nM - >1µM; N.A. = not applicable

Compound	DHODH IC ₅₀ /nM	High-test concentration	Antiviral Activity EC ₅₀	TC ₅₀	Therapeutic Index
3	+++	10 µM	0,083 µM	0,230 µM	2,77
4	+++	10 µM	0,067 µM	0,383 µM	5,72
17	+++	10 µM	> 10 µM	1,46 µM	< 1,46
1	+++	10 µM	0,072 µM	0,996 µM	13,8
Ribavirin	N.A.	200 µg/mL	26,5 µg/mL	> 200 µg/mL	> 7,55

Table 6. Activity against YFV Strain 17D in Vero cells

10 DHODH IC₅₀s: +++ = < 20 nM; ++ = 20-200 nM; + = 200 nM - >1µM; N.A. = not applicable

Compound	DHODH IC ₅₀ /nM	High-test concentration	Antiviral Activity EC ₅₀	TC ₅₀	Therapeutic Index
3	+++	10 µM	2,19 µM	> 10 µM	> 4,57
4	+++	10 µM	0,681 µM	9,23 µM	13,5
17	+++	10 µM	2,25 µM	> 10 µM	> 4,44
1	+++	10 µM	0,232 µM	> 10 µM	> 43,1
Ribavirin	N.A.	100 µg/mL	7,33 µg/mL	> 100 µg/mL	> 13,6

Table 7. Activity against WNV Strain NY-99 in Vero cells
DHODH IC₅₀s: +++ = < 20 nM; ++ = 20-200 nM; + = 200 nM - >1µM; N.A. = not applicable

Compound	DHODH IC ₅₀ /nM	High-test concentration	Antiviral Activity EC ₅₀	TC ₅₀	Therapeutic Index
3	+++	10 µM	>10 µM	0,237 µM	< 0,237
4	+++	10 µM	>10 µM	0,206 µM	< 0,206
17	+++	10 µM	6,39 µM	> 10 µM	> 1,56
1	+++	10 µM	0,735 µM	> 10 µM	> 13,6
Ribavirin	N.A.	100 µg/mL	22,0 µg/mL	> 100 µg/mL	> 4,55

5

5. Influenza Virus

5.1. Inhibition of Influenza Virus Replication

10

A549 cells were infected with a highly pathogenic avian influenza virus strain (Fowl Plaque Virus, H7N7) for 16 hours (MOI=0.01). Cells were incubated

with different concentrations of compounds or solvent (DMSO). The titer of next generation virus was determined in plaque assays. The virus number of the DMSO control was defined as 100%.

5 5.2. Results

A summary of the results from the experiments performed to determine the antiviral activity of compounds against influenza virus is provided below in Table 8.

10

Table 8. Activity against Influenza Virus (H7N7)
DHODH IC₅₀s: +++ = < 20 nM; ++ = 20-200 nM; + = 200 nM - >1µM; N.A. = not applicable

Compound	DHODH IC ₅₀ /nM	Test concentration	Antiviral Activity % Inhibition	EC ₅₀
4	+++	30 µM	>90%	ca. 3µM
6	++	30 µM	>80%	
9	+++	30 µM	>80%	
10	+++	30 µM	>80%	
11	+++	30 µM	>90%	ca. 3µM
5	++	30 µM	>50%	
12	++	30 µM	>80%	
13	+++	30 µM	>50%	
8	+++	30 µM	>50%	
14	++	30 µM	>50%	
15	+++	30 µM	>80%	

1	+++			ca. 1.5µM
17	+++			ca. 3µM

6. Ebola Virus

5 6.1. Inhibition of Ebola Virus Replication

Vero cells were inoculated with Ebola virus for 1h. Then virus inoculums were removed and replaced with medium containing different concentrations of compounds or DMSO. After further incubation cell supernatants were removed and viral RNA titers determined. Also, the titers of infectious particles were determined with specific monoclonal antibodies. The virus number of the DMSO control was defined as 100%.

15 6.2. Results

A summary of the results from the experiments performed to determine the antiviral activity of compounds against Ebola virus is provided below in Table 9.

20 Table 9. Activity against Ebola Virus

DHODH IC₅₀S: +++ = < 20 nM; ++ = 20-200 nM; + = 200 nM - >1µM; N.A. = not applicable

Compound	DHODH IC ₅₀ /nM	Test concentration	Antiviral Activity % Inhibition	Test concentration	Antiviral Activity % Inhibition
4	+++	31,6 µM	>90%	100 µM	>98%
6	++	31,6 µM	90%	100 µM	>98%

7. HCMV (Human Cytomegalovirus)

7.1. Inhibition of HCMV Replication

5 Primary human foreskin fibroblasts are grown to a subconfluent cell layer (app. 90 % confluency) and infected with HCMV AD169-GFP at a GFP-delivering multiplicity of infection (GFP-MOI) of 0.25. (corresponding to 0.25% GFP-positive cells during the third round of infection at 7 days, i.e. 3 days per viral replication cycle). Virus adsorption is permitted for 1-2 h and
10 thereafter virus is removed and cells are cultivated in fresh medium. Compounds are immediately added to the medium after the virus adsorption phase and HCMV-infected, substance-treated cells are incubated for 7 days at 37 °C. GFP expression, HCMV-induced cytopathic effect, as well as putative drug-induced cytotoxicity of the substances were monitored.

15

7.2. Results

A summary of the results from the experiments performed to determine the antiviral activity of compounds against HCMV is provided below in Table
20 10.

Table 10. Activity against HCMV

DHODH IC₅₀s: +++ = < 20 nM; ++ = 20-200 nM; + = 200 nM - >1 μM; N.A. = not applicable

Compound	DHODH IC ₅₀ /nM	High-test concentration	Antiviral Activity EC ₅₀	IC ₅₀	Therapeutic Index
1	+++	10 μM	0.780 μM	> 10 μM	> 12.8

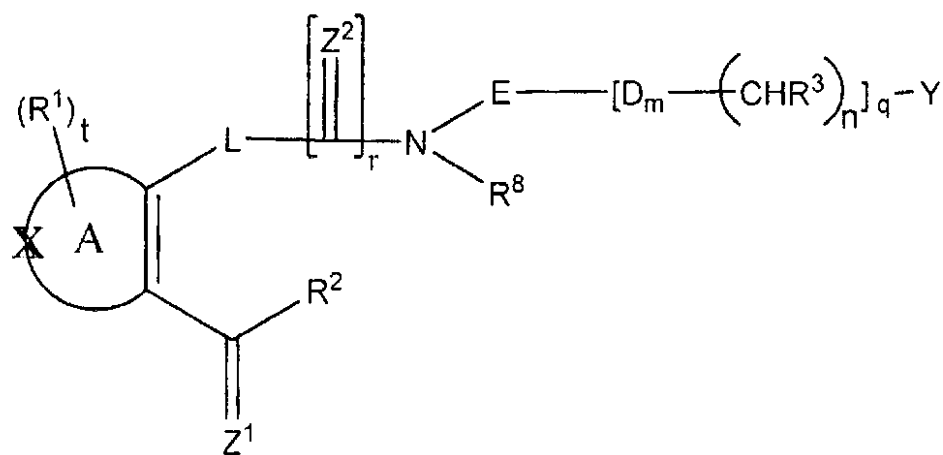
25

CLAIMS:

1. A dihydroorotate-dehydrogenase inhibitor for use in the treatment or amelioration of a disease or medical condition caused by a viral infection by double stranded
5 DNA viruses (dsDNA viruses), positive-sense single-stranded RNA viruses ((+)ssRNA viruses), negative-sense single-stranded RNA viruses ((-)ssRNA viruses), double-stranded DNA viruses (dsDNA), single-stranded RNA viruses which use a DNA intermediate to replicate (ssRNA-RT viruses), double-stranded
10 DNA viruses which use an RNA intermediate during genome replication (dsDNA-RT viruses), wherein the dihydroorotate-dehydrogenase inhibitor is not leflunomide or a metabolite thereof.
2. A dihydroorotate-dehydrogenase inhibitor according to claim 1 for use in the treatment or amelioration of a disease or medical condition caused by a viral
15 infection by a virus selected from the group comprising Human Immunodeficiency Virus (HIV), Hepatitis C Virus (HCV), Hepatitis B Virus (HBV), and Influenza, BK-Polyomavirus (BKV), Human Cytomegaly Virus (HCMV), Rift Valley Fever
*Virus (RVFV), Norovirus (NV), Lassa Virus (LV), Ebolavirus (EBOV), West Nile Virus (WNV), Dengue Virus (DV), Human Respiratory Syncytial Virus
20 (RSV), Yellow fever virus (YFV).
3. A dihydroorotate-dehydrogenase inhibitor for use in the treatment or amelioration of a disease or medical condition caused by a viral infection according to claim 1 or
2, wherein the dihydroorotate-dehydrogenase inhibitor has a half-maximal
25 inhibitory concentration (IC_{50}) of 50 nM or less for the inhibition of dihydroorotate-dehydrogenase or less in an *in vitro* assay and a half-maximal effective concentration (EC_{50}) of 200 nM or less for inhibition of viruses in an *in vitro* assay.
4. A dihydroorotate-dehydrogenase inhibitor for use in the treatment or amelioration
30 of a disease or medical condition caused by a viral infection according to any of claims 1 to 3, wherein the dihydroorotate-dehydrogenase inhibitor has a solubility

in water of 10 µg/mL or greater and/or an absolute oral availability (F) of 30% or greater.

5. A dihydroorotate-dehydrogenase inhibitor for use in the treatment or amelioration of a disease or medical condition caused by a viral infection according to any of claims 1 to 4, wherein the dihydroorotate-dehydrogenase inhibitor is a compound of the general formula (I) or a physiologically functional derivative or a pharmacologically tolerable salt thereof,



(Formula I)

wherein

A is an aromatic or non-aromatic 5- or 6-membered hydrocarbon ring wherein optionally one or more of the carbon atoms are replaced by a group X, wherein X is independently selected from the group consisting of S, O, N, NR⁴, SO₂ and SO;

L is a single bond or NH

D is O, S, SO₂, NR⁴, or CH₂;

Z¹ is O, S, or NR⁵;

Z² is O, S, or NR⁵;

R¹ independently represents H, halogen, haloalkanyl, haloalkenyl, haloalkynyl, haloalkanyloxy, haloalkenyloxy, haloalkynyloxy, -CO₂R'', -SO₃H, -OH, -

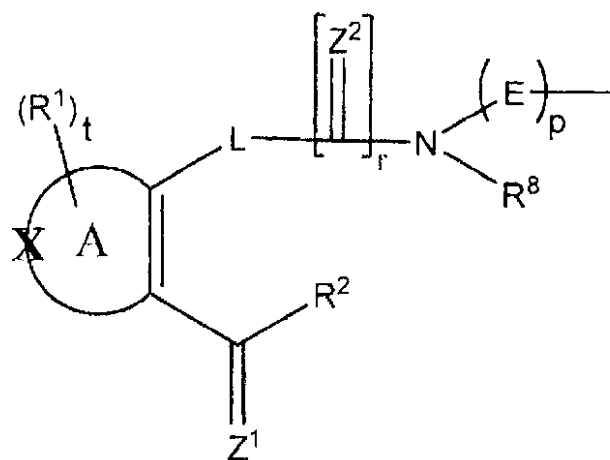
- CONR*R'', -CR''O, -SO₂-NR*R'', -NO₂, -SO₂-R'', -SO-R*, -CN, alkanyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, alkanylthio, alkenylthio, alkynylthio, aryl, -NR''-CO₂-R', -NR''-CO-R*, -NR''-SO₂-R', -O-CO-R*, -O-CO₂-R*, -O-CO-NR*R''; cycloalkyl, heterocycloalkyl, alkanylamino, alkenylamino, alkynylamino, hydroxyalkanylamino, hydroxyalkenylamino, hydroxyalkynylamino, -SH, heteroaryl, alkanyl, alkenyl or alkynyl;
- 5
- R* independently represents H, alkanyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aminoalkanyl, aminoalkenyl, aminoalkynyl, alkanyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, -OH, -SH, alkanylthio, alkenylthio, alkynylthio, hydroxyalkanyl, hydroxyalkenyl, hydroxyalkynyl, haloalkanyl, haloalkenyl, haloalkynyl, haloalkanyloxy, haloalkenyloxy, haloalkynyloxy, aryl or heteroaryl;
- 10
- R' independently represents H, -CO₂R'', -CONR''R''', -CR''O, -SO₂NR'', -NR''-CO-haloalkanyl, haloalkenyl, haloalkynyl, -NO₂, -NR''-SO₂-haloalkanyl, haloalkenyl, haloalkynyl, -NR''-SO₂-alkanyl, -NR''-SO₂-alkenyl, -NR''-SO₂-alkynyl, -SO₂-alkanyl, -SO₂-alkenyl, -SO₂-alkynyl, -NR''-CO-alkanyl, -NR''-CO-alkenyl, -NR''-CO-alkynyl, -CN, alkanyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aminoalkanyl, aminoalkenyl, aminoalkynyl, alkanylamino, alkenylamino, alkynylamino, alkanyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, -cycloalkyloxy, -OH, -SH, alkanylthio, alkenylthio, alkynylthio, hydroxyalkanyl, hydroxyalkenyl, hydroxyalkynyl, hydroxyalkanylamino, hydroxyalkenylamino, hydroxyalkynylamino, halogen, haloalkanyl, haloalkenyl, haloalkynyl, haloalkanyloxy, haloalkenyloxy, haloalkynyloxy, aryl, alkanyl or heteroaryl;
- 15
- 20
- 25
- R'' independently represents hydrogen, haloalkanyl, haloalkenyl, haloalkynyl, hydroxyalkanyl, hydroxyalkenyl, hydroxyalkynyl, alkanyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, aminoalkanyl, aminoalkenyl or aminoalkynyl
- 30
- R''' independently represents H or alkanyl

- 5 R^2 is H or OR^6 , NHR^7 , NR^7OR^7 ;
or R^2 together with the nitrogen atom which is attached to R^8 forms a 5 to 7
membered, preferably 5 or 6 membered heterocyclic ring wherein R^2 is -
[CH₂]_s and R^8 is absent;
- 10 R^3 is H, alkanyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl,
alkanyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, -O-aryl; -O-cycloalkyl, -O-
heterocycloalkyl, halogen, aminoalkanyl, aminoalkenyl, aminoalkynyl,
alkanylamino, alkenylamino, alkynylamino, hydroxylamino,
hydroxylalkanyl, hydroxylalkenyl, hydroxylalkynyl, haloalkanyloxy,
haloalkenyloxy, haloalkynyloxy, heteroaryl, alkanylthio, alkenylthio,
alkynylthio, -S-aryl; -S-cycloalkyl, -S-heterocycloalkyl, aralkyl,
haloalkanyl, haloalkenyl or haloalkynyl;
- 15 R^4 is H, alkanyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl or
heteroaryl;
- 20 R^5 is H, OH, alkanyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, O-aryl, alkanyl, alkenyl,
alkynyl or aryl;
- 25 R^6 is H, alkanyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl,
aralkyl, alkanyloxyalkanyl, alkanyloxyalkenyl, alkanyloxyalkynyl,
alkenyloxyalkanyl, alkenyloxyalkenyl, alkenyloxyalkynyl,
alkynyloxyalkanyl, alkynyloxyalkenyl, alkynyloxyalkynyl, acylalkanyl,
(acyloxy)alkanyl, (acyloxy)alkenyl, (acyloxy)alkynyl acyl, non-symmetrical
(acyloxy)alkanyldiester, non-symmetrical (acyloxy)alkenyldiester, non-
symmetrical (acyloxy)alkynyldiester, or dialkanylphosphate,
dialkenylphosphate or dialkynylphosphate;
- 30 R^7 is H, OH, alkanyl, alkenyl, alkynyl, aryl, alkanyloxy, alkenyloxy,
alkynyloxy, -O-aryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, or -O-cycloalkyl, -O-
heterocycloalkyl;

R^8 is hydrogen, alkanyl, alkenyl or alkynyl;

E is an alkanyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, heterocycloalkyl or cycloalkyl group or a fused bi- or tricyclic ring system wherein one phenyl ring is fused to one or two monocyclic cycloalkyl or heterocycloalkyl rings or one bicyclic cycloalkyl or heterocycloalkyl ring, or wherein two phenyl rings are fused to a monocyclic cycloalkyl or heterocycloalkyl ring, wherein monocyclic and bicyclic cycloalkyl and heterocycloalkyl rings are as defined herein, and wherein all of the aforementioned groups may optionally be substituted by one or more substituents R'

Y is hydrogen, halogen, haloalkanyl, haloalkenyl, haloalkynyl, haloalkanyloxy, haloalkenyloxy, haloalkynyloxy, alkanyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, heterocycloalkyl or cycloalkyl group or a fused bi- or tricyclic ring system wherein one phenyl ring is fused to one or two monocyclic cycloalkyl or heterocycloalkyl rings or one bicyclic cycloalkyl or heterocycloalkyl ring, or wherein two phenyl rings are fused to a monocyclic cycloalkyl or heterocycloalkyl ring, and wherein all of the aforementioned groups may optionally be substituted by one or more substituents R' , or Y is



wherein R^1 , X, A, Z^1 , Z^2 , R^8 , R^2 , E and p are as defined herein;

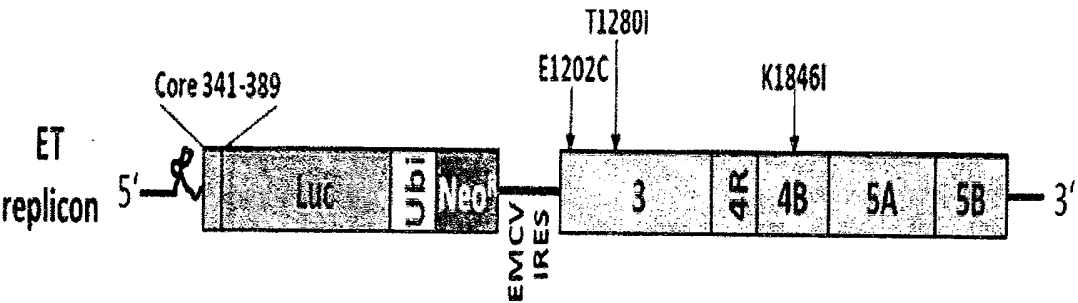
m is 0 or 1;

n is 0 or 1;

- 5 p is 0 or 1;
 q is 0 or 1;
 r is 0 or 1;
 s is 0 to 2; and
 t is 0 to 3.

- 10 6. A pharmaceutical composition comprising a compound as defined in any of claims
 1 to 5 in free form or in the form of a pharmaceutically acceptable salt or
 physiologically functional derivative and a pharmaceutically acceptable diluent or
 carrier for use in the treatment or amelioration of a disease or medical condition
 caused by a viral infection.
- 15 7. A compound according to any of claims 1 to 5 or a composition according to claim
 6 wherein the disease or indication is selected from the group comprising transplant
 rejection.

Fig. 1.





(51) Clasificación internacional de Patentes:
A61K 31/381 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/EP2010/056042

(22) Fecha de la presentación internacional
4 de mayo de 2010 (04.05.2010)

(25) Idioma de la presentación: inglés

(26) Idioma de la publicación: inglés

(30) Datos de la prioridad
09159358.2 4 de mayo de 2009 (04.05.2009) EP
61/175,255 4 de mayo de 2009 (04.05.2009) US

(71) Solicitante (para todos los estados designados con excepción de US) 4SC AG [DE/DE]; Am Klopferspitz 19a, 82152 Planegg-Martinsried (DE)

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes: (solamente para US) VITT, Daniel [DE/DE]; Obere Bahnhofstr. 7a, 82110 Germering (DE). GROEPPEL, Manfred [DE/DE]; Baierplatz 5, 82131 Stockdorf (DE). BAUMGARTNER, Roland [DE/DE]; Keplerweg 6, 82152 Planegg-Martinsried (DE). LEBAN, Johann [AT/DE]; Kopernikusweg 5, 82152 Planegg-Martinsried (DE)

(74) Representante: KILGER, Ute; Boehmert & Boehmert, Hollerallee 32, 28209 Bremen (DE)

(81) Estados designados (en la medida en que no se indique lo contrario para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

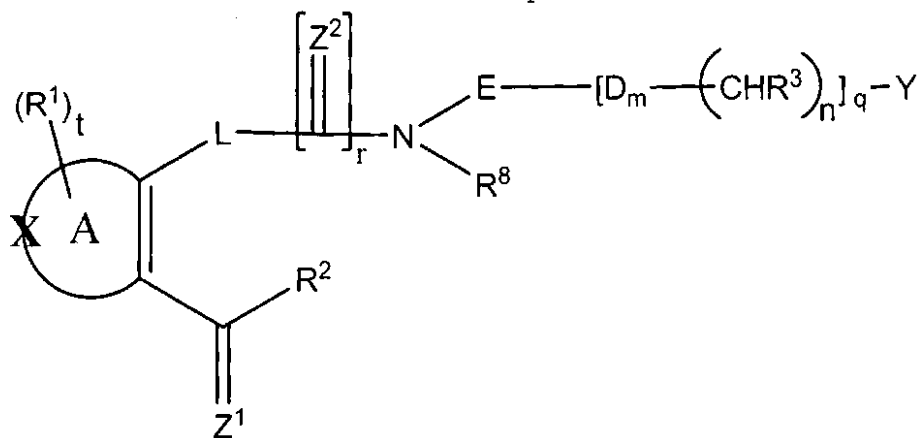
(84) Estados designados: (en la medida en que no se indique lo contrario para cada tipo de protección regional disponible): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW) Patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

- sin el informe de búsqueda internacional y será republicado luego de recibir informe (Regla 48, párrafo 2 letra g)

(54) Título: AGENTES ANTIINFLAMATORIOS COMO COMPUESTOS VIROSTÁTICOS

(57) Resumen: Compuestos de la fórmula general (I) y sus sales y derivados funcionales desde el punto de vista fisiológico



que pueden usarse como medicamentos.

INHIBIDORES DE DIHIDROOROTATO DESHIDROGENASA COMO COMPUESTOS VIROSTÁTICOS

Descripción

La presente invención se relaciona con compuestos que han sido descriptos como agentes antiinflamatorios, inmunomoduladores y antiproliferativos, y sorprendentemente como fuente de actividades virostáticas. En particular, la invención se relaciona con el uso de compuestos que inhiben la dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH) para el tratamiento y la prevención de enfermedades virales, particularmente el HCMV, el HIV, el HCV, el HBV y la influenza.

Las infecciones virales usualmente son tratadas con sustancias dirigidas a las proteínas virales. Por ejemplo, la influenza es tratada con inhibidores de la proteína de membrana M2 (adamantina y rimantadina) o con inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir y zanamivir); el HIV es tratado con inhibidores de la proteasa del HIV, con inhibidores de la transcriptasa inversa (nucleósidos y análogos no nucleosídicos), con inhibidores de la fusión (que bloquean la proteína transmembrana viral gp41) o con inhibidores del ingreso en la célula; el HCV es tratado con una combinación de ribavirina e interferón alfa, donde la ribavirina, como análogo nucleosídico, inhibe la polimerasa viral, y donde el interferón alfa activa el sistema inmune del huésped; el HBV es tratado con interferón alfa pegilado y/o con nucleósidos o análogos no nucleosídicos.

Sin embargo, el tratamiento de estas enfermedades vi-

rales no es satisfactorio debido a la velocidad de mutación elevada de los virus y a la falta de eficiencia de las medicaciones conocidas en la actualidad. Más aun, frecuentemente ocurren efectos colaterales severos debido a la interacción con factores del huésped o a la incompatibilidad de los tratamientos en aquellos pacientes que están infectados por dos o más virus diferentes. Teniendo en cuenta la capacidad de los virus de adaptarse rápidamente a las nuevas presiones de selección provocadas por las sustancias dirigidas contra las proteínas virales, se necesitan con urgencia nuevas opciones de tratamiento. Un nuevo abordaje para evitar la presión de selección sobre los virus, y en consecuencia, la generación de resistencia, comprende el ataque de aquellos factores de las células huésped que son vitales para el ciclo de replicación de los virus.

Recientemente se ha descrito el metabolito activo de la leflunomida, un inhibidor de DHODH con una estructura completamente diferente, y se lo ha evaluado en diversos modelos de infecciones virales, así como en pacientes infectados (Gabriel T. Meister, disertación en la Universidad Estatal de Ohio 2005; Chong et al. Am. J. Transplant 2006 6(1): 69-75). Sin embargo, la actividad antiviral se atribuye en gran medida a la inhibición de la proteína quinasas, lo cual resulta en la inhibición de la fosforilación de las proteínas virales. Más aun, la administración de uridina en ensayos en placas con virus no afectó la reducción de las cargas virales en un modelo con citomegalovirus

(CMV). Sin embargo, de acuerdo con las publicaciones mencionadas, habría de esperarse que un inhibidor que ejerciera su actividad por medio de la inhibición de DHODH perdiera su potencial de inhibición cuando se agregara uridina en el ensayo.

Los compuestos con los que se relaciona esta invención han sido descritos con anterioridad como inhibidores de DHODH (WO 03/006425, WO 04/056746, WO 04/056797, WO04056747, WO 08/077639, WO 09/021696), y se ha mencionado el tratamiento de enfermedades causadas por infecciones virales.

La patogenicidad de los virus se basa en gran medida en la maquinaria de replicación de la célula huésped, lo que resulta en una gran demanda de bloques de construcción en forma de nucleobases, debido a la velocidad de replicación elevada de los virus. Recientemente se descubrió que sería posible explotar la inhibición de DHODH, que resulta en una inhibición de la biosíntesis *de novo* de las pirimidinas, para suprimir la replicación de determinados virus, lo cual constituye un resultado inesperado.

En la presente documentación se describe que el uso de sustancias de acuerdo con la fórmula I es particularmente ventajoso para el tratamiento de enfermedades causadas por los siguientes virus:

el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), el virus de la hepatitis C (HCV), el virus de la hepatitis B (HBV), el virus de la influenza, el virus del poliovirus BK (BKV), el

citomegalovirus humano (HCMV), el virus de la fiebre del valle del Rift (RVFV), el norovirus (NV), el virus de Lassa (LV), el virus del ébola (EBOV), el virus del Nilo occidental (WNV), el virus del dengue (DV), el virus de la fiebre amarilla (YFV), el virus respiratorio sincicial humano (RSV).

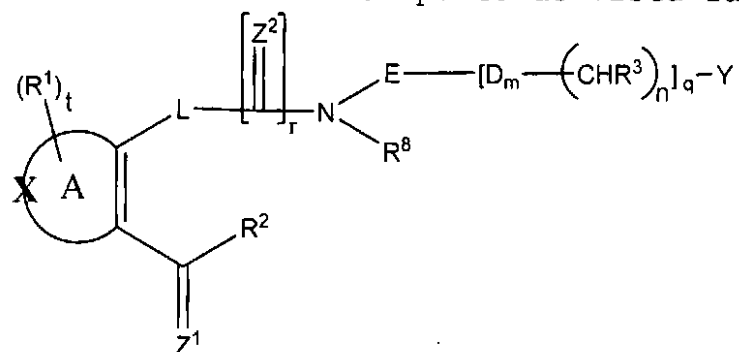
Por consiguiente, en particular, el sujeto de la presente invención comprende los siguientes aspectos:

1. Un inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa que puede usarse en el tratamiento o la mejora de una enfermedad o una condición médica causadas por una infección de virus de ADN de cadena doble (virus de ADNcd), de virus de ARN de cadena simple en el sentido positivo (virus de (+)ARNcs), de virus de ARN de cadena simple en el sentido negativo ((-)ARNcs), de virus de ADN de cadena doble (ADNcd), de virus de ARN de cadena simple que usan un intermediario de ADN para replicarse (virus de ARNcs-RT), de virus de ADN de cadena doble que usan un intermediario de ARN durante la replicación del genoma (virus de ADNcd-RT), donde el inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa no es leflunomida o un metabolito de ésta.
2. Un inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa de acuerdo con el aspecto 1, que puede usarse en el tratamiento o la mejora de una enfermedad o una condición médica causadas por una infección de un virus seleccionado del grupo que comprende el virus de la inmunodefici-

ciencia humana (HIV), el virus de la hepatitis C (HCV), el virus de la hepatitis B (HBV), el virus de la influenza, el virus del poliovirus BK (BKV), el citomegalovirus humano (HCMV), el virus de la fiebre del valle del Rift (RVFV), el norovirus (NV), el virus de Lassa (LV), el virus del ébola (EBOV), el virus del Nilo occidental (WNV), el virus del dengue (DV), el virus respiratorio sincicial humano (RSV), el virus de la fiebre amarilla (YFV).

3. Un inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa que puede usarse en el tratamiento o la mejora de una enfermedad o una condición médica causadas por una infección viral de acuerdo con el aspecto 1 ó 2, donde el inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa presenta una concentración de inhibición semi-máxima (IC_{50}) de 50 nM o menos para la inhibición de la dihidroorotato deshidrogenasa en un ensayo *in vitro* y una concentración eficaz semi-máxima (EC_{50}) de 200 nM o menos para la inhibición del virus en un ensayo *in vitro*.
4. Un inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa que puede usarse en el tratamiento o la mejora de una enfermedad o una condición médica causadas por una infección viral de acuerdo con cualquiera de los aspectos 1 a 3, donde el inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa tiene una solubilidad en agua de 10 µg/ml o más y/o una disponibilidad oral absoluta (F) de 30% o más.
5. Un inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa que

puede usarse en el tratamiento o la mejora de una enfermedad o una condición médica causadas por una infección viral de acuerdo con cualquiera de los aspectos 1 a 4, donde el inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa es un compuesto de la fórmula general (I) o un derivado funcional desde el punto de vista fisiológico o una sal tolerable desde el punto de vista farmacológico de éste.



(Fórmula I)

donde

A es un anillo hidrocarbonado aromático o no aromático de 5 o 6 miembros donde opcionalmente uno o más de los átomos de carbono se reemplazan por un grupo X, donde X se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en S, O, N, NR⁴, SO₂ y SO;

L es una unión simple o NH

D es O, S, SO₂, NR⁴, o CH₂;

Z¹ es O, S, o NR⁵;

Z² es O, S, o NR⁵;

R¹ en forma independiente representa H, halógeno, haloalcanilo, haloalquenilo, haloalquinilo, haloalcaniloxi, haloalqueniloxi, haloalquiniloxi, -CO₂R'', -SO₃H, -OH, -CONR*R'', -CR''O, -SO₂-NR*R'', -NO₂, -SO₂-R'', -SO-R*, -CN, alcaniloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, alcaniltio,

alqueniltio, alquiniltio, arilo, $-\text{NR}''-\text{CO}_2-\text{R}'$, $-\text{NR}''-\text{CO}-\text{R}^*$, $-\text{NR}''-\text{SO}_2-\text{R}'$, $-\text{O}-\text{CO}-\text{R}^*$, $-\text{O}-\text{CO}_2-\text{R}^*$, $-\text{O}-\text{CO}-\text{NR}^*\text{R}''$; cicloalquilo, heterocicloalquilo, alcanilamino, alquenilamino, alquinilamino, hidroxialcanilamino, hidroxialquenilamino, hidroxialquinilamino, $-\text{SH}$, heteroarilo, alcanilo, alquenilo o alquinilo;

R^* en forma independiente representa H, alcanilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aminoalcanilo, aminoalquenilo, aminoalquinilo, alcaniloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, alcaniltio, alqueniltio, alquiniltio, hidroxialcanilo, hidroxialquenilo, hidroxialquinilo, haloalcanilo, haloalquenilo, haloalquinilo, haloalcaniloxi, haloalqueniloxi, haloalquini-
loxi, arilo o heteroarilo;

R' en forma independiente representa H, $-\text{CO}_2\text{R}''$, $-\text{CONR}''\text{R}''$, $-\text{CR}''\text{O}$, $-\text{SO}_2\text{NR}''$, $-\text{NR}''-\text{CO}-\text{haloalcanilo}$, haloalquenilo, haloalquinilo, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}''-\text{SO}_2-\text{haloalcanilo}$, haloalquenilo, haloalquinilo, $-\text{NR}''-\text{SO}_2-\text{alcanilo}$, $-\text{NR}''-\text{SO}_2-\text{alquenilo}$, $-\text{NR}''-\text{SO}_2-\text{alquinilo}$, $-\text{SO}_2-\text{alcanilo}$, $-\text{SO}_2-\text{alquenilo}$, $-\text{SO}_2-\text{alquinilo}$, $-\text{NR}''-\text{CO}-\text{alcanilo}$, $-\text{NR}''-\text{CO}-\text{alquenilo}$, $-\text{NR}''-\text{CO}-\text{alquinilo}$, $-\text{CN}$, alcanilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aminoalcanilo, aminoalquenilo, aminoalquinilo, alcanilamino, alquenilamino, alquinilamino, alcaniloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, $-\text{cicloalquiloxi}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, alcaniltio, alqueniltio, alquiniltio, hidroxialcanilo, hidroxialquenilo, hidroxialquinilo, hidroxialca-

nilamino, hidroxialquenilamino, hidroxialquinilamino, halógeno, haloalcanilo, haloalquenilo, haloalquinilo, haloalcaniloxi, haloalqueniloxi, haloalquiniloxi, arilo, aralquilo o heteroarilo;

R'' en forma independiente representa hidrógeno, haloalcanilo, haloalquenilo, haloalquinilo, hidroxialcanilo, hidroxialquenilo, hidroxialquinilo, alcanilo, alqueni-
lo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aminoalcanilo, aminoalquenilo o aminoal-
quinilo

R''' en forma independiente representa H o alcanilo

R² es H o OR⁶, NHR⁷, NR⁷OR⁷;

o R² junto con el átomo de nitrógeno que se une a R⁸ forma un anillo heterocíclico de entre 5 y 7 miembros, preferentemente de entre 5 y 6 miembros donde R² es -[CH₂]_s y R⁸ se encuentra ausente;

R³ es H, alcanilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, alcaniloxi, alqueniloxi, al-
quiniloxi, -O-arilo; -O-cicloalquilo, -O-
heterocicloalquilo, halógeno, aminoalcanilo, aminoal-
quenilo, aminoalquinilo, alcanilamino, alquenilamino,
alquinilamino, hidroxilamino, hidroxilalcanilo,
hidroxilalquenilo, hidroxilalquinilo, haloalcaniloxi,
haloalqueniloxi, haloalquiniloxi, heteroarilo, alcanil-
tio, alqueniltio, alquiniltio, -S-arilo; -S-
cicloalquilo, -S-heterocicloalquilo, aralquilo, haloal-
canilo, haloalquenilo o haloalquinilo;

R⁴ es H, alcanilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

R⁵ es H, OH, alcaniloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, O-arilo, alcanilo, alquenilo, alquinilo o arilo;

R⁶ es H, alcanilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcaniloxialcanilo, alcaniloxialquenilo, alcaniloxialquinilo, alqueniloxialcanilo, alqueniloxialquenilo, alqueniloxialquinilo, alquiniloxialcanilo, alquiniloxialquenilo, alquiniloxialquinilo, acilalcanilo, (aciloxi)alcanilo, (aciloxi)alquenilo, (aciloxi)alquinilo acilo, (aciloxi)alcanildiéster no simétrico, (aciloxi)alquenildiéster no simétrico, (aciloxi)alquinildiéster no simétrico, o dialcanilfosfato, dialquenilfosfato o dialquinilfosfato;

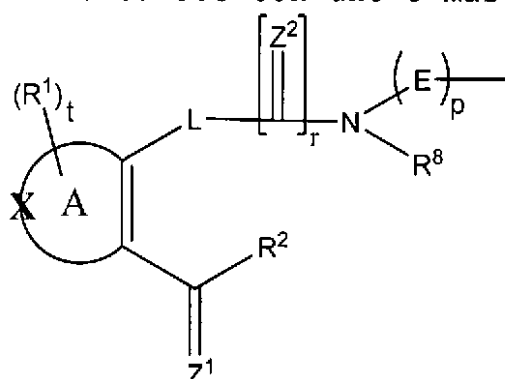
R⁷ es H, OH, alcanilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcaniloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, -O-arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, o -O-cicloalquilo, -O-heterocicloalquilo;

R⁸ es hidrógeno, alcanilo, alquenilo o alquinilo;

E es un grupo alcanilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo o un sistema de anillos fusionado bicíclico o tricíclico donde un anillo fenilo está fusionado a uno o dos anillos cicloalquilo o heterocicloalquilo monocíclicos o un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo bicíclico, o donde dos anillos fenilo están fusionados a un anillo ciclo-

alquilo o heterocicloalquilo monocíclico, donde los anillos cicloalquilo y heterocicloalquilo monocíclicos y bicíclicos son como se definen en la presente, y donde todos los grupos mencionados pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R'

Y es hidrógeno, halógeno, haloalcanilo, haloalquenilo, haloalquinilo, haloalcaniloxi, haloalqueniloxi, haloalquiniloxi, alcanilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo o un sistema de anillos fusionado bicíclico o tricíclico donde un anillo fenilo está fusionado a uno o dos anillos cicloalquilo o heterocicloalquilo monocíclicos o un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo bicíclico, o donde dos anillos fenilo están fusionados a un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo monocíclico, y donde todos los grupos mencionados pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R', o Y es



donde R¹, X, A, Z¹, Z², R⁸, R², E y p son como se definen en la presente;

m es 0 o 1;

n es 0 o 1;

p es 0 o 1;

q es 0 o 1;

r es 0 o 1;

s es entre 0 y 2; y

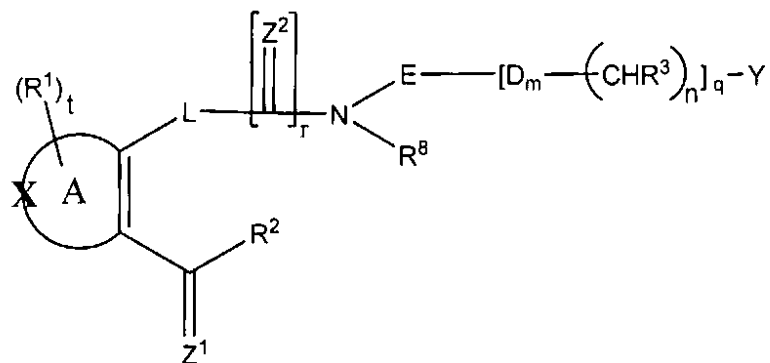
t es entre 0 y 3.

6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en cualquiera de los aspectos 1 a 5, en una forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable o de un derivado funcional desde el punto de vista fisiológico, y un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable, que puede usarse en el tratamiento o la mejora de una enfermedad o una condición médica causadas por una infección viral.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos 1 a 5 o una composición de acuerdo con el aspecto 6, donde la enfermedad o la indicación se seleccionan del grupo que comprende el rechazo de trasplantes.

Los compuestos de fórmula (I) comprenden las siguientes sustancias:

Fórmula I :



donde

A es un anillo hidrocarbonado aromático o no aromático de 5 o 6 miembros donde opcionalmente uno o más de los

átomos de carbono se reemplazan por un grupo X, donde X se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en S, O, N, NR^4 , SO_2 y SO;

L es una unión simple o NH

D es O, S, SO_2 , NR^4 , o CH_2 ;

Z^1 es O, S, o NR^5 ,

Z^2 es O, S, o NR^5 ;

R^1 en forma independiente representa H, halógeno, haloalcanoilo, haloalquenilo, haloalquinilo, haloalcaniloxi, haloalqueniloxi, haloalquiniloxi, $-\text{CO}_2\text{R}''$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{CONR}^*\text{R}''$, $-\text{CR}''\text{O}$, $-\text{SO}_2-\text{NR}^*\text{R}''$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SO}_2-\text{R}''$, $-\text{SO}-\text{R}^*$, $-\text{CN}$, alcaniloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, alcaniltio, alqueniltio, alquiniltio, arilo, $-\text{NR}''-\text{CO}_2-\text{R}'$, $-\text{NR}''-\text{CO}-\text{R}^*$, $-\text{NR}''-\text{SO}_2-\text{R}'$, $-\text{O}-\text{CO}-\text{R}^*$, $-\text{O}-\text{CO}_2-\text{R}^*$, $-\text{O}-\text{CO}-\text{NR}^*\text{R}''$; cicloalquilo, heterocicloalquilo, alcanilamino, alquenilamino, alquinilamino, hidroxialcanilamino, hidroxialquenilamino, hidroxialquinilamino, $-\text{SH}$, heteroarilo, alcanilo, alquenilo o alquinilo;

R^* en forma independiente representa H, alcanilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aminoalcanilo, aminoalquenilo, aminoalquinilo, alcaniloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, alcaniltio, alqueniltio, alquiniltio, hidroxialcanilo, hidroxialquenilo, hidroxialquinilo, haloalcanilo, haloalquenilo, haloalquinilo, haloalcaniloxi, haloalqueniloxi, haloalquiniloxi, arilo o heteroarilo;

R' en forma independiente representa H, $-\text{CO}_2\text{R}''$, -

CONR^{''}R^{''''}, -CR^{''}O, -SO₂NR^{''}, -NR^{''}-CO-haloalcanilo, haloalquenilo, haloalquinilo, -NO₂, -NR^{''}-SO₂-haloalcanilo, haloalquenilo, haloalquinilo, -NR^{''}-SO₂-alcanilo, -NR^{''}-SO₂-alquenilo, -NR^{''}-SO₂-alquinilo, -SO₂-alcanilo, -SO₂-alquenilo, -SO₂-alquinilo, -NR^{''}-CO-alcanilo, -NR^{''}-CO-alquenilo, -NR^{''}-CO-alquinilo, -CN, alcanilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aminoalcanilo, aminoalquenilo, aminoalquinilo, alcanilamino, alquenilamino, alquinilamino, alcaniloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, - cicloalquiloxi, -OH, -SH, alcaniltio, alqueniltio, alquiniltio, hidroxialcanilo, hidroxialquenilo, hidroxialquinilo, hidroxialcanilamino, hidroxialquenilamino, hidroxialquinilamino, halógeno, haloalcanilo, haloalquenilo, haloalquinilo, haloalcaniloxi, haloalqueniloxi, haloalquiniloxi, arilo, aralquilo o heteroarilo;

R^{''} en forma independiente representa hidrógeno, haloalcanilo, haloalquenilo, haloalquinilo, hidroxialcanilo, hidroxialquenilo, hidroxialquinilo, alcanilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aminoalcanilo, aminoalquenilo o aminoalquinilo

R^{'''} en forma independiente representa H o alcanilo

R² es H o OR⁶, NHR⁷, NR⁷OR⁷;

o R² junto con el átomo de nitrógeno que se une a R⁸ forma un anillo heterocíclico de entre 5 y 7 miembros, preferentemente de entre 5 y 6 miembros donde R² es -

[CH₂]_s y R⁸ se encuentra ausente;

R³ es H, alcanilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, alcaniloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, -O-arilo; -O-cicloalquilo, -O-heterocicloalquilo, halógeno, aminoalcanilo, aminoalquenilo, aminoalquinilo, alcanilamino, alquenilamino, alquinilamino, hidroxilamino, hidroxilalcanilo, hidroxilalquenilo, hidroxilalquinilo, haloalcaniloxi, haloalqueniloxi, haloalquiniloxi, heteroarilo, alcaniltio, alqueniltio, alquiniltio, -S-arilo; -S-cicloalquilo, -S-heterocicloalquilo, aralquilo, haloalcanilo, haloalquenilo o haloalquinilo;

R⁴ es H, alcanilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

R⁵ es H, OH, alcaniloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, O-arilo, alcanilo, alquenilo, alquinilo o arilo;

R⁶ es H, alcanilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcaniloxialcanilo, alcaniloxialquenilo, alcaniloxialquinilo, alqueniloxialcanilo, alqueniloxialquenilo, alqueniloxialquinilo, alquiniloxialcanilo, alquiniloxialquenilo, alquiniloxialquinilo, acilalcanilo, (aciloxi)alcanilo, (aciloxi)alquenilo, (aciloxi)alquinilo, (aciloxi)alcanildiéster no simétrico, (aciloxi)alquenildiéster no simétrico, (aciloxi)alquinildiéster no simétrico, o dialcanilfosfato, dialquenilfosfato o dialquinilfosfato;

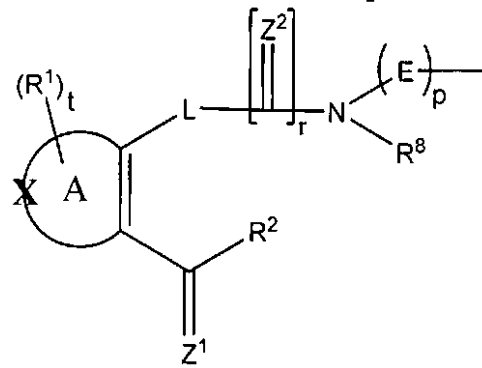
R^7 es H, OH, alcanilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcaniloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, -O-arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, o -O-cicloalquilo, -O-heterocicloalquilo;

R^8 es hidrógeno, alcanilo, alquenilo o alquinilo;

E es un grupo alcanilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo o un sistema de anillos fusionado bicíclico o tricíclico donde un anillo fenilo está fusionado a uno o dos anillos cicloalquilo o heterocicloalquilo monocíclicos o un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo bicíclico, o donde dos anillos fenilo están fusionados a un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo monocíclico, donde los anillos cicloalquilo y heterocicloalquilo monocíclicos y bicíclicos son como se definen en la presente, y donde todos los grupos mencionados pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R'

Y es hidrógeno, halógeno, haloalcanilo, haloalquenilo, haloalquinilo, haloalcaniloxi, haloalqueniloxi, haloalquiniloxi, alcanilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo o un sistema de anillos fusionado bicíclico o tricíclico donde un anillo fenilo está fusionado a uno o dos anillos cicloalquilo o heterocicloalquilo monocíclicos o un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo bicíclico, o donde dos anillos fenilo están fusionados a un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo monocíclico, y donde todos

los grupos mencionados pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R¹, o Y es



donde R¹, X, A, Z¹, Z², R⁸, R², E y p son como se definen en la presente;

m es 0 o 1;

n es 0 o 1;

p es 0 o 1;

q es 0 o 1;

r es 0 o 1;

s es entre 0 y 2; y

t es entre 0 y 3;

En otra realización preferida, la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula I, donde

A es un anillo hidrocarbonado aromático o no aromático de 5 o 6 miembros donde opcionalmente uno o más de los átomos de carbono se reemplazan por un grupo X, donde X se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en S, O, N, NR⁴, SO₂ y SO;

L es una unión simple

D es O, S, SO₂, NR⁴, o CH₂;

Z¹ es O, S, o NR⁵;

Z² es O, S, o NR⁵;

R^1 en forma independiente representa H, halógeno, haloalcanoilo, haloalquenoilo, haloalquinoilo, haloalcanilo, haloalquenoilo, haloalquinoilo, $-\text{CO}_2R''$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{CONR}^*R''$, $-\text{CR}''\text{O}$, $-\text{SO}_2-\text{NR}^*R''$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SO}_2-R''$, $-\text{SO}-R^*$, $-\text{CN}$, alcanilo, alquenoilo, alquinoilo, alcaniltio, alquenoiltio, alquinoiltio, arilo, $-\text{NR}''-\text{CO}_2-R'$, $-\text{NR}''-\text{CO}-R^*$, $-\text{NR}''-\text{SO}_2-R'$, $-\text{O}-\text{CO}-R^*$, $-\text{O}-\text{CO}_2-R^*$, $-\text{O}-\text{CO}-\text{NR}^*R''$; cicloalquilo, heterocicloalquilo, alcanilamino, alquenoilamino, alquinoilamino, hidroxialcanilamino, hidroxialquenoilamino, hidroxialquinoilamino, $-\text{SH}$, heteroarilo, alcanilo, alquenoilo o alquinoilo;

R^* en forma independiente representa H, alcanilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aminoalcanilo, aminoalquenoilo, aminoalquinoilo, alcanilo, alquenoilo, alquinoilo, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, alcaniltio, alquenoiltio, alquinoiltio, hidroxialcanilo, hidroxialquenoilo, hidroxialquinoilo, haloalcanilo, haloalquenoilo, haloalquinoilo, haloalcanilo, haloalquenoilo, haloalquinoilo, arilo o heteroarilo;

R' en forma independiente representa H, $-\text{CO}_2R''$, $-\text{CONR}''R''$, $-\text{CR}''\text{O}$, $-\text{SO}_2\text{NR}''$, $-\text{NR}''-\text{CO}-\text{haloalcanilo}$, haloalquenoilo, haloalquinoilo, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}''-\text{SO}_2-\text{haloalcanilo}$, haloalquenoilo, haloalquinoilo, $-\text{NR}''-\text{SO}_2-\text{alcanilo}$, $-\text{NR}''-\text{SO}_2-\text{alquenoilo}$, $-\text{NR}''-\text{SO}_2-\text{alquinoilo}$, $-\text{SO}_2-\text{alcanilo}$, $-\text{SO}_2-\text{alquenoilo}$, $-\text{SO}_2-\text{alquinoilo}$, $-\text{NR}''-\text{CO}-\text{alcanilo}$, $-\text{NR}''-\text{CO}-\text{alquenoilo}$, $-\text{NR}''-\text{CO}-\text{alquinoilo}$, $-\text{CN}$, alcanilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, heteroci-

cicloalquilo, aminoalcanilo, aminoalquenilo, aminoalquinilo, alcanilamino, alquenilamino, alquinilamino, alcaniloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, - cicloalquiloxi, - OH, -SH, alcaniltio, alqueniltio, alquiniltio, hidroxialcanilo, hidroxialquenilo, hidroxialquinilo, hidroxialcanilamino, hidroxialquenilamino, hidroxialquinilamino, halógeno, haloalcanilo, haloalquenilo, haloalquinilo, haloalcaniloxi, haloalqueniloxi, haloalquiniloxi, arilo, aralquilo o heteroarilo;

R'' en forma independiente representa hidrógeno, haloalcanilo, haloalquenilo, haloalquinilo, hidroxialcanilo, hidroxialquenilo, hidroxialquinilo, alcanilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aminoalcanilo, aminoalquenilo o aminoalquinilo

R''' en forma independiente representa H o alcanilo

R² es H o OR⁶, NHR⁷, NR⁷OR⁷;

o R² junto con el átomo de nitrógeno que se une a R⁸ forma un anillo heterocíclico de entre 5 y 7 miembros, preferentemente de entre 5 y 6 miembros donde R² es - [CH₂]_s y R⁸ se encuentra ausente;

R³ es H, alcanilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, alcaniloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, -O-arilo; -O-cicloalquilo, -O-heterocicloalquilo, halógeno, aminoalcanilo, aminoalquenilo, aminoalquinilo, alcanilamino, alquenilamino, alquinilamino, hidroxilamino, hidroxilalcanilo,

hidroxilalquenilo, hidroxilalquinilo, haloalcaniloxi, haloalqueniloxi, haloalquiniloxi, heteroarilo, alcaniltio, alqueniltio, alquiniltio, -S-arilo; -S-cicloalquilo, -S-heterocicloalquilo, aralquilo, haloalcanilo, haloalquenilo o haloalquinilo;

R⁴ es H, alcanilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

R⁵ es H, OH, alcaniloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, O-arilo, alcanilo, alquenilo, alquinilo o arilo;

R⁶ es H, alcanilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcaniloxialcanilo, alcaniloxialquenilo, alcaniloxialquinilo, alqueniloxialcanilo, alqueniloxialquenilo, alqueniloxialquinilo, alquiniloxialcanilo, alquiniloxialquenilo, alquiniloxialquinilo, acilmetilo, (aciloxi)alcanilo, (aciloxi)alquenilo, (aciloxi)alquinilo, (aciloxi)alcanildiéster no simétrico, (aciloxi)alquenildiéster no simétrico, (aciloxi)alquinildiéster no simétrico, o dialcanilfosfato, dialquenilfosfato o dialquinilfosfato;

R⁷ es H, OH, alcanilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcaniloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, -O-arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, o -O-cicloalquilo, -O-heterocicloalquilo;

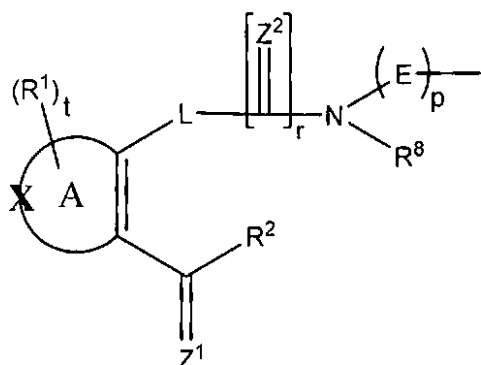
R⁸ es hidrógeno, alcanilo, alquenilo o alquinilo;

E es un grupo alcanilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo o un

sistema de anillos fusionado bicíclico o tricíclico donde un anillo fenilo está fusionado a uno o dos anillos cicloalquilo o heterocicloalquilo monocíclicos o un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo bicíclico, o donde dos anillos fenilo están fusionados a un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo monocíclico, donde los anillos cicloalquilo y heterocicloalquilo monocíclicos y bicíclicos son como se definen en la presente, y donde todos los grupos mencionados pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R`

Y es hidrógeno, halógeno, haloalcanilo, haloalquenilo, haloalquinilo, haloalcaniloxi, haloalqueniloxi, haloalquiniloxi, alcanilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo o un sistema de anillos fusionado bicíclico o tricíclico donde un anillo fenilo está fusionado a uno o dos anillos cicloalquilo o heterocicloalquilo monocíclicos o un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo bicíclico, o donde dos anillos fenilo están fusionados a un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo monocíclico, y donde todos los grupos mencionados pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R`, o

Y es



donde R^1 , X , A , Z^1 , Z^2 , R^8 , R^2 , E y p son como se definen en la presente;

m es 0 o 1;

n es 0 o 1;

p es 0 o 1;

q es 0 o 1;

r es 0 o 1;

s es entre 0 y 2; y

t es entre 0 y 3;

En otra realización preferida, la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula I, donde

A es un anillo hidrocarbonado aromático o no aromático de 5 o 6 miembros donde opcionalmente uno o más de los átomos de carbono se reemplazan por un grupo X , donde X se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en S , O , N , NR^4 , SO_2 y SO ;

L es NH

D es O , S , SO_2 , NR^4 , o CH_2 ;

Z^1 es O , S , o NR^5 ;

Z^2 es O , S , o NR^5 ;

R^1 en forma independiente representa H , halógeno, haloalcanilo, haloalquenilo, haloalquinilo, haloalcaniloxi,

haloalqueniloxi, haloalquiniloxi, $-\text{CO}_2\text{R}''$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{CONR}^*\text{R}''$, $-\text{CR}''\text{O}$, $-\text{SO}_2-\text{NR}^*\text{R}''$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SO}_2-\text{R}''$, $-\text{SO}-\text{R}^*$, $-\text{CN}$, alcaniloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, alcaniltio, alqueniltio, alquiniltio, arilo, $-\text{NR}''-\text{CO}_2-\text{R}'$, $-\text{NR}''-\text{CO}-\text{R}^*$, $-\text{NR}''-\text{SO}_2-\text{R}'$, $-\text{O}-\text{CO}-\text{R}^*$, $-\text{O}-\text{CO}_2-\text{R}^*$, $-\text{O}-\text{CO}-\text{NR}^*\text{R}''$; cicloalquilo, heterocicloalquilo, alcanilamino, alquenilamino, alquinilamino, hidroxialcanilamino, hidroxialquenilamino, hidroxialquinilamino, $-\text{SH}$, heteroarilo, alcanilo, alquenilo o alquinilo;

R^* en forma independiente representa H, alcanilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aminoalcanilo, aminoalquenilo, aminoalquinilo, alcaniloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, alcaniltio, alqueniltio, alquiniltio, hidroxialcanilo, hidroxialquenilo, hidroxialquinilo, haloalcanilo, haloalquenilo, haloalquinilo, haloalcaniloxi, haloalqueniloxi, haloalquiniloxi, arilo o heteroarilo;

R' en forma independiente representa H, $-\text{CO}_2\text{R}''$, $-\text{CONR}''\text{R}''''$, $-\text{CR}''\text{O}$, $-\text{SO}_2\text{NR}''$, $-\text{NR}''-\text{CO}-\text{haloalcanilo}$, haloalquenilo, haloalquinilo, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}''-\text{SO}_2-\text{haloalcanilo}$, haloalquenilo, haloalquinilo, $-\text{NR}''-\text{SO}_2-\text{alcanilo}$, $-\text{NR}''-\text{SO}_2-\text{alquenilo}$, $-\text{NR}''-\text{SO}_2-\text{alquinilo}$, $-\text{SO}_2-\text{alcanilo}$, $-\text{SO}_2-\text{alquenilo}$, $-\text{SO}_2-\text{alquinilo}$, $-\text{NR}''-\text{CO}-\text{alcanilo}$, $-\text{NR}''-\text{CO}-\text{alquenilo}$, $-\text{NR}''-\text{CO}-\text{alquinilo}$, $-\text{CN}$, alcanilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aminoalcanilo, aminoalquenilo, aminoalquinilo, alcanilamino, alquenilamino, alquinilamino, alca-

niloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, - cicloalquiloxi, - OH, -SH, alcaniltio, alqueniltio, alquiniltio, hidroxialcanilo, hidroxialquenilo, hidroxialquinilo, hidroxialcanilamino, hidroxialquenilamino, hidroxialquinilamino, halógeno, haloalcanilo, haloalquenilo, haloalquinilo, haloalcaniloxi, haloalqueniloxi, haloalquiniloxi, arilo, aralquilo o heteroarilo;

R'' en forma independiente representa hidrógeno, haloalcanilo, haloalquenilo, haloalquinilo, hidroxialcanilo, hidroxialquenilo, hidroxialquinilo, alcanilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aminoalcanilo, aminoalquenilo o aminoalquinilo

R''' en forma independiente representa H o alcanilo

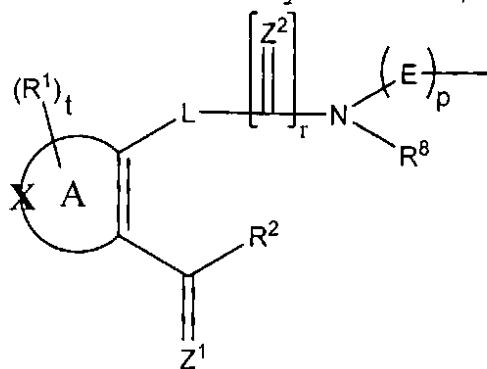
R² es H o OR⁶, NHR⁷, NR⁷OR⁷;

o R² junto con el átomo de nitrógeno que se une a R⁸ forma un anillo heterocíclico de entre 5 y 7 miembros, preferentemente de entre 5 y 6 miembros donde R² es - [CH₂]_s y R⁸ se encuentra ausente;

R³ es H, alcanilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, alcaniloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, -O-arilo; -O-cicloalquilo, -O-heterocicloalquilo, halógeno, aminoalcanilo, aminoalquenilo, aminoalquinilo, alcanilamino, alquenilamino, alquinilamino, hidroxilamino, hidroxilalcanilo, hidroxilalquenilo, hidroxilalquinilo, haloalcaniloxi, haloalqueniloxi, haloalquiniloxi, heteroarilo, alcaniltio, alqueniltio,

llos cicloalquilo o heterocicloalquilo monocíclicos o un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo bicíclico, o donde dos anillos fenilo están fusionados a un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo monocíclico, donde los anillos cicloalquilo y heterocicloalquilo monocíclicos y bicíclicos son como se definen en la presente, y donde todos los grupos mencionados pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R'

Y es hidrógeno, halógeno, haloalcanilo, haloalquenilo, haloalquinilo, haloalcaniloxi, haloalqueniloxi, haloalquiniloxi, alcanilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo o un sistema de anillos fusionado bicíclico o tricíclico donde un anillo fenilo está fusionado a uno o dos anillos cicloalquilo o heterocicloalquilo monocíclicos o un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo bicíclico, o donde dos anillos fenilo están fusionados a un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo monocíclico, y donde todos los grupos mencionados pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R' , o Y es



donde R^1 , X , A , Z^1 , Z^2 , R^8 , R^2 , E y p son como se definen en

la presente;

m es 0 o 1;

n es 0 o 1;

p es 0 o 1;

q es 0 o 1;

r 1;

s es entre 0 y 2; y

t es entre 0 y 3;

En otra realización preferida, la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula I, donde

A es un anillo hidrocarbonado aromático o no aromático de 5 o 6 miembros donde opcionalmente uno o más de los átomos de carbono se reemplazan por un grupo X, donde X se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en S, O, N, NR^4 , SO_2 y SO;

L es una unión simple o NH

D es O

Z^1 es O

Z^2 es O

R^1 en forma independiente representa H, halógeno, haloalcanilo, , haloalcaniloxi, $-\text{CO}_2\text{R}''$, -OH, -CN, alcaniloxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alcanilamino, heteroarilo, alcanilo,;

R^* en forma independiente representa H, alcanilo, R' en forma independiente representa H, cicloalquilo, hidroxialcanilo, halógeno, haloalcanilo, haloalcaniloxi,

28

R'' en forma independiente representa hidrógeno, alcanilo

R² es H o OR⁶,

R³ es H,

R⁴ es H, alcanilo, , cicloalquilo,

R⁶ es H, alcanilo,

R⁸ es hidrógeno, alcanilo,

E es un grupo alcanilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo, donde todos los grupos mencionados pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R'

Y es arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo donde todos los grupos mencionados pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R',

m es 0 o 1;

n es 0 o 1;

q es 0 o 1;

r es 0 o 1;

y

t es 0 o 1;

un grupo alcanilo, salvo que se especifique lo contrario, denota un C₁-C₆-alcanilo de cadena lineal o ramificada, preferentemente una cadena lineal o ramificada entre uno y cinco átomos de carbono; un grupo alqueno, salvo que se especifique lo contrario, denota un grupo C₂-C₆-alqueno de cadena lineal o ramificada que comprende uno o más enlaces dobles carbono-carbono y que además puede comprender uno o

más enlaces simples carbono-carbono dentro de su cadena hidrocarbonada; un grupo alquinilo, salvo que se especifique lo contrario, denota un grupo C_2-C_6 -alquinilo de cadena lineal o ramificada que comprende uno o más enlaces triples carbono-carbono y que además puede comprender uno o más enlaces dobles y/o simples carbono-carbono dentro de su cadena hidrocarbonada, donde los grupos alcanilo, alquenilo y alquinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^9 , preferentemente con halógeno.

El residuo C_1-C_6 -alcanilo, C_2-C_6 -alquenilo y C_2-C_6 -alquinilo puede seleccionarse preferentemente entre el grupo que comprende $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-CH=CH_2$, $-C\equiv CH$, $-C_3H_7$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$, $-C\equiv C-CH_3$, $-CH_2-C\equiv CH$, $-C_4H_9$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-C(CH_3)_3$, $-C_5H_{11}$, $-C_6H_{13}$, $-C(R^9)_3$, $-C_2(R^9)_5$, $-CH_2-C(R^9)_3$, $-C_3(R^9)_7$, $-C_2H_4-C(R^9)_3$, $-C_2H_4-CH=CH_2$, $-CH=CH-C_2H_5$, $-CH=C(CH_3)_2$, $-CH_2-CH=CH-CH_3$, $-CH=CH-CH=CH_2$, $-C_2H_4-C\equiv CH$, $-C\equiv C-C_2H_5$, $-CH_2-C\equiv C-CH_3$, $-C\equiv C-CH=CH_2$, $-CH=CH-C\equiv CH$, $-C\equiv C-C\equiv CH$, $-C_2H_4-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-C_3H_7$, $-CH_2-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2-C_2H_5$, $-CH_2-C(CH_3)_3$, $-C_3H_6-CH=CH_2$, $-CH=CH-C_3H_7$, $-C_2H_4-CH=CH-CH_3$, $-CH_2-CH=CH-C_2H_5$, $-CH_2-CH=CH-CH=CH_2$, $-CH=CH-CH=CH-CH_3$, $-CH=CH-CH_2-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH-CH=CH_2$, $-CH=C(CH_3)-CH=CH_2$, $-CH=CH-C(CH_3)=CH_2$, $-CH_2-CH=C(CH_3)_2$, $-C(CH_3)=C(CH_3)_2$, $-C_3H_6-C\equiv CH$, $-C\equiv C-C_3H_7$, $-C_2H_4-C\equiv C-CH_3$, $-CH_2-C\equiv C-C_2H_5$, $-CH_2-C\equiv C-CH=CH_2$, $-CH_2-CH=CH-C\equiv CH$, $-CH_2-C\equiv C-C\equiv CH$, $-C\equiv C-CH=CH-CH_3$, $-CH=CH-C\equiv C-CH_3$, $-C\equiv C-C\equiv C-CH_3$, $-C\equiv C-CH_2-CH=CH_2$, $-CH=CH-CH_2-C\equiv CH$, $-C\equiv C-CH_2-C\equiv CH$, $-C(CH_3)=CH-CH=CH_2$, $-CH=C(CH_3)-CH=CH_2$, $-CH=CH-C(CH_3)=CH_2$, $-C(CH_3)=CH-$

27

$C\equiv CH$, $-CH=C(CH_3)-C\equiv CH$, $-C\equiv C-C(CH_3)=CH_2$, $-C_3H_6-CH(CH_3)_2$, $-C_2H_4-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-CH(CH_3)-C_4H_9$, $-CH_2-CH(CH_3)-C_3H_7$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-CH_2-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-C(CH_3)_2-C_2H_5$, $-C(CH_3)_2-C_3H_7$, $-C(CH_3)_2-CH(CH_3)_2$, $-C_2H_4-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)-C(CH_3)_3$, $-C_4H_8-CH=CH_2$, $-CH=CH-C_4H_9$, $-C_3H_6-CH=CH-CH_3$, $-CH_2-CH=CH-C_3H_7$, $-C_2H_4-CH=CH-C_2H_5$, $-CH_2-C(CH_3)=C(CH_3)_2$, $-C_2H_4-CH=C(CH_3)_2$, $-C_4H_8-C\equiv CH$, $-C\equiv C-C_4H_9$, $-C_3H_6-C\equiv C-CH_3$, $-CH_2-C\equiv C-C_3H_7$, $-C_2H_4-C\equiv C-C_2H_5$, donde en todos los grupos mencionados, uno o más de los átomos de hidrógeno pueden reemplazarse por un sustituyente R^9 , preferentemente con halógeno;

R^9 en forma independiente representa H, $-CO_2R^{10}$, $-CONR^{10}R^{11}$, $-CR^{10}O$, $-SO_2NR^{10}$, $-NR^{10}-CO$ -haloalcanilo, haloalquenilo, haloalquinilo, $-NO_2$, $-NR^{10}-SO_2$ -haloalcanilo, haloalqueni-
 lo, haloalquinilo, $-NR^{10}-SO_2$ -alcanilo, $-NR^{10}-SO_2$ -
 alquenilo, $-NR^{10}-SO_2$ -alquinilo, $-SO_2$ -alquilo, $-SO_2$ -
 alquenilo, $-SO_2$ -alquinilo, $-NR^{10}-CO$ -alcanilo, $-NR^{10}-CO$ -
 alquenilo, $-NR^{10}-CO$ -alquinilo, $-CN$, alcanilo, alquenilo,
 alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aminoalca-
 nilo, aminoalquenilo, aminoalquinilo, alcanilamino, al-
 quenilamino, alquinilamino, alcaniloxi, alqueniloxi,
 alquiniloxi, cicloalquiloxi, $-OH$, $-SH$, alcaniltio, al-
 queniltio, alquiniltio, hidroxialcanilo, hidroxialque-
 nilo, hidroxialquinilo, hidroxialcanilamino, hidroxial-
 quenilamino, hidroxialquinilamino, halógeno, haloalca-
 nilo, haloalquenilo, haloalquinilo, haloalcaniloxi,
 haloalqueniloxi, haloalquiniloxi, arilo, aralquilo o
 heteroarilo;

R¹⁰ en forma independiente representa hidrógeno, haloalcanilo, haloalquenilo, haloalquinilo, hidroxialcanilo, hidroxialquenilo, hidroxialquinilo, alcanilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aminoalcanilo, aminoalquenilo o aminoalquinilo

R¹¹ en forma independiente representa H o alcanilo

un grupo cicloalquilo denota un anillo hidrocarbonado no aromático monocíclico que contiene entre tres y ocho átomos de carbono, preferentemente entre cuatro y ocho átomos de carbono, o un sistema de anillos hidrocarbonatos no aromáticos bicíclico que contiene entre siete y diez átomos de carbono, preferentemente entre ocho y diez átomos de carbono, donde el grupo cicloalquilo comprende opcionalmente uno o más enlaces dobles, y donde el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más residuos R⁹ como se ha definido, y donde en el grupo cicloalquilo uno o dos grupos metileno no consecutivos pueden reemplazarse por un grupo C=O o C=NR⁷; los ejemplos no limitantes de grupo cicloalquilo son ciclopropanilo, ciclobutanilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo y ciclooctanilo, preferentemente ciclopentanilo, ciclohexanilo o cicloheptanilo, donde en los grupos mencionados opcionalmente uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplazan por un residuo R⁹ como se ha definido;

un grupo heterocicloalquilo denota anillo hidrocarbonado no aromático monocíclico que contiene entre tres y ocho

átomos de carbono, preferentemente entre cuatro y ocho átomos de carbono, o un sistema de anillos hidrocarbonados no aromáticos bicíclico que contiene entre siete y diez átomos de carbono, preferentemente entre ocho y diez átomos de carbono, donde en el grupo heterocicloalquilo uno o más de los átomos de carbono de del anillo o sistema de anillos hidrocarbonado se reemplaza por un grupo seleccionado entre el grupo que comprende $-N(R^7)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$; donde el grupo heterocicloalquilo comprende opcionalmente uno o más enlaces dobles, y donde el grupo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más residuos R' como se ha definido, y donde en el grupo heterocicloalquilo uno o dos grupos metileno pueden reemplazarse por un grupo $C=O$ o $C=NR^7$; los ejemplos no limitantes de grupos heterocicloalquilo son azepan-1-ilo, piperidinilo, en particular piperidin-1-ilo y piperidin-4-ilo, piperazinilo, en particular N-piperazinilo y 1-alquilpiperazin-4-ilo, morfolina-4-ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiofen, sulfolanilo, sulfolenilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, oxazolidinilo, oxazolidinon-ilo, donde en los grupos mencionados opcionalmente uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplazan por un residuo R^9 como se ha definido;

un grupo alcaniloxi, alqueniloxi o alquiniloxi denota un grupo $-O$ -alcanilo, $-O$ -alquenilo o $-O$ -alquinilo, donde el grupo alcanilo, alquenilo o alquinilo es como se ha definido; el grupo alcaniloxi es preferentemente un grupo metoxi,

etoxi, isopropoxi, *t*-butoxi o pentoxi;

un grupo alcaniltio, alqueniltio o alquiniltio denota un grupo -S-alcanilo, -S-alquenilo o -S-alquinilo, donde el grupo alcanilo, alquenilo o alquinilo es como se ha definido.

un grupo haloalcanilo, haloalquenilo o haloalquinilo denota un grupo alcanilo, alquenilo o alquinilo que está sustituido con entre uno y cinco átomos de halógeno, donde el grupo alcanilo, alquenilo o alquinilo es como se ha definido; el grupo haloalcanilo es preferentemente un grupo $-C(R^{12})_3$, $-C_2(R^{12})_5$, $-CH_2-C(R^{12})_3$, $-CH_2-C(R^{12'})_3$, $-CH(CH_2(R^{12}))_2$, $-C_3(R^{12})_7$ o $-C_2H_4-C(R^{12})_3$, donde cada aparición de R^{12} puede ser igual o diferente y cada R^{12} se selecciona en forma independiente entre F, Cl, Br o I, preferentemente F;

un grupo hidroxialcanilo, hidroxialquenilo o hidroxialquinilo, denota un grupo HO-alcanilo, HO-alquenilo o HO-alquinilo, donde el grupo alcanilo, alquenilo o alquinilo es como se ha definido;

un grupo haloalcaniloxi, haloalqueniloxi o haloalquiniloxi denota un grupo alcaniloxi, alqueniloxi o alquiniloxi que está sustituido con entre uno y cinco átomos de halógeno, donde el grupo alcanilo, alquenilo o alquinilo es como se ha definido; el grupo haloalcaniloxi, haloalqueniloxi o haloalquiniloxi es preferentemente un grupo $-OC(R^{12})_3$, $-OC_2(R^{12})_5$, $-OCH_2-C(R^{12})_3$, $-OCH(CH_2(R^{12}))_2$, $-OC_3(R^{12})_7$ o $-OC_2H_4-C(R^{12})_3$, donde cada aparición de R^{12} puede ser igual o diferente y cada R^{12} se selecciona en forma independiente entre

F, Cl, Br o I, preferentemente F;

un grupo cicloalquiloxi denota un grupo -O-cicloalquilo; el grupo cicloalquiniloxi es preferentemente ciclopropoxi, clobutoxi y ciclopentoxi

un grupo hidroxialcanilamino, hidroxialquenilamino o hidroxialquinilamino denota un grupo (HO-alcanil)₂-N-, (HO-alquenil)₂-N- o (HO-alquinil)₂-N- o HO-alcanil-NH-, HO-alquenil-NH- o HO-alquinil-NH-, donde el grupo alcanilo, alquenilo o alquinilo es como se ha definido;

un grupo alcanilamino, alquenilamino o alquinilamino denota un grupo HN-alcanilo, HN-alquenilo o HN-alquinilo o N-dialcanilo, N-dialquenilo o N-dialquinilo, donde el grupo alcanilo, alquenilo o alquinilo es como se ha definido;

un grupo halógeno es cloro, bromo, flúor o yodo, donde se prefiere flúor;

un grupo arilo preferentemente denota un grupo hidrocarbonado aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico, preferentemente monocíclico con entre seis y quince átomos de carbono, donde el grupo arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R', donde R' es como se ha definido; el grupo arilo es preferentemente -o-C₆H₄-R', -m-C₆H₄-R', -p-C₆H₄-R', o fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, antraceno, en particular 1-antraceno y 2-antraceno que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R', más preferentemente un grupo fenilo, -o-C₆H₄-R', -m-C₆H₄-R', -p-C₆H₄-R';

un grupo heteroarilo denota un grupo hidrocarbonado aromá-

tico de 5 miembros donde al menos uno de los átomos de carbono se reemplaza por un heteroátomo seleccionado entre O, N, S, o un grupo hidrocarbonado aromático de 6 miembros donde al menos uno de los átomos de carbono se reemplaza por un átomo de N, S, y donde el grupo hidrocarbonado aromático monocíclico de 5 o 6 miembros está opcionalmente fusionado a otro anillo hidrocarbonado aromático o no aromático de entre 5 y 7 miembros, preferentemente de 5 o 6 miembros, donde en el anillo hidrocarbonado aromático o no aromático monocíclico adicional uno o más, preferentemente uno o dos átomos de carbono pueden reemplazarse por un heteroátomo seleccionado entre O, N, S; los ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo son tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,2,5-oxadiazol-3-ilo, 1,2,5-oxadiazol-4-ilo, 1,2,5-tiadiazol-3-ilo, 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 1,2,5-tiadiazol-4-ilo, 4-imidazolilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 2-pirazinilo, 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 1H-tetrazol-2-ilo, 1H-tetrazol-3-ilo, tetrazolilo, indolilo, indolinilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinazolinilo, quinoxazolinilo, o preferentemente quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo,

82

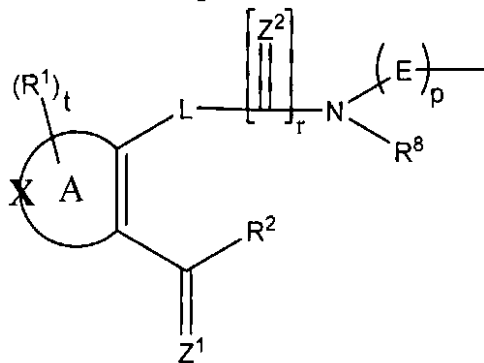
tetrahidroisoquinolinilo; el grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^9 , donde R^9 es como se ha definido; los expertos en la materia reconocerán que en la definición dada el reemplazo de un "átomo de carbono" por un heteroátomo incluye cualquier átomo de hidrógeno unido a dicho átomo de carbono;

un grupo aralquilo denota un grupo arilo como se ha definido que está unido a la molécula de la presente invención a través de un puente alcanilo, alquenilo o alquinilo, donde alcanilo, alquenilo o alquinilo es como se ha definido; los grupos aralquilo preferidos son $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ (bencilo), $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ (feniletilo), $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{o}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}'$, $-\text{m}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}'$, $-\text{p}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}'$; el grupo aralquilo puede estar opcionalmente sustituido sobre la porción arilo y/o alcanilo, alquenilo o alquinilo con uno o más sustituyentes R^9 , donde R' es como se ha definido.

El significado de E incluye grupos alcanilo, alquenilo o alquinilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^9 , donde alcanilo alquenilo o alquinilo es como se ha definido y el significado de E además incluye un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^9 como por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo o grupos aromáticos carbocíclicos como por ejemplo fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, antracenilo, en particular 1-antracenilo y 2-antracenilo, y heteroaromáticos como por ejemplo N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 2-tienilo, 3-tienilo,

2-furanilo, 3-furanilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 2-piranilo, 3-piranilo, 4-piranilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 5-pirazolilo, 2-pirazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo y 5-oxazolilo. E también incluye sistemas de anillos aromáticos policíclicos fusionados como por ejemplo 9H-tioxanten-10,10-dióxido en donde un anillo carbocíclico aromático o anillo heteroarilo está fusionado a al menos un anillo heteroarilo.

El significado de Y incluye hidrógeno, halógeno, alcanilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo o O-aralquilo, donde todos los grupos mencionados pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R' como se define en la presente, o de manera alternativa Y es E o -O-E, donde E es como se define en la presente; en los grupos mencionados, además se prefiere que los sustituyentes R' opcionales sean halógeno. Y también puede ser



donde A, X, R¹, R², R⁸, Z¹, Z² y p tienen el significado que se ha definido.

DESCRIPCIÓN BREVE DE LAS FIGURAS

1. Estructura del replicón subgenómico del HCV de la línea celular ET. El replicón del HCV ET contiene el extre-

mo 5' del HCV (el sitio de ingreso al ribosoma interno del HCV (IRES) y unos pocos de los primeros aminoácidos de la proteína nuclear del HCV), que dirige la producción de una proteína de fusión de luciferasa de luciérnaga (Luc), ubiquitina (Ubi) y neomicina fosfotransferasa (Neo^R). Al cortarse la ubiquitina, se liberan las proteínas Luc y Neo^R. El elemento IRES del EMCV controla la traducción de las proteínas estructurales del HCV NS3-NS5. La proteína NS3 corta la poliproteína del HCV para liberar las proteínas NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B maduras, que son necesarias para la replicación del HCV. En el extremo 3' del replicón se halla la NTR 3' auténtica del HCV. Las localizaciones de las tres mutaciones adaptativas para realizar el cultivo celular se indican con flechas (referencia 1).

En la invención también se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), en una forma libre o en forma de sales farmacéuticamente aceptables o de derivados funcionales desde el punto de vista fisiológico, en combinación con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El término "derivado funcional desde el punto de vista fisiológico", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a compuestos que no presentan actividad farmacéutica por sí solos, sino que son transformados en las formas con actividad farmacéutica respectivas *in vivo*, es decir, en el sujeto en el que se administra el compuesto. Los ejemplos de derivados funcionales desde el punto de

vista fisiológico incluyen prodrogas como las que se describirán más adelante en la presente solicitud.

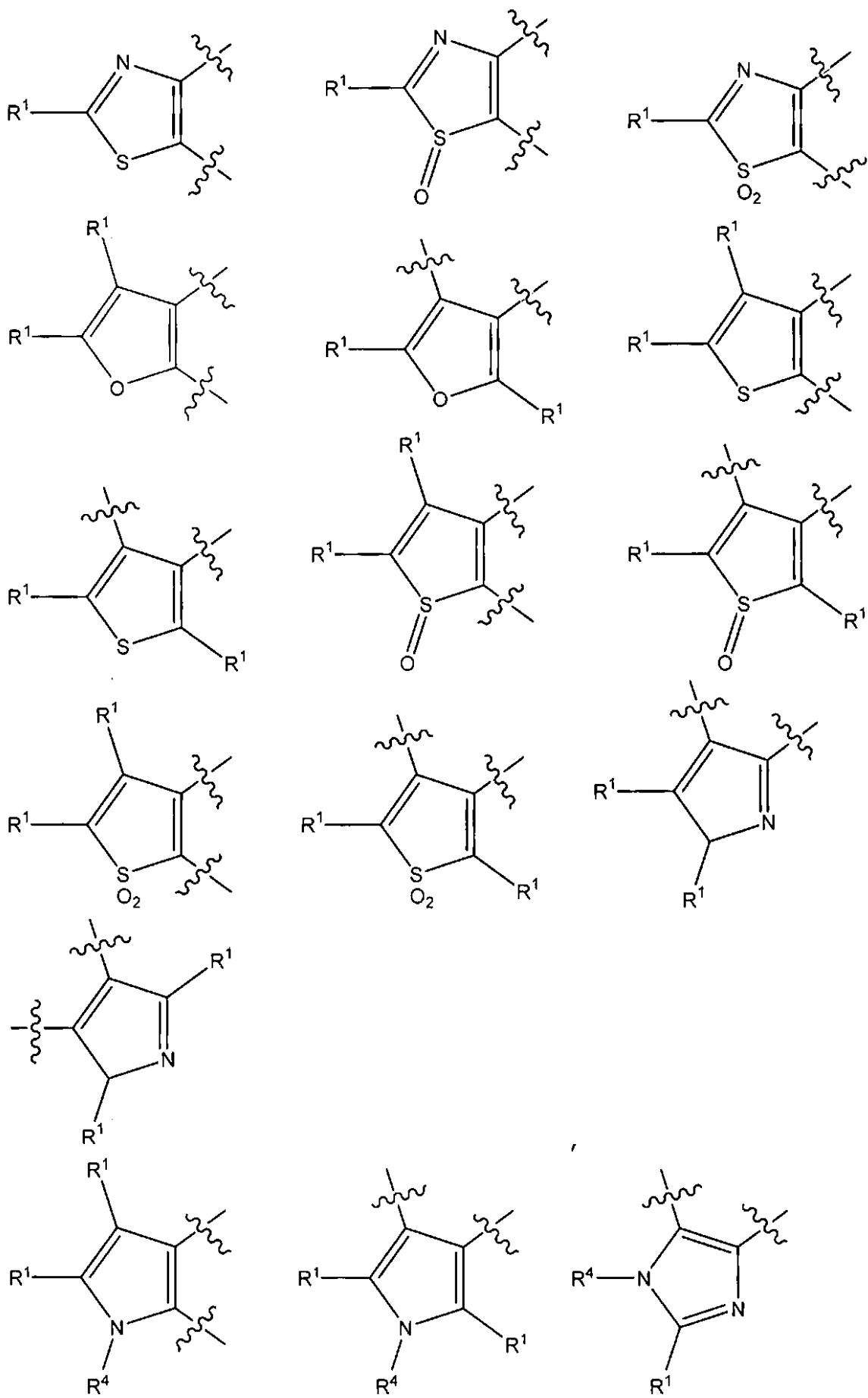
Como se la usa en la presente documentación, una prodroga es un derivado de una sustancia que, después de la administración, es metabolizado in vivo, por ejemplo, por hidrólisis o debido al procesamiento por parte de una enzima, para obtener un metabolito activo. Las prodrogas abarcan aquellos compuestos donde uno o más de los grupos químicos de dicha sustancia han sido modificados por medios químicos, donde dichas modificaciones incluyen, por ejemplo, derivados de éster, fosfato o sulfato de los grupos hidroxilo, derivados de éster o amida de los grupos carboxílicos, derivados de imina, amida o urea de los grupos amino, y semejantes.

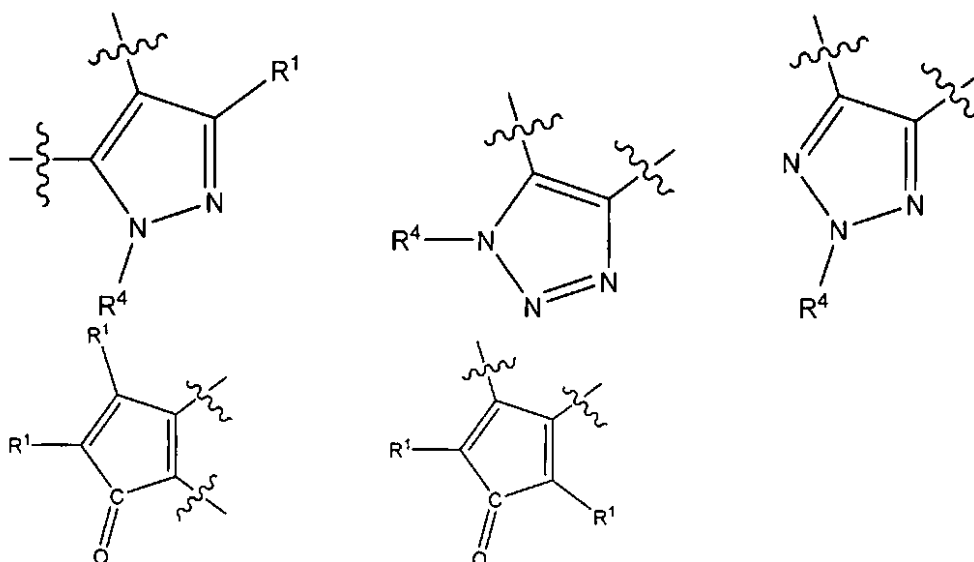
Más aun, los compuestos y las composiciones de acuerdo con la presente invención pueden usarse preferiblemente cuando los pacientes están infectados por dos virus diferentes o cuando sufren infecciones virales y enfermedades inflamatorias o autoinmunes.

Realizaciones específicas

En algunas realizaciones A es un anillo hidrocarbonado aromático de 5 miembros donde uno o más, preferentemente uno o dos de los átomos de carbono se reemplazan por un grupo X, donde X se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en S, O, N o NR⁴.

En algunas realizaciones A se selecciona entre el grupo que comprende:

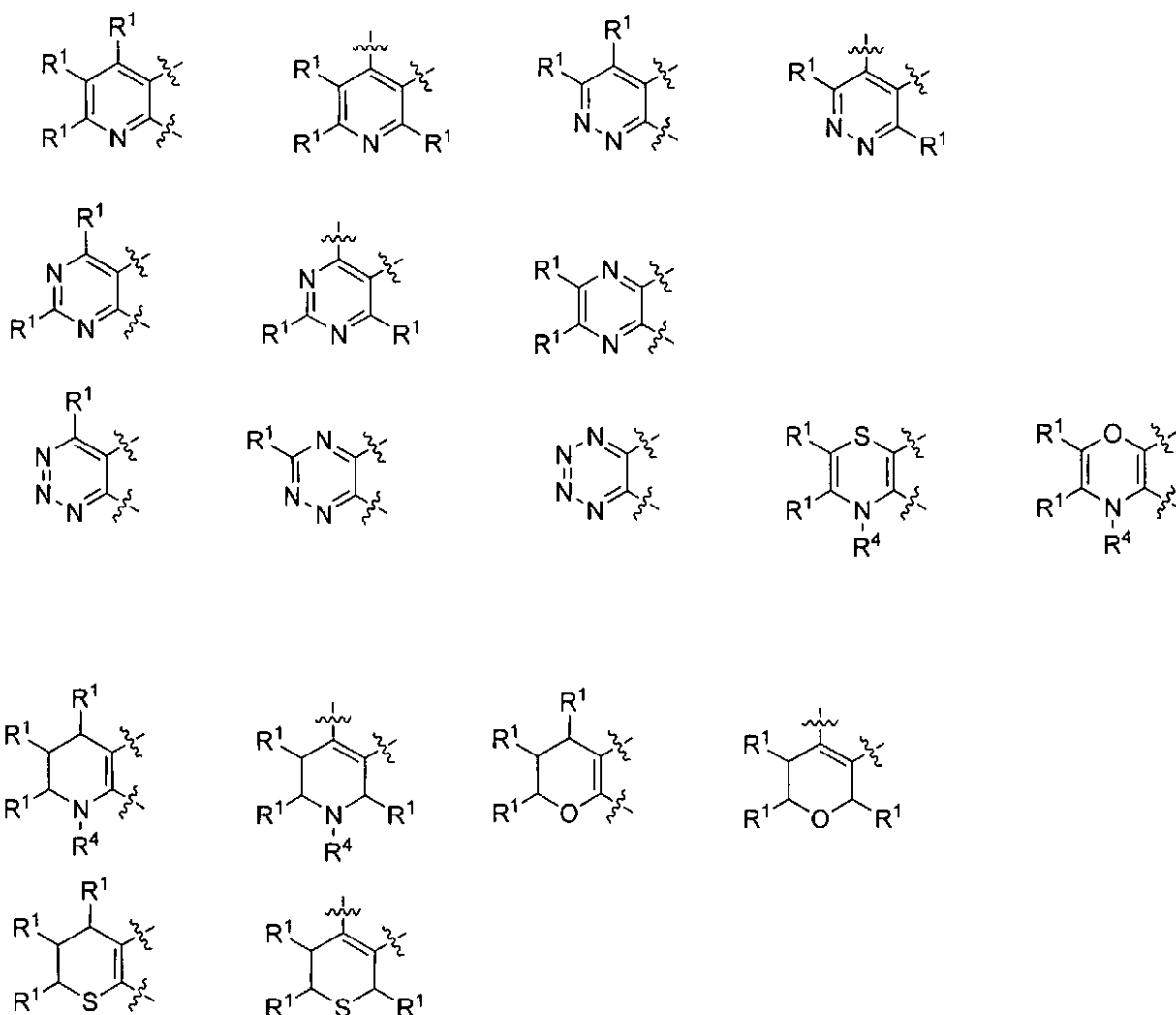




donde R¹ y R⁴ son como se han definido.

En algunas realizaciones A es un anillo hidrocarbónico aromático de 6 miembros donde uno o más, preferentemente uno o dos de los átomos de carbono se reemplazan por un grupo X, donde X se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en S, O o N,

En algunas realizaciones A se selecciona entre el grupo que comprende:



donde R^1 y R^4 son como se han definido.

En algunas realizaciones R^1 es H, OH, alcanilo, cicloalquilo, halógeno, haloalcanilo CO_2H o SO_3H o tetrazol.

En algunas realizaciones R^2 es OH, NH_2 , NHOH , NHR^7 , NR^7OR^7 o OR^6 .

En algunas realizaciones R^6 es benzoiloximetilo, isobutiriloximetilo, 4-amino-butiloximetilo, butiriloximetilo, 1-(butiriloxi)etilo, 1-(butiriloxi)-2,2-dimetilpropilo, 1-dietilfosfonooxietilo, 2-(2-metoxietoxi)-acetiloximetilo, p-aminobenzoilmetilo, nicotiniloximetilo, pivaliloximetilo, glutariloximetilo, [2-(2-metoxietoxi)etoxi]-acetiloximetilo, 2-(morfolina-4-il)-etilo, 1-dietil-

fosfonooximetilo.

En algunas realizaciones R^3 es H, alcanilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, alcaniloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, O-arilo; O-cicloalquilo, halógeno, aminoalcanilo, aminoalquenilo, aminoalquinilo, akanilamino, alqueni-lamino, alquinilamino, hidroxilamino, haloalcanilo, haloal-quenilo, haloalquinilo, hidroxilalcanilo, hidroxilalqueni-lo, hidroxilalquinilo, haloalcaniloxi, haloalqueniloxi, haloalquiniloxi, heteroarilo, alcaniltio, alqueniiltio, al-quiniltio, S-arilo; S-cicloalquilo, aralquilo, preferente-mente H.

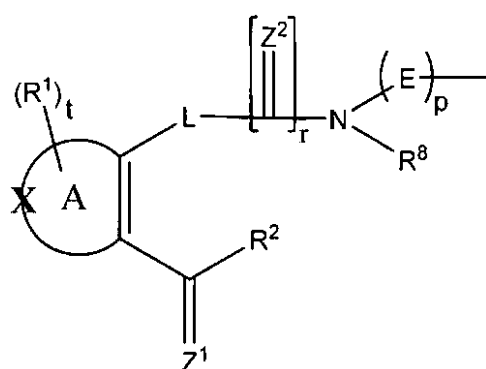
En algunas realizaciones R^4 es H, alcanilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, preferente-mente H.

En algunas realizaciones R^8 es H o alcanilo, alquenilo, alquinilo, preferentemente H o metilo.

En algunas realizaciones Z^1 y Z^2 son ambos O.

En algunas realizaciones Y es hidrógeno, halógeno, alca-nilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalqui-lo, heterocicloalquilo o O-aralquilo, donde todos los gru-pos mencionados pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 como se define en la presente, o de manera al-ternativa Y es E o -O-E, donde E es como se define en la presente; en los grupos mencionados, además se prefiere que los sustituyentes opcionales R^9 sean halógeno. Y también puede ser

46



donde A, X, R¹, R², R⁸, Z¹, Z² y p tienen el significado que se ha definido. Preferentemente Y es E como se define más adelante en la presente y más preferentemente Y es fenilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, el sistema de anillos fusionado bicíclico o tricíclico es un sistema de anillo bicíclico donde un anillo fenilo está fusionado a un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros o de manera alternativa un sistema de anillos tricíclico donde dos anillos fenilo están fusionados a un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, donde en el sistema de anillos tricíclico preferentemente el anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros se ubica entre los dos anillos fenilo, más preferentemente el sistema de anillos tricíclico es 9H-tioxanten-10,10-dióxido, donde todos los grupos mencionados están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R⁹.

En algunas realizaciones E es un grupo alquilo o cicloalquilo, preferentemente seleccionado entre el grupo que comprende metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, donde todos los grupos mencionados están opcional-

mente sustituidos con uno o más sustituyentes R⁹.

En algunas realizaciones E es un grupo arilo o heteroarilo seleccionado entre el grupo que comprende fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, antracenilo, en particular 1-antracenilo y 2-antracenilo, N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 2-piranilo, 3-piranilo, 4-piranilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 5-pirazolilo, 2-pirazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo y 5-oxazolilo, donde todos los grupos mencionados están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R⁹.

En algunas realizaciones E es un sistema de anillos fusionado bicíclico o tricíclico, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R⁹, preferentemente un grupo 9H-tioxanten-10,10-dióxido, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R⁹.

En algunas realizaciones R⁹ se selecciona entre el grupo que comprende ciano, nitro, halógeno, alcaniloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, cicloalquiloxi, haloalcanilo, haloalqueno, haloalquino, haloalquinilo, haloalcaniloxi, haloalquenoiloxi, haloalquiniloxi, cicloalquilo, hetrocicloalquilo, heteroarilo, alcanilo, alqueno, alquino o arilo, preferentemente R⁹ es Br, F, Cl, CF₃, OCF₃, -CN, ciclopropoxi, ciclobutoxi, isopropoxi, etoxi o metoxi.

En algunas realizaciones el grupo heteroarilo se selecciona entre el grupo que comprende imidazolilo, tienilo,

47

furano, piridilo, pirimidilo, pirano, pirazolilo, pirazinilo, tiazolilo, 1H-tetrazol-2-ilo, 1H-tetrazol-3-ilo, o oxazolilo.

En algunas realizaciones t es 0, 1 o 2.

En algunas realizaciones s es 0 o 1.

En algunas realizaciones $m = 1$ y D es O, S, SO_2 , NR^4 , o CH_2 , .preferentemente S o O, más preferentemente O.

En algunas realizaciones $m = 0$.

En algunas realizaciones $q = 0$.

En algunas realizaciones $n = 0$.

En algunas realizaciones r es 0 o 1.

En algunas realizaciones L es una unión simple.

En algunas realizaciones $q = 1$, $m = 1$ y $n = 1$, donde preferentemente $D = O$ y/o $R^3 = H$).

En algunas realizaciones $R^8 = H$.

En algunas realizaciones A es ciclopenteno, tiofeno, tiazol o dihidrotiofeno.

En algunas realizaciones $-(C=Z^1)-R^2$ es $COOH$.

En algunas realizaciones $R^1 = H$.

En algunas realizaciones Y es hidrógeno, halógeno, haloalcanilo, haloalquenilo, haloalquinilo, haloalcaniloxi, haloalqueniloxi, haloalquiniloxi, alcanilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo o E, preferentemente F, CF_3 , OCF_3 , o fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^9 , más preferentemente fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más F, Cl, metoxi, CF_3 , o OCF_3 .

En algunas realizaciones $q = 1$ y $n = 0$ o 1 y $m = 1$ y D

es preferentemente O.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $D=O$ (por lo tanto $m=1$), $n=0$, $q=1$, $t=1$, $Z^1=O$, $Z^2=O$, y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido con Cl, F y/o CF_3 o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por S.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $D=S$ (por lo tanto $m=1$), $n=0$, $q=1$, $t=1$, $Z^1=O$, $Z^2=O$ (por lo tanto $r=1$), y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido con Cl, F y/o CF_3 o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por S.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $D=O$ (por lo tanto $m=1$), R^3 es H (por lo tanto $n=1$), $q=1$, $t=1$, $Z^1=O$, $Z^2=O$, y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido con Cl, F y/o CF_3 o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por O.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $D=O$ (por lo tanto $m=1$), $n=0$,

A

$q=1$, $t = 1$, $Z^1=O$, $Z^2=O$, y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido con Cl, F y/o CF_3 o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por O.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $D=S$ (por lo tanto $m=1$), $n=0$, $q=1$, $t=1$, $Z^1=O$, $Z^2=O$ (por lo tanto $r=1$), y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido con Cl, F y/o CF_3 o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por O.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $D=O$ (por lo tanto $m=1$), $n=0$, $q=1$, $t=1$, $Z^1=O$, $Z^2=O$, y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido con Cl, F y/o CF_3 o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo aromático de cinco miembros, donde un átomo de carbono se reemplaza por O.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $D=S$ (por lo tanto $m=1$), $n=0$, $q=1$, $t=1$, $Z^1=O$, $Z^2=O$, y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido con Cl, F y/o CF_3 o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido

con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo aromático de cinco miembros donde un átomo de carbono se reemplaza por O.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), D=O (por lo tanto m=1), n=0, q=1, t=1, Z¹=O, Z²=O, y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido con Cl, F y/o CF₃ o OCF₃, e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo aromático de cinco miembros, donde un átomo de carbono se reemplaza por S.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), D=S (por lo tanto m=1), n=0, q=1, t=1, Z¹=O, Z²=O, y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido con Cl, F y/o CF₃ o OCF₃, y A es un anillo aromático de cinco miembros, donde un átomo de carbono se reemplaza por S.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), Z¹=O, Z²=O, q=0 o 1, t=2, E es fenileno que no está sustituido o está sustituido con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido con Cl, F y/o CF₃ o OCF₃, y R² junto con el átomo de nitrógeno que se une a R⁸ forman un anillo heterocíclico de 6 miembros con la condición de que R² es -[CH₂]_s y R⁸ se encuentra ausente; y

81

A es furano.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $Z^1=O$, $Z^2=O$, $q=0$ o 1 , $t=2$, E es fenileno que no está sustituido o está sustituido con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es H o F, y R^2 junto con el átomo de nitrógeno que se une a R^8 forman un anillo heterocíclico de 6 miembros con la condición de que R^2 es $-[CH_2]_s$ y R^8 se encuentra ausente; y A es furano.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por S.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por S.

En otra realización particularmente preferida, en los

compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por S.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por S.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por S.

En otra realización particularmente preferida, en los

compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por S.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por S.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por S.

En otra realización particularmente preferida, en los

compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente

con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado aromático.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸= H y E es fenilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸= H y E es fenilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado aromático.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸= H y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A

es un anillo hidrocarbonado no aromático.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por O.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por O.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por O.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por O.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por O.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por O.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por O.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por O.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por N.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por N.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por N.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por N.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por N.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por N.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por N.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por N.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por NR^4 .

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por NR^4 .

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por NR^4 .

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por NR^4 .

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $Z^1=0$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=0$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por NR^4 .

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $Z^1=0$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=0$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por NR^4 .

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $Z^1=0$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=0$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por NR^4 .

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $L=\text{enlace simple}$, $Z^1=\text{O}$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=\text{O}$, $q=0$, $t=1$, $R^2=\text{OH}$, $R^8=\text{H}$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por NR^4 .

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $L=\text{NH}$, $Z^1=\text{O}$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=\text{O}$, $q=0$, $t=1$, $R^2=\text{OH}$, $R^8=\text{H}$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por S .

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $L=\text{NH}$, $Z^1=\text{O}$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=\text{O}$, $q=0$, $t=1$, $R^2=\text{OH}$, $R^8=\text{H}$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por S .

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por S .

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por S .

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por S .

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$),

$Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por S.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por S.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por S.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$),

$Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma ma-

nera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $\text{L}=\text{NH}$, $\text{Z}^1=\text{O}$ (por lo tanto $r=1$), $\text{Z}^2=\text{O}$, $q=0$, $t=1$, $\text{R}^2=\text{OH}$, $\text{R}^8=\text{H}$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $\text{L}=\text{NH}$, $\text{Z}^1=\text{O}$ (por lo tanto $r=1$), $\text{Z}^2=\text{O}$, $q=0$, $t=1$, $\text{R}^2=\text{OH}$, $\text{R}^8=\text{H}$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $\text{L}=\text{NH}$, $\text{Z}^1=\text{O}$ (por lo tanto $r=1$), $\text{Z}^2=\text{O}$, $q=0$, $t=1$, $\text{R}^2=\text{OH}$, $\text{R}^8=\text{H}$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por O .

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por O .

En otra realización particularmente preferida, en los

compuestos de fórmula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por O .

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por O .

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por O .

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$),

$Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por O.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por O.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por O.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$),

$Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por N.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por N.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por N.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$),

$Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por N .

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por N .

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por N .

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$),

$Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por N.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por N.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $L=$ enlace simple, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por NR^4 .

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$),

$Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por NR^4 .

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por NR^4 .

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por NR^4 .

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$),

$Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por NR^4 .

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por NR^4 .

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por NR^4 .

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$),

$Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por NR^4 .

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L =enlace simple, $r=0$, $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por S .

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L =enlace simple, $r=0$, $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por S .

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L =enlace simple, $r=0$, $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 ,

OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbónico aromático, donde un carbono se reemplaza por S.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, r=0, Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸= H y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbónico no aromático, donde un carbono se reemplaza por S.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, r=0, Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸= H y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por S.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, r=0, Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸= H y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidro-

carbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por S.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $r=0$, $Z^2=0$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por S.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $r=0$, $Z^2=0$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por S.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $r=0$, $Z^2=0$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $r=0$, $Z^2=0$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbónico no aromático.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $r=0$, $Z^2=0$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbónico aromático.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I) L=enlace simple, $r=0$, $Z^2=0$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbónico no aromático.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $r=0$, $Z^2=0$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es fenileno que no está sustituido o

109

está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado aromático.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, r=0, Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸= H y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, r=0, Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸= H y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado aromático.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, r=0, Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸= H y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con

Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, r=0, Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸= H y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por O.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, r=0, Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸= H y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por O.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, r=0, Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸= H y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por O.

En otra realización particularmente preferida, en los

compuestos de fórmula (I) L =enlace simple, $r=0$, $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por O .

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L =enlace simple, $r=0$, $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por O .

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L =enlace simple, $r=0$, $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por O .

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L =enlace simple, $r=0$, $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido

o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por O.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, r=0, Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸= H y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por O.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, r=0, Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸= H y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por N.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, r=0, Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸= H y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es fenilo que de la misma manera no

está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por N.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, r=0, Z²=0, q=0, t=1, R²=OH, R⁸= H y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por N.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, r=0, Z²=0, q=0, t=1, R²=OH, R⁸= H y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por N.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, r=0, Z²=0, q=0, t=1, R²=OH, R⁸= H y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por N.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $r=0$, $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por N.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $r=0$, $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por N.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $r=0$, $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por N.

En otra realización particularmente preferida, en los

10A

compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $r=0$, $Z^2=0$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbónico aromático, donde un carbono se reemplaza por NR^4 .

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $r=0$, $Z^2=0$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbónico no aromático, donde un carbono se reemplaza por NR^4 .

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $r=0$, $Z^2=0$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbónico aromático, donde un carbono se reemplaza por NR^4 .

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $r=0$, $Z^2=0$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 ,

OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por NR⁴.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, r=0, Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸= H y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por NR⁴.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, r=0, Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸= H y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por NR⁴.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, r=0, Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸= H y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con

Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por NR⁴.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, r=0, Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸= H y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por NR⁴.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸= H y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por SO.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, q=0, t=1, R²=OH, R⁸= H y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A

es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por SO.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por SO.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por SO.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=NH, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo

109

hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por SO.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por SO.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por SO.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un

anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por SO.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $r=0$, $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por SO.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $r=0$, $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por SO.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $r=0$, $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por SO.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $r=0$, (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por SO.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por SO_2 .

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por SO_2 .

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por SO_2 .

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por SO_2 .

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=NH, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por SO_2 .

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por SO_2 .

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por SO_2 .

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por SO_2 .

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $r=0$, $Z^2=0$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbónico no aromático, donde un carbono se reemplaza por SO_2 .

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $r=0$, $Z^2=0$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbónico no aromático, donde un carbono se reemplaza por SO_2 .

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $r=0$, $Z^2=0$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por SO_2 .

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $r=0$, (por lo

tanto $r=1$), $Z^2=O$, $q=0$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por SO_2 .

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por S.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por S.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $Z^1=O$ (por lo

tanto $r=1$), $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por S.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por S.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por S.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $Z^1=O$ (por lo

tanto $r=1$), $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por S.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por S.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por S.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $Z^1=O$ (por lo

tanto $r=1$), $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ y E es fenilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L =enlace simple, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ y E es fenilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L =enlace simple, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L =enlace simple, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido

preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado aromático.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H y E es fenilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H y E es fenilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado aromático.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está

sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $Z^1=\text{O}$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=\text{O}$, $D=\text{O}$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=\text{OH}$, $R^3=\text{H}$, $R^8=\text{H}$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $Z^1=\text{O}$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=\text{O}$, $D=\text{O}$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=\text{OH}$, $R^3=\text{H}$, $R^8=\text{H}$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por O.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $Z^1=\text{O}$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=\text{O}$, $D=\text{O}$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=\text{OH}$, $R^3=\text{H}$, $R^8=\text{H}$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está

sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por O.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por O.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por O.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o

está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por O.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por O.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por O.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está

sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por O.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $Z^1=\text{O}$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=\text{O}$, $\text{D}=\text{O}$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $\text{R}^2=\text{OH}$, $\text{R}^3=\text{H}$, $\text{R}^8=\text{H}$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por N.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $Z^1=\text{O}$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=\text{O}$, $\text{D}=\text{O}$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $\text{R}^2=\text{OH}$, $\text{R}^3=\text{H}$, $\text{R}^8=\text{H}$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por N.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $Z^1=\text{O}$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=\text{O}$, $\text{D}=\text{O}$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $\text{R}^2=\text{OH}$, $\text{R}^3=\text{H}$, $\text{R}^8=\text{H}$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está susti-

tuido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por N.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por N.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por N.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o

está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por N.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por N.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por N.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está

sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por NR⁴.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por NR⁴.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por NR⁴.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es fenilo que de la misma manera no está susti-

118
tuido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por NR⁴.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por NR⁴.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por NR⁴.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está

sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por NR^4 .

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $\text{L}=\text{enlace simple}$, $\text{Z}^1=\text{O}$ (por lo tanto $r=1$), $\text{Z}^2=\text{O}$, $\text{D}=\text{O}$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $\text{R}^2=\text{OH}$, $\text{R}^3=\text{H}$, $\text{R}^8=\text{H}$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por NR^4 .

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $\text{L}=\text{NH}$, $\text{Z}^1=\text{O}$ (por lo tanto $r=1$), $\text{Z}^2=\text{O}$, $\text{D}=\text{O}$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $\text{R}^2=\text{OH}$, $\text{R}^3=\text{H}$, $\text{R}^8=\text{H}$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por S.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $\text{L}=\text{NH}$, $\text{Z}^1=\text{O}$ (por lo tanto $r=1$), $\text{Z}^2=\text{O}$, $\text{D}=\text{O}$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $\text{R}^2=\text{OH}$, $\text{R}^3=\text{H}$, $\text{R}^8=\text{H}$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido

preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por S.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=NH, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸= H y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por S.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=NH, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸= H y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por S.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=NH, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸= H y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está

sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por S.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=NH, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸= H y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por S.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=NH, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸= H y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por S.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=NH, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸= H y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o

está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por S.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $\text{L}=\text{NH}$, $\text{Z}^1=\text{O}$ (por lo tanto $r=1$), $\text{Z}^2=\text{O}$, $\text{D}=\text{O}$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $\text{R}^2=\text{OH}$, $\text{R}^3=\text{H}$, $\text{R}^8=\text{H}$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $\text{L}=\text{NH}$, $\text{Z}^1=\text{O}$ (por lo tanto $r=1$), $\text{Z}^2=\text{O}$, $\text{D}=\text{O}$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $\text{R}^2=\text{OH}$, $\text{R}^3=\text{H}$, $\text{R}^8=\text{H}$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $\text{L}=\text{NH}$, $\text{Z}^1=\text{O}$ (por lo tanto $r=1$), $\text{Z}^2=\text{O}$, $\text{D}=\text{O}$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $\text{R}^2=\text{OH}$, $\text{R}^3=\text{H}$, $\text{R}^8=\text{H}$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl , F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $L=NH$, $Z^1=O$ (por lo tanto $r=1$), $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ y E es

heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $\text{L}=\text{NH}$, $\text{Z}^1=\text{O}$ (por lo tanto $r=1$), $\text{Z}^2=\text{O}$, $\text{D}=\text{O}$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $\text{R}^2=\text{OH}$, $\text{R}^3=\text{H}$, $\text{R}^8=\text{H}$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $\text{L}=\text{NH}$, $\text{Z}^1=\text{O}$ (por lo tanto $r=1$), $\text{Z}^2=\text{O}$, $\text{D}=\text{O}$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $\text{R}^2=\text{OH}$, $\text{R}^3=\text{H}$, $\text{R}^8=\text{H}$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por O.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $\text{L}=\text{NH}$, $\text{Z}^1=\text{O}$ (por lo tanto $r=1$), $\text{Z}^2=\text{O}$, $\text{D}=\text{O}$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $\text{R}^2=\text{OH}$, $\text{R}^3=\text{H}$, $\text{R}^8=\text{H}$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferente-

mente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por O.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=NH, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸= H y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por O.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=NH, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸= H y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por O.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=NH, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸= H y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferente-

mente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por O.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=NH, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por O.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=NH, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por O.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=NH, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido prefe-

rentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por O.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=NH, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸= H y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por N.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=NH, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸= H y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por N.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=NH, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸= H y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido prefe-

rentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por N.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=NH, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por N.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=NH, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por N.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=NH, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferente-

mente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por N.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=NH, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por N.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=NH, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por N.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=NH, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferente-

mente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por NR⁴.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=NH, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸= H y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por NR⁴.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=NH, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸= H y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por NR⁴.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=NH, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸= H y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido prefe-

rentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por NR⁴.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=NH, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸= H y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por NR⁴.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=NH, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸= H y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por NR⁴.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=NH, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸= H y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido prefe-

125

rentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por NR⁴.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=NH, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por NR⁴.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, r=0, Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por S.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, r=0, Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con

Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por S.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $r=0$, $Z^2=0$, $D=0$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=\text{OH}$, $R^3=\text{H}$, $R^8=\text{H}$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por S.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $r=0$, $Z^2=0$, $D=0$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=\text{OH}$, $R^3=\text{H}$, $R^8=\text{H}$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por S.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $r=0$, $Z^2=0$, $D=0$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=\text{OH}$, $R^3=\text{H}$, $R^8=\text{H}$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con

Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por S.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, r=0, Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸= H y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por S.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, r=0, Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸= H y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por S.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, r=0, Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸= H y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente

con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por S.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, r=0, Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸= H y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado aromático.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, r=0, Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸= H y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, r=0, Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸= H y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido

127

preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado aromático.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I) L=enlace simple, r=0, Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸= H y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, r=0, Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸= H y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado aromático.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, r=0, Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸= H y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático.

En otra realización particularmente preferida, en los

compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $r=0$, $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $r=0$, $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $r=0$, $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por O.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $r=0$, $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=OH$, $R^3=H$, $R^8=H$ y E es fenileno que

no está sustituido o está sustituido con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por O.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, r=0, Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸= H y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por O.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I) L=enlace simple, r=0, Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸= H y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por O.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, r=0, Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸= H y E es fenileno que

no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por O.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, r=0, Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸= H y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por O.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, r=0, Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸= H y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por O.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, r=0, Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸= H y E es heteroarilo

que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por O.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, r=0, Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸= H y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por N.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, r=0, Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸= H y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por N.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, r=0, Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸= H y E es heteroarilo

que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por N.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, r=0, Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸= H y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por N.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, r=0, Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸= H y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por N.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, r=0, Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸= H y E es fenileno que

no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por N.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, r=0, Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸= H y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por N.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, r=0, Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸= H y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por N.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, r=0, Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸= H y E es fenileno que

no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por NR⁴.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, r=0, Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸= H y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por NR⁴.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, r=0, Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸= H y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por NR⁴.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, r=0, Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸= H y E es heteroarilo

que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por NR⁴.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, r=0, Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸= H y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por NR⁴.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, r=0, Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸= H y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por NR⁴.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, r=0, Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸= H y E es heteroarilo

que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado aromático, donde un carbono se reemplaza por NR⁴.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, r=0, Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸= H y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por NR⁴.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸= H y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por SO.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=

H y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por SO.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por SO.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por SO.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=NH, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H y E es fe-

nileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por SO.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=NH, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por SO.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=NH, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por SO.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=NH, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, q D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H y E es

heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por SO.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $r=0$, $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=\text{OH}$, $R^3=\text{H}$, $R^8=\text{H}$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por SO.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $r=0$, $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=\text{OH}$, $R^3=\text{H}$, $R^8=\text{H}$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por SO.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $r=0$, $Z^2=O$, $D=O$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=\text{OH}$, $R^3=\text{H}$, $R^8=\text{H}$ y E es fenileno que

no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por SO.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, r=0, (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por SO.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por SO₂.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=

134

H y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por SO₂.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por SO₂.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por SO₂.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=NH, Z¹=O (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H y E es fe-

nileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por SO_2 .

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $\text{L}=\text{NH}$, $\text{Z}^1=\text{O}$ (por lo tanto $r=1$), $\text{Z}^2=\text{O}$, $\text{D}=\text{O}$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $\text{R}^2=\text{OH}$, $\text{R}^3=\text{H}$, $\text{R}^8=\text{H}$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por SO_2 .

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $\text{L}=\text{NH}$, $\text{Z}^1=\text{O}$ (por lo tanto $r=1$), $\text{Z}^2=\text{O}$, $\text{D}=\text{O}$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $\text{R}^2=\text{OH}$, $\text{R}^3=\text{H}$, $\text{R}^8=\text{H}$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por SO_2 .

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), $\text{L}=\text{NH}$, $\text{Z}^1=\text{O}$ (por lo tanto $r=1$), $\text{Z}^2=\text{O}$, $\text{D}=\text{O}$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $\text{R}^2=\text{OH}$, $\text{R}^3=\text{H}$, $\text{R}^8=\text{H}$ y E es

heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por SO_2 .

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $r=0$, $Z^2=\text{O}$, $D=\text{O}$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=\text{OH}$, $R^3=\text{H}$, $R^8=\text{H}$ y E es fenileno que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por SO_2 .

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $r=0$, $Z^2=\text{O}$, $D=\text{O}$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=\text{OH}$, $R^3=\text{H}$, $R^8=\text{H}$ y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , e Y es fenilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por SO_2 .

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, $r=0$, $Z^2=\text{O}$, $D=\text{O}$, $m=1$, $n=1$, $q=1$, $t=1$, $R^2=\text{OH}$, $R^3=\text{H}$, $R^8=\text{H}$ y E es fenileno que

no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por SO₂.

En otra realización particularmente preferida, en los compuestos de fórmula (I), L=enlace simple, r=0, (por lo tanto r=1), Z²=O, D=O, m=1, n=1, q=1, t=1, R²=OH, R³=H, R⁸=H y E es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, e Y es heteroarilo que de la misma manera no está sustituido o está sustituido preferentemente con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, o OCF₃, y A es un anillo hidrocarbonado no aromático, donde un carbono se reemplaza por SO₂.

Los ejemplos de compuestos de acuerdo con esta invención pueden incluir cualquiera de los siguientes:

1. ácido 3-(2,3,5,6-Tetrafluoro-3'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-tiofen-2-carboxílico
2. ácido 4-(2'-Cloro-3,5-difluoro-bifenil-4-ilcarbamoil)-2,5-dihidro-tiofen-3-carboxílico
3. ácido 2-[3-Cloro-4-(2-cloro-6-fluoro-benciloxi)-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-encarboxílico
4. ácido 2-(2,3,5,6-Tetrafluoro-3'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico
5. ácido 2-[4-(2-Cloro-6-fluoro-benciloxi)-3-fluoro-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-encarboxílico

6. ácido 2-(3-Fluoro-3'-metoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-
ciclopent-1-encarboxílico
7. ácido 2-(3-bifenil-4-ilureido)benzoico
8. ácido 2-(2,3,5,6-tetrafluoro-3'-metoxibifenil-4-
ilcarbamoil)furan-3-carboxílico
9. ácido 4-(3'-etoxi-3,5-difluorobifenil-4-
ilcarbamoil)tiofen-3-carboxílico
10. ácido 2-(2,3,5,6-tetrafluoro-3'-metoxibifenil-4-
ilcarbamoil)ciclopent-1-encarboxílico
11. ácido 2-(2,3,5,6-tetrafluoro-2'-metoxibifenil-4-
ilcarbamoil)ciclopent-1-encarboxílico
12. ácido 2-(3,5-difluoro-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-
ilcarbamoil)ciclopent-1-encarboxílico
13. ácido 3-hidroxi-2-(2,3,5,6-tetrafluoro-3'-
(trifluorometoxi)bifenil-4-ilcarbamoil)ciclopent-1-
encarboxílico
14. ácido 2-(2-cloro-4'-metoxibifenil-4-
ilcarbamoil)ciclopent-1-encarboxílico
15. ácido 4-(3,5-difluoro-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-
ilcarbamoil)tiofen-3-carboxílico
16. ácido 5-(4-(2-cloro-6-fluorobenciloxi)-3-
fluorofenilcarbamoil)ciclopenta-1,4-diencarboxílico
17. ácido 3-(3,5-difluoro-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-
ilcarbamoil)tiofen-2-carboxílico
18. ácido 2-(3-fluoro-3'-metoxibifenil-4-
ilamino)nicotínico
19. ácido 2-(3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-

ilamino)nicotínico

20. ácido 5-ciclopropil-2-(5-metil-6-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-3-ilamino)benzoico
21. ácido 2-[4-(2-Cloro-6-fluoro-benciloxi)-3-fluoro-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-encarboxílico
22. ácido 2-[3,5-Dicloro-4-(2-cloro-6-fluoro-benciloxi)-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-encarboxílico
23. ácido 2-(2-Cloro-4'-dimetilamino-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico
24. ácido 3-(3-Fluoro-3'-metoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-tiofen-2-carboxílico
25. ácido 4-(2,3,5,6-Tetrafluoro-3'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-2,5-dihidro-tiofen-3-carboxílico

y las sales los mismos.

Aquellos versados en la técnica han de apreciar que la presente invención no abarca aquellos compuestos que comprenden entidades químicamente inestables, tales como, por ejemplo, grupos ozono o grupos que contienen átomos de carbono pentavalentes o átomos de oxígeno trivalentes, y semejantes. Por ende, se excluirán aquellas combinaciones o variaciones de los grupos químicos o las unidades que se describen en la presente documentación que den como resultado entidades químicamente inestables como las mencionadas.

Los grupos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcanilo, alquenilo y alquinilo y los grupos derivados de alcanilos, alquenilos o alquinilos (tales co-

mo, por ejemplo, alcaniloxilo) como los que se definen en la presente documentación, independientemente de una sustitución posible con uno o más residuos R' , pueden ser un grupo terminal en una cadena lateral que es una rama de los compuestos de la presente invención, o pueden estar localizados en una cadena lateral que es una rama de los compuestos de la presente invención. Por lo tanto, en el contexto de la presente invención, las formas mencionadas con anterioridad abarcan grupos cicloalquileo, heterocicloalquileo, arileno, heteroarileno, alcanileno, alquenileno y alquinileno y grupos derivados de alcanilenos, alquenilenos o alquinilenos.

En los compuestos de la presente invención, los residuos R' y R'' preferiblemente pueden no estar sustituidos con un grupo que comprende un segundo residuo R' y/o R'' o con un residuo adicional seleccionado entre R' y/o R'' . Ha de comprenderse que en la presente invención preferiblemente no se incluyen aquellos compuestos que comprenden cadenas laterales oligoméricas o poliméricas con varias unidades R' y/o R'' .

Ha de comprenderse que las realizaciones específicas descritas con anterioridad pueden combinarse de cualquier manera apropiada y razonable desde el punto de vista químico, con el fin de proveer realizaciones específicas adicionales.

Debido a sus propiedades farmacocinéticas favorables, los compuestos de la presente invención son apropiados para

un régimen de dosificación oral donde se administra un medicamento que comprende el compuesto de acuerdo con la presente invención una vez al día.

En una realización, los compuestos de la presente invención son para el tratamiento o la mejora de una enfermedad o una condición médica causadas por el HIV.

En una realización, los compuestos de la presente invención son para el tratamiento o la mejora de una enfermedad o una condición médica causadas por el HBV.

En una realización, los compuestos de la presente invención son para el tratamiento o la mejora de una enfermedad o una condición médica causadas por el HCV.

En una realización, los compuestos de la presente invención son para el tratamiento o la mejora de una enfermedad o una condición médica causadas por el HPMV.

En una realización, los compuestos de la presente invención son para la prevención del rechazo de transplantes debido a infecciones virales, por ejemplo, el rechazo de transplantes debido a una infección del HCMV, del HBV o del HCV.

En una realización, los compuestos de la presente invención son para el tratamiento de pacientes co-infectados por múltiples virus, por ejemplo, co-infectados por HIV/HBV o por HIV/HCV.

En una realización, los compuestos de la presente invención se aplican en una terapia combinada con interferones, tales como el interferón α o el interferón α pegilado.

138

Preferiblemente, los compuestos de acuerdo con la invención tienen una concentración de inhibición semi-máxima (IC_{50}) de 1 μM o menos, más preferiblemente de 200 nM o menos, y aun más preferiblemente de 20 nM o menos, para la inhibición de la dihidroorotato deshidrogenasa en un ensayo *in vitro*, y tienen una concentración eficaz semi-máxima (EC_{50}) de 10 μM o menos, preferiblemente de 1 μM o menos y aun más preferiblemente de 200 nM o menos, para la inhibición del virus en un ensayo *in vitro*.

Preferiblemente, los compuestos de acuerdo con la invención tienen una solubilidad en agua de 5 μg o más, preferiblemente de 10 $\mu g/ml$ o más, y/o tienen una disponibilidad oral absoluta (F) de 10% o más, más preferiblemente de 30% o más.

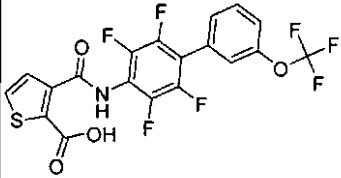
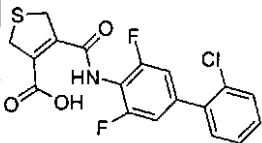
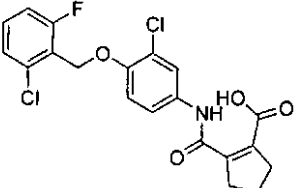
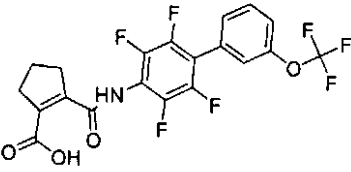
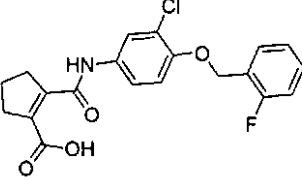
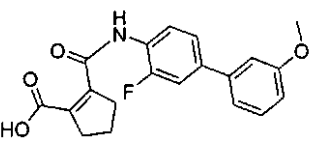
Los compuestos de acuerdo con la presente invención no son antimetabolitos y presentan efectos tóxicos significativamente menores sobre las células en comparación con los antimetabolitos.

Preferiblemente, los compuestos de acuerdo con la invención presentan una solubilidad elevada en solventes polares próticos, tal como en agua (una solubilidad $>10 \mu g/ml$ de H_2O), y/o su disponibilidad oral (F) es $>30\%$. Más aun, los compuestos de la presente invención preferiblemente son químicamente estables y su fabricación es económica y sencilla. Por consiguiente, la fabricación de los compuestos de la presente invención resulta poco costosa.

Debido al modo de acción de los compuestos de la presen-

te invención, que comprende la interacción con un blanco basado en una célula, es improbable que se generen cepas de virus resistentes.

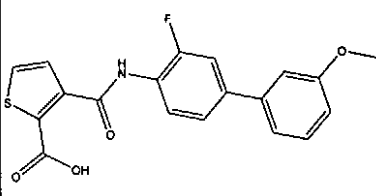
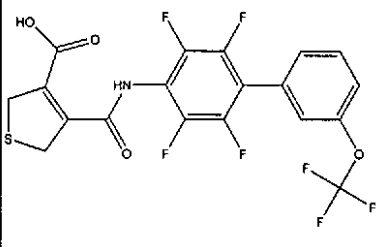
Los siguientes son ejemplos de los compuestos de acuerdo con la presente invención.

Com- puesto	Estructura	nombre UPAC
1		ácido 3-(2,3,5,6-Tetrafluoro-3'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-tiofen-2-carboxílico
2		ácido 4-(2'-Cloro-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)-2,5-dihidro-tiofen-3-carboxílico
3		ácido 2-[3-Cloro-4-(2-cloro-6-fluoro-benciloxi)-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-encarboxílico
4		ácido 2-(2,3,5,6-Tetrafluoro-3'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico
5		ácido 2-[4-(2-Cloro-6-fluorobenciloxi)-3-fluoro-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-encarboxílico
6		ácido 2-(3-Fluoro-3'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico

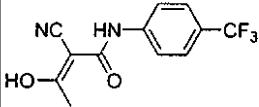
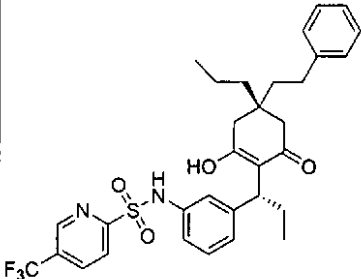
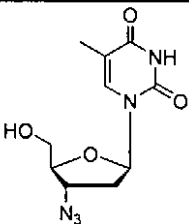
7		ácido 2-(3-biphenil-4-ilureido)benzoico
8		ácido 2-(2,3,5,6-tetrafluoro-3'-metoxibiphenil-4-ilcarbamoyl)furan-3-carboxílico
9		ácido 4-(3'-etoxi-3,5-difluorobiphenil-4-ilcarbamoyl)tiofen-3-carboxílico
10		ácido 2-(2,3,5,6-tetrafluoro-3'-metoxibiphenil-4-ilcarbamoyl)ciclopent-1-encarboxílico
11		ácido 2-(2,3,5,6-tetrafluoro-2'-metoxibiphenil-4-ilcarbamoyl)ciclopent-1-encarboxílico
12		ácido 2-(3,5-difluoro-3'-(trifluorometoxi)biphenil-4-ilcarbamoyl)ciclopent-1-encarboxílico
13		ácido 3-hidroxi-2-(2,3,5,6-tetrafluoro-3'-(trifluorometoxi)biphenil-4-ilcarbamoyl)ciclopent-1-encarboxílico
14		ácido 2-(2-cloro-4'-metoxibiphenil-4-ilcarbamoyl)ciclopent-1-encarboxílico

15		ácido 4-(3,5-difluoro-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilcarbamoil)tiofen-3-carboxílico
16		ácido 5-(4-(2-cloro-6-fluorobenciloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)ciclopenta-1,4-diencarboxílico
17		ácido 3-(3,5-difluoro-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilcarbamoil)tiofen-2-carboxílico
18		ácido 2-(3-fluoro-3'-(4-metoxibifenil-4-ilamino)nicotínico
19		ácido 2-(3,5-difluoro-3'-(4-metoxibifenil-4-ilamino)nicotínico
20		ácido 5-ciclopropil-2-(5-metil-6-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-3-ilamino)benzoico
21		ácido 2-[4-(2-Cloro-6-fluoro-benciloxi)-3-fluoro-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-encarboxílico
22		ácido 2-[3,5-Dicloro-4-(2-cloro-6-fluoro-benciloxi)-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-encarboxílico
23		ácido 2-(2-Cloro-4'-dimetilaminobifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico

100

24		ácido 3-(3-Fluoro-3'-metoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-tiofen-2-carboxílico
25		ácido 4-(2,3,5,6-Tetrafluoro-3'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-2,5-dihidro-tiofen-3-carboxílico

Las siguientes son referencias utilizadas en los ensayos realizados en la presente invención:

metaboli- to Leflu- nomida A771726		(E)-2-ciano-3-hidroxi-N-(4-(trifluorometil)fenil)but-2-enamida
Tiprana- vir		N-(3-((R)-1-((S)-2-hidroxi-6-oxo-4-fenetil-4-propilciclohex-1-enil)propil)fenil)-5-(trifluorometil)piridin-2-sulfonamida
AZT		1-((2R,4S,5S)-4-azido-5-(hidroximetil)tetrahidrofurano-2-il)-5-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona

Ejemplos

1. HIV (virus de la inmunodeficiencia humana)

Los compuestos de acuerdo con la presente invención se evaluaron contra el virus de la inmunodeficiencia humana 1 (HIV-1) en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) humanas. Se evaluó la actividad antiviral y la cito-

toxicidad contra un aislado del HIV-1 con tropismo por CCR5.

1.1. Preparación de las drogas

Los compuestos se solubilizaron en DMSO en una concentración de 40 mM. Las soluciones madre solubilizadas se almacenaron a -20°C hasta el día del ensayo. El día del ensayo, las soluciones madre se congelaron a temperatura ambiente y se usaron para generar las diluciones de trabajo de la droga que se usarían en las evaluaciones. Los compuestos se evaluaron usando una concentración de prueba máxima de 100 µM, con 8 diluciones semilogarítmicas adicionales en los ensayos en PBMC (con un rango de concentración de entre 100 µM y 0,01 µM). En el ensayo se incluyó azidotimidina (AZT) como compuesto antiviral de control positivo.

1.2. Evaluación de la eficacia en PBMC humanas

a. Materiales

Se obtuvo sangre humana fresca comercial en Biological Specialty Corporation (Colmar, PA). Los aislados clínicos del virus HIV-1_{91US005} (con tropismo por CCR5, del subtipo B) se obtuvieron en el Programa de Investigación y Reactivos de Referencia para el SIDA del NIH. Se preparó una solución madre de este virus usando PBMC humanas frescas y se la almacenó en nitrógeno líquido. Se retiró una alícuota pre-titulada de este virus del congelador y se la descongeló rápidamente hasta la temperatura ambiente en una recámara de seguridad biológica antes de usarla. La fitohemaglutini-

na (PHA) se obtuvo en Sigma (St. Louis, MO) y la interleuquina 2 (IL-2) recombinante se obtuvo en R&D Systems Inc. (Minneapolis, MN).

b. Evaluación de la eficacia anti-HIV en PBMC humanas frescas

Se aislaron PBMC humanas frescas, seronegativas para el HIV y para el HBV, de donantes analizados. Las células se hicieron precipitar y se lavaron 2-3 veces por medio de una centrifugación a baja velocidad, para luego suspenderlas nuevamente en PBS con el fin de eliminar las plaquetas contaminantes. Luego se diluyó sangre sometida a una leucoforesis 1:1 con solución salina amortiguada de Dulbecco (DPBS) (36 mg/l de piruvato de sodio, 50 mg/l de sulfato de estreptomicina, 100 mg/l de monosulfato de kanamicina, 1000 mg/l de glucosa, cloruro de calcio y cloruro de magnesio), se la colocó en una capa sobre 14 ml del medio de separación de linfocitos (LSM; Cellgro® por Mediatech, Inc.; densidad: $1,078 \pm 0,002$ g/ml) en un tubo de centrífuga de 50 ml y luego se la centrifugó durante 30 minutos a $600 \times G$. Las PBMC en bandas se separaron de la interfase resultante por medio de una aspiración suave y luego se lavaron dos veces con PBS, por medio de una centrifugación a baja velocidad. Después del lavado final, las células se enumeraron mediante una exclusión con azul Trypan y se suspendieron nuevamente a razón de 1×10^6 células/ml en el medio del Instituto Roswell Park Memorial 1640 (RPMI-1640), con la adición de 15% de suero fetal bovino (FBS) y L-glutamina 2

mM, 4 µg/ml de fitohemaglutinina (PHA, Sigma). Las células se incubaron durante 48-72 horas a 37°C. Después de la incubación, las PBMC se centrifugaron y se suspendieron nuevamente en RPMI 1640 con 15% de FBS, L-glutamina 2 mM, 100 U/ml de penicilina, 100 ng/ml de estreptomicina, 10 µg/de gentamicina y 20 U/ml de IL-2 humana recombinante (R&D Systems, Inc). La IL-2 se incluye en el medio de cultivo para mantener la división celular iniciada por la estimulación mitogénica con PHA. Las PBMC se mantuvieron en este medio en una concentración de $1-2 \times 10^6$ células/ml, con cambios del medio dos veces a la semana, hasta usarlas en el protocolo de ensayo. Las células se mantuvieron durante un máximo de dos semanas antes de que fueran consideradas demasiado viejas para usarlas en los ensayos y fueran descartadas. Se eliminaron los macrófagos derivados de monocitos del cultivo como resultado de la adherencia al recipiente usado para cultivar el tejido.

Para el ensayo convencional en PBMC, se agruparon células estimuladas con PHA de al menos dos donantes normales (se las mezcló), se las diluyó en un medio fresco hasta una concentración final de 1×10^6 células/ml y se las sembró en las cavidades interiores de una microplaca de 96 cavidades de fondo redondo, a razón de 50 µl/cavidad (5×10^4 células/cavidad). Se agruparon (se mezclaron) las células mononucleares de más de un donante para minimizar la variabilidad observada entre los donantes individuales, que fue el resultado de las diferencias cuantitativas y cuali-

tativas en la infección con el HIV y en la respuesta general ante la PHA y la IL-2 de las poblaciones de linfocitos primarios. Cada placa contiene cavidades control con virus/células (células más virus), cavidades experimentales (droga más células más virus) y cavidades control con el compuesto (droga más medio sin células, necesarias para monitorear la citotoxicidad por MTS). En este ensayo *in vitro*, la viabilidad de las PBMC permanece elevada durante todo el período de incubación. Entonces, se usaron las cavidades infectadas para evaluar la actividad antiviral y la citotoxicidad. Se prepararon diluciones de las drogas de prueba en una concentración 2X en tubos de microtitulación y se colocaron 100 µl de cada concentración en las cavidades apropiadas usando el formato convencional. Se colocaron 50 µl de una dilución predeterminada de la solución madre del virus en cada cavidad de prueba (MOI final: 0,1). Los cultivos de PBMC se mantuvieron durante siete días después de la infección a 37°C, con 5% de CO₂. Después de este período, se recolectaron muestras de los sobrenadantes libres de células para analizar la actividad de la transcriptasa inversa. Una vez tomadas las muestras de los sobrenadantes, se midió la citotoxicidad del compuesto agregando MTS en las placas usadas para la determinación de la viabilidad de las células. Las cavidades también se examinaron bajo el microscopio y se registraron todas las anormalidades.

c. Ensayo de la actividad de la transcriptasa inversa

Se usó una reacción de la transcriptasa inversa (RT)

basada en placas de microtitulación (Buckheit et al., AIDS Research and Human Retrovirus 7:295-302, 1991). El trifosfato de timidina ya tritiado (^3H -TTP, 80 Ci/mmol, NEN) se recibió en una mezcla 1:1 de H_2O desionizada y etanol y presentaba una radiactividad de 1 mCi/ml. Se preparó una mezcla de poli rA, el molde de oligo dT y el cebador (Pharmacia) como una solución madre, combinando 150 μl de ácido polirriboadenílico (poli rA; 20 mg/ml) con 0,5 de ácido oligodesoxitimidílico (oligo dT; 20 unidades/ml) y 5,35 ml de H_2O estéril desionizada; se separó la mezcla en alícuotas (1,0 ml) y se almacenaron dichas alícuotas a -20°C . El amortiguador para la reacción de la RT se preparó fresco cada día y consistió en 125 μl ácido etilenglicol tetraacético (EGTA) 1,0 M, 125 μl de H_2O desionizada, 125 μl de Triton X100 al 20%, 50 μl de Tris 1,0 M (pH 7,4), 50 μl de ditiotreitól (DTT) 1,0 M y 40 μl de MgCl_2 1,0 M. La mezcla de reacción final se preparó combinando 1 parte de ^3H -TTP, 4 partes de H_2O ionizada, 2,5 partes de la solución madre de poli rA y oligo dT y 2,5 partes del amortiguador de la reacción. Se colocaron diez microlitros de esta mezcla de reacción en una placa de microtitulación de fondo redondo y se agregaron y mezclaron 15 μl del sobrenadante que contenía el virus. La placa se incubó a 37°C durante 60 minutos. Después de la incubación, se colocó el volumen total de la reacción en filtros DE81 (Wallac), se lavó 5 veces, cada una durante 5 minutos en un amortiguador de fosfato de sodio al 5% o en SSC 2X (Life Technologies). Luego se reali-

zaron 2 lavados, cada uno durante 1 minuto en agua destilada, seguidos por otros 2 lavados, cada uno durante 1 minuto en 70% etanol, y luego se secó. La radiactividad incorporada (cuentas por minuto, CPM) se cuantificó usando técnicas convencionales de centelleo líquido.

d. ELISA del antígeno p24

Los conjuntos de elementos de ELISA se adquirieron en XpressBio Life Science Products (Frederick, Maryland). El ensayo se llevó a cabo de acuerdo con las instrucciones del fabricante. En cada ensayo, se generaron curvas de control para determinar con precisión la cantidad de antígeno p24 en la muestra respectiva. Los datos se obtuvieron por medio de un análisis espectrofotométrico a 450 nm, usando un lector de placas Molecular Devices SpectraMaxPlus. Las concentraciones finales de p24 se calcularon a partir de los valores de la densidad óptica, usando el conjunto de software Molecular Devices SOFTmax Pro.

e. Coloración con MTS para determinar la viabilidad en MDM y medir la citotoxicidad

En este ensayo, se colorearon placas con el colorante soluble basado en tetrazolio MTS (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolio; CellTiter 96 Reactive, Promega) para determinar la viabilidad de las células y cuantificar la toxicidad del compuesto. Una vez terminado el ensayo, se agregaron 20 µl del reactivo MTS por cavidad. Luego se incubaron las placas de microtitulación durante 4-6 horas a 37°C. Los intervalos

de incubación se seleccionaron sobre la base de las duraciones óptimas determinadas empíricamente para la reducción del colorante. Se usaron selladores adhesivos para placas en lugar de tapas, se invirtieron las placas selladas varias veces para mezclar el producto soluble de formazán formado y se realizó la lectura espectrofotométrica de la placa a 490/650 nm con un lector de placas Molecular Devices SpectraMaxPlus.

1.3. Análisis de los datos

Se calculan los valores de la IC₅₀ (50% de inhibición de la replicación de los virus), de la IC₉₀ (90% de inhibición de la replicación de los virus), de la TC₅₀ (50% de citotoxicidad) y del índice terapéutico (TI = TC/IC; también conocido como índice antiviral o AI).

1.4. Resultados

En la tabla 2 a continuación se provee un resumen de los resultados de los experimentos realizados para determinar la actividad antiviral de los compuestos contra el HIV-1_{91US005} en cultivos de PBMC.

Tabla 1. Actividad contra el HIV-1_{91US005} en PBMC humanas
 IC₅₀ para la DHODH: +++ = <20 nM; ++ = 20-200 nM; + = 200 nM - >1 µM; N.A. = no aplicable

Compuesto	DHODH IC ₅₀ /nM	Objetivo	EC ₅₀ /nM	EC ₉₀ /nM	TC ₅₀ /nM	Índice te- rapéutico
7	+++	RT	50	210	>100000	>2046
		p24	60	230		>1804

109

14	++	RT	5240	12200	>100000	>19
		p24	5180	16600		>19
6	++	RT	2190	6110	>100000	>45
		p24	1970	6250		>51
3	+++	RT	190	700	44800	239
		p24	190	630		230
4	+++	RT	60	210	42400	714
		p24	80	240		548
23	++	RT	1070	3480	>100000	>93
		p24	1000	3720		>99
24	++	RT	3970	9070	55800	14
		p24	4540	12300		12
2	+++	RT	920	2590	>100000	>109
		p24	1380	2770		>72
1	+++	RT	120	300	>100000	>842
		p24	170	300		>598
25	+++	RT	1560	3020	>100000	>64
		p24	1180	3160		>85
8	+++	RT	760	2700	>100000	>131
		p24	840	2970		>119
Leflunomida	+	RT	6020	9410	95500	16
		p24	4940	9040		19
Tipranavir	N. A.	RT	60	150	67100	1188
		p24	60	250		1104

2. HCV (virus de la hepatitis C)

2.1. Preparación de los compuestos

Los compuestos se solubilizaron en DMSO en una concentración de 40 mM. Se usó interferón alfa-2b humano recombinante (rIFNa-2b) como control antiviral positivo. Las concentraciones máximas en la prueba fueron de 100 μ M y 2 IU/ml para los compuestos 4SC y para el rIFNa-2b, respectivamente.

2.2. Línea celular que aloja el replicón subgenómico del HCV

La línea celular ET (luc-ubi-neo/ET) es una línea de hepatoma humano Huh7 que contiene un replicón subgenómico del HCV del genotipo 1b, con un indicador estable de luciferasa (Luc) y tres mutaciones adaptativas para realizar el cultivo celular (Pietschmann, T., V. Lohmann, A. Kaul, N. Krieger, G. Rinck, G. Rutter, D. Strand, y R. Bartenschlager. 2002. Persistent and transient replication of full-length hepatitis C virus genomes in cell culture. *J. Virol.* 76:4008-4021), y fue provista por el Dr. Ralf Bartenschlager (Departamento de Virología Molecular, Universidad de Heidelberg). El indicador Luc se usa como una medida indirecta de la replicación del replicón del HCV, ya que la actividad del indicador Luc es directamente proporcional a los niveles de ARN del HCV y los compuestos antivirales usados como controles positivos se comportan de manera comparable, usando objetivos de Luc o de ARN.

La línea celular ET se cultivó en medio esencial modificado de Dulbecco (DMEM), 10% de suero fetal bovino (FBS), 1% de penicilina-estreptomicina, 1% de glutamina, 250 μ g/ml

145

de Geneticin® (G418), en una incubadora con 5% de CO₂ a 37°C. El medio de ensayo para la evaluación anti-HCV fue DMEM con 5% de suero fetal bovino (FBS), 1% de penicilina-estreptomicina y 1% de glutamina.

2.3. Evaluación de la actividad antiviral contra el replicón subgenómico del HCV

Los compuestos se evaluaron en un ensayo modificado del replicón del HCV. A continuación se provee un resumen del ensayo convencional del replicón. Las células ET se sembraron en placas de 96 cavidades (Costar), a razón de 5×10^4 células/cavidad, en DMEM al 10% con 1% de penicilina-estreptomicina y 1% de glutamina. Se prepararon dos conjuntos de placas idénticas que se dedicaron, respectivamente, a la medición de la citotoxicidad o de la actividad antiviral. Al día siguiente, se diluyeron los artículos de prueba con el medio de ensayo para preparar 6 diluciones semilogarítmicas en serie. Luego se aplicó cada una de estas diluciones a las cavidades correspondientes que contenían las células ET. Se incluyó interferón alfa 1b humano recombinante (rIFNa-2b) como compuesto de control positivo. Después de 24 horas de incubación, se procesaron las células para obtener los valores de la EC₅₀ y la EC₉₀ (las concentraciones que resultan en inhibiciones de 50% y 90%, respectivamente), de la IC₅₀ (la concentración correspondiente a una reducción de 50% en la viabilidad celular) y del SI₅₀ (el índice selectivo: IC₅₀/EC₅₀), cuando fueran aplicables. Los niveles del replicón del HCV se evaluaron leyendo la

actividad de Luc derivada de los replicones. Las concentraciones citotóxicas de las drogas que fueron apropiadas para reducir la cantidad de células se evaluaron con el ensayo de proliferación celular CytoTox-1 (Promega, Madison, WI), de acuerdo con el protocolo del fabricante. Se aplicó la siguiente modificación al protocolo convencional cuando se usaron las sustancias que se detallan en la tabla 2: los compuestos se evaluaron con 6 diluciones semilogarítmicas, con concentraciones de prueba máximas de 100 μ M. Las células se hallaban en una confluencia >75% cuando se aplicaron los compuestos, y fueron procesadas 24 horas después de la incubación con los artículos de prueba. En este ensayo con el replicón, se usó el compuesto rIFNa-2b humano como control positivo en paralelo, y se obtuvieron valores de la IC₅₀ dentro de los rangos aceptables normalmente observados al realizar ensayos antivirales.

2.4 Resultados

En la tabla 2 a continuación se provee un resumen de los resultados de los experimentos realizados para determinar la actividad antiviral de los compuestos contra el HCV. Tabla 2. Actividad en el ensayo con el replicón del HCV modificado

IC₅₀ para la DHODH: +++ = <20 nM; ++ = 20-200 nM; + = 200 nM - >1 μ M; N.A. = no aplicable

Compuesto	DHODH IC ₅₀ /nM	Objetivo	Actividad antiviral EC ₅₀ /nM	TC ₅₀ /nM	Índice te- rapéutico
-----------	-------------------------------	----------	--	----------------------	-------------------------

6	++	Replicón Luc	4640 nM	>30 µM	>6
3	+++	Replicón Luc	500 nM	>100 µM	>200
5	++	Replicón Luc	1790 nM	>30 µM	>16
21	++	Replicón Luc	1740 nM	>30 µM	>17
22	++	Replicón Luc	1760 nM	>30 µM	>17
4	+++	Replicón Luc	80 nM	83,77 µM	>1047
2	+++	Replicón Luc	680 nM	>100 µM	>147
1	+++	Replicón Luc	23 nM	>100 µM	>1250
Leflunomida	++	Replicón Luc	>100 µM	>100 µM	1
rIFNa-2b	N.A.	Replicón Luc	0,11 IU/ml	>2 IU/ml	>18,2

3. HBV (virus de la hepatitis B)

3.1. Preparación de los compuestos

Los compuestos se solubilizaron en DMSO en una concentración de 40 mM. Se usó (-)-2'-desoxi-3'-tiacitidina (3TC) como control antiviral positivo. Las concentraciones máximas en la prueba fueron de 10 µM para los compuestos 4SC y

de 1 μ M para la 3TC.

3.2. Evaluación anti-HBV con células HepG2 2.2.15

Se usó un ensayo anti-HBV como el que se describe en Korba, BF y Milman, G., 1991 (A cell culture assay for compound which inhibits hepatitis B virus replication. Antiviral Res. 15: 217-228) y en Korba, BF y Gerin, JL., 1992 (Use of a standardized cell culture assay to assess activities of nucleoside analogs again hepatitis B virus replication. Antiviral Res. 19: 55-70), con modificaciones para medir las copias de ADN extracelular del HBV por medio de una PCR en tiempo real (qPCR/TaqMan). En resumen, se sembraron células HepG2-2.2.15 en placas de microtitulación de 96 cavidades. Solamente se emplearon las cavidades interiores para reducir los "efectos de borde" observados durante el cultivo de las células; las cavidades exteriores se llenaron con un medio completo para ayudar a minimizar la evaporación de las muestras. Después de 16-24 horas, se lavó la monocapa confluyente de células HepG2-2.2.15 y se reemplazó el medio por un medio completo que contenía diversas concentraciones de un compuesto de prueba por triplicado. Se usó 3TC como control positivo y se agregó medio solo a las células como control negativo. Tres días después, se reemplazó el medio de cultivo por un medio fresco que contenía la droga diluida apropiadamente. Seis días después de la administración inicial del compuesto de prueba, se recolectó el sobrenadante del cultivo celular, se lo trató con pronasa y luego se lo usó en un ensayo cuantita-

147

tivo de qPCR TaqMan. La actividad antiviral se calculó a partir de la reducción en los niveles de ADN del HBV (IC₅₀). Se usó un conjunto de elementos para evaluar la proliferación celular por medio de una titulación en solución 96 @Aqueous (Promega, Madison, WI) con el objeto de medir la viabilidad de las células, la cual se empleó para calcular la toxicidad (TC₅₀). El índice terapéutico (TI) se calculó como TC₅₀/IC₅₀

3.3. Resultados

En la tabla 3 a continuación se provee un resumen de los resultados de los experimentos realizados para determinar la actividad antiviral de los compuestos contra el HBV.

Tabla 3. Actividad contra el HBV en células HepG2

IC₅₀ para la DHODH: +++ = <20 nM; ++ = 20-200 nM; + = 200 nM - >1 µM; N.A. = no aplicable

Compuesto	DHODH IC ₅₀ /nM	Concentración de prueba máxima	Actividad antiviral EC ₅₀	TC ₅₀	Índice te- rapéutico
3	+++	10 µM	>10 µM	>10 µM	1
4	+++	10 µM	>10 µM	>10 µM	>1047
17	+++	10 µM	6,4 µM	>10 µM	>1,55
1	+++	10 µM	4,8 µM	>10 µM	>2,08
3TC	N.A.	1 µM	0,004 µM	>1 µM	>250

4. RSV (virus respiratorio sincicial), DENV (virus del dengue), YFV (virus de la fiebre amarilla), WNV (virus del Ni-

lo occidental)

4.1. Preparación de los compuestos

Los compuestos se solubilizaron en DMSO en una concentración de 40 mM. Se usó ribavirina como control antiviral positivo. Las concentraciones máximas en la prueba fueron de 10 μ M para los compuestos 4SC y de 100 μ g/ml (RSV, YFV, WNV) y 200 μ g/ml (DENV) para la ribavirina.

4.2. Ensayos de citoprotección antiviral

Se empleó un procedimiento para evaluar la inhibición de los CPE (efectos citopáticos inducidos por virus) y con ello determinar la actividad antiviral de los compuestos contra el RSV (cepa Long en células Vero), contra el virus del dengue (el tipo 2 de la cepa Nueva Guinea en células Vero E6), contra el virus de la fiebre amarilla (cepa D-17 en células HeLa) y contra el virus del Nilo occidental (cepa NY-99 en células Vero). El ensayo se llevó a cabo como se describe en Buckwold, V.E., R.J.H. Wilson, A. Nalca, B.E. Beer, T.G. Voss, J. Turpin, R.W. Buckheit III, J. Wei, M. Wenzel-Mathers, E.M. Walton, R.J. Smith, M. Pallansch, P. Ward, J. Cavidades, L. Chuvala, S. Sloane, R. Paulman, J. Russell, T. Hartman, y R. Ptak. 2004. Antiviral activity of hop constituents against a series of DNA and RNA virus. Antiviral Res. 61(1): 57-62. Se realizaron ensayos antivirales para evaluar 6 diluciones en serie de cada compuesto por triplicado contra el ataque con el virus. De manera simultánea con las muestras de prueba, se emplearon controles celulares que contenían el medio solo, controles con célu-

las infectadas con el virus que contenían el medio y el virus, controles de la citotoxicidad del compuesto que contenían el medio y cada concentración del compuesto, controles de los reactivos que contenían el medio de cultivo solo (sin células) y controles colorimétricos de los compuestos que contenían el compuesto y el medio (sin células). Las placas se incubaron a 37°C en una atmósfera humidificada que contenía 5% de CO2 hasta que se observaron los CPE máximos en los cultivos control con el virus sin tratar. La inhibición de los CPE por el compuesto se determinó con un ensayo de la proliferación celular por medio de una titulación en solución 96 @Aqueous, con el objeto de obtener el porcentaje de reducción de los CPE en las células infectadas con el virus y el porcentaje de viabilidad celular en las cavidades control con el compuesto, sin infección.

4.3. Resultados

En las tablas 4, 5, 6 y 7 a continuación se provee un resumen de los resultados de los experimentos realizados para determinar la actividad antiviral de los compuestos contra el RSV, el DENV, el YFV y el WNV, respectivamente.

Tabla 4. Actividad contra la cepa Long del RSV en células Vero

IC₅₀ para la DHODH: +++ = <20 nM; ++ = 20-200 nM; + = 200 nM - >1 µM; N.A. = no aplicable

Compuesto	DHODH IC ₅₀ /nM	Concentración de prueba máxima	Actividad antiviral EC ₅₀	TC ₅₀	Índice te- rapéutico
-----------	-------------------------------	--------------------------------------	--	------------------	-------------------------

3	+++	10 µM	>10 µM	>10 µM	1
4	+++	10 µM	2,15 µM	7,96 µM	>3,70
17	+++	10 µM	>10 µM	>10 µM	1
1	+++	10 µM	2,1 µM	>10 µM	>4,88
Ribavirina	N.A.	100 µg/ml	7,95 µg/ml	>100 µg/ml	>12,6

Tabla 5. Actividad contra el DENV del tipo 2 (Nueva Guinea) en células Vero E6

IC₅₀ para la DHODH: +++ = <20 nM; ++ = 20-200 nM; + = 200 nM - >1 µM; N.A. = no aplicable

Compuesto	DHODH IC ₅₀ /nM	Concentración de prueba maxima	Actividad antiviral EC ₅₀	TC ₅₀	Índice te- rapéutico
3	+++	10 µM	0,083 µM	0,230 µM	2,77
4	+++	10 µM	0,067 µM	0,383 µM	5,72
17	+++	10 µM	>10 µM	1,46 µM	<1,46
1	+++	10 µM	0,072 µM	0,996 µM	13,8
Ribavirina	N.A.	200 µg/ml	26,5 µg/ml	>200 µg/µl	>7,55

Tabla 6. Actividad contra la cepa 17D del YFV en células

149

Vero

IC₅₀ para la DHODH: +++ = <20 nM; ++ = 20-200 nM; + = 200 nM
- >1 µM; N.A. = no aplicable

Compuesto	DHODH IC ₅₀ /nM	Concentración de prueba máxima	Actividad antiviral EC ₅₀	TC ₅₀	Índice te- rapéutico
3	+++	10 µM	2,19 µM	>10 µM	>4,57
4	+++	10 µM	0,681 µM	9,23 µM	13,5
17	+++	10 µM	2,25 µM	>10 µM	>4,44
1	+++	10 µM	0,232 µM	>10 µM	>43,1
Ribavirina	N.A.	100 µg/ml	7,33 µg/ml	>100 µg/ml	>13,6

Tabla 7. Actividad contra la cepa NY-99 del WNV en células Vero

IC₅₀ para la DHODH: +++ = <20 nM; ++ = 20-200 nM; + = 200 nM
- >1 µM; N.A. = no aplicable

Compuesto	DHODH IC ₅₀ /nM	Concentración de prueba máxima	Actividad antiviral EC ₅₀	TC ₅₀	Índice te- rapéutico
3	+++	10 µM	>10 µM	0,237 µM	<0,237
4	+++	10 µM	>10 µM	0,206 µM	<0,206
17	+++	10 µM	6,39 µM	>10 µM	>1,56

1	+++	10 µM	0,735 µM	>10 µM	>13,6
Ribavirina	N.A.	100 µg/ml	22,0 µg/ml	>100 µg/ml	>4,55

5. Virus de la influenza

5.1. Inhibición de la replicación del virus de la influenza

Se infectaron células A549 con un virus de la influenza aviar de una cepa altamente patogénica (virus aviar de placas H7N7) durante 16 horas (MOI = 0,01). Las células se incubaron con distintas concentraciones de los compuestos o del solvente (DMSO). La titulación de los virus de la siguiente generación se determinó en ensayos en placas. La cantidad de virus del control con DMSO se definió como 100%.

5.2. Resultados

En la tabla 8 a continuación se provee un resumen de los resultados de los experimentos realizados para determinar la actividad antiviral de los compuestos contra el virus de la influenza.

Tabla 8. Actividad contra el virus de la influenza (H7N7)
 IC₅₀ para la DHODH: +++ = <20 nM; ++ = 20-200 nM; + = 200 nM - >1 µM; N.A. = no aplicable

Compues- to	DHODH IC ₅₀ /nM	Concentración de prueba	Actividad antiviral, % de in- hibición	EC ₅₀
4	+++	30 µM	>90%	aproximadamente 3 µM

6	++	30 μ M	>80%	
9	+++	30 μ M	>80%	
10	+++	30 μ M	>80%	
11	+++	30 μ M	>90%	aproximadamente 3 μ M
5	++	30 μ M	>50%	
12	++	30 μ M	>80%	
13	+++	30 μ M	>50%	
8	+++	30 μ M	>50%	
14	++	30 μ M	>50%	
15	+++	30 μ M	>80%	
1	+++			aproximadamente 1,5 μ M
17	+++			aproximadamente 3 μ M

6. Virus del ébola

6.1. Inhibición de la replicación del virus del ébola

Se inocularon células Vero con el virus del ébola durante 1 hora. Luego se retiraron inóculos del virus y se los reemplazó por un medio que contenía distintas concentraciones de los compuestos o de DMSO. Después de realizar una incubación adicional, se retiraron los sobrenadantes y se determinaron las titulaciones de ARN viral. También se determinaron las titulaciones de partículas infecciosas con

anticuerpos monoclonales específicos. La cantidad de virus del control con DMSO se definió como 100%.

6.2. Resultados

En la tabla 9 a continuación se provee un resumen de los resultados de los experimentos realizados para determinar la actividad antiviral de los compuestos contra el virus del ébola.

Tabla 9. Actividad contra el virus del ébola

IC₅₀ para la DHODH: +++ = <20 nM; ++ = 20-200 nM; + = 200 nM - >1 µM; N.A. = no aplicable

Com- puesto	DHODH IC ₅₀ /n M	Concen- tración de prueba	Activi- dad an- tiviral, % de in- hibición	Concentra- ción de prueba	Actividad an- tiviral, % de inhibición
4	+++	31,6 µM	>90%	100 µM	>98%
6	++	31,6 µM	90%	100 µM	>98%

7. HCMV (citomegalovirus humano)

7.1. Inhibición de la replicación del HCMV

Se cultivan fibroblastos primarios de prepucio humano hasta obtener una capa subconfluyente (aproximadamente 90% de confluencia) y se los infecta con HCMV AD169-GFP, con una multiplicidad de infección para administrar GFP (GFP-MOI) de 0,25 (que corresponde a 0,25% de células positivas para GFP durante el tercer procedimiento de infección de 7 días, es decir, 3 días por cada ciclo de replicación del virus). Se permite la adsorción de los virus durante 1-2

151

horas, después de lo cual se retira el virus y se cultivan las células en un medio fresco. Los compuestos se agregan al medio inmediatamente después de la fase de absorción del virus, y las células infectadas con el HCMV y tratadas con la sustancia se incuban durante 7 días a 37°C. Se monitoreó la expresión de GFP, el efecto citopático inducido por el HCMV y la citotoxicidad potencial de las sustancias inducida por la droga.

7.2. Resultados

En la tabla 10 a continuación se provee un resumen de los resultados de los experimentos realizados para determinar la actividad antiviral de los compuestos contra el HCMV.

Tabla 10. Actividad contra el HCMV

IC₅₀ para la DHODH: +++ = <20 nM; ++ = 20-200 nM; + = 200 nM - >1 µM; N.A. = no aplicable

Compuesto	DHODH IC ₅₀ /nM	Concentración de prueba máxima	Actividad antiviral EC ₅₀	TC ₅₀	Índice te- rapéutico
1	+++	10 µM	0,780 µM	>10 µM	>12,8

REIVINDICACIONES

1. Un inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa que puede usarse en el tratamiento o la mejora de una enfermedad o una condición médica causadas por una infección de virus de ADN de cadena doble (virus de ADNcd), virus de ARN de cadena simple en el sentido positivo (virus de (+)ARNcs), virus de ARN de cadena simple en el sentido negativo (virus de (-)ARNcs), virus de ADN de cadena doble (ADNcd), virus de ARN de cadena simple que usan un intermediario de ADN para replicarse (virus de ARNcs-RT), virus de ADN de cadena doble que usan un intermediario de ARN durante la replicación del genoma (virus de ADNcd-RT), donde el inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa no es leflunomida o un metabolito de ésta.

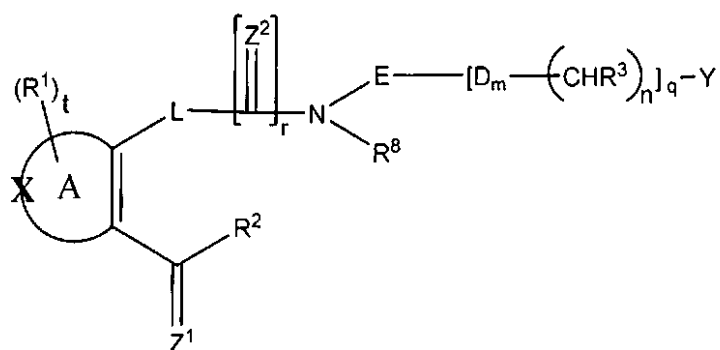
2. Un inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa de acuerdo con la reivindicación 1, que puede usarse en el tratamiento o la mejora de una enfermedad o una condición médica causadas por una infección de un virus seleccionado del grupo que comprende el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), el virus de la hepatitis C (HCV), el virus de la hepatitis B (HBV) y el virus de la influenza, el virus del polio BK (BKV), el citomegalovirus humano (HCMV), el virus de la fiebre del valle del Rift* (RVFV), el norovirus (NV), el virus de Lassa (LV), el virus del ébola (EBOV), el virus del Nilo occidental (WNV), el virus del dengue (DV), el virus respiratorio sincicial humano (RSV), el virus de la fiebre amarilla (YFV).

152

3. Un inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa que puede usarse en el tratamiento o la mejora de una enfermedad o una condición médica causadas por una infección viral de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde el inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa presenta una concentración de inhibición semi-máxima (IC_{50}) de 50 nM o menos para la inhibición de la dihidroorotato deshidrogenasa en un ensayo *in vitro* y una concentración eficaz semi-máxima (EC_{50}) de 200 nM o menos para la inhibición del virus en un ensayo *in vitro*.

4. Un inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa que puede usarse en el tratamiento o la mejora de una enfermedad o una condición médica causadas por una infección viral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa tiene una solubilidad en agua de 10 μ g/ml o más y/o una disponibilidad oral absoluta (F) de 30% o más.

5. Un inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa que puede usarse en el tratamiento o la mejora de una enfermedad o una condición médica causadas por una infección viral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa es un compuesto de la fórmula general (I) o un derivado funcional desde el punto de vista fisiológico o una sal tolerable desde el punto de vista farmacológico de éste,



(Fórmula I)

donde

A es un anillo hidrocarbonado aromático o no aromático de 5 o 6 miembros donde opcionalmente uno o más de los átomos de carbono se reemplazan por un grupo X, donde X se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en S, O, N, NR⁴, SO₂ y SO;

L es una unión simple o NH

D es O, S, SO₂, NR⁴, o CH₂;

Z¹ es O, S, o NR⁵;

Z² es O, S, o NR⁵;

R¹ en forma independiente representa H, halógeno, haloalcanilo, haloalquenilo, haloalquinilo, haloalcaniloxi, haloalqueniloxi, haloalquiniloxi, -CO₂R¹, -SO₃H, -OH, -CONR¹, -CR¹O, -SO₂-NR¹, -NO₂, -SO₂-R¹, -SO-R¹, -CN, alcaniloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, alcaniltio, alqueniltio, alquiniltio, arilo, -NR¹-CO₂-R¹, -NR¹-CO-R¹, -NR¹-SO₂-R¹, -O-CO-R¹, -O-CO₂-R¹, -O-CO-NR¹; cicloalquilo, heterocicloalquilo, alcanilamino, alquenilamino, alquinilamino, hidroxialcanilamino, hidroxialquenilamino, hidroxialquinilamino, -SH, heteroarilo, alcanilo, alquenilo o alquinilo;

R^{*} en forma independiente representa H, alcanilo, alqueni-

lo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aminoalcanilo, aminoalquenilo, aminoalquinilo, alcaniloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, -OH, -SH, alcaniltio, alqueniltio, alquiniltio, hidroxialcanilo, hidroxialquenilo, hidroxialquinilo, haloalcanilo, haloalquenilo, haloalquinilo, haloalcaniloxi, haloalqueniloxi, haloalquini-
loxi, arilo o heteroarilo;

R' en forma independiente representa H, $-CO_2R''$, $-CONR''R''$, $-CR''O$, $-SO_2NR''$, $-NR''-CO$ -haloalcanilo, haloalquenilo, haloalquinilo, $-NO_2$, $-NR''-SO_2$ -haloalcanilo, haloalquenilo, haloalquinilo, $-NR''-SO_2$ -alcanilo, $-NR''-SO_2$ -alquenilo, $-NR''-SO_2$ -alquinilo, $-SO_2$ -alcanilo, $-SO_2$ -alquenilo, $-SO_2$ -alquinilo, $-NR''-CO$ -alcanilo, $-NR''-CO$ -alquenilo, $-NR''-CO$ -alquinilo, $-CN$, alcanilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aminoalcanilo, aminoalquenilo, aminoalquinilo, alcanilamino, alquenilamino, alquinilamino, alcaniloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, - cicloalquiloxi, -OH, -SH, alcaniltio, alqueniltio, alquiniltio, hidroxialcanilo, hidroxialquenilo, hidroxialquinilo, hidroxialcanilamino, hidroxialquenilamino, hidroxialquinilamino, halógeno, haloalcanilo, haloalquenilo, haloalquinilo, haloalcaniloxi, haloalqueniloxi, haloalquini-
loxi, arilo, aralquilo o heteroarilo;

R'' en forma independiente representa hidrógeno, haloalcanilo, haloalquenilo, haloalquinilo, hidroxialcanilo, hidroxialquenilo, hidroxialquinilo, alcanilo, alqueni-

lo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aminoalcanilo, aminoalquenilo o aminoalquinilo

R¹ en forma independiente representa H o alcanilo

R² es H o OR⁶, NHR⁷, NR⁷OR⁷;

o R² junto con el átomo de nitrógeno que se une a R⁸ forma un anillo heterocíclico de entre 5 y 7 miembros, preferentemente de entre 5 y 6 miembros donde R² es -[CH₂]_s y R⁸ se encuentra ausente;

R³ es H, alcanilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, alcaniloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, -O-arilo; -O-cicloalquilo, -O-heterocicloalquilo, halógeno, aminoalcanilo, aminoalquenilo, aminoalquinilo, alcanilamino, alquenilamino, alquinilamino, hidroxilamino, hidroxilalcanilo, hidroxilalquenilo, hidroxilalquinilo, haloalcaniloxi, haloalqueniloxi, haloalquiniloxi, heteroarilo, alcaniltio, alqueniltio, alquiniltio, -S-arilo; -S-cicloalquilo, -S-heterocicloalquilo, aralquilo, haloalcanilo, haloalquenilo o haloalquinilo;

R⁴ es H, alcanilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

R⁵ es H, OH, alcaniloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, O-arilo, alcanilo, alquenilo, alquinilo o arilo;

R⁶ es H, alcanilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcaniloxialcanilo, alcaniloxialquenilo, alcaniloxial-

159

quinilo, alqueniloxialcanilo, alqueniloxialquenilo, alqueniloxialquinilo, alquiniloxialcanilo, alquiniloxialquenilo, alquiniloxialquinilo, acilalcanilo, (aciloxi)alcanilo, (aciloxi)alquenilo, (aciloxi)alquinilo acilo, (aciloxi)alcanildiéster no simétrico, (aciloxi)alquenildiéster no simétrico, (aciloxi)alquinildiéster no simétrico, o dialcanilfosfato, dialquenilfosfato o dialquinilfosfato;

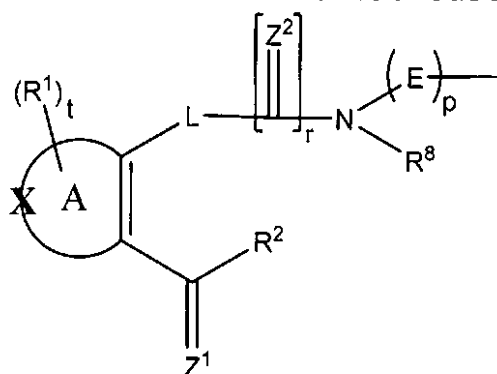
R⁷ es H, OH, alcanilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcaniloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, -O-arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, o -O-cicloalquilo, -O-heterocicloalquilo;

R⁸ es hidrógeno, alcanilo, alquenilo o alquinilo;

E es un grupo alcanilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo o un sistema de anillos fusionado bicíclico o tricíclico donde un anillo fenilo está fusionado a uno o dos anillos cicloalquilo o heterocicloalquilo monocíclicos o un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo bicíclico, o donde dos anillos fenilo están fusionados a un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo monocíclico, donde los anillos cicloalquilo y heterocicloalquilo monocíclicos y bicíclicos son como se definen en la presente, y donde todos los grupos mencionados pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R¹

Y es hidrógeno, halógeno, haloalcanilo, haloalquenilo, haloalquinilo, haloalcaniloxi, haloalqueniloxi, haloal-

quiniloxi, alcanilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo o un sistema de anillos fusionado bicíclico o tricíclico donde un anillo fenilo está fusionado a uno o dos anillos cicloalquilo o heterocicloalquilo monocíclicos o un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo bicíclico, o donde dos anillos fenilo están fusionados a un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo monocíclico, y donde todos los grupos mencionados pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R', o Y es



donde R¹, X, A, Z¹, Z², R⁸, R², E y p son como se definen en la presente;

m es 0 o 1;

n es 0 o 1;

p es 0 o 1;

q es 0 o 1;

r es 0 o 1;

s es entre 0 y 2; y

t es entre 0 y 3.

6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en una forma libre o en forma de una sal far-

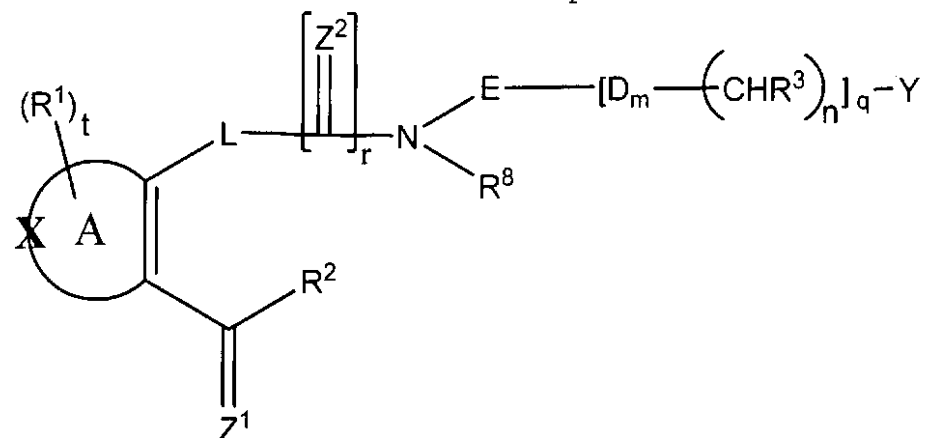
macéuticamente aceptable o de un derivado funcional desde el punto de vista fisiológico, y un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable, que puede usarse en el tratamiento o la mejora de una enfermedad o una condición médica causadas por una infección viral.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una composición de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la enfermedad o la indicación se seleccionan del grupo que comprende el rechazo de transplantes.

INHIBIDORES DE DIHIDROOROTATO DESHIDROGENASA COMO COMPUESTOS VIROSTÁTICOS

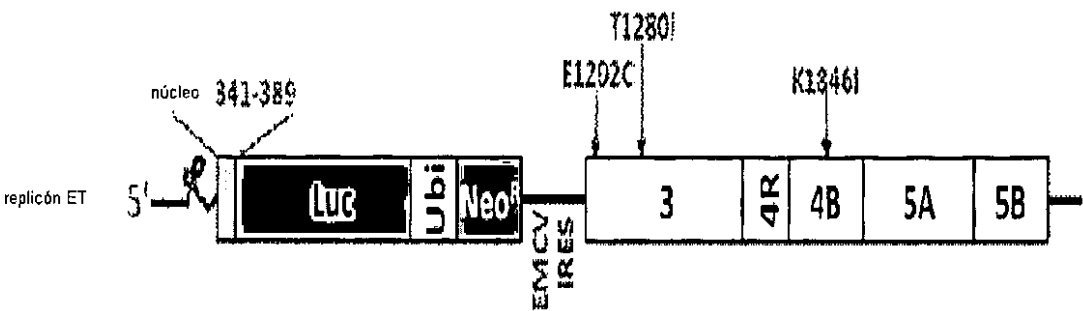
RESUMEN

Compuestos de la fórmula general (I) y sus sales y derivados funcionales desde el punto de vista fisiológico



que pueden usarse como medicamentos.

Fig. 1



(51) International Patent Classification:

A61K 31/196 (2006.01) A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/341 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2010/056042

(22) International Filing Date:

4 May 2010 (04.05.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

09159358.2 4 May 2009 (04.05.2009) EP
61/175,255 4 May 2009 (04.05.2009) US

(71) Applicant (for all designated States except US): 4SC AG
[DE/DE]; Am Klopferspitz 19a, 82152 Planegg-Martinsried (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): VITT, Daniel [DE/DE]; Obere Bahnhofstr. 7a, 82110 Germering (DE). GROEPPPEL, Manfred [DE/DE]; Baierplatz 5, 82131 Stockdorf (DE). BAUMGARTNER, Roland [DE/DE]; Keplerweg 6, 82152 Planegg-Martinsried (DE). LEBAN, Johann [AT/DE]; Kopernikusweg 5, 82152 Planegg-Martinsried (DE).

(74) Agent: KILGER, Ute; Boehmert & Boehmert, Holler-allee 32, 28209 Bremen (DE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

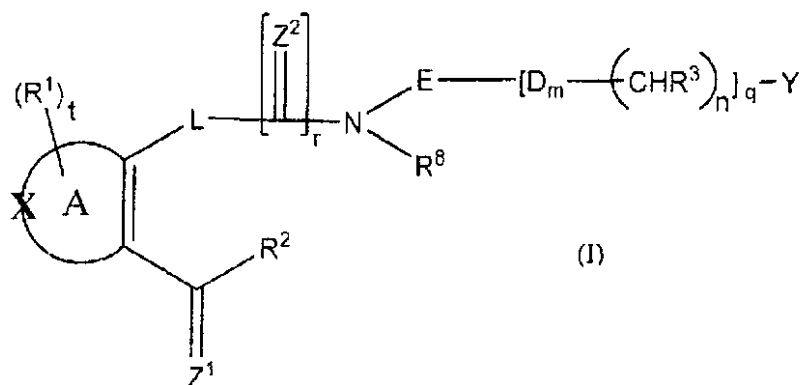
Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

(88) Date of publication of the international search report:

5 May 2011

(54) Title: DIHYDROOROTATE - DEHYDROGENASE INHIBITORS AS VIROSTATIC COMPOUNDS



(57) Abstract: The present invention relates to compounds of the general formula (I) and salts and physiologically functional derivatives thereof, for the use as a medicament.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/056042

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/196 A61K31/341 A61K31/381 A61K31/44 A61P31/12
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EP0-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/077639 A1 (ALMIRALL LAB [ES]; CASTRO PALOMINO LARIA JULIO CE [ES]; ERRA SOLA MONT) 3 July 2008 (2008-07-03) cited in the application page 1 - page 5 page 51 - page 59; table 1 page 60 - page 61; table 2 claims	1-7
X	----- WO 2004/056797 A1 (4SC AG [DE]) 8 July 2004 (2004-07-08) cited in the application page 2 - page 4 page 19, line 15 - line 17 page 21, line 1 - line 5 claims ----- -/--	1-7

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 March 2011

Date of mailing of the international search report

23/03/2011

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Damiani, Federica

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/056042

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/056746 A1 (4SC AG [DE]) 8 July 2004 (2004-07-08) cited in the application claims 1,2,4-15 page 27, line 4 - line 12 -----	1-7
X	WO 2004/056747 A1 (4SC AG [DE]) 8 July 2004 (2004-07-08) cited in the application page 27, line 22 - line 30 claims -----	1-7
X	WO 03/006425 A2 (4SC AG [DE]) 23 January 2003 (2003-01-23) cited in the application claims page 25 -----	1-7
X	WO 01/24785 A2 (INST OF MOLECUL & CELL BIOLOGY [SG]; TAN YIN HWEE [SG]; DRISCOLL JOHN) 12 April 2001 (2001-04-12) page 3 - page 12 page 28; claims 1-14 -----	1-4,6
X	WO 00/40242 A2 (AXXIMA PHARMACEUTICALS AG [DE]; ULLRICH AXEL [DE]) 13 July 2000 (2000-07-13) * abstract -----	1-4,6,7
Y	WO 2005/018330 A1 (PHARMASSET INC [US]; STUYVER LIEVEN J [BE]) 3 March 2005 (2005-03-03) page 19 * abstract -----	1-7
X	DE JULIAN-ORTIZ JESUS V ET AL: "Virtual Combinatorial Syntheses and Computational Screening of New Potential Anti-Herpes Compounds", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 42, 1 January 1999 (1999-01-01), pages 3308-3314, XP002199074, ISSN: 0022-2623, DOI: DOI:10.1021/JM981132U the whole document -----	1,5
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/056042

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	LEBAN J ET AL: "Biphenyl-4-ylcarbamoyl thiophene carboxylic acids as potent DHODH inhibitors", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 16, no. 2, 15 January 2006 (2006-01-15), pages 267-270, XP025106511, ISSN: 0960-894X, DOI: DOI:10.1016/J.BMCL.2005.10.011 [retrieved on 2006-01-15] the whole document -----	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/056042

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008077639	A1	03-07-2008	AR 064444 A1 01-04-2009
		AU 2007338321 A1 03-07-2008	
		CA 2674512 A1 03-07-2008	
		CL 36662007 A1 04-07-2008	
		EC SP099395 A 31-07-2009	
		EP 2121614 A1 25-11-2009	
		JP 2010513362 T 30-04-2010	
		KR 20090090352 A 25-08-2009	
		PE 18462008 A1 27-12-2008	
		US 2010074898 A1 25-03-2010	
		UY 30794 A1 31-05-2008	
WO 2004056797	A1	08-07-2004	AT 450498 T 15-12-2009
		AU 2003293914 A1 14-07-2004	
		AU 2003299316 A1 14-07-2004	
		BR 0317687 A 22-11-2005	
		BR 0317731 A 22-11-2005	
		CA 2509138 A1 08-07-2004	
		CA 2509139 A1 08-07-2004	
		CN 1732163 A 08-02-2006	
		CN 1732147 A 08-02-2006	
		CN 1939896 A 04-04-2007	
		EP 1578741 A1 28-09-2005	
		EP 1581477 A1 05-10-2005	
		EP 2283898 A1 16-02-2011	
		JP 2006514023 T 27-04-2006	
		JP 2006511564 T 06-04-2006	
		JP 2010215655 A 30-09-2010	
		KR 20050089843 A 08-09-2005	
		MX PA05006889 A 07-04-2006	
		MX PA05006890 A 07-04-2006	
		NZ 541382 A 30-04-2009	
		RU 2367650 C2 20-09-2009	
		ZA 200504387 A 22-02-2006	
WO 2004056746	A1	08-07-2004	US 2004176458 A1 09-09-2004
WO 2004056747	A1	08-07-2004	AU 2003300530 A1 14-07-2004
WO 03006425	A2	23-01-2003	AT 451349 T 15-12-2009
		AU 2002325315 B2 07-08-2008	
		BR 0211055 A 20-07-2004	
		CA 2452491 A1 23-01-2003	
		CN 1525954 A 01-09-2004	
		DK 1392642 T3 08-03-2010	
		WO 03006424 A1 23-01-2003	
WO 03006425	A2		EP 1392642 A2 03-03-2004
		EP 2093214 A1 26-08-2009	
		ES 2337239 T3 22-04-2010	
		HU 0400998 A2 28-09-2004	
		JP 2004536122 T 02-12-2004	
		KR 20080093077 A 17-10-2008	
		MX PA04000224 A 25-07-2005	
		NZ 530304 A 24-02-2006	
		PL 366590 A1 07-02-2005	
		PT 1392642 E 24-02-2010	
		RU 2309946 C2 10-11-2007	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/056042

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		SI 1392642 T1	30-04-2010
		US 2003203951 A1	30-10-2003
		US 2006199856 A1	07-09-2006
		ZA 200309887 A	20-07-2004
WO 0124785	A2 12-04-2001	AU 7622000 A	10-05-2001
		EP 1237546 A2	11-09-2002
		JP 2003510352 T	18-03-2003
WO 0040242	A2 13-07-2000	AU 2540000 A	24-07-2000
		DE 19860802 A1	26-10-2000
WO 2005018330	A1 03-03-2005	NONE	



No. 11-150236- -00000-0000

Fecha: 2011-11-04 16:59:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 159

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 ☐